

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

UNIVERSITÉ de BLIDA 1
Faculté de Technologie
Département du Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Génie des Polymères

Intitulé du mémoire

**Mise au point et caractérisation de systèmes polymériques
à libération modifiée**

Présenté par :

DERBANE Loubna

TAIBI Hanane

Encadrant :

Pr. A. HADJSADOUK

Co-encadrant :

Dr. F. GHERRAK

Année universitaire 2021/2022

LISTE DES ABREVIATIONS

- C** : Concentration
- CA** : Acétate de Cellulose
- CMC Na** : CarboxyMéthylCellulose de sodium
- Cp** : Comprimé
- DSC** : Calorimétrie Différentielle à balayage
- F** : Formulation
- HPMC** : Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose
- KBr** : Bromure de potassium
- MSR** : Modélisation en Surface de Réponse
- OMS** : Organisation Mondial de la Santé
- PHEMA** : Polyhydroxyethylmethacrylate
- PA** : Polyacrylamide
- PCL** : Polycaprolactone
- PEU** : PolyéthèreUrethane
- PEO** : Polyéthylène oxides
- PLA** : Polylactic acide
- PLS** : partial least squares
- PVA** : Polyvinyl alcool
- PVP** : PolyvinylPyrolidone
- Rpm** : rotation par minute
- SIF**: Simulated Intestinal Fluid
- SGF** : Simulated Gastric Fluid

REMERCIEMENTS

Au terme de la rédaction de ce mémoire, c'est un devoir agréable d'exprimer en quelques lignes la reconnaissance qu'on doit à tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à l'élaboration de ce travail, qu'ils trouvent nos respects et profondes gratitude.

Tout d'abord nous remercions « **ALLAH** » de nous avoir donné le courage et la volonté pour achever ce travail.

On remercie nos **chers parents** pour leurs soutiens et leurs prières.

On tient à remercier notre promoteur le professeur **HADJSADOK Abdelkader** pour son encadrement.

Un remerciement spécial et nos profondes gratitude à notre co-promotrice Madame **GHERRAK Fouzia**, pour sa disponibilité, son écoute, ses conseils avisés, son soutien, son expérience enrichissante et pour tout l'intérêt qu'elle nous a porté durant ces mois ; pour nous permettre de mieux cerner le travail à réaliser dans ce mémoire.

Par ailleurs on tient à remercier Monsieur **FETTAKA.M** le responsable de master académique en génie des polymères pour son soutien et sa motivation.

On adresse aussi nos sincères remerciements à tous les professeurs, aux membres du jury pour avoir bien voulu examiner et juger ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents et je remercie Allah de les
avoir protégés pour être témoin de ma réussite,

A mon frère, ma sœur et ma belle-sœur,

A ma meilleure amie ROMAÏSSA

A toute ma famille

A mon petit chat le chouchou de la maison RIO,

A toute la promotion de Génie des polymères,

A ceux qui me connaissent, et surtout qui m'aiment.

Avec mes profonds sentiments

Loubna

Dédicaces

J dédie ce travail à celle qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation et de ses dévouements

*A*ma chère mère

*A*celui qui est toujours été à mes coté pour me soutenir et m'encourager

*A*mon cher père

*A*mes frères : Imed, Lotfi, Abdelaziz, Rafik et Med Amine

*A*mes belle-sœur : Assia, Kheira et Sarah et leurs enfants

*A*tous mes amis et mes proches

*A*tous mes enseignants durant mon parcours

Hanane

ملخص

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو التحقيق في وظيفة الإطلاق المستمر (LP) للبوليمر الحيوي "اح البيض" "Albenen" ، بعد أن أثبت بالفعل وظائفه كعامل ربط في التركيبات الصيدلانية. تم تصميم نظامي LP ، الأول يتكون من تحضير الهلام ذو الأساس الزلالي للإعطاء عن طريق الفم ، HPMC K100 و HPMC K4000 الذي يحتوي على غليكلازيد كمكون نشط (AP) ؛ وفق منهجية تصميم التجارب. الثاني هو في شكل قرص مستدام الإطلاق يعتمد على غليكلازيد يحتوي على زلال كعامل مسبب لـ LP بهدف الامتناع عن استخدام درجتين من HPMC. وأظهرت النتائج أن: بالنسبة للنظام الأول ، فإن أفضل هلام هو تم الحصول عليها (إصدار $PA = 82.7\%$ لمدة 8 ساعات) بمتوسط كمية زلال ($\approx 10\%$) مرتبطة بكمية متوسطة من 6% (HPMC K4000) وكمية قصوى تبلغ ' HPMC 15% (K100). في النظام الثاني، تم الحصول على أقراص مكافئة حيويًا لـ Diamicron® من صيغة F3 باستخدام الزلال وحده كعامل مسؤول عن LP. تسمح هذه الأقراص بإفراز 88% من الجليكلازيد لمدة 8 ساعات. في ضوء هذه النتائج ، كان من الممكن إبراز وظيفة LP للألبوم نظرًا لخاصية الحساسية للأس الهيدروجيني.

الكلمات المفتاحية: اح البيض ، HPMC K100،HPMC K4000 ،غليكلازيد ، وظيفة الإطلاق المستمر، الريولوجيا ، تصميم التجارب .

RESUME

L'objectif principale de ce travail était l'investigation de la fonctionnalité de libération prolongée (LP) d'un biopolymère « Albumen », ayant déjà fait preuve de ses fonctionnalités d'agent liant dans des formules pharmaceutiques. Deux systèmes LP ont été conçus, le premier consiste en la préparation de gélées à administration orale à base d'albumen, HPMC K100 et HPMC K4000 contenant le gliclazide comme principe actif (PA) ; suivant la méthodologie des plans d'expérience. Le deuxième se présente sous forme de comprimé à libération prolongée à base de gliclazide contenant l'albumen comme agent responsable de LP en vue de l'abstention à l'utilisation de deux grades d'HPMC.. Les résultats ont montré que : pour le premier système le meilleur gel est obtenu (Libération de PA = 82,7 % pendant 8h) avec une quantité moyenne d'albumen ($\approx 10\%$) associé à une quantité moyenne d'HPMC K4000 ($\approx 6\%$) et une quantité maximale d'HPMC K100 ($\approx 15\%$). Dans le deuxième système des comprimés bio-équivalents au Diamicron ® ont été obtenus à partir de la formule F3 utilisant l'albumen seul comme agent responsable de LP. Ces comprimés permettent la libération de 88% de gliclazide pendant 8h. A la lumière de ces résultats on a pu mettre en évidence la fonctionnalité LP de l'albumen due à sa propriété de sensibilité au pH.

Mots clés : Albumen, HPMC K100, HPMC K4000, gliclazide, libération prolongée, rhéologie, plans d'expériences.

ABSTRACT

The main objective of this work was the investigation of the sustained release (SR) functionality of an "Albumen" biopolymer, having already demonstrated its functionalities as a binding agent in pharmaceutical formulations. Two SR systems have been designed; the first consists of the preparation of albumen-based jellies for oral administration, HPMC K100 and HPMC K4000 containing gliclazide as the active ingredient (AP); according to the design of experiments methodology. The second is in the form of an extended-release tablet based on gliclazide containing albumen as the causative agent of LP with a view to refraining from the use of two grades of HPMC. The results showed that: for the first system the best gel is obtained (Release of PA = 82.7% for 8h) with an average quantity of albumen ($\approx 10\%$) associated with an average quantity of HPMC K4000 ($\approx 6\%$) and a maximum quantity of HPMC K100 ($\approx 15\%$). In the second system, tablets bio-equivalent to Diamicon[®] were obtained from the F3 formula using albumen alone as the agent responsible for LP. These tablets allow the release of 88% of gliclazide for 8 hours. In the light of these results, it was possible to highlight the LP functionality of the albumen due to its property of sensitivity to pH.

Key words: Albumen, HPMC K100, HPMC K4000, sustained release, rheology, design of experiments.

TABLE DES MATIERES

RESUME

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE I **14**

PARTIE THEORIQUE **14**

I.1.1-	Types de formulation de la libération modifiée :.....	14
I.1.2.	Domaine d'application des formulations à libération prolongée :.....	16
I.1.3.	Comprimés à libération modifiée :.....	16
I.1.4.	Systèmes à libération modifiée par voie orale actuellement commercialisés.....	16
I.1.4.	Avantages des formulation orales à libération contrôlée	18
I.3.1.	Propriétés physico-chimiques du principe actif :.....	22
I.3.1.1.	Solubilité dans l'eau	22
I.3.1.2.	Coefficient de partage :.....	23
I.3.1.3.	Stabilité du principe actif :	24
I.4.1.	Hydratation du polymère	24
I.4.2.	Composition du polymère.....	24
I.4.3.	Viscosité du polymère	25
I.4.4.	Proportion de médicaments / polymères	25
I.4.5.	Polymère /interaction médicamenteuse :.....	25
I.4.6.	Dureté et densité des comprimés	26
I.4.7.	Effet des diluants.....	26
I.4.8.	Constante d'acidité (pKa	26
I.5.1.	Propriétés de l'albumen :	28
I.5.1.1.	Dénaturation :	28
I.5.1.2.	Gélation :.....	28
I.5.1.3.	Pouvoir moussant	29
I.5.2.	Fonctions et utilisations de l' albumen	29
I.5.2.1.	Liant et adhésif :	29
I.5.2.2.	Applications pharmaceutiques et médicales :.....	30
I.5.2.3.	Pouvoir antimicrobien :.....	30

CHAPITRE II	32
MATERIEL ET METHODES	32
II.2.1. Matières premières :	32
II.2.2 Appareillage	32
II.2.3 Méthodes	33
II.2.1. Méthode des plans d'expériences :	33
II.2.2. Protocole de préparation des gels	34
II.2.3. Caractérisation rhéologique	34
II. 2.4. Cinétique de libération du PA à partir des gels	35
II.3.1. Ecoulement du mélange final avant compression :	38
II.3.2 Test de tassement	38
II.3.3. Friabilité des comprimés	38
II.3.4. Dureté des comprimés	39
II.3.5. Caractérisation rhéologique	39
II.3.6. Cinétique de libération du PA à partir des comprimés :	39
CHAPITRE III	41
RESULTATS ET DISCUSSIONS	41
III.1.1. Caractérisation rhéologique :	41
III.1.2. Cinétique de libération du PA à partir des gels :	44
III.1.3. Modélisation en surface de réponse :	45
III.2.1. Ecoulement et tassement du mélange final	52
III.2.2 Friabilité des comprimés	53
III.2.3 Dureté des comprimés	53
III.3.4. Libération du PA à partir des comprimés :	54
III.3.4.1. Aspect des comprimés après 8 heures de dissolution :	54
III.3.4.2. Cinétique de libération du PA à partir des comprimés :	55
III.3.4. Caractérisation rhéologique de la matrice après 8h de dissolution :	57
CONCLUSION	59
ANNEXE	63

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : Les différents profils de libération des PAs des formes solides à administration orale [.....]	15
Figure I.2 : Représentation schématique de système (a) matriciel, (b) réservoir.	17
Figure I.3 : Structure chimique de l'HPMC	20
Figure I.4 : Les quatre niveaux de structure protéique de l'albumen.....	27
Figure II.1 : Rhéomètre ANTON PAAR PHYSICA RHEOLAB MCR 302	35
Figure II.2 : Procédé de fabrication des comprimés.	37
Figure III.1 : Courbe d'écoulement typique de l'essai E01 ajustée par le modèle de Carreau-Yassuda, T=20°C.....	42
Figure III.2 : Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E06, en fonction de la déformation. Courbe bleue T=20°C, Courbe rouge T=37°C.	43
Figure III.3 : Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E07, en fonction de la déformation. Courbe bleue T=20°C, Courbe rouge T=37°C	43
Figure III.4 : Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E14, en fonction de la déformation. Courbe bleue T=20°C, Courbe rouge T=37°C.	44
Figure III.5 : courbe d'étalonnage du gliclazide dans les deux milieux SGF et SIF à $\lambda=226$ et 290 nm.	45
Figure III.6 : Profils de libération d'un essai typique du plan d'expérience E11, 2h SGF et 6h SIF, T=37°C.....	45
Figure III.7 : Histogramme illustrant les valeurs des quatre indicateurs de la qualité au sens statistique des quatre modèles MSR.	47
Figure III.8 : Courbe Iso-réponse de l'évolution de la viscosité au taux de cisaillement nul en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000. Niveau HPMC K100 maximal.....	48
Figure III.9 : Courbe Iso-réponse de l'évolution du module de conservation (G') des gels préparés avant introduction dans le SGF, en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000. Niveau HPMC K100 maximal.	49

Figure III.10: Courbe Iso-réponse de l'évolution du module de conservation (G') des gels préparés après 8H dans le SGF, en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000. Niveau HPMC K100 maximal	50
Figure III.11: Courbe Iso-réponse du temps permettant d'atteindre un taux de libération maximale du Gliclazide à partir des gels, en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000. Niveau HPMC K100 maximal.	51
Figure III.12 : Courbe Iso-réponse du taux de libération maximale du Gliclazide à partir des gels, en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000. Niveau HPMC K100 maximal.	52
Figure III.13 : Aspect des quatre formules obtenues avant et après 8 heures de dissolution.	55
Figure III.14 : Profils de libération du PA à partir des différents comprimés formulés à base d'albumen en comparaison avec le princeps Diamicon ®, 2h SGF et 6h SIF, T=37°C.	56
Figure III.15 : Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' , des formules F1, F2, F3, F4, Diamicon ® et HPMC K4000 à 10% (m/v), T=37°C.	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : classification des différents polymères rentrant dans la formulation. de systèmes à libération contrôlée [13].	Error! Bookmark not defined.
Tableau I.2 : Activité antimicrobiennes dans l'albumen	31
Tableau II.1: Matrice d'expériences	34
Tableau II.2 : Formule qualitative et quantitative des 4 essais comprimés de gliclazide. .	38
Tableau III.1 : Matrice d'expériences du plan Box behnken des valeurs des réponses en fonction du numéro de l'essai.	46
Tableau III.2 : Résultats du test de tassement	53
Tableau III.3 : résultats du test de tassement	53
Tableau III.4 : résultats du test de dureté.....	54
Tableau III.5 : Exemple du calcul des facteurs f1 et f2.....	57

Tableau III.6 : Résultat des facteurs de similarité (f2) et de différence (f1) des quatre formules.	57
---	----

INTRODUCTION GENERALE

Les formules dites à libération modifiée présentes sur le marché, spécifiquement les comprimés, doivent leurs vertus à des excipients permettant une libération contrôlée du principe actif en fonction du temps, c'est-à-dire qu'il se diffuse plus lentement à travers de la matrice du comprimé et donc il entraîne une absorbance graduelle dans l'organisme. La majorité de ses excipients utilisés sont de nature chimique qui comporte dans leur composition des solvants et des résidus nocifs pour l'organisme du patient à long terme. Le remplacement d'un de ses excipients chimiques par un naturelle pourra réduire ce risque.

L'Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) est le polymère le plus couramment utilisé et disponible en différents grades pour préparer une formulation de comprimé oral à libération contrôlée. Il se compose d'unités polymères reliées entre elles, qui retiennent l'eau, agissant ainsi comme un excellent polymère hydrophile formant un gel[9]. Il gonfle, se dilate au contact de l'eau et libère le médicament de manière prédéterminée au début, puis forme un gel visqueux pour contrôler la libération.

Le Gliclazide et la substance active de médicament antidiabétique orale, qui appartient à la famille des sulfamides hypoglycémiantes. Il permet de diminuer l'excès de sucre dans le sang en favorisant la sécrétion de l'insuline. Il est utilisé dans le traitement du diabète de type 2 lorsque les mesures hygiéno-diététiques (régime alimentaire, exercice physique, perte de poids) sont insuffisantes pour contrôler la glycémie. Les comprimés à base de gliclazides disponibles sur le marché sont formulés avec deux différents grades de HPMC (K100 et K4000) présentent des problèmes d'homogénéité et donc de dissolution.

L'albumen est considéré parmi les premières sources de protéines qui font partie de familles des polysaccharides[21]. L'albumen représente une valeur nutritionnelle de haute qualité, et ses caractéristiques de transformation telles que l'émulsification, la formation de mousse et la gélification jouent un rôle important dans la transformation des aliments pour donner au produit des caractéristiques de texture et de saveur spécifiques. Il possède les propriétés d'un agent liant pharmaceutique et nous pensons que l'albumen représente un candidat idéal pour substituer l'HPMC dans les comprimés à base de Gliclazide.

Ce travail se base sur l'étude d'un bio polymère en vue de son utilisation autant qu'excipient pour une libération prolongée (LP) pharmaceutiques. L'objectif de notre

travail est d'étudier et de mettre en évidence la fonctionnalité LP de notre bio polymère sur des systèmes à base de gliclazide afin de remplacer un excipient pharmaceutique de nature chimique couramment utilisé dans les industries pharmaceutiques par la mise en forme de deux systèmes.

Le premier système se présente sous forme de gelée à administration orale à base d'un ternaire composé de : l'albumen, de l'HPMC K100 et HPMC K4000. Les essais ont été planifiés suivant la méthodologie des plans d'expériences.

Le deuxième système se présente sous forme de comprimés proposés comme générique du princeps Diamecron ®. Ces comprimés sont basés sur l'utilisation de l'albumen comme liant et agent responsable sur la libération contrôlée du principe actif, est obtenu par compression direct, et fait objet de de contrôles physicochimiques et pharmaco-techniques afin d'évaluer les résultats obtenus dans des différents formules, ce travail est complété par une étude de dissolution comparative avec le princeps.

Nous avons scindé ce travail en deux parties, la première est réservée à un aperçu bibliographique des différents types de la libération modifiée, et une présentation de bio-polymère utilisé avec ses propriétés et son utilisation dans les différents domaines.

La deuxième partie du travail est consacrée à l'étude expérimentale, une présentation de différentes techniques, matériels et méthodes utilisées pendant l'expérimentation. Enfin les principaux résultats trouvés à la fin d'expérience sont discutés et interprétés.

Finalement nous avons clôturer le travail par une conclusion générale qui revoit les points essentiels de notre expérience avec une synthèse des résultats essentiels obtenus et des perspectives.

CHAPITRE I

PARTIE THEORIQUE

I.1. La libération modifiée des substances actives :

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité dans un temps court permettant un soulagement rapide du malade. Dans ce cas, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie.

Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou modifiée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. Dans ce but, les formes à libération modifiée ont été développées.

Les formes à libération modifiées sont développées à partir d'excipients particuliers qui permettent l'aboutissement et le développement de nouvelles formes pharmaceutiques capables d'assurer aux médicaments une meilleure maîtrise de la vitesse de libération du principe actif à partir de son support galénique puis de la maîtrise de sa distribution dans l'organisme. Cela lui confère l'un ou les deux aspects de contrôle de la libération et/ou de la spécificité du site d'action[1]. Dans cette partie nous abordons les systèmes à libération modifiée par voie orale.

I.1.1- Types de formulation de la libération modifiée :

Des classifications séparent la formulation à libération modifiée en formulations [2] :

- **Libération accélérée :**

La libération peut être accélérer en augmentant la vitesse de désagrégation, comme les comprimés effervescentes, soluble, dispersible ou orodispersible. Une libération accélérer permet une absorption sans délai de Principe Actif (PA) et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse, de permettre une administration par sonde naso-gastrique avec une dissolution avant l'administration et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique.

- **Libération prolongée :**

La libération peut être prolongée en retenant le PA au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir laquelle le PA sera libéré lentement. La libération du PA de la forme galénique peut être plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue.

- **La libération retardée :**

Ces formulations appelées aussi « formes retard » peuvent être retardées dans le temps ou l'espace par rapport la libération immédiate. Elles permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnant tel que le pH ou les enzymes du haut tractus gastro-intestinal ou de protéger les muqueuses intestinales de PA. Elles peuvent également différer la libération pour réduire le nombre de prise médicamenteuse hebdomadaires.

- **La libération séquentielle :**

La libération du PA peut être séquentielle ou répétée, ce système comprend les comprimés multicouches et les comprimés matriciels et réservoirs. Les comprimés multicouches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du PA. Le système complexe matriciel ou réservoir représente un comprimé contenant des mini granules enrobés par exemple.

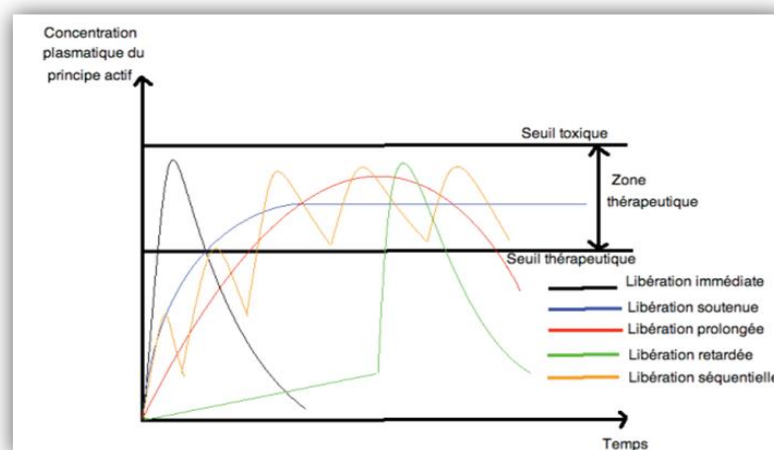


Figure I.1 : Les différents profils de libération des PAs des formes solides à administration orale [3].

I.1.2. Domaine d'application des formulations à libération prolongée :

Comme cité précédemment les principes actifs n'ont pas tous un intérêt à être libérés de façon prolongée, cependant :

- Les molécules avec un temps de demi-vie plasmatique supérieur à 8h n'ont aucun intérêt à être incorporées dans une forme à libération prolongée car elles sont présentes dans l'organisme durant une période suffisante pour entraîner naturellement une action prolongée ;
- Les PA faiblement solubles dans l'eau : une faible solubilité freine le processus de dissolution, et par conséquent, l'absorption du PA ;
- Les molécules présentant un premier passage hépatique saturable verront leur biodisponibilité diminuer ;
- Les PA dont la stabilité est fortement dépendante du pH, des réactions enzymatiques et de la flore microbienne ;
- Les PA nécessitant un dosage important sont considérés comme de mauvais candidats pour la libération prolongée ;
- Lorsqu'il n'existe pas de relation entre la concentration plasmatique en PA et son effet thérapeutique[4].

I.1.3. Comprimés à libération modifiée :

La pharmacopée européenne définit les comprimés à libération modifiée comme « des comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux. Ou par des procédés particuliers, ou les deux visant à modifier : la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou les substances actives[4]. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, libération retardée ou libération séquentielle » [5].

I.1.4. Systèmes à libération modifiée par voie orale actuellement commercialisés [6] :

Les progrès de la technologie de libération contrôlée par voie orale sont attribués au développement de nouveaux polymères biocompatibles et de machines qui permettent la préparation de formes posologiques de conception nouvelle de manière

- Les résines échangeuses d'ions qui permettent une libération du PA dépendant de la force ionique et du pH du site d'administration.
- Les systèmes de formation in-situ dont le principe est une solution aqueuse de polymère contenant le PA sous forme dispersée ou dissoute, forme un gel en contact avec le fluide biologique dû soit à un changement de pH ou à une interaction ionique.
- Les systèmes multi particulaires : les mini granules peuvent être enrobées de polymères limitant la vitesse ou compressées en comprimés pour obtenir une libération lente, une libération ciblée ou des profils de libération contrôlée.
- L'extrusion en fusion consistant en un mélange de PA avec des cires ou des polymères retardant sa solubilisation.

Bien que plusieurs technologies pour la production de systèmes micro particulaires aient été conçues, jusqu'à présent, les technologies courantes sont encore basées sur le séchage par pulvérisation, la sophronisation et la technologie de pelliculage. Les références des manuels mentionnent des dispositifs de type réservoir ; cependant, en raison des obstacles techniques à la reproductibilité de la fabrication et du manque de sécurité et d'efficacité, les véritables dispositifs à réservoir n'ont pas encore réussi.

I.1.4. Avantages des formulations orales à libération contrôlée[7]:

Ce type d'administration de médicaments présente de nombreux avantages par rapport aux formes posologiques :

- Prolonger la durée d'action du médicament ;
- Réduire la fréquence de dosage ;
- Réduire les effets indésirables ;
- Minimiser les fluctuations du taux plasmatique ;
- Meilleure contrôle de la concentration des médicaments thérapeutiques ;
- Amélioration de la biodisponibilité de certains médicaments ;
- Augmenter la stabilité en protégeant le médicament de l'hydrolyse ou d'autres changements dérivés dans le tractus gastro-intestinal ;
- Une fabrication rentable est possible, car le nombre de doses est réduit.

I.1.5. Inconvénients des formulations orales à libération contrôlée[8]:

Comme d'autres formulations, les formes à libération contrôlée présentent également plusieurs inconvénients comme :

- Un équipement coûteux et des ingrédients inertes sont nécessaires pour certaines formulations ;
- Le taux de libération du médicament peut être modifié par la nourriture et le temps de transit gastrique ; par conséquent, des différences peuvent survenir dans le taux de libération entre les doses ;
- Si les formulations sont broyées ou mâchées, il peut perdre les caractéristiques de « libération lente » et posséder une toxicité ;
- Les caractéristiques de dissolution doivent permettre la libération contrôlée du médicament, en soulignant l'importance pour la sélection correcte des polymères en fonction de leurs propriétés physiques, mécaniques et pharmacocinétiques [9];
- Le mécanisme de libération des formes matricielles de premier ordre provoqué par la modification de la surface et de la longueur du chemin de diffusion du médicament avec le temps. Cet inconvénient a été résolu par les systèmes de délivrance osmotique, qui maintiennent une libération de médicament d'ordre zéro indépendamment du pH et de l'hydrodynamique du tractus gastro-intestinal

I.2. Polymères entrant dans la formulation de systèmes à libération prolongée :

Il existe un certain nombre de polymères qui peuvent être utilisés pour formuler des systèmes à libération prolongée en fonction des propriétés physicochimiques de la substance médicamenteuse à incorporer et du profil de libération du médicament requis. Les polymères les plus utilisés sont décrit brièvement dans les paragraphes suivants et classés dans le tableau (1.1):

- **Hydroxypropylméthyle cellulose (HPMC) :**

L'HPMC est un dérivé non ionique de l'éther de cellulose (figur1.3) il est stable sur un pH de 3,0 à 11. L'HPMC est un polymère semi-synthétique. Il est utilisé comme premier choix pour la formulation d'hydrophiles systèmes matriciels car ils fournissent un mécanisme robuste pour libération contrôlée de médicaments et choix de la viscosité. Les matrices contenant HPMC ne sont pas affectées par le pH du liquide. Les meilleures degrés

à utiliser pour les formulations à libération prolongée sont K4M et K100M en raison de leur résistance élevée à la traction[9, 10].

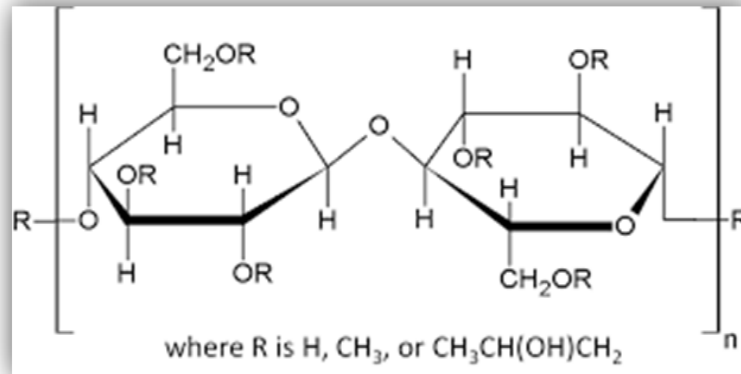


Figure I.3 : Structure chimique de l'HPMC

- **Carboxyméthylcellulose de sodium (CMC Na) :**

Il s'agit d'un dérivé de cellulose ionique polyelectrolyte qui est sensible aux changements de pH[11].

L'influence du CMC Na sur la libération de médicaments a été étudiée par de nombreuses personnes. L'érosion du gel s'est avérée être l'une des principaux mécanismes par lesquels ce polymère libère du médicament [12, 13].

- **Alginate :**

Les alginates se trouvent dans les algues marines brunes et sont des polymères naturels utilisés dans divers domaines tels que l'industrie alimentaire les utilisait comme épaississants et dans l'industrie pharmaceutique ils sont utilisés dans les comprimés fabrication sous forme de liants et désintégration des comprimés. Les alginates ont été utilisés dans des formulations à libération contrôlée en raison de sa capacité à former un gel lors de l'hydratation.

I.3. Facteurs à prendre en compte pour la formulation d'une forme à libération modifiée :

Le choix d'une formulation ne se fera donc qu'après avoir pris connaissance des principales propriétés intrinsèques du principe actif considéré pouvant être classés de la façon suivante :

- **Propriétés physico-chimiques** : solubilité dans l'eau, coefficient de partage, stabilité, pKa, poids moléculaire, polymorphisme ;
- **Paramètres biologiques** : liaison aux protéines, dose active, absorption, métabolisme, distribution, durée d'action (laquelle est fonction de la vitesse d'élimination), effets secondaires. L'état physiologique et pathologique des patients tout comme le rythme circadien devra également être pris en considération [14].

I.3.1. Propriétés physico-chimiques du principe actif :

I.3.1.1. Solubilité dans l'eau :

D'après la loi de Noyes et Whitney, la vitesse de dissolution d'une substance est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution. Or, la vitesse de dissolution constitue très souvent la phase limitant de l'absorption du principe actif, particularité qui est mise à profit pour prolonger sa durée d'action. La solubilité du principe actif joue donc, à ce niveau, un rôle important. Dans tous les systèmes mettant en jeu un mécanisme de diffusion pour libérer le principe actif (matrices non érodables, formes à enrobage barrière), l'élément « clé » du processus de libération est la concentration en principe actif dissous [14]. Dans ces conditions, une libération satisfaisante ne peut être obtenue avec des substances peu solubles. Toutefois, une solution peut être envisagée à ce problème en recherchant des conditions d'amélioration de la solubilité du principe actif. Cet effet a notamment été exploité, par exemple, en incluant dans un support cellulosique, un complexe polyvinylpyrrolidone-drotavérine, complexe qui augmente fortement la solubilité du principe actif en milieu intestinal. De même, on a pu programmer la libération de la vincamine, pourtant très peu soluble aux pH physiologiques intestinaux, en améliorant sa solubilité par création d'un micro-environnement acide à l'intérieur d'une matrice hydrophile. C'est un procédé qui peut s'avérer particulièrement utile pour les substances médicamenteuses dont la solubilité se réduit en milieu intestinal sous l'effet de l'élévation progressive du pH. Lorsqu'on ne peut pas améliorer la

dissolution du principe actif par une méthode appropriée, on se trouve donc dans une impasse avec les formes mettant en jeu un mécanisme de diffusion. Ainsi, faut-il orienter la formulation de la forme à libération prolongée vers d'autres types de préparations, comme par exemple une matrice érodable ou une forme à enrobage désintégrable. Une dépendance nette de la solubilité du principe actif vis-à-vis du pH, dans la gamme physiologique, constitue toujours une source de difficultés lors du développement de formes à libération prolongée. Si la substance est très peu soluble en milieu acide et qu'elle est incorporée dans une matrice indéformable, son temps d'apparition dans le sang sera largement dépendant de la durée de rétention de la forme en milieu gastrique. Cette durée, très variable, risque de rendre aléatoire le contrôle rigoureux de l'intervalle de temps entre les administrations successives. Si c'est en milieu intestinal que la substance présente une solubilité très faible, le risque d'une biodisponibilité médiocre est accru. Dans ce cas, il existe deux alternatives : augmenter la solubilité par un moyen approprié ou recourir au développement d'une forme bioadhésive gastrique, si la dissolution en milieu gastrique est plus favorable [15].

I.3.1.2. Coefficient de partage :

Chacun sait que le coefficient de partage entre l'huile et l'eau (H/E) d'un principe actif est l'un des paramètres importants qui régit sa pénétration à travers les membranes biologiques. Il influence donc l'absorption, la distribution et l'élimination du médicament. Outre cet aspect, son rôle s'exerce également au niveau de la cinétique de libération de la substance active à partir de certaines formes galéniques. Les coefficients de partage H/E, particulièrement élevés de différents esters d'hormones, favorisent notamment leur rétention dans l'huile et ralentissent leur diffusion vers le milieu aqueux. Cet effet est partiellement responsable de la prolongation de durée d'action subséquente à l'administration de ces esters en injectables huileux. Dans le cas de formes orales où la libération du principe actif inclut un processus de diffusion à travers des matières grasses (matrice hydrophobe, enrobages digestibles), l'affinité de la molécule pour une phase hydrophile ou hydrophobe est une propriété importante. Elles doivent être suffisantes pour favoriser la diffusion dans la matrice ou le film hydrophobe. Un coefficient de partage trop élevé pourrait par contre, provoquer une rétention du principe actif dans la forme [22, 23].

I.3.1.3. Stabilité du principe actif :

Certains principes actifs subissent une dégradation plus ou moins importante dans l'estomac ou l'intestin sous l'action du pH environnant ou des enzymes. Si l'on excepte les processus saturables, nombre de ces dégradations sont directement proportionnelles à la quantité de principe actif dissous dans le milieu [22]. En ne libérant que progressivement le principe actif tout au long de son parcours dans le tube digestif, les formes à libération prolongée n'exposent qu'une faible partie du principe actif à une dégradation éventuelle [24].

I.4. Facteurs affectant le choix des polymères dans le système à libération contrôlée [16-18]

Divers facteurs pourraient être pris en compte pour le mécanisme de libération de médicament à partir de matrices hydrophiles. Ces facteurs comprennent ; géométrie de la matrice, taille des particules de polymères, taux de gonflement de la matrice (qui dépend du type de polymère et contrôle les coefficients de diffusion de l'eau et du médicament), concentration en polymère et en médicament, longueur de chaîne et degré de substitution sur HPMC ainsi que les caractéristiques du médicament.

L'étude de la libération de médicament à partir des matrices hydrophiles nécessite la connaissance des propriétés et de l'interaction des polymères utilisés comme liant.

I.4.1. Hydratation du polymère :

La dissolution d'un polymère comprend l'absorption/adsorption d'eau dans un endroit plus accessible, l'enlèvement de la liaison polymère-polymère avec la formation simultanée de la liaison eau-polymère, la séparation de la chaîne polymère, le gonflement et enfin la dispersion de la chaîne polymère dans la dissolution moyen. Le polymère Methocel K, du fait de sa faible teneur en groupements méthoxy, s'hydrate rapidement, ce qui justifie son application dans les matrices à libération contrôlée. Une fraction plus grande de HPMC peut s'hydrater plus rapidement qu'une fraction plus petite. Les premières minutes d'hydratation sont les plus importantes car elles correspondent au moment où le gel protecteur se forme autour des matrices contenant de l'HPMC.

I.4.2. Composition du polymère :

La composition complexe de l'éther de cellulose polymère précède plusieurs réactions, sous forme de groupes hydroxyle, qui peuvent réagir de manière covalente avec de nombreuses espèces. A la fois mono et poly fonctionnels, afin de stabiliser et

d'insolubiliser leur structure. L'interaction intermoléculaire comprend la formation d'acétal avec des aldéhydes non fonctionnels, la formation d'héméacétal ou d'acétal avec du dialdéhyde, la formation d'une liaison éther ou méthylène avec un réactif contenant des groupes méthyle et la formation de liaisons éther avec des époxydes, des dérivés d'éthylène imines, des dérivés d'éthylène imine, les sulfones et les composés chlorés labiles.

I.4.3. Viscosité du polymère :

Avec l'éther de cellulose, la viscosité du polymère est utilisée comme indication du poids de la matrice.

L'augmentation du poids moléculaire ou de la viscosité des polymères dans la formulation de la matrice augmente la viscosité de la couche de gel et ralentit ainsi la dissolution du médicament. De plus, la dilution et l'érosion plus importantes contrôlent ainsi la dissolution du médicament. La viscosité de l'agent gélifiant retarde ou accélère le processus initial d'hydratation (sans modifier la vitesse de libération). Les travaux appliquant la DSC (calorimétrie différentielle à balayage) permettent de conclure que la température affecte l'hydratation de l'HPMC.

Avec l'augmentation de la température du gel, l'HPMC perd l'eau d'hydratation mise en jachère par diminution de viscosité.

I.4.4. Proportion de médicaments / polymères :

Les études réalisées par Salomen, E. Docker a démontré que l'augmentation du taux de libération pour une quantité inférieure de HPMC avec un médicament légèrement soluble, la proportion dépend de la consistance du gel, car elle est affectée par la proportion de gel.

I.4.5. Polymère /interaction médicamenteuse :

L'évaluation du profil de concentration en eau a été calculé à partir de matrices HPMC avec différents poids moléculaires.

L'analyse thermique du polymère d'éther de cellulose a démontré que l'interaction médicament-polymère se produit au niveau de la couche de gel hydraté autour du comprimé matriciel et est partiellement responsable de la modulation de la libération du médicament.

Ford et al ont développé des études utilisant des médicaments hydrosolubles (chlorhydrate de prométhazine) pour évaluer l'effet de la température sur la libération de médicament à partir de matrices à plusieurs degrés de viscosité et de HPMC K15M, la

libération de médicament diminue avec l'augmentation de la teneur en HPMC et l'augmentation de la température entraîne une augmentation dans le taux de libération.

I.4.6. Dureté et densité des comprimés :

La dureté des comprimés n'a pas montré de différence marquée, telle qu'évaluée par une méthode *in vitro*. Ladipus et al ont utilisé des forces de compression et n'ont observé aucune différence significative dans les modèles de libération de médicament à partir de comprimés de densités différentes.

I.4.7. Effet des diluants :

L'inclusion de diluants solubles dans l'eau (lactose) et de diluants insolubles dans l'eau (phosphate de calcium tribasique) dans les comprimés matriciels a montré une divergence dans le profil de libération du médicament, en raison de la différence de solubilité des diluants et de leur effet ultérieur sur le facteur de tortuosité. Lorsque les diluants solubles dans l'eau se dissolvent, ils diffusent vers l'extérieur et diminuent la tortuosité du chemin de diffusion du médicament. Mais le phosphate tricalcique ne diffuse pas vers l'extérieur, mais est plutôt piégé dans la matrice et provoquer une augmentation de la libération du médicament par le fait que sa présence diminue nécessairement la concentration de gomme.

I.4.8. Constante d'acidité (pKa) :

Dans l'hypothèse où seule la fraction non ionisée du principe actif est absorbable, l'incidence du pKa de la substance sera particulièrement complexe dans le cas des formes à libération prolongée destinée à la voie orale, le pH s'élevant progressivement dans le tube digestif. En effet, lorsqu'on souhaite établir une vitesse constante d'absorption pendant plusieurs heures, il faudra alors que la forme galénique libère le principe actif à une vitesse telle que sa fraction non ionisée soit constante au niveau des sites successifs d'absorption, ce qui est pratiquement irréalisable. Ainsi, les acides forts et les bases fortes sont sources de problèmes majeurs.

I.5. Généralités sur l'albumen :

Les œufs sont considérés par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme la protéine de référence dans le monde, à laquelle toutes les autres protéines sont comparées[19].

Les protéines sont des polymères d'acides aminés qui sont liés par une liaison amide substituée nommée liaison peptidique. Il y a 20 acides aminés différents qui composent les Protéines. Il y a quatre niveaux de structure protéique, définies comme des structures Primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires (figure 1.4). La structure primaire d'une Protéine est la séquence d'acides aminés du polypeptide, elle est très importante en ce qu'elle détermine la conformation subséquente de la protéine et comment cette protéine se replie dans sa structure tridimensionnelle unique, et finalement la fonction de cette protéine

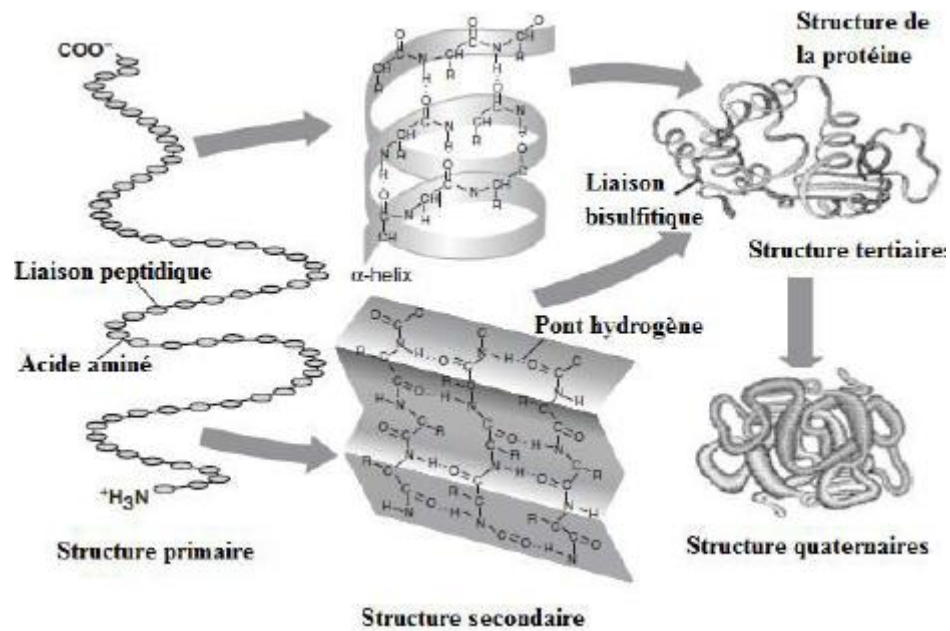


Figure I.4 : Les quatre niveaux de structure protéique de l'albumen. [38]

Dans un œuf la partie la plus riche en protéines (60%) est le blanc d'œuf connu aussi sous le nom de l'albumen[20]. Il est composé principalement d'eau (88%) et de protéine (11%), le reste est composé de glucides, de minéraux, et de traces de lipides (1%). Les ovalbumines (54%), les ovotransferrines (12%), les ovomucoïdes (11%), les lysozymes (3,5%) et l'ovomucines (3,5%) sont considérés comme les principales protéines et l'avidité (0,05%), les cystatines (0,05%), les ovomacroglobulines(0,5%), les ovoflavoproteins (0,8%), les ovoglycoproteines (1,0%) et les ovoinhibitor (1,5%) sont les protéines mineures trouvées dans le blanc d'œuf. Ces protéines sont reconnues pour leur importance fonctionnelle. Chaque protéine a de nombreuses propriétés fonctionnelles et peut être séparée du blanc d'œuf en utilisant diverses méthodes [21].

I.5.1. Propriétés de l'albumen :

I.5.1.1. Dénaturation :

La dénaturation des protéines se réfère à des changements dans la structure secondaire et tertiaire de la protéine. La structure primaire (la séquence d'acides aminés) d'une protéine reste inchangée. La dénaturation déroule la protéine d'un état natif bien défini (dans des conditions physiologiques) dans une forme aléatoire dépliée dans des conditions non physiologiques. Cette modification peut être réversible ou non[20]. Elle se produit quand une molécule de protéine (forme hélicoïdale) se déploie, changeant sa nature (ainsi le mot dénaturant). Il s'agit d'un changement irréversible dans le pliage et la forme spécifiques qu'une protéine a dans l'espace. La dénaturation de la protéine se produit en raison de la chaleur, de l'action mécanique comme le battement, ou par un pH acide[19].

I.5.1.2. Gélation :

Les protéines forment des gels par la polymérisation ordonnée des molécules fournissant un réseau tridimensionnel, et ce processus se produit par la transformation du liquide visqueux dans une matrice viscoélastique. Le gel est une forme intermédiaire entre solide et liquide. C'est la réticulation entre les molécules polymériques qui font un réseau intermoléculaire dans un milieu liquide. Ce réseau conserve l'eau, évitant les pertes[22].

L'ovalbumine et l'ovotransferrine sont les principaux contributeurs à la gélation thermique du blanc d'œuf. L'ovalbumine peut établir des liaisons covalentes avec d'autres protéines dans l'albumen par des échanges de liaisons thiol/disulfure ou thiol oxydation.

L'ovotransferrine est généralement considérée à la fois comme l'initiateur de la gélification et enfin, aussi comme un facteur limitant dans la pasteurisation du blanc d'œuf[23]

Cette gélation a été principalement décrite comme un processus en deux étapes :

1. la première étape implique des changements dans la conformation (généralement induite par la chaleur) ou la dénaturation partielle de la molécule protéique. Avec la dénaturation, la vitesse de dispersion augmente en raison de l'augmentation des dimensions moléculaires causées par le dépliage des molécules protéiques. Dans cette dispersion protéique, les premières caractéristiques d'un solide élastique apparaissent.

2. La deuxième étape, est une association progressive où des agrégations de molécules de protéines dénaturées conduisent à une augmentation exponentielle de la viscosité et à la

formation d'un réseau continu. Cette étape du processus est plus lente par rapport à la première [22].

Les propriétés rhéologiques des gels de blanc d'œuf sont semblables à d'autres gels protéiques, avec une augmentation de la concentration de protéines, la dureté du gel et le stress de cisaillement augmentent [24].

I.5.1.3. Pouvoir moussant :

Les mousses représentent des systèmes colloïdaux dans lesquels des bulles d'air sont dispersées dans une phase continue liquide ou solide [25]. Par l'application des forces mécaniques (par le mélangeur ou l'appareil à fouetter) ou par le gaz de barbotage à travers la solution de blanc d'œuf, les protéines entrent en contact avec l'interface air-eau, et commencent à se déplier. L'albumen tend à exposer ses groupes hydrophobes à la phase d'air, tandis que leur partie hydrophile reste en contact avec la phase liquide (eau). Le film formé à l'interface air-eau piège l'air pour former des bulles, et une mousse stable se forme. Les meilleurs agents moussants présents dans l'industrie alimentaire sont des protéines dérivées des aliments, en particulier les protéines de blanc d'œuf. La légèreté des gâteaux d'éponge, les omelettes mousseuses, la meringue, les souffles, et les mousses peuvent être attribuées aux propriétés moussantes du blanc d'œuf[20].

I.5.2. Fonctions et utilisations de l'albumen :

I.5.2.1. Liant et adhésif :

Grace au pouvoir liant du blanc d'œuf, il est fréquemment utilisé dans le domaine agroalimentaire pour agglomérer des différents types de grains ou des poudres alimentaires, il est aussi ajouté comme agent liant dans des préparations de pâtes et de viandes, vu son pouvoir coagulant et agglomérant [26].

Le pouvoir liant du blanc d'œuf est exploité aussi dans les domaines de la construction et de la peinture, où le grand architecte Minir Sinan l'a utilisé comme matériau liant dans la construction de la plateforme de la mosquée de Souleymane. Le blanc d'œuf mélangé à la chaux durcit dans le temps forme un matériau très fort. Ce matériau est appelé « lisier de Khorasan ».

Lorsque la chaux interagit avec les protéines du blanc d'œuf, il forme un réticule entre les chaînes de protéines. Ce qui donne un matériau dur au fil du temps. Les murs des plaissant été peints avec ce matériau[27].

I.5.2.2. Applications pharmaceutiques et médicales :

Les protéines du blanc d'œuf ont montré une grande activité thérapeutique, où L'ovotransferrine peut lier avec le fer et le libérer facilement à $\text{pH} < 4,5$. Par conséquent, il Peut constituer une excellente source de supplément en fer. IBRAHIM et KIYONO [28]ont rapporté que l'ovotransferrine peut subir un clivage automatique lié au thiol et produire des produits partiellement hydrolysés avec des effets anticancéreux très forts contre les cellules cancéreuses du côlon et du sein. Le lysozyme agit comme agent de modulation et de stimulation immunitaire et a la capacité de supprimer les cellules tumorales. Par conséquent, le lysozyme peut être utilisé comme agent anticancéreux. L'ovomucine est également signalée pour avoir une activité antitumorale et des effets antiviraux[29]. Il a été rapporté que l'ovomucoïde a un ligand biospécifique, qui peut être utilisé comme agent de délivrance de médicaments[21].

Les structures protéiques agrégées à la nano et à la micro échelle ont montré un grand potentiel d'encapsulation des substances bioactives. Récemment, il y a eu un intérêt significatif pour l'étude des nanoparticules de protéine, car leur petite taille et leur faible dispersion permettent leur utilisation dans des suspensions[30]. En outre, leur surface de contact élevée provoque une grande efficacité d'encapsulation et d'absorption. Diverses protéines ont été employées comme agents encapsulant pour des molécules bioactives, notamment les protéines de blanc d'œuf[20].

I.5.2.3. Pouvoir antimicrobien :

L'albumen est constitué de plusieurs protéines dotées d'un pouvoir antimicrobien, cela est dû à la grande variation des viscosités et des valeurs de pH des différentes protéines qui le compose [31]ceci permet au blanc d'œuf de participer au développement embryonnaire en fournissant la protection antimicrobienne qui inhibent la prolifération bactérienne [32] le tableau ci-dessous résume les activités antimicrobiennes des protéines de l'albumen:

Tableau I.2 : Activité antimicrobiennes dans l'albumen [31].

Protéines	Mode d'action
Lysozyme	Hydrolyse de la liaison (1-4) glycosurique de la membrane bactérienne
Ovotransferrine	Chélate les cations métalliques, les rendant inaccessibles aux microorganismes
Avidine	Se lie avec la biotine pour la rendre non disponible aux bactéries
Ovomucoïde	Inhibe la trypsine
Cystéine	Inhibe la papaine, la bromélaïne et la ficine

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

II.1. Introduction :

Dans ce chapitre, nous évoquer en premier temps la méthodologie expérimentale employée en vue l'obtention et la formulation de nos deux systèmes ayant, les deux, comme objectif principal la propriété de libération prolongée de Gliclazide. Ensuite , nous allons décrire les différentes méthodes de caractérisation et analyses effectuées sur les gelées et comprimés formulés.

II.2. Matériel :

II.2.1. Matières premières :

L'Albumen à l'état lyophilisé a été obtenu auprès de la société BULK POWDER (Royaume uni), et est composé essentiellement de : ovalbumine (54%), ovotransferrine (12%), ovomucoïde (11%), ovomucine (3,5%) et lysozyme(3,5 %). La poudre est de couleur blanche a jaune très clair, son pH en 1% de solution (m/m) = 6,1. Le certificat d'analyse est présenté dans l'annexe A.

Le Gliclazide(PA), deuxgrades d'HPMC (K100 K 4000), l'aérosil (silice colloïdal), le phosphate de calcium di-basique dihydraté et le stéarate de magnésium ont été gracieusement donnés par une société algérienne pharmaceutique.

II.2.2. Appareillage :

Le matériel utilisé dans et lors de la formulation et la caractérisation de nos systèmes est constitué de :

- Pastilleuse à forte pression (SPECAC) pour la préparation des pastilles de principe actif et des excipients pour l'analyse IR.
- Spectrophotomètre infrarouge à transfert de fourrier (JASCO FT/IR -4100).
- Spectrophotomètre ultra-violet visible (SHEMADZU UV-1700).
- Un agitateur magnétique pour la préparation des solutions des différents dosages.
- Une balance électronique (OHAUS) pour la pesée des matières premières.

- Un pH mètre (MARTINI INSTRUMENTS) pour l'ajustement de pH des différentes solutions préparées
- Un rhéomètre (ANTON PAAR).
- Un dissolutest (ERWEKA) pour contrôler la libération de gliclazide dans le principe et dans notre comprimé avec le biopolymère.
- Un friabilimètre type ERWEKA
- Duromètre
- Entonnoir personnalisé

II.2.3. Méthodes :

II.2. Conception de la forme LP type 1 (Gels) :

II.2.1. Méthode des plans d'expériences :

L'objectif de cette partie étant de connaître avec précision les effets des trois polymères (Albumen, HPMC K100 et HPMC K4000) sur les propriétés physico-chimiques et rhéologiques notamment la rhéologie des gels ainsi que la libération du PA à partir de ces gels.

On se propose d'approcher cet objectif par la méthode des plans d'expérience avec une stratégie de Modélisation en Surface de Réponse, MSR. On opte pour un plan factoriel fractionnaire de type box Benhken, sachant qu'il satisfait aux critères sur le plan statistique. Ce plan propose 15 essais dont trois de répétabilité qui se situent au centre de gravité. Le modèle polynomial correspondant est de type quadratique avec interaction d'ordre 1, d'écriture :

$$Y_i = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_{11}X_1^2 + a_{22}X_2^2 + a_{33}X_3^2 + a_{12}X_1X_2 + a_{13}X_1X_3 + a_{23}X_2X_3 \dots \dots \dots (1)$$

Y_i : représente la i ème réponse.

a_i : représente le i ème coefficient du modèle.

X_1, X_2, X_3 : sont des facteurs centrés réduits compris entre -1 et +1.

Tableau II.1: Matrice d'expériences.

Expérience N°	Albumen (X1)	HPMC K100 (X2)	HPMC K4000 (X3)
1	-1	-1	0
2	1	-1	0
3	-1	1	0
4	1	1	0
5	-1	0	-1
6	1	0	-1
7	-1	0	1
8	1	0	1
9	0	-1	-1
10	0	1	-1
11	0	-1	1
12	0	1	1
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

II.2.2. Protocole de préparation des gels :

Les gels ont été obtenus suivant le protocole suivant :

Deux solutions ont été préparées séparément, la première solution à partir de la poudre d'albumen dissoute dans 50 mL d'eau distillée maintenue sous agitation magnétique à 300 rpm pendant 45 minutes puis le PA est ajouté progressivement et laissé sous agitation mécanique pendant 45 minutes. La deuxième à partir de l'HPMC K100 et l'HPMC K4000 qui ont été saupoudrés dans 50 mL d'eau distillée sous agitation pendant 1h 30mn. A la fin la solution contenant l'albumen + PA a été introduite mL par mL sur la solution contenant le mélange d'HPMC sous agitation mécanique pendant 30 minutes.

II.2.3. Caractérisation rhéologique :

Les analyses rhéologiques ont été effectuées sur un rhéomètre à contrainte et déformation imposées de marque MCR 302 Anton Paar Physica (Anton Paar, GmbH, Germany) (Figure II.1). La géométrie utilisée est de type plan-plan avec $\phi = 25 \text{ mm}$ et une conicité de 01 degrés. Les résultats expérimentaux sont traités par un logiciel Rheoplus US200.

L'analyse des courbes d'écoulement des gels ont été réalisées en régime continu. Ce type d'analyse permet de faire ressortir des paramètres caractéristiques qui sont susceptibles de

refléter l'état mécanique des gels sous cisaillement variable et cela de l'état de repos auquel cas les gels sont dans un état optimal de structuration à l'état extrême de sollicitation auquel cas ces gels sont complètement déstructurés.

Le protocole opératoire adopté est le suivant : on met quelques mL du gel dans le système de mesure plan-plan du rhéomètre à 20°C, on impose alors une rampe croissante en vitesse de cisaillement de $0,001\text{s}^{-1}$ à 6000s^{-1} . Les courbes d'écoulements pour les suspensions sont données en termes de viscosité de cisaillement apparente, η_{app} (Pa. s) en fonction de la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ (s^{-1}).

Les courbes seront systématiquement ajustées par le modèle rhéologique le plus adéquat pour faire ressortir des paramètres caractéristiques intrinsèques.

Les propriétés viscoélastiques qui se traduisent par les modules élastique (ou de conservation) G' et le module visqueux (de perte) G'' ont été déterminés en appliquant une rampe de déformation oscillatoire logarithmique de 0,01% à 1000% en mode d'oscillation avec une fréquence de 1Hz.

Ce test est réalisé sur les gels avant (20°C) et après introduction dans le milieu gastrique simulé (37°C conditions de température dans l'estomac).



Figure II.1 : Rhéomètre ANTON PAAR PHYSICA RHEOLAB MCR 302

II. 2.4. Cinétique de libération du PA à partir des gels :

- **Préparation de la gamme d'étalonnage :**

D'après la loi de Beer-Lambert l'absorbance et la concentration d'une solution sont des grandeurs proportionnelles, le graphique représentant l'absorbance en fonction

de la concentration appelé courbe d'étalonnage, permet de déterminer la concentration d'une solution à partir de la mesure de l'absorbance de solution de concentration connue.

Les calculs se font par la loi de Beer-Lamberts par spectrométrie (UV/Visible) : $A = \epsilon \cdot l \cdot C$ (2)

Avec : A : l'absorbance

ϵ : coefficient d'extinction ($L \cdot mole^{-1} \cdot cm^{-1}$)

C : concentration molaire (mg/mL)

l : la longueur du trajet parcouru par la lumière dans le milieu (cm)

La courbe d'étalonnage du Gliclazide a été donc réalisées afin de doser la quantité libérée du PA dans les milieux simulés : gastrique et intestinal obtenu dans des conditions de validité de la loi de Beer-Lambert se présente comme une droite passant par l'origine d'écriture $y=ax$ (5) et, qui représente l'absorbance en fonction de la concentration : $A=f(c)$ La courbe d'étalonnage possède un bon coefficient de corrélation $R^2= 0,9995$.

Nous avons préparé quatre solutions filles avec différentes concentrations allant de 0,02 à 0,80 mg/mL. Chaque concentration a été préparé dans les deux milieux à savoir gastrique simulé et un milieu intestinal simulé[33]. Les lectures ont été faites pour deux longueur d'ondes différentes $\lambda_{max} = 226$ nm et $\lambda_{max} = 290$ nm. Et les concentrations finales ont été calculé par soustraction des concentration trouvées à 290nm à celles trouvées à 226 nm.

▪ **Préparation des milieux de dissolution :**

Les deux milieux ont été préparé suivant le protocole décrit par la pharmacopée des états unis (USP Pharmacopea)[33] :

- **Milieu gastrique simulé** : (SimulatedGastricFluid ; **SGF**) : La solution a été préparée en dissolvant 7 mL d'HCl à 12 N et 2g de NaCl dans un volume total d'eau distillée égale à 1L. le pH mesuré est égal à 1,2.
- **Milieu intestinal simulé** : (Simulated Intestinal Fluid ; **SIF**) : le milieu a été obtenu par la préparation d'une première solution la première solution de 100 mL de KH_2PO_4 à 27,22 % (m/v) dans l'eau distillée comme solvant, et une deuxième solution, qui contient 8% (m/v) de NaOH dans le même

solvant. Les deux solutions ont été mélangées puis le volume a été ajusté à 1L avec de l'eau distillée. Le pH est ensuite ajusté à 6,8.

➤ **Conditions opératoires du test :**

- Volume du milieu de dissolution : 900 mL
- Température de dissolution : $37,0\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$
- Vitesse de Rotation : 100 ± 4 tr/min
- Détection : longueur d'onde maximale à 226 et 290 nm
- Temps de prélèvement : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8heures

On met chaque comprimé dans 900 mL de milieu de dissolution, chaque 1h, on prélève 10mL et on filtre la solution avec un filtre seringue de $0,22\text{ }\mu\text{m}$ et on passe à la lecture UV dans les deux longueurs d'onde $\lambda_{\text{max}} = 226\text{nm}$ et $\lambda_{\text{max}} = 290\text{ nm}$.

II.3. Formulation du système LP type 2 : comprimés

Les comprimés ont été obtenus par la méthode de compression directe réalisée sur le mélange de poudre contenant le PA et les excipients par application d'une force sur un lit de particules, engendrant des déformations à l'échelle de la poudre et du lit de poudre. La compression directe met en œuvre un nombre minimale d'étape, c'est une méthode économique par sa simplicité comme le représente la figure II.2.

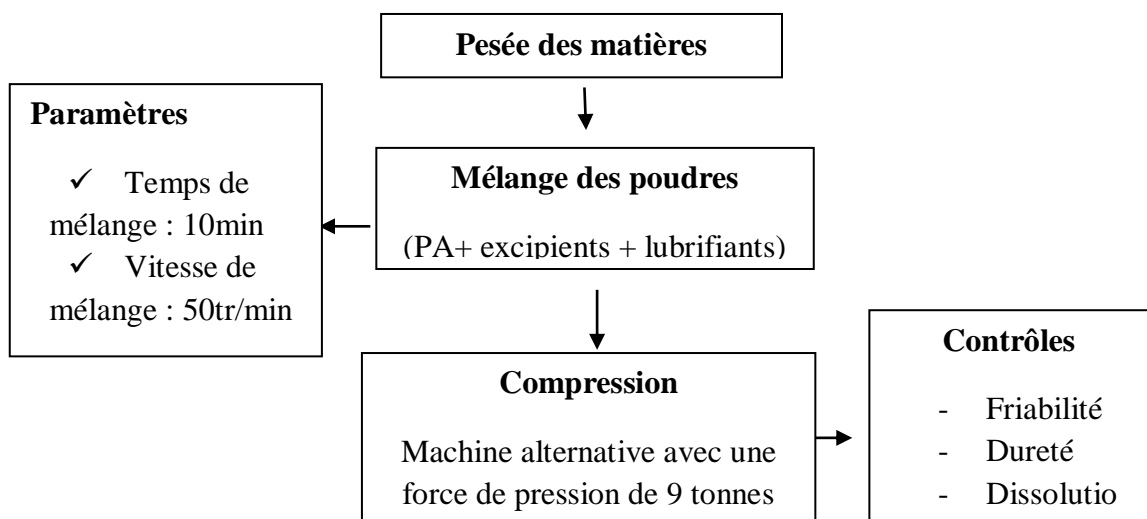


Figure II.2 : Procédé de fabrication des comprimés.

Quatre formules à base de Gliclazide dosé à 30 mg ont été préparées, les proportions de l'agent éventuellement responsable sur la libération prolongée du PA et le diluant en maintenant les autres constituants fixes selon les intervalles indiqués dans le tableau (II.2) :

Tableau II.2 : Formule qualitative et quantitative des 4 essais comprimés de gliclazide.

Substance	Rôle	Dosage
Gliclazide	Principe actif	30 mg
Albumen	Excipient LP	[5-75] %
Silice colloïdal	Agent glidant	0,5 %
Stéarate de Mg	Lubrifiant	0,5 %
Phosphate de calciumdi-basique dihydraté	Diluant	[20-75] %

II.3.1. Ecoulement du mélange final avant compression :

Ce test a pour objectif d'étudier l'aptitude des solide divisé (poudre ou granulé) à s'écouler verticalement dans des conditions bien précis. Dans un entonnoir normalisé on introduit une masse de 100g sans tasser et on commence à mesurer le temps d'écoulement (quelque secondes) de la totalité de l'échantillon à l'aide d'un chronomètre. L'essai est répété trois fois, d'après la pharmacopée européenne le temps d'écoulement doit être inférieur à 10s.

II.3.2 Test de tassement :

L'essai du volume apparent est destiné à déterminer, dans des conditions définies, les volumes apparents de 100 grammes du mélange de poudre avant et après tassement, et puis de déterminer l'aptitude au tassement, ainsi que les masses volumiques apparentes des solides divisés (par exemple poudres, granules).

II.3.3. Friabilité des comprimés :

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix comprimés exactement pesés avant et après essais selon la monographie de la Pharmacopée Européenne[34]. La perte en masse doit être inférieure à 1%.

Le pourcentage de friabilité est calculé comme suivant :

$$\%Fr = \frac{M_0 - M_f}{M_f} \times 100 \dots\dots (3)$$

Où :

M₀: Masse totale des comprimés pesés initialement.

M_f: Masse totale des comprimés dépoussiérés après le test de friabilité.

II.3.4. Dureté des comprimés :

C'est l'étude de la résistance à la rupture des comprimés, par l'utilisation d'un appareil (duromètre) constitué de deux mâchoires se faisant face. L'une se déplaçant vers l'autre. Le comprimé est placé entre les mâchoires, la résistance à la rupture des comprimés est mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement. L'essai est réalisé sur 10 comprimés selon la monographie de la Pharmacopée Européenne. En prenant soin d'éliminer tout débris de Cp avant chaque détermination.

On exprime les résultats en donnant la valeur moyenne, les valeurs minimales et maximales des forces mesurées, toutes exprimées en newtons (N).

II.3.5. Caractérisation rhéologique :

Nous avons réalisé le test de viscoélasticité sur la matrice restante 8 heures après introduction des comprimés dans le milieu de dissolution (2heures dans le SGF et 6 heures dans le SIF). Le protocole est identique à celui décrits dans le paragraphe (II.2.3).

II.3.6. Cinétique de libération du PA à partir des comprimés :

Nous avons réalisé ce test sur un comprimé de Référence (Diamicron ®) ainsi que sur nos quatre formules réalisées suivant le même protocole et mêmes conditions opératoires décrits dans la section (II.2.4).

Pour la comparaison des profils de dissolution, deux facteurs à paramètres indépendants sont calculés :

➤ Facteur de différence (f₁) :

$$f_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|]}{[\sum_{t=1}^n |R_t|]} \right\} \times 100 \dots\dots\dots (4)$$

➤ Facteur de similarité (f_2) :

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \dots\dots\dots (5)$$

Où, n est le nombre de temps d'échantillonnage de dissolution et R_t et T_t sont le pourcentage individuel ou moyen dissous à chaque point de temps. Deux profils de dissolution sont considérés comme similaires, si f_1 est entre 0 et 15 et si f_2 est entre 50 et 100 [35].

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1. Formulation LP type 1 : Gels

III.1.1. Caractérisation rhéologique :

- **Écoulement des gels préparés**

Nous avons utilisé le modèle rhéologique de Carreau-Yassuda pour ajuster les courbes d'écoulement par le logiciel STATISTICA.

Le modèle est d'écriture :
$$\frac{\eta - \eta_{\infty}}{\eta_0 - \eta_{\infty}} = \frac{1}{1 + (K\dot{\gamma})^P} \dots\dots (6)$$

Ce modèle offre des résultats plus intéressants avec un coefficient de détermination proche de 1, et qui propose des valeurs physiques exploitables pour la première région newtonienne et la zone rhéofluidifiante. Cependant, on remarque que la deuxième région newtonienne n'était pas toujours visible pour les différents essais (Voir annexe B).

La figure III.1 montre une courbe typique des courbes d'écoulements des suspensions réalisées, exprimant la variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement, $\eta_{app} = f(\dot{\gamma})$ ajusté par le modèle structural de Carreau-Yassuda.

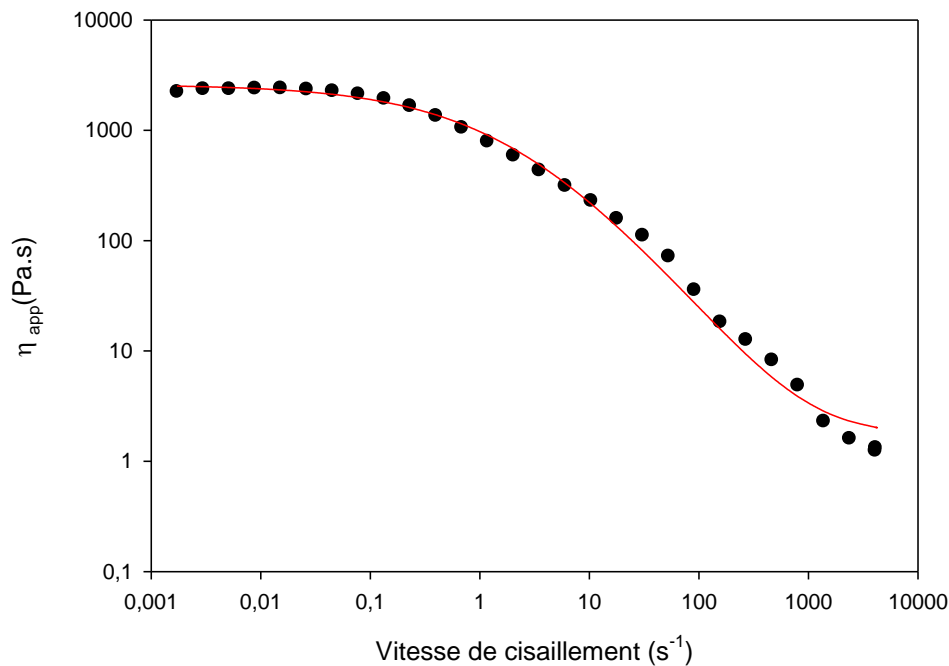


Figure III.1 : Courbe d'écoulement typique de l'essai E01 ajustée par le modèle de Carreau-Yassuda, T=20°C.

➤ **Comportement viscoélastique des gels avant et après incorporation dans le milieu gastrique :**

Lors de l'analyse du comportement viscoélastique des gels nous avons rencontrés trois cas :

Le premier représenté par la figure III.2 qui illustre l'évolution de G' et G'' en fonction de la déformation d'un des gels du plan d'expériences (issue de l'expérience n°1). Les gels présentant un profil similaire présentent des valeurs de $G' > G''$ dans le domaine Linéaire viscoélastique (LVE), avec des valeurs de G' fluctuantes entre 10^2 et 10^3 Pa, ces gels exhibent, donc, le comportement d'un solide viscoélastique. Hors LVE, G' commence à diminuer pour intercepter G'' au point de gel ($G' = G''$). Au-delà de ce point, G'' devient supérieur à G' . En conséquence, le comportement viscoélastique cède la place au comportement d'un liquide à déformation plastique qui n'est récupérable que partiellement.

Les valeurs du module de conservation de ces gels après 2h d'incorporation dans le SGF puis 6h dans le SIF se voient 10 et 100 fois plus forts.

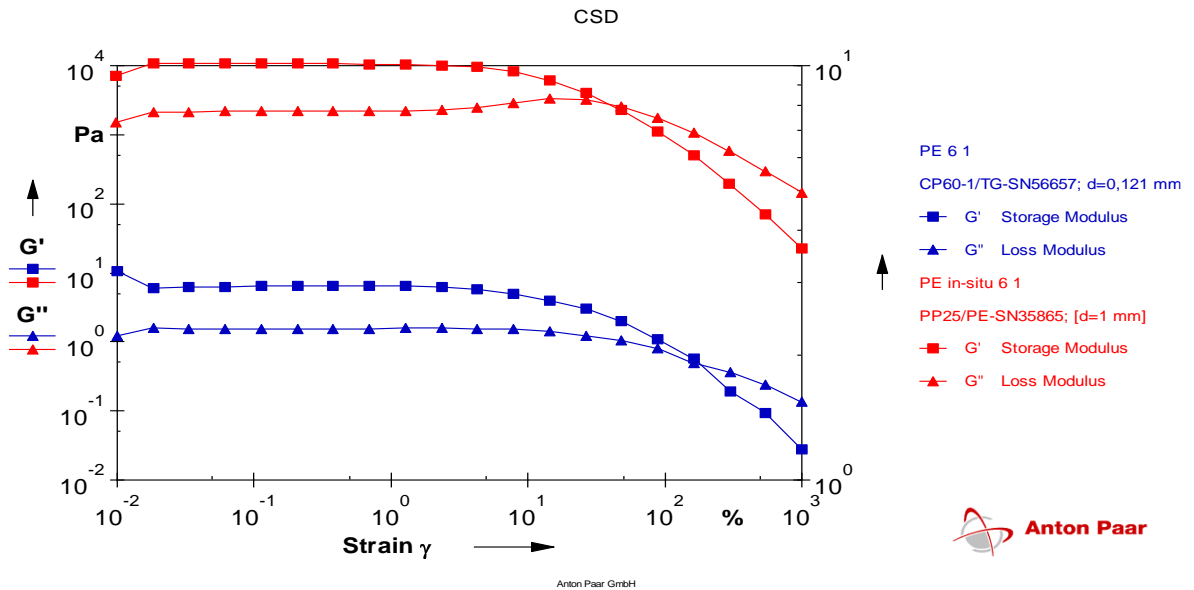


Figure III.2 : Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E06, en fonction de la déformation. Courbe bleue $T=20^{\circ}\text{C}$, Courbe rouge $T=37^{\circ}\text{C}$.

Au contraire, certains gels voient leurs G' chuter après introduction du gel dans le SGF (figure III.3)

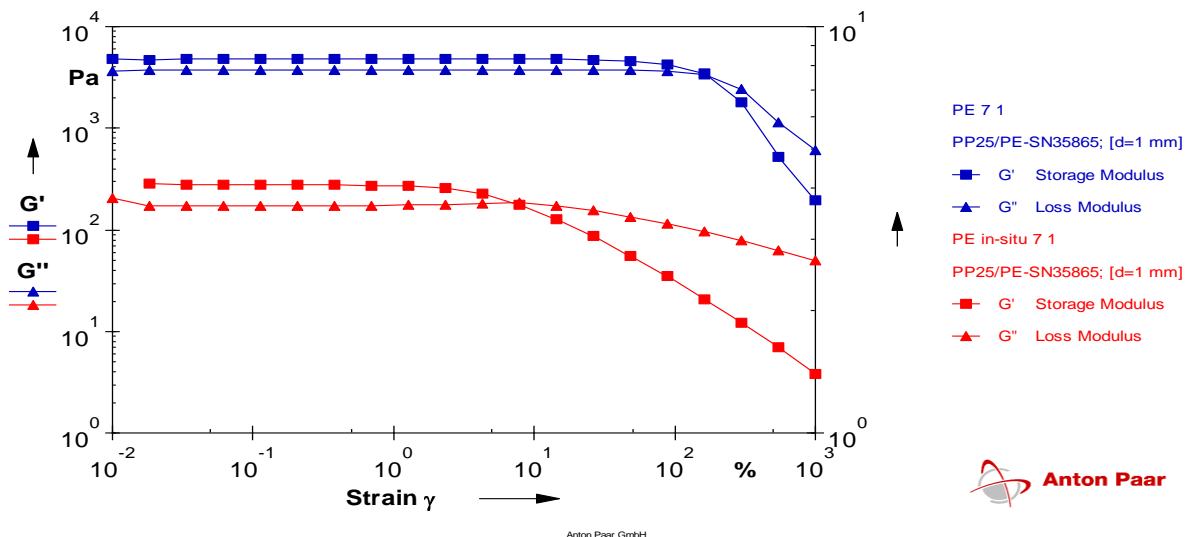


Figure III.3 : Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E07, en fonction de la déformation. Courbe bleue $T=20^{\circ}\text{C}$, Courbe rouge $T=37^{\circ}\text{C}$.

Le troisième type de gel présente des valeurs de $G' < G''$ sur toute la gamme de déformation, avant et après introduction dans les milieux de dissolution et se comporte comme des liquides viscoélastiques. Ce comportement a été observé avec les gels à haute teneur en HPMC.

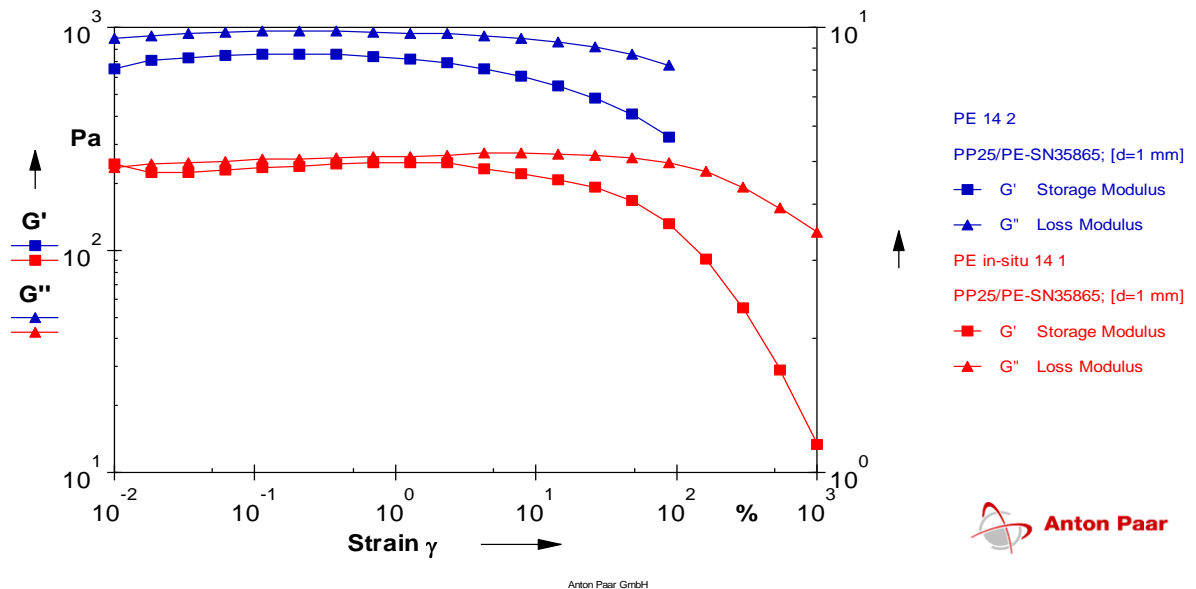
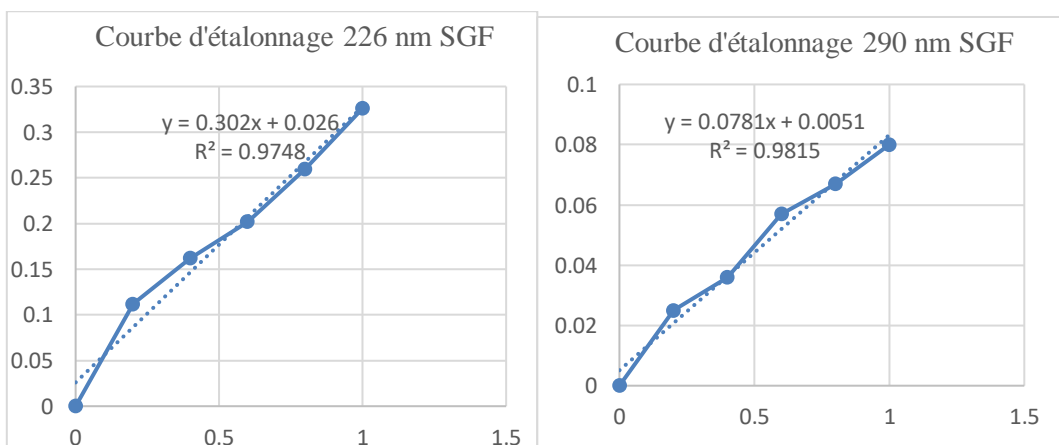


Figure III.4 : Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E14, en fonction de la déformation. Courbe bleue $T=20^\circ\text{C}$, Courbe rouge $T=37^\circ\text{C}$.

III.1.2. Cinétique de libération du PA à partir des gels :

➤ Courbes d'étalonnages :



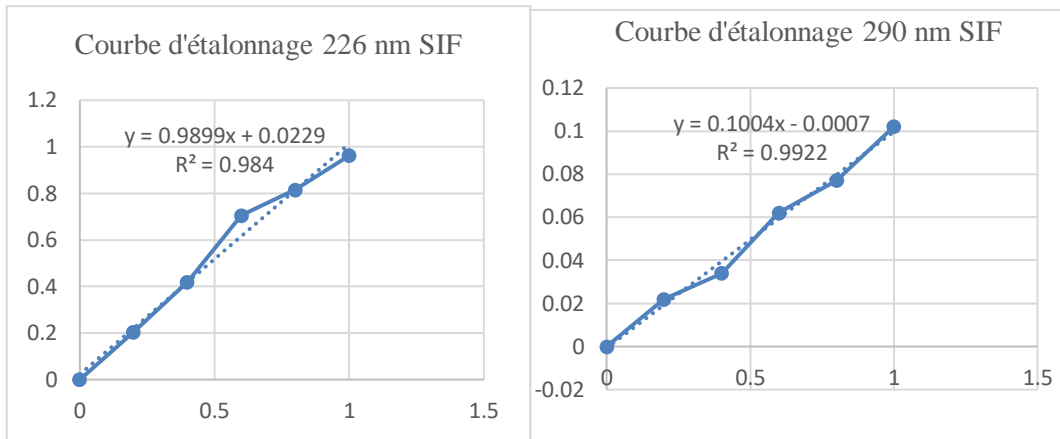


Figure III.5 : courbe d'étalonnage du gliclazide dans les deux milieux SGF et SIF à $\lambda=226$ et 290 nm.

➤ **Profil de libération du gliclazide :**

La figure III.6 montre un profil de libération du PA à partir d'un gel typique issue de l'un des essais proposés par le plan d'expériences.

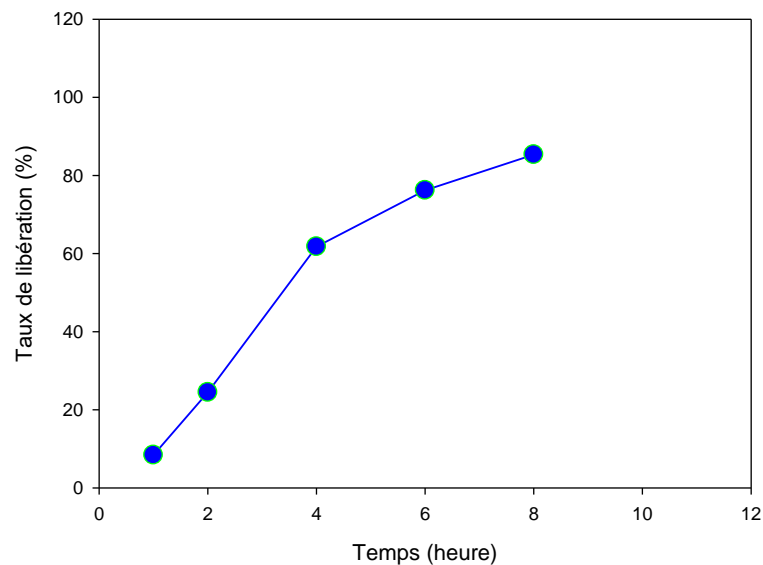


Figure III.6 : Profils de libération d'un essai typique du plan d'expérience E11, 2h SGF et 6h SIF, $T=37^{\circ}\text{C}$.

III.1.3. Modélisation en surface de réponse :

La modélisation en surface de réponses consiste en fait à calculer les coefficients des différents polynômes de réponses par la méthode de régression PLS (Partial Least

Squares), en s'appuyant sur les résultats des différentes analyses effectuées sur les gels.

Les réponses retenues sont :

- La viscosité au repos des gels ;
- Les valeurs de G' des gels avant et après introduction dans le SGF et SIF ;
- Le taux du PA maximal libéré par les gels ;
- Le temps nécessaire permettant d'atteindre un taux de libération du PA maximal.

Les valeurs de ces réponses en fonction du numéro des essais de la matrice d'expériences sont consignées dans le tableau III.1

Tableau III.1 : Matrice d'expériences du plan Box behnken des valeurs des réponses en fonction du numéro de l'essai.

Expérience N°	Temps de libération du PA(heure)	η_0 (Pa.s)	G' avant (Pa)	G' après (Pa)	Taux de libération du PA (%)
1	0,08	133	1,22	0,302	99,34
2	8	1678	510	2900	91
3	0,2	2527	2380	41,4	98,32
4	8	2554	2170	16943	83
5	0,06	170	6,35	0,923	90,07
6	8	22,82	5,6	2000	78,45
7	0,16	6002,9	4760	273	89
8	8	8405,4	3470	8340	67,67
9	8	34,58	6,51	10400	90
10	7,46	954	741	247	94
11	7	2177	2350	953	95,86
12	8	2737,5	9600	11200	95,34
13	6,6	977	806	539	92,83
14	6,16	1077	806	438	90
15	6,6	1242	1006	925	96,19

Avant d'entamer la phase de la modélisation en surface de réponses, on procède à l'évaluation de la qualité des modèles de MSR au sens statistique, suite à l'identification de leurs paramètres par la méthode PLS. Cette qualité est conditionnée par l'évaluation de quatre paramètres, à savoir le coefficient de détermination (R^2) qui mesure le pourcentage de la variation de la réponse expliquée par le modèle, le coefficient de prédiction (Q^2) qui mesure le pourcentage de la puissance prédictive du modèle. Le troisième paramètre est caractéristique de la validité du modèle PLS (Model Validity) ; lorsque sa valeur est

supérieure à 25%, l'erreur du modèle est dans la même plage que l'erreur pure et donc le modèle est intéressant et exploitable. Le dernier paramètre (Reproductibilité) mesure la variation de la réponse dans les mêmes conditions (erreur pure) par rapport à la variation totale de la réponse.

La figure III.7 illustre l'évaluation de ces 4 paramètres par rapport aux réponses retenues il apparaît clairement que ces derniers sont satisfaisants et permettent une exploitation crédible de résultats.

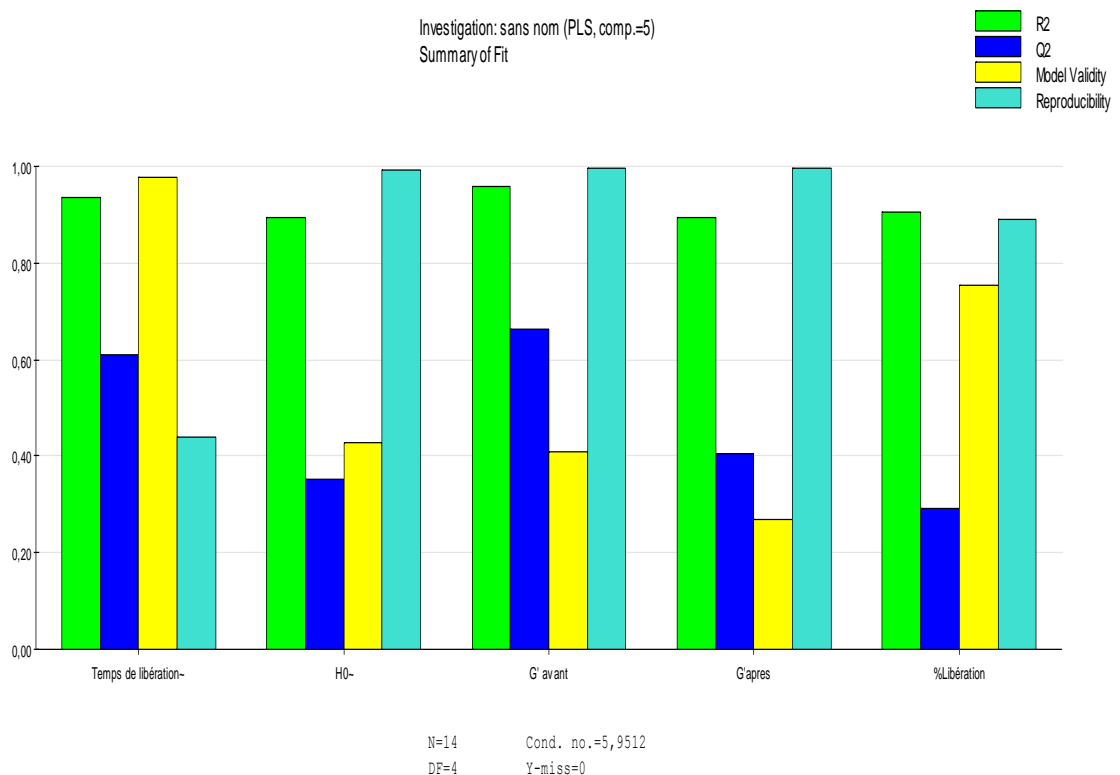


Figure III.7 : Histogramme illustrant les valeurs des quatre indicateurs de la qualité au sens statistique des quatre modèles MSR.

Les contours iso-réponse permettent l'appréciation de l'effet de la variation des trois facteurs (Albumen, HPMC K100 et HPMC K4000) sur les différentes réponses sélectionnées. Nous nous sommes donc proposé de représenter ces contours dans deux cas : le premier en fixant la quantité de l'HPMC K4000 à son niveau moyen.

➤ **Représentation des contours iso-réponse :**

La figure III.9 montre l'évolution des valeurs de la viscosité au taux de cisaillement nul des gels obtenus, en fonction de la variation concomitante de l'albumen et de l'HPMC de grade K4000. Avec maintien de la quantité de l'HPMC de grade K100 à sa valeur maximale. Il semblerait que c'est l'HPMC K 4000 qui conditionne majoritairement la variation de cette viscosité. L'albumen possède un effet moindre qui est dans le sens négatif.

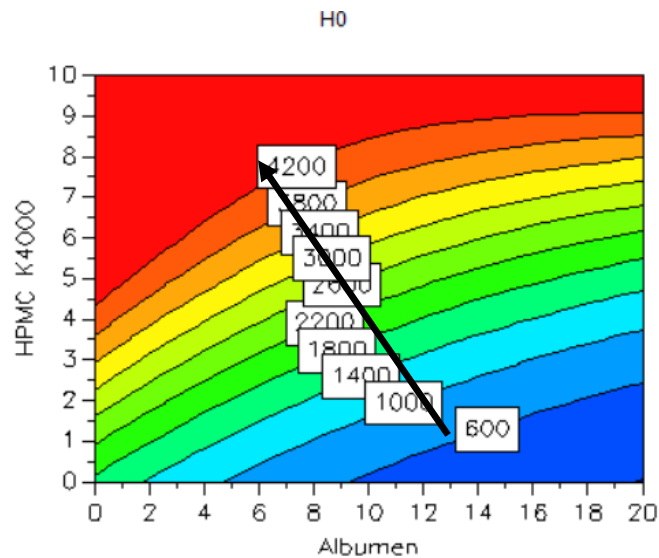


Figure (III.8) : Courbe Iso-réponse de l'évolution de la viscosité au taux de cisaillement nul en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000. Niveau HPMC K100 maximal.

Sur la figure III.9 est illustré les contours iso- G' des gels préparés en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC. L'HPMC est toujours fixée à son niveau maximal. Il apparaît que le gradient est quasiment parallèle à l'axe correspondant à l'HPMC K 4000 l'augmentation de G' est donc due à la variation exclusive de l'HPMC K4000 et m'albumen n'a aucune contribution dans la variation de cette réponse.

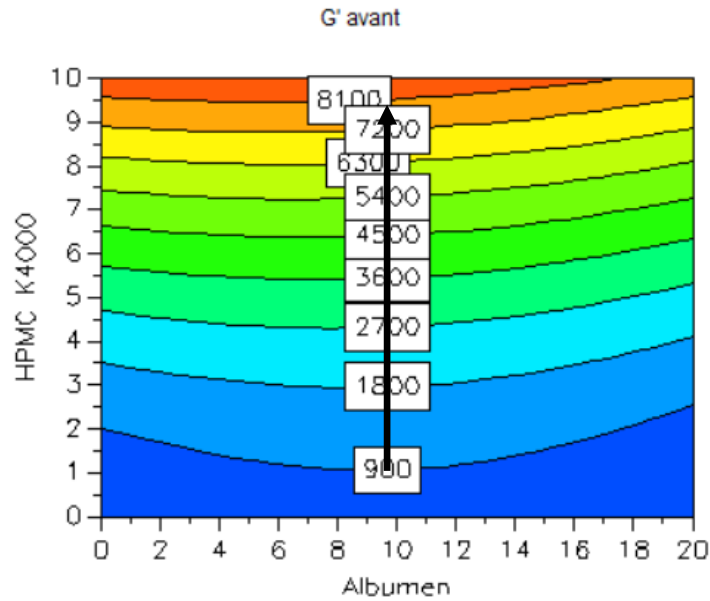


Figure III.9 : Courbe Iso-réponse de l'évolution du module de conservation (G') des gels préparés avant introduction dans le SGF, en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000. Niveau HPMC K100 maximal.

La figure III.10 représentant l'iso-contours de l'évolution du module de conservation (G') des gels préparés après 2h dans le SGF puis 6h dans le SIF, en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000 en maintenant l'HPMC K100 à son niveau haut, montre que l'accroissement de ce paramètre dépend de la variation concomitante des deux polymères. L'augmentation de ces deux paramètres possède donc un effet synergique.

L'augmentation du module de conservation est probablement dû à la formation d'un gel au sein des molécules d'albumen. Lorsque le pH du milieu est inférieur au pH isoélectrique d'ovalbumine, protéine composant majoritairement l'albumen avec un taux supérieur à 54% [36]. En milieu acide les protéines acquièrent une charge positive, grâce à la présence des groupements (NH^{3+}). Ces charges positives par effet de répulsion électrostatique contribuent à la formation d'un réseau tridimensionnel emprisonnant le liquide (l'eau) dans lequel l'HPMC est probablement est emprisonnée. Notons que nous n'avons constaté aucune rupture du gel après introduction de celui-ci dans le SIF, et la formation du gel est donc irréversible par effet de temps.

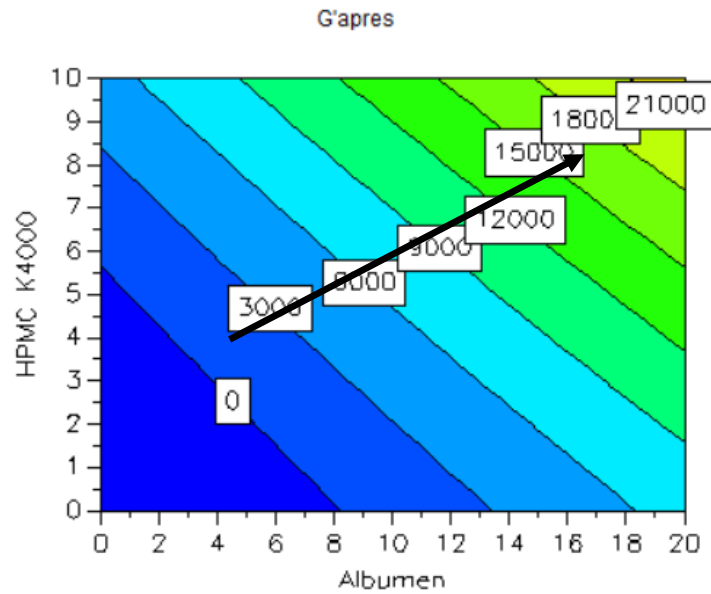


Figure III.10: Courbe Iso-réponse de l'évolution du module de conservation (G') des gels préparés après 8H dans le SGF, en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000. Niveau HPMC K100 maximal.

D'après l'iso-réponse illustrant de la variation du temps permettant d'atteindre un taux de libération de PA maximal en fonction de la variation des deux excipients (figure III.11) on remarque que c'est l'albumen qui conditionne ce temps qui accroît avec l'accroissement du biopolymère mis en jeu.

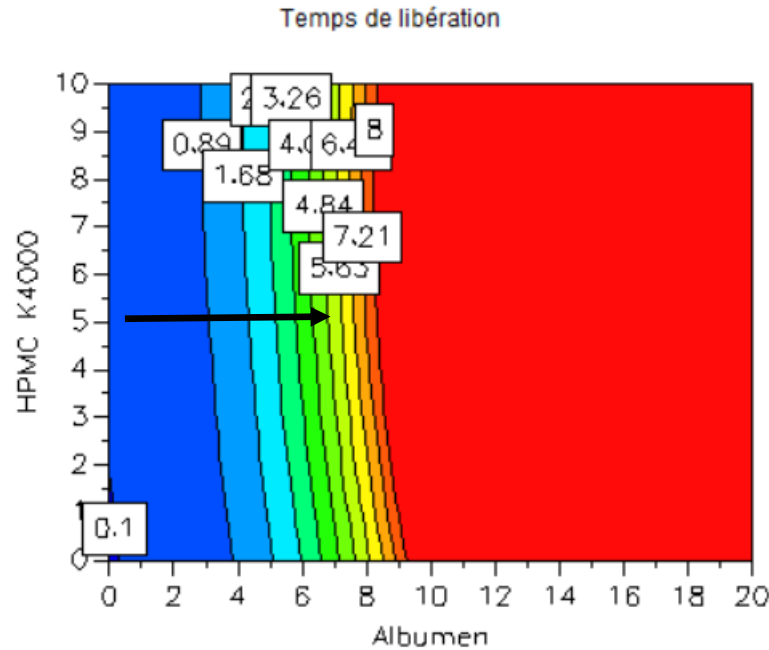


Figure III.11: Courbe Iso-réponse du temps permettant d'atteindre un taux de libération maximale du Gliclazide à partir des gels, en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000. Niveau HPMC K100 maximal.

Le taux de libération maximal du gliclazide, représenté sous forme de contours iso-réponse sur la figure III.12, est maximal, aux alentours de 98%, lorsque l'albumen est à son niveau minimal l'HPMC K4000 est maximal. Cependant, les temps de libération maximaux correspondants à cette zone sont très bas (<1h). Lorsque la quantité de l'albumen augmente le taux de libération diminue mais c'est dans cette région que l'on retrouve les temps de libération maximaux atteignant les 8h ciblés et les plus forts modules de conservation (de l'ordre de 10^4 Pa) et le temps de libération diminue jusqu'à 63%. En revanche, on retrouve les gels les plus intéressants avec un temps de libération de 8heures et un taux maximal de 85% lorsque l'albumen est à son niveau centrique (10%). A vrai dire, le gradient des contours est quasiment conditionné par la variation de la concentration de l'albumen et à un degré moindre par l'HPMC K4000.

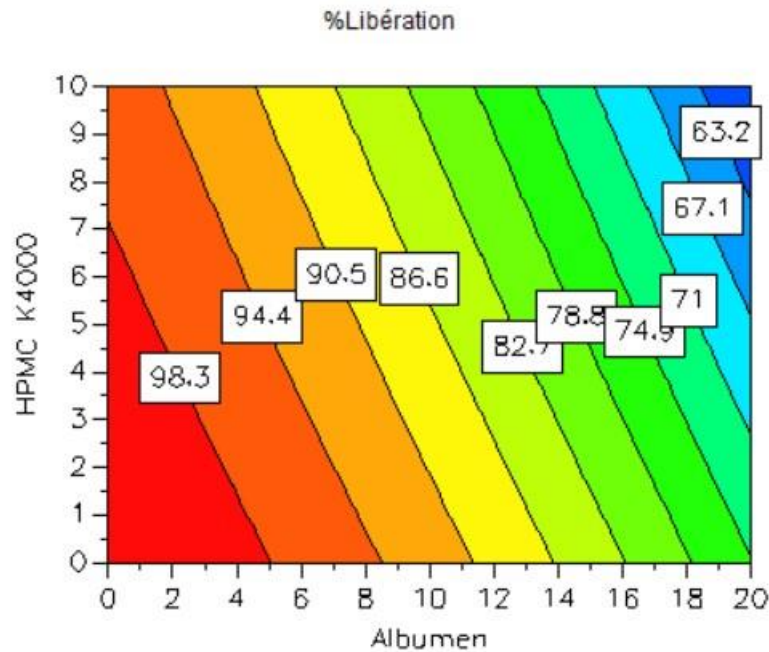


Figure III.12 : Courbe Iso-réponse du taux de libération maximale du Gliclazide à partir des gels, en fonction de la variation simultanée de l'albumen et de l'HPMC K4000. Niveau HPMC K100 maximal.

III.2. Formulation LP type 2 : Comprimés

III.2.1. Ecoulement et tassement du mélange final :

Les résultats du test de tassement sont regroupés sur le tableau III.2. D'après les résultats présentés les formules F1 et F2 sont les plus denses cela est dû à l'importante présence des particules du di-hydrogénophosphate de calcium ayant une taille fine avec une importante densité[37]. Les formules F3 et F4 ont des densités moins importantes à cause de l'accroissement de l'albumen ayant une densité plus faible.

L'écoulement est aussi influencé par la quantité de l'albumen mis en jeu, l'accroissement de ce dernier dans les formules engendre une réduction dans le temps de l'écoulement du mélange final.

Le même effet de l'albumen est observé avec l'aptitude à la compressibilité exprimé par les valeurs de l'inde de Carr, ce qui s'explique par l'augmentation des particules de l'albumen à morphologie granulaire sphérique.

Tableau III.2 : Résultats du test de tassement.

	F1			F2			F3			F4		
V ₀ (mL)	180	d _a *	0,5 6	18 8	d _a	0,5 3	19 5	d _a	0,51	20 5	d _a	0,49
V ₁₀ (mL)	175	d _t **	0,6 9	17 7	d _t	0,6	18 0	d _t	0,6	19 5	d _t	0,55
V ₂₅₀ (mL)	145	IH	1,2 5	16 8	IH	1,1 3	16 9	IH	1,16	18 1	IH	1,13
V ₅₀₀ (mL)	144	IC (%)	20	16 6	IC (%))	11, 7	16 8	IC (%)	13,8	18 1	IC (%)	11,71
écoulement	Moyen			Bien			Bien			Moyen		
Temps de m'écoulem ent (s)	5,4			4,2			4,1			3,6		

*d_a : densité apparente

**d_t : densité tassée

III.2.2 Friabilité des comprimés :

D'après les valeurs de friabilité présentés dans le tableau III.3, on remarque que celles-ci présentent une légère variation mais se trouvent toujours dans la norme avec des valeurs inférieure à 1% [34]. Ces légères différences peuvent être liées aux variations de la dureté. La variation entre les proportions des excipients utilisés ne semble pas avoir un impact significatif sur la friabilité des comprimés.

Tableau III.3 : résultats du test de tassement

Formule	M₀ (g)	M_F (g)	Fr (%)
F1	3,22	3,21	0,37
F2	3,25	3,25	0,18
F3	3,21	3,212	0,09
F4	3,27	3,267	0,12

III.2.3 Dureté des comprimés :

D'après les résultats obtenus (tableau III.4) on constate que la dureté des comprimés obtenus est quasi constante avec des valeurs fluctuantes entre $62,3 \pm 1,56$ à $65,9 \pm 2,3$ N quel que soit la variation des proportions entre l'albumen et le diluant. Les variations minimales de la dureté entre les comprimés issus de la même formule est due à la variation

de la force mécanique de la comprimeuse impactée par les vibrations mécaniques intersecté de la machine.

Tableau III.4 : résultats du test de dureté

	F1	F2	F3	F4
Cp 1	62	65	65	61
Cp 2	60	65	67	66
Cp 3	65	66	62	65
Cp 4	63	66	67	70
Cp 5	63	67	69	69
Cp 6	61	69	70	61
Cp 7	66	65	65	66
Cp 8	60	61	61	62
Cp 9	61	65	68	69
Cp 10	62	66	65	63
Moyenne	62,3	65,5	65,9	65,2
Écart-type	1,56	1,3	2,3	2,8

III.3.4. Libération du PA à partir des comprimés :

III.3.4.1. Aspect des comprimés après 8 heures de dissolution :

Sur la figure III.13, on remarque que les tous les comprimés gonflent après 2h de séjour dans le SIF et 6 heures dans le SIF ce qui est dû à la formation de gel au sein de la matrice qui reste intact, semblablement au comprimé du Diamicron[®] qui garde son noyau mais présente un aspect de début de délitement.

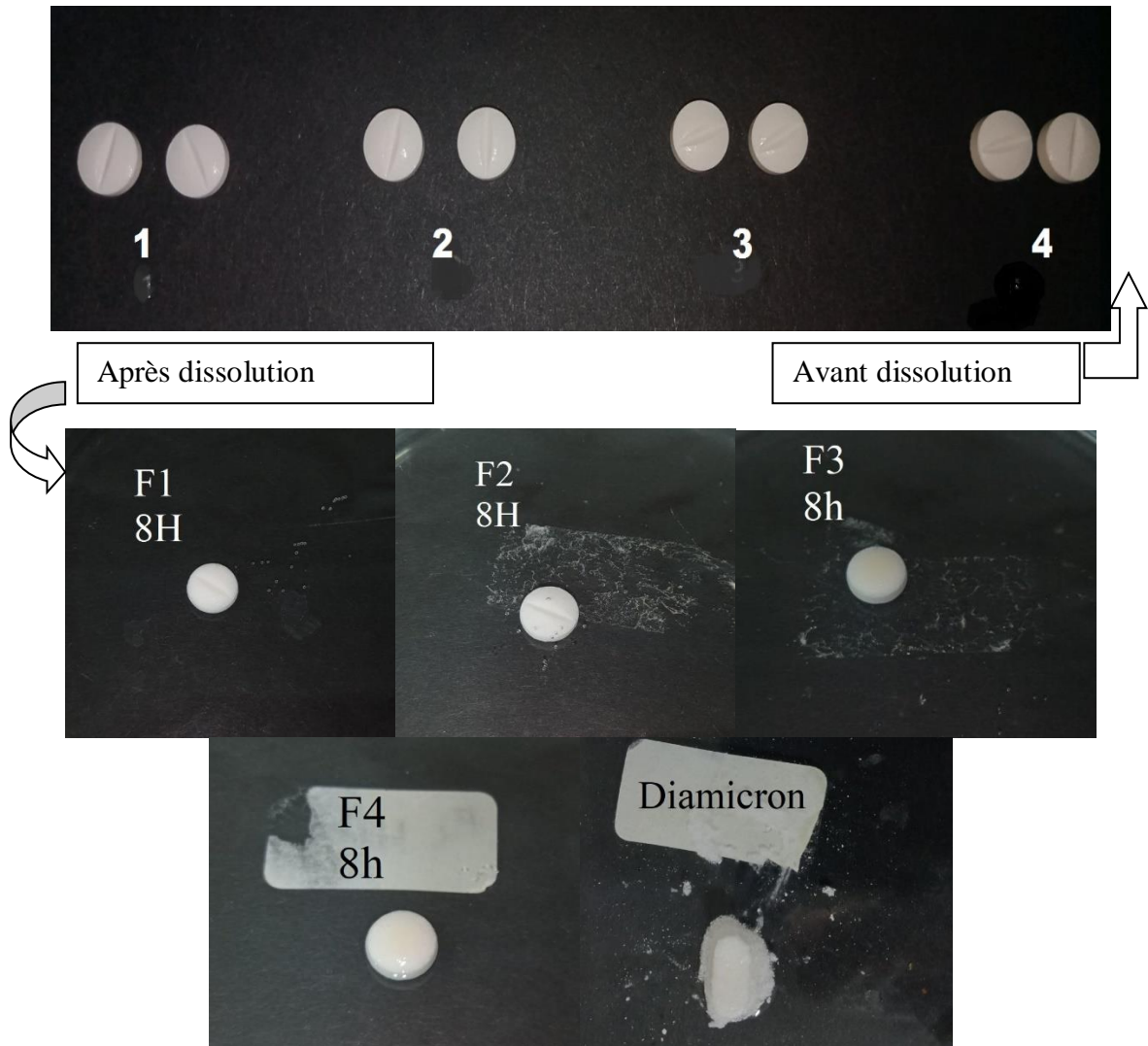


Figure III.13 : Aspect des quatre formules obtenues avant et après 8 heures de dissolution.

III.3.4.2. Cinétique de libération du PA à partir des comprimés :

Le suivi du pourcentage de libération du gliclazide à partir des formules : F1, F2, F3 et F4 en comparaison avec le princeps Diamicron ® est illustré dans la figure III.14 les profils de libération sont tous de type prolongé mais ne satisfont pas tous l'objectif fixé (taux de libération $\geq 80\%$ après 8h).

Le comprimé issu de la formule F1 libère plus de 96% du principe actif et cela après 4h par contre ceux correspondant aux formule F2 et F3 permettent une libération de PA égale à 87,3% et 88,1 % respectivement. La formule F4 offre une libération de 68% du PA. On remarque également que le profil de la formule F3 est quasi superposable à celui du Diamicron ®.

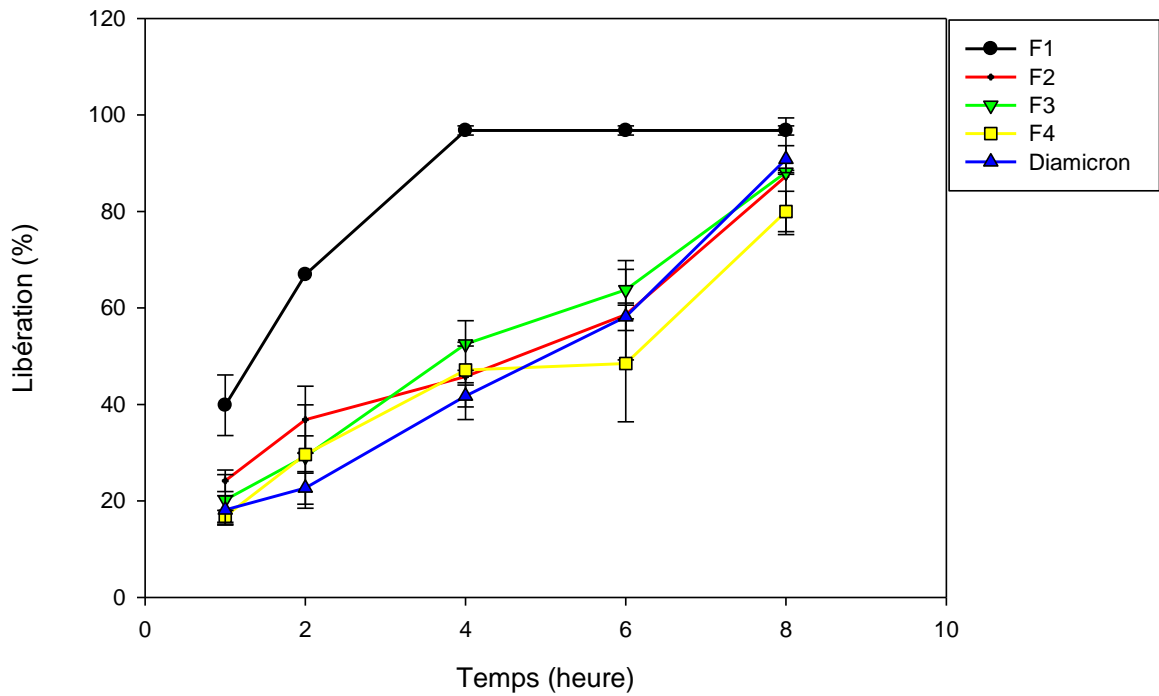


Figure III.14 : Profils de libération du PA à partir des différents comprimés formulés à base d'albumen en comparaison avec le princeps Diamicron®, 2h SGF et 6h SIF, T=37°C.

Le calcul des facteurs de similarité (f_2) et de différence (f_1) nous permettent de cerner le comprimé possédant le plus similaire au princeps et sont utilisé pour déterminer la bioéquivalence d'un comprimé in-vitro. Le tableau III.5 montre un exemple de calcul de ces facteurs d'un essai typique.

Le tableau III.5 regroupe les valeurs de ces facteurs pour les quatre formules, rappelons que pour dire que deux profils sont similaire la valeur du facteur de similarité doit être $> 50 \%$ et celle du facteur de différence < 15 . On constate alors que la formule F3 présente les meilleures valeurs de ces facteurs ce qui étaye la conclusion que le comprimé est bioéquivalents avec le princeps Diamicron®.

Tableau III.5 : Exemple du calcul des facteurs f1 et f2.

Temps (heures)	Libération Diamicron (%)	Libération F3 (%)	{Rt-Tt}	(Rt-Tt) ²
0	0	0	0	0
1	18	20	2,06	4,26
2	23	29	6,50	42,32
4	42	52	10,74	115,53
6	58	64	5,59	31,29
8	91	88	2,71	7,37
Somme (Rt-Tt)				27,63
Somme (Rt-Tt) ²				200,79
Somme Rt				232
Facteur de similarité f2				62
Facteur de différence f1				12

Tableau III.6 : Résultat des facteurs de similarité (f2) et de différence (f1) des quatre formules.

	Facteur de similarité f2	Facteur de différence f1
F1	23	71
F2	59	12
F3	62	12
F4	58	15

III.3.4. Caractérisation rhéologique de la matrice après 8h de dissolution :

Les mesures viscoélastiques des matrices restantes après 8 heures de dissolution des comprimés exprimés par la mesure des modules de stockage (G') et de perte (G'') (figure III.15). Les comprimés obtenus à partir des formules F1, F2, F3, F4 exhibent un comportement d'un solide viscoélastique avec un module de conservation qui augmente avec l'augmentation de la concentration de l'albumen mis en jeu. L'albumen forme des matrices plus rigides par effet de concentration.

Le Diamicron ® présente un comportement d'un liquide viscoélastique cela est lié au comportement de l'HPMC qui compose principalement le comprimé (figure III.15).

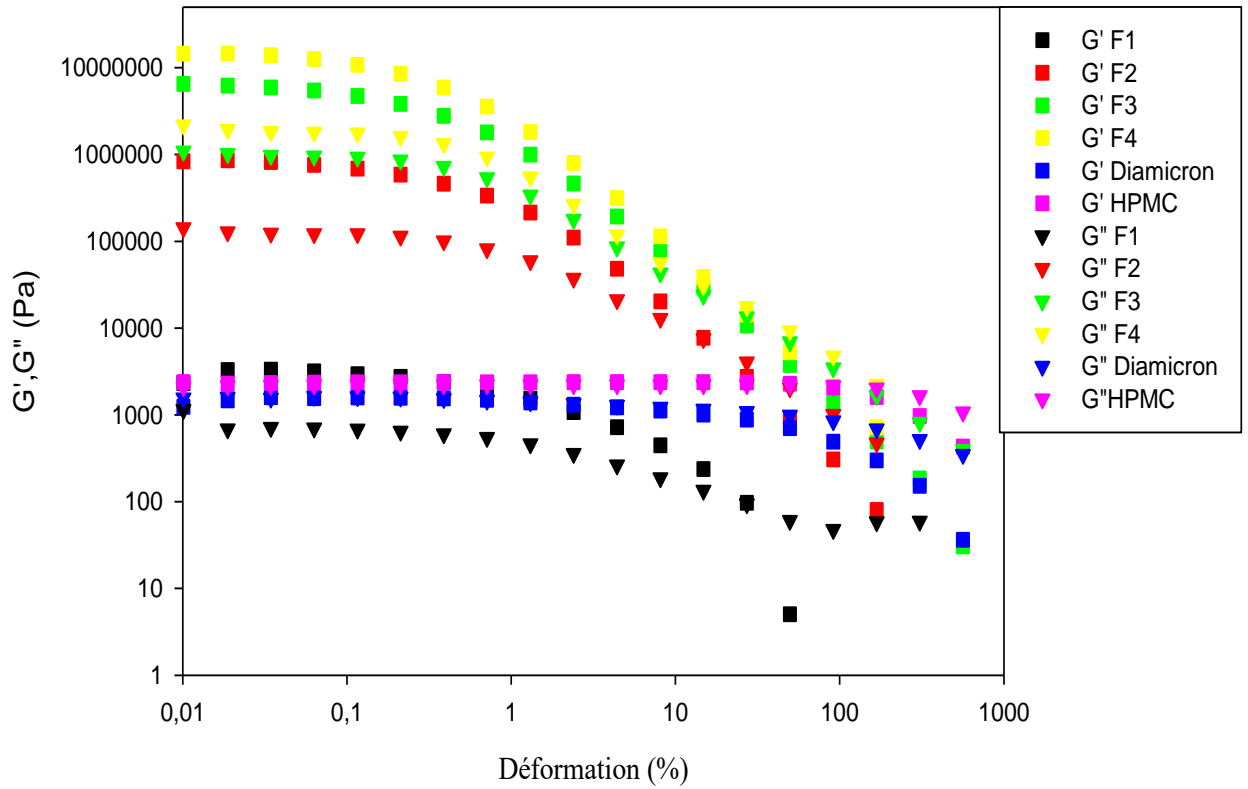


Figure III.15 : Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' , des formules F1, F2, F3, F4, Diamicron ® et HPMC K4000 à 10% (m/v), $T=37^{\circ}\text{C}$.

CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons mis en évidence la possibilité de remplacer un agent liant synthétique habituellement utilisé dans la production d'un comprimé à base d'un principe actif hypoglycémiant par voie orale par un biopolymère "albumen" et étudier la fonctionnalité LP de ce dernier et sa capacité à lier les poudres pharmaceutiques.

Dans la première étape, nous avons étudié avec précision les effets de la poudre de BULK POWDER et les deux autres polymères (HPMC K100 et HPMC K4000) sur les propriétés rhéologiques des gels ainsi que la libération du PA à partir de ces gels. On a utilisé la méthode des plans d'expérience avec une stratégie de MSR. La représentation des courbe iso-réponse en 2D nous a permis de constater que l'albumen influence majoritairement le temps et le pourcentage de libération du principe actif et le meilleur gel est obtenu (Libération de PA = 82,7 % pendant 8h) avec une quantité moyenne d'albumen ($\approx 10\%$) associé à une quantité moyenne d'HPMC K4000 ($\approx 6\%$) et une quantité maximale d'HPMC K100 ($\approx 15\%$).

Sur la base de ces résultats nous sommes proposés de formuler des comprimés à base de gliclazide en remplaçant les deux grade d'HPMC utilisé dans le produit princeps mis sur le marché (Diamicon[®]) par l'albumen comme agent responsable sur sa libération prolongée de ce dernier.

Dans le deuxième système, nous avons, donc, mis en forme un comprimé de Gliclazide par compression directe, nous avons pu prouver que l'albumen peut agir comme un agent liant à l'état sec, où la dureté des comprimés et la résistance à la compression augmente proportionnellement avec l'augmentation de la proportion de l'albumen dans la poudre. Une proportion de 5% à 75% de l'albumen, nous a donné des comprimés de gliclazide conforme aux tests pharmaco techniques de la pharmacopée européenne avec une bonne dureté et une faible friabilité

L'étude de dissolution comparative in vitro de comprimés Diamicon avec nos formules F1, F2, F3 et F4 a montré que nos comprimés contiennent presque les mêmes caractéristiques biopharmaceutiques que le princeps. L'étude a enfin aboutie à des comprimés conformes du point de vue pharmacotechnique ou le comprimé de la formule F3 était similaire au princeps sur tous les plans pharmacotechniques et biopharmaceutiques. Donc, le liant étudié l'albumen peut être considéré comme un

candidat de choix pour assurer la cohésion des excipients avec le PA, et comme un agent responsable sur la libération prolongée du principe actif

On se propose aux chercheurs du même thème que le nôtre d'effectuer des analyses de stabilité afin que les comprimés à base de (gliclazide + albumen +excipients) devenir compatible avec les conditions de commercialisation.

REFERENCES

1. "Puisieux, F"., " M. Seiller", and "J.-P. Devissaguet". *Les systemes de délivrance des médicaments: un réel progress pour la thérapeutique*. in *Annales pharmaceutiques françaises*. 2006. Elsevier.
2. "Hariharan, D" ., et "al" ., *Mathematical analysis of drug delivery from swellable systems with partial physical restrictions or impermeable coatings*. international Journal of Pharmaceutics, 1994. **112**(1): p. 47-54.
3. "Dekyndt, B." , *La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches*, 2015, Université du Droit et de la Santé-Lille II.
4. Européenne, P., *6ème édition, conseil d'Europe*, 2008, Strasbourg.
5. Conte, U., et al., *Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (Geomatrix™ Systems)*. Journal of controlled release, 1993. **26**(1): p. 39-47.
6. Gunawan, P. and R. Xu, *Direct control of drug release behavior from layered double hydroxides through particle interactions*. Journal of pharmaceutical sciences, 2008. **97**(10): p. 4367-4378.
7. Li, L., et al., *Applications of natural polymeric materials in solid oral modified-release dosage forms*. Current Pharmaceutical Design, 2015. **21**(40): p. 5854-5867.
8. Agüero, L., et al., *Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review*. Carbohydrate Polymers, 2017. **168**: p. 32-43.
9. "Semjonov, K" ., et al., *The formation and physical stability of two-phase solid dispersion systems of indomethacin in supercooled molten mixtures with different matrix formers*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017. **97**: p. 237-246.
10. "Kamel, S" ., et "al." , *Pharmaceutical significance of cellulose: A review*. Express Polym Lett, 2008. **2**(11): p. 758-778.
11. Rimmer, S., *Biomedical hydrogels: biochemistry, manufacture and medical applications* 2011: Elsevier.
12. Saeedi, M., et al., *In situ cross-linking of polyanionic polymers to sustain the drug release from theophylline tablets*. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 2009. **8**(4): p. 241-249.
13. "Azarmi, S" ., et al., *In situ cross-linking of polyanionic polymers to sustain the drug release of acetazolamide tablets*. Pharmazeutische Industrie, 2003. **65**(9): p. B877-B881.
14. "Chidambaram, N" ., et al., *Formulation and characterization of new layered diffusional matrices for zero-order sustained release*. Journal of controlled release, 1998. **52**(1-2): p. 149-158.
15. "Robinson, J.R." , *Sustained and controlled release drug delivery systems*. Vol. 6. 1978: M. Dekker.
16. Salsa, T., F. Veiga, and M. Pina, *Oral controlled-release dosage forms. I. Cellulose ether polymers in hydrophilic matrices*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1997. **23**(9): p. 929-938.
17. "Ummadi, S." , et " al" ., *Overview on controlled release dosage form*. System, 2013. **7**(8): p. 51-60.
18. "Gupta, P" . and "J. Robinson" , *Oral controlled release delivery in Treatise on controlled drug delivery*. Kydonieus, A, 1992, Marcel Dekker, New Jersey.
19. "Vaclavik, V.A" ., E.W. Christian, and T. Campbell, *Essentials of food science*. Vol. 42. 2008: Springer.
20. "Mine, Y" . and "Z. Ustunol" , *Applied Food Protein Chemistry*. 2015.

21. Abeyrathne, E.N.S., H. Lee, and D.U. Ahn, *Egg white proteins and their potential use in food processing or as nutraceutical and pharmaceutical agents—A review*. Poultry science, 2013. **92**(12): p. 3292-3299.
22. Alleoni, A.C.C., *Albumen protein and functional properties of gelation and foaming*. Scientia Agricola, 2006. **63**: p. 291-298.
23. Nys, Y., M. Bain, and F. Van Immerseel, *Improving the safety and quality of eggs and egg products: Volume 1: Egg chemistry, production and consumption*2011: Elsevier.
24. "Zayas, J.F"., *Functionality of proteins in food*1997: Springer science & business media.
25. "Davis, J." and E. Foegeding, *Comparisons of the foaming and interfacial properties of whey protein isolate and egg white proteins*. Colloids and surfaces B: Biointerfaces, 2007. **54**(2): p. 200-210.
26. "Eman, F". and M. Saad, *Microbiological profile of leaking chicken table eggs*. IJSN, 2015. **6**(1): p. 51-55.
27. "Gündüz, G.", *Chemistry, materials, and properties of surface coatings: traditional and evolving technologies*2015: DEStech Publications, Inc.
28. "Ibrahim, H.R". and "T. Kiyono", *Novel anticancer activity of the autocleaved ovotransferrin against human colon and breast cancer cells*. Journal of agricultural and food chemistry, 2009. **57**(23): p. 11383-11390.
29. "Radványi, D.", et al., *Evaluation of the stability of whipped egg white*. Czech Journal of Food Sciences, 2012. **30**(5): p. 412-420.
30. "Zimet, P". and Y.D. Livney, *Beta-lactoglobulin and its nanocomplexes with pectin as vehicles for ω -3 polyunsaturated fatty acids*. Food Hydrocolloids, 2009. **23**(4): p. 1120-1126.
31. "Mine, Y"., *Egg bioscience and biotechnology*2008: John Wiley & Sons.
32. Qiu, N., et al., *Proteomic analysis of egg white proteins during the early phase of embryonic development*. Journal of proteomics, 2012. **75**(6): p. 1895-1905.
33. USP, U.S.P.C., Inc. *The United States Pharmacopeia (USP 24)*,. Rockville MD, 2000.
34. EuropeanPharmacopoeia, *Council of Europe*. Strasbourg, 2008. **France**.
35. Troja, E., L. Deda, and G. Boçari, *Metformin IR tablets: partial in vitro dissolution profiles differences do not preclude in vivo bioequivalence*. International Scientific Journal, 2016.
36. "Hettiarachchy, N.S"., et al., *Food proteins and peptides: chemistry, functionality, interactions, and commercialization*2012: CRC Press.
37. Rowe, R.C., P. Sheskey, and M. Quinn, *Handbook of pharmaceutical excipients*2009: Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
38. "Zeynep USTUNOL". Applied Food Protein Chemistry. 1er edition. Edition BlackwellWILLY, 2015.

ANNEXE A



CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name	Egg White Powder		
Batch No	AAF / SKM-A1303-676	Manufacturing Date	01/04/2013
Source	Egg Albumin Powder	Shelf Life	
Appearance	White/Cream Powder		
	ANALYSIS		RESULT
Tests			
Moisture			5.50%
Fat			0%
Protein			82.21%
pH			6.49
Taste and Odour			Normal
Ash			4.93%
Reducing Sugar			0%
Granulation			60 mesh
Emulsion Capacity			650ml
Emulsion Stability			58°C
Solubility			27%
Microbiological Analysis			
Total Count (cfu/g)			< 100
Enterobacteriaceae (cfu/10g)			0
Staphylococcus aureus (cfu/g)			0
Salmonella (cfu/25g)			0
Yeast & Moulds (cfu/g)			< 10
Bacillus Cereus (cfu/g)			< 10

This is a direct copy of the manufacturer Certificate of Analysis

 100% QUALITY ASSURANCE GUARANTEE

Sports Supplements Ltd, Unit 2 Exeter Park, Axial Way, Colchester, Essex, Col4 5w, United Kingdom.

Figure 1 : certificat d'analyse d'albumen ½



CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name Egg White Powder		
Amino Acid	Amount (g/100g)	Amount (g/30g serving)
Alanine	5.5g	1.7g
Arginine	4.5g	1.4g
Aspartic Acid	6.1g	1.8g
Cystine	1.9g	0.6g
Glutamic Acid	10.9g	3.3g
Glycine	2.9g	0.9g
Histidine	1.7g	0.5g
Isoleucine	5g	1.5g
Leucine	6.8g	2g
Lysine	4.6g	1.4g
Methionine	3g	0.9g
Phenylalanine	4.9g	1.5g
Proline	2.9g	0.9g
Serine	6.1g	1.8g
Threonine	3.4g	1g
Tryptophan	1.2g	0.4g
Tyrosine	3.2g	0.9g
Valine	6.g	1.8g

100% QUALITY ASSURANCE GUARANTEE

Sports Supplements Ltd, Unit 2 Easter Park, Axial Way, Colchester, Essex, Co4 5ry, United Kingdom.

Figure 2: certificat d'analyse d'albumen 2/2

ANNEXE B

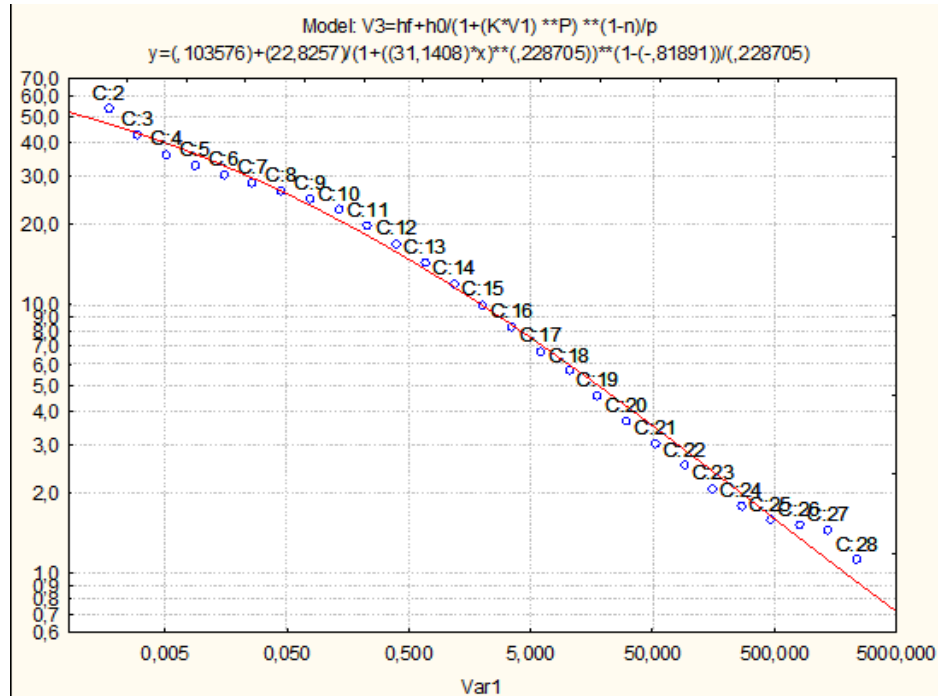


Figure 3: courbe d'écoulement des gels E02. Ajustée par le modèle de Carreau-Yassuda à $T = 20^\circ\text{C}$

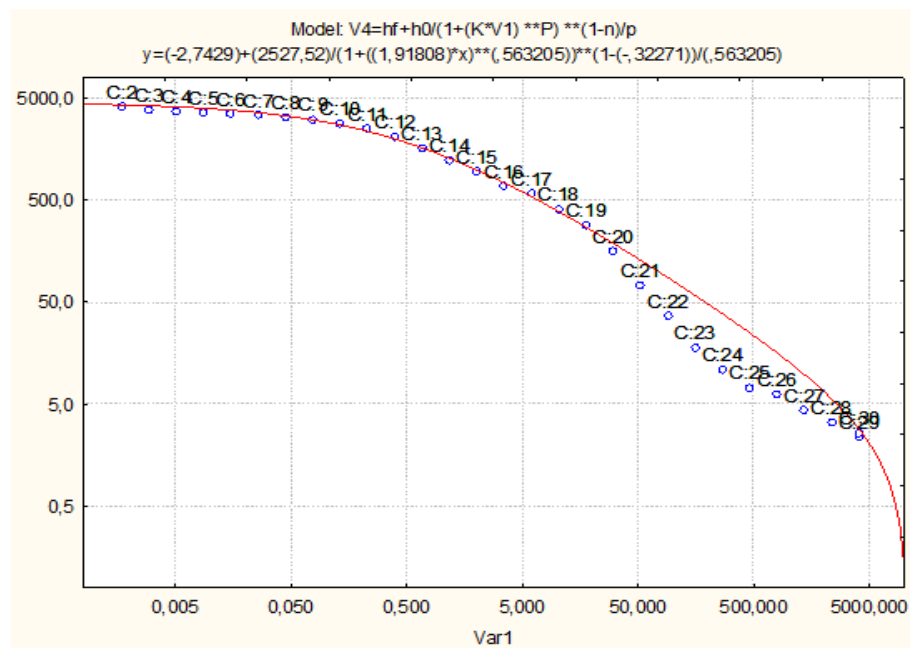


Figure 4: courbe d'écoulement des gels E03 ajustée par le modèle carreau-Yassuda à $T = 20^\circ\text{C}$

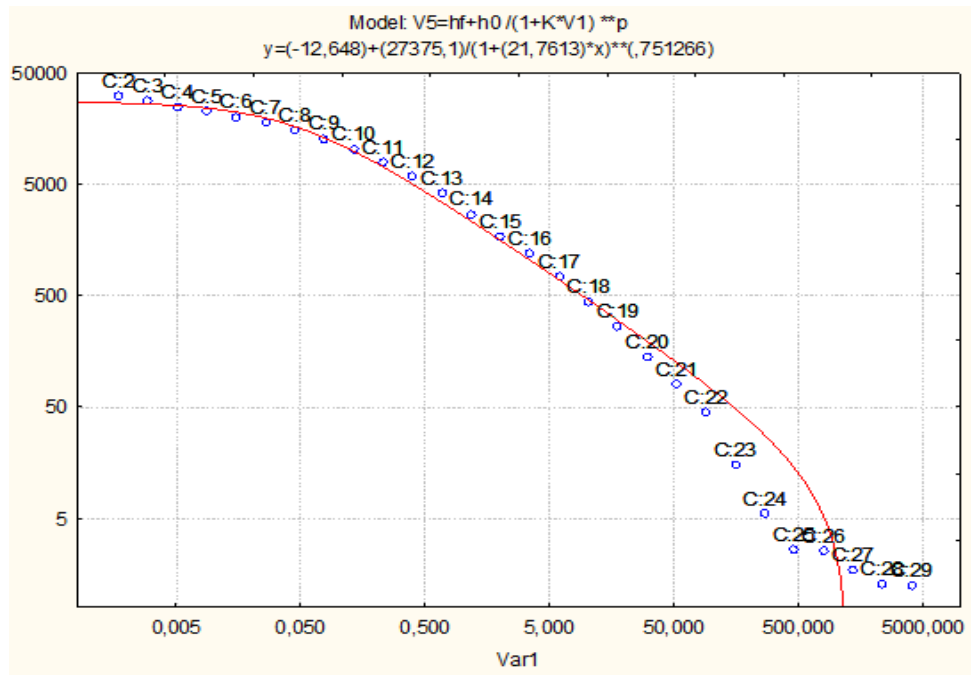


Figure 5 : Courbe d'écoulement des gels E04 ajustée par le modèle de Carreau-Yassuda à $T=20^{\circ}\text{C}$

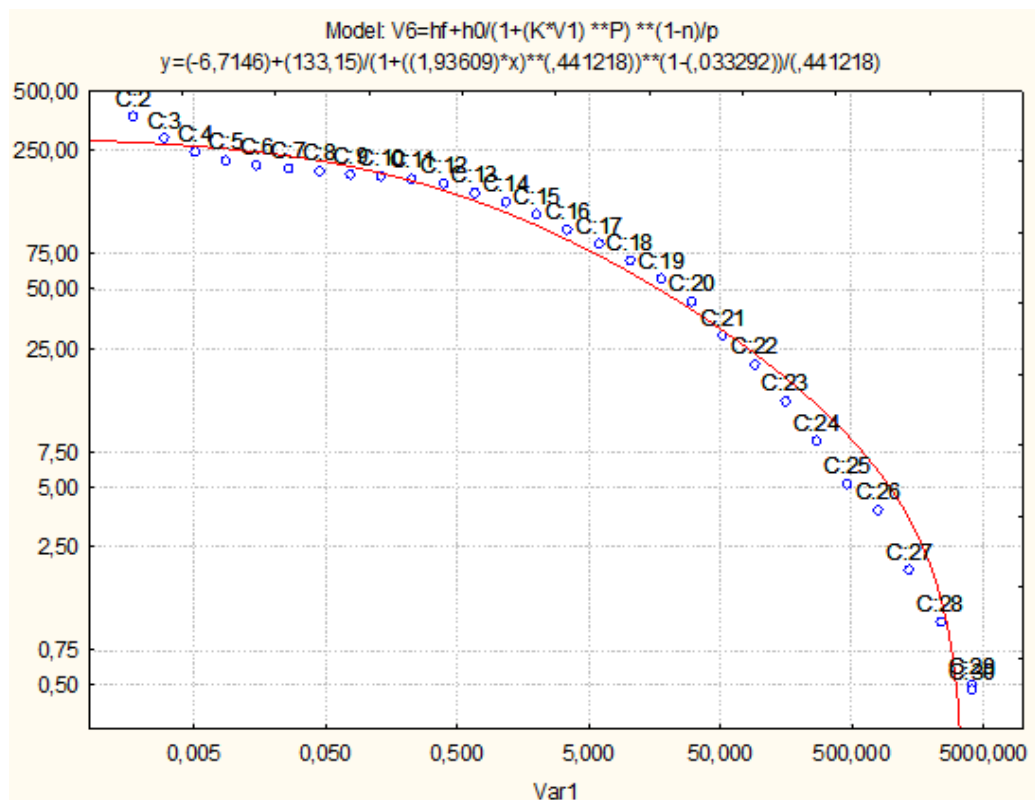


Figure 6: courbe d'écoulement des gels E05 ajustée par le modèle de Carreau-Yassuda à $T=20^{\circ}\text{C}$

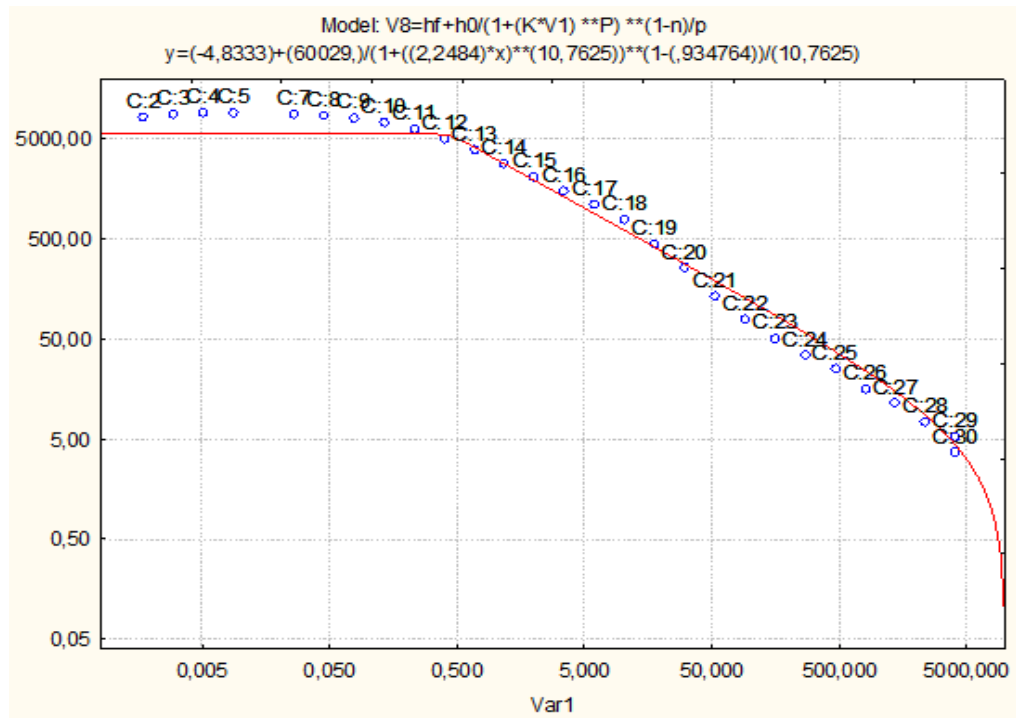


Figure 7 : courbe d'écoulement des gels E06 ajustée par le modèle de Carreau-Yassuda à
 $T = 20^{\circ}\text{C}$

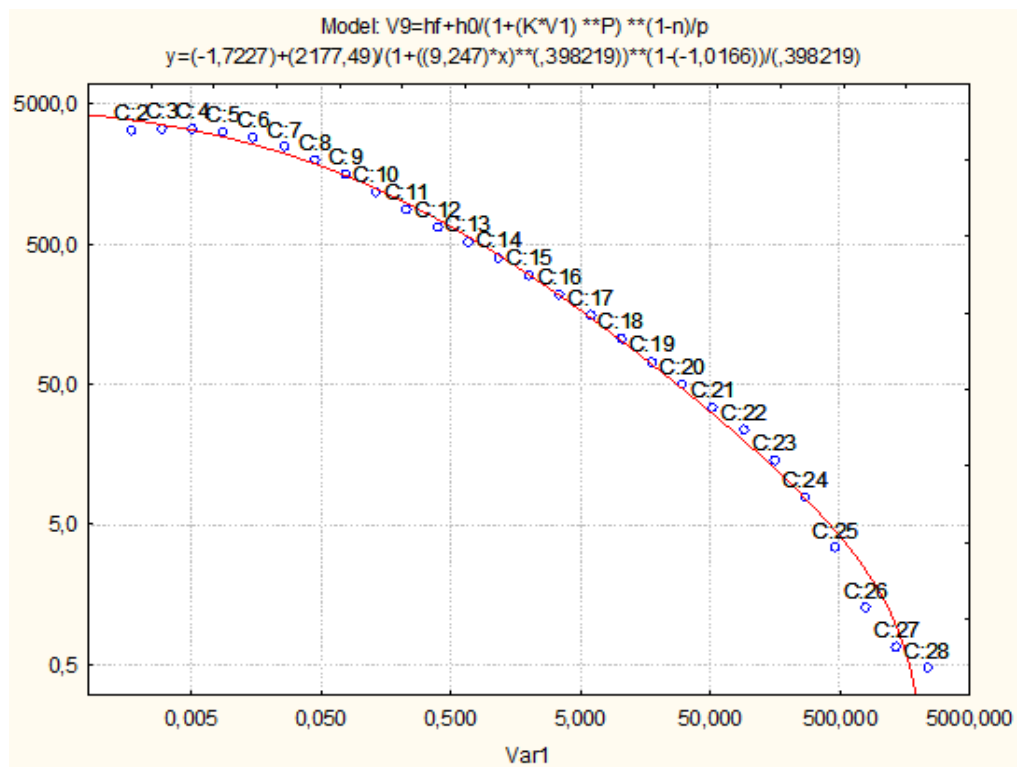


Figure 8: courbe d'écoulement des gels E07 ajustée par le modèle de Carreau-Yassuda à
 $T = 20^{\circ}\text{C}$

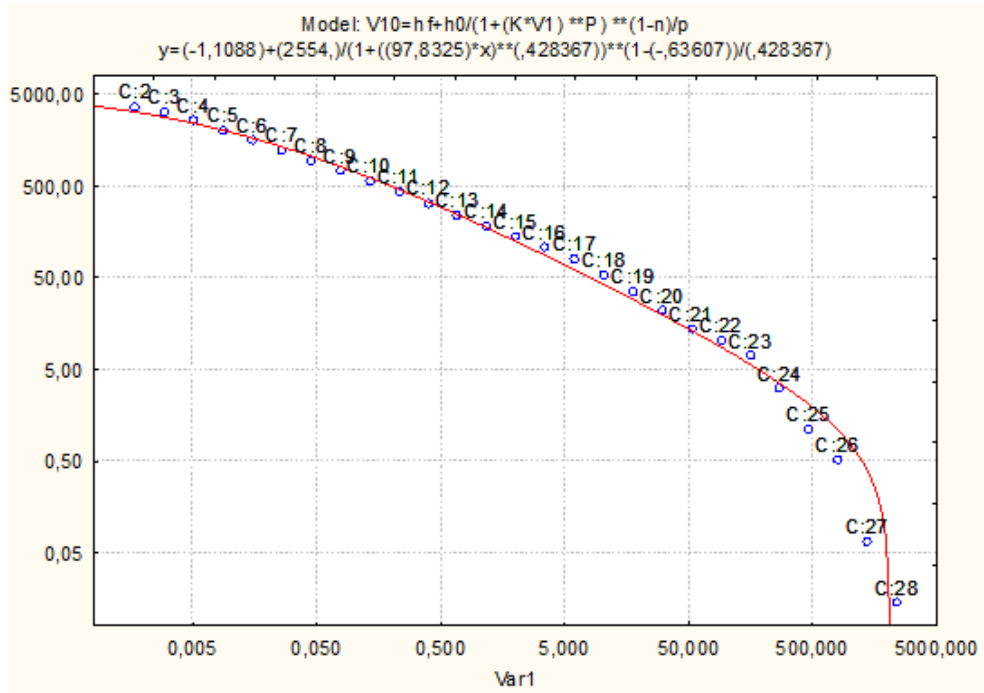


Figure 9 : courbe d'écoulement des gels E08 ajusté par le modèle de Carreau-Yassuda à $T=20^{\circ}\text{C}$

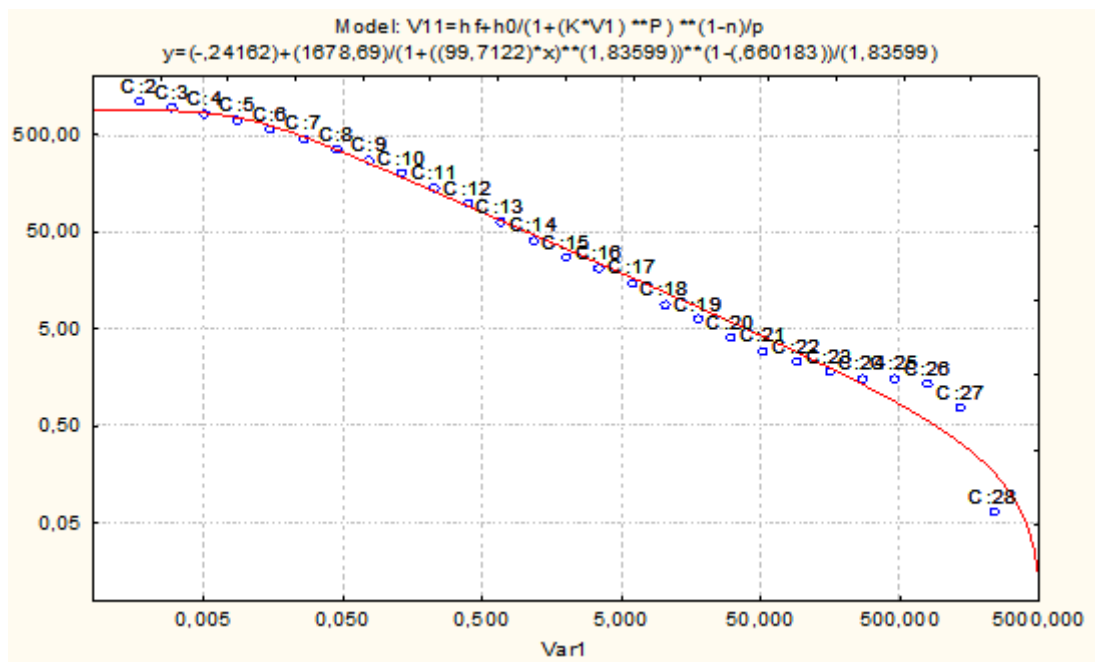


Figure 10 : courbe d'écoulement des gels E09 ajustée par le modèle de Carreau-Yassuda à $T=20^{\circ}\text{C}$

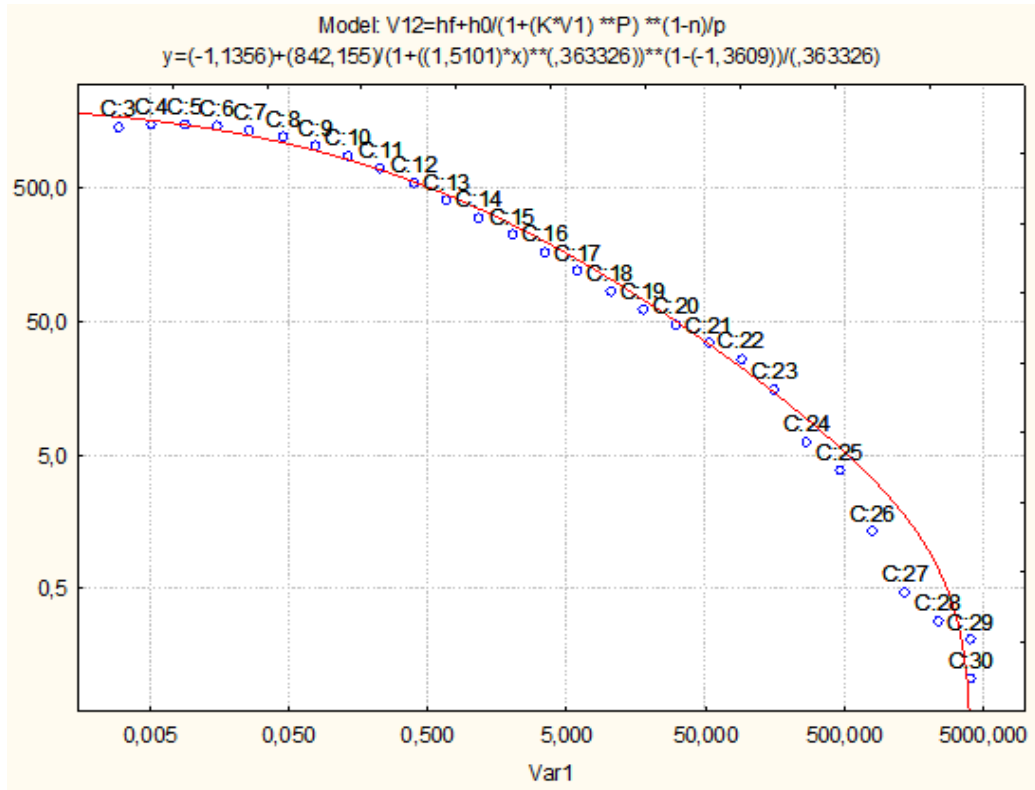


Figure 11: courbe d'écoulement des gels E10 ajustée par le modèle de Carreau-Yassuda à $T= 20^{\circ}\text{C}$

ANNEXE C

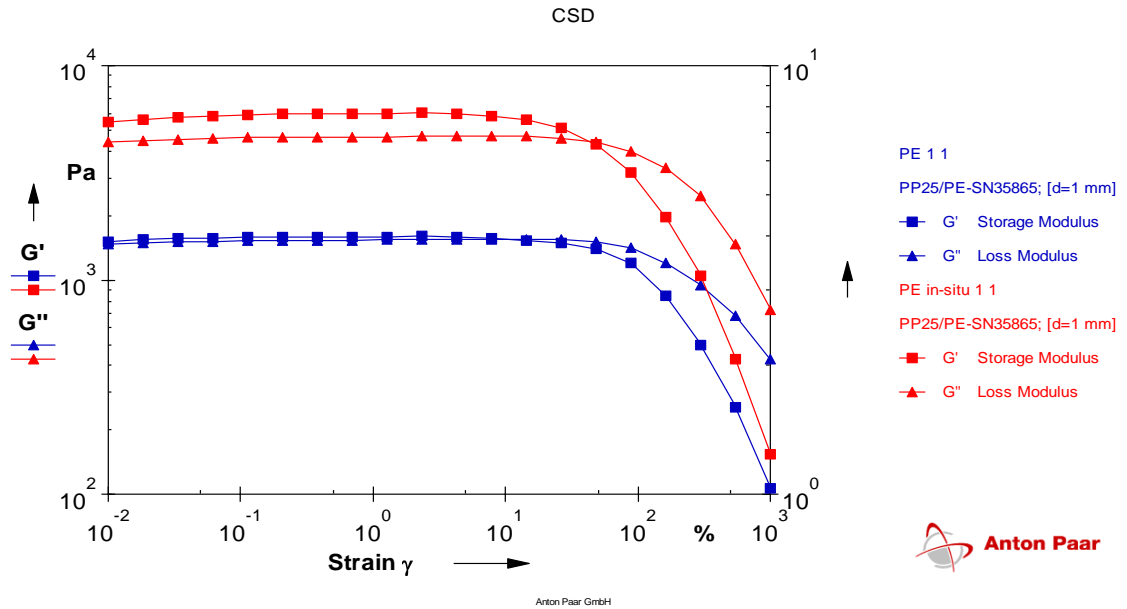


Figure 12: variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E01 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T= 20^{\circ}\text{C}$ et courbe rouge $T= 37^{\circ}\text{C}$

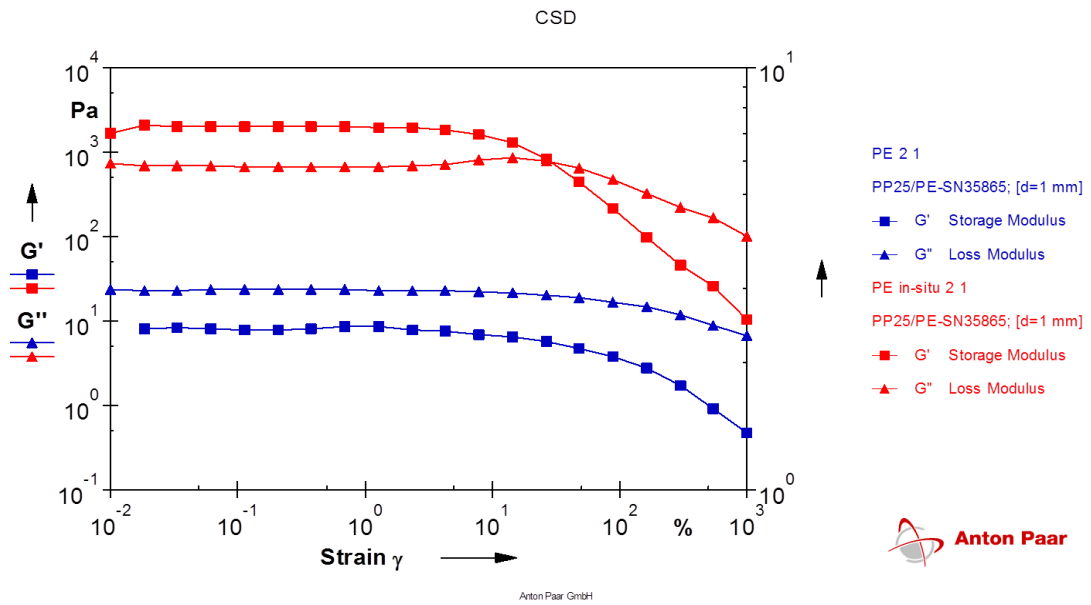


Figure 13 : variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E02 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T= 20^{\circ}\text{C}$ et courbe rouge $T= 37^{\circ}\text{C}$

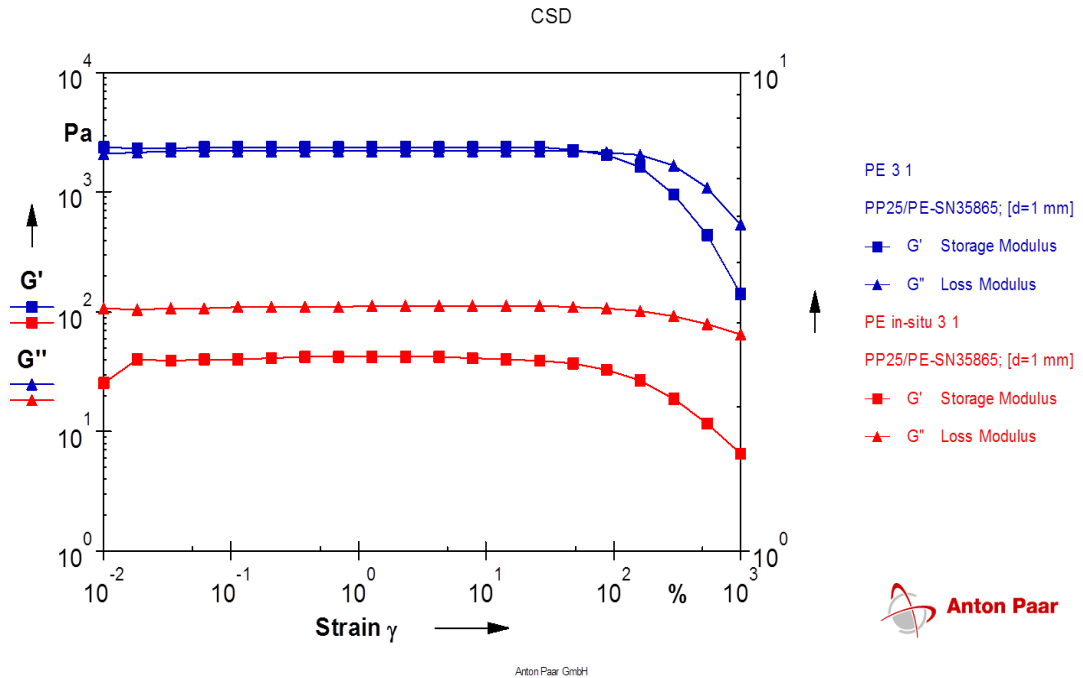


Figure 14 : variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E03 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T= 20^{\circ}\text{C}$ et courbe rouge $T= 37^{\circ}\text{C}$

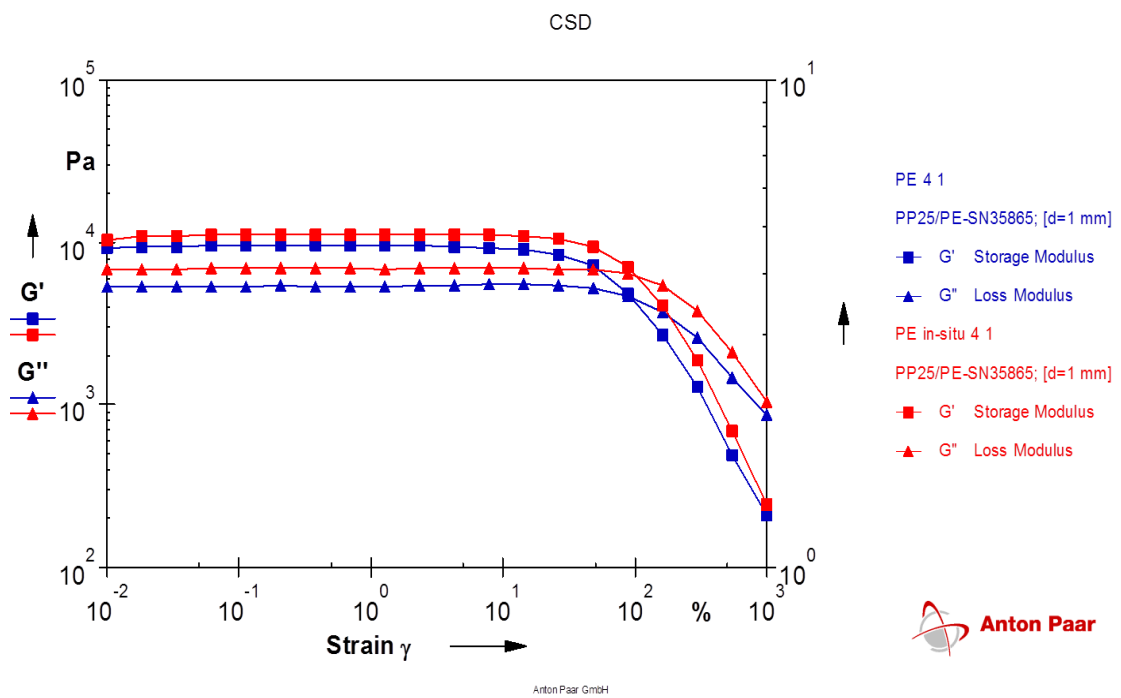


Figure 15 :variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E04 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T= 20^{\circ}\text{C}$ et courbe rouge $T= 37^{\circ}\text{C}$

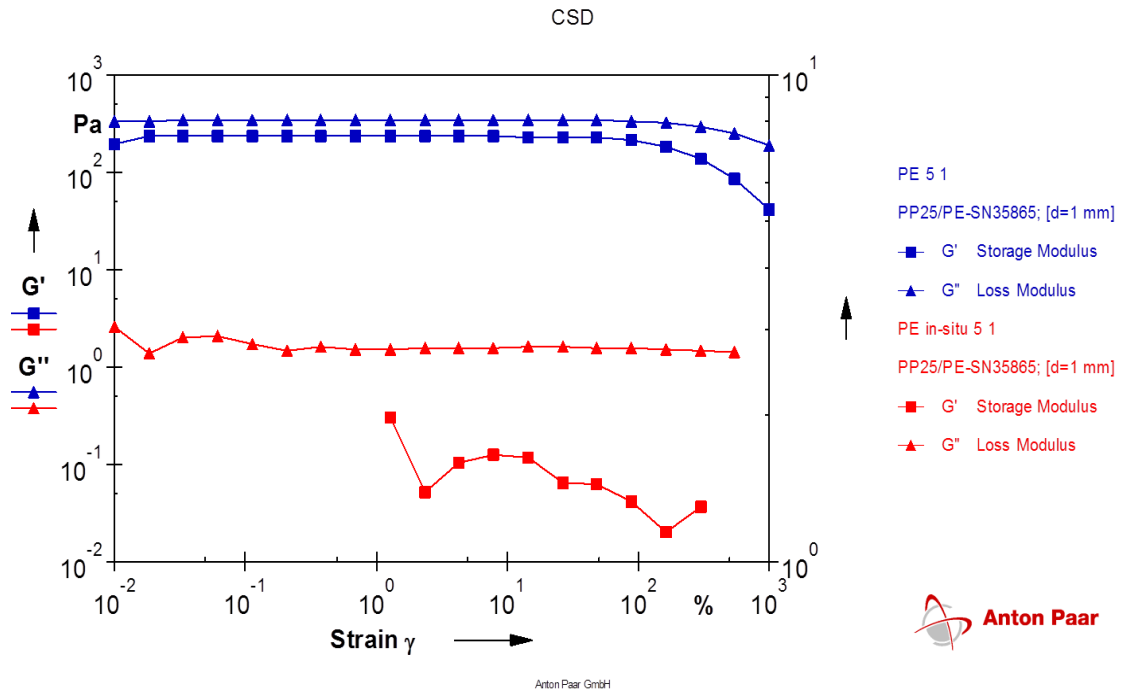


Figure 16 :variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E05 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T= 20^{\circ}\text{C}$ et courbe rouge $T= 37^{\circ}\text{C}$

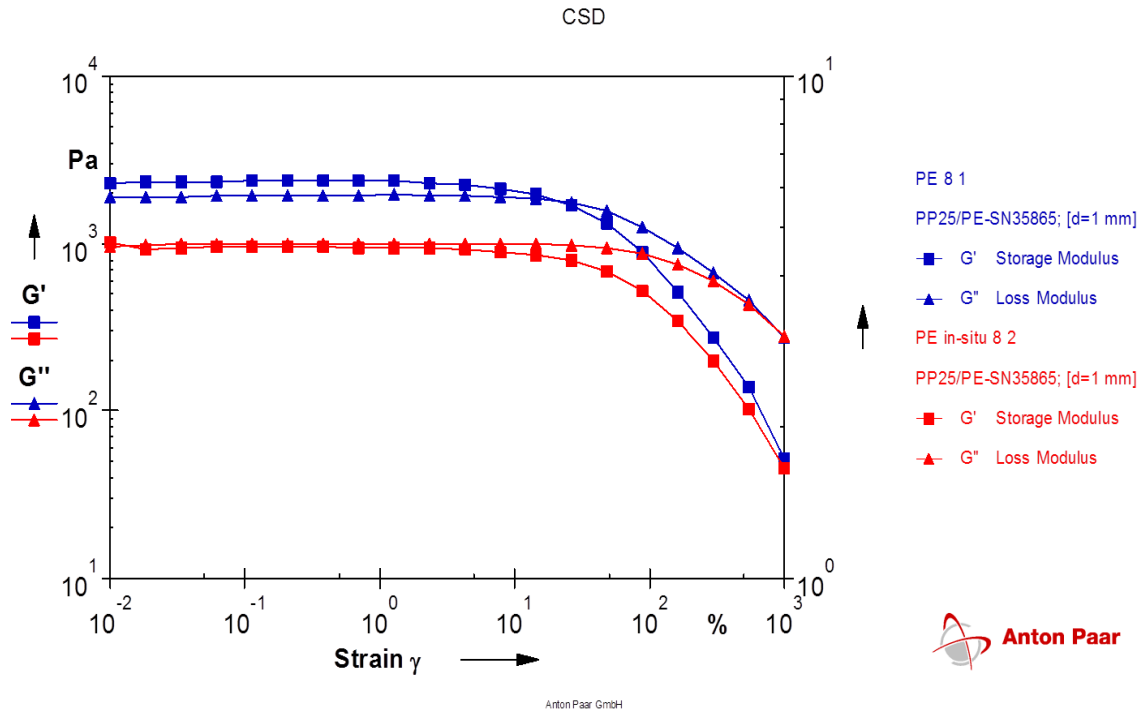


Figure 17 :variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E08 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T= 20^{\circ}\text{C}$ et courbe rouge $T= 37^{\circ}\text{C}$

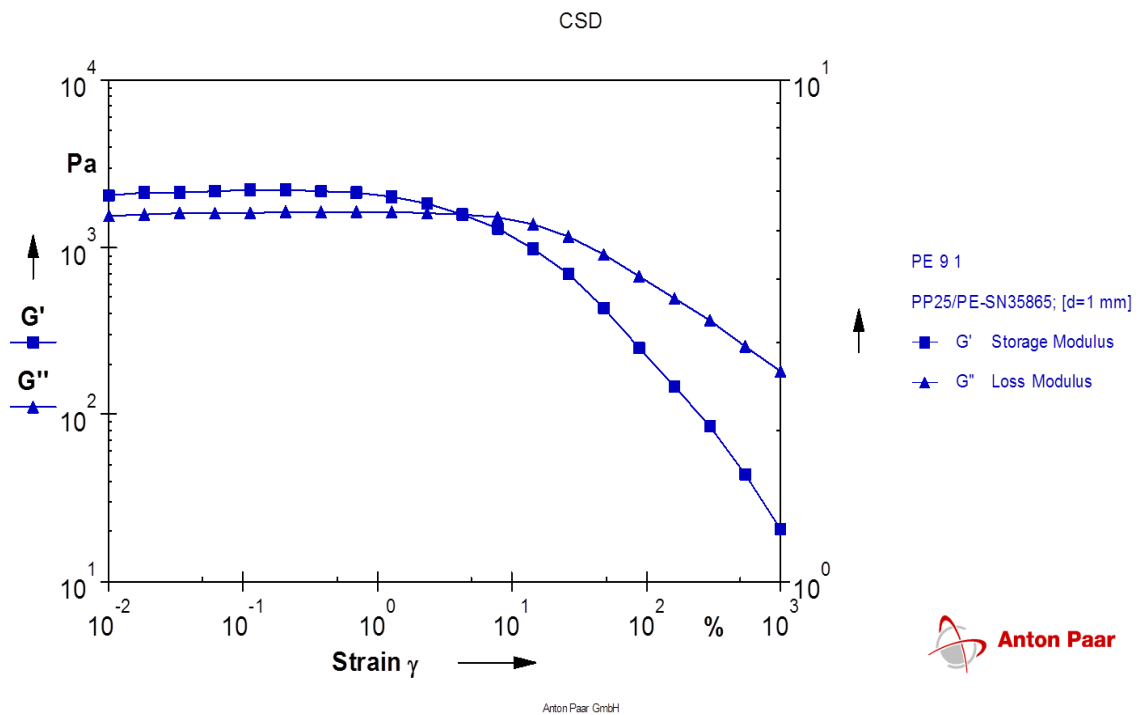


Figure 18 :variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E09 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T= 20^{\circ}\text{C}$

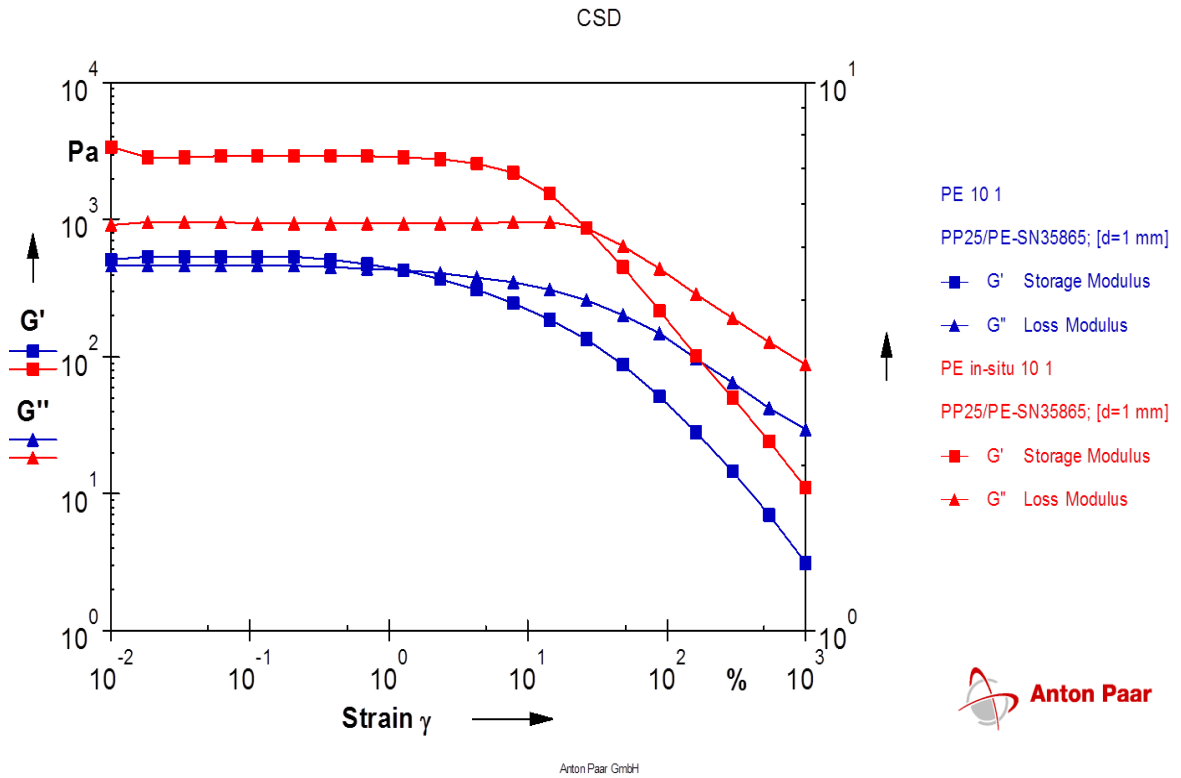


Figure 19 :variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E10 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T=20^{\circ}\text{C}$ et courbe rouge $T=37^{\circ}\text{C}$

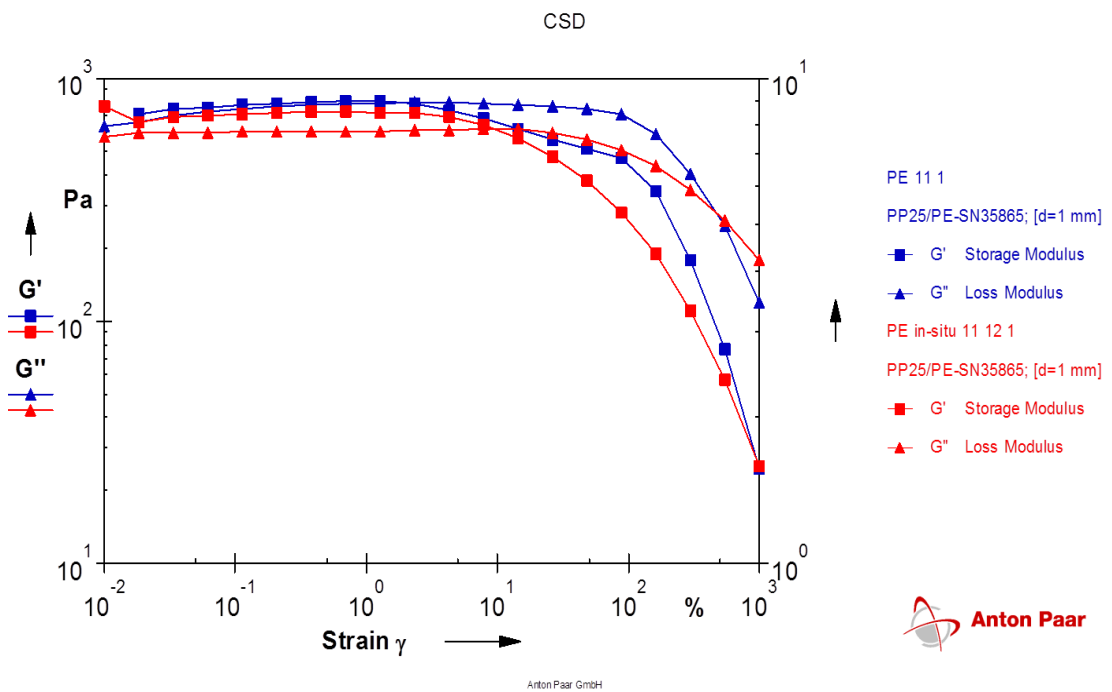


Figure 20 :variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E11 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T=20^{\circ}\text{C}$ et courbe rouge $T=37^{\circ}\text{C}$

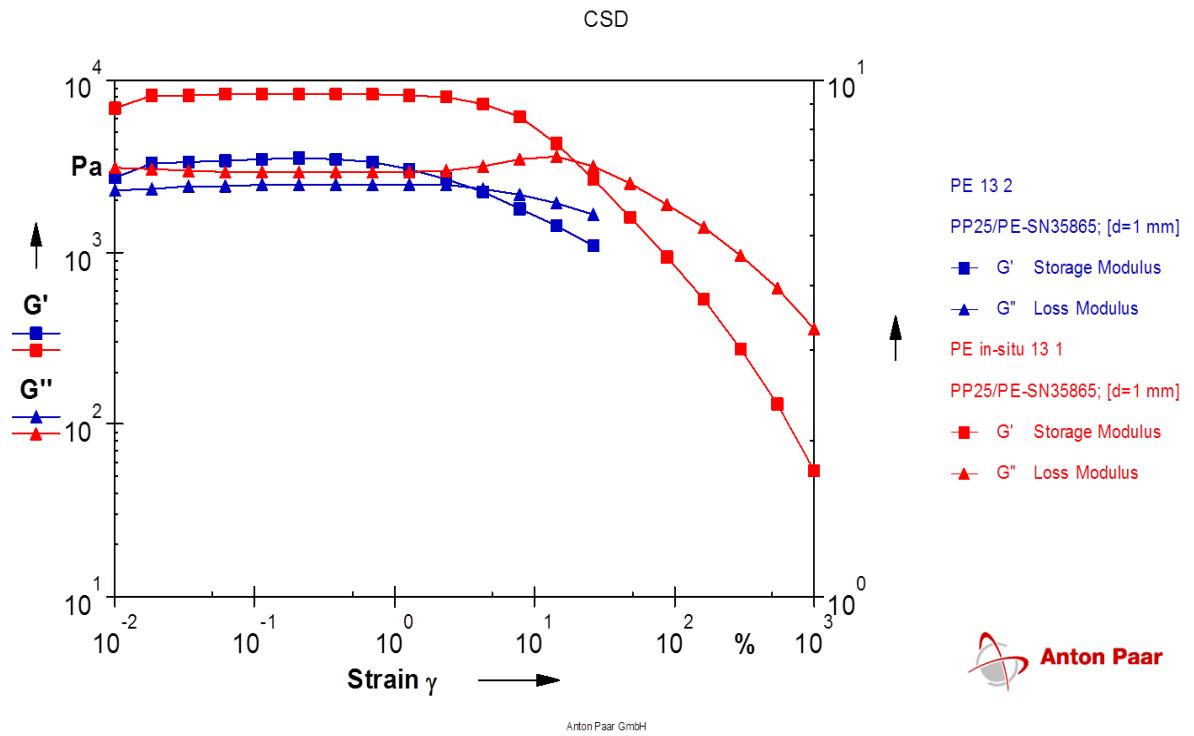


Figure 21 : variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E13 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T= 20^{\circ}\text{C}$ et courbe rouge $T=37^{\circ}\text{C}$

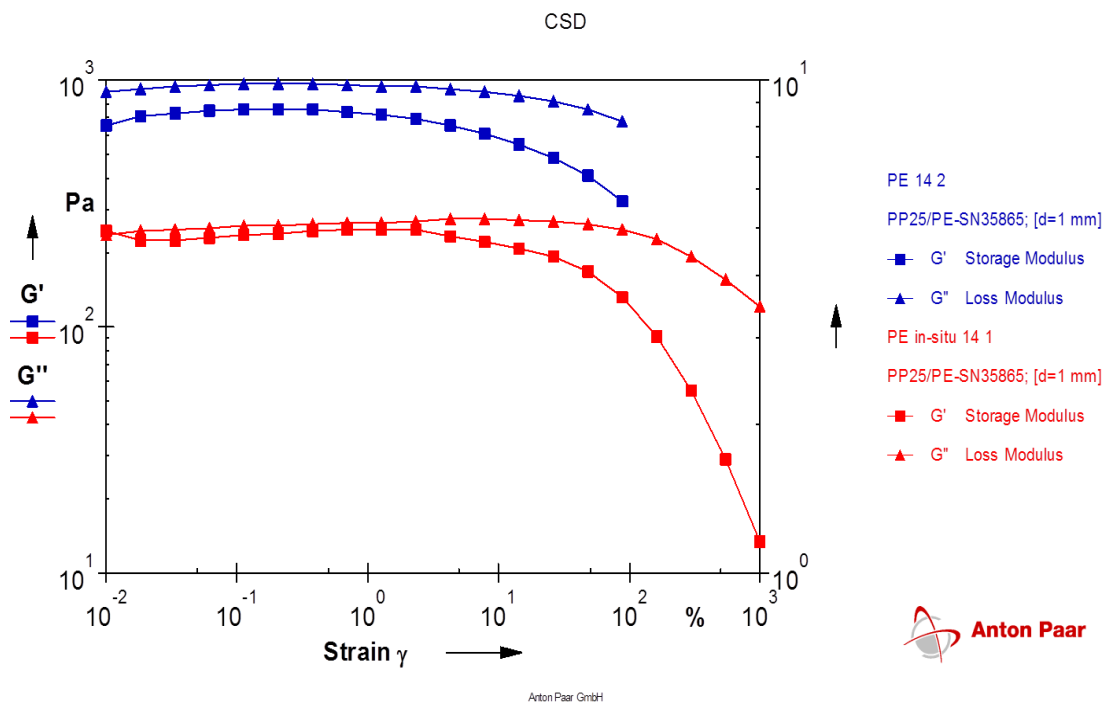


Figure 22 : variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E14 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T=20^{\circ}\text{C}$ et courbe rouge $T=37^{\circ}\text{C}$

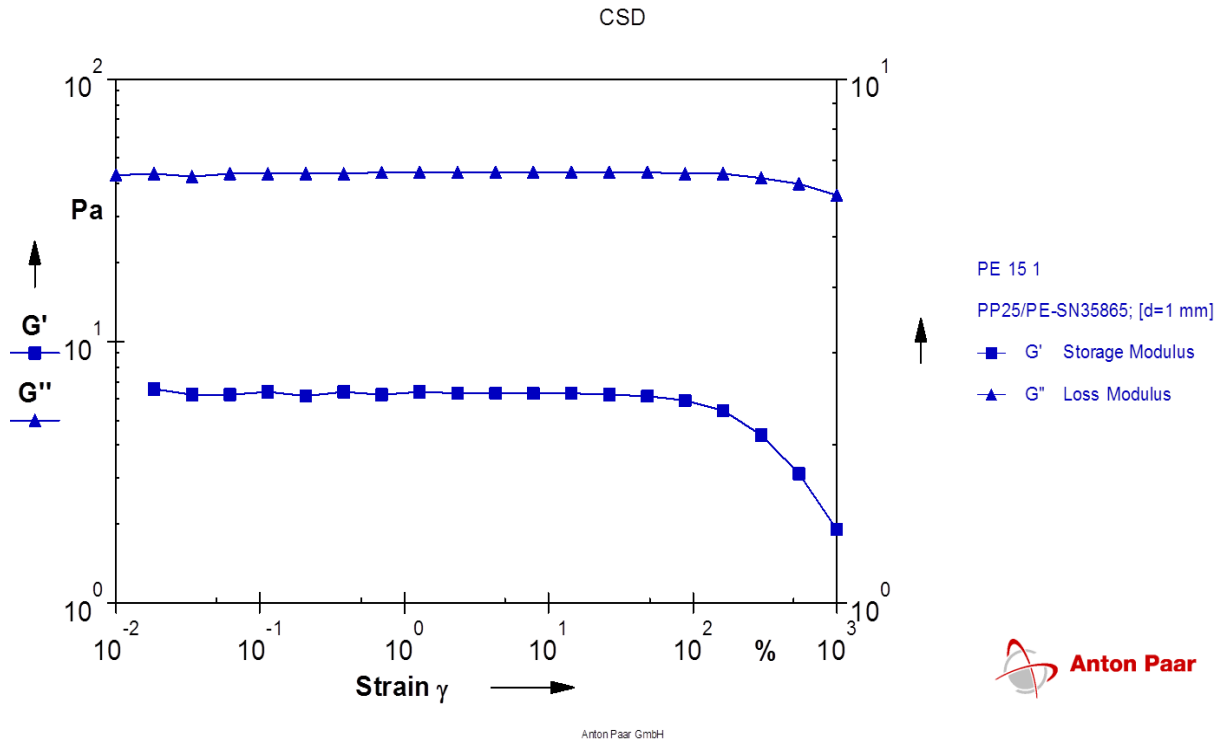


Figure 23 : variation des deux module de conservation G' et de perte G'' , d'un essai type du plan d'expérience E14 en fonction de la déformation. Courbe bleu $T=20^{\circ}\text{C}$