



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE
ET POPULAIRE**



**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE DE MOULOU MAMMARI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Par:

M^r. BELBEY Rachid

ET

Mlle. OTMANE Sonia

Thème

**MISE AU POINT ET VALIDATION D'UN PROTOCOLE DE DISSOLUTION
D'UNE FORME PHARMACEUTIQUE NON CONVENTIONNELLE :**

-ASPECT ANALYTIQUE

- ASPECT BIOPHARMACEUTIQUE

Soutenu le 25 juin 2013, devant le jury composé de :

Mr R. MOUSSAOUI	MCA UMMTO	Président
Mr M. MAMOU	MAHU UMMTO	Examineur
Mme F. FERNANE	MCA UMMTO	Examinatrice
Mme L.BELMAHDI	MAB UMMTO	Examinatrice
Mme N. AYACHI	MAHU CRD SAIDAL	Promotrice

Promotion 2012/2013

Remerciements

Nos remerciements et notre profonde gratitude s'adressent avant tout au bon dieu.

*Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères à notre promotrice **M^{me} N.AYACHI**, pour avoir accepté de nous encadrer, pour son aide précieuse, ses encouragements, et pour ces précieux conseils et sa disponibilité.*

*Nos remerciements s'adressent également à **M^{me} F.FERNANE**, qui à été notre mûr de soutien pendant tout le cursus de notre spécialité et aussi **M^r R.MOUSSAOUI**, pour avoir contribué au bon déroulement de notre projet de fin d'étude.*

Nous sommes reconnaissants aux membres de jury de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger notre modeste travail.

Nos remerciements les plus vifs et les plus profonds vont également aux groupes Saidal, de nous avoir accueillis au sein de leur laboratoire et de contribuer au bon déroulement du stage pratique.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à

La mémoire de mon père

*Ma chère mère qui m'a toujours soutenu toute au long de
ma vie*

Mon frère Hamid

Mes sœurs Cherifa et Hayet

Toute ma famille

Ma chère Sonia, mon binôme

Et sa famille

Mes amis

Et

Toute la promotion chimie pharmaceutique

Rachid.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à

*Mes chers parents qui m'ont toujours soutenu toute au
long de ma vie*

Mes frères Massine, Lyes, Yanis

Toute ma famille

Et

Ma belle famille

Mon cher fiancé Rachid, mon binôme

Mes amies

Et

Toute la promotion chimie pharmaceutique

Sonia.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION GENERALE.....1

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITE I : GENERALITES SUR LES FORMES GALENIQUES SOLIDES A LIBERATION MODIFEE

Introduction4

I.1. Formes galéniques à libération modifiée (destiné à la voie orale)4

I.1.1. Notion de la libération modifiée/conventionnelle.....4

I.1.2. Classification selon le mode de libération.....4

I.2. Formes galéniques solides à libération prolongée destiné à la voie orale6

I.2.1. Définition6

I.2.2. Polymères responsables de la libération prolongée6

I.2.3. Procédés de fabrication des formes galéniques à libération prolongée..... 8

I.3. Intérêts et limites des formes à libération prolongée.....9

CHAPITRE II : CINETIQUE ET MECANISME DE LA LIBERATION PROLONGEE

Introduction.....11

II.1. Classification des différents systèmes contrôlant la libération11

II.1.1. Systèmes contrôlés par la dissolution.....11

II.1.2. Systèmes contrôlés par la diffusion.....12

II.1.3. Systèmes contrôlés chimiquement.....16

TABLE DES MATIERES

II.1.4 Systèmes contrôlés par le solvant.....	18
II.1.5. Systèmes contrôlés par le gonflement.....	20

CHAPITRE III : VALIDATION ANALTIQUE

Introduction.....	21
III.1. But de la validation.....	21
III.2. Validation d'une méthode de dosage par UV-Visible.....	21
III.3. Critères de validation.....	22
III.4. Glossaire statistique.....	25

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES

Introduction	26
IV.1. Objectif	26
IV.2. MATERIELS	27
IV.2.1. Appareillages	27
IV.2.2. Matières Premières	28
IV.3. METHODES.....	33
IV.3.1. Renseignements sur la Spécialité de Référence	33
IV. 3.2. Méthodes Analytiques	34
1. Choix de la méthode de dosage	34
2. Optimisation de la longueur d'onde spécifique	35
3. Validation analytique de la méthode de dosage	35
IV.3.3. Méthodes Physiques.....	37
1. Choix des paramètres physiques de dissolution.....	37
2. Validation biopharmaceutique.....	37

TABLE DES MATIERES

IV.3.4. Ajustement mathématique des profils de dissolution.....	40
IV.3.5. Réalisation des essais de formulation.....	41
IV.3.6. Contrôles de l'essai de formulation en cours de fabrication.....	43
IV.3.7. Contrôles du produit fini de l'essai de formulation.....	44
IV.3.8. Contrôles biopharmaceutique.....	44

CHAPITRE V : RESULTATS ET DISCUSSION

Introduction	45
V.1 Résultats.....	45
V.2 Renseignements sur la spécialité de référence.....	45
V.2.1 Résultats de la caractérisation pharmacotechnique.....	45
V.3 Validation analytique.....	46
V.4 Validation biopharmaceutique.....	51
V.4.1 Validation biopharmaceutique de la spécialité de référence.....	51
V.4.1.1 Choix des paramètres de dissolution	51
V.4.1.2 Résultats des essais biopharmaceutique.....	52
V.5 Application aux essais de formulation.....	56
V.5.1 Résultats pharmacotechnique.....	56
V.5.2 Résultats des tests biopharmaceutiques.....	56
V.6 Ajustement mathématique des profils de dissolution.....	59
V.6.1 Résultats de l'ajustement mathématique des profils de dissolution de la spécialité de référence	59
V.6.2 Résultats de l'ajustement mathématique des profils de dissolution de l'essai de formulation.....	61
CONCLUSION GENERALE.....	62

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

GLOSSAIRE

Abréviations

PA : principe actif

DI : dose initiale

LP : libération prolongée

LM : libération modifiée

LC : libération contrôlée

D_e : diffusion effectif

OROS : Oral Osmotic System

UV /Vis : ultra-violet/ visible

Abs : absorbance

abs moy : absorbance moyenne

ml : millilitre

tr : tour

S: seconde

min : minute

h : heure

nm : nanomètre

mg : milligramme

kg : kilogramme

g : gramme

r² : coefficient de corrélation

°C : degré Celsius

µm : micromètre

Cp : comprimé

λ : Longueur d'onde

Ph Eur : pharmacopée européenne

USP: United States pharmacopeia

BP : British pharmacopeia

Cv : coefficient de variation

Abréviations

Er : erreur relative

Å : angström

t: temps

FDA: Food and Drug Administration

rpm: rotate per minute

Mg: magnésium

Moy : moyenne

DO : densité optique

Vi : volume initial

V_f: volume final

Cp : comprimé

H E C : Hydroxyéthylcellulose.

Cv : covariance

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : mécanismes d'érosion de quelques polymères biodégradable

Tableau 2: résumé des matériaux utilisés et les différentes méthodes de fabrication des systèmes à libération prolongée, au niveau industriel.

Tableau 3 : les critères de la validation analytique

Tableau 4 : résumé des caractéristiques du principe actif

Tableau 5 : résumé des principales caractéristiques de la cellulose microcristalline

Tableau 7 : résumé des principales caractéristiques d'hydroxyéthylcellulose

Tableau 8: résumé des principales caractéristiques de Triacétine

Tableau 9: résumé des principales caractéristiques d'Eudragit®

Tableau 10 : Polymères acryliques pour les formes galéniques orales à libération prolongée

Tableau 11 : présentation de la spécialité de référence

Tableau 12: composition en excipients et en PA de SECTRAL LP à 500mg

Tableau 13: composition quantitative et qualitative des comprimés placebo

Tableau 14: conditions opératoires du premier essai de dissolution

Tableau 15: Conditions opératoires du deuxième essai de dissolution

Tableau 16 : Conditions opératoires du troisième essai de dissolution

Tableau 17 : composition quantitative et qualitative des comprimés formulés

Tableau 18 : Conditions du protocole de dissolution de l'essai de formulation

Tableau 19: représentation des poids et de coefficient de variation des comprimés

Tableau 20: résumé des résultats pharmacotechnique

Tableau 21 : tableau représentatif des réponses de la densité optique des différentes solutions étalons de PA

Tableau 22 : tableau récapitulatif de la linéarité

Tableau 23 : Homogénéité des variances

Tableau 24 : Test de validité des moyennes

Tableau 25 : Estimation de recouvrement moyen

Tableau 26 : réponses en DO des solutions préparées

Tableau 27 : Homogénéité des variances

Tableau 28 : Variances de répétabilité, intergroupes et de reproductibilité

Tableau 29 : résultats de l'étude de stabilité du l'Acébutolol

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 30 : taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage (75rpm)

Tableau 31 : taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage (100rpm)

Tableau 32 : taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage (150rpm)

Tableau 33 : résumé des résultats des testes pharmacotechnique

Tableau 34 : poids des comprimés pelliculés à différents gains massiques

Tableau 35 : taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage pour le comprimé pelliculé à 2%

Tableau 36 : taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage pour le comprimé pelliculé à 3%

Tableau 37 : taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage pour le comprimé pelliculé à 4%

.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 :** Profil de libération des formes conventionnelles
- Figure 2 :** Evaluation des concentrations plasmatiques en fonction du type de forme et de la dose administré par voie extravasculaire.
- Figure 3 :** Différentes possibilités de fabrication des comprimés
- Figure 4 :** Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente
- Figure 5 :** Alternance de principe actif et des couches de contrôle de dissolution
- Figure 6:** Encapsulation du principe actif par des couches à divers épaisseurs
- Figure 7 :** Représentation des systèmes macroporeux et microporeux
- Figure 8 :** Schémas d'un dispositif à réservoir
- Figure 9:** Représentation de la libération de principes actifs en fonction du type de matrice
- Figure10 :** Mécanismes de dégradation des systèmes polymériques
- Figure11:** Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion
- Figure 12 :** Représentation schématique du système osmotique
- Figure 13 :** Représentation schématique d'un système OROS®
- Figure 14 :** Représentation schématique du système OROS push-pull
- Figure 15 :** Représentation schématique du système contrôlé par gonflement
- Figure 16 :** Appareillage d'un spectrophotomètre
- Figure 17 :** Récapitulatif de solutions préparées pour l'essai de linéarité
- Figure 18 :** Diagramme représentative des étapes de formulation des comprimés pelliculés à libération prolongée
- Figure 19 :** Spectres UV/Vis du principe actif et des excipients
- Figure 20 :** Représentation graphique de la linéarité
- Figure 21 :** Profil de la cinétique de dissolution du produit Sectral LP 500mg à 75rpm
- Figure 22 :** Profil de la cinétique de dissolution du produit Sectral LP 500mg à 100rpm
- Figure 23 :** Profil de la cinétique de dissolution du produit Sectral LP 500mg à 150rpm
- Figure 24:** Influence de la vitesse de rotation des palettes sur la vitesse de dissolution
- Figure 25 :** Photographie d'un comprimé en dissolution
- Figure 26 :** Profil de la cinétique de dissolution du l'essai de formulation pelliculé à 2%(100rpm)
- Figure 27 :** Profil de la cinétique de dissolution du l'essai de formulation pelliculé à 3% (100rpm)
- Figure 28 :** Profil de la cinétique de dissolution du l'essai de formulation pelliculé à 4% (100rpm)
- Figure 29 :** Profil de modélisation d'ordre zéro (spécialité de référence)

LISTE DES FIGURES

Figure 30 : Profil de modélisation de Higuchi modifié (spécialité de référence)

Figure 31 : Profil de modélisation de Wagner (spécialité de référence)

Figure 32 : Profile de modélisation d'ordre zéro (essai de formulation)

Figure 33 : Profil de modélisation de Higuchi modifié (essai de formulation)

Quelques décennies auparavant, le souci principal de la pharmacie, était de trouver des molécules actives et d'en réduire les effets indésirables. La chimie organique de synthèse a permis de maîtriser ce domaine et d'élargir l'arsenal des systèmes thérapeutiques.

Les connaissances acquises sur les phénomènes précédents à la mise à disposition des substances actives, de manière générale, sur la disposition de ces dernières dans l'organisme, après leurs absorptions, ont progressivement conduit la pharmacie galénique à reconsidérer sa mission et à afficher de nouvelles prétentions. La maîtrise de la libération du principe actif à partir des formes pharmaceutiques et celle de la durée d'action des médicaments est l'un des premiers défis lui ayant été proposés. Le développement des formes galéniques à libération prolongée, a permis une libération progressive du principe actif en amont de sa fenêtre d'absorption. Dans cette optique, plusieurs systèmes ont été développés : les systèmes contrôlés par dissolution, les systèmes contrôlés par diffusion, les systèmes contrôlés chimiquement et les systèmes contrôlés par solvants ...Etc.

Pour que la molécule atteigne la circulation générale et qu'elle y développe son activité, il faut qu'elle franchisse deux étapes importantes correspondant à deux facteurs limitant :

- l'absorption et,
- la dissolution

Dans le cadre du traitement des maladies cardiovasculaires, les recherches réalisées antérieurement ont suggéré de s'intéresser à des formes particulières qui permettent par leurs dosages unitaires uniques et leurs présentations en comprimés pelliculé, une posologie journalière simplifiée et adaptée à tout les cas. A cet effet, notre intérêt s'est porté d'une part sur la mise au point d'un protocole de dissolution, dans le but d'une caractérisation biopharmaceutique d'une forme galénique à libération prolongée à base d'un bêta bloquant de type réservoir, et à la formulation et la caractérisation biopharmaceutique d'un comprimé à libération prolongée de même principe actif, d'autre part.

Le premier chapitre présente les considérations liées aux formes galéniques solides destinées à la voie orale, en abordant les formes pharmaceutiques à libération différées présentées selon une classification basée sur le mode de libération du principe actif :

- forme galénique à libération retardée
- forme galénique à libération accélérée
- forme galénique à libération répétée
- forme galénique à libération soutenue

- forme galénique à libération prolongée

Dans un second temps, nous nous intéressons plus particulièrement aux formes pharmaceutiques à libération prolongée. Cette partie intègre une définition et un procédé de fabrication ainsi que les matériaux utilisés dans ces formes.

L'intérêt du second chapitre, sera porté aux technologies pharmaceutiques, qui permettent de prolonger la libération d'un principe actif, ainsi qu'aux différents systèmes qui procure le contrôle de dégagement de la molécule actif à partir de sa forme galénique, et aux mécanismes de libération.

Le troisième, et dernier chapitre de la partie bibliographique, aborde la partie théorique de la validation analytique, celle-ci définit les différents critères de validation cités ci-dessous :

- Spécificité
- Linéarité
- Fidélité
- Exactitude
- Stabilité

Les notions théoriques traitées dans une première section bibliographique, servent de support aux expérimentations qui constituent la deuxième partie de ce manuscrit.

La partie expérimentale est entamée par une orientation faite à partir d'une caractérisation de la spécialité de référence «SECTRAL LP à 500mg », sur les plans pharmacotechniques et biopharmaceutiques, afin de définir les spécifications du produit de référence.

La mise au point et la validation du protocole de dissolution du produit cité impose deux étapes de validation :

- Une étape de validation analytique, ayant pour but de démontrer la fiabilité de la méthode d'analyse, néanmoins pour cela, un choix d'une méthode de dosage doit s'interposer. Une formulation d'un comprimé placebo est réalisée afin de finaliser le test de spécificité.
- Une étape de validation biopharmaceutique basée sur le choix des paramètres physiques tel le milieu de dissolution la vitesse et le système d'agitation.

Un ajustement par des modèles mathématiques, a été entrepris, visant à mettre au point un modèle prédictif de la cinétique de dissolution du produit de référence et par conséquent identifier le mécanisme de libération à partir de cette forme galénique.

Ce travail sera complété par une application à une formulation galénique à libération prolongée et la caractérisation de ces essais sur le plan pharmacotechnique et biopharmaceutique

Ce projet sera achevé par une conclusion générale qui va résumer les résultats expérimentaux obtenus.

CHAPITRE I

GENERALTES SUR LES FORMES GALENIQUES A LIBERATION MODIFIEE

Introduction.....

**Formes galéniques solides à
libération prolongée destiné
à la voie orale.....**

**Procédé de fabrication des
formes galéniques à
libération prolongée**

**Intérêts et limites des formes
galéniques à libération
prolongée.....**

Introduction

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments. Chaque forme galénique se compose d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients. Les formes orales, en particulier les comprimés sont les plus fréquemment utilisés. Pour certains médicaments, il existe des formes orales dites à libération modifiée, dont la vitesse de libération du principe actif est différente de celle d'une forme pharmaceutique conventionnelle destinée à la même voie d'administration. On distingue ainsi les formes à libération accélérée, différée, et ralentie ou prolongée. La présence d'une abréviation après le nom de spécialité, indique l'existence d'une forme à libération modifiée pour le médicament concerné [1].

I.1. Formes galéniques à libération modifiée (destiné à la voix orale)

I.1.1. Notion de la libération modifiée/conventionnelle (figure 1)

Une forme pharmaceutique à libération modifiée est une préparation dont la vitesse et le lieu de libération du principe actif sont différents de celle d'une forme pharmaceutique à libération conventionnelle destinée à la même voie.

On entend par forme pharmaceutique à libération conventionnelle une préparation dont la libération du principe actif s'effectue selon une vitesse correspondant aux normes théoriques de la forme [2]

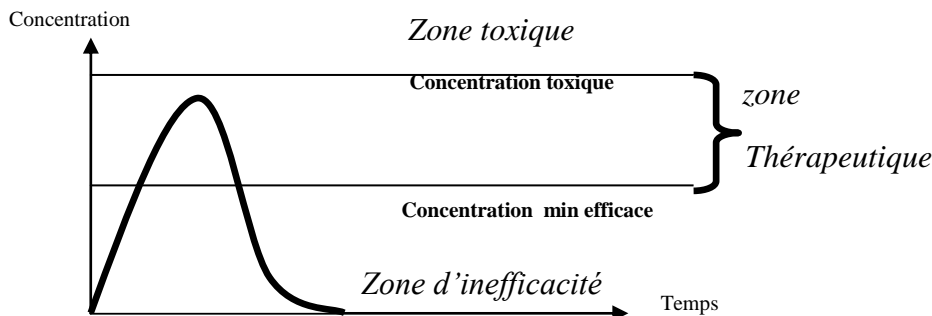


Figure 1 : Profil de libération des formes conventionnelles [2].

I.1.2. Classification selon le mode de libération

La classification des formes galéniques orale à libération modifiée est présentée ci-dessous [3]:

- Formes galéniques à libération retardée
- Formes galéniques à libération accélérée
- Formes galéniques à libération répétée
- Formes galéniques à libération soutenue
- Formes galéniques à libération prolongée

a) Forme à libération retardée (figure 2.6)

Appelée également forme à action différée, le début de la libération présente un temps de latence par rapport à la forme conventionnelle (figure 1). La libération retardée est le résultat d'une formulation particulière ou un procédé de fabrication spécial [4].

b) Forme à libération accélérée (figure 2.2)

C'est un type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération du principe actif supérieure à celle qu'assurait la forme à libération conventionnelle administrée par la même Voie[3].

c) Forme à libération répétée (figure 2.3)

Appelée aussi forme à libération fractionnée, dont les particules de principe actif sont séparées en plusieurs fractions de vitesse de dissolution différente. Elles permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques décroissantes au cours du temps, mais toujours supérieure à la concentration minimale efficace pendant environ 12 heures [5].

d) Formes à libération prolongée (figure 2.4)

Appelée aussi formes à libération progressive (continue). Elles libèrent d'abord une dose initiale DI, puis la libération est progressive. La concentration plasmatique efficace est maintenue beaucoup plus longtemps par rapport aux formes conventionnelles. La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Leur préparation, quelle que soit leur voie d'administration, exige tout d'abord une connaissance parfaite des paramètres physico-chimiques et pharmacocinétiques du ou des principes actifs[3].

e) Forme à libération soutenue (figure 2.3)

ces formes libèrent une dose initiale DI suffisante pour aboutir rapidement à la réponse pharmacologique désirée. Elles continuent à libérer ensuite le principe actif pour maintenir le niveau initial d'activité[3].

la figure ci-dessous résume les différents cas mentionnée précédament sous forme de courbures :

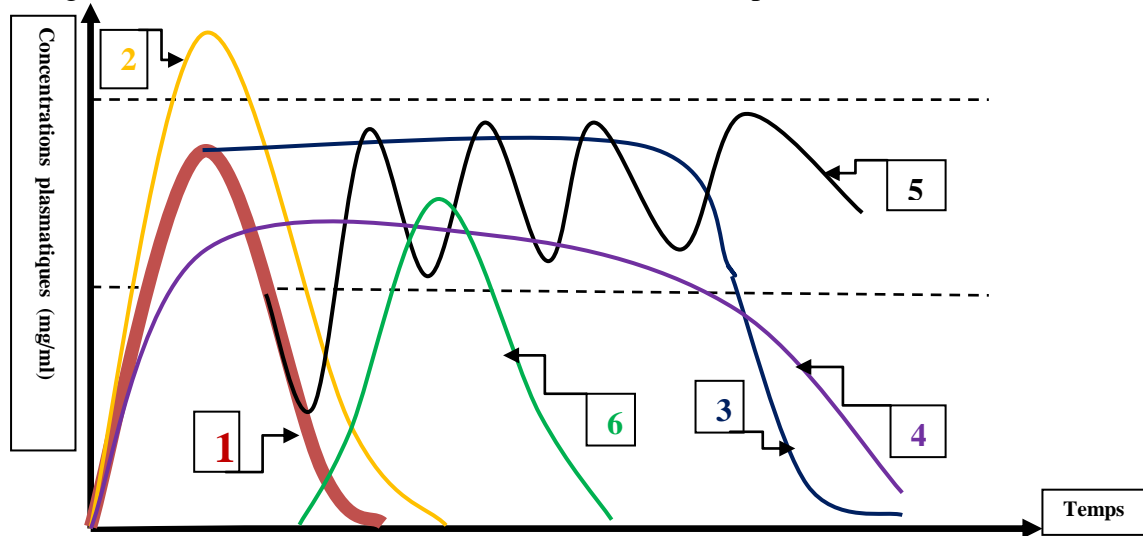


Figure 2 : Evaluation des concentrations plasmatiques en fonction du type de forme et de la dose administré par voie extravasculaire. [3]

Courbe 1 : administration d'une dose unique d'une forme à libération conventionnelle ;

Courbe 2 : dose unique ou double dose (seule la surface sous la courbe est modifiée ;

Courbe 3 : administration d'une forme a libération prolongée (courbe idéal) ;

Courbe 4 : courbe réelle des taux sanguins obtenue après administration de la même préparation (forme LP) ;

Courbe 5 : administration répétée d'une forme conventionnelle de dose unique initiale(DI) puis répétée à la dose d'entretien (DE) ;

Courbe 6 : administration d'une forme a libération retardée ou différée ;

I.2. Formes galéniques solides à libération prolongée destinée à la voie orale (figure 2.4)

I.2.1. Définition

Les formes à libération prolongée sont définies dans la pharmacopée européenne dans son glossaire, comme un type particulier de formes à libération modifiées se caractérisant par une vitesse de libération du ou des principes actifs inférieure à celle qu'assurait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie[3].

I.2.2. Polymères responsables de la libération prolongée

Pour la réalisation des formes médicamenteuses à libération prolongée, il est essentiel de faire appel à des matériaux de nature polymérique. Ces composées sont pour la plupart entièrement synthétiques, ce qui permet d'adapter leurs caractéristiques au but visé. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse[6].

Indépendamment du mode de libération, trois grands groupes de polymères sont distingués:

a) Polymères hydrophobes

Ces polymères se caractérisent essentiellement par leurs mauvaises mouillabilités qui peuvent restreindre le contact entre les formes médicamenteuses et les tissus environnants. En revanche, ces composés sont très inertes chimiquement et leur lipophilie les rend aptes à solubiliser certains principes actifs. On cite comme exemple de polymère dans ce cas, le polydiméthylsiloxane, le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle...Etc.

b) Polymères hydrophiles

Ce sont des polymères réticulés à gonflement limité. Une fois imbibés ils forment des hydrogels. Le réseau tridimensionnelle qui constitue soit la membrane du système réservoir soit le support de la matrice, permet de contrôler la libération de la substance active.

Les polymères utilisés sont, le polyacrylamide, les poly (méthacrylates d'hydroxy-2éthyle)...

c) Polymères biodégradables

Ce sont les polymères qui assurent un système biodégradable ou résorbable, c'est-à-dire capable d'être scindés chimiquement et finalement d'être excrétés par les voies habituelles (urinaires, fécale, respiratoires), cependant, ces termes recouvrent également des polymères subissant une perte de poids, mais qui n'aboutissent pas à des molécules suffisamment petites pour être éliminées du corps. Ces polymères sont répartis en fonction de leurs mécanismes d'érosions, par rapport à leurs modes de solubilisations.

Le tableau ci-dessous rapporte quelques exemples de polymères biodégradables en fonction de leurs mécanismes d'érosion [6] :

Tableau 1 : mécanismes d'érosion de quelques polymères biodégradable.

Mécanismes d'érosion	Exemples de polymères
Mécanisme I	Poly (N-Vinylpyrrolidone), Polyacrylamide, Gélatine
Mécanisme II	Les polyélectrolytes faibles, Esters partiels (semi-esters du copolymère du méthylvinylether et de l'anhydride maléique)
Mécanisme III	Acide polylactiques et copolymères, Polycaprolactone et copolymères, polypeptides

I.2.3. Procédés de fabrication des formes galéniques à libération prolongée

le procédé de fabrication des comprimés à libération prolongée est commun à celui des comprimés conventionnels, il peut s'agir des procédés classiques auxquels on fait appel pour la fabrication des comprimés. Tel qu'il est indiqué dans la figure ci-dessous [7] :

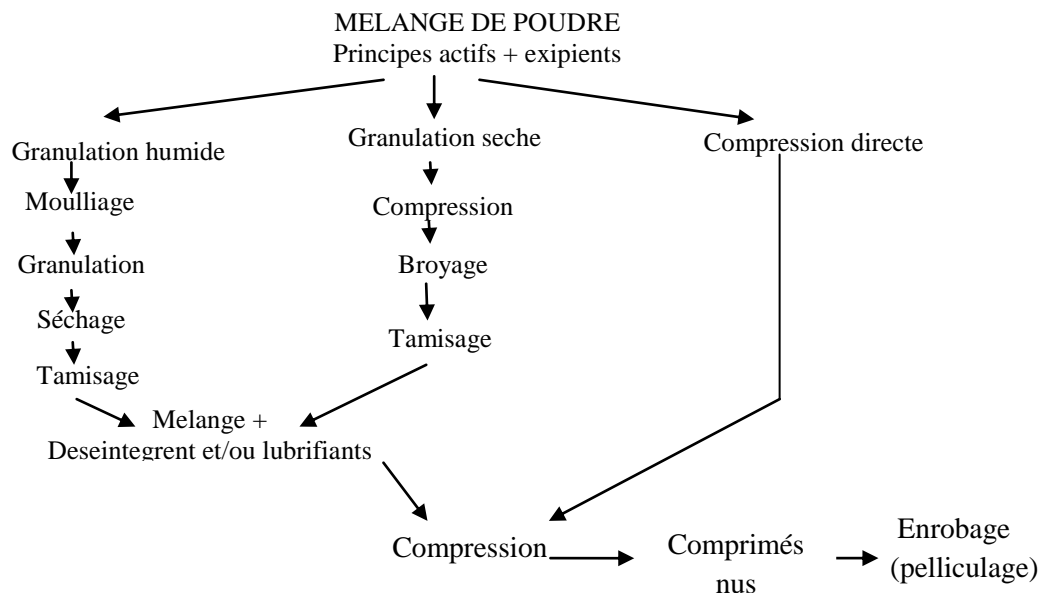


Figure 3: Différentes possibilités de fabrication des comprimés

a) Le procédé de fabrication par compression directe

La compression directe consiste à obtenir un comprimé directement à partir d'un mélange de poudres considéré compressible [7].

b) Le procédé de fabrication par granulation humide

Ce processus est le plus employé couramment même si il exige un montant plus élevé d'énergie ou de coûts. Le(s) principe(s) actif(s) et les excipients rentrent en contact avec un liquide dans le but d'obtenir un mélange humide homogène. Ce mélange passe à travers un tamis pour obtenir des granules [8].

c) Le procédé de fabrication par granulation sèche

C'est une technique qui consiste en une première compression, suivie d'un broyage et calibrage, cela afin d'obtenir un grain pouvant subir avec succès la compression finale [7].

Le tableau présenté ci-dessous résume les différents procédés de fabrication des comprimés à libération prolongée et les matériaux employés, et cela au niveau industriel.

Tableau 2: résumé des matériaux utilisés et les différentes méthodes de fabrication des systèmes à libération prolongée, au niveau industriel [6] [8] [9].

Systèmes contrôlant la libération		Matériaux utilisés pour leurs formulations	Méthodes de fabrication
Systèmes matricielle	Matrice hydrophile	Dérivés cellulose de hauts poids moléculaires : CMC, HPMC, HEC... Dérivés vinyliques : alcool polyvinyliques, polymère de l'acide carboxyvinylique... Dérivés acryliques : hydroxyéthylméthacrylique Les gommes : gomme sterculia, gomme guar...	Par compression direct Par granulation humide suivie d'une compression Par coprécipitation suivie d'une compression
	Matrice lipophile	Mélange de cires, alcool gras, acide gras et leur ester, l'huile hydrogénée, glycéride synthétiques...Etc.	Par compression direct Par la fusion suivie de congélation Par granulation suivie d'une compression
	Matrice inerte insoluble	Chlorure de polyvinyle, poly méthacrylate de méthyle...	Le principe actif étant sous forme pulvérulente, est mis sous forme de comprimé par compression en présence d'un des matériaux cité dans ce tableau. Le principe actif peut être dissous dans la matière plastique avant d'être comprimé.
Système réservoirs	Réservoir à activité constante	Hydrogels, les réseaux de silicone, HEC, les poly-méthacrylates (Eudragit L, Eudragit RS...) ...Etc.	Par compression direct
	Réservoir à activité non constante		Par granulation par voie humide

I.3. Intérêts et limites des formes à libération prolongée

I.3.1. avantages [3]

- Diminution de nombre de prise quotidienne d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution de risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure compliance chez le patient, Principe du « oncé a Day ».
- Maintien sur un temps prolongée de taux sanguins efficace pour des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, un traitement continue, la libération continuant pendant la période nocturne.
- Diminution voire suppression des effets secondaire indésirable, provoqués par de fortes concentrations de médicament libéré rapidement au lieu d'administration ou absorption ...Etc.

Ces formes ont le mérite d'approcher, à défaut d'atteindre, un profil thérapeutique idéalisé et de contribuer grandement à l'efficacité du traitement, tel qu'il est élargi dans la figure suivante :

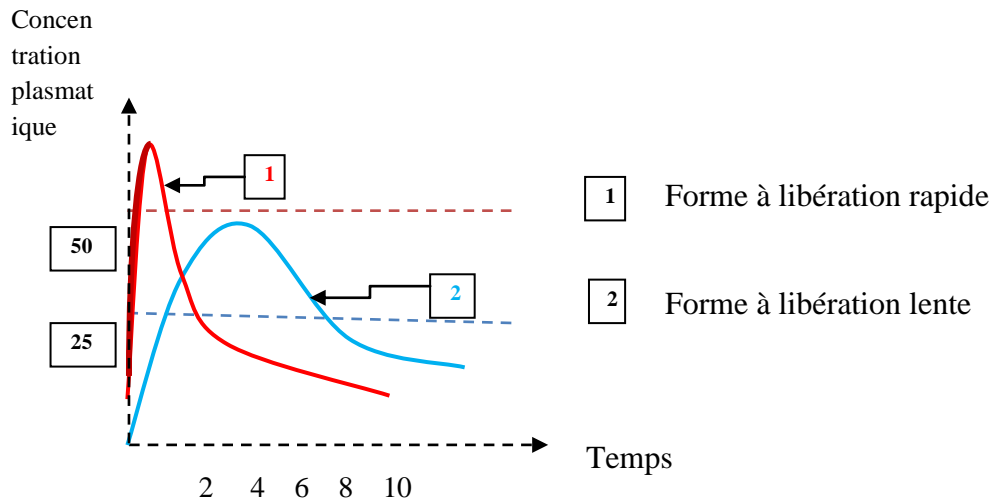


Figure 4: réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente.

I.3.2. Inconvénients [10]

- Risque d'accumulation en fonction de la vitesse d'élimination
- Impossibilité de maîtriser rapidement les accidents d'intolérance ou d'intoxication.
- On ne peut ni les broyer ni les croquer.
- Manque de reproductibilité en fonction de la vidange gastrique : importance de moment de prise...Etc.

CHAPITRE II

CINETIQUES ET MECANISMES DE LA LIBERATION PROLONGEE

Introduction.....

**Classification des différents
systèmes contrôlant la
libération**

**Systèmes contrôlés par la
dissolution**

**Systèmes contrôlés par la
diffusion**

**Systèmes contrôlés
chimiquement**

**Systèmes contrôlés par le
solvant**

**Systèmes contrôlés par le
gonflement.....**

Introduction

Plusieurs technologies pharmaceutiques permettent de prolonger la libération d'un principe actif et ainsi de réduire la fréquence d'administration en comparaison aux médicaments conventionnels.

II.1. Classification des différents systèmes contrôlant la libération

II.1.1. Système contrôlé par la dissolution

Le taux de dissolution est un facteur très important dans le contrôle de la libération d'un principe actif, donc la préparation des formes pharmaceutiques à libération prolongée a pu être faite en diminuant leur taux de dissolution.

Les approches pour réaliser ceci, incluent la préparation des sels ou des dérivés appropriés, enduisant la substance active d'un matériel ralentisseur de dissolution, ou incorporer le principe actif dans un comprimé enrobé à l'aide d'un agent d'enrobage à faible vitesse de dissolution [11].

Le processus de dissolution à équilibré est décrit par l'équation de Noyes-Whitney :

$$\frac{dC}{dt} = K_D A (C_s - C) = \frac{D}{h} A (C_s - C) \quad \text{eq.1}$$

Tel que :

$\frac{dC}{dt}$: Taux de dissolution ;

K_D : constante du taux de dissolution ;

D : coefficient de diffusion ;

C_s : Solubilité du principe actif (en kg/m³) ;

C : Concentration en principe actif dissous dans le milieu à l'instant t (en kg/m³) ;

D/h : épaisseur de la couche de diffusion.

Il existe deux types de systèmes contrôlés par dissolution :

- Type de perle simple avec une alternance de principe actif et des couches de contrôle de dissolution :

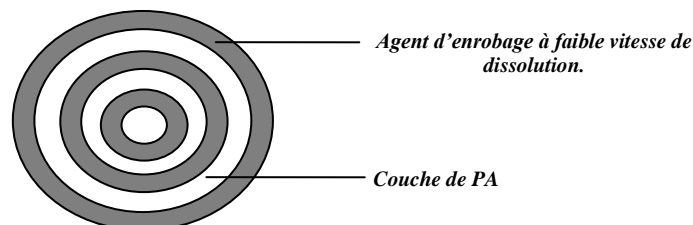


Figure 5 : alternance de principe actif et des couches de contrôle de dissolution [11]

- Des perles contenant le PA avec des différentes épaisseurs de la couche de contrôle de dissolution :

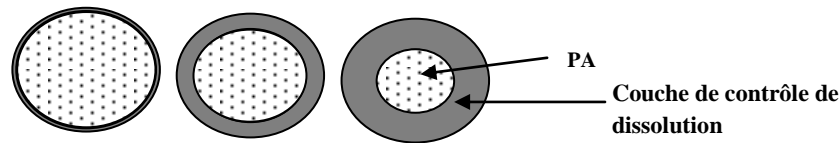


Figure 6 : encapsulation du principe actif par des couches à divers épaisseurs [11]

II.1.2. Système contrôlé par diffusion

La diffusion est définie comme un processus de transfert de masse de molécules individuelles d'un soluté (principe actif) sous l'effet d'un mouvement brownien engendré par l'existence d'un gradient de concentration.

Lorsqu'un composé se trouve à des concentrations différentes dans un milieu, il a tendance à diffuser. Cette diffusion a pour but de rendre uniforme la concentration en tout point du matériau.

Deux systèmes sont invoqués pour expliquer le transfert par diffusion d'un soluté, ils sont classés selon la structure du polymère utilisé [6] :

A. Système hétérogène

Ce sont les systèmes poreux, ils peuvent être macro poreux (diamètre des pores entre 0.1 et 1micron) ou micro poreux (diamètre entre 10 et 50 nanomètre).

➤ Système macroporeux

Systèmes polymériques macroporeux, dont la taille moyenne des pores varie entre (0,1 - 1 µm), est assez élevée que celle du soluté, dont le transport se fait majoritairement dans le liquide remplissant les pores. Le coefficient de diffusion effectif (D_e) dans le milieu liquide remplissant l'espace vide est exprimé par :

$$D_e = D_a \frac{\varepsilon K}{\tau} \quad \text{eq.2}$$

D_a : coefficient de diffusion en milieu aqueux

ε : porosité du système

K : affinité des solutés aux polymères

τ : la tortuosité du système

➤ Système microporeux

Dans ce cas, la taille des pores varie de 50 à 200 Å et parfois jusqu'à 500 Å, comparables aux tailles des molécules de solutés diffusés.

La diffusion s'exprime par :

$$De = Da \frac{\varepsilon \gamma}{\tau} \quad \text{eq.3}$$

Où γ est le rapport du diamètre de diffusion de soluté à la surface du pore.

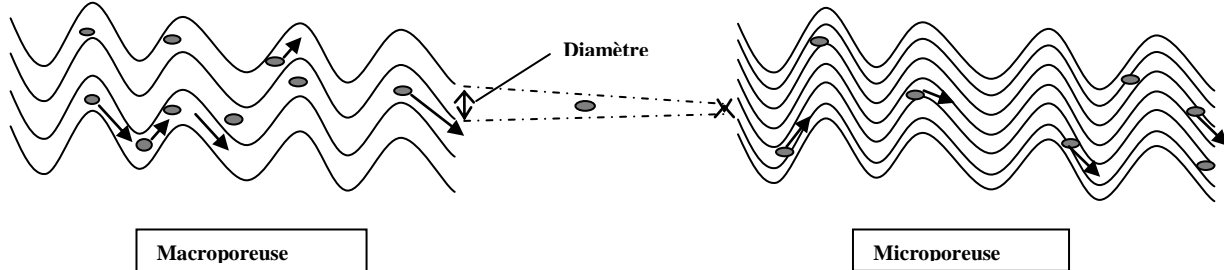


Figure 7 : représentation des systèmes macroporeux et microporeux [11].

B. Système homogène

Ce sont des systèmes polymériques non poreux. Ils sont formés d'une phase continue, dans laquelle le principe actif est diffusé. Cette diffusion a lieu entre les espaces libres laissés entre les chaînes macromoléculaires du polymère. Deux grands groupes de systèmes non poreux se présentent :

- Les systèmes hydrophobes: réticulés ou non dans lesquels le soluté doit être soluble pour diffuser (mécanisme de diffusion par solubilisation).
- Les systèmes hydratés : essentiellement les hydrogels plus ou moins réticulés où la diffusion s'opère de manière préférentielle en fonction de la lipophilie du soluté (mécanisme poreux) dans le liquide interstitiel ou dans la trame polymérique (diffusion par solubilisation).

C. Système réservoir

Les systèmes réservoirs ou systèmes à membranes, consistent en une barrière polymérique insoluble qui entoure un réservoir de principe actif. Le mécanisme de libération des formes enrobées dépend principalement du type de polymère étudié, et plus précisément de sa solubilité dans le tractus gastro-intestinal [12].

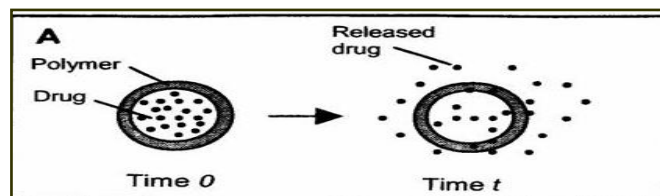


Figure 8: schémas d'un dispositif à réservoir [13]

Les étapes du processus de libération du principe actif à partir d'un système à membrane insoluble peuvent se résumer de la manière suivante : tout au long du tractus digestif, il y a :

- Pénétration du milieu de dissolution à travers la membrane,
- Dissolution du principe actif à l'intérieur de la forme galénique,

- Diffusion vers l'extérieur, à travers le film d'enrobage, du principe actif qui dissous selon plusieurs mécanismes de libération possibles [14] [15] [16].

La diffusion du PA est régie par la première loi de Fick selon l'équation suivante :

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D}{E} \times K \times S \times (C_s - C) \quad \text{eq.4}$$

Avec :

dQ/dt = Quantité de principe actif traversant la membrane par unité de temps (en kg/s),

D = Coefficient de diffusion du produit dans la membrane d'épaisseur E (D en m^2/s et E (m)),

K = Coefficient de partage du principe actif entre le film et le milieu,

S = Surface de diffusion (en m^2),

C_s = Solubilité du principe actif (en kg/m^3),

C = Concentration en principe actif dissous dans le milieu à l'instant t (en kg/m^3).

Dans ce cas la diffusion est directement proportionnelle à l'épaisseur de la membrane et proportionnelle au coefficient de diffusion du PA à travers ladite membrane [17] [18].

➤ Les systèmes réservoirs à activité constante

Dans ces systèmes le gradient de concentration dans la membrane atteint un modèle constant avec le temps (temps théoriquement infini), donc la concentration en substance médicamenteuse dans le compartiment donneur demeure constant grâce à l'excès présent [18].

Le flux est dit maximal J_{\max} (unités : $ML^{-2}T^{-1}$):

$$J_{\max} = \frac{D K C_s}{L} = \frac{P C_s}{L} = D C_s m \quad \text{eq.5}$$

C_s : la solubilité dans le réservoir

C_s^m : concentration de saturation dans la couche membranaire adjacente au principe actif.

Le flux dans ce cas est constant et la cinétique de libération est d'ordre zéro.

➤ les systèmes réservoirs à activité non constante

C'est un système qui est à l'origine conçu pour avoir une activité constante, mais cette activité diminue après une certaine heure due à l'épuisement du principe actif et à l'afflux continu de l'eau. Cette activité inconstante est due aussi aux conditions de saturation qui ne sont pas remplies[6].

Le flux de libération est proportionnel au gradient de concentration au temps T et il n'est pas constant:

$$\frac{dMt}{Sdt} = \frac{M D K}{z V} e^{-\left(\frac{S D K}{z V} t\right)} \quad \text{eq.6}$$

V : volume du réservoir de la forme médicamenteuse

M : la dose de la substance médicamenteuse incorporé dans le système

D. Systèmes matricielles

Les systèmes matriciels peuvent être définis comme étant des dispersions uniformes de principes actifs dans un support matriciel. La vitesse de dissolution du principe actif est influencée par la vitesse de pénétration de l'eau à travers la matrice.

Ainsi, alors que dans une forme réservoir c'est la membrane polymérique située à la surface du système qui va contrôler la libération, dans un système matriciel, c'est le polymère formant la matrice qui va constituer le système de contrôle[19].

La vitesse de libération à partir des systèmes matriciels est décrite par la deuxième loi de Fick :

$$\frac{dm}{dh} = C_0 dh - \frac{Cs}{2} \quad \text{eq.7}$$

dm: la variation de la quantité de principe actif libéré par unité de surface.

dh : la variation de l'épaisseur de la zone de la matrice épuisée par le PA.

C₀ : la quantité totale de PA.

C_S : la concentration de saturation du PA dans la matrice.

D.1. Classifications des différents types de matrices [19] [20]

➤ Matrices hydrophiles

Les matrices hydrophiles sont composées de polymères capables de retenir le PA pendant un laps de temps prolongé en formant une gangue gélatineuse au contact du milieu de dissolution.

La libération du principe actif peut être décomposé en deux étapes [21] (Figure 9) :

▲ Hydratation de la matrice

Pénétration du milieu de dissolution dans le comprimé, avec libération simultanée d'une faible quantité du principe actif (dose initial) ; ensuite Gonflement de la gomme hydrophile par absorption d'eau et formation d'une barrière gélifier qui ralentira la vitesse de libération.

▲ Diffusion stationnaire

Pénétration du liquide dans les zones profonde du comprimé. Le liquide diffuse à travers la couche gélifié et dissout le principe actif. Diffusion du principe actif vers l'extérieure a travers la barrière gélifié.

➤ Matrice inerte insoluble

Les matrices sont des substances thermoplastiques insolubles, elles forment après leur compression, un squelette poreux incluant le principe actif.

Au contact du milieu aqueux, la structure inerte de la matrice demeure inchangée et la libération du principe actif s'effectue par simple diffusion, soit à travers le réseau poreux, soit par les espaces intermoléculaires du système [22].

➤ **Matrices lipophile**

Elles sont également appelées matrices cireuses. Le principe actif est mis en suspension dans une matrice lipidique, dans laquelle il est emprisonné. La libération continue, se fait par deux mécanismes distincts mais généralement simultanés : érosion de la matrice et diffusion du principe actif.

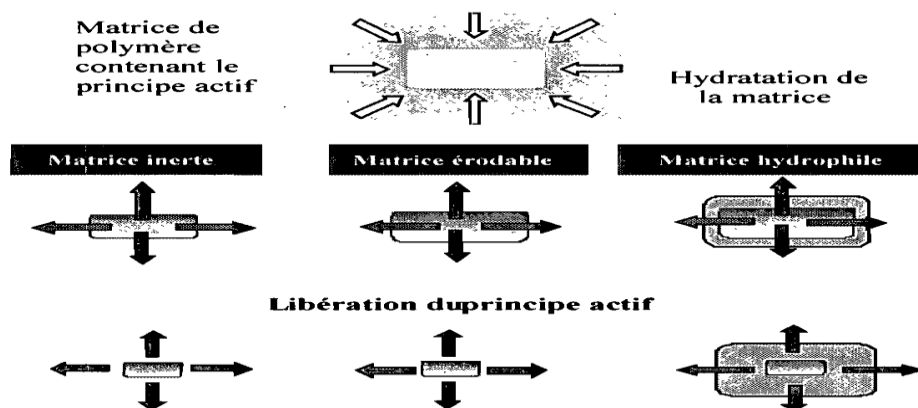


Figure 9: représentation de la libération de principes actifs en fonction du type de matrice [21]

II.1.3. Systèmes contrôlés chimiquement

Les systèmes biodégradables utilisent le plus souvent une technologie matricielle mais il existe aussi des systèmes réservoirs biodégradables comme les microcapsules.

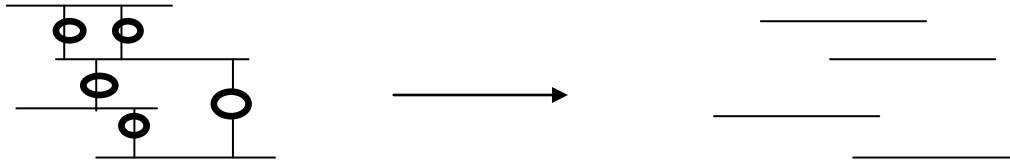
Dans le cas de matrices biodégradables, l'érosion a lieu au cours du temps, libérant au fur et à mesure le principe actif incorporé.

➤ **La bio-résorption et la biodégradation**

Correspondent à la scission chimique ou enzymatique des chaînes polymériques en segments résorbables et éliminables par l'organisme vivant. Il existe trois mécanismes de dégradation des systèmes biodégradables [6]:

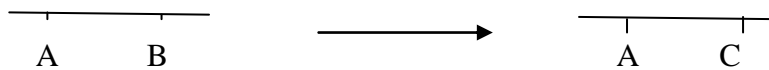
✓ Mécanisme I : solubilisation par rupture des ponts intermédiaires:

Ce mode concerne les polymères hydrophiles rendus insolubles par réticulation, l'érosion est très lente et la libération a lieu par diffusion dans la matrice.



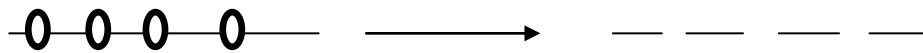
✓ Mécanisme II : Solubilisation par hydrolyse, ionisation ou protonation des groupements latéraux :

Le polymère hydrophobe se solubilise par réaction d'un groupement latéral, les polymères rencontrés sont des polyélectrolytes faibles donc susceptibles de s'ioniser à partir d'une certaine valeur de pH et de se solubiliser.



✓ Mécanisme III : solubilisation par scission des chaînes polymériques en petites molécules éliminables :

Ce mécanisme intéresse les macromolécules dont les liaisons sont instables hydrolytiquement



0 : Liaison Tabile, A: substitution hydrophobe, B → C: Hydrolyse, ionisation ou protonation

Figure 10: mécanismes de dégradation des systèmes polymérique

➤ La bio-érosion [6]

Elle implique uniquement la réduction de masse des systèmes médicamenteux par la solubilisation du polymère par simple ionisation ou hydrolyse des groupements ou des ruptures enzymatiques dans le milieu de dissolution.

Ce phénomène peut se produire dans les polymères hydrophiles où un gonflement a lieu, ainsi que dans les polymères hydrophobes. Pour les systèmes bio-érodables on a deux types de cinétique :

▲ Erosion homogène

Le solvant pénètre dans le polymère et produit une dégradation de tout le polymère. La vitesse de dégradation est uniforme dans tout le dispositif selon les étapes suivantes [23] :

- Hydratation.
- Baisse de la résistance mécanique.
- Perte de l'intégrité.
- Solubilisation.

La libération de principe actif à partir de ce système résulte d'une combinaison de deux mécanismes: l'érosion et la diffusion (figure 10)

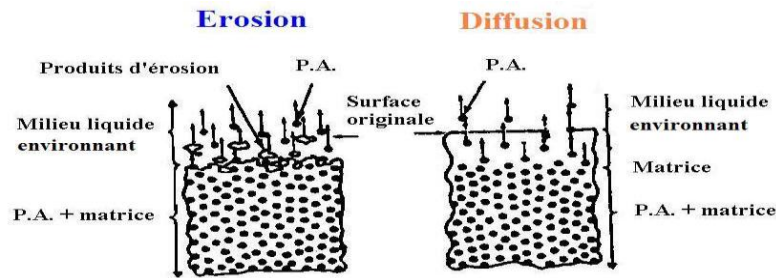


Figure 11 : Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion [23]

La perméabilité du système augmente constamment dont la libération en tient compte.

▲ Erosion hétérogène

C'est le cas de matrice à base de polymère hydrophobe où la pénétration de l'eau ou le solvant est empêchée, et ainsi ce sont les liaisons labiles à la surface qui subissent une hydrolyse [23].

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = 1 - \left[1 - \frac{K_0 t}{C_{\infty} a} \right]^n \quad \text{eq.8}$$

Où K_0 est une constante de dégradation de vitesse d'ordre pseudo-zéro ($M L^{-2} T^{-1}$), a , représente soit la demi-épaisseur du film, soit le rayon du cylindre ou de la sphère, et la valeur de l'indice n , caractérise la forme géométrique du système (1 pour le film, 2 pour le cylindre, 3 pour la sphère).

II.1.4 Système contrôlé par le solvant [6]

A. Système osmotique

Une forme galénique osmotiquement contrôlée se compose d'un noyau entouré par une membrane semi perméable avec des pores qui permet la libération du principe actif.

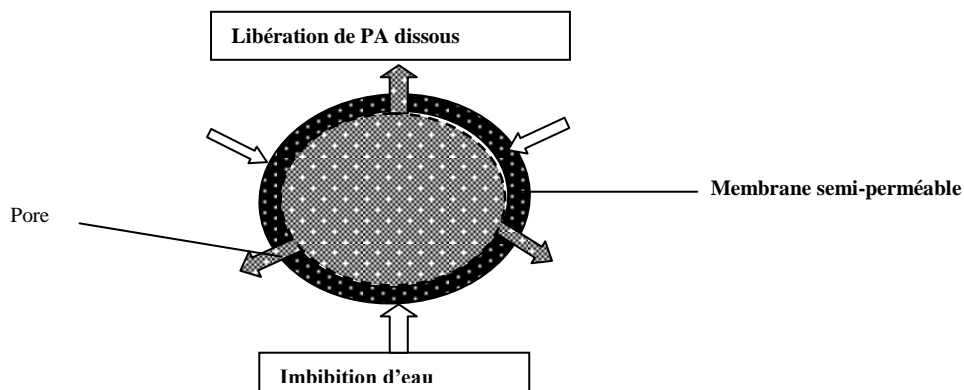


Figure 12 : représentation schématique du système osmotique [12]

Dans l'environnement aqueux de l'appareil gastro-intestinal, l'eau est pénétrée par osmose à travers la membrane semi-perméable dans le noyau du système à un taux limité par la composition et l'épaisseur de la membrane, cette pénétration d'eau permet la mise en solution ou la mise en suspension du principe actif et leur libération à travers les pores.

➤ **Le système OROS (Oral Osmotic System)**

C'est un système basé sur la pression osmotique. Les comprimés sont constitués d'un noyau à deux compartiments (un compartiment avec le principe actif et un compartiment faisant office de « moteur osmotique »). Le noyau est entouré d'une membrane semi-perméable percée d'un orifice. La pénétration d'eau dans le noyau génère une pression osmotique permettant l'expulsion du principe actif à travers l'orifice de sortie à vitesse constante[6].

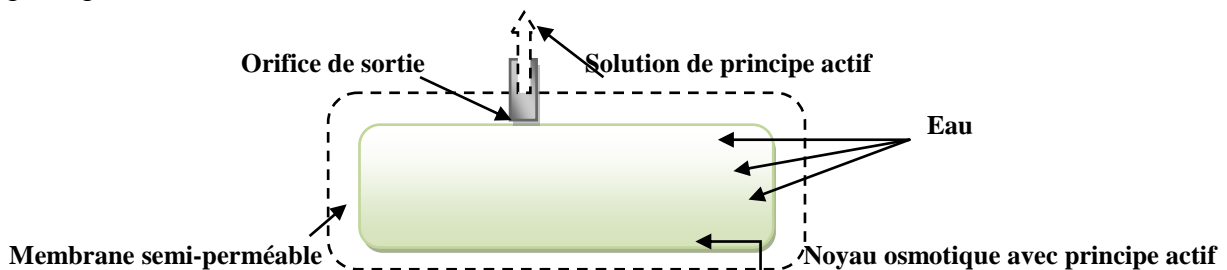


Figure 13 : représentation schématique d'un système OROS® [12]

➤ **Le système OROS push-pull**

Le noyau du système se compose de deux couches séparées par une membrane flexible communiquant avec l'extérieur par un micro-orifice. La couche inférieure est faite de polymères et des agents osmotiques hydrophiles, tandis que la couche supérieure se compose de principe actif. Les agents osmotiques dessinent l'eau à l'intérieur par osmose, les polymères hydrophiles gonflent vers le haut, et une suspension de principe actif est produite dans la couche supérieure due à la basse solubilité du principe actif. La couche inférieure pousse le principe actif à travers l'orifice (voir la figure 14)[6].

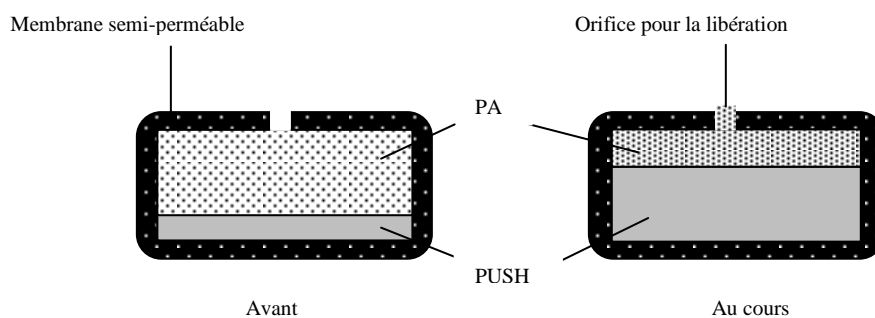


Figure 14 : représentation schématique du système OROS push-pull [6]

Le comprimé osmotique de push–pull est conçu pour des principes actifs avec une solubilité très basse mais peut être employé pour des principes actifs fortement hydrosolubles.

La cinétique de libération est d'ordre zéro:

$$\frac{dmt}{dt} \times z = \frac{S}{L} \times K \times \pi s \times C^s_a \quad \text{eq.9}$$

Z : la période de libération.

πs : la pression osmotique.

C^s_a : solubilité aqueuse du PA.

II.1.5. Les systèmes contrôlés par gonflement [6]

La libération de médicament est caractérisée par la formation d'une couche de gel sur la surface extérieure de la matrice.

Le substrat s'hydrate très lentement et subit un gonflement limité obtenu soit par les cristallites qui empêchent la dissolution des zones amorphes soit par la réticulation du polymère. Le gonflement continuera jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre soit atteint.

Dans ce type de dispositif, la libération du principe actif est contrôlée par la vitesse de gonflement du polymère. (figure15)

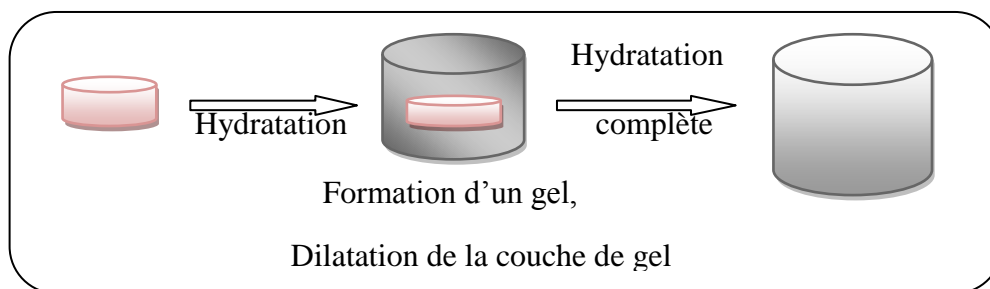


Figure 15 : représentation schématique du système contrôlé par gonflement [24]

CHAPITRE III

VALIDATION ANALYTIQUE

Introduction.....

But de la validation

**Validation d'une méthode
de dosage par UV-
Visible.....**

Critères de validation.....

- ^ **Spécificité ;**
- ^ **Linéarité ;**
- ^ **Exactitude ;**
- ^ **Fidélité ;**
- ^ **Stabilité ;**

Introduction

Le principe de la validation des procédures analytiques quantitatives est aujourd'hui largement répondu dans tous les domaines d'activité, où des mesures sont réalisées. Le champ d'application de la validation analytique s'étend à toute procédure d'analyse utilisée dans le contrôle de la matière première, le développement galénique, le contrôle en cours de fabrication, le contrôle des produits intermédiaires et finis et les essais de stabilité de tous les produits pharmaceutiques. La validation est fondée sur une analyse statistique basée sur un certain nombre de critères aboutissant à des méthodes analytiques permettant de donner des résultats fiables [25] [26].

III.1. But de la validation

Le but de la validation d'une méthode d'analyse est de démontrer qu'elle correspond à l'usage pour lequel elle est prévue.

L'objectif de la validation d'un procédé analytique est de démontrer qu'il convient à son but prévu. Une addition tabulaire des caractéristiques applicables à l'identification, aux contrôles des impuretés et aux procédures d'analyse est incluse [27].

III.2. Validation d'une méthode de dosage par UV-Visible

La détection du principe actif se fait généralement par spectrophotométrie UV.

La spectroscopie d'absorption UV/Visible est l'une des méthodes d'analyse de la spectroscopie moléculaire. C'est l'une des plus utilisées. Elle permet de nombreuses déterminations quantitatives [28].

III.2.1. Appareillage

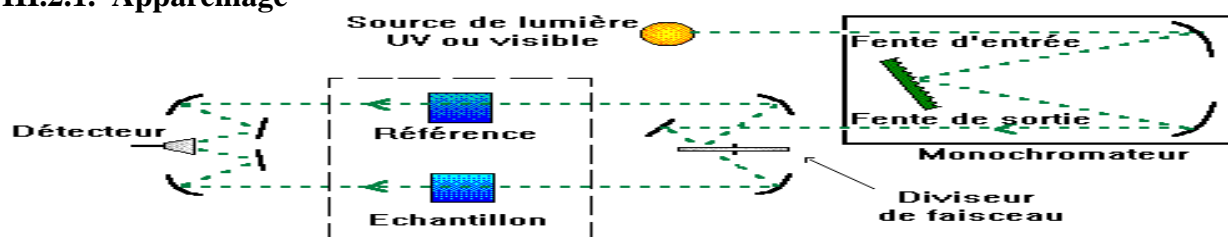


Figure 16 : appareillage d'un spectrophotomètre [29]

III.2.2. Application analytique des spectres d'absorption UV-visible

Les applications analytiques de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible concernent les molécules en solution, peuvent être qualitatives ou (et) quantitatives. Dans les deux cas, elles font appel à la loi de Beer-Lambert qui établit la relation existante entre intensité transmise I et intensité incidente I_0 . Il a été démontré que [30] :

$$I = I_0 e^{-KCL} \quad \text{eq.10}$$

I = intensité transmise

I_0 = intensité incidente

K= constante de proportionnalité

C= constante de la solution en soluté absorbable

L= épaisseur de la solution traversée par le flux lumineux

Le phénomène d'absorption est évalué par le rapport entre intensité incidente I_0 et intensité transmise I du faisceau transmis dans la même direction.

L'absorbance (A) ou densité optique se définit par :

$$A = \log_{10} (I_0/I) = \epsilon C l \quad \text{eq.11}$$

Tel que: $\epsilon = K/2,303$

Et ou ϵ est le coefficient d'extinction de la molécule, qui s'exprime de façon différente selon les unités choisies pour définir la concentration.

III.3. Critères de validation [26]

Les caractéristiques à évaluer pour la quantification d'un principe actif dans un produit fini, pour un test de dissolution, sont les suivants :

Tableau 3 : les critères de la validation analytique [25]

Type de test caractéristique	dosage	Impuretés (quantitatif)	Identification
Exactitude	✓	✓	
Fidélité	✓	✓	
Spécificité	✓	✓	✓
limite de détection		✓	
Limite de quantification		✓	
Linéarité	✓	✓	
Intervalle de mesure	✓	✓	

III.3.1. Spécificité

Capacité d'une méthode analytique à mesurer un analyte particulier sans que cette mesure ne soit faussée par d'autres composants de l'échantillon.

La spécificité mesure le degré d'interférences entre un principe actif et d'autres composants présents dans l'échantillon (excipients, produits de dégradation...)[28].

III.3.2. Linéarité

La linéarité est la capacité d'une méthode d'analyse, à l'intérieur d'un certain intervalle à fournir une réponse instrumentale ou des résultats proportionnels à la quantité en analyte à doser dans l'échantillon pour laboratoire [28].

Cette proportionnalité s'exprime au travers d'une expression mathématique définie par la relation suivante :

$$Y = a X + b \quad \text{eq.12}$$

Tels que :

a : pente

b : ordonnée à l'origine

Les deux relations proposées ci-dessous utilisent des concepts introduits par la méthode des moindres carrés :

$$a = \frac{N \sum X_i Y_i - \sum X_i \sum Y_i}{N \sum X_i^2 - (\sum X_i)^2} \quad \text{et} \quad b = \frac{\sum Y_i - a \sum X_i}{N}$$

Avec N le nombre totale des valeurs prises en compte, Y la réponse du détecteur, et X: la concentration.

Pour contrôler un étalonnage, il est intéressant d'évoquer un critère efficace, le coefficient de corrélation noté « r », dont la formule de calcul est la suivante :

$$r = \frac{N \sum X_i Y_i - \sum X_i \sum Y_i}{\sqrt{[N \sum X_i^2 - (\sum X_i)^2] [N \sum Y_i^2 - (\sum Y_i)^2]}} \quad \text{eq.13}$$

Tel que r^2 est le coefficient de détermination.

- ▲ Si $0 \leq r^2 \leq 1$: cela traduit une forte liaison entre les deux variables.
- ▲ Si $r^2 = 1$: cela implique que tous les points se trouvent sur une même droite.
- ▲ Si $r^2 \leq 1$: tout les points sont proches d'une même droite.
- ▲ Si $r^2 = 0$: cela induit qu'il y a une indépendance entre les deux variables.

III.3.3 Fidélités

La précision d'une méthode analytique exprime la proximité de l'accord (degré d'éparpillement) entre une série de mesures d'échantillons, obtenues dans les mêmes conditions. Elle est habituellement étudiée à trois niveaux : répétabilité, fidélité intermédiaire, et reproductibilité [25].

➤ Répétabilité

C'est une mesure de la variation des résultats pour des échantillons traités de la même façon à l'intérieure de séquences d'analyse différentes, c'est-à-dire que les échantillons doivent être analysés en variant au moins un des paramètres suivants : la journée d'analyse, l'analyste ou l'instrument.

➤ Précision intermédiaire

Exprime la variabilité intra-laboratoire en fonction des jours, de l'équipement, et du manipulateur, déterminé à partir d'un même échantillon.

➤ Reproductibilité

Exprime la variabilité inter-laboratoires (études collaboratives) habituellement appliquées à la standardisation de la méthodologie, déterminée à partir d'un même échantillon.

Expression de la fidélité

▲ absorbance moyenne :

$$\text{Abs}_{\text{moy}} = \sum \text{abs}_i / N \quad \text{eq.14}$$

▲ l'écart type :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (\text{abs}_i - \text{abs}_{\text{moy}})^2}{N-1}} \quad \text{eq.15}$$

▲ Le coefficient de variation :

$$\text{Cv} = \sigma / \text{abs}_{\text{moy}} * 100 \quad \text{eq.16}$$

▲ L'erreur relative :

$$\text{E}_r = \sigma * t / \text{abs}_{\text{moy}} * 1 \quad \text{eq.17}$$

▲ L'intervalle de confiance :

La valeur « m » a 90% de chance de se trouver dans l'intervalle suivant :

$$\text{Abs}_{\text{moy}} - (\sigma * t) \leq m \leq \text{abs}_{\text{moy}} + (\sigma * t) \quad \text{eq.18}$$

Ou **t** est le paramètre de student, dont la valeur est prise dans le tableau de Fisher (p=0.1 et N= n-1). voir annexe. Tel que N est le nombre d'essais et n c'est le degré de liberté.

III.3.5 Exactitude

Beaucoup de sources littéraires impliquent que l'exactitude et la précision sont les deux essais de validation les plus importants pour démontrer la qualité d'une méthode analytique. L'exactitude reflète la proximité des résultats analytiques aux normes ou aux valeurs de référence connues dans la marge établie d'une méthode [25].

III.4. Glossaire statistique

r :	Coefficient de corrélation
X_{ij} :	Valeur brut indépendante
Y_{ij} :	Valeur brut dépendante
j :	Indice de groupe
i :	Indice des valeurs individuelles du groupe j
K :	Nombre du groupe
S :	Ecart type estimé dépendant
n_j :	Nombre d'observation du groupe j
m_j :	Moyenne de n _j valeurs de groupe j
NDL :	Nombre de degré de liberté
NDL_j :	Nombre de degré de liberté de j
m :	Moyenne des moyennes du groupe
n :	Nombre moyen des valeurs par groupe
cv :	Coefficient de variation
s² :	variance
s²max :	Plus grandes des variance
N :	Nombre totale d'observation Y _{ij} dans l'ensemble des K groupe
\bar{y}_{ij} :	Transformé de Y _{ij}
\bar{x}_j :	Moyenne des valeurs X _{ij} du groupe i
\bar{Y}_j :	Moyenne des observations Y _{ij} dans chaque groupe j
$\bar{\bar{x}}$:	Nombre générale des valeurs X _{ij} de K groupe
$\bar{\bar{y}}$:	Nombre générale des valeurs Y _{ij} de K groupe
x :	Nombre des valeurs x _i de K groupe
y :	Nombre des valeurs y _i de K groupe
t :	Test de student
F :	Test de fisher
C :	Test de Cochran
b :	Pente de la droite de régression
a :	Ordonnée a l'origine de la droite de régression

**PARTIE
EXPERIMENTALE**

IV. MATERIELS ET METHODES

MATERIELS

▲ **Appareillages.....**

▲ **Matières premières**

METHODES

▲ **Méthodes analytiques.....**

▲ **Méthodes physiques.....**

▲ **Modélisation mathématique....**

▲ **Essai de formulation.....**

V. RESULTATS ET DISCUSSION

Introduction

Notre travail s'articule autour de la mise au point et validation d'un protocole de dissolution d'une forme pharmaceutique à libération prolongée à base d'un principe actif bêta bloquant appartenant à la famille thérapeutique cardiovasculaires.

L'essai in vitro de libération de principe actif est une méthodologie expérimentale dans laquelle il est nécessaire de suivre la cinétique de libération de la substance active.

Ce chapitre fournit quelques considérations de base concernant le but, les objectifs, le développement et la validation d'un essai in vitro de libération de principe actif pour un produit oral à libération prolongée afin de maximiser et réussir ses recherches, et le développement.

IV.1. Objectif

L'objectif de cette étude est de mettre au point et valider un protocole de dissolution d'un comprimé à libération prolongée afin de prédire le mécanisme de libération de la substance active à travers l'analyse et la modélisation des profils de libération.

Néanmoins, notre produit de référence Sectral LP 500mg n'est pas monographie et donc son protocole de dissolution n'est pas connu.

A cet effet, une telle mise au point biopharmaceutique nécessite au préalable une validation des paramètres analytiques, suivie d'une validation des paramètres physiques de la partie biopharmaceutique.

Les profils de dissolution obtenus ont fait objet d'un ajustement mathématique moyennant des modèles mathématiques traduisant la cinétique de libération d'un principe actif à partir d'une forme LP.

La partie expérimentale se subdivise en deux chapitres, matériels et méthodes, c'est tous qui concernent la caractérisation du produit de référence et les appareils utilisés, et les méthodes de mise au point et validation d'un protocole de dissolution qui se décompose en six étapes :

- Choix de milieu de dissolution
- Choix des paramètres physiques (vitesse, système d'agitation...)
- Choix d'une méthode de dosage et sa validation
- Réalisation et caractérisation des essais de dissolution
- Ajustement mathématique des profils de dissolution
- Application du protocole validé à des essais de formulation à base de même principe actif

Le deuxième chapitre donne les différents résultats obtenus et leurs interprétations.

IV.2. MATERIELS

IV.2.1. Appareillages

Afin de réaliser nos expériences, deux types de matériels sont employés :

Equipements de formulation et de contrôle, et le petit matériel relatif à la verrerie et l'outillage du laboratoire.

1. Equipements de formulation

- Balances (analytique et de précision) ;
- Etuve de séchage type GLATT ;
- Mélangeur- granulateur petit modèle, LODIGE MG5 ;
- Comprimeuse alternative FROGERAIS type OA;
- Turbine d'enrobage et de pelliculage de type ERWEKA AR 400 E;
- Agitateurs (à hélice de type IKA WERK et magnétique).

2. Equipements de contrôle

2.1. Equipements de contrôle pharmacotechnique

- Entonnoirs normalisé pour le test d'écoulement ;
- Appareil de détermination de la friabilité ERWEKA TA ;
- Appareil de détermination de la dureté ERWEKA TBH 28 ;
- Appareil de l'essai désagrégation ERWEKA ZT 3 ;
- voluménomètre de tassement ERWEKA SVM ;
- balance de précision de type XM60 équipée d'un dessiccateur à infrarouge Précisa.

2.2. Equipements de contrôle biopharmaceutique

- Appareil de dissolution de type PTWS 300 (Pharma Test)

2.3. Equipements de contrôle analytique

- Spectrophotomètre UV-VIS-JASCO V-530

3. Petits matériels du laboratoire

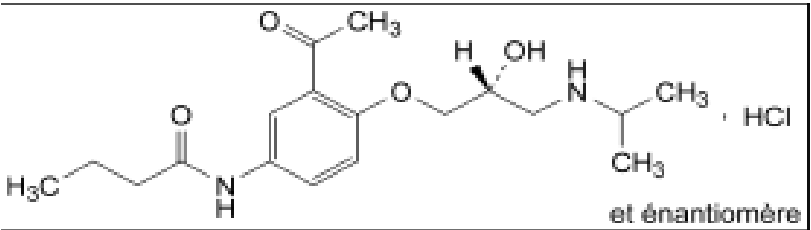
- Bêchers ;
- Eprouvettes, Filtres seringues, fioles jaugées...Etc.

IV.2.2. Matières Premières

Les caractéristiques de la substance active et les excipients entrant dans la formulation de la spécialité de référence sont résumés dans les tableaux ci- dessous :

1. Principe actif

Tableau 4 : résumé des caractéristiques du principe actif [4].

Catégorie	Petite molécule.
Aspect	poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
Description	Bétabloquant, sélectif
Structure chimique	
PH	7.4 à 37°C
Poids moléculaire	372.89 g/mol
Formule chimique	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₄
Nom (IUPAC)	Chlorhydrate de <i>N</i> -[3-acétyl-4-[(2 <i>RS</i>)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino] propoxy] phényl] butanamide.
t_{1/2} plasmatique	8 heures
Propriétés physiques	
Etat	Solide
Solubilité	facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pourcent, très peu soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
Teneur	99,0 pourcent à 101.0 pourcent (substance desséchée).
Point de fusion	141-144 ° C.

1.1. Propriétés pharmacologiques du principe actif [32]

a) Mécanisme d'action

L'Acébutolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques : une activité bêtabloquante bêta-1 sélective, un effet anti-arythmique et un pouvoir agoniste partiel (activité sympathomimétique intrinsèque modérée).

L'Acébutolol est la substance active d'un médicament bêtabloquant utilisé comme antihypertenseur. Il est administré sous forme de chlorhydrate d'Acébutolol.

b) Cas d'usages

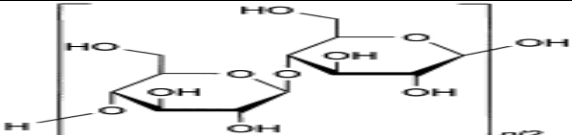
L'Acébutolol est utilisé dans la prise en charge de :

- ✓ angors,
- ✓ hypertensions artérielles,
- ✓ infarctus du myocarde...Etc.

2. Excipients [4] [31] [33]

2.1 Cellulose microcristalline

Tableau 5 : résumé des principales caractéristiques de la cellulose microcristalline

Dénominations communes	Cellulose microcristalline Microcristallinum de cellulorum Cellulose microcristalline	
Synonymes	Avicel® ; Celex ; gel de cellulose ; celphere ; KG CEOLUS ; cellulose cristalline ; E460 ; Emcocel ; Ethispheres Fibrocel ; Pharmacel ; Tabulose ; Vivapur.	
Description	La cellulose microcristalline est purifiée, partiellement dipolymérisée, c'est une poudre cristalline, couleur blanche, composée de particules poreuses. Elle est disponible dans le commerce sous différentes tailles, et des grades ayant différentes propriétés et applications.	
Formule brute	$(C_6H_{10}O_5)_n$ ou $n \approx 36000$, ou $n \approx 220$	
Formule développée		
Catégorie fonctionnelle	Adsorbant, agent de suspension, diluant pour les comprimés et les capsules, désintégrant pour les comprimés.	
Propriétés physiques	Point de fusion	260-270°C
	La teneur en humidité	Généralement moins de 5%. Cependant, les différents grades peuvent contenir des quantités d'eau variables. La cellulose microcristalline est hygroscopique.
	Solubilité	Légèrement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium en W/V à 5% , pratiquement insoluble dans l'eau, les acides dilués, et la plupart des solvants organiques.
	Surface spécifique	1.06 -1.12 m ² /g pour Avicel® PH 101 1.21 - 1.30 m ² /g pour Avicel® PH 102 0.78 – 1,18 m ² /g pour Avicel® PH 200

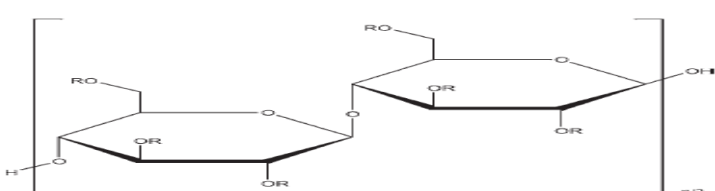
2.2 Stéarate de magnésium

Tableau 6 : résumé des principales caractéristiques de stéarate de magnésium

Dénominations commune	Magnésium stéarate ; Magnesii stearas ; Magnésium stéarate
synonymes	Acide octadécanoïque, sel de magnésium, saveur caractéristiques.
description	Poudre très fine, blanche avec une odeur et saveur caractéristique.
Formule chimique	$C_{36}H_{70}MgO_4$
Poids moléculaire	591.27 g/mol
Densité	1.03 – 1.08
Point de fusion	88.5 °C
Surface spécifique	2.45 6,16 m ² /g
Solubilité	Insoluble dans l'éthanol (95%), l'eau, peu soluble dans le benzène chaud.

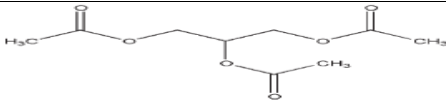
2.3 Hydroxyéthylcellulose

Tableau 7 : résumé des principales caractéristiques d'hydroxyéthylcellulose

Dénominations communes	BP: Hydroxyéthylcellulose ;PhEur: Hydroxyéthylcellulose ;USP-NF: Hydroxyéthyl Cellulose
synonymes	Cellosize HEC ; éther hydroxyéthylrique de cellulose ; éther hydroxyéthylrique de cellulose ; hydroxyethylate de cellulose ; cellulose d'ethylhydroxy ; ethylose ; HEC
Description	Il se présente sous forme d'une poudre hygroscopique de couleur blanc, jaunâtre ou grisâtre-blanche, inodore et insipide
Structure chimique	 <p>R is H or $[-CH_2CH_2O-]_mH$ where m is a common integral number of cellulose derivatives.</p>
PH	6 – 8.5 dans une solution (1/100)
Viscosité	75.0–140 mg/ml
Point de fusion	135–140°C
Densité	0.35-0.61 pour Cellosize ; 0.60 pour Natrosol.
Solubilité	La cellulose hydroxyéthylrique est soluble dans de l'eau chaude ou froide, formant des solutions douces et uniformes. Pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éthanol (95%), l'éther, le toluène, et la plupart des autres dissolvants organiques. Elle est non ionique. Dans quelques dissolvants organiques polaires, tels que les glycols, les bosses hydroxyéthylriques de cellulose ou il est partiellement soluble.

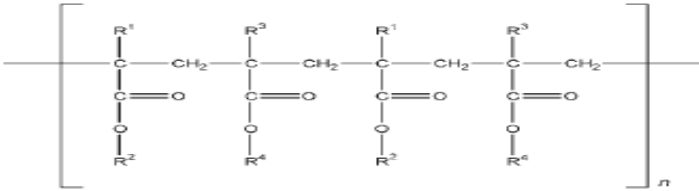
2.4 Triacétine

Tableau 8: résumé des principales caractéristiques de Triacétine

Dénominations communes	BP: Triacetin ; PhEur: Triacétine ; USP: Triacetin
synonymes	Captex 500 ; E1518 ; triacétate de glycérol ; triacétate glycerylique triacetinum ; glycérine triacétylique.
description	La Triacétine est un liquide sans couleur, et visqueux avec une odeur légèrement grasse.
Structure chimique	
Formule brute et poids moléculaire	C ₉ H ₁₄ O ₆ ; 218.21g/mol
Point de fusion	-78°C
Densité	1.16 à 25°C
Solubilité	Miscible avec le chloroforme, Ethanol, Ethanol (95%) Ether, Toluène et 1/14 dans l'eau à 20°C

2.5 Eudragit ®

Tableau 9: résumé des principales caractéristiques d'Eudragit®,

Dénominations communes	BP: Ammonio Methacrylate Copolymer; PhEur: Ammonio Methacrylate Copolymer; USP-NF: Amino Methacrylate Copolymer
synonymes	methacrylici d'acidi et polymerisatum d'acrylatis d'ethylis ; methacrylici d'acidi et polymerisatum de methacrylatis de methylis ; copolymerum de methacrylatis d'ammonio ; copolymerum methacrylatis ; Eudragit
description	Eudragit L : dispersion aqueuse d'un copolymère d'acides et d'esters acryliques et méthylacryliques
Structure chimique	
Différents type d'Eudragit	Eudragit E: R1, R3 = CH3 ; R2 = CH2CH2N(CH3)2 ; R4 = CH3, C4H9 Eudragit L et Eudragit S: R1, R3 = CH3 ; R2 = H ; R4 = CH3 Eudragit FS: R1 = H ; R2 = H, CH3 ; R3 = CH3 Eudragit RL et Eudragit RS: R1 = H, CH3 ; R2 = CH3, C2H5 ; R3 = CH3
Densité	0.390
Viscosité	415 mPa s pour Eudragit L 30 D; 100–200 mPa s pour Eudragit L 100;
Solvants	Acétone et alcool, pour Eudragit L100, et l'eau pour Eudragit L30D.
Solubilité	Duodénum pH > 5.5 : EUDRAGIT® L 30 D Jéjunum pH entre 6 et 7 : EUDRAGIT® L 100

Vu qu'il existe plusieurs grades d'Eudragit®, tel qu'il est cité dans le tableau précédent, notre intérêt sera porté sur l'Eudragit® L, responsable de la libération du PA dans notre cas.

Tableau 10 : Polymères acryliques pour les formes galéniques orales à libération prolongée [34].

application	Grade d'Eudragit	Aspect du produit	Fonctionnalités	Propriétés de dissolution	Avantages
Formulation entérique					
La libération du PA au niveau du duodénum	EUDRAGIT® L 30 D	Dispersion aqueuse à 30%	Polymères anioniques, avec de l'acide méthacrylique en tant que groupe fonctionnel	Dissolution au-dessus de pH 5.5	-Granulation des substances de drogue sous la forme de poudre ; -pour le dégagement commandé Profils variables de libération...
libération au niveau du jéjunum du PA	EUDRAGIT® L 100	Poudre		Dissolution au-dessus de pH 6.0	

IV.3. METHODES

IV.3.1. Renseignement Sur La Spécialité de Référence

Les Principales références dont les informations sur Sectral LP à 500mg ont été extraite du VIDAL 2009, et de la Pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1. Présentation du produit de référence

Tableau 11 : présentation de la spécialité de référence

Nom commercial	Sectral® LP 500mg
D.C.I	Acébutolol
Dose unitaire	500mg
Forme	Comprimés pelliculés à libération prolongée
Présentation	Boite de 28 comprimés pelliculés
N° de lot	148
Date de fabrication	/
Date de péremption	06/2017
Fabricant	FAMAR LYON 69230 Saint Genis Laval- France Sanofi-Aventis

2. Composition qualitative du produit de référence

Sectral LP est un comprimé pelliculé à un dosage unitaire de 500mg d'Acébutolol (554.25 de chlorhydrate d'Acébutolol). Il est composé d'excipients et d'un PA présentés ci-dessous :

Tableau 12: composition en excipients et en PA de SECTRAL LP à 500mg.

Excipients et PA		Matières premières	Rôle	Références
Excipients	Noyau	Cellulose microcristalline	Diluant	PhaEur 6 ^e édition 2008
		Stéarate de magnésium	Lubrifiant	PhaEur 6 ^e édition 2008
		HEC	Liant	PhaEur 6 ^e édition 2008
	Pelliculage	Eudragit® L30D	Agent d'enrobage contrôlant la libération	PhaEur 6 ^e édition 2008
		Triacétine	Plastifiant	PhaEur 6 ^e édition 2008
Principe actif		Acébutolol	Bétabloquant	PhaEur 6 ^e édition 2008

3. Caractérisation pharmacotechnique de la spécialité de référence

L'objectif des tests traités ci-dessous est d'évaluer l'influence des paramètres pharmacotechniques sur la cinétique de dissolution de la spécialité de référence.

3.1. Test de résistance à la rupture des comprimés [4]

Le test est effectué sur dix comprimés, en utilisant un duromètre de type ERWEKA TBH 28, en prenant soin d'éliminer à chaque fois le débris des comprimés.

3.2. Test de friabilité des comprimés [4]

L'essai est effectué sur l'équivalent de dix comprimés à l'aide d'un friabilimètre de type ERWEKA TA ;

3.3. Test de désagrégation des comprimés [4]

Le test de désagrégation des comprimés à libération prolongée n'est pas recommandé. Par contre, il est remplacé par le test in vitro de dissolution. Le test est réalisé sur six comprimés ; à l'aide d'un appareil de désagrégation (ERWEKA ZT 3).

4. Caractérisation biopharmaceutique

La phase biopharmaceutique constitue la mise à disposition de l'organisme des principes actifs. Elle comprend une étape de libération qui a généralement lieu par désagrégation de la forme solide en particules de petite taille, suivie d'une étape de dissolution, qui consiste en une dispersion d'un principe actif à l'état moléculaire en milieu aqueux, au site d'absorption [1].

Le test de dissolution est une méthodologie expérimentale dans laquelle les propriétés de dégagement des formes galéniques solides à libération modifiée sont caractérisées, documentées et comparées.

IV. 3.2. Méthodes Analytiques

1. Choix de la méthode de dosage

Il y a deux manières communes d'analyser les échantillons de l'essai de dissolution : la spectrophotométrie UV/Visible et HPLC.

Notre choix s'est porté sur la méthode de dosage par spectrophotométrie Ultra Violet car c'est une technique d'analyse rapide, économique, et ne demande pas des traitements préalables. Une méthode ne sera fiable, ni utilisable qu'après l'avoir validé et pour cela elle doit répondre à certains critères décrits selon le rapport de commission SFSTP de la façon suivante :

- Spécificité
- L'exactitude
- Linéarité
- Fidélité
- Stabilité

2. Optimisation de la longueur d'onde spécifique

Typiquement, on observe le spectre UV de la substance active, en faisant un balayage de 200nm à 400nm, afin de déterminer la longueur d'onde optimale qui correspond à l'absorbance maximale.

Mode opératoire [25]

- Préparer une solution étalon constitué de PA d'une concentration de 0.555mg/ml dans l'eau distillée
- Effectuer une dilution de 1/50^{ème} avec le même milieu de dissolution
- Effectuer un balayage de longueur d'onde de 200 à 400nm

- Prendre la plus grande valeur d'absorbance qui correspond à la longueur d'onde optimale.

L'optimisation de la dilution à 1/50^{ème} a été choisie après avoir fait au préalable un balayage par UV de 200 à 400 nm sur la solution étalon à 100% et sur des différentes dilutions à partir de la solution étalon.

3. Validation analytique de la méthode de dosage

Les principales références de cette validation sont : le rapport de commission SFSTP pharma et l'ICH et l'OMS.

On a fait référence aux études faites par CRD. SAIDAL sur le générique de Sectral 200mg et 400mg « CARDITAL », dont le principe actif est l'Acébutolol pour la validation analytique.

La validation de cette méthode de dosage a été effectuée sur le principe actif pour la vérification des critères suivants : linéarité, fidélité, exactitude et stabilité. Et sur le produit reconstitué « Sectral LP500mg » et principe actif pour le test de la spécificité.

3.1 Spécificité

Le test de la spécificité est réalisé sur les solutions préparées à partir de placebo et à partir du principe actif (étalon) et celle préparée à partir du produit reconstitué Sectral LP 500mg (solution standard).

1. Préparation de la solution échantillon (placébo)

Le tableau ci-dessous résume les quantités et rôles des constituants de la formulation des comprimés placebo.

Tableau 13: composition quantitative et qualitative des comprimés placebo

Composants	Quantité (%)	Rôle
Avicel® ; ph 102	99	Diluants
Solution de HEC à 5%	/	Liant
Stéarate de magnésium	1	Lubrifiant

Préparer des solutions constituées d'excipients de concentration 0.061mg/ml à partir du comprimé placebo. Suivie d'une dilution de 1/50ml dans de l'eau distillée.

2. Préparation de l'étalon et du standard

Préparer une solution contenant le principe actif de concentration 0.555mg/ml dans de l'eau distillée, suivie d'une dilution de 1/50^{ème}.

Réalisé la même préparation pour la solution standard de concentration 0.555mg/ml dans de l'eau distillée, suivie d'une dilution de 1/50^{ème}.

Effectuer un balayage dans le domaine de l'ultra viole de 200nm à 400nm pour les solutions préparées. Afin de déterminer l'absorbance maximale qui correspond à la longueur d'onde optimale.

3.2. Linéarité (méthode interne)

Une gamme d'étalons à différentes concentrations, été réalisé sur le principe actif, positionnée d'une façon régulière autour de 100%, tel que les concentrations théoriques soient : 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, selon la figure ci-dessous.

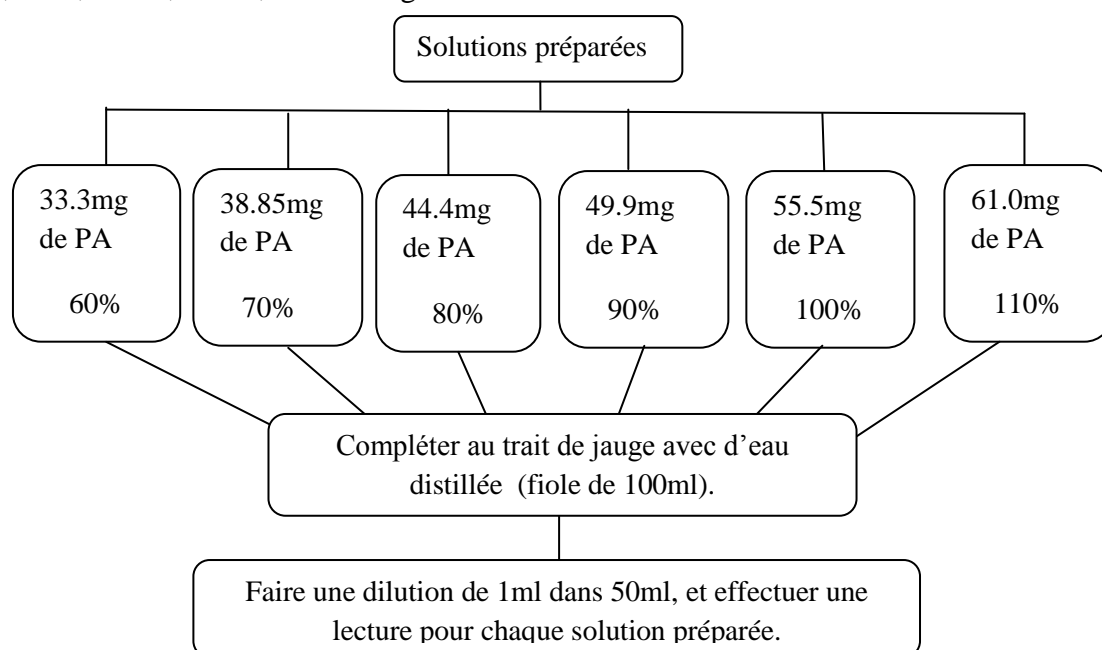


Figure 17 : récapitulatif des solutions préparées pour l'essai se la linéarité.

3.3. Exactitude (méthode interne)

L'exactitude de la méthode de dosage est évaluée en utilisant les résultats de la linéarité.

3.4. Fidélité (méthode interne)

Effectuer 3 séries de pesées de concentration théorique (100%) sur la substance active (Acébutolol), et ce à raison d'une série par jour (en effectuant 7 lectures pour chaque série).

Solution mère à 100% → une dilution de 1/50ml → lecture par UV

3.5. Stabilité (méthode interne)

Effectuer sur la solution étalon à 100% des lectures par UV à des temps différents (une lecture par jour durant 04 jours).

Solution mère à 100% → une dilution de 1/50ml → lecture par UV à temps différent

IV.3.3. Méthodes Physique

1. Choix des paramètres physique de dissolution

1.1 Choix du milieu de dissolution

En règle générale, on utilise un milieu de dissolution aqueux. La composition du milieu est choisie en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la (des) substance(s) active(s) (Acébutolol C₁₈ H₂₈ N₂ O₄) et les excipient(s), dans les limites des conditions auxquelles la forme pharmaceutique est susceptible d'être exposée après son administration. Ceci s'applique notamment au pH et à la force ionique du milieu de dissolution.

Les différents milieux testés sont :

- Eau distillée
- Solutions alcalines
- Solutions acides

NB : Comme on a cité précédemment le CRD SAIDAL a développé « CARDITAL » générique de Sectral 200mg et Sectral 400mg dont on à exploiter les résultats obtenus pour le choix du milieu de dissolution.

1.2 Choix du volume de dissolution

Selon USP 30, Pour l'appareil à panier et à palette, les volumes du milieu de dissolution sont 500ml, 1000ml et 900ml comme volume standard.

1.3 Choix du système d'agitation

L'objectif de cette étude est de choisir l'appareil le plus approprié pour l'essai de dissolution des comprimés à libération prolongée ; selon la pharmacopée américaine (USP30) l'appareil à palettes est recommandé pour les formes galéniques solides à libération modifiée.

1.4 Choix de la vitesse d'agitation

Selon USP 30 les vitesses recommandées sont 50, 75 et 100rpm. Pour étudier l'influence de la vitesse une cinétique de dissolution est réalisé sur le produit de référence Sectral LP à 75rpm, 100rpm et 150rpm.

La vitesse d'agitation remplace les mouvements péristaltiques de tractus digestif.

1.5 Température du milieu de dissolution

Travailler dans les mêmes conditions physiologiques que le corps humain donc la température recommandée est de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

2. Validation biopharmaceutique

Mode opératoire (méthode interne)

2.1. Préparations des solutions

Préparation de la solution étalon

Préparer une solution de concentration 0.555mg/ml dans de l'eau distillée de la substance active suivie d'une dilution de 1/50ml, et effectuer une lecture par spectrophotométrie UV.

Préparation des échantillons

Préparer des dilutions de $1/50^{\text{ème}}$, pour chaque prélèvement, suivi d'un dosage par un spectrophotomètre UV.

1ml du milieu de dissolution \longrightarrow 50ml d'eau distillé

2.2. Protocole de prélèvement

Le protocole retenu comporte deux parties : une première partie regroupe plusieurs prélèvements au début à 1h, 2h,...8h qui vont définir l'évolution du profil de dissolution au départ, puis une deuxième partie, regroupant des prélèvements supplémentaires et espacés pour représenter le profil de libération.

A chaque temps, 5ml sont prélevés de la solution, puis régénérer par le milieu de dissolution retenu. Donc on assiste à une dissolution du milieu de dissolution suite aux prélèvements, qui doit être prêt en compte dans les calculs.

Ensuite, effectuer une dilution de $1/50^{\text{ème}}$ du milieu de dissolution prélevé, suivie d'un dosage par la méthode choisie (UV/Visible).

2.3. Réalisation des essais de dissolution sur la spécialité de référence

Les essais de dissolution sont réalisés à l'aide d'un appareil de dissolutest "Pharma Test" non relié à un spectrophotomètre UV-Visible se qui fait que les prélèvements sont effectués manuellement. Dans le but d'optimiser les paramètres physiques de dissolution, plusieurs essais ont été réalisés dans des conditions qui diffèrent.

Le tableau ci-dessous récapitule les conditions opératoires du premier essai de dissolution.

Tableau 15: condition opératoires du premier essai de dissolution

Paramètres physiques	conditions
Milieu de dissolution	eau distillée
Vitesse d'agitation	75rpm
Dosage du comprimé	500mg
Longueur d'onde	232nm
Do de l'étalon	0.527
Méthode de dosage	spectrophotométrie UV/VIS

Le tableau ci-dessous récapitule les conditions opératoires du deuxième essai de dissolution.

Tableau 16: Conditions opératoires du deuxième essai de dissolution

Paramètres physiques	conditions
Milieu de dissolution	eau distillée
Vitesse d'agitation :	100rpm
Dosage du comprimé	500mg
Longueur d'onde	232nm
Do de l'étalon	0.533
Méthode de dosage	spectrophotométrie UV/VIS

Le tableau ci-dessous récapitule les conditions opératoires du troisième essai de dissolution.

Tableau 17 : Conditions opératoires du troisième essai de dissolution

Paramètres physiques	conditions
Milieu de dissolution	eau distillée
Vitesse d'agitation :	150rpm
Dosage du comprimé	500mg
Longueur d'onde	232nm
Do de l'étalon	0.520
Méthode de dosage	spectrophotométrie UV/VIS

2.4.Calculs

Le pourcentage de principe actif dissous est exprimé par la formule suivante :

$$X(\%) = \frac{DO_{ech}}{DO_{et}} \times \frac{C_{et}}{m_{cp}} \times V \times \frac{T_{pa}}{D_{théo}} \times P_{moy} \times 0.9022 \quad \text{eq.28}$$

DO_{ech} : densité optique de l'échantillon.

DO_{ét} : densité optique de l'étalon.

C_{ét} : concentration de l'étalon (0.555mg/ml).

m_{cp} : poids du comprimé

V: volume (900ml).

T_{PA}: titre de PA.

D_{théorique} : dosage théorique de PA (500mg).

P_{moy} : poids moyen des comprimés. Et **0.9022** est le facteur de conversion.

IV.3.4. Ajustements Mathématiques Des Profils De Dissolution

Modélisation de la cinétique de dissolution

Les méthodes des modèles indépendants sont basées sur les différentes fonctions mathématiques, qui décrivent le profil de dissolution. Une fois qu'une fonction appropriée a été choisie, les profils de dissolution sont évalués selon les paramètres du modèle dérivé.

Afin de déterminer le modèle approprié, qui décrit le mieux le profil de la cinétique dissolution des formes pharmaceutiques à libération prolongée, une feuille de calculs Excel validé est utilisée.

L'approche des modèles indépendants incluent : l'ordre zéro, le premier ordre, le modèle d'Higuchi, le modèle de Wei bull et le modèle de Hixson-Crowell.

1. Modèle d'ordre zéro [35]

$$Q_t = K \times t \quad \text{eq.23}$$

Tel que :

Q : pourcentage du PA dissout en fonction de temps

K : constante de l'ordre zéro

t : temps de libération du PA

2. Modèle de premier ordre (Wagner) [36]

$$\frac{Q(\%)}{100} = 1 - e^{-K t} \quad \text{eq.24}$$

Tel que :

Q : pourcentage du PA dissout

K : constante du premier ordre

t : temps de libération du principe actif

3. Modèle d'Higuchi [37]

$$Q = k \times t^{1/2} \quad \text{eq.25}$$

K : constante de libération du PA

t : temps de libération du principe actif

4. Modèle de Wei bull [38]

$$\text{Log} [- \ln (1-m)] = b \log (t - T_i) - \log a \quad \text{eq.26}$$

m : fraction cumulé du PA dans la solution

t : temps pour le quel la fraction 62.32% est libérée

T_i : temps de latence

b : coefficient de la forme, généralement entre 1 et 1.2

a : échelle de temps du processus de dissolution

5. Hixson-Crowell modèle [36]

$$w_0^{1/3} - w_t^{1/3} = k \times t \quad \text{eq.27}$$

w₀: quantité initiale du PA

w: quantité du PA restante

k: constante de libération du PA

t: temps de libération du principe actif

IV.3.5. Réalisation des essais de Formulation

La fabrication des comprimés est obtenue selon le procédé classique de fabrication, qui comprend une granulation par voie humide suivie d'une compression puis un pelliculage à l'aide d'une solution d'Eudragit®L100.

1. Essai de formulation des comprimés

Le tableau ci-dessous présente la composition en principe actif et en excipients des comprimés formulés à libération prolongée, pelliculés à différents gains massique de 2% à 4%.

Tableau 14 : composition quantitative et qualitative des comprimés formulés

Composants	Quantités (%)	Rôles
Acébutolol	80	Principe actif
Avicel ®; ph 102	19	Diluant
Solution de HEC à 5%	/	Liant
Stéarate de magnésium	1	Lubrifiant
Eudragit® L 100		Agent d'enrobage (pelliculage) contrôle la libération du PA
pourcentage en gains massique (%)	2	
	3	
	4	

1.1. Procédé de fabrication des essais de formulation

1. Préparations des solutions

a. Préparation de la solution du mouillage (solution de HEC)

Peser 10g d'hydroxyéthylcellulose et les faire dissoudre dans 200ml d'eau distillée ;

Mélanger l'aide d'un agitateur en chauffant à une température d'environ 50°C.

Le temps nécessaire pour une dissolution complète est d'environ une heure.

b. Préparation de la solution de pelliculage (solution d'Eudragit)

Peser 30g d'Eudragit L100, les faire dissoudre progressivement dans 200ml d'éthanol, (une solution de 15% w/v).

2. Préparation du mélange de poudre et granulation :

Peser les quantités respectives des excipients et du PA

Mélanger les constituants dans un mélangeur granulateur LODIGE pendant 10 minutes ;

Ajouter le mouillant progressivement, en mélangeant toujours jusqu'à obtention des grains ;

Sécher le mélange à l'aide d'une étuve ;

Calibrer le granule avec un calibre de 1mm ;

Ajouter le lubrifiant au granule (stéarate de Mg) et mélanger pendant 5min.

3. Compression

Comprimer le grain obtenu à l'aide d'une Comprimeuse alternative, sur des poinçons de 12 mm de diamètre. Le Remplissage de la trémie est réalisé manuellement, ensuite démarrer l'équipement, et ajuster le poids et la dureté des comprimés obtenu par vérification en cours de compression,

4. Pelliculage des comprimés

Mettre les comprimés dans une turbine pelliculeuse réglée à 200tr/min et les chauffé, Pulvériser manuellement la solution d'Eudragit L100 sur les comprimés à l'aide d'un pulvérisateur en plastique.

Sécher continuellement les comprimés avec e l'aire chaud à l'aide d'un séchoir a une température d'environ 40°C.

Arrêter la pulvérisation dès l'obtention du gain massique visé.

Remarques

- Suivre les mêmes procédures de fabrication pour la formulation du comprimé placebo, mais sans la présence du principe actif.

Le résumé des étapes de fabrication des comprimés à libération prolongé pelliculés à différents gains massiques, avec un bêtabloquant comme principe actif (Acébutolol), est représenté dans le diagramme ci-dessous :

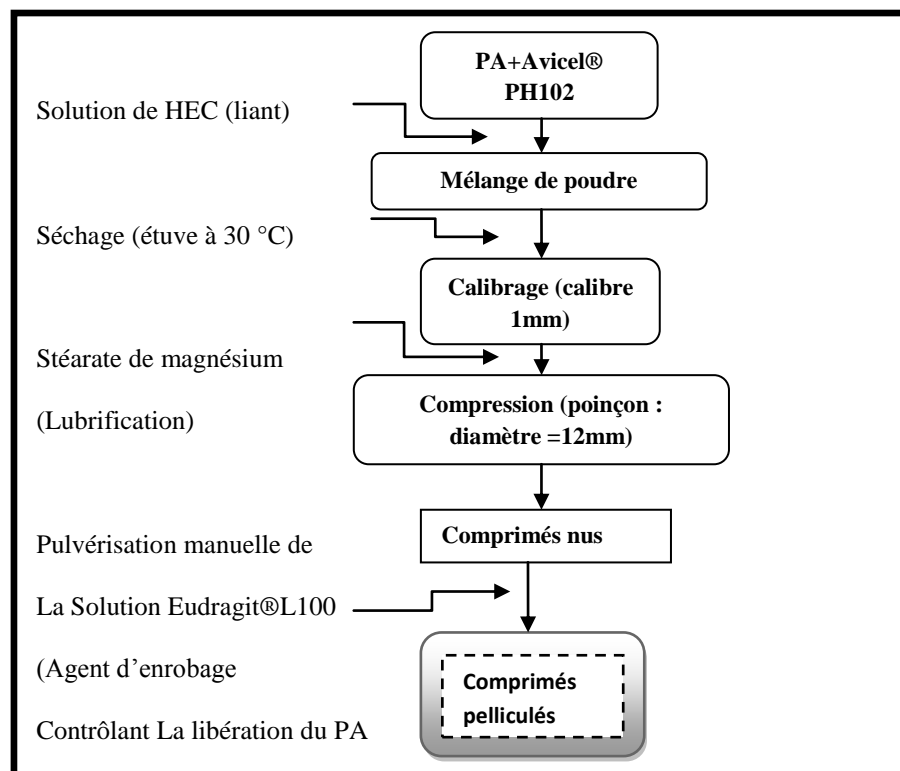


Figure 18: diagramme représentative des étapes de formulation des comprimés pelliculés à libération prolongée.

IV.3.6. Contrôles des comprimés formulés en cours de fabrication [4]**➤ Aptitude à l'écoulement**

L'essai est réalisé à l'aide d'un entonnoir normalisé, en faisant écouler 100g de poudre. On considère comme bon écoulement, un temps inférieur ou égal à 10 secondes.

➤ Test de tassement

Effectuer dix coups successifs à l'aide d'un voluménomètre de tassement ERWEKA SVM sur 100 g de poudre introduite précédemment dans une éprouvette normalisée et noté le V_i (volume initial), suivie de 490 coups, et noté le V_f (volume finale). L'essai est réalisé selon la Pharmacopée Européenne 6ème édition (bon tassement quand $\Delta V = V_f - V_i \leq 20\text{ml}$).

➤ Contrôle de l'humidité résiduelle

Le taux d'humidité final été déterminé à l'aide d'une balance de précision de type XM60 équipée d'un dessiccateur à infrarouge Précisa. La valeur lue en pourcentage sur l'appareil est de 2.41%, qui correspond à l'humidité résiduelle du mélange.

IV.3.7. Contrôles du produit fini (essai de formulation) [4] [31]

Les tests pharmacotechniques appliqués aux comprimés des essais de formulation sont les mêmes que ceux appliqués aux comprimés du produit de référence cités dans la partie suivante : « caractérisation pharmacotechnique de la spécialité de référence ».

IV.3.8. Contrôles biopharmaceutiques

Pour que ces comprimés de formulation soit dans les normes, le principe actif ne doit pas se dissoudre immédiatement dans le milieu de dissolution.

Test de dissolution de l'essai de formulation

Une étude de la cinétique de dissolution permet de comparer les profils de dissolution obtenus à partir de la spécialité de référence Sactal LP 500mg, et celui des comprimés de la formulation.

Le tableau ci-dessous récapitule les conditions opératoires appliquées aux essais de formulation.

Tableau 18 : Conditions opératoires de dissolution de l'essai de formulation

Paramètres physique	Condition
Milieu de dissolution	eau distillée
Vitesse d'agitation	100rpm
Dosage du comprimé	500mg
Longueur d'onde	232nm
Do de l'étalon	0.527
Méthode de dosage	spectrophotométrie UV/VIS

Introduction

dans ce chapitre nous allons de prime abord présenter les résultats de la caractérisation pharmacotechniques suivi des résultats de la validation analytique et biopharmaceutique de la spécialité de référence étudiée, puis nous allons présenter les résultats des essais de formulation (pharmacotechnique et biopharmaceutique) et enfin nous allons faire des ajustements mathématiques des profils de dissolution obtenus afin d'identifier le mécanisme de libération du principe actif à partir de cette forme galénique étudiée.

V. RESULTATS

V.1. Renseignement sur la spécialité de référence

V.2.1 Résultats de la caractérisation pharmacotechnique

Les résultats des essais pharmacotechnique, qui comprennent, la détermination du poids moyen, la dureté, la friabilité, et la désagrégation des comprimés sont résumé dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 19: présentation des poids et de coefficient de variation des comprimés

N° des Cp	Poids (mg)	N° des Cp	Poids (mg)	Poids moyen (mg)	Coefficient de variation(%)	Intervalle De variation du poids des Cp	Norme	Référence
1	668	11	660	671.73	0.84	± 3%	± 5%	Pharmacopée européenne 6 ^e édition, 2008.
2	672	12	677					
3	676	13	672					
4	669	14	674					
5	668	15	661					
6	678	16	677					
7	678	17	675					
8	681	18	673					
9	669	19	665					
10	670	20	669					

D'après la caractérisation du poids des 20 unités, nous constatons que le pourcentage de variation est de $\pm 3\%$, la pharmacopée européenne recommande pour les forme pharmaceutiques unitaires ayants une masse moyenne supérieure à 250mg un écart limite de la masse moyenne de $\pm 5\%$.

Le tableau ci-dessous résume les résultats des tests pharmacotechniques de la spécialité de référence.

Tableau 20: Résumé des résultats pharmacotechnique.

Tests	Paramètres	Résultats	normes	Référence
Dureté	L'orientation des comprimés	Longitudinale	Méthode interne	Méthode interne
	Dureté moyenne	10.79		
	Valeur minimale de la dureté	9.1		
	Valeur maximale de la dureté	12.4		
Friabilité	Perte de masse	0,00%	<1%	Ph Eur
Désagrégation	Temps de désagrégation	indéterminé	/	6 ^e édition.2008

Interprétation

Le comprimé pelliculé à libération prolongée (SECTRAL LP à 500mg), présente une friabilité nulle, et ne se désagrège pas. En effet, cette caractéristique est en relation avec la forme galénique à libération prolongée. Donc elle ne subit pas une désagrégation de la matrice qui est responsable de la libération du principe actif. Par conséquent nous sommes en face d'une forme galénique qui ne subit pas d'érosion, donc c'est un système non érodable.

V.3. Validation analytique

Comme le choix de la méthode de dosage s'est porté sur la spectrophotométrie UV, la longueur d'onde spécifique à l'Acébutolol est de 232nm.

V.3.1 Spécificité (voir annexe 4)

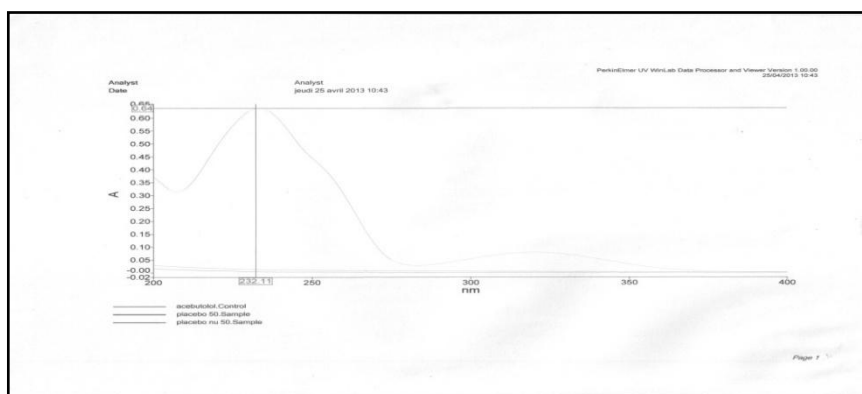


Figure 18 : Spectres UV du principe actif et des excipients

Au vue du spectre obtenu nous constatons, qu'aucune interférence n'est constaté à la longueur d'onde 232nm qui est celle du principe actif. On peut conclure que les excipients n'interfèrent pas

avec la substance active (substance a analysée) ce qui confirme que cette longueur d'onde est spécifique à l'Acébutolol.

Donc la méthode spectrophotométrie UV est retenue pour le dosage du produit Sectral LP 500mg.

V.3.2 Linéarité

Les résultats des DO obtenus à différentes concentration de PA sont représentés dans le tableau ci-après :

Tableau 21 : Tableau représentatif des réponses de la densité optique des différentes solutions étalons de PA

Essai n° i/j	Concentration (mg/ml)	Réponse DO
1/1	0,3330	0,339
2/1	0,3330	0,338
3/1	0,3330	0,337
1/2	0,3885	0,39
2/2	0,3885	0,391
3/2	0,3885	0,398
1/3	0,4440	0,453
2/3	0,4440	0,453
3/3	0,4440	0,457
1/4	0,4990	0,497
2/4	0,4990	0,517
3/4	0,4990	0,518
1/5	0,5550	0,569
2/5	0,5550	0,569
3/5	0,5550	0,57
1/6	0,6100	0,616
2/6	0,6100	0,622
3/6	0,6100	0,6380

Tel que i : nombres d'essais et j est présente le jour.

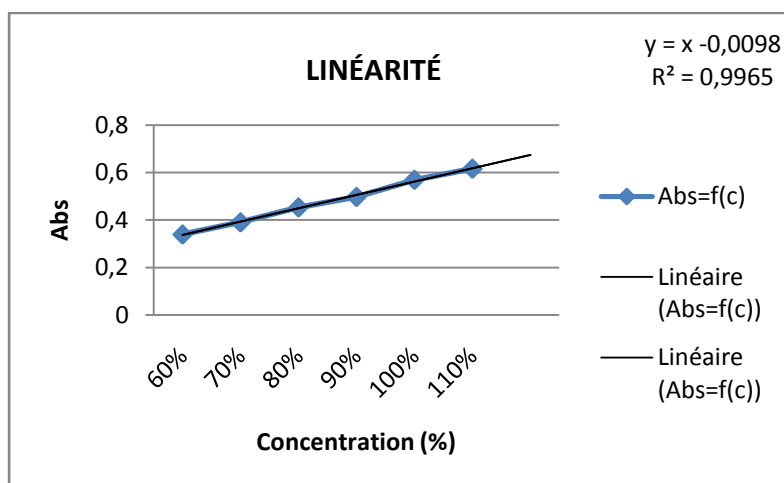


Figure 21 : Représentation graphique de la linéarité

Interprétation

La linéarité de la méthode de dosage de l'Acébutolol est étudiée par une régression linéaire et obtenue par la méthode des moindres carrés.

Les réponses obtenues aux différentes concentrations sont représentées ci-dessous :

Tableau 22 : Tableau récapitulatif de la linéarité.

Pente (b)		1			
Ordonnée à l'origine (a)		-0,009867			
Coefficient de régression (r^2)		0,9965			
Comparaison de l'ordonnée à l'origine avec 0					
	t calculé	t théorique 5%	t théorique 1%	Condition	Conclusion
	1,33	2,12	2,92	$t < t_{th}$	Valide au risque 5%
Homogénéité des variances					
	C calculé	C théorique 5%	C théorique 1%	Condition	Conclusion
	0,48	0,62	0,72	$C < C_{th}$	Valide au risque 5%
Existence d'une pente					
	F_1 calculé	F théorique 5%	F théorique 1%	Condition	Conclusion
	4563,72	4,49	8,53	$F_1 > F_{th}$	Valide au risque 1%
Validité de la droite de régression					
	F_2 calculé	F théorique 5%	F théorique 1%	Condition	Conclusion
	0,12	3,26	5,41	$F_2 < F_{th}$	Valide au risque 5%

La comparaison de l'ordonnée à l'origine avec le zéro (0), est estimée par les calculs relative au test de Student. Tel que, $t_{calculé} < t_{théorique\ 5\%}$, ce qui explique que l'ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de zéro au risque 5%. L'analyse de l'homogénéité des variances à

chaque concentration démontre que l'ensemble des variances des différents groupes peut être considéré comme homogène au risque 5%.

Le test d'existence d'une pente significative, est évalué par les calculs relatifs au test de Fisher. $F_{1 \text{ calculé}}$ étant significatif, on conclut à l'existence d'une pente, une dépendance linéaire au seuil de probabilité de 99% ($F_{1 \text{ calculé}} > F_{\text{théorique}} 1\%$).

La validité de la droite de régression est considéré comme valide au seuil de probabilité de 95% ($F_{2 \text{ calculé}} < F_{\text{théorique}} 5\%$). La valeur du coefficient de régression R^2 est de 0.997, d'où la valeur du coefficient de corrélation (r) est de 0.998. La sensibilité de la méthode donne une bonne linéarité avec un coefficient de corrélation voisin de 1, ce qui caractérise une bonne corrélation entre la concentration et l'absorbance.

V.3.3 Exactitude

Interprétation

Tableau 23 : Homogénéité des variances

S^2_{max}	5.1178
Somme des variances	9.3717
C calculé	0.5461
C théorique 5%	0.62
C théorique 1%	0.72
Conclusion	Valide au risque 5%

L'analyse de l'homogénéité des variances à chaque concentration démontre que l'ensemble des variances des différents groupes peut être considéré comme homogène au risque 5%. Vu que cela est démontré par le test de Cochran ($C_{\text{calculé}} < C_{\text{théorique}} 5\%$).

Tableau 24 : Test de validité des moyennes

	DDL	Sommes des carrés	variance	F ₁ calculé	F ₁ théorique 5%	F ₁ théorique 1%	conclusion
Variation totale	17	23.73641	1.39626	0.64	3.11	5.06	Valide au risque 5%
Variation intra-groupe	12	18.74345	1.56195				
Variation intergroupe	5	4.99296	0.99859				

Par ailleurs, le test de validité des moyenne appliqué, démontre que la différence entre les moyennes n'est pas significative, $F_1 \text{ calculé} < F_1 \text{ théorique } 5\%$.

Tableau 25 : Estimation de recouvrement moyen

Recouvrement moyen(%)	99.5
Intervalle de confiance	98.91 - 100.09

Les limites de confiance sont comprises entre 60% et 110% pour l'ensemble des niveaux de concentration. Compte tenu des résultats obtenus, la procédure peut être considérée comme exacte sur tout l'intervalle de dosage prédéterminé.

V.3.4 Fidélité

Tableau 26 : Réponses en DO des solutions préparées

Essai (i/j)	Quantité introduite	Réponse
1/1	0,5550	0,57000
2/1	0,5550	0,57300
3/1	0,5550	0,57200
4/1	0,5550	0,56500
5/1	0,5550	0,58100
6/1	0,5550	0,58700
7/1	0,5550	0,58400
1/2	0,5550	0,58600
2/2	0,5550	0,58200
3/2	0,5550	0,568
4/2	0,5550	0,569
5/2	0,5550	0,57
6/2	0,5550	0,57000
7/2	0,5550	0,568
1/3	0,5550	0,54700
2/3	0,5550	0,551
3/3	0,5550	0,548
4/3	0,5550	0,55000
5/3	0,5550	0,549
6/3	0,5550	0,547
7/3	0,5550	0,546

Tel que i : nombres d'essais et j est présente le jour.

Interprétation

Tableau 27 : Homogénéité des variances

S²max	2.0179
Somme des variances	3.8340
C calculé	0.5263
k (nb essais)	3
n (nb répétitions par essai)	7
C théorique 5%	0.68
C théorique 1%	0.76
Conclusion	Valide au risque 5%

C_{calculé} est inférieur à la valeur critique de la table au seuil de 1% et 5% ; l'ensemble des variances est considéré comme homogène.

Tableau 28 : Variances de répétabilité, intergroupes et de reproductibilité

Variance de répétabilité	1,278015834
Variance intergroupes	7,558279109
Variance de reproductibilité	8,836294944
Moyenne générale	99,39130192
CV répétabilité	1,14%
CV reproductibilité	2,99%

CV Répétabilité et CV Reproductibilité sont inférieur à 5%.

V.3.5 Stabilité

Tableau 29 : Résultats de l'étude de stabilité du l'Acébutolol.

	T₀	T₁	T₂	T₃
Abs	0.570	0.569	0.560	0.561
%	100	99.82	98.24	98.42

Les rapports obtenus sont supérieurs à 98% donc l'Acébutolol est stable.

V.4. Validation biopharmaceutique

V.4.1 Validation biopharmaceutique de la spécialité de référence

V.4.1.1 Choix des paramètres de dissolution

a. Choix de milieu

Suite aux recherches bibliographiques sur les propriétés physico-chimiques du principe actif Acébutolol chlorhydrate, notre choix s'est porté sur l'eau distillée comme milieu de dissolution. et ce compte tenu des propriétés de dissolution du principe actif qui ne nécessite pas un adjuvant de dissolution. Le principe est soluble en milieu aqueux et à pH neutre (indépendant du PH).

b. Choix de volume

Le volume retenu pour l'essai de dissolution est de 900ml sachant que c'est le volume standard.

c. Choix de système d'agitation

Vu qu'il s'agit d'un comprimé, le système d'agitation recommandé par la pharmacopée américaine est le système à palette.

d. Choix de la vitesse d'agitation

En analysant les résultats, on a constaté que la vitesse d'agitation influe sur la libération de PA, à savoir :

- Libération lente à 75tr/min ;
- Libération moyenne à 100tr/min ;
- Libération rapide à 150tr/min.

V. 4.1.2 Résultats des essais biopharmaceutiques

1. Résultats du premier essai de dissolution

L'essai est réalisé avec une vitesse d'agitation de 75rpm.

Tableau 30 : Taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage.

Temps	Moy Do	% dissout	Temps	Moy Do	% dissout	σ	CV (%)	N° des Cp	Poids des Cp(mg)	Poids moyen
1h	0	0	8h	0.138	24.56	2.04	7.04	1	668	671.16
2h	0	0	10h	0.220	35			2	672	
3h	0	0	12h	0.239	40			3	676	
4h	0	0	15h	0.294	50			4	669	
5h	0.027	4.48	18h	0.421	70			5	668	
6h	0.075	12.82	24h	0.572	97			6	674	
7h	0.105	18.46								

NB : L'écart type σ est calculé par rapport aux pourcentages atteints par les six comprimés à la fin de dissolution.

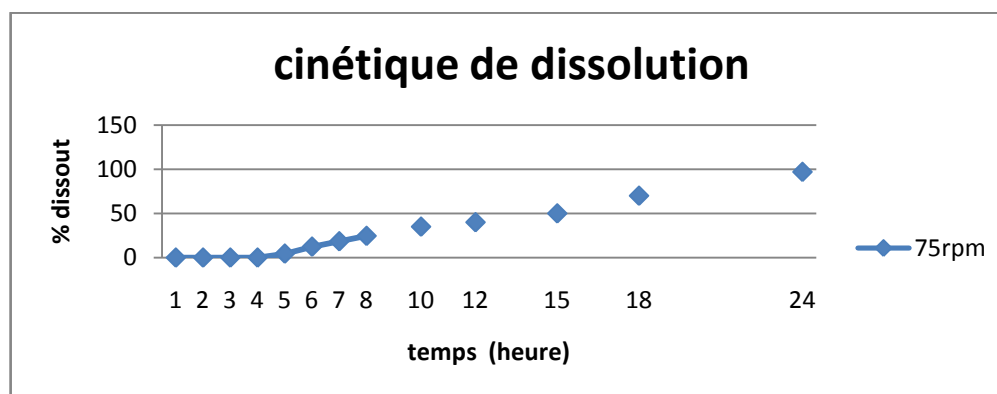


Figure 22 : Profil de la cinétique de dissolution du produit Sectral LP 500mg à 75rpm.

Au vu du profil de dissolution, un pourcentage de 25% du principe actif s'est libéré dans le milieu de dissolution au bout de 8h. À cet effet, une augmentation de la vitesse d'agitation est recommandée.

2. Résultats de deuxième essai de dissolution

Afin d'améliorer le taux de principe actif libéré en fonction du temps, un deuxième essai est réalisé à une vitesse d'agitation de 100rpm.

Tableau 31 : Taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage (100rpm).

Temps	Moy Do	% dissout	Temps	Moy Do	% dissout	σ	CV (%)	N° des Cp	Poids des Cp (mg)	Poids moyen
1h	0.007	1.18	8h	0.220	37.20	1.09	6.67	1	672	670.66
2h	0.016	2.69	10h	0.266	44.98			2	674	
3h	0.029	4.97	12h	0.330	55.80			3	661	
4h	0.053	8.96	15h	0.400	67.63			4	677	
5h	0.069	11.66	18h	0.512	86.57			5	675	
6h	0.132	22.32	24h	0.597	100.95			6	665	
7h	0.170	28.74								

NB : L'écart type σ est calculé par rapport aux pourcentages atteints par les six comprimés à la fin de dissolution

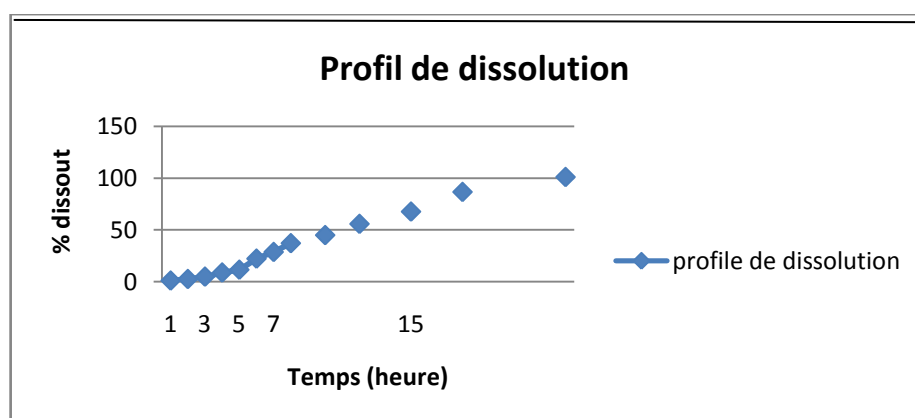


Figure 23 : Profil de la cinétique de dissolution du produit Sectral LP 500mg à 100rpm.

On analysant les résultats, on remarque que le pourcentage de dissolution atteint les 80% au bout de 19 h.

3. Résultats de deuxième essai de dissolution

Tableau 32 : Taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage (150rpm).

Temps	Moy Do	% dissout	Temps	Moy Do	% dissout	σ	CV (%)	N° des Cp	Poids des Cp(mg)	Poids moyen
1h	0.020	3.43	8h	0.277	48.01	1.04	5.52	1	677	673
2h	0.033	5.71	9h	0.350	60.66			2	676	
3h	0.044	7.62	10h	0.421	72.97			3	665	
4h	0.056	9.70	12h	0.560				4	676	
5h	0.098	17.00	14h	0.580				5	675	
6h	0.155	26.86		/					669	
7h	0.240	41.59	16h				6			

NB : L'écart type σ est calculé par rapport aux pourcentages atteints par les six comprimés à la fin de dissolution

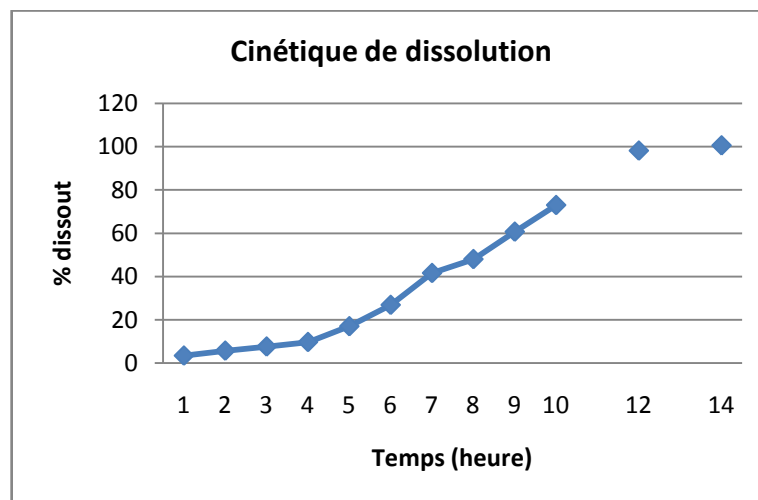


Figure 24 : Profil de la cinétique de dissolution du produit Sectral LP 500mg à 150rpm.

4. Influence de la vitesse d'agitation sur la libération du principe actif

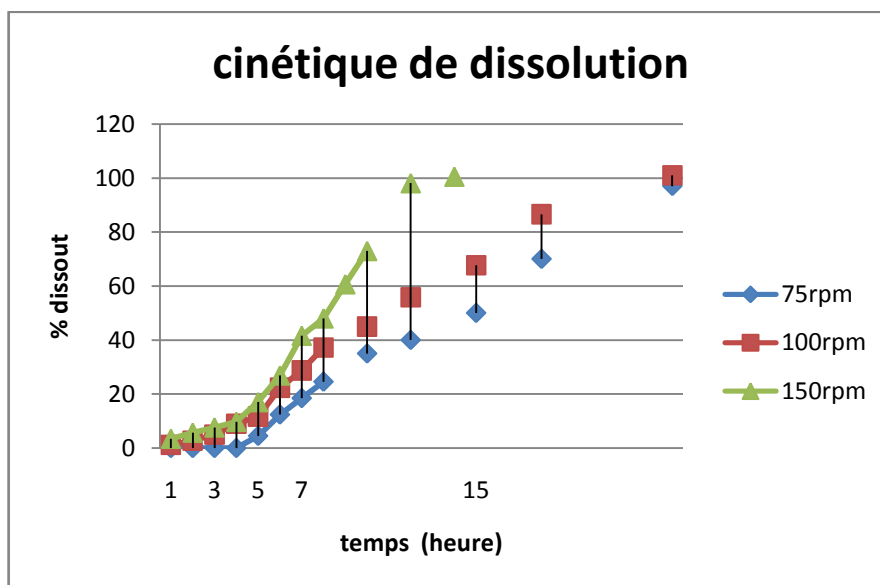


Figure 25: Influence de la vitesse de rotation des palettes sur la libération du PA.

Au vue des profils de dissolution des comprimés à différentes vitesses d'agitations, on conclut que cette dernière influe sur la libération du PA, tel que à 75rpm la libération est lente et à 150rpm la libération est rapide avec destruction du revêtement polymérique qui constituent le pelliculage des comprimés. A cet effet, notre choix s'est porté sur le : 100tr/min.

5. Observation macroscopique des comprimés en cours de dissolution

Le comprimé subit un gonflement avec le temps qui va permettre une hydratation du polymère donc la formation d'un hydrogel et libération du principe actif, au terme de la dissolution (20h) nous avons remarqué que le comprimé s'est vidé totalement de son contenu avec la préservation du revêtement. Donc c'est une forme pharmaceutique à libération prolongée de type réservoir.



t = 0 h



t = 8h



t = 24h

Figure 29 : Photographie d'un comprimé en dissolution

V.5 Application aux essais de formulation

V.5.1 Résultats pharmacotechniques

Les résultats des tests pharmacotechnique effectués sur les grains à comprimer, y compris les comprimés pelliculés, sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 33 : Résumé des résultats des testes pharmacotechnique

Tests sur le comprimé	Paramètres	Résultats	Norme	Référence
Dureté (kp)	L'orientation des comprimés	longitudinale	Méthode interne	Méthode interne
	Dureté moyenne	9		
	Valeur minimale de la dureté	8.0		
	Valeur maximale de la dureté	10.09		
Friabilité	Perte de masse	0.18 %	< 1%	PhaEur 6 ^e édition.2008
Désagrégation	Temps de désagrégation	indéterminé	/	
Tests sur le grain	Résultats	Norme	Référence	
Écoulement	9 secondes	< 10s	Pharmacopée européenne 6 ^e édition.2008	
Tassement	$\Delta v = 14\text{ml}$	< 20ml		

V.5.2 Résultats des tests biopharmaceutiques

Tableau 34 : Poids des comprimés pelliculés à différents gains massiques

N° des Cp	Poids Cp (mg)	Gain massique (%)
1	642	2
2	652	
3	663	3
4	665	
5	666	4
6	667	

Tableau 35 : taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage pour le comprimé pelliculé à 2%.

Temps	Moy Do	% dissout	σ	CV
1h	0.111	18.83	1.8	1.93%
2h	0.167	28.34		
3h	0.248	42.08		
4h	0.407	69.07		
5h	0.548	93		

NB : L'écart type σ est calculé par rapport aux pourcentages atteints par les six comprimés à la fin de dissolution

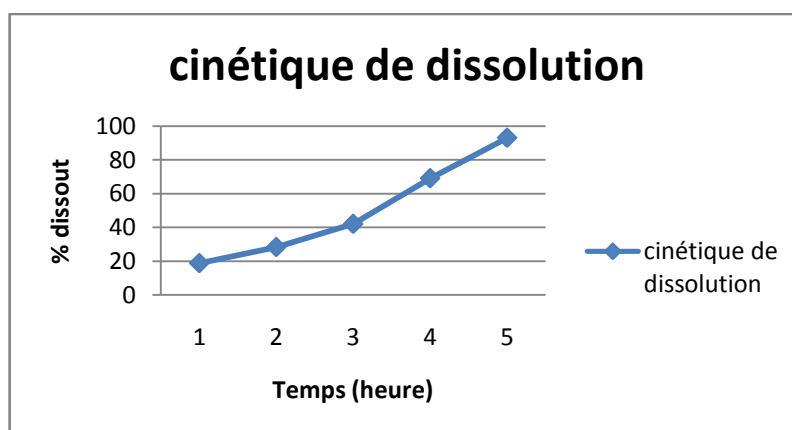


Figure 26: Profil de la cinétique de dissolution du l'essai de formulation pelliculé à 2% (100rpm).

Pour les comprimés ayant un gain massique de 2%, la libération de principe actif est totale au bout de 5h.

Tableau 36 : Taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage pour le comprimé pelliculé à 3%.

Temps	Moy Do	% dissout	σ	CV
1h	0.071	12.12	0.8	1%
2h	0.117	19.97		
3h	0.165	28.17		
4h	0.305	52.08		
5h	0.356	60.79		
6h	0.387	66.08		
7h	0.468	79.91		
8h	0.520	88.80		

NB : L'écart type σ est calculé par rapport aux pourcentages atteints par les six comprimés à la fin de dissolution

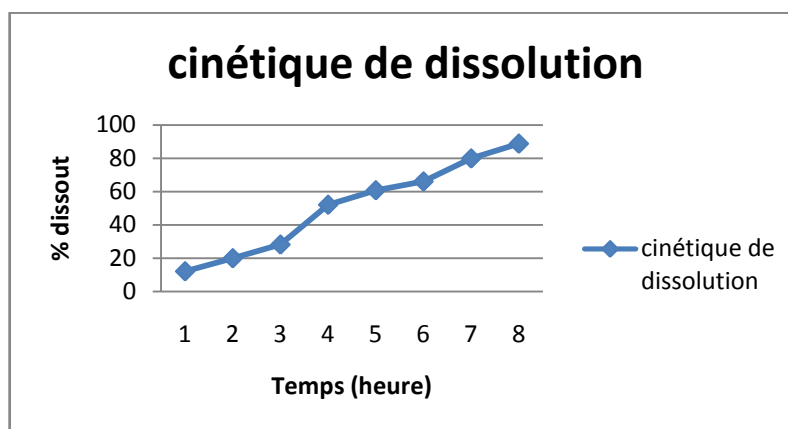


Figure 27 : Profil de la cinétique de dissolution du l'essai de formulation pelliculé à 3% (100rpm).

Pour les comprimés ayant un gain massique de 3%, la libération de principe actif, atteint 90% au bout de 8h.

Tableau 37 : Taux de dissolution de PA exprimé en DO et en pourcentage pour le comprimé pelliculé à 4%.

NB : L'écart type σ est calculé par rapport aux pourcentages atteints par les six comprimés à la fin de dissolution

Temps	Moy Do	% dissout	σ	CV
1h	0.055	9.41	0.6	0.9%
2h	0.085	14.54		
3h	0.119	20.36		
4h	0.216	36.96		
5h	0.260	44.49		
6h	0.298	51.00		
7h	0.378	64.42		
8h	0.416	71.19		

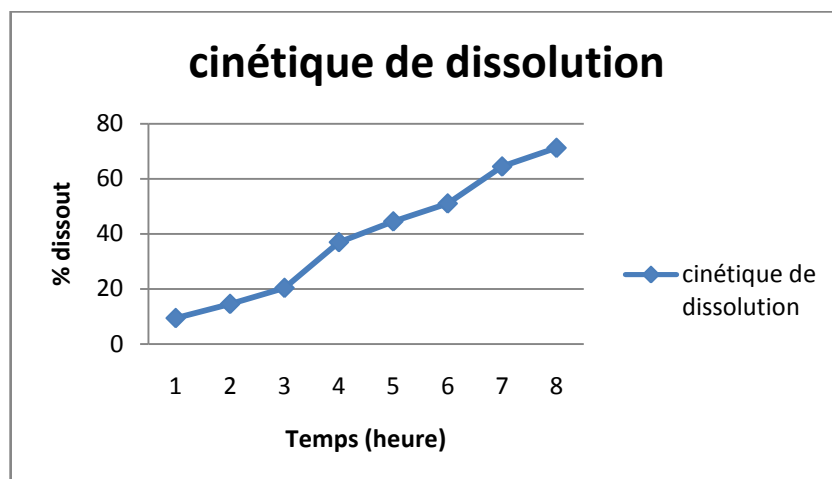


Figure 28 : Profil de la cinétique de dissolution du l'essai de formulation pelliculé à 4% (100rpm).

Pour les comprimés ayant un gain massique de 4%, la libération de principe actif atteint 80% au bout de 8h.

V.6 Résultats de l'ajustement mathématique des profils de dissolution

V.6.1 Ajustement mathématique des profils de dissolution de la spécialité de référence

1. Modèle d'ordre zéro

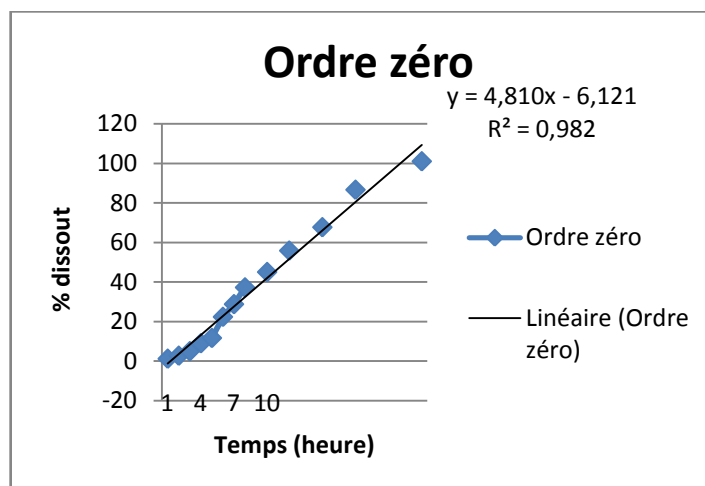


Figure 30 : Profil de la modélisation d'ordre zéro

2. Modèle de Higuchi modifié

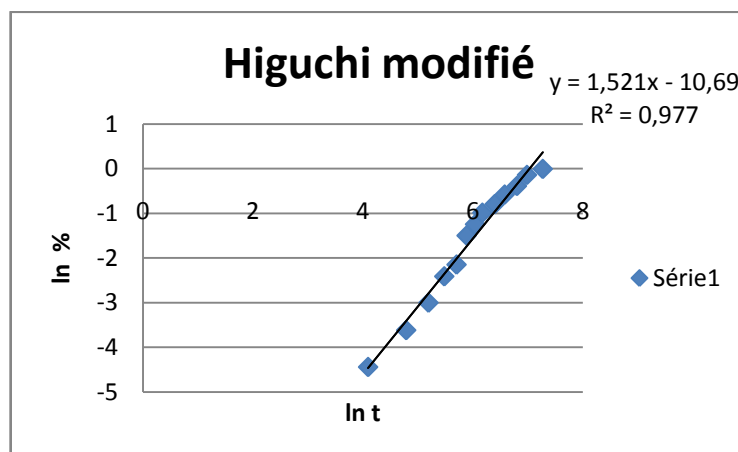


Figure 31 : Profil de la modélisation de Higuchi modifié

3. Modèle du premier ordre

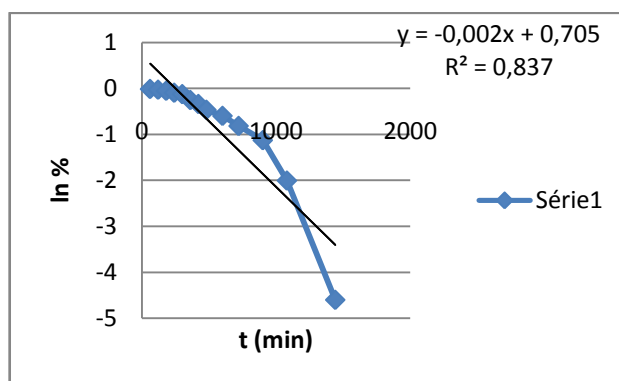


Figure 32 : Profil de la modélisation de Wagner

Interprétation

Après ajustement mathématiques des profils de dissolution de la spécialité de référence, nous constatons que le modèle d'ordre zéro et le modèle Higuchi modifié, traduisent le mieux la cinétique de dissolution du principe actif à partir de cette forme galénique, avec des coefficients de corrélation de 0.977 et 0.987 respectivement. De ce fait la libération du principe actif obéit à une cinétique d'ordre zéro, c'est-à-dire une libération constante de principe actif en fonction du temps. L'Eudragit, étant un agent d'enrobage polymérique insoluble mais hydrophile, il subit un gonflement limité au contact du milieu de dissolution (figure 26), pour former un hydrogel et permet ainsi, l'ouverture des mailles, ce qui favorise la pénétration de l'eau vers le réservoir constitué de principe actif, qui va se solubiliser et donc diffuser à travers les chaînes polymérique de l'Eudragit. La vitesse de gonflement de ce polymère dépend de la densité de réticulation [6].

Le produit étudié est un système réservoir dont le noyau est constitué de principe actif, et le revêtement polymérique constitue la barrière contrôlant la diffusion du soluté, selon un flux constant, ce qui nous amène à classer ce système comme étant un système réservoir à activité constante.

NB : les autres modèles mathématiques sont rejetés et cela suite aux calculs effectués par la feuille Excel validé.

V.6.2 Résultats de l'ajustement mathématique des profils de dissolution de l'essai de formulation

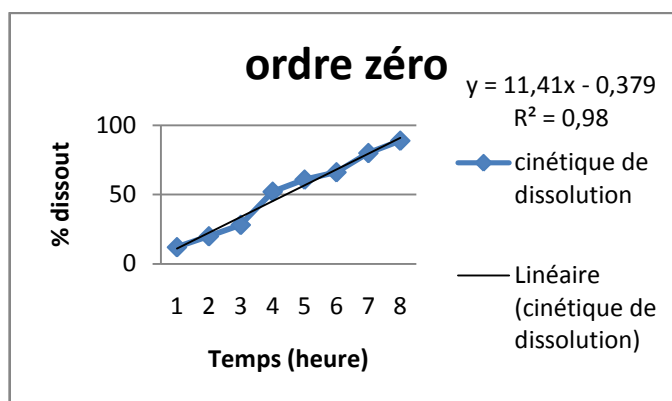


Figure 33 : Profil de modélisation d'ordre zéro

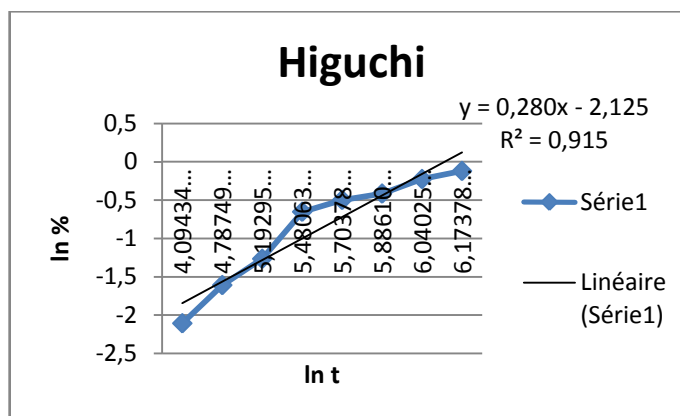


Figure 34 : Profil de modélisation de Higuchi modifié

Interprétation

L'ajustement mathématiques des profils de dissolution de l'essai de formulation, affirme que le modèle d'ordre zéro traduit mieux la cinétique de dissolution du principe actif à partir de cette forme galénique, avec un coefficient de corrélation de 0.962.

C
O
N
C
L
U
S
I
O
N

G
E
N
E
R
A
L
E

Conclusion générale

L'essai in vitro de dissolution joue un rôle vital dans l'évaluation des formulations galéniques. Pour cela le développement et la validation des procédés de dissolution peuvent être un processus provocant, sur des avants multiples.

L'objectif principal de ce présent travail, était de mettre au point un protocole de dissolution d'une forme médicamenteuse à libération prolongée (comprimé pelliculé contrôlé par un système de diffusion à travers un polymère hydrophile), suivie d'une validation analytique et biopharmaceutique.

Par ailleurs, une formulation d'un comprimé à partir d'un même principe actif de la spécialité de référence a été effectuée afin de compléter nos études de dissolution, et cela à travers une comparaison pharmacocinétique entre les profils de dissolution obtenus à partir de la spécialité de référence, et celui établi par l'essai de formulation développé.

Les résultats de la caractérisation pharmacotechnique indiquent que le comprimé ne se désagrège pas, en effet, la membrane polymérique qui emprisonne le réservoir du principe actif agit comme une barrière à la diffusion, elle est perméable à l'eau mais sans se dissoudre, ce qui nous laisse dire que le polymère qui constitue la barrière de diffusion est insoluble mais hydrophile.

La validation analytique a conduit à l'optimisation des paramètres analytiques (méthode de dosage, longueur d'onde optimale), basés sur les critères statistiques ci-dessous :

- Spécificité
- Linéarité
- Exactitude
- Fidélité
- Stabilité

Les profils de dissolution obtenus à différentes vitesses ont démontré une cinétique caractéristique des formes à libération prolongée, avec un pourcentage de 80% au bout de 19h.

La modélisation mathématique a mis en évidence une cinétique de dissolution d'ordre zéro, qui traduit un flux de libération constant, associé à un mécanisme de libération basé sur la diffusion de la substance active à travers la membrane polymérique qui constitue le revêtement du réservoir.

D'autres études de type in vivo (modèles animaux) sont à envisager pour confirmer les essais in vitro réalisés.

BIOBLIOGRAPHIE

- [1] Bulletin d'information du CAPP (Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique) N°36, Septembre 2005 Bips : Pharmacie
- [2] O. Allo, P. Blanc, M- Ange Dalmasso. Pharmacie galénique BP : cahier du préparateur. 2005
- [3] M.VAUBOURDOLLE. Médicaments, 3^{ème} édition, tome4 . Le Moniteur. Paris
- [4] pharmacopée européenne 6^{ème} édition. 2008
- [5] B.P, O.Allo, P.Blanc, M.Dalmasso. Pharmacie galénique. 2005
- [6] P.Buri, F.Puisieux, E.Doelker, J-Pierre.Benoit. formes pharmaceutiques nouvelles: aspect technologique, biopharmaceutique et médical. LAVOISIER .1985.
- [7] B. Charpentier,F. Hamon-Lorléac'h,A. Harlay,A. Huard, L. Ridoux,S.chansellé. guide du préparateur en pharmacie. 3^e edition: Paris. MASSON
- [8] thesis of manufacturing of matrix tablets by combining countercharged poly(meth)acrylate polymers to provide sustained release of highly soluble drugs . D. Gallardo. Alvarez. madrid décembre 2008
- [9] CAPAN, Y., Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée, in Sci. Techn. Pharm. 1984, Vigot (Editions): Paris. p. 43-47.
- [10] G.MONTAGNAC . galénique, formes pharmaceutiques, U E 2.11.S1 2010/2011.
- [11] Gilbert S. Banker . Christopher. T. Rhodes. Modern pharmaceuticals . Drug and the pharmaceutical sciences. Volume 72
- [12] Dressman JB, Palsson BO, Ozturk A, Ozturk S. Mechanisms of Release from Coated Pellets. Dans: Multiparticulate Oral Drug Delivery. Isaac Ghebre-Sellassie; 1994.
- [13](pdf).Dr.Basavraj K. Nanjwade M : principes fondamentaux des formulation modifiées de dégageement. Centre d'enseignement supérieur de KLE de Karnataka, Inde
- [14] Wagner K, PhD thesis, Freie University Berlin, Berlin, Germany. Aqueous polymer dispersions for extended release dosage forms. 2002: 227.
- [15] Lecomte F, PhD thesis, Freie University Berlin, Berlin, Germany. pH- sensitive polymer blends used as coating materials in controlled drug delivery systems. 2004;181.





BIOBLIOGRAPHIE

- [16] Guo X, PhD thesis, University of Texas, Austin, USA. Physicochemical and Mechanical Properties influencing the drug release from coated dosage forms. 1996 Aoû:411.
- [17] Ozturk A, Ozturk S, Palsson B, Wheatley T, Dressman J. Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film. *Journal of Controlled Release*. 1990 Déc;14(3):203-213.
- [18] Nesbitt RU, Mahjour M, Mills NL, Fawzi MB. Effect of substrate on mass release from ethylcellulose latex coated pellets. *Journal of Controlled Release*. 1994 Nov;32(1):71-77.
- [19] Lecomte F, Siepmann J, Walther M, MacRae RJ, Bodmeier R. Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: importance of the type of plasticizer. *Journal of Controlled Release*. 2004 Sep;99 (1):1-13.
- [20] Buri, P., Définition et classification des systèmes matriciels. *S. T. P. Pharma* 1987,3, 193-199.
- [21] R. Rao, K. V.; Devi, K. P., Swelling controlled release systems: recent development and application. *International Journal of Pharmaceutics* 1988, 48, (1-3), 1-13.
- [22] Salomon, J.-L.; Doelker, E., Formulation des comprimés à libération prolongée. I. Matrices inertes. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 1980,55, (6), 174-182.
- [23] J-GOOLE. Développement et évaluation de mini comprimés flottants à libération prolongés. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de docteur en sciences pharmaceutiques. Bruxelles : université libre de Bruxelles (institut de pharmacie), 2008,210p
- [24] Collett, J.; Moreton, C., Modified-release peroral dosage forms. In *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design* Aulton, M. E., Ed. Churchill Livingstone: 2002; pp 289 305.
- [25] : Rapport de commission SFSTP pharma. Démarche statistique de la validation analytique dans le domaine pharmaceutique. Les technologies de laboratoire - n°1 - 2006
- [26] OMS. volume1. Assurance de la qualité des produits pharmaceutique. GENEVE. 1998
- [27]. ICH Topic Q 2 (R1). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. June 1995 CPMP/ICH/381/95



- [28] G. burgot. J. louis burgot. Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications.3^e édition.
- [29] [http// : www.dalmeyda.chez.com](http://www.dalmeyda.chez.com)
- [30] C. Buess-Herman, G. Dauchot-Weymeers, F. Dumont. Chimie analytique. 7^e édition. De boeck.
- [31] British pharmacopoeia 2009
- [32] Monographie de produit: Sactal®. Sanofi-Aventis Canada. Inc. 2009.
- [33] R.Rowe, P.J. Sheskey, M.Equinn. Handbook of pharmaceutical excipients, 6^e edition .2009
- [34] [http //: WWW.eudragit.com](http://WWW.eudragit.com)
- [35] S.Sakore, B.Chakraborty. Formulation and evaluation of enalapril maleate sustained release matrix tablet. Int J pharm biomed Res 2013, 4(1), 21-26
- [36] A .Sood and R. Panchagnula .Role of dissolution studies in controlled release drug delivery systems, S.T.P.PHARMA SCIENCES 9(2) 157-168 1999 MODELISATION
- [37] G.Singhvi, M.Singh, Review: in-vitro drug release characterization models. Int J pharm studies and research. Vol(2). Issue I. 2011.
- [38] P.Costa, J.Manuel souse lobo. Review: modeling and comparison of dissolution profiles. European journal of pharmaceutical sciences 13 (2001) 123-133.

Annexe 1

Equipements de formulation



Equipements de formulation	photo
<p>Balance analytique : les pesées des matières premières ont été réalisés à l'aide d'une balance numérique de type SARTORIUS ayant une précision $d= 0.1g$ et une capacité de (5-3640) g.</p>	
<p>Dessiccateur infrarouge et balance de précision : type PRECISA, de précision 10^{-3} g et de capacité maximal 420g.</p>	
<p>Mélangeur-granulateur planétaire de type : PM LODIG à l'échelle laboratoire.</p>	
<p>Comprimeuse alternative FROGERAIS type OA avec un poinçon de 12mm de diamètre.</p>	

Annexe 1



<p>Turbine d'enrobage et de pelliculage de type ERWEKA AR 400 E</p>	
<p>Agitateurs à hélice de type IKA WERK.</p>	

Equipements de contrôle


Equipements de contrôle pharmacotechnique

Equipements	photo
<p>volumenomètre de tassement ERWEKA SVM peut provoquer 250 ± 5 chutes par minute d'une hauteur de 3 ± 0.2 mm. le support de l'éprouvette avec son dispositif de fixation a une masse de 450 ± 5 g et l'éprouvette de 250 ml gradée tous les 2 ml à une masse de 220 ± 40 g.</p>	
<p>Appareil de détermination de la friabilité ERWEKA TA</p>	


Annexe 1

Appareil de détermination de la dureté ERWEKA TBH 28	 A photograph of the ERWEKA TBH 28 hardness testing machine. It features a control panel with a digital display at the top and a grid of 24 yellow buttons below it. The machine is white and stands on a tiled floor.
Appareil de l'essai désagrégation ERWEKA ZT 3	 A photograph of the ERWEKA ZT 3 disintegration testing machine. It is a white, boxy device with a transparent top section. A sign above it reads "DESAGREGATION DES COMPRIMÉS". The machine is placed on a tiled floor.

Equipements de contrôle analytique

Equipement	photo
Spectrophotomètre UV-VIS-JASCO V-530	 A photograph of the JASCO V-530 UV-VIS spectrophotometer. It is a white, rectangular instrument with a control panel on the front. To its left, a computer monitor and keyboard are visible on a desk.

Equipements de contrôle biopharmaceutique

Equipement	photo
Appareil de dissolution PTWS 300 (Pharma test)	 A photograph of the PHARMA TEST PTWS 300 dissolution apparatus. It is a large, industrial-grade machine with a stainless steel finish. The front panel has "DISSOLUTEST" and "PHARMA TEST PTWS300" printed on it. It features several circular compartments for testing.

Annexe 1

Annexe 2

Contrôles des comprimés

Contrôles pharmaco-techniques

Écoulement

L'essai d'écoulement est destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des solides divisés (poudre, granulés,...) à s'écouler verticalement. L'essai est réalisé selon la pharmacopée européenne 6^e édition (EP 6 2010). On considère comme bon écoulement, un temps inférieur ou égal à 10 secondes.

Mode opératoire

- Introduire dans un entonnoir sec sans tasser 100g du mélange de poudre.
- mesurer le temps d'écoulement de la totalité de l'échantillon à l'aide d'un chronomètre.

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, granulés). L'essai est réalisé selon la Pharmacopée Européenne 6^e édition (bon tassement quand $\Delta v \leq 20\text{ml}$).

Mode opératoire

- Introduire dans une éprouvette sèche fixée sur son support 100g du mélange de poudre ;
- lire le volume apparent non tassé V_i ,
- ensuite faire subir au mélange des chutes de 10 puis de 490 et lire les volumes correspondants, estimé à 1ml près.

L'aptitude de tassement est déterminée par $\Delta v = V_{10} - V_{500}$

Humidité résiduelle

L'essai est destiné à déterminer l'humidité résiduelle d'un échantillon d'une poudre ou un grain, d'une façon empirique ; elle peut être appréciée au toucher mais en général il faut avoir recours à des méthodes de mesure plus précises tout en restant rapides. L'essai est réalisé avec une balance à infrarouge (norme $\leq 5\%$).

Mode opératoire

Annexe 2

Une prise d'essai de 5g de poudre est introduite dans le plateau du dessiccateur à infrarouge pendant 5 min sous une température de 100°C.

Friabilité

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix comprimés exactement pesés avant et après essai selon la monographie de la Pharmacopée Européenne 6^e édition. La perte en masse doit être inférieure à 1%.

Mode opératoire

- Si la masse unitaire des comprimés est inférieur à 650mg, effectuer l'essai sur un échantillon de comprimés de masse 6.5g ; si non effectuer le test sur dix comprimés en prenant soin de les peser ensemble.
- Régler l'appareil à 100 rotations, puis enlever les comprimés de tambour en prenant soin de les dépoussiérer et les repeser.
- Calculer la perte de masse qui ne doit pas dépasser 1%.

Résistance à la rupture des comprimés (dureté)

L'appareil est 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 6^e édition.

Mode opératoire

Placer un comprimé après un autre entre les mâchoires de l'appareil, ce dernier exerce une pression jusqu'à la rupture du comprimé.

Essai de désagrégation ou de délitement

Dans notre cas l'essai de désagrégation est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à résister à la désagrégation.

Il est réalisé sur six comprimés selon la monographie de la Pharmacopée Européenne 6^e édition. Pour l'essai, placer dans chaque tube un comprimé puis un disque, mettre en marche le dispositif et observer le comportement des comprimés en fonction du temps.

Annexe 2

Mode opératoire

- Placer un comprimé dans chacun des six tubes du râtelier,
- ajouter un disque si l'emploi de disque est prescrit ;
- Faire démarrer l'équipement en utilisant, comme liquide d'immersion, le milieu spécifique maintenu à 37 ± 2 °C.
- Au temps indiqué, remonter le porte- tubes hors de liquide et examiner l'état des comprimés.

Annexe 3

Ajustement mathématiques des profils de dissolution des essais de dissolution

Comprimés pelliculés à 2% de gain massique

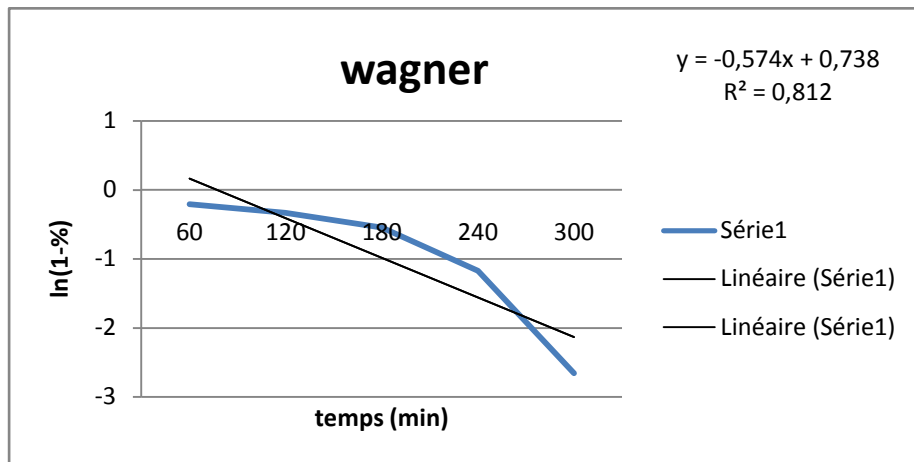


Figure 1 : Profil de modélisation de Wagner

Comprimés pelliculés à 3% de gain massique

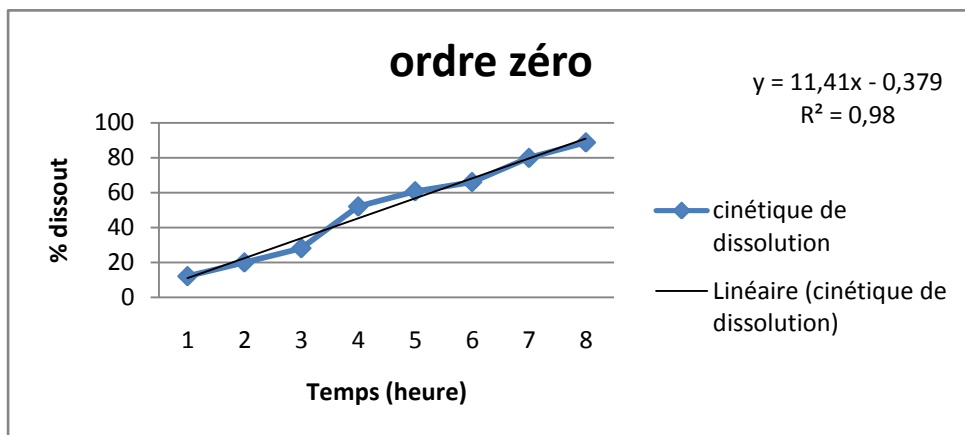
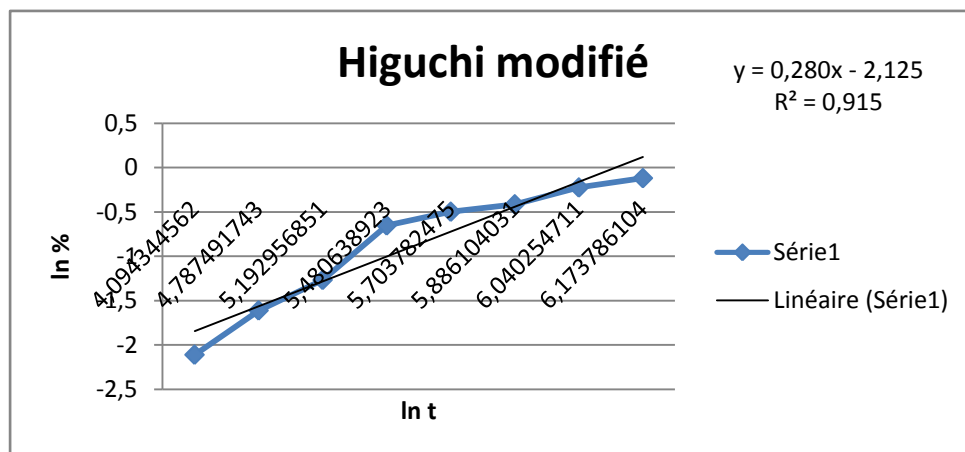


Figure 2: Profil de modélisation d'ordre zéro



Annexe 3

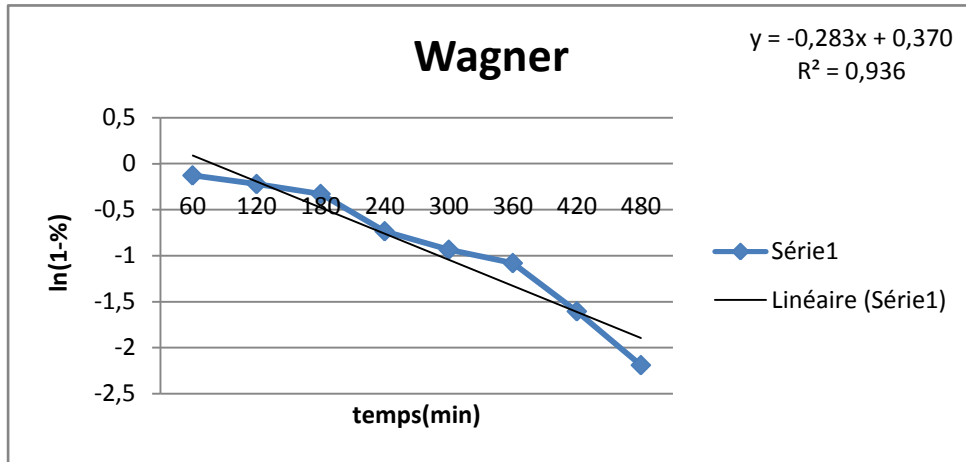


Figure 4 : Profil de modélisation de Wagner

Comprimés pelliculés à 4% de gain massique

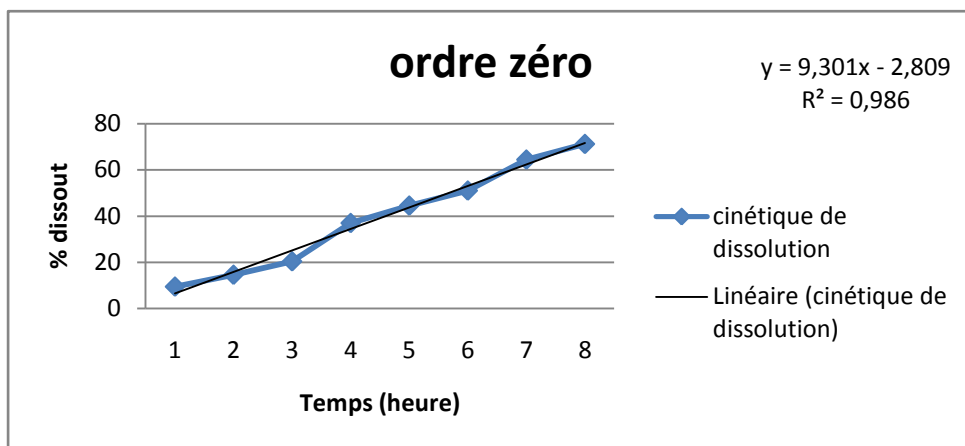


Figure 5: Profil de modélisation d'ordre zéro

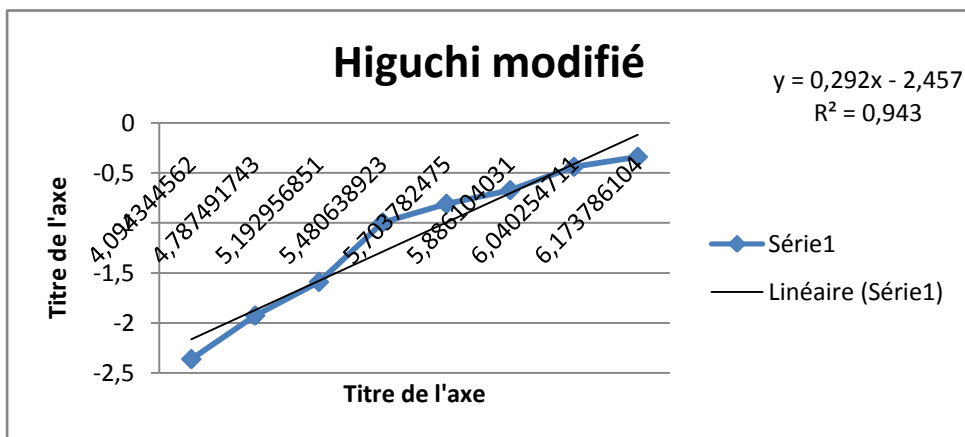


Figure 6 : Profil de modélisation de Higuchi modifié

Annexe 3

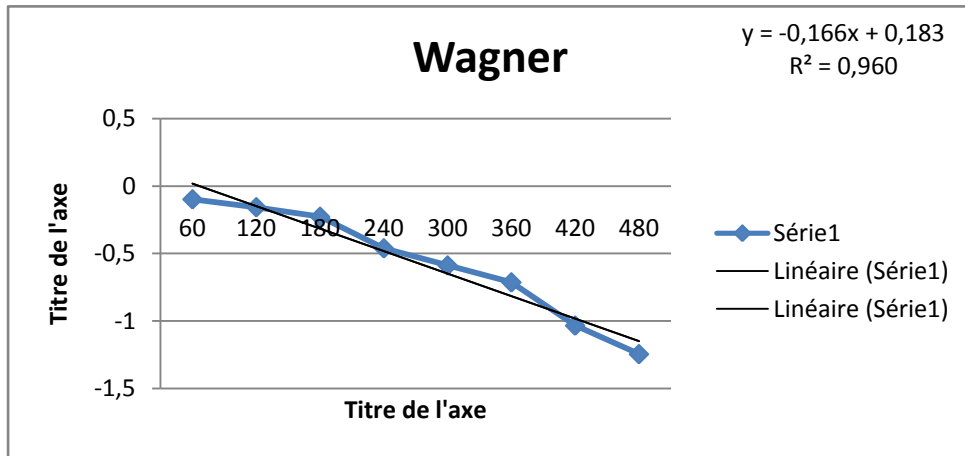
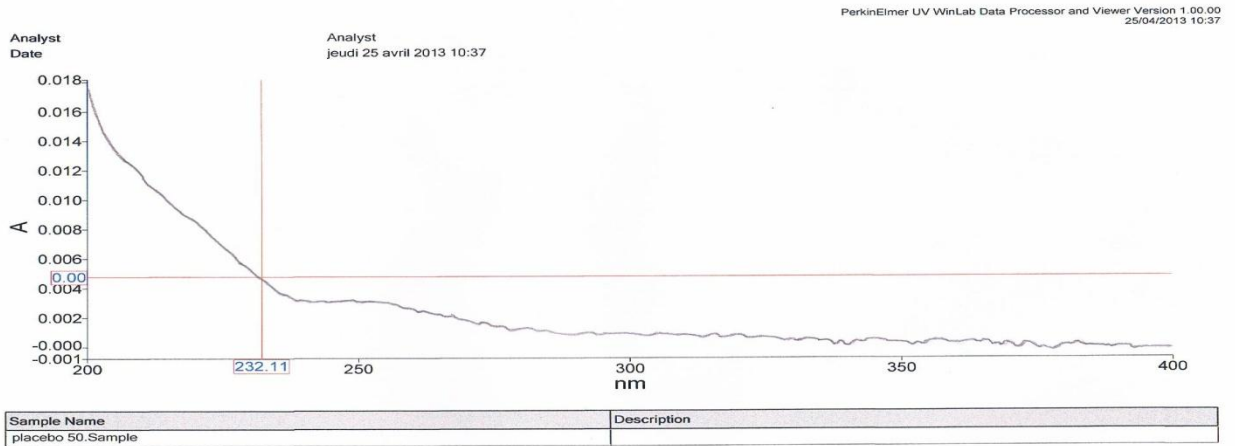


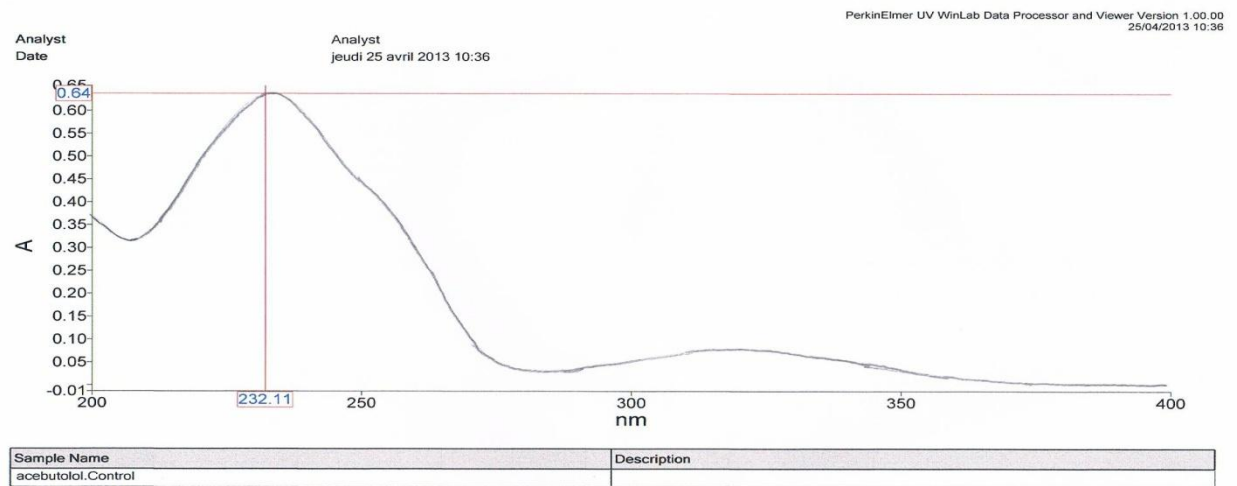
Figure 7: Profil de modélisation de Wagner

ANNEXE 4



Page 1

Figure 8 : Spectre UV/Visible de placebo



Page 1

Figure 9 : Spectre UV/Visible de l'Acébutolol.

ANNEXE 4

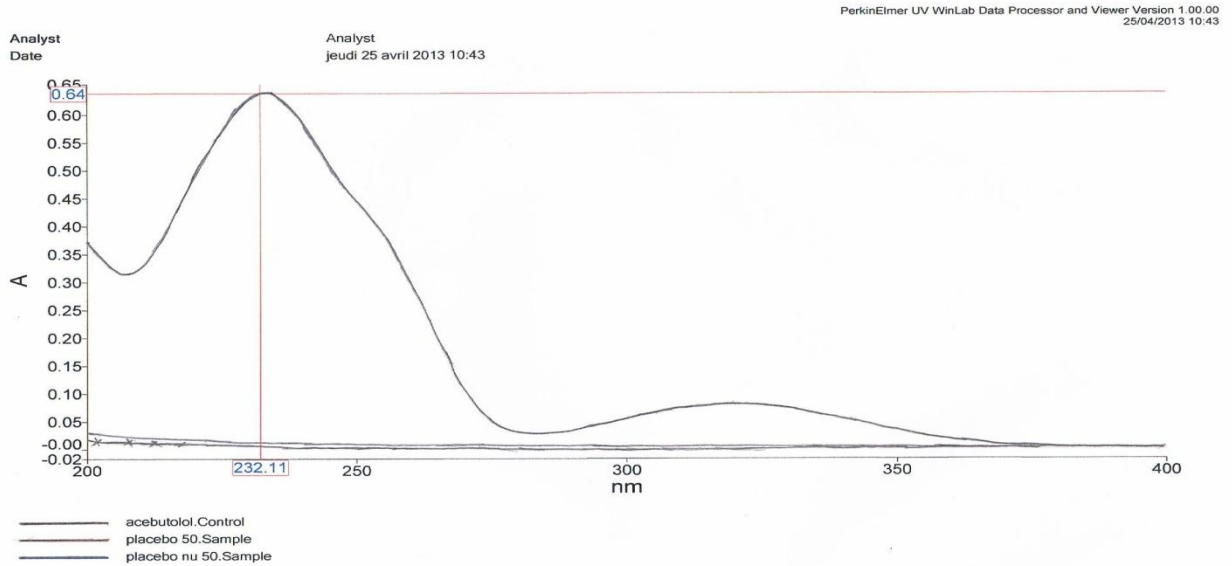


Figure 10 : Spectre UV/Visible du PA et des excipients

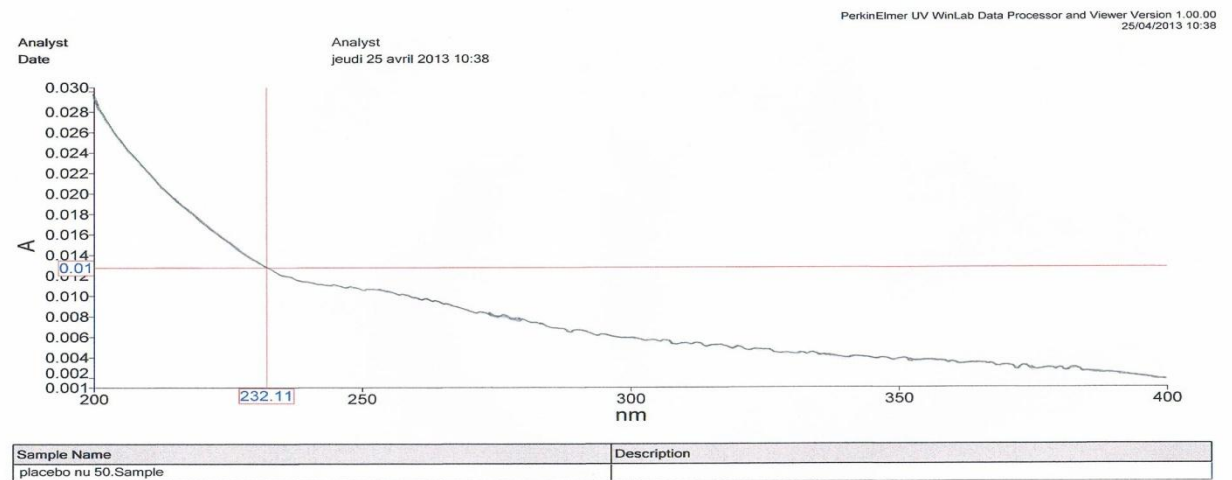


Figure 11 : Spectre UV/Visible de placebo nu.

ANNEXE 4

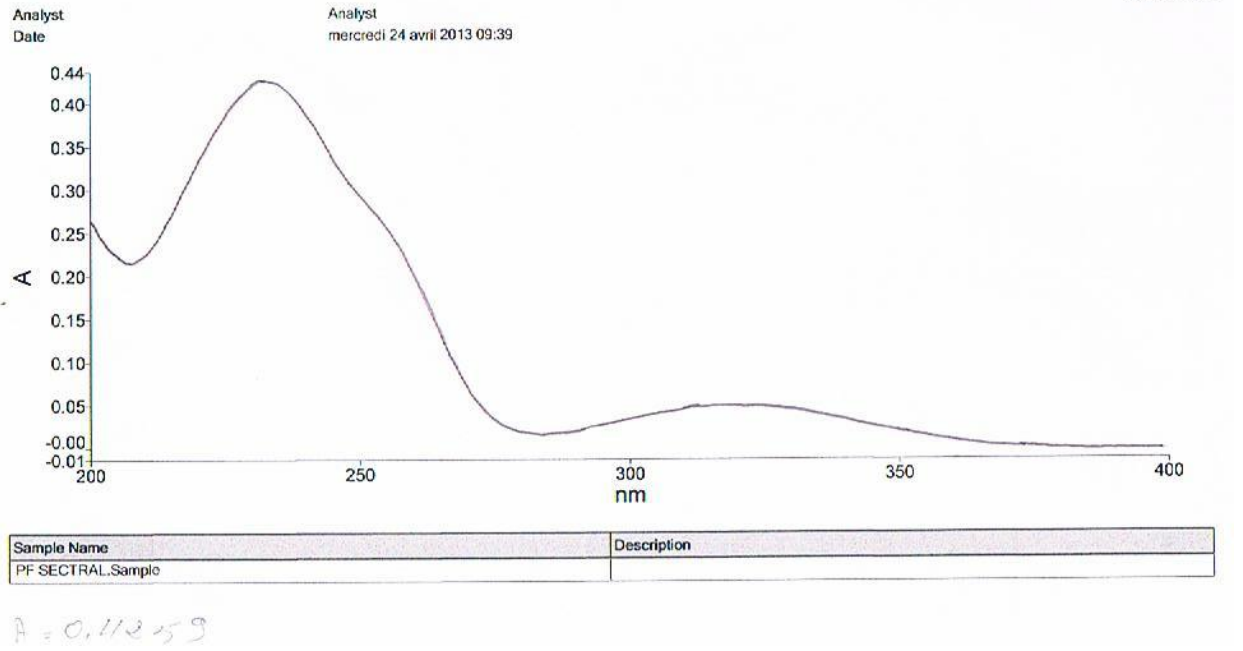


Figure 12 : Spectre UV/Visible de SECTRAL LP 500mg.

Annexe 5

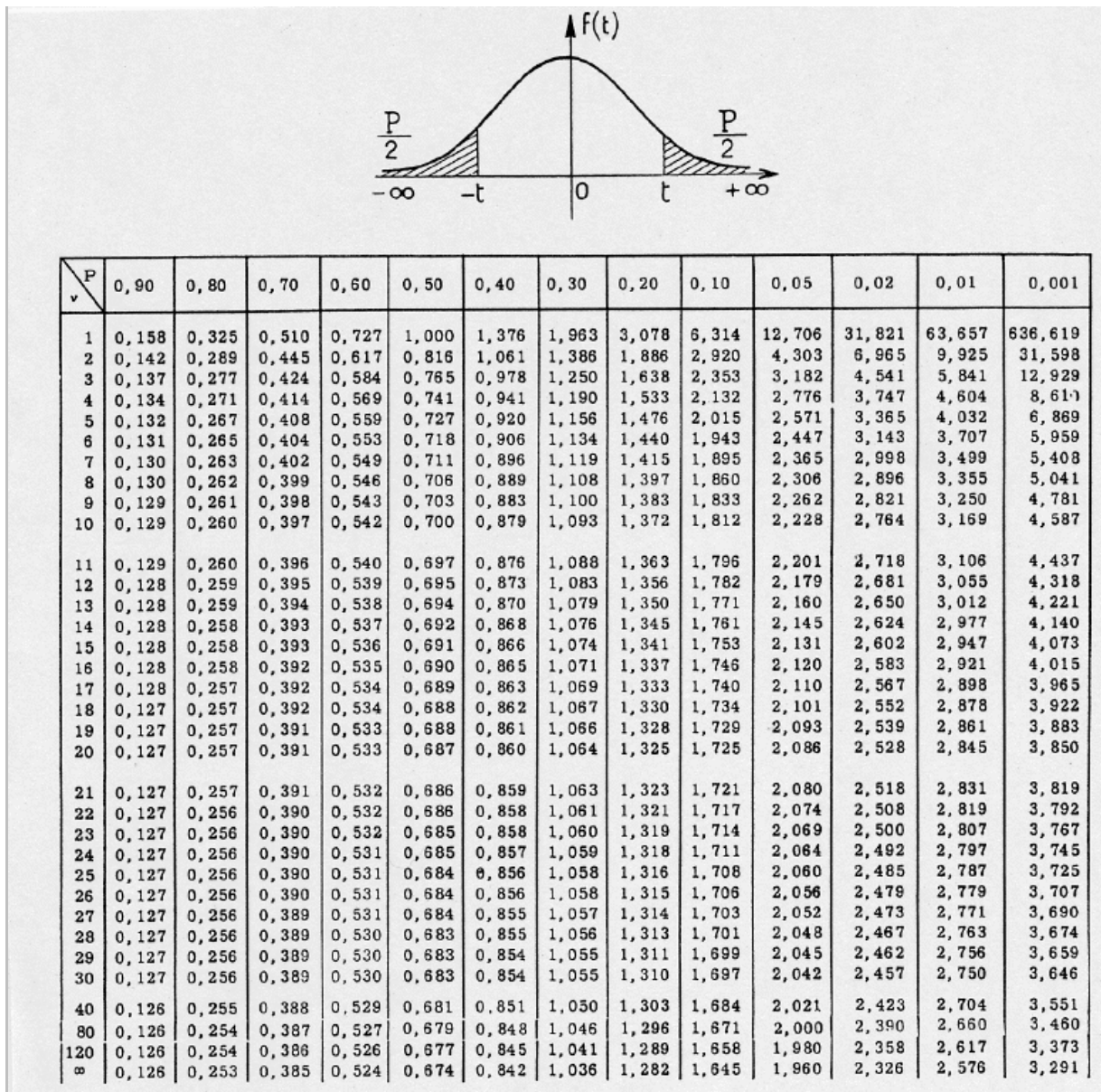


Figure 13 : Table de Fisher

Annexe 5

ddl	0,01	0,02	0,05	0,1
1	63,657	31,821	12,706	6,314
2	9,925	6,965	4,303	2,920
3	5,841	4,541	3,182	2,353
4	4,604	3,747	2,776	2,132
5	4,032	3,365	2,571	2,015
6	3,707	3,143	2,447	1,943
7	3,499	2,998	2,365	1,895
8	3,355	2,896	2,306	1,860
9	3,250	2,821	2,262	1,833
10	3,169	2,764	2,228	1,812
11	3,106	2,718	2,201	1,796
12	3,055	2,681	2,179	1,782
13	3,012	2,650	2,160	1,771
14	2,977	2,624	2,145	1,761
15	2,947	2,602	2,131	1,753
16	2,921	2,583	2,120	1,746
17	2,898	2,567	2,110	1,740
18	2,878	2,552	2,101	1,734
19	2,861	2,539	2,093	1,729
20	2,845	2,528	2,086	1,725
21	2,831	2,518	2,080	1,721
22	2,819	2,508	2,074	1,717
23	2,807	2,500	2,069	1,714
24	2,797	2,492	2,064	1,711
25	2,787	2,485	2,060	1,708
26	2,779	2,479	2,056	1,706
27	2,771	2,473	2,052	1,703
28	2,763	2,467	2,048	1,701
29	2,756	2,462	2,045	1,699
30	2,750	2,457	2,042	1,697
Infini	2,576	2,326	1,960	1,684

Figure 14 : Table de Student

Annexe 5

Degree of freedom $v = n - 1$.

Level of significance $\alpha = 0.01$

k	V_α													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	16	36	144	∞
2	0.9999	0.9950	0.9794	0.9588	0.9373	0.9172	0.8988	0.8823	0.8674	0.8539	0.7949	0.7067	0.6062	0.5000
3	0.9933	0.9423	0.8831	0.8335	0.7933	0.7608	0.7335	0.7107	0.6912	0.6743	0.6059	0.5153	0.4230	0.3333
4	0.9878	0.8643	0.7814	0.7212	0.6761	0.6410	0.6129	0.5897	0.5702	0.5538	0.4884	0.4057	0.3251	0.2500
5	0.9279	0.7885	0.6957	0.6329	0.5875	0.5531	0.5259	0.5037	0.4854	0.4697	0.4094	0.3351	0.2644	0.2000
6	0.8828	0.7218	0.6258	0.5635	0.5195	0.4866	0.4608	0.4401	0.4229	0.4084	0.3529	0.2858	0.2229	0.1667
7	0.8378	0.6644	0.5685	0.5080	0.4659	0.4347	0.4105	0.3911	0.3751	0.3616	0.3105	0.2494	0.1929	0.1429
8	0.7945	0.6152	0.5209	0.4627	0.4226	0.3932	0.3704	0.3522	0.3373	0.3248	0.2779	0.2214	0.1700	0.1250
9	0.7544	0.5727	0.4810	0.4251	0.3870	0.3592	0.3378	0.3207	0.3087	0.2950	0.2514	0.1992	0.1521	0.1111
10	0.7175	0.5358	0.4469	0.3934	0.3572	0.3308	0.3108	0.2945	0.2813	0.2704	0.2297	0.1811	0.1378	0.1000
12	0.6528	0.4751	0.3919	0.3428	0.3099	0.2861	0.2680	0.2535	0.2419	0.2320	0.1961	0.1535	0.1157	0.0833
15	0.5747	0.4069	0.3317	0.2882	0.2593	0.2386	0.2228	0.2104	0.2002	0.1918	0.1612	0.1251	0.0934	0.0667
20	0.4799	0.3297	0.2654	0.2288	0.2048	0.1877	0.1748	0.1646	0.1567	0.1501	0.1248	0.0960	0.0709	0.0500
24	0.4247	0.2871	0.2295	0.1970	0.1759	0.1608	0.1495	0.1408	0.1338	0.1283	0.1080	0.0810	0.0595	0.0417
30	0.3832	0.2412	0.1913	0.1635	0.1454	0.1327	0.1232	0.1157	0.1100	0.1054	0.0867	0.0658	0.0480	0.0333
40	0.2940	0.1915	0.1508	0.1281	0.1135	0.1033	0.0957	0.0898	0.0853	0.0816	0.0668	0.0503	0.0363	0.0250
60	0.2151	0.1371	0.1069	0.0902	0.0796	0.0722	0.0668	0.0625	0.0594	0.0567	0.0461	0.0344	0.0245	0.0167
120	0.1225	0.0759	0.0585	0.0489	0.0429	0.0387	0.0357	0.0334	0.0316	0.0302	0.0242	0.0178	0.0125	0.0083
∞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 15 : Table de Cochran.

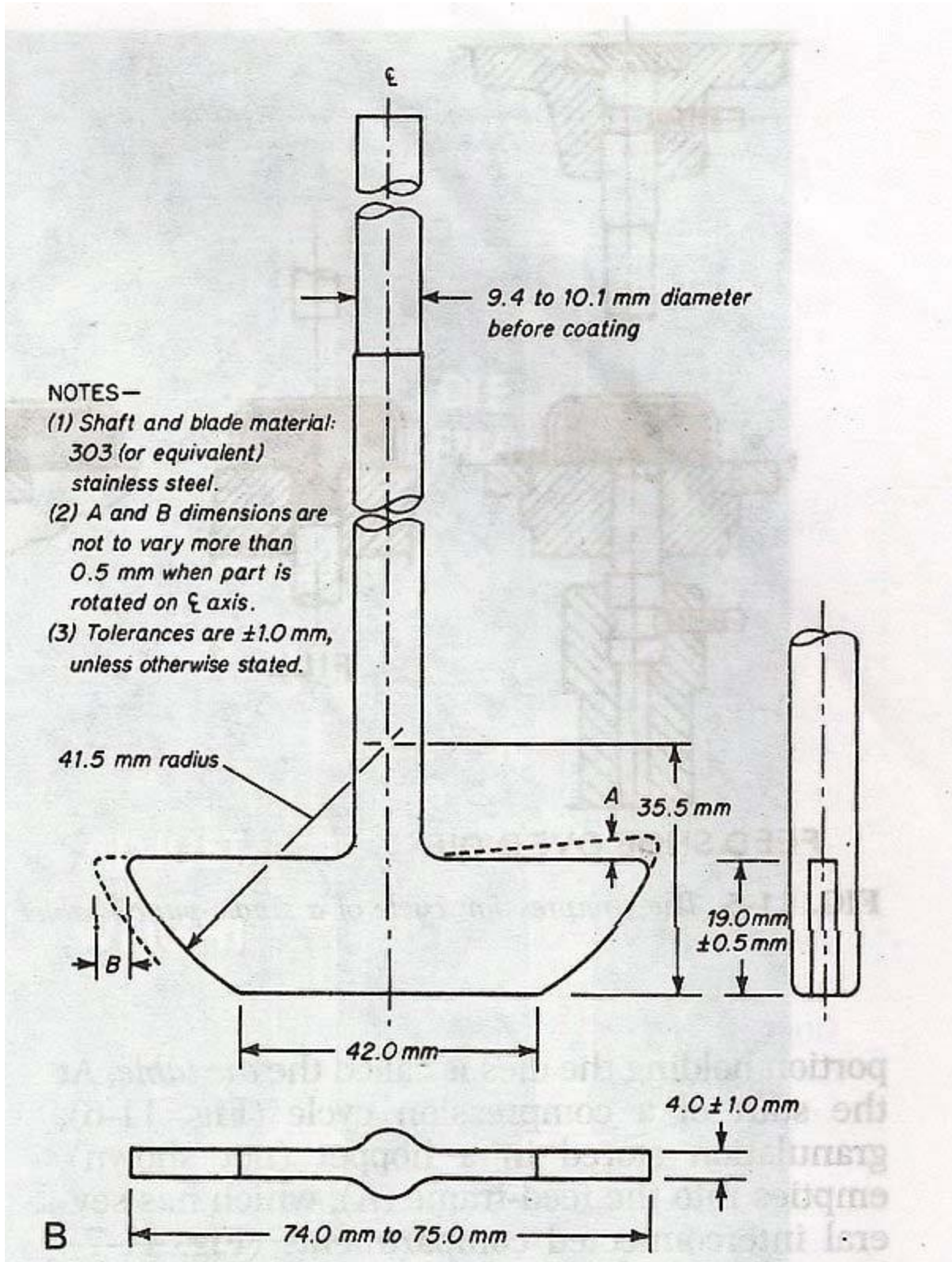


Figure 16 : appareil N° 2 de dissolution (USP 30).

Glossaires

In vitro : phénomènes observés au laboratoire, en dehors de l'organisme

In vivo : phénomène observé dans l'organisme

Pharmacopée : formulation officielle ou définis les médicaments

L'essai de dissolution :

Afin d'être correctement absorbé, le principe actif doit être libéré selon une cinétique définie. Lors de l'essai de dissolution, 6 comprimés sont placés dans autant de ballons à 37°C et agités par une palette. Des échantillons de milieu sont prélevés à des temps définis et le principe actif est dosé par spectroscopie UV. Les résultats sont exprimés en pourcentage de principe actif libéré en fonction du temps.