Université de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :
Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse)

Discipline ou spécialité :

Science Génie Matériaux

Présentée et soutenue par :
BOUDENDOUNA Abdel Hakim

le : vendredi 5 novembre 2010

Titre :

Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide
à libération prolongée

JURY

LACOUT Jean-Louis, Professeur des universités, INP Toulouse, Président
CAZALBOU Sophie, Maître de Conférences, Toulouse III, Membre
SERGENT Michelle, Professeur des universités, Aix-Marseille III, Membre
SAOUTI Mohamed, Professeur des universités, Université d'Alger, Membre

---

Ecole doctorale :
Sciences de la Matière (SDM)

Unité de recherche :
CIRIMAT - PPB - Laboratoire de Galénique

Directeur(s) de Thèse :
RODRIGUEZ Fernand, Professeur des universités, Toulouse III
DENINE Rachid, Professeur des universités, Université d'Alger

Rapporteurs :
FESSI Hatem, Professeur des universités, Lyon 1
GAYOT Anne, Professeur des universités, Lille 2

Thèse

« Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. »

BOUDENDOUNA Abdel Hakim

Novembre 2010

A mon défunt père,

A ma mère,

A toute la famille,

A tous mes ami(e)s

Remerciements

Ce mémoire a été réalisé en cotutelle entre le laboratoire de pharmacie galénique du Département de pharmacie, Faculté de médecine, Université d'Alger et l'INP de Toulouse.

Les recherches qui font l'objet de ce mémoire ont été réalisées au sein du laboratoire Institut Carnot-Centre Interuniversitaire de Recherche et d'Ingénierie des Matériaux, dans l'équipe « Phosphate, Pharmacotechnie, Biomatériaux », dirigée par Fernand RODRIGUEZ et Sophie CAZALBOU en cotutelle avec Rachid DENINE.

Je tiens à remercier Fernand et Sophie de m'avoir accueilli au sein de leur équipe pour la réalisation de mon sujet de thèse.

Un grand merci à Fernand, qui m'a accueilli, m'a fait confiance, m'a beaucoup aidé et m'a soutenu tout au long de ce long parcourt. Quels que soient les remerciements, ce ne sera jamais assez.

Un grand merci à Sophie, pour son aide, ses conseils et sa disponibilité et son amabilité, merci encore de m'avoir supporté pendant toute cette longue période.

Un grand merci à Rachid qui a cru en moi, m'a toujours soutenu et m'a aidé à venir réaliser ce travail en collaboration avec Fernand, merci à vous deux.

Je tiens également à remercier les personnes qui ont accepté de juger mon travail :

- Monsieur Jean-Louis LACOUT, professeur de l'université de Toulouse à l'ENSIASET pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury.
- Madame Anne GAYOT, professeur de la Faculté de Pharmacie, Université de Lille et Messieurs Hatem FESSI, professeur de la faculté de Pharmacie Université de Lyon et Guy CAVE professeur de l'UFR de pharmacie, Université d'Amiens pour l'intérêt qu'ils ont manifesté pour ce travail en acceptant d'être rapporteurs.
- Monsieur Mohamed SAOUTHI, professeur de l'université d'Alger pour avoir consenti à examiner ce manuscrit.

Un grand merci à Michelle SERGENT, professeur de l'université Aix-Marseille III, non seulement pour m'avoir honoré de votre participation à mon jury de thèse mais aussi pour votre disponibilité, votre implication et votre contribution conséquente à l'aboutissement de ce travail.

Un grand merci à Gérard TROUVE, Directeur de recherche SEPPIC, non seulement pour avoir participé à mon jury de thèse mais aussi pour votre aide, votre disponibilité et votre implication à ce travail, et pour nous avoir donné l'opportunité de tester les matériaux de SEPPIC dont l'aboutissement est ce manuscrit.

Je souhaite exprimer ici, le plaisir d'avoir travaillé avec l'ensemble des membres de l'équipe PPB, je vous remercie tous pour votre accueil chaleureux, vous êtes une superbe équipe !!!

Je souhaite tout d'abord dire un grand merci à la composante pharmacie de l'équipe, là ou j'ai passé l'essentiel de mon temps.

Merci Sandrine pour ta disponibilité, ton accueil souriant et ta contribution au bon fonctionnement de tout. Merci Sophie, pour ta disponibilité, ton accueil et ton amabilité. Merci Hélène pour ta disponibilité bien que tu sois partagée entre deux laboratoires. Merci Audrey pour ta disponibilité et ta bonne humeur. Merci Fabien pour ta disponibilité et ton aide pour surmonter les obstacles qu'on rencontre au cours des activités. Merci Caroline, Anne et Alex, je vous souhaite beaucoup de réussites.

Merci Anne-Marie, pour ta disponibilité, ton soutien et ton amabilité.

Je souhaite exprimer à la composante ENSIASET de l'équipe PPB, toute ma reconnaissance et ma gratitude pour l'accueil chaleureux, la bonne ambiance et la disponibilité de tous.

Je souhaite une grande réussite professionnelle à celles qui sont parties avant moi, Hélène, Mona et Solenne.

Merci Jean-Philippe, Cédric, Françoise, Gérard et Olivier pour votre disponibilité et amabilité. Merci Christophe pour ta disponibilité et ton aide. Merci David pour ta disponibilité et ton implication dans la recherche de bonnes solutions. Merci Amal et Imane pour votre soutien, votre accueil chaleureux et votre disponibilité.

Merci Ahmed de m'avoir aidé en soutenant sa thèse le même jour que moi.

Merci Farid, Sabrina, Laëtitia, Patricia, Nicolas, Oriana, Sylvaine et toute l'équipe si j'ai oublié des noms.

Merci Christèle Combes et Christian Rey pour votre amabilité, votre disponibilité et votre accueil chaleureux.

Un grand merci Michelle et Jean-Louis. Merci Michelle pour ton soutien, ton aide et ta disponibilité. Merci Jean-Louis pour ton implication, ton soutien et ton aide.

Merci également Malika, Raouda, Nedjela, Adel et Malika pour votre soutien. Merci Rezak et tous les amis qui n'ont pas pu être là.

Enfin, je tiens à remercier l'ensemble de ma famille et plus particulièrement, mon défunt père, ma mère, mes sœurs et frères, mes nièces et neveux.

Sommaire

SOMMAIRE

SOMMAIRE 7

I.INTRODUCTION 12

II GENERALITES SUR LES SYSTEMES DE DELIVRANCES DES MEDICAMENTS 16

II-1 FORMES A LIBERATION MODIFIEE 16

II-2 LIBERATION PROLONGEE OU CONTROLEE : 18

II-3 DEFINITIONS DES SYSTEMES DE DELIVRANCES DES MEDICAMENTS : 20

II-4 GENERALITES SUR LES FORMES MATRICIELLES 21

II-4-1 CLASSIFICATION DES MATRICES 22

II-4-2 Les Matrices Inertes. 23

II-4-3 Les matrices hydrophiles : 26

II-4-4 Les Matrices érodables : 27

II-5 LES MATRICES HYDROPHILES 29

II-5-1 PREPARATION 29

II-5-2 LES MATIERES PREMIERES 31

II-5-3 FORMULATION 31

II-5-4 LIBERATION DU PRINCIPE ACTIF 32

II-6 La cellulose et ses dérivés. 33

II-6-1 La cellulose : 33

II-6-2 Les dérivés de la cellulose : 38

II-6-3 Hydroxypropylméthylcellulose ou « Hypromellose » [90, 91] : 40

II-6 PREFORMULATION-FORMULATION 43

II-7 PLAN D'EXPERIENCES 45

II-7-1 Définitions [103] : 45

II-7-2 Méthodes d'optimisation : 49

III PROPRIETES DU PRINCIPE ACTIF 55

III-1 Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques : 55

III-2 Propriétés Physico-chimiques : 56

IV MATERIELS ET METHODES 61

IV- 1 MATERIELS 61

IV-1-1 PRODUITS 61

IV-1-2 APPAREILLAGES 78

IV-2 METHODES 79

IV-2-1 Préparation des comprimés : 79

IV-2-2 Contrôles des comprimes. 81

V ESSAIS PRELIMINAIRES 95

V-1 Essais préliminaires sans principe actif : 95

V-1-1 Essais avec le lactose : 96

V-1-2 Essai avec le MICROCEL : 98

V-2 Formules contenant le principe actif 102

V-2-1 formules à base du METOLOSE90SH4000SR 102

V-2-2 formules à base du METOLOSE60SH4000F : 106

V-2-3 Formules à base du METOLOSE90SH100SR : 107

V-2-4 Formules à base du METOLOSE90SH15000SR : 108

V-3 Influence de la nature du diluant : 109

V-4 Conclusion : 111

VI ETUDE DE CRIBLAGE DES FACTEURS (PREMIER PLAN) 113

VI-1 Domaine expérimental : 114

Nombre de niveaux 114

Produit 114

DILUANT 114

AGENT MATRICIEL 114

VI-2 Stratégie expérimental : 115

VI-3 Résultats expérimentaux et interprétations : 116

VI-3-1 Contrôles pharmacotechniques : 116

VI-3-2 Essais de dissolution : 131

VI-3-3 Comparaison par rapport à la courbe idéale « Ecart Absolu Moyen (EAM) et Discrépance » : 155

VII OPTIMISATION DE LA FORMULATION : 169

VII-1 Domaine expérimental :..... 170

VI-2 Stratégie expérimentale : 171

VI-3 Résultats expérimentaux correspondant au plan 'SH15000SR, Qté agent matriciel' : 174

VI-3-1 Résultats des essais pharmacotechniques :..... 174

VII-3-2 Résultats des essais de dissolution : 185

VII-3-3 Traitements mathématiques des résultats de dissolution: 200

VII-4 Conclusion : 210

VIII FORMULES OPTIMALES : 217

IX CONCLUSIONS: 222

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES: 225

Introduction

I.INTRODUCTION

Une molécule, un principe actif, ne font pas à eux seuls un médicament. En effet, un médicament n'est pas seulement une molécule, c'est cette dernière associée à son support galénique qui font le médicament.
Il faut qu'il y ait un support galénique pour pouvoir parler de médicament. Afin qu'une molécule ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique, qu'elle migre et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée. C'est ce qu'on appelle la mise à disposition du principe actif vis-à vis de l'organisme.
Cette mise à disposition correspond donc aux phases successives de libération, dissolution, transport et absorption [1-3].
Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration [4-6].
L'intensité et la vitesse de libération ainsi que l'intensité et la vitesse de dissolution peuvent constituer à eux, des facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption.
Donc 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,

Pour qu'il y ait absorption, la molécule doit se trouver à l'état dissous et doit présenter des propriétés physico-chimiques notamment de solubilité, mais aussi de conformation, de polarité, etc.… , c'est-à-dire des propriétés qui dépendent essentiellement des caractéristiques propres à la molécule [5, 7].
La vitesse de dissolution dépend elle bien sûr des caractéristiques propres de la molécule mais en plus des propriétés technologiques et de la mise en forme galénique[8]. C'est un aspect fondamental qui doit être pris en compte en formulation d'une forme galénique pour aboutir à l'objectif de libération recherché.

Le ralentissement de l'étape de mise à disposition est essentiellement lié aux phases libération et dissolution : c'est le principe même de la conception de formes à libération prolongée dont l'objectif recherché est une libération étalée dans le temps [6].

Cet objectif peut être atteint en utilisant plusieurs procédés. L'un des procédés les plus couramment utilisé est l'inclusion du principe actif dans une matrice. L'intérêt d'un tel procédé est de pouvoir mettre en œuvre une technologie simple de fabrication : « la technologie classique et maîtrisée de fabrication des comprimés ».

Dans ce cas, le facteur clé est le choix de l'excipient ; l'excipient a été considéré comme un ajout inerte, mais aujourd'hui l'excipient moderne est un excipient fonctionnel. C'est la fonction attendue de cet excipient qui garantit les propriétés physiques et biopharmaceutiques requises de la forme pharmaceutique [9-11]. Dans le cas des matrices ce sera un agent matriciel et c'est la nature de ce dernier qui déterminera le type de la matrice.
Parmi les différents types de matrices, la matrice hydrophile présente des intérêts certains, ce qui justifie que de nombreux travaux lui soient consacrés.

Dans le cas de l'administration par voie orale, le ralentissement de l'étape de mise à disposition ne peut cependant pas excéder certaines limites liées à la durée du temps de présence du médicament au niveau du site d'administration.

Le développement d'une forme à libération prolongée suit les étapes classiques d'élaboration d'une formulation : pré-formulation, formulation et optimisation [12-14].
La pré-formulation correspond à l'étape de définition de toutes les conditions nécessaires pour conduire une bonne formulation. Elle est définie, comme étant « l'étape de développement qui consiste à optimiser la performance d'une matière première (principe actif ou excipient) à travers la détermination des propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sure.[15] »
La formulation est la réalisation d'une succession de choix selon un raisonnement scientifique, sachant que les différents choix concernent le principe actif, les excipients, le procédé de fabrication pour aboutir à une formule adéquate.
L'optimisation de la formulation est l'organisation et la planification de la démarche expérimentale pour aboutir à la formule optimale [14, 16].

L'objectif de notre travail est de développer une méthodologie de formulation de comprimés à libération prolongée de type «matrices hydrophiles». Le choix de ce type de matrice a été fait en raison certes de l'intérêt et de l'importance des travaux qui lui sont consacrés[17-24], mais surtout en raison de la possibilité d'utilisation de la technologie classique de fabrication des comprimés, donc ne nécessite pas de nouvel investissement et utilise les mêmes machines de compression.

Le point de départ de ce travail a été la formulation et la fabrication d'un comprimé d'environ 500mg dosé à 100mg en DICLOFENAC sodique préparé par compression directe.
Ce principe actif est choisi ici comme traceur ; il a fait l'objet de nombreux travaux en formulation des matrices hydrophiles [25-30].
Pour réaliser un comprimé, il faut ajouter au principe actif:

- un excipient fonctionnel : c'est l'agent matriciel qui sera la matrice hydrophile. Notre choix s'est porté sur l'HPMC, qui est un des excipients hydrophile le plus utilisé et que nous avons eu l'opportunité d'obtenir par le laboratoire SEPPIC.
- un diluant comme excipient de remplissage. Nous avons choisi du lactose comme excipient hydrosoluble et du MICROCEL (cellulose-microcristalline) comme excipient insoluble dans l'eau,

- des adjuvants de compression. Nous avons choisi le talc et l'AEROSIL comme agents d'écoulement et le stéarate de magnésium comme lubrifiant de compression ; leurs caractéristiques physico-chimiques seront données dans la partie « matériel et méthodes ».

La première partie correspond aux essais préliminaires réalisés d'une façon empirique qui avaient pour objectif l'étude du comportement des matières premières et des mélanges et l'observation d'un point de vue pharmacotechnique.
L'étude du comportement à la compression et la préparation de comprimés sans principe actif dans un premier temps, puis la préparation de comprimés à base de principe actif ont permis de définir les conditions opératoires. A ce niveau, l'idée était de préparer une matrice qui ne se désagrège pas, ou qui se désagrège le plus lentement possible. Le temps de désagrégation a donc été le paramètre à partir duquel se sont effectués les différents choix.

Dans une deuxième partie, d'une façon raisonnée et planifiée, nous avons étudié le criblage des facteurs intervenant dans la formulation en utilisant une méthodologie des plans d'expériences, qui permet de déterminer le poids de chacun des facteurs et leurs éventuelles interactions. Ceci conduit à sélectionner un domaine d'étude réduit dans lequel on recherchera les formules optimales. Dans cette partie, les paramètres de sorties qui nous permettent cette sélection sont les réponses des essais pharmacotechniques essentiellement de friabilité, de dureté et d'indice de compression qui rendent compte de la qualité technologique de la formulation. Enfin, c'est la réponse de l'essai de dissolution qui rend compte de la qualité biopharmaceutique des différentes formulations et qui nous permet d'affiner les différents choix.

Dans une troisième partie, en utilisant un deuxième plan d'expériences, nous avons réalisé l'optimisation de la formulation afin de déterminer le domaine dans lequel se situent les formules optimales. Dans cette partie, nous avons déterminé les surfaces de réponse correspondant à chaque variable par rapport aux résultats des essais pharmacotechniques, puis en fonction de la fonction désirabilité de chaque réponse, nous avons calculé une fonction désirabilité globale donnant la zone des formules optimales d'un point de vue pharmacotechnique. L'analyse des résultats des essais de dissolution nous ont permis de faire un compromis sur la base duquel nous avons réalisé une formule optimale qui a été comparée par rapport à la spécialité du marché.

PARTIE I
DONNEES THEORIQUES

II GENERALITES SUR LES SYSTEMES DE DELIVRANCES DES MEDICAMENTS

Jusque vers les années1960 la pharmacie s'intéressait essentiellement à la substance active. La forme pharmaceutique n'était alors considérée que comme une simple présentation de cette dernière et personne n'envisageait vraiment qu'elle puisse intervenir dans l'activité thérapeutique du médicament.
C'est J.-G. Wagner, en1960, qui le premier, passant en revue les différentes formes pharmaceutiques, a précisé pour chacune d'elles, la nature des facteurs pouvant influencer la « mise à la disposition de l'organisme » de la substance active et donc les effets biologiques du médicament.
Ceci a conduit à la définition de la biodisponibilité et de la bioéquivalence et enfin des formes à disponibilité modifiée[31].

Pour qu'il y ait l'effet thérapeutique recherché, il faut que le principe actif parvienne au niveau plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique correspondant à une fourchette de concentrations données comme le montre la figure 2-1 [8, 32] :

- la limite inférieure représentant la concentration minimale efficace pour éviter une inefficacité ou une activité insuffisante, et
- la limite supérieure représentant la concentration maximale toxique à partir de laquelle existe le risque d'effets indésirables voire de toxicité.

II-1 FORMES A LIBERATION MODIFIEE

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration.
Comme il a été dit précédemment l'intensité et la vitesse de libération et l'intensité et la vitesse de dissolution sont les facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption ; ils constituent le principe même de la conception des formes à libération prolongée [7, 33].
La modification de la libération peut résulter de caractéristiques voulues (excipients, processus de fabrication...) allant dans le sens de l'allongement de la libération ou de son raccourcissement par rapport à la libération immédiate.
En accord avec la Pharmacopée Européenne [34], on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives. »

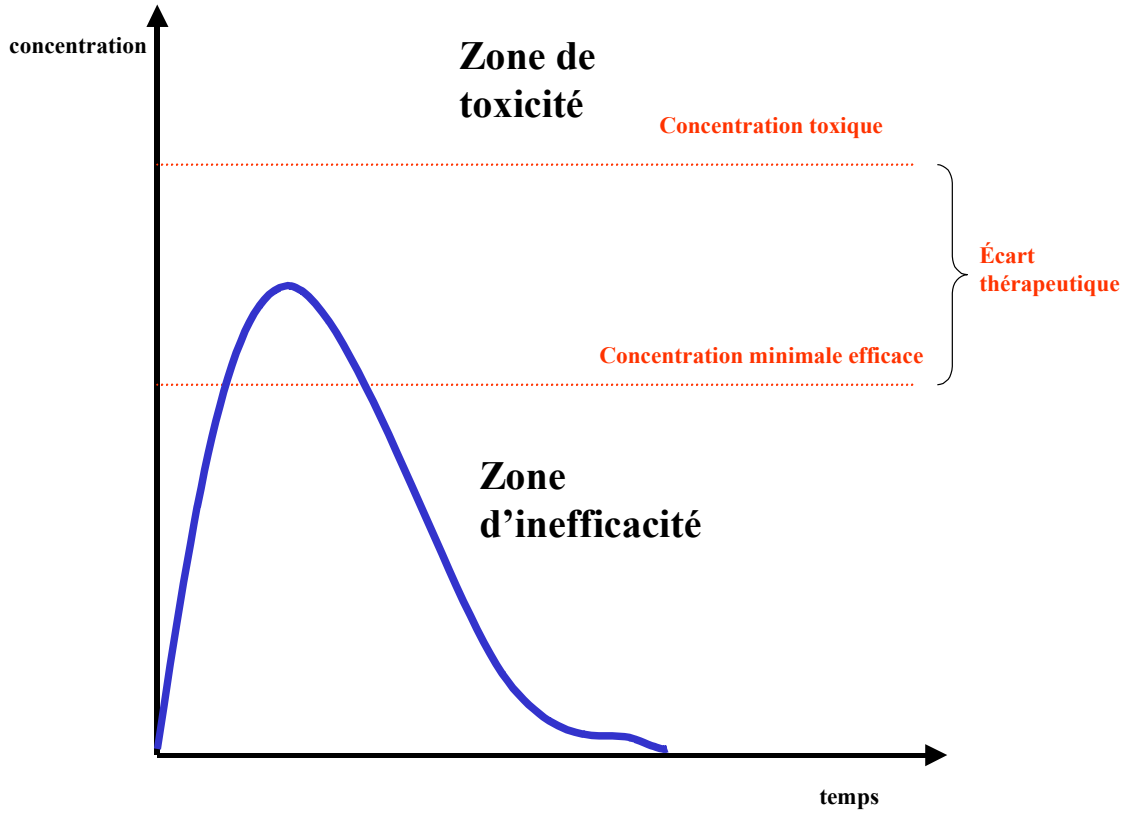


Figure 2-1
Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique (figure adaptée selon les références [8, 32]).

Ils comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle » [34].
Sous l'expression « forme à libération modifiée » (modified release dosage forms), on distingue les formes à libération retardée (delayed release dosage forms) qui retardent la libération et les formes à libération ralentie (extended release dosage forms) qui prolongent ou ralentissent la libération [33, 35].
Les formes à libération modifiée sont celles dont la vitesse de libération est modifiée par rapport à la vitesse de libération immédiate ou conventionnelle.

II-2 LIBERATION PROLONGEE OU CONTROLEE :

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de la quelle le principe actif sera libéré lentement.
La figure 2-2 représente le profil de libération prolongée d'un principe actif à partir d'une forme monolithique.

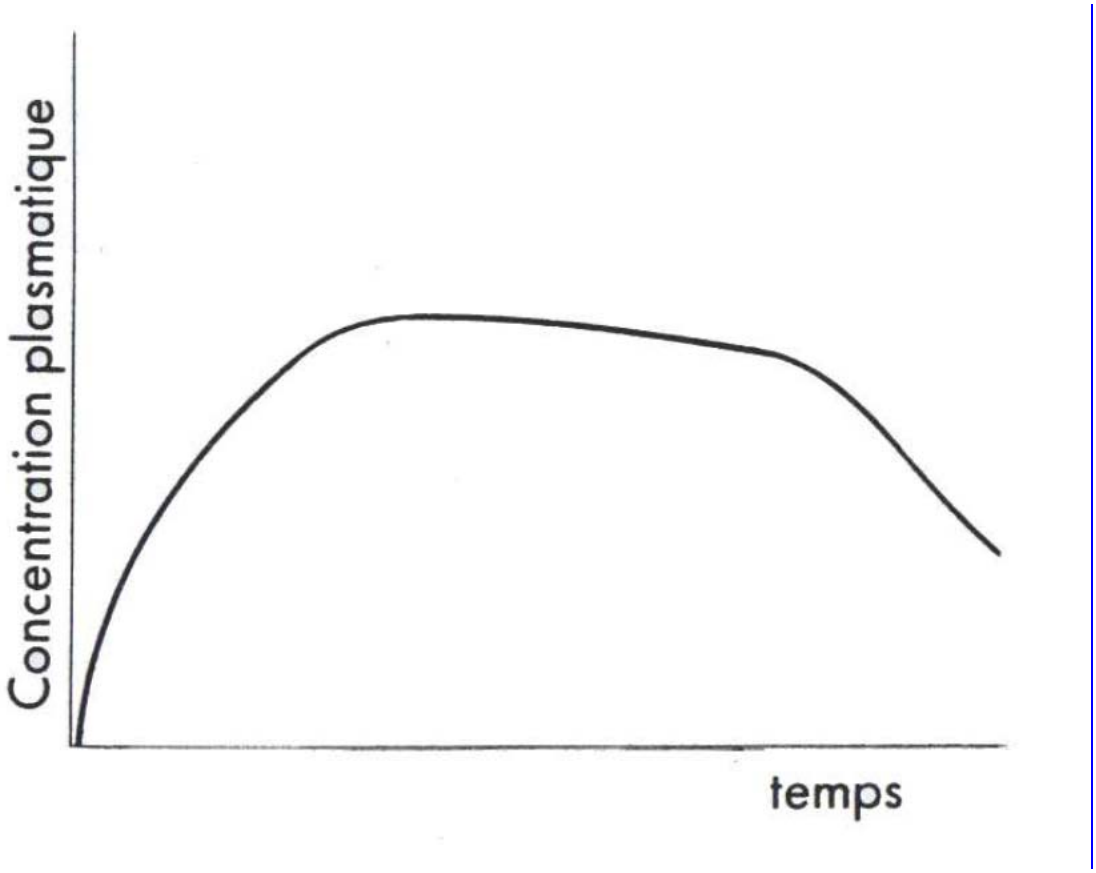


Figure 2- 2
Représentation du profil de libération prolongée.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

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

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro[32, 36], indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée [37].
La figure 2-3 représente les différents profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée.

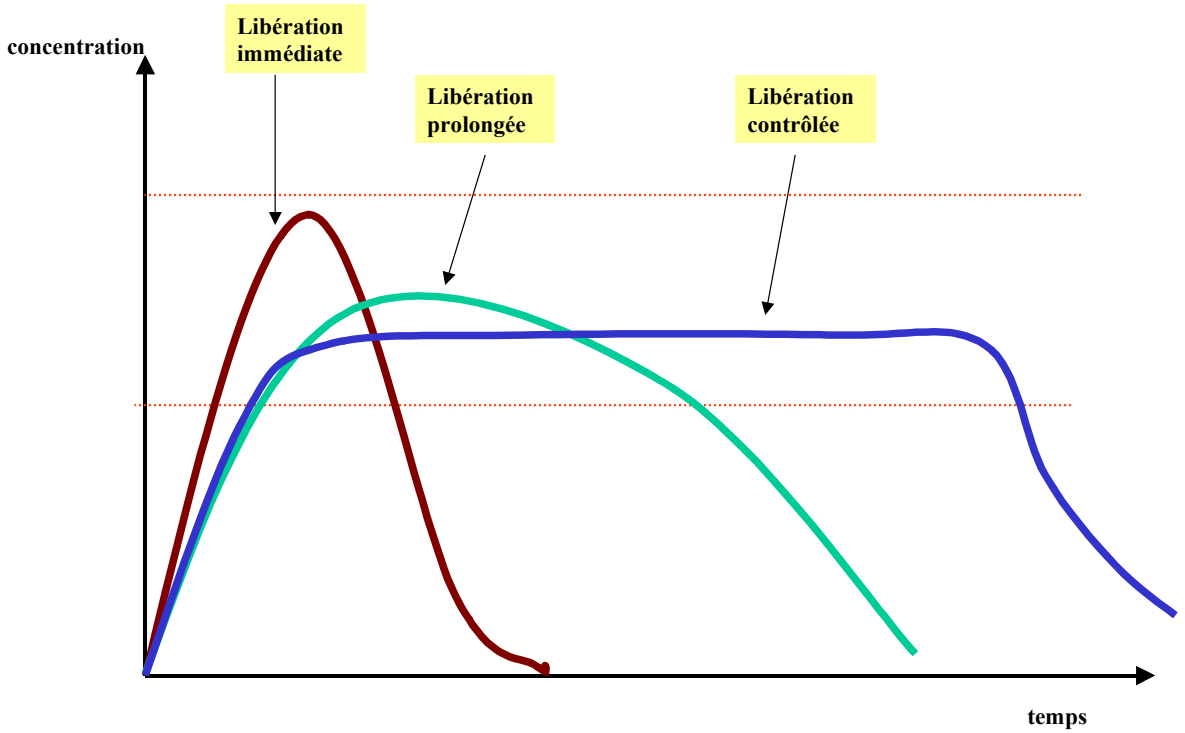


Figure 2-3
Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.

Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants [38-41].
Les avantages de la libération contrôlée sont nombreux:

- la réduction des prises journalières,
- accroissement du confort du malade,
- amélioration de l'observance du traitement,
- diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques,

II-3 DEFINITIONS DES SYSTEMES DE DELIVRANCE DES MEDICAMENTS :

Les formes à libération contrôlée ou soutenue au départ ont été désignées de différentes façons : nouveaux systèmes thérapeutiques, dispositifs à libération contrôlée, médicaments du futur ou de l'an 2000, formes modernes de délivrance des principes actifs. Ces termes recouvrent l'ensemble de la nouvelle génération des formes galéniques issues de la révolution de la fin des années 1960 qui a fait suite à une profonde évolution liée à l'apport des sciences fondamentales et aux progrès de la technologie [42, 43].

En effet la pharmacie galénique, a été progressivement « pénétrée » par les progrès des sciences fondamentales d'abord physico-chimiques, puis biologiques. Cette évolution, par le biais des concepts de la biopharmacie a apporté une nouvelle dimension à la pharmacie galénique dont l'aboutissement a été marqué par le développement de nouvelles formes pharmaceutiques capables d'assurer aux médicaments une meilleure maîtrise de la vitesse de libération du principe actif à partir de son support galénique puis de la maîtrise de sa distribution dans l'organisme. Ce qui lui confère l'un ou les deux aspects de contrôle de la libération et/ou de la spécificité du site d'action.

La définition qui convient pour désigner ces nouveaux systèmes thérapeutique est celle de « systèmes de délivrance des médicaments » représenté par le sigle SDM qui provient de l'expression anglo-saxon « drug delivery systems » représenté par le sigle DDS [42].
Notons quand même, qu'en réalité ce que délivrent les SDM est un « principe actif » aujourd'hui dénommé « substance active » et non un « médicament » (entité comprenant généralement outre une ou plusieurs substances actives, un ou plusieurs excipients et un conditionnement) malgré cette restriction c'est le sigle SDM qui a été retenu.

Doivent être considérés comme SDM (Systèmes de Délivrance des Médicaments) « toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce a la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme, de la substance pharmacologiquement active ».
De plus doit être ajouté à ce domaine, tout système capable de favoriser l'observance des patients.

Les SDM comprennent :

- pratiquement toutes les formes pharmaceutiques sauf, notamment, les comprimés simples, les gélules simples et les solutions injectables, formes dites parfois conventionnelles,
- un certain nombre de dispositifs médicaux tels, par exemple, les stylos injecteurs programmés pour un mode de délivrance appropriée, les ciments osseux conçus pour libérer un antibiotique selon une cinétique donnée, les endoprothèses pharmaco-actives, etc.

II-4 GENERALITES SUR LES FORMES MATRICIELLES

Le terme matrice a été utilisé la première fois par WIEGAND et TAYLOR [44], pour désigner un système décrit par CAMBELL et THEIVAGT [45] l'année précédente. Il s'agissait d'une préparation à base d'un principe actif (méthyle-sulfate d'hexocyclium) incorporé dans un plastique physiologiquement inerte. Le principe actif était libéré à raison de 46% la première heure, 36% la les trois suivantes et la totalité vers la huitième heure.
C'est T. HIGUCHI [46] qui a mis l'accent sur cette forme en 1963 en faisant référence à une revue antérieure de LAZARUS et COOPER [47].

En première approche, une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient. On l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices [48]. Notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral.
Le principe actif peut être dissous à l'état moléculaire ou dispersé à l'état particulaire dans le support matriciel. Il peut y avoir un équilibre entre ces deux états du principe actif dans des proportions dépendant de sa solubilité dans le support matriciel.
En ce qui concerne le comportement des matrices formées en contact avec le milieu, c'est leur résistance à la désagrégation qui semble en premier responsable de la prolongation de la libération du principe actif. Donc un système matriciel ne doit pas se désagréger. Par contre, son volume peut augmenter par gonflement en contact avec le milieu ou peut encore diminuer par érosion en fonction de la nature de l'agent matriciel[49-51].

Les matrices peuvent être destinées à toutes les voies principales d'administration. Mais c'est pour la voie orale qu'elles sont les plus utilisées. Le mode de libération du principe actif à partir de la matrice dépend de sa nature : il peut intervenir par diffusion, par érosion ou par gonflement. Il arrive aussi que deux mécanismes interviennent simultanément.

« Les matrices sont donc des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes et formant un réseau destiné à piéger le principe actif d'une manière uniforme et résistant à la désagrégation ». Elles sont surtout monolithiques (comprimés, capsules), mais aussi multi-particulaires (granulés, mini-granules, microsphères et mini-comprimés).

Les matrices sont caractérisées par la présence d'une dose unique du principe actif, l'effet initial étant obtenu par dissolution rapide du principe actif en surface. Sa libération se fait ensuite par épuisement progressif de la matrice.

II-4-1 CLASSIFICATION DES MATRICES

La classification des matrices peut se baser sur différents critères tels que leur structure, leurs comportement dans les milieux ou liquides digestifs, le mécanisme de libération du principe actif, la cinétique de libération du principe actif ou encore la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés.
La classification la plus simple est celle donnée en fonction de la structure de la matrice[52]. On peut distinguer deux types :

- les matrices homogènes formées d'une phase continue non poreuse dans laquelle le principe actif diffuse,

- les matrices hétérogènes dont les particules du polymère sont entourées d'un réseau de canalicules. La libération a lieu par dissolution du principe actif dans le liquide baignant les pores.

Selon, D. LEFORT DES YLOUSES et C. BROSSARD [53], les matrices à libération prolongée sont des formes qui permettent une diffusion lente et continue des principes actifs tout au long du tube digestif, ils les ont classés en cinq catégories :

- les matrices minérales ;
- les matrices hydrophobes ;
- les matrices hydrophiles ;
- les matrices plastiques inertes ;
- les matrices plastiques à base d'agents d'enrobage.

La classification qui a été le plus souvent citée par plusieurs auteurs, est celle qui est basée sur la nature de l'agent matriciel. Selon la nature de l'agent matriciel, les matrices sont classées en trois catégories :

- les matrices inertes ;
- les matrices hydrophiles ;
- les matrices lipidiques.

P. Buri [48], a proposé une classification basée sur la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés dans la préparation des matrices en prenant en considération des informations sur le processus de contrôle de la libération. Il donne la classification suivante :

- les matrices minérales,
- les matrices hydrophiles,
- les matrices inertes,
- les matrices lipidiques,
- les matrices biodégradables non lipidiques.

Enfin, la classification qui est retenue ici, est celle rapporté par C. Brossard [54] ; elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs.

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

Les matrices inertes

- matrices minérales
- matrices plastiques

Les matrices hydrophiles

Les matrices érodables

- matrices lipidiques
- matrices polymériques

II-4-2 Les Matrices Inertes.

Les matrices inertes, appelées également insolubles ou de façon parfois incorrecte plastiques, sont constituées d'un support insoluble formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif. Elles sont caractérisées par le fait qu'elles ne subissent pas de modification de forme lors du transit gastro-intestinal [53, 56].
Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse qui est un élément structurel de la forme galénique (squelette insoluble) et à un mécanisme de libération du principe actif indépendant des conditions extérieures et donc très peu influencé par les variables physiologiques.
Il est possible de moduler la vitesse de libération en changeant simplement la structure poreuse de la matrice.

La libération du principe actif à partir de la matrice se fait d'abord par la libération plus ou moins importante d'une dose initiale de surface ensuite par l'épuisement graduel de la matrice en principe actif la libération peut être schématisée en trois étapes :

- pénétration par capillarité du fluide environnant ou des liquides digestifs à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le réseau poreux de la matrice,
- dissolution progressive du prince actif,
- diffusion lente de la solution vers l'extérieur le long des canalicules de la matrice poreuse.

Parmi ces trois étapes qui ont lieu de façon concomitante, la dernière constitue le plus souvent l'étape contrôlant la cinétique de libération comme le décrit Higuchi pour les matrices dites granulaires ou hétérogènes.



Figure 2-4
Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte

Il important de noter que la dose initiale de surface qui est libérée par dissolution rapide du principe actif est directement disponible, ce qui assure un début d'action immédiate.
Ensuite, la libération se poursuit par dissolution et diffusion continuelles le long des canalicules à l'intérieure du support jusqu'à épuisement de la matrice. Elle devra donc conserver son intégrité tout au long du processus.
En fonction de la nature de l'excipient insoluble constituant le réseau poreux, deux types de matrices inertes peuvent êtres distinguées : les matrices minérales et les matrices plastiques.

II-4-2-1 Les matrices minérales :

Les matrices minérales d'emploi assez rare, sont généralement constituées d'un excipient pulvérulent d'origine minéral en forte proportion, le ciment. Ce dernier assure l'inclusion du principe actif par durcissement au cours de la formation de la matrice.
Les matrices minérales sont composées d'au moins deux éléments structurels :

1- Un excipient pulvérulent d'origine minérale qui représente l'agent matriciel : il peut s'agir par exemple de sulfate de calcium et de phosphate de calcium anhydres ou de talc. Ils donnent en présence d'eau un hydrate de consistance dure. Des silicates mixtes d'aluminium et de magnésium ainsi que le talc peuvent être également employés

2- Un liant afin de permettre la formation du squelette de la matrice tel que l'éthylcellulose ou la polyvinlpyrrolidone. Ce liant permet la cohésion de la matrice.

La technique de fabrication la plus employée des matrices minérales est la granulation voie humide suivie de la compression. Ce type de matrices est peu développé.

II-4-2-2 Les matrices plastiques :

Les matrices plastiques sont essentiellement composées de polymères thermoplastiques insolubles qui doivent répondre à des critères plus spécifiques. Ces polymères doivent être totalement inertes, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal, non réactifs avec le principe actif et les autres adjuvants.
Ils doivent pouvoir former après compression une structure poreuse, mais cohérente et de plus ne pas présenter de toxicité, notamment celle qui serait liée aux additifs utilisés lors de leur synthèse qui peuvent être extraits en contact des sucs digestifs et qui peuvent ainsi être susceptibles de créer des irritations gastriques. Parmi les polymères utilisés on peut citer :

- l'éthylcellulose,
- les copolymères méthacryliques (Eudragit insolubles),
- les chlorures et acétate de polyvinyle….

Les procédés de préparation des matrices plastiques ne font pas appel à des technologies particulières ; ce sont des technologies classiques de préparation des comprimés.
Les matrices plastiques sont fabriquées le plus souvent par compression directe, effectuée après simple mélange du polymère avec le principe actif et les adjuvants de fabrication, ou encore par granulation par voie humide quand la compression directe n'est pas possible. Elles sont rarement fabriquées par granulation par voie sèche.
La plupart de ces polymères sont employés à des concentrations de 40 à 80% du poids du comprimé. La proportion du polymère nécessaire à l'obtention des matrices est en général plus faible lorsque la granulation humide est pratiquée au lieu de la compression directe.
Parmi les paramètres de formulation qui influencent la vitesse de libération, on peut citer :

- le procédé de granulation et de compression ;
- la nature et la granulométrie du polymère et du principe actif,
- la nature et la concentration des adjuvants ;
- la concentration du véhicule inerte.

La vitesse de libération du principe actif à partir des matrices plastiques dépend essentiellement en plus des caractéristiques propres du principe actif, de la mouillabilité du polymère, ainsi que de la porosité et de la tortuosité du support du constituant la matrice.

II-4-3 Les matrices hydrophiles :

Les matrices hydrophiles sont des comprimés à libération prolongée constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Elles se distinguent donc des précédentes par le fait qu'elles gonflent après hydratation par les liquides digestifs en raison de la présence du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes.
Au contact de l'eau ou des liquides digestifs, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension et traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif. Le principe actif est libéré par diffusion après sa dissolution.

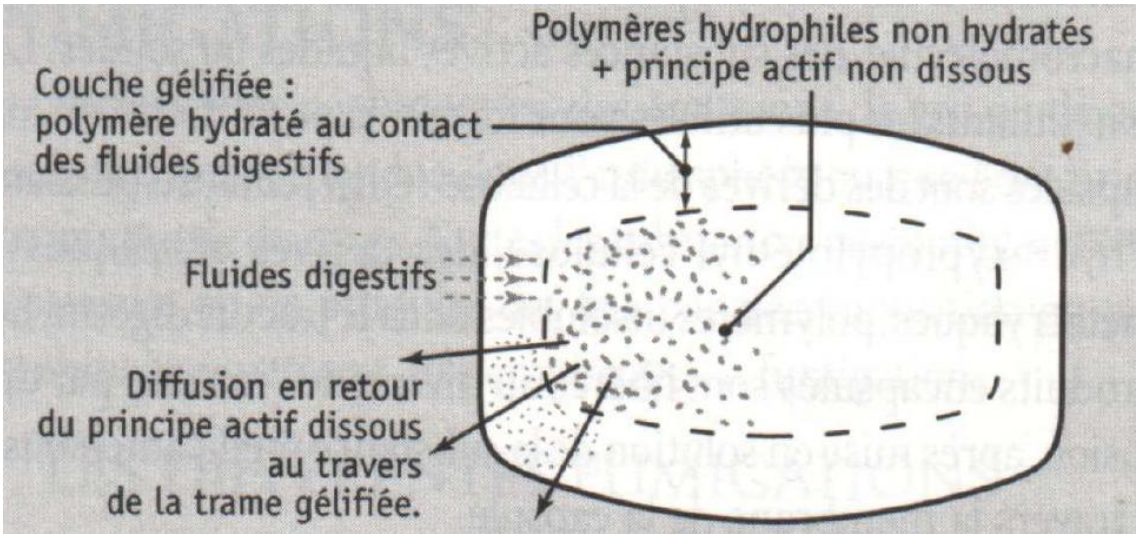


Figure 2-5
Représentation d'une matrice hydrophile : Mécanisme de libération du principe actif

Donc après dissolution du principe actif, celui-ci diffuse à travers la barrière gélifiée vers l'extérieur de la matrice.
Au cours du transit gastro-intestinal, comme il a été dit précédemment, la matrice hydratée gonfle progressivement, ne se désagrège pas mais peut s'éroder partiellement.

II-4-4 Les Matrices érodables :

Les matrices érodables se différencient des matrices inertes et hydrophiles par le simple fait qu'elles subissent une certaine érosion lors de leur transit gastro-intestinal. Cette érosion est due à la composition de la matrice, c'est-à-dire la nature de l'agent matriciel qui subit l'action des enzymes et/ou du pH des sucs digestifs.

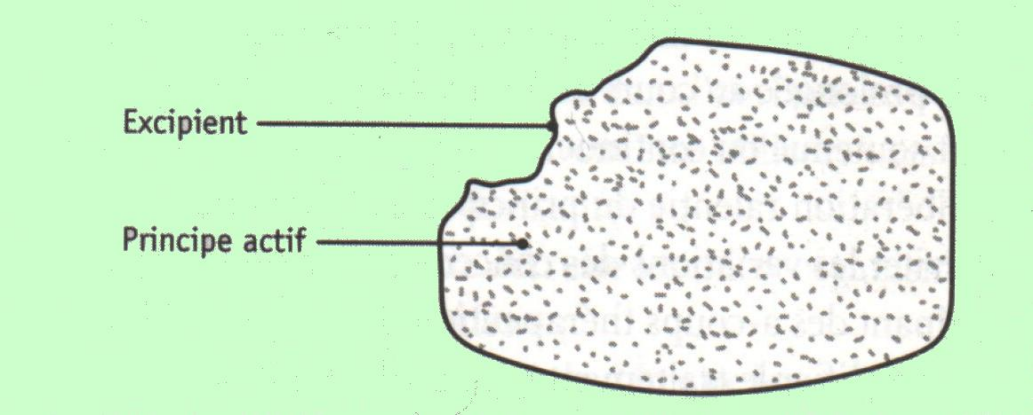


Figure 2-6
Matrice érodable (libération par érosion du principe actif)

En fonction de la nature de celui-ci on distingue deux catégories de matrices à érosion lente, ce sont les matrices lipidiques et les matrices polymériques.

II-4-4-1 Les matrices lipidiques :

Les matrices lipidiques, improprement appelées matrices hydrophobes ou encore cireuses, sont des matrices constituées de corps gras qui subissent une érosion lente due à l'action de la lipase pancréatique.
La libération du principe actif à partir de la matrice dépend de la composition enzymatique des liquides digestifs. La nature des corps gras constituant la matrice, peut aussi avoir une influence sur la vitesse et le lieu de l'érosion.
Les différentes substances lipidiques utilisées sont surtout des glycérides dont certains sont utilisés comme lubrifiants dans la fabrication des comprimés conventionnels, des acides et alcools gras (acide stéarique, alcool stéarylique) et des cires (cires blanche et de carnauba).

II-4-4-2 Les matrices polymériques :

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

La libération du principe actif à partir de la matrice érodable résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de la diffusion du principe actif à l'intérieur de la matrice.

II-5 LES MATRICES HYDROPHILES

Les comprimés à matrices hydrophiles sont des formes à libération prolongée et sont constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Ils ont la propriété de gonfler au contact de l'eau ou des liquides digestifs. Ils sont encore appelés matrices hydrophiles comprimées, matrices hydro-colloïdales, systèmes de libération contrôlée par gonflement ou encore comprimés matriciels gonflables [50, 57].

Les matrices hydrophiles se distinguent par le fait qu'elles gonflent après hydratation par le milieu ou les liquides digestifs en raison du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. Dans un premier temps, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension par gonflement et elle traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif. Le principe actif est libéré par diffusion au fur et à mesure après sa dissolution par le milieu au sein de la matrice. Plusieurs principes actifs ont fait l'objet de formulation de type matrices hydrophiles [24, 25, 58-62].

Le procédé des matrices hydrophiles est intéressant en raison de la technologie simple de fabrication, celle de la fabrication des comprimés conventionnels donc qui ne demande pas de nouveaux investissements et de leur coût peu élevé.

II-5-1 PREPARATION

Les matrices hydrophiles sont fabriquées par compression. La figure 2-7 représente le schéma expliquant les différentes méthodes de préparation des comprimés : compression directe, compression par voie sèche et compression par granulation humide.
Dans notre cas, c'est la compression directe qui nous intéresse. Elle met en œuvre un nombre minimal d'étapes (mélange, compression), sans passer par l'étape intermédiaire de granulation [64, 65].
C'est une méthode économique (par sa simplicité) qui évite l'utilisation de l'humidité et la chaleur, permet une optimalisation de la désintégration et présente une bonne stabilité pour le comprimé sur le plan physique et chimique.
Il est possible de distinguer deux types de formulations pour compression directe en fonction de la dose en principe actif :

- ✓ Formulation dont le principe actif représente une proportion élevée : elle nécessite des principes actifs pour compression directe qui sont spécialement traités au niveau physique.
- ✓ Formulation à faible proportion en principe actif (inférieur à 10% du poids du comprimé) : Elle nécessite l'utilisation d'excipients spéciaux pour compression directe.

Les principes actifs et excipients pour compression directe sont chers. Ils doivent présenter des propriétés physiques permettant leur compression directe et une excellente qualité reproductible surtout sur le plan de l'écoulement et de l'aptitude à la compression. Mais c'est ce qui permet de réduire les étapes de préparation et d'utiliser la technologie simple de préparation des comprimés.

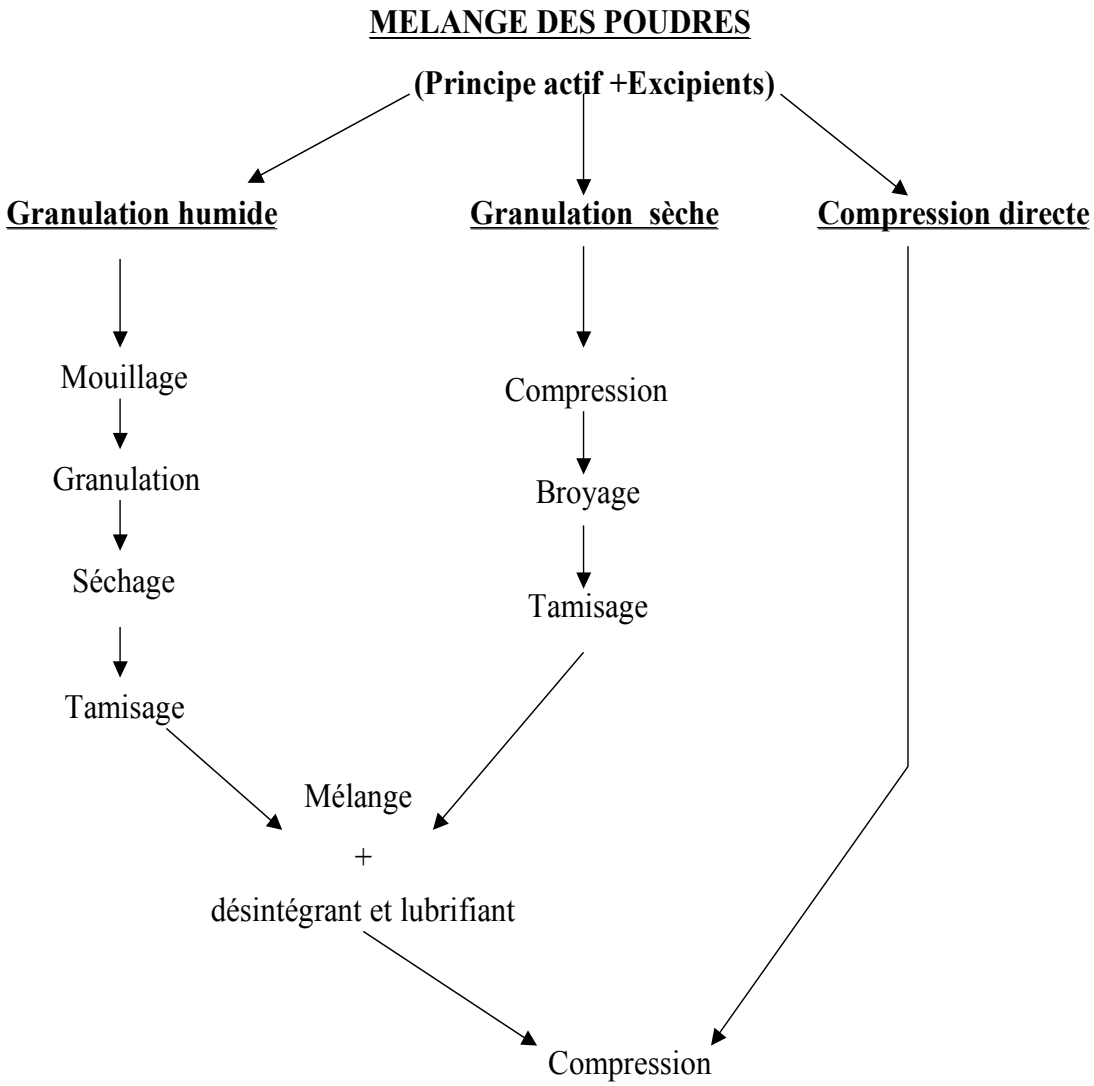


Figure 2-7
Représentation des différentes méthodes de préparation des comprimés reprise de la référence

II-5-2 LES MATIERES PREMIERES

Les matières premières utilisées dans la fabrication des matrices hydrophiles sont surtout des polymères hydrophiles ou agents gélifiants, mais aussi des adjuvants de compression qu'on retrouve dans la fabrication des comprimés conventionnels tels que des diluants et des lubrifiants d'écoulement et de compression.

L'élément essentiel de la composition est le polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes qu'on considère comme l'excipient fonctionnel de la formulation. Son choix est donc important pour aboutir à un contrôle de la libération du principe actif à partir de la matrice hydrophile.
Les différents polymères pouvant entrer dans la composition de la matrice hydrophile sont de différents types [52, 66] ; ce sont surtout :

- ✓ des dérivés cellulosiques tels que méthylcelluloses, hydroxypropylcelluloses, carboxyméthylcellulose sodique, hydroxypropyméthylcelluloses,
- ✓ des polysaccharides non cellulosiques tels que gommes végétales (guar, caroube, sterculia, arabique), des produits provenant d'algues (agar-agar, carraghénates,..), des amidons modifiés et des polymères hydrophiles divers (xanthane, chitosane, …) et autres,
- ✓ des polymères de l'acide acrylique (Carbopoles).

II-5-3 FORMULATION

Différents facteurs de formulation peuvent influencer la libération du principe actif incorporé dans la matrice hydrophile, on peut citer notamment

- la nature de l'agent gélifiant,
- le pourcentage du gélifiant,
- la dimension des particules de principe actif,
- l'acidification de la matrice.

Nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de l'influence de ces facteurs [67-70] sur la formulation. L'un des choix important à faire est celui de l'agent gélifiant adéquat. Ce choix dépend de plusieurs critères qui permettront d'orienter les choix, on peut noter :

- la viscosité,
- la vitesse de gonflement et de pénétration de l'eau,
- la compatibilité,
- les possibilités de compression directe,
- la reproductibilité des paramètres physicochimiques.

II-5-4 LIBERATION DU PRINCIPE ACTIF

La libération du principe actif à partir de la matrice hydrophile, peut être décomposée en plusieurs étapes consécutives ou simultanées :

1- Dès le contact avec le milieu de dissolution, une partie du principe actif est dissoute avant même la gélification de la matrice ; l'importance de cette dose initiale dépend de la solubilité du principe actif, des conditions de pénétration de l'eau et la vitesse de gélification et de la force de compression.

2- La pénétration de l'eau dans la matrice, se fait au début par les pores du comprimé puis à travers la couche gélifiée qui se forme peu à peu ce qui entraine la dissolution du principe actif.

3- Après sa dissolution, le principe actif est libéré par diffusion à travers la couche gélifiée.

Tous les constituants solubles du comprimé, contribuent à modifier la porosité du comprimé qui est faible dans le comprimé sec. Cette porosité devient très élevée non seulement grâce à l'espace laissé libre par les constituants solubles mais par la modification de la structure du réseau formé pouvant ainsi influencer le processus de gélification de la matrice.
En plus du gonflement, de la gélification il peut y avoir un phénomène d'érosion de la matrice comme cela a été rapporté dans de nombreux études [23, 49, 50, 71-73].
Enfin, le mécanisme de libération a fait l'objet de modélisation en vue d'une libération d'ordre zéro, du premier ordre ou du second ordre pour mieux comprendre les phénomènes en présence [72, 74-78]. L'ordre zéro étant le plus souvent l'objectif recherché.

II-6 La cellulose et ses dérivés.

La cellulose est un polymère naturel de la famille des polysaccharides. Elle est formée lors de la photosynthèse. C'est le constituant qui assure la protection et le soutien des organismes végétaux[79].

II-6-1 La cellulose :

Les macromolécules de cellulose associées forment des micro-fibrilles, qui elles-mêmes associées en couches, forment les parois des fibres végétales. Cela est renforcé par l'établissement de liaisons hydrogènes entre les molécules de glucose des différentes chaînes [80, 81].
La cellulose est le principal constituant du bois, elle se situe dans la membrane cytoplasmique des cellules comme représentée dans la figure 2-8 ci-dessous.

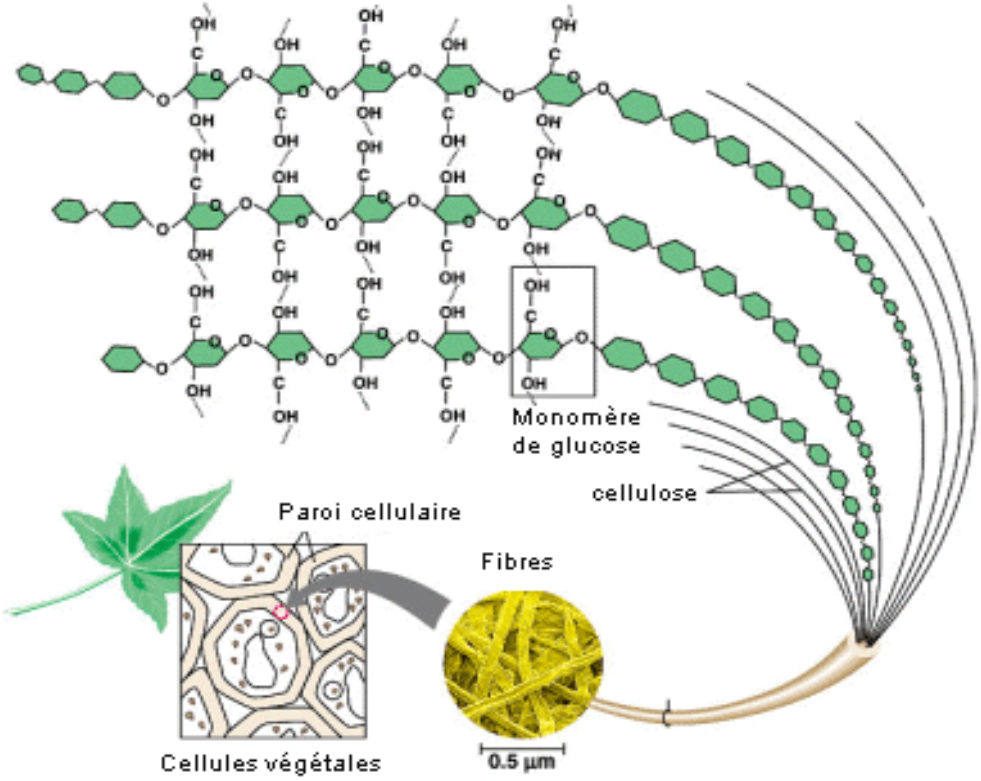


Figure 2-8
Représentation moléculaire des organismes végétaux : organisation des molécules de la cellulose [82]

La cellulose constitue la matière organique la plus abondante dans la nature ; en effet elle représente plus de 50 % de la biomasse. La quantité synthétisée par les végétaux est estimée à 50-100 milliards de tonnes par an, ce qui lui donne une position spéciale. C'est une des matières premières les plus utilisées dans le domaine industriel.

La cellulose est un polymère correspondant à la combinaison de plusieurs molécules de glucose, liées entre elles. Sa structure est donnée par formule suivante représentée dans la figure 2-9 ci-dessous. Les différents monomères de glucose sont liés entre eux par des liaisons bêta 1-4, conduisant à une structure linéaire.

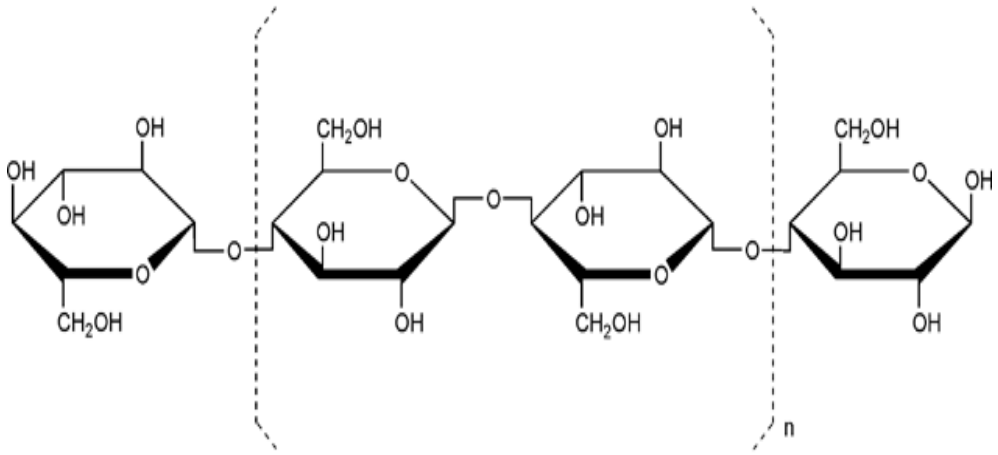


Figure 2-9 :
Représentation de la structure de la cellulose en plusieurs monomères de glucoses (n)[83]

Les polymères de celluloses s'associent entre eux par des liaisons intermoléculaires de type liaison hydrogène (pont hydrogène), lui conférant ainsi une structure fibrillaire. A l'état natif, les chaînes de la cellulose s'organisent sous forme de micro-fibrilles qui s'agglomèrent à leur tour dans les macro-fibrilles pour donner enfin la fibre de cellulose comme le montre la figure 2-10.

Les différents types de cellulose utilisés sont obtenus par traitement mécanique ou chimique de la cellulose native (cellulose I). Le traitement mécanique et chimique à l'acide chlorhydrique aboutit à la cellulose en poudre et à la cellulose microcristalline.

En raison de la présence des groupements hydroxyl sur chaque motif constituant le polymère de la cellulose et par leur facile accessibilité, il y a possibilité de création de liaisons hydrogènes intra- et inter- moléculaires donnant ainsi aux celluloses une tendance à s'agréger pour former des arrangements cristallins très ordonnés [84, 85].

Par traitement chimique de la cellulose native (I), on aboutit à trois autres structures cristallines, la cellulose II, la cellulose III et la cellulose IV [85].

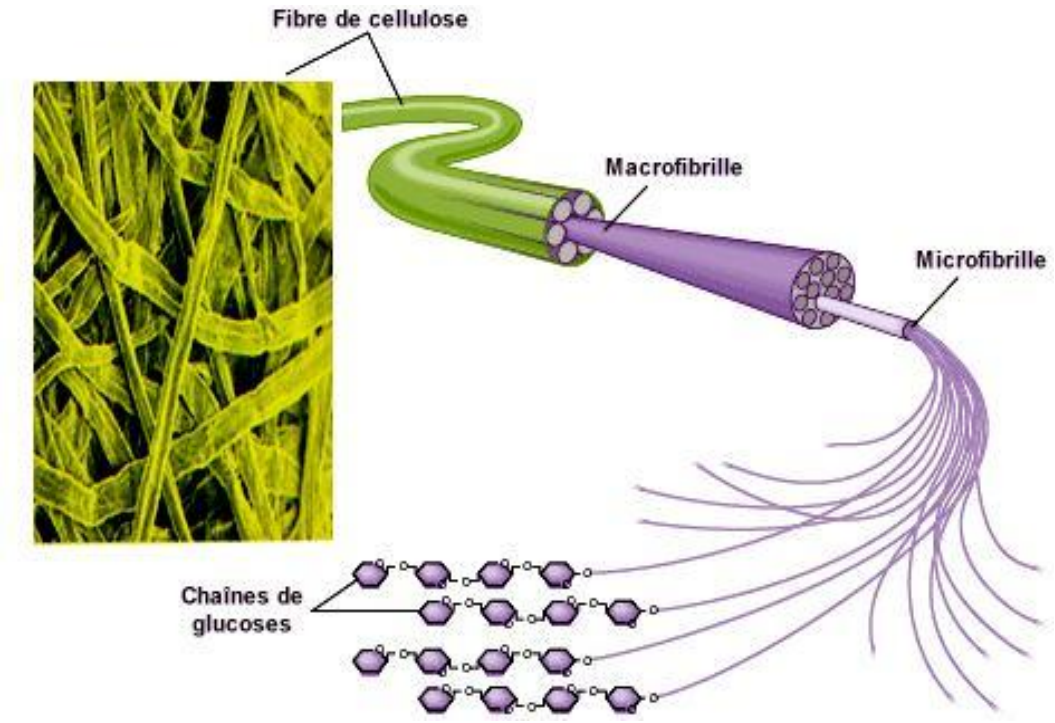


Figure 2-10
Représentation de la structure moléculaire et fibrillaire de la cellulose [86].

Les poudres de celluloses sont utilisées dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique, alimentaire et de la peinture.
Dans l'industrie pharmaceutique [87], elles sont utilisées comme excipient, notamment dans la fabrication des comprimés. Elles sont obtenues par hydrolyse ménagée de l'alpha- cellulose à l'état natif.
La préparation comprend quatre temps principaux :

- Elimination de la lignine par solubilisation par un traitement alcalin,
- Purification de la cellulose (notamment décoloration par le chlore),
- Hydrolyse acide ménagée dans des conditions de pH, de température et de temps bien déterminées,
- Dispersion dans l'eau et séchage.

Deux types de celluloses font l'objet de monographies dans la Pharmacopée Européenne sixième édition :

- La cellulose en poudre
- La cellulose microcristalline

II-6-1-1 La cellulose en poudre [83] :

Elle est définie selon la Pharmacopée Européenne comme " une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse." Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50g/l, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre, dans le toluène, dans les acides dilués et la plus part des solvants organiques.
C'est une cellulose purifiée et mécaniquement désagrégée, préparée par traitement de l'alpha-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir d'une matière végétale fibreuse. Son degré de polymérisation est supérieur à 440.
Selon le Handbook of Pharmaceutical Excipients, la formule empirique de la cellulose (encore appelée E460) est $(C_6H_{10}O_5)_n$ avec n égal à environ 500 et un poids moléculaire d'environ 243000.
La cellulose en poudre est utilisée comme diluant dans la formulation des comprimés et gélules, elle peut avoir aussi d'autres fonctions comme désintégrant, liant, adsorbant, agent de suspension, agent d'écoulement et enfin comme adjuvant d'extrusion/sphéronisation.

II-6-1-2 La cellulose microcristalline [88] :

Elle est définie selon la Pharmacopée Européenne comme étant une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre, dans le toluène, dans les acides dilués et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50g/l.
C'est une cellulose purifiée, partiellement dépolymérisée, préparée par traitement avec des acides minéraux de l'alpha-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir de matière végétale fibreuse. Le degré de polymérisation est au maximum de 350.

Selon le Handbook of Pharmaceutical Excipients, pour la cellulose microcristalline n est égale à environ 220, et le poids moléculaire est d'environ 36000.

La cellulose microcristalline est utilisée comme diluant dans la formulation des comprimés et gélules, elle peut avoir aussi d'autres fonctions comme désintégrant, liant, adsorbant, agent de suspension, agent d'écoulement.

II-6-2 Les dérivés de la cellulose :

La cellulose est un homo-polymère composé d'unités de D-glucose liées entre elles par des liaisons β-1,4. Les polymères de la cellulose ont une forte tendance à s'agréger et à s'associent entre eux par de fortes liaisons intermoléculaires de type hydrogène entre les groupements hydroxyls (OH^-). Ce qui pousse les chaînes à se regrouper en formant des structures cristallines donnant ainsi aux fibres de celluloses la bonne ténacité et l'insolubilité dans l'eau et dans la plupart des solvants [89].

Une solution pour améliorer la solubilité de ces polymères est de substituer les atomes d'hydrogènes des groupements hydroxyls par des radicaux (–R) qui vont interférer avec les liaisons hydrogènes. Ces radicaux dans le cas l'éthérification peuvent être des groupements methoxy (-CH3) et/ou hydroxypropoxy (-CH2CH(CH3)-OH) comme le montre la figure 2-11.

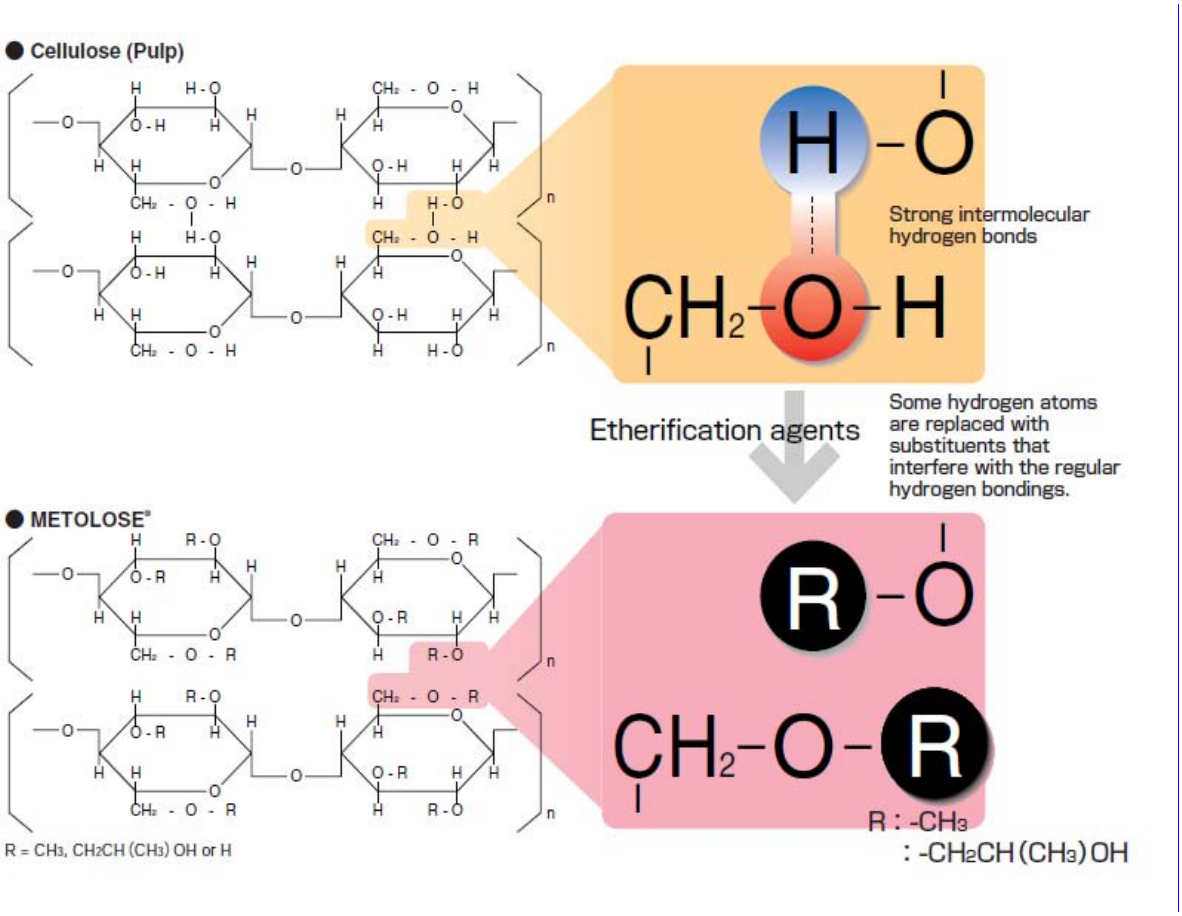


Figure 2-11
Représentation schématique du mécanisme de préparation des dérivés de la cellulose (Documentation fournisseurs [89])

Donc, on peut amplifier et changer les propriétés de ces polymères par modification chimiques, les groupements hydroxyles vont réagir avec différents composés pour donner les dérivés de cellulose aux propriétés propres. Le mécanisme de réaction est représenté dans la figure 2-11 ci-dessus [89].

Les principales familles de dérivés cellulosiques sont les esters et les éthers [81]. Les esters de celluloses sont obtenus par estérification de la cellulose ; on peut noter comme exemple l'acétate de cellulose.

Les éthers de cellulose quand à eux sont obtenus par éthérification. En fonction du groupement éther, on distingue les éthers de celluloses insolubles dans l'eau comme l'éthylcellulose et les éthers de cellulose solubles dans l'eau, comme :

- Les CMC (carboxyméthylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique (E 466)),
- La méthylcellulose (E 461),
- L'HPC (hydroxypropylcellulose (E 463)),
- La MEC (éthylméthylcellulose (E 465)),
- L'HPMC (hydroxypropylméthylcellulose (E 464))

Les dérivés de cellulose sont généralement produits en différentes qualités qui se distinguent par leur degré de substitution et de polymérisation (viscosité).
L'un des agents matriciels des plus utilisés est l'hydroxypropylméthylcellulose. Dans notre travail, nous avons utilisé des METOLOSES fabriqués par (Shin-ETSU) et fournis par SEPPIC.

II-6-3 Hydroxypropylméthylcellulose ou « Hypromellose » [90, 91] :

L'hydroxypropylméthylcellulose est une cellulose partiellement O-méthylée et O-(2-hydroxypropylée). On la trouve sous forme pulvérulente ou sous forme de granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation. Pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène, l'hypromellose se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale.

L'hydroxypropylméthylcellulose est préparée par éthérification à partir d'une forme purifiée de l'alpha cellulose issue de la pulpe de bois rendue réactive par un traitement à la soude caustique qui conduit à une cellulose alcaline réactive ; cette dernière en présence du chlorométhane et l'oxyde de propylène à température élevée sera convertie en HPMC.

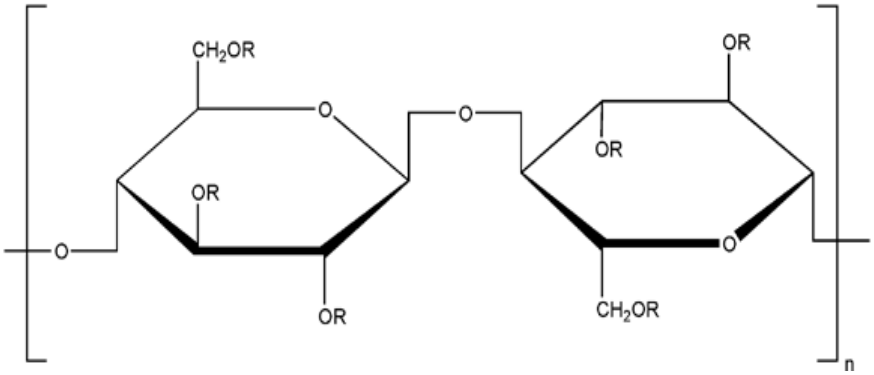


Figure 2-12
Structure moléculaire de l'hydroxypropylméthylcellulose ou R peut être H, CH_3 or $CH_3CH\text{-}(OH)\text{-}CH_2$ [90, 91]

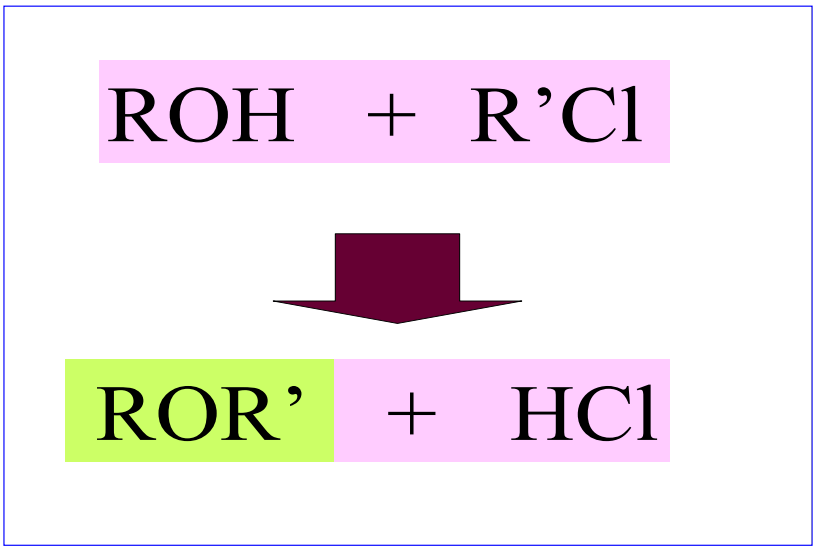


Figure 2-13
Réaction d'éthérification de la cellulose.

Le mécanisme de cette réaction d'éthérification est expliqué comme le montre la figure 2-13 ci-dessus, ou ROH représente l'un des groupements hydroxyles de l'unité glucose constituant la cellulose, R'Cl un chlorure d'alkyle qui va mettre a disposition le radical R'; dans notre cas, il correspond à $-CH_3$ ou encore $-CH_3CH-(OH)-CH_2$, Selon [80]

II-6-3-1 Degré de substitution :

En fonction du radical –R, c'est-à-dire, le groupe méthoxy ($-CH_3$) et le groupe hydroxypropoxy ($-CH_3CH-(OH)-CH_2$), on distingue différents types de substitution. Selon la Pharmacopée Européenne 6eme édition EP2010, on décrit quatre types de substitution dont les caractéristiques sont définies dans le tableau 2-1.

Le type de substitution est représenté par une série de quatre chiffres, les deux premiers chiffres représentent la proportion des groupes methoxy dans la molécule de l'HPMC et les deux derniers chiffres représentent la proportion des groupements hydroxypropoxy dans la molécule de l'HPMC.

Selon la Pharmacopée Européenne, pour chaque type de substitution on définit les proportions respectives en groupes methoxy et hydroxypropoxy tableau 2-1.

Tableau 2-1
Différents types de substitution des HPMC selon l'EP2008 [91] :

Type de substitution	Groupes méthoxy (%)	Groupes hydroxypropoxy (%)
1828	16,5 à 20,0	23,0 à 32,0
2208	19,0 à 24,0	4,0 à 12,0
2906	27,0 à 30,0	4,0 à 7,5
2910	28,0 à 30,0	7,0 à 12,0

Les types de substitution utilisés sont surtout le 2208, le 2906 et 2910 comme on le remarque dans la documentation de référence. Certains auteurs ont étudié des formulations à base d'HPMC en faisant référence au degré de substitution (Nokhodchi et al, tahara et al) [92, 93] Dans notre travail, nous avons utilisé des METOLOSES fabriqués par Shin-Etsu qui nous ont été fournies par Seppic ; elles sont de deux types de substitution : le 60SH et le 90SH dont les correspondances sont représentées dans le tableau 2-2 :

Tableau 2-2
Différents types d'HPMC (METOLOSES) utilisées [89]

Type	Correspondance PE2010	METOLOSES	Groupe Méthoxy (%)	Groupe Hydroxypropoxy (%)
90SH	2208	METOLOSE90SH100SR METOLOSE90SH4000SR METOLOSE90SH15000SR	19,0 à 24,0	4,0 à 12,0
60SH	2910	METOLOSE60SH4000F	28,0 à 30,0	7,0 à 12,0

II-6-3-2 Hydrophilie du polymère :

L'hydrophilie du polymère est une caractéristique qui dépend de la structure de la molécule, en particulier de la présence de groupements hydroxyles. L'hydrophilie peut être estimée de plusieurs façons : l'une des méthodes utilisées pour évaluer ce paramètre est la détermination de la capacité du polymère à absorber la vapeur d'eau dans des conditions bien déterminées d'humidité relative et de durée d'exposition : 30 jours à 74% HR.
L'hydrophilie peut être comparée entre les différents polymères dans l'ordre suivant : l'hydrophilie est comparable entre l'HPC et la MC mais est inférieure à celles de l'HPMC 2910 et l'HPMC 2906 ; ces deux dernières sont comparables. Leur degré d'hydrophilie est inférieur à celui de l'HPMC 2208 qui à son tour présente une hydrophilie inférieure à celle de l'HEC[94].

HPC = MC < HPM2 2910 = HPMC 2906 <HEC

II-6 PREFORMULATION-FORMULATION

Développer un médicament en terme simple, c'est transformer des idées en principes actifs potentiels pour le développement, l'objectif du développement étant de transformer un principe actif en un médicament [95].

Le développement regroupe plusieurs étapes de pré-formulation, formulation et optimisation [14, 96-98]. La pré-formulation est l'étape de développement qui consiste à optimiser les performances d'une matière première (principe actif ou excipient) à travers la détermination des propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre.

Le but de la pré-formulation est la préparation de l'étape de formulation. L'utilisation des méthodes d'études de criblage des facteurs est très utile pour comprendre et définir l'influence des différents facteurs, la possibilité d'existence d'interactions entre les uns et les autres, et ainsi de prendre les bons choix pour la conduite d'une bonne formulation [16].

La formulation est par définition la réalisation d'une succession de choix selon un raisonnement scientifique pour aboutir d'une part à une composition qualitative et quantitative optimale et d'autre part à la mise en œuvre d'une technique de fabrication.

L'optimisation de la formulation a pour objectif d'aboutir à un degré de qualité acceptable quant aux objectifs de sécurité, d'efficacité et de qualité [99]. Pour y arriver on doit respecter certaines contraintes imposées au niveau :

- de la fabrication par les bonnes pratiques ;
- du contrôle par le comportement in vitro et in vivo de la forme réalisée ;
- du prix de revient.

Autrefois, le travail en formulation s'effectuait par tâtonnement. On ajustait d'une façon empirique non planifiée par des cycles (formulation – fabrication – tests – analyse - modification) le profil de la forme réalisée pour répondre aux objectifs fixés, en accord avec les contraintes imposées.
Souvent on aboutit à une formulation acceptable, mais dont on ignore la plupart du temps certains paramètres comme l'effet quantitatif des différents excipients de la formulation sur le résultat. Ce qui ne correspond pas souvent à la formulation optimale.
« La qualité de l'information ne dépend pas du nombre d'expériences, toute l'information est contenue dans les conditions expérimentales ».
Il est nécessaire donc d'adopter une méthodologie expérimentale et des techniques d'optimisation qui permettent d'économiser le temps, de minimiser les coûts et d'aboutir à l'objectif avec la qualité de l'information recherchée. Les plans d'expériences représentent une opportunité d'application. Ils peuvent être définis comme une façon rationnelle de choisir les expériences à réaliser afin de mieux appréhender voire d'optimiser un procédé ou une formulation pharmaceutique avec le minimum d'essais [99].

A ce niveau, les choix résultent de la connaissance d'un domaine expérimental dans lequel :

- les paramètres d'entrée sont représentés par les formules dans lesquelles les proportions sont définies par les conditions expérimentales ;
- les paramètres de sortie (ou réponse) correspondent aux caractéristiques déterminées par les différents essais.

Cela doit être bien défini dans la stratégie expérimentale. Notant quelques travaux antérieurs au laboratoire utilisant les méthodes d'optimisations dans la formulation des matrices hydrophiles à base de paracétamol [100-102].

II-7 PLAN D'EXPERIENCES

II-7-1 Définitions [103] :

Un plan expérimental est un ensemble d'expériences, organisées d'après une méthodologie bien déterminée, pour étudier l'effet d'un ou de plusieurs facteurs sur une ou plusieurs réponses définies.
On appelle "facteurs" les grandeurs qui, par leurs variations, modifient la réponse. La "réponse" ici, est définie comme étant « la grandeur à laquelle on s'intéresse ».

La structure d'un plan expérimental est fonction des objectifs et contraintes fixés au cas étudié.
Un facteur représente la variable étudiée c'est-à-dire toutes les conditions expérimentales que l'on peut faire varier d'un essai à un autre.
Ce facteur peut être quantitatif ou à variation continue, ou encore qualitatif ou à variation discontinue.

Dans les plans d'expériences, on représente un facteur par un axe gradué et orienté. La graduation peut être en grandeurs normales spécifiques à chaque domaine d'expérience, ou en grandeurs codées qui confèrent aux plans d'expériences une présentation unifiée et générale.

Considérant une étude à deux facteurs, ces derniers sont représentés par deux axes, l'un horizontal et l'autre vertical ; ils sont disposés orthogonalement l'un par rapport à l'autre et délimitent un espace qu'on nomme "espace expérimental " comme représenté sur la figure 2-14 ci-dessous [103, 104].

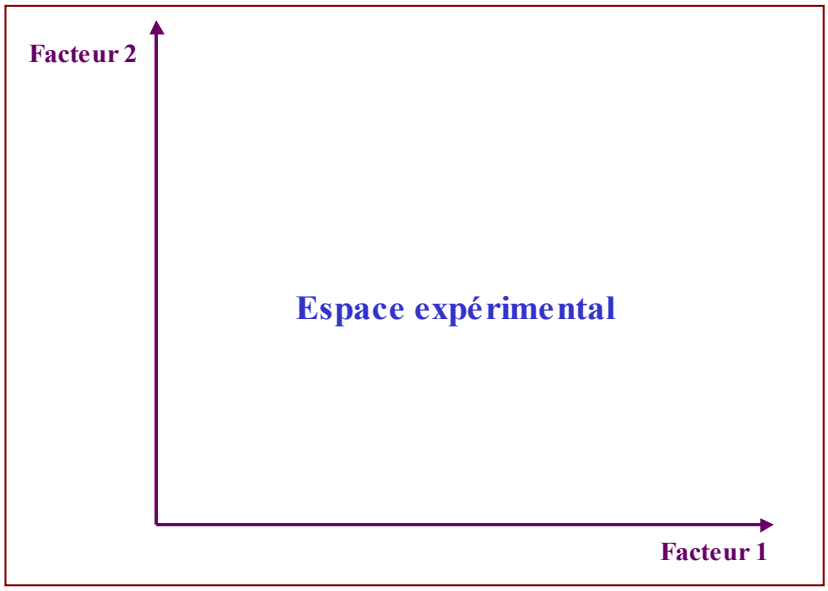


Figure 2-14
Représentation de l'espace expérimental délimité par les deux facteurs de l'étude[104].

On appelle niveau d'un facteur la valeur ou la désignation qui le représente dans l'expérience. Un traitement comme étant l'ensemble des conditions à fixer lors d'un essai (combinaison des niveaux des différents facteurs pour une expérience donnée). Le résultat d'un essai correspond à la réponse.
L'effet d'un facteur correspond au changement de la réponse, induit par un changement de niveau de ce facteur. Pour un facteur donné on définit toujours, en fonction des besoins de l'étude, une valeur inférieure et une valeur supérieure appelées bornes et qui délimitent les variations de ce facteur comme, le montre la figure 2-15 ci-après représentant le domaine de variation d'un facteur [103].

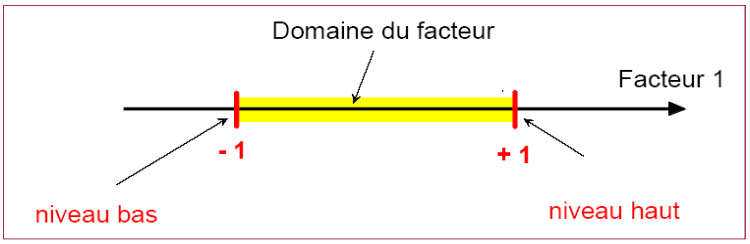


Figure 2-15
Représentation graphique des limites du domaine d'un facteur [104]

La borne inférieure est appelée niveau bas habituellement désigné par le signe moins (-) et la borne supérieure, appelée niveau haut désigné par le signe plus (+).
Dans la pratique, l'espace expérimental est réduit au domaine d'étude ; il est défini par les niveaux hauts et les niveaux bas de tous les facteurs, comme représenté dans la figure 2-16 ci-dessous.

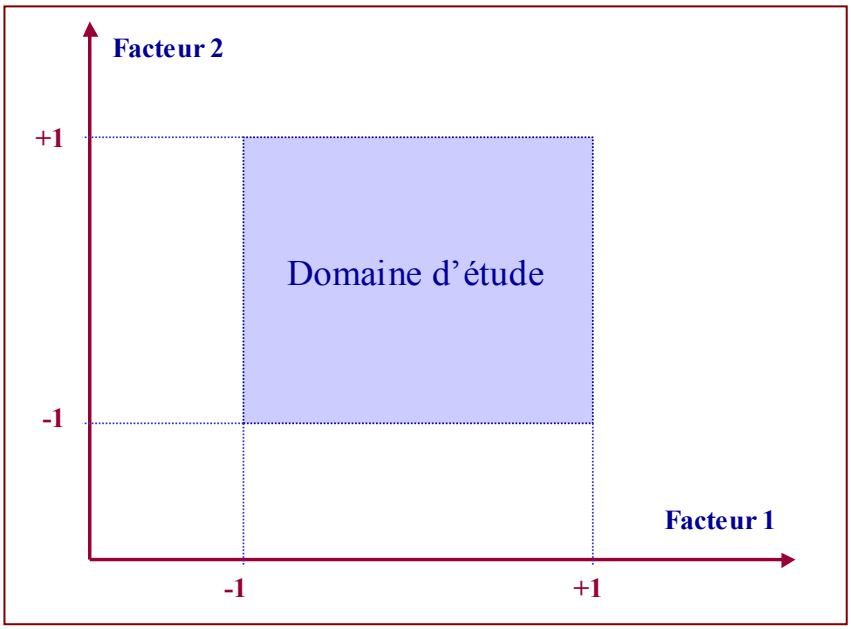


Figure 2-16
Représentation du domaine d'étude défini par les niveaux bas et haut des deux facteurs[104].

Ce domaine d'étude est la zone de l'espace expérimental où seront réalisées les expériences. Chaque expérience est représentée par un point expérimental dont les coordonnées correspondent aux niveaux respectifs des deux facteurs.
Une étude, regroupant une série d'expériences, sera donc définie par un ensemble de points répartis dans le domaine d'étude comme la montre la figure 2-17 ci-après :

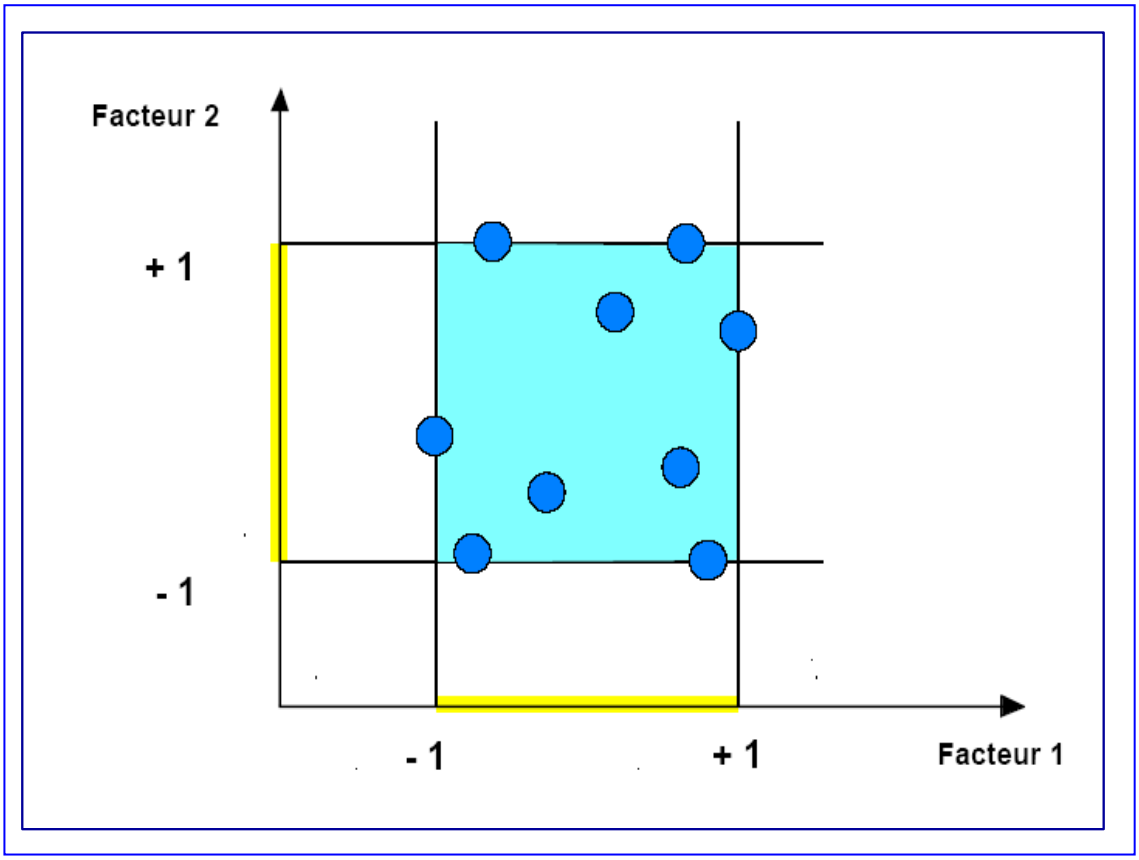


Figure 2-17 :
Représentation des points expérimentaux dans le domaine d'étude défini par l'expérimentateur[104].

Il est important de noter qu'il est inutile de multiplier les expériences, toute l'information qu'on recherche étant contenue dans les conditions expérimentales. Et par conséquent la qualité de l'information ne dépend pas du nombre d'expériences.
Le choix du nombre et de l'emplacement des points correspondant aux expériences dans le domaine d'étude est le problème fondamental des plans d'expériences. Comment faire le minimum d'expériences, en un minimum de temps avec une quasi-certitude d'aboutir à la solution.

La figure ci-dessous nous montre les meilleurs emplacements des points expérimentaux dans le cas d'un plan du premier degré à deux facteurs. Ils correspondent aux sommets du domaine d'étude dont les coordonnées sont les niveaux bas et hauts des deux facteurs. En plus des quatre points des sommets du domaine d'étude, il est utile de prendre un point de contrôle au centre du domaine.

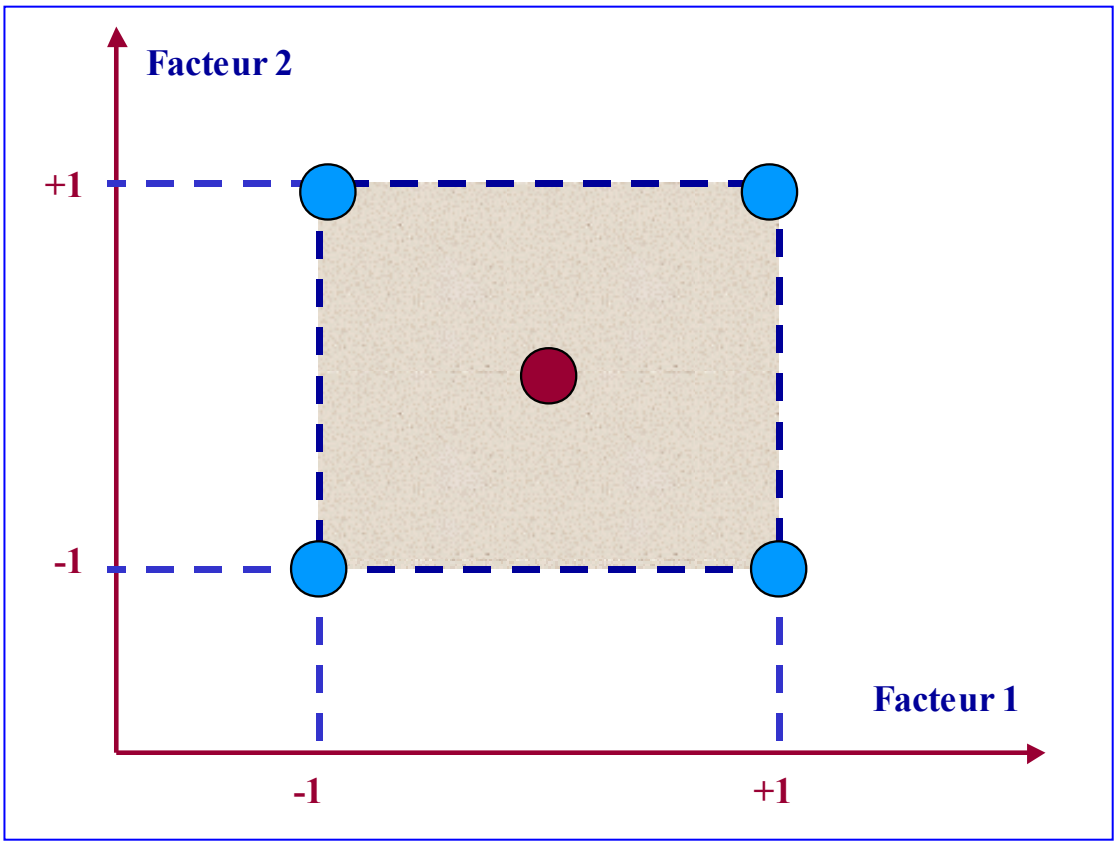


Figure 2-18 :
Représentation des meilleurs emplacements des points expérimentaux : Cas d'un plan à deux facteurs[104].

L'analyse des résultats des expériences, nous permettra de comprendre l'effet des différents facteurs, et la possibilité d'existence d'interaction entre les différents facteurs.
L'interaction traduit la notion de l'additivité des facteurs. Il y a interaction entre facteurs lorsqu'ils ne sont pas indépendants c'est-à-dire quand l'effet de l'un est fonction de la combinaison des niveaux des autres. Enfin, l'analyse statistique et l'étude graphique des effets des facteurs nous permettront d'orienter nos choix en fonction de leurs effets dans les différentes formulations [105].

II-7-2 Méthodes d'optimisation :

Outre les méthodes d'optimisation mathématique classiques qui permettent de calculer le maximum ou le minimum d'une fonction préétablie et de déterminer sa nature géométrique, il existe des méthodes d'optimisation basées sur l'exploitation de sa surface de réponse par des plans expérimentaux.

Ces méthodes sont divisées en deux approches différentes :

- les méthodes directes ou au moyen d'expérimentation successives il s'agit de s'approcher le plus rapidement possible de l'optimum. Ces méthodes sont simples à mettre en œuvres et l'optimisation se développe en même temps que l'expérimentation ;
- les méthodes indirectes qui utilisent les plans d'expériences permettant ainsi la détermination de la surface de réponse, en fonction de laquelle on déterminera l'optimum.

II-7-2-1 Méthodes directes [99, 106] :

II-7-2-1-1 Méthode de Friedman et Savage 1947,

C'est une méthode connue sous un autre nom, méthode dite « un facteur à la fois » et qui énonce bien son principe. Elle consiste à faire varier le premier facteur en fixant les autres facteurs à des niveaux constant jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale pour le premier facteur (c'est un sub-optimum) ce facteur fixé, on fait varier le deuxième facteur à partir du sub-optimum obtenu.
Si la réponse s'améliore, on obtient un nouveau sub-optimum. Et puis on renouvèle l'expérience avec chaque facteur. On obtient ainsi l'optimum.
Cette méthode est très rarement utilisée, car elle présente de nombreux inconvénients : il n'y a pas de base théorique, elle nécessite un nombre d'essais important et elle ignore les interactions entre les facteurs. Donc elle peut passer à coté du véritable optimum.

II-7-2-1-2 Méthode de l'EVOP ('Evolutionary operating'),

Cette méthode est introduite par Box en 1957 pour améliorer les procédés industriels au stade de la fabrication. La mise en œuvre est très simple, elle trouve son intérêt lors de la transposition d'échelle. Cependant elle ne peut être appliquée que lorsque la fabrication permet de petits changements au niveau des conditions opératoires sans pour autant altérer la qualité du produit ou de compromettre la production.

II-7-2-1-3 Méthode du simplex,

C'est une méthode d'optimisation empirique qui utilise la surface de réponse sans la définir pour cheminer vers l'optimum. Le simplex est défini comme une figure géométrique régulière contenant k+1 sommets pour k facteurs étudiés. Donc le simplex est constitué de k+1 point ; ils forment :

- un triangle dans le cas de deux facteurs,
- un tétraèdre dans le cas de trois facteurs,
- un hyper-tétraèdre dans le cas de plus de trois facteurs.

Dans le cas de deux facteurs étudiés, on aura trois sommets (A, B et C) d'un triangle équilatéral, et qui correspondent à trois expériences différentes. Ces trois expériences réalisées, les résultats sont ensuite comparés de sorte à pouvoir définir le plus mauvais point correspondant à la plus mauvaise expérience. Ici, c'est le point C qui correspond à la plus mauvaise expérience. L'étape suivante consiste à continuer l'expérimentation dans la direction opposée à celle ou se trouve le plus mauvais point (c'est à dire son point symétrique par rapport aux deux autres points).

Pour cela un point de réflexion 'R' est construit et l'expérience correspondante est réalisée, comme on le voit sur la figure 2-19 ci-dessous.

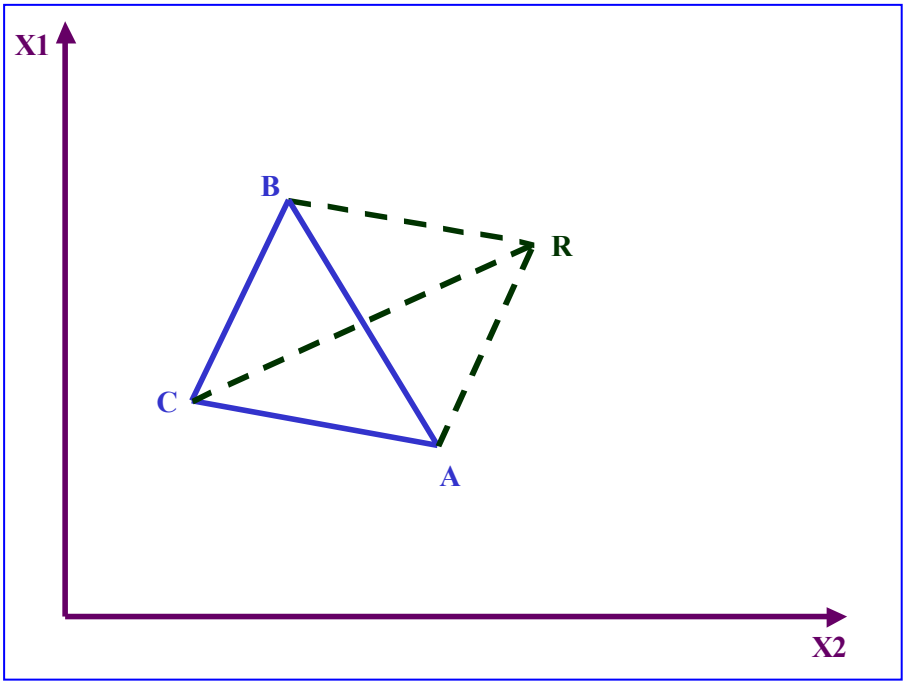


Figure 2-19
Représentation graphique expliquant le principe de la méthode du Simplex.

Son résultat est comparé aux deux autres (le résultat de la plus mauvaise expérience étant écarté de cette nouvelle comparaison), on identifie à nouveau la plus mauvaise expérience qui à son tour est réfléchie et ainsi de suite jusqu'à ce que k+1 simplex successifs présente le même « meilleur point » : la zone de l'optimum est atteinte.

II-7-2-2 Méthodes indirectes

Les plans d'expériences font partie des méthodes d'optimisations dites indirectes. Elles sont fondées sur le postulat d'un modèle mathématique préalable à la mise en œuvre de l'expérimentation et au traitement des données collectées. Le modèle mathématique est une fonction polynomiale du premier degré (plans factoriels complets, plans factoriels incomplets...) ou du second degré (plans factoriels composites centrés, par exemple) [106].
Il existe différents types de plans d'expériences, ils diffèrent d'après les objectifs à réaliser. Ils répondent à trois buts :

- minimiser le nombre d'essais ;
- préciser l'erreur expérimentale ;
- contrôler au moyen de l'analyse de variance l'erreur due à l'environnement, aux facteurs externes indépendants de l'utilisateur.

La construction d'un plan d'expériences exige une préparation soignée et s'effectue en plusieurs phases dont les principales sont[103] :

- description du produit ou de l'étude
- définition des objectifs de l'étude
- choix des réponses
- choix des facteurs qui peuvent modifier la réponse,
- définition du domaine de variation de chaque facteur,
- précautions à prendre avant de démarrer,
- prise en comptes des connaissances déjà acquises
- choix du plan.

Donc, on ne peut pas utiliser les plans d'expériences comme des « recettes toutes faites » : il faut en faire un usage raisonné. Ils doivent être un outil de résolution de problèmes dont toutes les données, les besoins et les solutions ont été préalablement analysés avec une démarche sérieuse et méthodique.

II-7-2-2-1 Présentation des plans d'expérimentation :

Les plans d'expériences « conventionnels » sont typiquement employés pour l'étude et l'optimisation des procédés. Selon le type, ils permettent de mesurer les effets linéaires, rectangles (interactions) ou quadratiques des variables contrôlées liées aux conditions opératoires (facteurs) sur les variables de réponses à optimiser.

Les plans d'expériences dits de mélange sont utiles, comme l'indique leur nom, lorsqu'il s'agit d'apprécier l'influence de la variation de la concentration en différents excipients sur la qualité finale de la formulation. En effet, il faut prendre en compte pour la construction de ces plans d'expériences le fait que la somme des pourcentages de différents composants étudiés est égale à 100% ou de façon plus générale à une constante [103]. Pour comprendre l'interprétation des résultats, il faut se référer au travaux réalisés par J. GOUPY, sur les phases de construction d'un plan d'expériences [103].
Le modèle mathématique est représenté sous forme d'une fonction mathématique qui décrit la relation qui lie :

- les facteurs, ce sont les variables sur lesquelles l'expérimentateur peut agir appelées aussi variables explicatives ou variables indépendantes, et
- la réponse considérée appelée encore variable expliquée ou dépendante.

Lorsque le modèle postulé est validé, il permet de décrire en tout point du domaine expérimental couvert, la surface de réponse.

II-7-2-2-2 Définitions :

Un plan d'expérience est dit

- multifactoriel lorsque plusieurs variables indépendantes sont définies;
- quadratique, en raison de la présence de termes carrés;
- composite, lorsque chaque variable prend cinq niveaux différents;
- centré, lorsque les variables ont une somme nulle;
- rotatif, quand tous les points expérimentaux sont équidistants du centre.

II-7-2-2-3 Plans factoriels

Le plan factoriel repose sur l'hypothèse d'une réponse linéaire le niveau fixé au facteur et la réponse. Une expérience est dite factorielle si à chacun des niveaux d'un facteur, est associé chacun des niveaux des autres facteurs. Les expériences factorielles ont l'avantage d'être aisées à traiter par analyses de variances pour l'étude des effets principaux de chaque facteur ainsi que des interactions.
Le seul reproche à leur faire est le nombre élevé d'expériences requis pour tester de nombreux facteurs et toutes les interactions. On distingue :

- les plans factoriels complets,
- les plans factoriels incomplets ou fractionnaires,
- les plans factoriels saturés.

II-7-2-2-4 Plans composites centrés

Quand le modèle linéaire ne donne pas satisfaction car la réponse est quadratique ou cubique et non linéaire, un plan composite centré peut être utilisé en complément d'un plan factoriel [106].

II-7-2-2-5 Plans de mélange

Les plans de mélange [104, 106] sont des plans d'expériences que l'on utilise lorsque l'on étudie des produits composés de plusieurs constituants, dont la somme ne peut dépasser la proportion de 1 ou valeur de 100%, donc la somme est considérée comme une constante. Dans le cas de trois composants par exemple A, B et C, on se retrouve avec un triangle comme représenté sur la figure 2-21 ci-dessous :

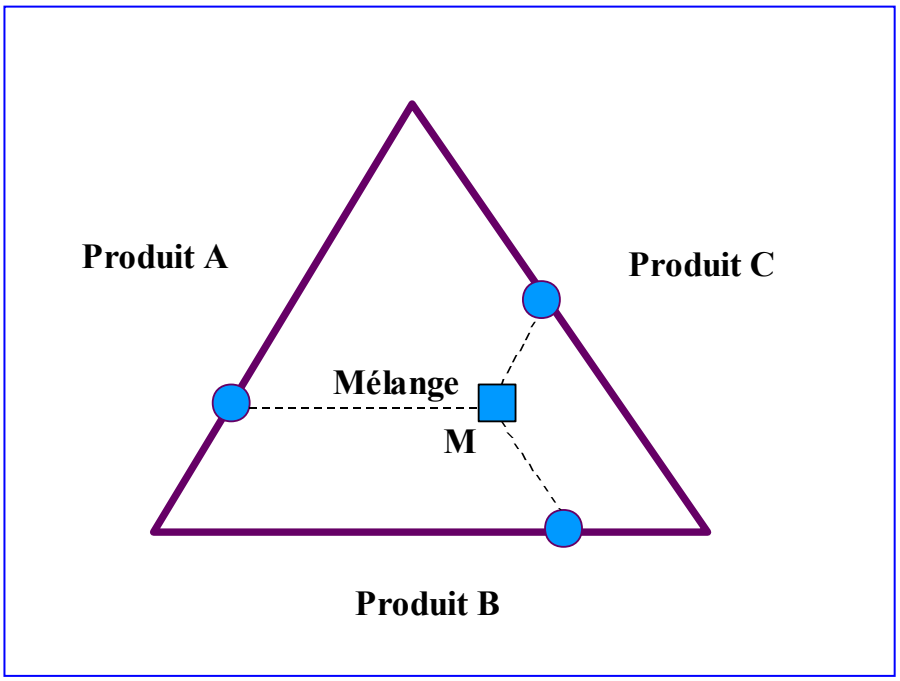


Figure 2-20
Représentation graphique expliquant le principe des plans de mélanges.

On en déduit que lorsque l'on fixe les pourcentages de certains constituants, les autres seront nécessairement imposés. C'est ce qu'on appelle la contrainte fondamentale des plans des mélanges.

III
PROPRIETES DU PRINCIPE ACTIF

III PROPRIETES DU PRINCIPE ACTIF

Dans ce travail, nous étudions la libération du diclofénac de sodium à partir d'une matrice hydrophile à base d'HPMC. Dans cette partie nous présentons les propriétés de ce principe actif.

III-1 Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques :

Le diclofenac de sodium fait partie des anti-inflammatoires non stéroïdiens, c'est l'un des plus utilisés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) sont des médicaments symptomatiques à action rapide qui ont des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Malgré leur hétérogénéité chimique, ils ont un mode d'action commun : diminution de la production tissulaire des prostaglandines (**PG**) et thromboxanes (**TX**), par inhibition réversible de la cyclooxygénase (**COX**) dont il existe deux iso-enzymes (**COX-1**, constitutive et ubiquitaire et **COX-2**, inductible dans les monocytes macrophages et les polynucléaires).
Les effets indésirables (gastro-toxicité ; effets sur le rein et un effet plaquettaires) [107] pourraient être le fait de l'inhibition de la **COX-1** gastrique et rénale, alors que les propriétés thérapeutiques probablement celles de l'inhibition de la **COX-2**. Ce mode d'action explique à la fois les propriétés thérapeutiques et la plupart des effets indésirables.
Les **AINS** sont parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le monde (4,5% dans les pays industrialisés), auxquels viennent s'ajouter une consommation importante sous forme d'automédication. Leur utilisation s'étend bien au-delà des seules maladies inflammatoires ou médicamenteuses à visée analgésique, quelle que soit l'origine de la douleur. Ils génèrent un certain nombre d'effets adverses, qui résultent pour l'essentiel de leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines. Il en découle un certain nombre de complications potentielles et des contre-indications à leur administration.
Le diclofenac de sodium a des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. C'est un inhibiteur de la cyclooxygénase. Il semble diminuer les concentrations intracellulaires d'arachidonate libre dans les leucocytes, peut être par altération de la libération ou du recaptage des acides gras [108].

Distribution :
Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). Dans le plasma, la décroissance des concentrations de diclofénac est bi-phasique. Elle correspond à une phase rapide de distribution tissulaire et à une phase plus lente d'élimination. Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Le diclofénac passe en faible quantité dans le lait maternel[109].

Métabolisme :
Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie.
Les principales voies de métabolisation sont l'hydroxylation et la glycuroconjugaison. Les métabolites obtenus sont dénués d'activité pharmacologique.

Excrétion :

L'excrétion est à la fois urinaire et fécale. Moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Environ 60 % de la quantité administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines, le reste est éliminé dans les fèces.
La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé se situe autour de 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ml/minute.

Variations physiopathologiques :

La cinétique du diclofénac est linéaire dans l'intervalle de doses 25 à 150 mg. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés par l'âge.

III-2 Propriétés Physico-chimiques :

Le diclofénac sodique présente une monographie à la pharmacopée européenne 6ème édition[110]. C'est un puissant anti-inflammatoire non stéroïdien (**AINS**) parmi les plus utilisés[111].

Définition :

Le diclofénac sodique contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent du [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium, calculé par rapport à la substance desséchée.

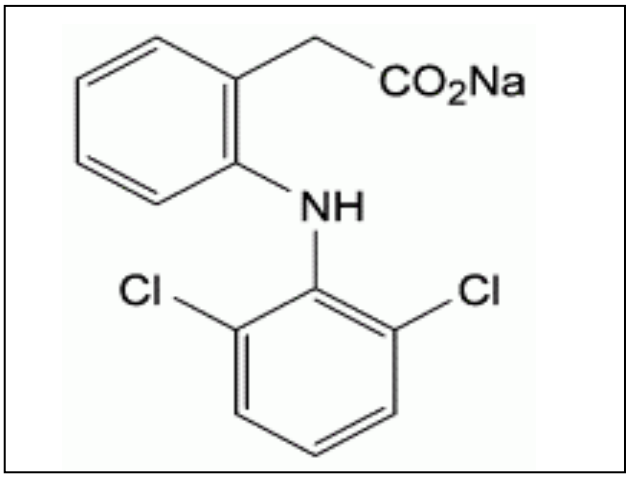


Figure 3-1
Formule développée du diclofenac sodique

Masse moléculaire : 318,13

Forme physique : Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique,

Point de fusion : 280°C,

pKa : 4

Polymorphisme :

Solubilité :

C'est une poudre assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'acétone.

Impuretés :

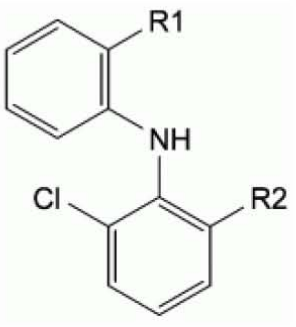
Selon la Pharmacopée Européenne, il existe cinq impuretés du diclofenac de sodium : A, B, C, D et E comme présenté ci-après la figure 3-2.

A)



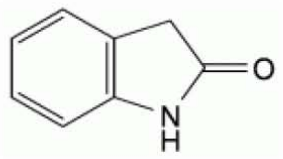
A.1-(2,6-dichlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one,

B, C, D)



B. R1 = CHO, R2 = Cl : 2-[(2,6-dichlorophényl)amino]benzaldéhyde,
C. R1 = CH_2OH, R2 = Cl : [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]méthanol,
D. R1 = CH_2-CO_2H, R2 = Br : acide 2-[2-[(2-bromo-6-chlorophényl)amino]phényl]acétique,

E)



E. 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

Figure 3-2
Impuretés du diclofenac de sodium selon la Pharmacopée Européenne.

PARTIE II
DONNEES PRATIQUES

IV
MATERIELS ET METHODES

IV MATERIELS ET METHODES

IV- 1 MATERIELS

IV-1-1 PRODUITS

IV-1-1-1 DICLOFENAC SODIQUE

Le diclofénac sodique est fourni par UNIPEX SA, Paris, France. Il contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 % du [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium, calculé par rapport à la substance desséchée. Sa masse moléculaire est de 318.1 et sa formule brute '$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$'. La figure ci-dessous représente la formule développée.

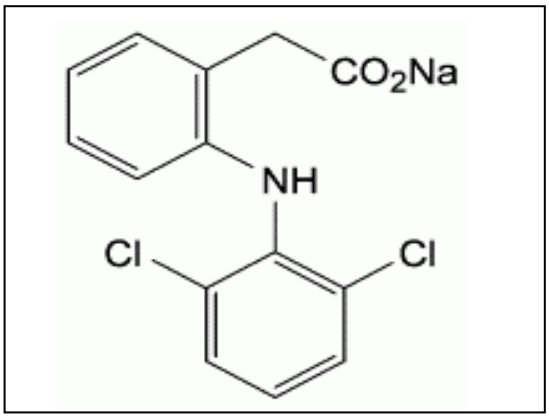


Figure 4-1
Formule développée du diclofénac sodique

CARACTÈRES:

Le diclofénac sodique présente une monographie à la pharmacopée européenne. Le tableau 4-1 ci-dessous, regroupe les résultats des essais des caractéristiques physico-chimiques réalisés par le fournisseur de la matière première.

Tableau 4-1
Caractéristiques du principe actif réalisé par le fournisseur de la matière première

DICLOFENAC DE SODIUM		
TESTS	**RESULTATS**	**SPESIFICATIONS**
SPECIFICATIONS PHARMACOPPEE		
Caractères	Poudre cristalline blanche, faiblement hygroscopique, fond 278.0 C avec décomposition	EP/BP
Solubilité	Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l 'alcool, peu soluble dans l'acétone	EP/BP
Identification A, D	Conforme	EP/BP
Identification B, C, D	Conforme	EP/BP
Aspect de la solution	Solution claire	EP/BP
Substances apparentées	Conforme	EP/BP
Métaux lourds	Moins de 10ppm	EP/BP
Perte à la dessiccation	0.15 %	EP/BP
Essai sur résidus sec	100.3 %	EP/BP
NORMES INTERNES		
Contenance en eau (KF)	0.2 %	Inférieur à 0.5 %
Densité vrac	0.55 g/l	0.35 à 0.80 g/l
Solvant résiduel	Conforme	Moins de 100ppm
ESSAI SUPLEMENTAIRE		
Taille des particules	Conforme	95 % < 30 µm

IV-1-1-2 AGENTS MATRICIELS

Dans notre travail nous avons utilisé un des polymères hydrophiles les plus utilisés pour la fabrication des matrices hydrophiles : un éther de cellulose, l' hydroxypropylméthylcellulose 'HYPROMELLOSE' Nous avons deux types de substitution l'HPMC de type 2910 (METOLOSE60SH) et l'HPMC de type 2208 (METOLOSE90SH). Pour le type 2910, un seule grade de viscosité le METOLOSE60SH4000F et pour le type 2208, trois grades de viscosités : METOLOSE90SH100SR, METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH15000SR. Ces différents METOLOSES sont fabriqués par ShinEtsu et fourni par SEPPIC.
Pour étudier le comportement de ces différents METOLOSES, on réalise différents mélanges avec les différents METOLOSES selon la formule : 99 % en METOLOSE + 1 % stéarate de magnésium, puis on fabrique les comprimés en utilisant 2 forces de compression différentes. Les résultats obtenus sont discutés en fonction de chaque METOLOSE.

IV-1-1-2-1 METOLOSE90SH4000SR

Le tableau 4-2, regroupe les caractéristiques physicochimiques du METOLOSE90SH4000SR lot N°6125251, déterminés par le fournisseur de la matière première.

Le Tableau 4-3, présente les résultats de la détermination des propriétés d'écoulement et du comportement au tassement du METOLOSE90SH4000SR.
Le METOLOSE90SH4000SR ne présente pas de bonnes propriétés d'écoulement, en raison de sa faible densité.

Pour l'étude du comportement à la compression, les résultats des contrôles pharmacotechniques des comprimés obtenus sont regroupés dans le tableau 4-4 ci-dessous. Pour une force de compression de l'ordre de 1400 DaN, la friabilité des comprimés est de 0.35 %, donc inférieure à la limite de 1%. Pour la dureté moyenne, elle est de 163 pour un indice de compression bas, ce qui est intéressant. Ces résultats semblent satisfaisants puisque quelle que soit la force testée (1400 DaN ou 2450 DaN), la friabilité est nettement inférieure à 1 %. De même, malgré un indice de compression relativement faible, la dureté des comprimés obtenus à 1400 DaN est élevée.

Tableau 4-2
Caractéristiques physicochimiques du METOLOSOSE90SH4000SR déterminés par le Fournisseur de la matière première

SPECIFICATIONS METOLOSE90SH4000SR			
TESTS	**RESULTATS**	**SPESIFICATIONS**	
Caractères	Poudre ou granulé blancs, blanc-jaune ou blanc gris, hygroscopique après dessiccation.		EP/USP
Solubilité	Se dissout dans l'eau froide, pratiquement insoluble l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène.		EP/USP
Identification A, B, C	Conforme		EP/USP
Identification D, E, F	Conforme		EP
Aspect de la solution	Conforme		EP
pH	6.3	5.5 – 8.0	EP
Métaux lourds	Conforme	< 10ppm	EP/USP
Perte à la dessiccation	3.1 %	< 5 %	EP/USP
Chlorures	Conforme	< 0.5 %	EP/USP
Viscosité apparente	4250 cP 3440 mPa.s	3000 – 5600 3000 - 5600	USP EP
Groupe méthoxy	23.2	22.0 - 24.0	EP / USP
Groupe hydroxypropoxy	9.4	8.0 – 12.0	EP / USP
Taille des particules	0.0	1 % > 150 µm	

Tableau 4-3 Détermination des propriétés d'écoulement et de tassement du METOLOSE90SH4000SR.

Produit	Ecoulement (sec)	Volume de tassement (ml)					
		V0	V10	V500	V10 – V500	V1250	V2500
METOLOSE90SH4000SR	Infini	272	262	220	42	216	214

Tableau 4-4 Contrôles pharmacotechniques des comprimés à base du METOLOSE90SH4000SR.

Force de compression (DaN)	P1 = 1398	P2 = 2458
Masse moyenne (mg)	479	482
Ecart type de masse	4,10	2,41
Friabilité (%)	0,35	0,31
Dureté moyenne (DaN)	163	190
Ecart type	8,01	9,59
Indice de compression	8,1	13

IV-1-1-2-2 METOLOSE60SH4000F

Le tableau 4-5, regroupe les tests des caractéristiques physico-chimiques du METOLOSE60SH4000F de type 2910, lot N°6112300, déterminés par le fournisseur de la matière première.

Tableau 4-5
Caractéristiques physicochimiques du METOLOSOSE60SH4000F déterminés par le Fournisseur de la matière première

SPECIFICATIONS METOLOSE60SH4000F			
TESTS	**RESULTATS**	**SPESIFICATIONS**	
Caractères	**Poudre ou granulé blancs, blanc-jaune ou blanc gris, hygroscopique après dessiccation.**		**EP/USP**
Solubilité	**Se dissout dans l'eau froide, pratiquement insoluble l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène.**		**EP/USP**
Identification A, B, C	**Conforme**		**EP/USP**
Identification D, E, F	**Conforme**		**EP**
Aspect de la solution	**Conforme**		**EP**
pH	**6.4**	**5.5 – 8.0**	**EP**
Métaux lourds	**Conforme**	**< 10ppm**	**EP/USP**
Perte à la dessiccation	**2.7 %**	**< 5 %**	**EP/USP**
Chlorures	**Conforme**	**< 0.5 %**	**EP/USP**
Viscosité apparente	**4740 cP 3600 mPa.s**	**3000 – 5600 2250 - 4200**	**USP EP**
Groupe méthoxy	**29.2**	**28.0 - 30.0**	**EP / USP**
Groupe hydroxypropoxy	**8.9**	**7.0 – 12.0**	**EP / USP**
Taille des particules	**0.0**	**1 % > 180 µm**	

Le Tableau 4-6, présente les résultats de la détermination des propriétés d'écoulement et du comportement au tassement du METOLOSE60SH4000F.
Ces résultats montrent que le METOLOSE60SH4000F ne présente pas de bonnes propriétés d'écoulement, ceci pouvant être attribué comme pour le 4000SR à sa faible densité.

Tableau 4-6
Détermination des propriétés d'écoulement et de tassement du METOLOSE60SH4000F.

Produit	Ecoulement (sec)	Volume de tassement (ml)					
		V0	V10	V500	V10 – V500	V1250	V2500
METOLOSE60SH4000F	Infini	260	238	197	41	195	193

Pour l'étude du comportement à la compression de cet excipient, à travers l'évaluation des résultats des contrôles pharmacotechniques des comprimés obtenus. Le tableau 4-7 ci-dessous, montre que les résultats sont médiocres contrairement à celles du 4000SR.
On peut noter que même pour une force de compression de l'ordre de 2000 DaN, les comprimés ont une friabilité à la limite de 1%, une dureté moyenne inférieure à 100 DaN, avec un indice de compression élevé.

Tableau 4-7
Contrôles pharmacotechniques des comprimés à base duMETOLOSE60SH4000F.

Force de compression (DaN)	P1 = 500	P2 = 800	P3 = 2000
Masse moyenne (mg)	517	518	516
Ecart type de masse	2,50	2,35	2,17
Friabilité (%)	4,7	2,3	1,1
Dureté moyenne (DaN)	47	70	97
Ecart type	3,87	3,24	4,64
Indice de compression	10,6	11,4	20,6

IV-1-1-2-3 METOLOSE90SH100SR

Le tableau 4-8, regroupe les tests des caractéristiques physico-chimiques du METOLOSE90SH100SR de type 2208, lot N°6035254, déterminés par le fournisseur de la matière première.

Tableau 4-8
Caractéristiques physicochimiques du METOLOSOSE90SH100SR déterminés par le fournisseur de la matière première :

SPECIFICATIONS METOLOSE90SH100SR			
TESTS	**RESULTATS**	**SPESIFICATIONS**	
Caractères	Poudre ou granulé blancs, blanc-jaune ou blanc gris, hygroscopique après dessiccation.		EP/USP
Solubilité	Se dissout dans l'eau froide, pratiquement insoluble l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène.		EP/USP
Identification A, B, C	Conforme		EP/USP
Identification D, E, F	Conforme		EP
Aspect de la solution	Conforme		EP
pH	7.0	5.5 – 8.0	EP
Métaux lourds	Conforme	< 10ppm	EP/USP
Perte à la dessiccation	1.8 %	< 5 %	EP/USP
Chlorures	Conforme	< 0.5 %	EP/USP
Viscosité apparente	94.9 cP 103 mPa.s	80 – 120 75 - 140	USP EP
Groupe méthoxy	22.6	28.0 - 30.0	EP / USP
Groupe hydroxypropoxy	9.6	7.0 – 12.0	EP / USP
Taille des particules	0.0	1 % > 150 µm	

Les résultats des tests d'écoulement et du comportement au tassement du METOLOSE90SH100SR sont regroupés dans le tableau 4-9.
Les résultats correspondants ne sont pas acceptables, et donc le METOLOSE90SH100SR, comme les deux précédents, ne présente pas de bonnes propriétés d'écoulement en raison de sa faible densité.

Tableau 4-9
Détermination des propriétés d'écoulement et de tassement du METOLOSE90SH100SR.

Produit	Ecoulement (sec)	Volume de tassement (ml)					
		V0	V10	V500	V10 – V500	V1250	V2500
METOLOSE90SH100SR	Infini	250	226	191	35	189	188

La fabrication des comprimés est réalisée à trois forces différentes de compressions P1, P2 et P3.

Le tableau 4-10 ci-après regroupe les résultats des contrôles pharmacotechniques réalisés sur les comprimés obtenus correspondant aux trois forces de compression.

Tableau 4-10
Contrôles pharmacotechniques des comprimés à base du METOLOSE90SH100SR.

Force de compression (DaN)	P1 = 542	P2 = 925	P3 = 1412
Masse moyenne (mg)	438	440	441
Ecart type de masse	1,96	1,73	2,41
Friabilité (%)	3,41	1,13	0,59
Dureté moyenne (DaN)	52	95	118
Ecart type	3,7	4,9	5,5
Indice de compression	10,4	9,7	12

Ces résultats montrent que les valeurs de friabilité sont acceptables pour une force de compression de l'ordre de 1412 mais restent élevés par rapport aux résultats obtenus avec le METOLOSE 4000SR avec la même force de compression (de l'ordre de 1400 DaN).
En effet, la comparaison des résultats de friabilité, de dureté et d'indice de compression montre que les résultats sont meilleurs pour les comprimés à base du 4000SR par rapport à ceux à base de 100SR, comme on le voit dans la comparaison suivante entre les différents correspondant résultats aux deux METOLOSES :

METOLOSES	Force de compression (DaN)	Friabilité (%)	Dureté (DaN)	Indice de compression
METOLOSE90SH100SR	1412	0.59	118	12
METOLOSE90SH4000SR	1398	0.35	163	8.01

IV-1-1-2-4 METOLOSE90SH15000SR

Le tableau 4-11, regroupe les résultats des caractéristiques physico-chimiques du METOLOSE90SH15000SR de type 2208, lot N°6055368, déterminés par le fournisseur de la matière première.

Tableau 4-11
Caractéristiques physicochimiques du METOLOSOSE90SH15000SR déterminés par le Fournisseur de la matière première

SPECIFICATIONS METOLOSE90SH15000SR			
TESTS	**RESULTATS**	**SPESIFICATIONS**	
Caractères	**Poudre ou granulé blancs, blanc-jaune ou blanc gris, hygroscopique après dessiccation.**		**EP/USP**
Solubilité	**Se dissout dans l'eau froide, pratiquement insoluble l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène.**		**EP/USP**
Identification A, B, C	**Conforme**		**EP/USP**
Identification D, E, F	**Conforme**		**EP**
Aspect de la solution	**Conforme**		**EP**
pH	**6.0**	**5.5 – 8.0**	**EP**
Métaux lourds	**Conforme**	**< 10ppm**	**EP/USP**
Perte à la dessiccation	**3.5 %**	**< 5 %**	**EP/USP**
Chlorures	**Conforme**	**< 0.5 %**	**EP/USP**
Viscosité apparente	**13300 cP 6980 mPa.S**	**12250 – 21000**	**USP EP**
Groupe méthoxy	**23.0**	**22.0 – 24.0**	**EP / USP**
Groupe hydroxypropoxy	**9.6**	**8.0 – 12.0**	**EP / USP**
% des particules ayant une taille supérieur à 150 µm	**0.0**	**5.0 max**	

Le tableau 4-12 ci-dessous regroupe les résultats des essais d'écoulement et du comportement au tassement correspondant au METOLOSE90SH15000SR. On peut faire, la même observation que pour les précédents : il ne présente pas de bonnes propriétés d'écoulement en raison de sa faible densité.

Tableau 4-12
Détermination des propriétés d'écoulement et de tassement du METOLOSE90SH15000SR.

Produit	Ecoulement (sec)	Volume de tassement (ml)					
		V0	V10	V500	V10 – V500	V1250	V2500
METOLOSE90SH15000SR	Infini	265	248	212	36	209	205

La fabrication des comprimés est réalisée à différentes forces de compressions P1, P2 et P3. Les résultats des contrôles pharmacotechniques des comprimés sont résumés dans le tableau ci-dessous. Les résultats sont meilleurs, pour une force de compression de 843 DaN, on note de bons résultats de friabilité et de dureté avec un indice de compression faible ce qui dénote un meilleur comportement à la compression.

Tableau 4-13
Contrôles pharmacotechniques des comprimés à base du METOLOSE90SH15000SR.

Force de compression (DaN)	P1 = 449	P2 = 843	P3 = 1646
Masse moyenne (mg)	466	402	401
Ecart type de masse	3,2	2,1	2,1
Friabilité (%)	1,05	0,40	0,27
Dureté moyenne (DaN)	99	138	196
Ecart type	7,5	10,7	10,1
Indice de compression	4,5	6,1	8,4

La figure 4-2 ci-après, montre la représentation graphique des résultats des essais de résistance à la rupture (dureté) correspondant aux différents types de METOLOSES.
On constate que les résultats des duretés sont plus élevés pour les METOLOSES 15000SR et 4000SR. La représentation en 3D, montre plus clairement, les différences des résultats : les résultats sont meilleurs pour le 15000SR et 4000SR, moins bonnes pour le 100SR et médiocres pour le 4000F.

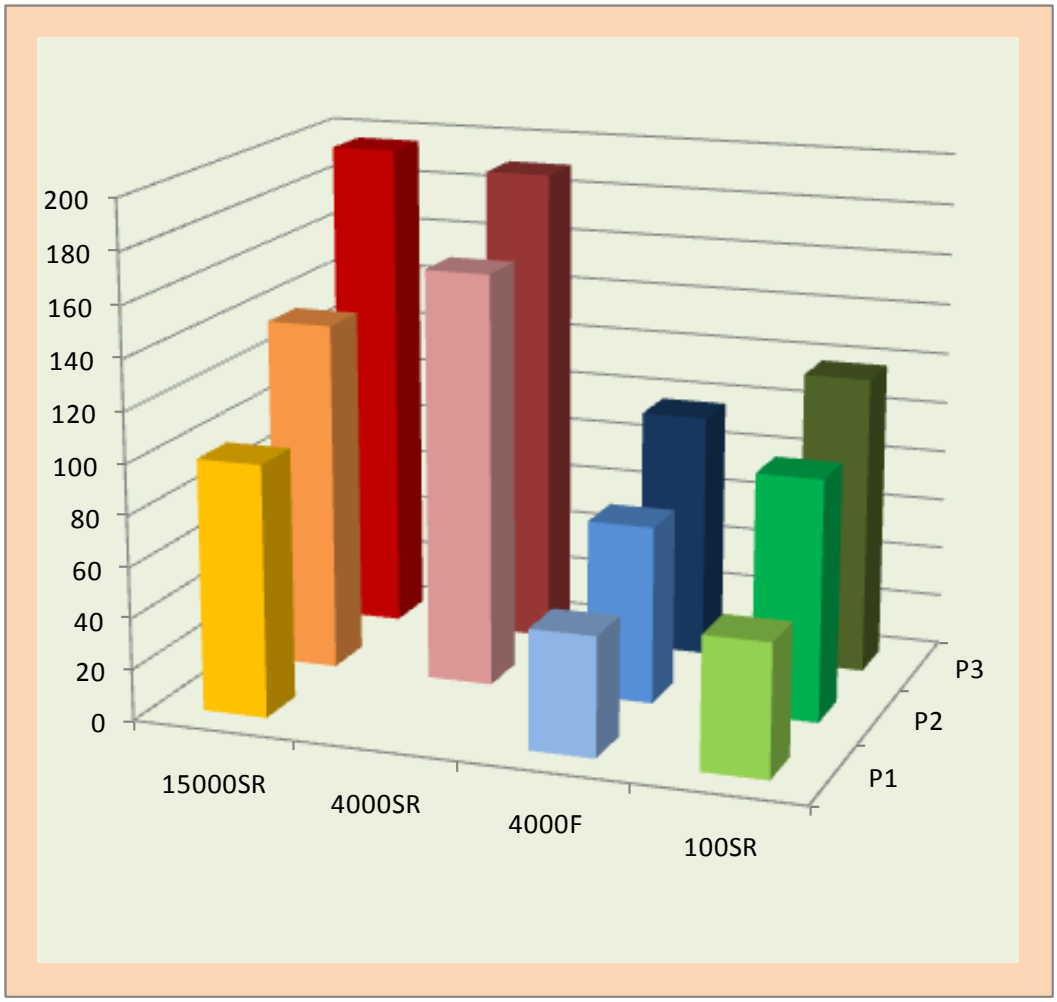


Figure 4-2
Représentation graphique des résultats des duretés correspondant aux différents types de METOLOSES.

IV-1-1-3 DILUANTS

IV-1-1-3-1 MICROCEL

Le MICROCEL ou cellulose microcristalline est un diluant insoluble dans l'eau, selon la Pharmacopée Européenne, c'est une poudre blanche ou sensiblement blanche, de granulométrie variable. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre, dans le toluène, dans les acides dilués et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50g/l.
C'est une cellulose purifiée, partiellement dépolymérisée, préparée par traitement avec des acides minéraux de l'alpha-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir de matière végétale fibreuse.

Le degré de polymérisation est au maximum de 350.

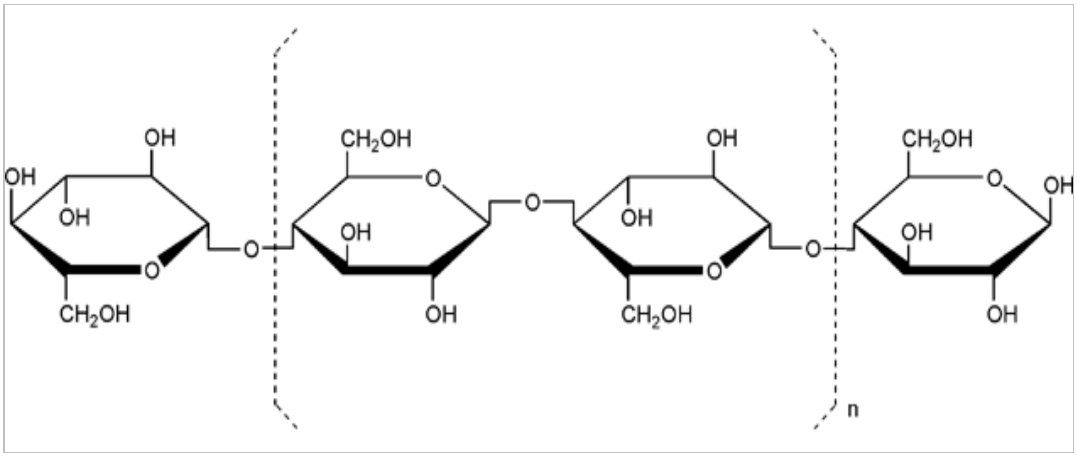


Figure 4-3
Schéma représentant la structure moléculaire de la cellulose microcristalline (MICROCEL).

Nous avons réalisé des essais pour tester le comportement du MICROCEL seul. Pour cela, nous avons réalisé un mélange composé de 99 % MICROCEL et 1 % stéarate de magnésium.

Les tableaux 4-14 et 4-15 regroupent respectivement les caractéristiques physicochimiques du MICROCEL déterminées par le fournisseur de la matière première et les résultats des essais d'écoulement et de tassement.

Tableau 4-14
Caractéristiques physicochimiques du MICROCEL déterminés par le fournisseur de la matière première

SPECIFICATIONS MICROCEL (Cellulose microcristalline)			
TESTS	**RESULTATS**	**SPESIFICATIONS**	
Caractères	Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse		EP/USP
Solubilité	Conforme		EP
Identification A	Conforme		EP/USP/NF
Identification B (degré de polymérisation)	319	< 350	EP/USP/NF
Aspect de la solution	Conforme		
pH	6.0	5.0 – 7.0	EP/USP/NF
Métaux lourds	Conforme	< 10ppm	EP/USP/NF
Perte à la dessiccation	3.9 %	< 7 %	EP/USP/NF
Cendres sulfuriques	0.04	0.05	EP/USP/NF
Substances solubles dans l'eau	0.14 %	< 0.24 %	EP/USP/NF
Conductivité (microsiemens)	65	< 75	EP/USP/NF
Densité vrac (g/cm3)	0.32	0.28 à 0.33	USP/NF
Taille des particules	0.0 60.8	8% > 250 µm 45.0 % > 74 µm	

Tableau 4-15
Détermination des propriétés d'écoulement et de tassement du MICROCEL.

Produit	Ecoulement (sec)	Volume de tassement (ml)					
		V0	V10	V500	V10 – V500	V1250	V2500
MICROCEL (cellulose-microcristalline)	16	210	186	170	16	167	167

IV-1-1-3-2 LACTOSE

Le lactose est un sucre présent dans le lait ; c'est un disaccharide composé d'une molécule de glucose et d'une molécule de galactose reliées entre elles par une liaison glycosidiques. Il a été retiré du petit lait pour la première fois, en 1616, par Fabrizio BARTOLETTI. Les différents laits en contiennent de 20 à 80%.

Le lactose se présente sous forme d'une poudre cristalline de saveur légèrement sucrée. Selon la Pharmacopée Européenne 6ème édition, le lactose est défini comme étant une poudre blanche ou sensiblement blanche, facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

A la Pharmacopée Européenne 2010, on distingue deux monographies pour le lactose, le lactose anhydre et le lactose mono-hydraté comme le montre la figure 4-4 ci-dessous.

Le lactose anhydre de formule chimique $C_{12}H_{22}O_{11}$ et de poids moléculaire 342.30 qui peut se trouver sous les deux formes alpha et beta.

Le lactose mono-hydraté de formule chimique $C_{12}H_{22}O_{11}.H_20$ et de poids moléculaire 360.31 qui existe sous la forme alpha.

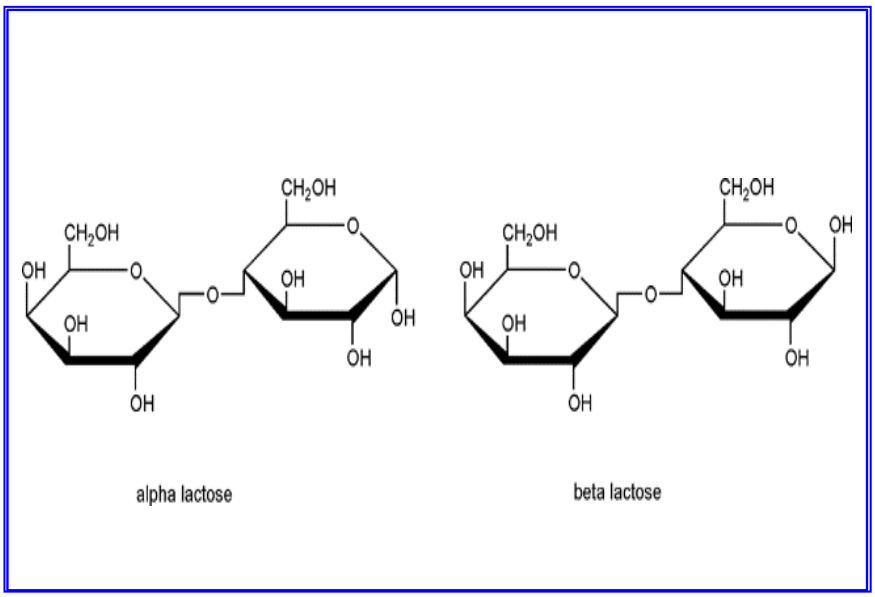


Figure 4-4
Schéma représentant la structure moléculaire du lactose.

Le lactose est un des excipients les plus utilisés en compression. Il existe sous de très nombreuses variétés répondant à la même formule chimique mais possédant des caractéristiques physiques et technologiques différentes

Tableau 4-16
Caractéristiques physicochimiques du Lactose déterminés par le fournisseur de la matière première

SPECIFICATIONS LACTOSE			
TESTS	**RESULTATS**	**SPESIFICATIONS**	
Caractères	**Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse**		**EP/USP**
Solubilité	**Conforme**		**EP**
Identification A, B, C	**Conforme**		**EP/USP/NF**
Pouvoir rotatoire spécifique	**+ 54.7 Degrés**	**54.4 – 55.9 Degrés**	**EP/USP/NF**
Aspect de la solution	**Conforme**	**Limpide**	**EP**
Métaux lourds	**Conforme**	**< 5ppm**	**EP/USP/NF**
Perte à la dessiccation	**0.6 %**	**< 1 %**	**EP/USP/NF**
Cendres sulfuriques	**Conforme**	**< 0.1 %**	**EP/USP/NF**
Eau	**4.8 %**	**4.5 à 5.5 %**	**EP/USP/NF**
Contamination microbienne	**Conforme**	**10^2 UFC/g Absence d'*Escherichia coli*.**	**EP**

Les caractéristiques granulométriques selon le fournisseur sont les suivantes :

Caractéristiques	Valeur moyenne
> 250 microns	0.5 – 1.5%
> 105 microns	25.0 – 65.0%
< 74 microns	15.0 – 45.0%

IV-1-1-4 LES LUBRIFIANTS :

Dans notre travail nous avons utilisés le trio classique de lubrifiant pour compression directe notamment le talc, AEROSIL et stéarate de magnésium.

IV-1-2 APPAREILLAGES

- Balance de précision PRECISA 310M,
- Mélange TURBULA,
- Appareil de tassement,
- Appareil pour test d'écoulement,
- Thermo-balance à infrarouge,
- Presse alternative KORCH instrumentée,
- Appareil de détermination de la friabilité PTF E PHARMA TEST,
- Appareil de détermination de la dureté PTB311 PHARMA TEST,
- Appareil de l'essai désagrégation
- Appareil de dissolution PTWS-12

IV-2 METHODES

La forme étudiée est un comprimé à libération prolongée de type matrice hydrophile, avec comme principe actif un anti-inflammatoire non stéroïdien, le Diclofenac de sodium.
L'agent matriciel est l'hydroxypropylméthylcellulose (METOLOSE), différents types de METOLOSES sont étudiées (METOLOSE90SH4000SR, METOLOSE60SH4000F, METOLOSE90SH100SR et METOLOSE90SH15000SR), parmi lesquelles on distingue deux types de substitutions le 60SH et le 90SH. Ce dernier type est étudié avec trois grades de viscosités 100, 4000 et 15000.
Deux diluants différents sont testés, la cellulose microcristalline (MICROCEL) et/ou le lactose FASTFLO (excipient hydrophile). Le talc et la silice colloïdale (AEROSIL 200) sont utilisés comme lubrifiants d'écoulement. Le stéarate de magnésium est utilisé comme lubrifiant antifriction.

IV-2-1 Préparation des comprimés :

Les comprimés matriciels sont fabriqués par compression directe du mélange de poudre constitué de la substance active, de l'agent matriciel et des autres adjuvants de compression.
Pour cela, on réalise des lots de 100 grammes selon la composition suivante :

FORMULE :

- Diclofenac de sodium 20 %
- hydroxypropylméthycellulose x %
- Diluant y %
- Talc 2 %
- Silice colloïdale 0.5 %
- Stéarate de Mg 1 %

On effectue les opérations dans les mêmes conditions en suivant les mêmes étapes de préparation pour les différents lots:

Préparation du mélange de poudre :

On pèse séparément les quantités respectives des différents constituants du mélange : substance active diclofénac, diluant (MICROCEL, lactose), agent matriciel (HPMC) et des adjuvants de compression talc et silice colloïdale comme lubrifiants d'écoulement et stéarate de magnésium comme lubrifiant de compression. Puis on effectue les mélanges Ainsi :

1 Dans un récipient, on met 20 grammes du Diclofénac de sodium, les quantités respectives de l'agent matriciel et de diluant puis on mélange dans un mélangeur TURBULA pendant 10 minutes ;

2 On ajoute 2 grammes de talc et 0.5 grammes de silice colloïdale, puis on mélange dans le mélangeur TURBULA pendant 2 minutes,

3 On ajoute 1g de stéarate de magnésium et on mélange mélangeur TURBULA pendant 2 minutes.

Préparation des comprimés par compression en utilisant une machine à comprimer alternative KORCH instrumentée. Le protocole est le suivant :

1. introduction du mélange médicamenteux dans la trémie ;

2. réglage de la masse des comprimés en ajustant la position du poinçon inférieur et pesée des comprimés ;

3. réglage du zéro de la position des forces nulles ;

4. réglage de la force de compression qui dépend de la course du poinçon supérieur en ajustant sa position et faisant un cycle de compression pour enregistrer la force ;

5. détermination de la résistance à la rupture (dureté), en considérant comme valeur minimale 100 N correspondant à une dureté suffisante;

6. compression avec une première force de compression P1 allant de 1000 à 1200 DaN, les mesures sont effectués sur dix comprimés, donc les résultats enregistrés correspondent à des moyennes de dix valeurs ;

7. compression avec une deuxième force de compression P2 allant de 1800 à 2000 DaN en suivant les mêmes étapes.

IV-2-2 Contrôles des comprimes.

IV-2-2-1 Contrôles pharmacotechniques :

IV-2-2-1-1 Ecoulement :

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 dernière édition (EP 6 2010). On considère comme bon écoulement, un temps inférieur ou égal à 10 secondes.

IV-2-2-1-2 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 6ème édition.

IV-2-2-1-3 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.

IV-2-2-1-4 Uniformité de masse :

L'essai est réalisé sur dix comprimés. On les pèse individuellement et on détermine la masse moyenne et l'écart type. La pharmacopée européenne donne les spécifications en fonction de la masse du comprimé comme le montre le tableau 4-17 ci-dessous.

Tableau 4-17
Ecarts limites en fonction de la masse des comprimés :

Masse moyenne	Ecarts limites
m < ou = à 80 mg	10 %
80 mg < m < 250 mg	7.5 %
M > ou = à 250 mg	5 %

IV-2-2-1-5 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 dernière édition. La perte en masse doit être inférieure à 1%.

IV-2-2-1-6 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 6eme édition.

IV-2-2-1-7 Indice de compression :

L'indice de compression (IC) est défini par le rapport de la force de compression (F) et de la dureté (D) :

IC = F/D

La force de compression (F) est la force moyenne établie sur la base de dix résultats des forces enregistrées lors de la fabrication des comprimés.

La dureté (D) est la dureté moyenne déterminée sur la base de dix résultats des duretés déterminées sur dix comprimés.

L’indice de compression permet de rendre compte des propriétés de compression des différentes formulations et ainsi de pouvoir les comparer en s’affranchissant des variabilités de la force de compression. Plus sa valeur est faible, meilleur est l'essai.

IV-2-2-1-8 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 comprimes selon la monographie de la Pharmacopée Européenne 6ème édition. Pour l’essai, on place dans chaque tube un comprime puis un disque, on met en marche le dispositif et on observe le comportement des comprimés en fonction du temps. Le but est de juger de la résistance à la désagrégation des matrices, étant par définition des comprimés qui ne se désagrègent pas.

IV-2-2-2 Essai de dissolution :

L'essai de dissolution trouve son importance dans le contrôle d'une formulation mais aussi pour expliquer son comportement. Il est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude d'une forme galénique à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elle contient. Il permet ainsi la validation des choix à faire à différents stades de développement de la forme médicamenteuse.

En pré-formulation, il sera question d'étudier les différents paramètres pour préparer la formulation.
En formulation, ce sont les études comparatives des résultats de dissolution qui permettent de faire les différents choix, d'abord par l'étude du screening dont l'objectif est d'étudier les différents facteurs ayant un impact sur la formulation et puis ensuite par l'étude d'optimisation de la formulation dont l'objectif est de déterminer la surface de réponse optimale.

IV-2-2-2-1 Choix de l'appareil de dissolution :

L'essai de dissolution est réalisé avec un dissolutest à palettes tournantes décrit dans la Pharmacopée Européenne 6ème édition. Dans notre cas, il s'agit de comprimés qui gonflent et se gélifient au contact du milieu. Afin de pouvoir les manipuler après le test, l'appareil retenu est l'appareil de dissolution à palettes tournantes.
Au cours de l'essai, lorsque le comprimé commence à gélifier, il a en général tendance à se coller au fond du récipient. Pour éviter cela, lors de certains essais, on utilise un dispositif approprié (une hélice) comme support pour le comprimé.
Dans notre cas, pour pouvoir manipuler le comprimé matriciel après le test sans le déformer, on a réalisé l'essai sans support.

L'appareil utilisé est à 12 postes. Un poste supplémentaire est prévu pour conserver dans les conditions de l'essai le milieu de dissolution.

IV-2-2-2-2 Choix du milieu de dissolution :

Le profil de solubilité du diclofenac sodique en fonction du pH à 25°C est représenté dans la figure 4-5 [112]. Ce profil montre que le diclofenac est insoluble à pH acide et soluble à pH basique ou neutre avec une solubilité accrue lorsque le pH augmente.

Figure 4-5
Profil de solubilité du diclofenac sodique en fonction du pH ou a et b représente respectivement en acide libre et en sel, selon M. T. LEDWIDGE [112]

Nous avons déterminé la solubilité du diclofénac sodique dans différentes conditions : eau purifiée à 21°C, tampon phosphate pH 6,8 et solution HCl à pH 1,5.
Pour dissoudre 10 mg de diclofénac sodique il faut :

- 25.4ml d'eau purifiée à 21°C,
- 31.3 ml de tampon phosphate (pH 6.8),
- plus de1000 ml d'HCl (pH 1.5) et il reste encore des particules insolubles.

La détermination de solubilité dans l'eau purifiée à 37°C montre qu'il faut au moins 76.8 g donc 76.8 ml d'eau purifiée pour solubiliser 100 mg de diclofenac de sodium correspondant au dosage du comprimé.

Ce volume correspond à moins de 10% du volume du milieu de dissolution (900 ml) ce qui assure les conditions SINK. En effet, selon certains auteurs [113] la concentration à saturation doit être 5 à 10 plus élevée que la concentration en solution en API [114] ou encore 3 à 5 fois [113] pour assurer les conditions SINK.

L'essai est réalisé dans un bain maintenu à 37°$\pm$1°C, les conditions doivent être réunies pour éviter l'évaporation du milieu.

Pour les formes à libérations prolongées, l'essai dure plus longtemps. Pour cela on doit tenir compte et évaluer l'évaporation, prendre en compte ce facteur et faire les corrections nécessaires.

A cet effet, à la fin de chaque essai, on mesure le volume du milieu de dissolution dans les bols et on évalue la différence par rapport à 900 ml, correspondant à l'évaporation du milieu. Cette différence sera prise en compte lors des calculs des concentrations.

IV-2-2-2-3 Protocole de prélèvement :

Selon la FDA (Food and Drug Administration), le protocole de prélèvement des formes à libération prolongée demande à effectuer trois prélèvements au début à 1H, 2H et 4H pour mettre en évidence le cas où il y aurait une libération prématurée du principe actif (dose dumping, burst effect) et ensuite un prélèvement tous les deux heures.

Selon l'USP30, pour les formes à libération soutenus, trois temps sont à préciser, un premier temps à 1 heure, à 2 heures, un temps intermédiaire, et puis un temps au moment ou la dissolution sera complète.
Concernant notre travail, le protocole retenu comporte deux parties : une première partie regroupe plusieurs prélèvements au début à 20, 40, 60, 120, 240 minutes qui vont définir l'évolution du profil de la courbe au départ puis une deuxième partie, regroupant des prélèvements supplémentaires et espacés pour représenter le profil de libération.
A chaque temps, sont prélevés 5ml de solution, qui seront remplacés par le milieu de dissolution retenu.
Donc on assiste à une dilution du milieu de dissolution suite aux prélèvements, qui doit être prise en compte dans les calculs.

IV-2-2-2-4 Vérifications de la longueur d'onde et linéarité :

Le dosage du principe actif est réalisé par UV à 276nm. On effectue d'abord une vérification du maximum d'absorption en effectuant un balayage sur une plage de longueurs d'onde allant de 190 à 350 nm. Le maximum d'absorption défini pour le diclofenac sodique est de 276 nm en accord avec S. A. BRAVO et al [29]
L'étude de la linéarité est réalisée sur différentes solutions à différentes concentrations en Diclofenac sodique,

On dissout 100 mg dans 200 ml, puis on fait une dilution au $1/10^{ème}$; à partir de cette solution mère on prépare une série de dilutions et on détermine les densités optiques correspondantes.
La représentation graphique à partir des résultats obtenus et le tracé de la courbe de tendance donne une droite, avec un coefficient de corrélation de 0.9989, ce qui définit un domaine de linéarité correct pour des DO comprises entre 0 et 1.55.
Pour des DO plus élevées, on doit réaliser des dilutions pour obtenir des résultats fiables.

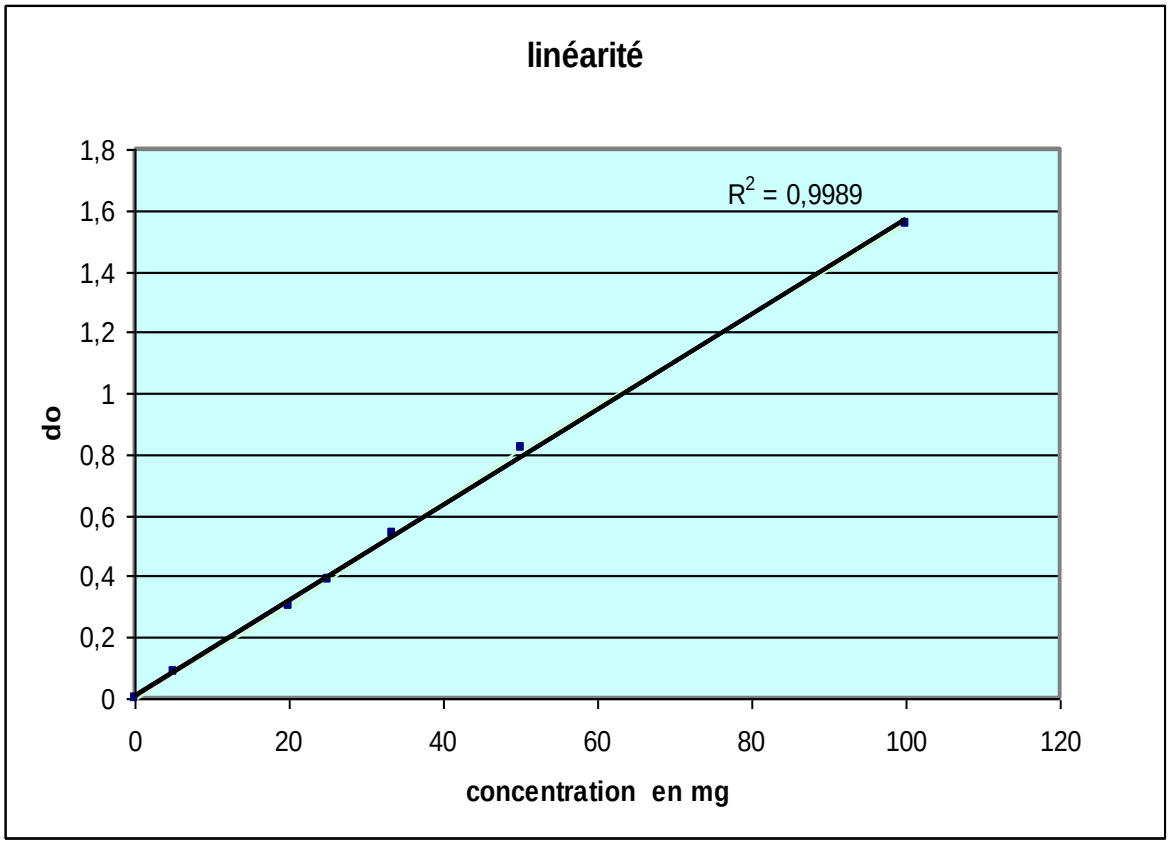


Figure 4-6
Courbe représentant la linéarité des résultats obtenus

IV-2-2-2-4 Courbes d'étalonnage :

On dissout 100 mg de Diclofenac sodique dans 200 ml, puis on réalise une dilution au dixième, puis on réalise des solutions correspondant à 10, 16, 20, 24 mg par 100 ml, et on mesure les densités optiques respectives à 276 nm. Les mesures sont faites avec trois lectures de chaque échantillon.

Les résultats obtenus montrent un bon coefficient de corrélation, cette courbe d'étalonnage sera utilisée pour les calculs dans les essais ultérieurs.
Le coefficient de corrélation = 0.9998

L’équation de la droite est sous la forme Y = a X + b

$$Y = 0.0318.X - 0.0005$$

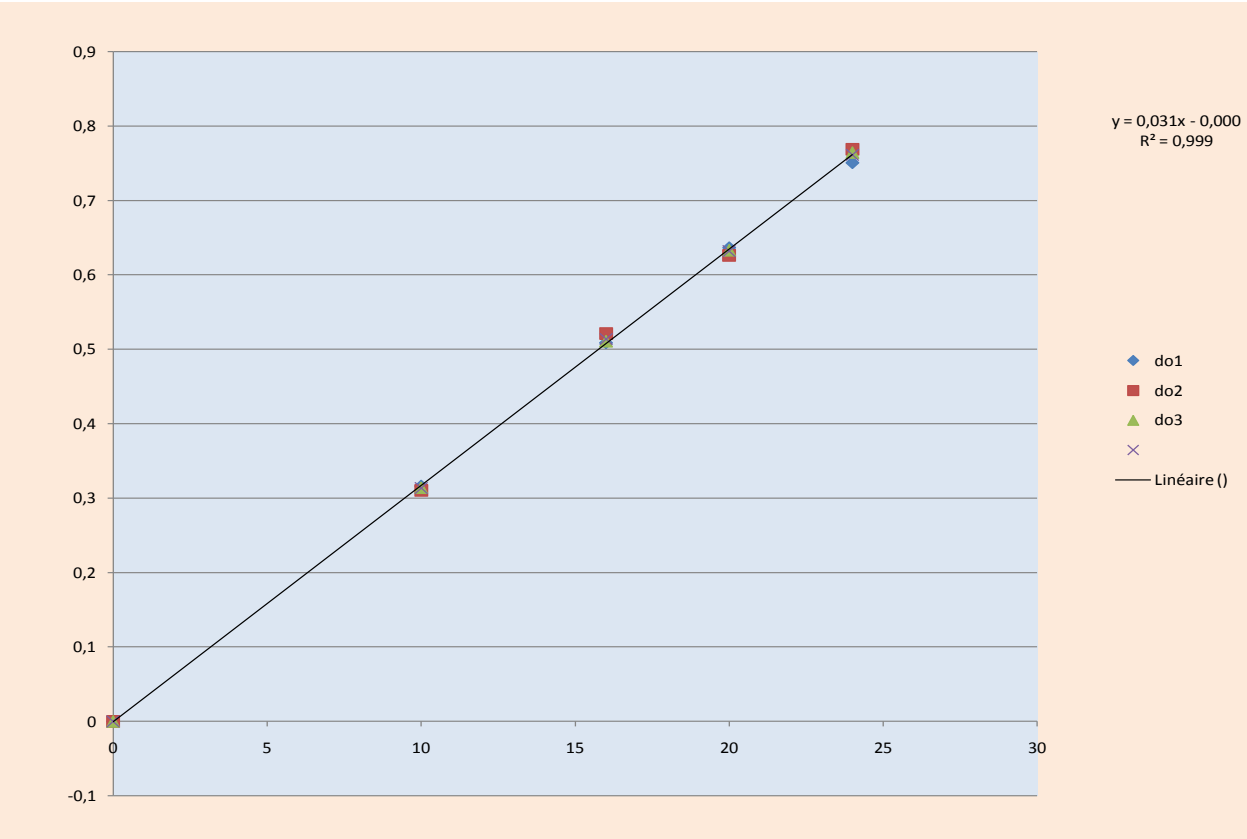


Figure 4-7
Courbe d’étalonnage du dosage du diclofenac sodique par spectrophotométrie UV à 276nm

IV-2-2-2-6 Facteurs de différence et de similarité f1 et f2 :

Les facteurs de différence f1 et de similarité f2 représentent un moyen simple de comparaison des profils de dissolution. Ils font partie des méthodes modèles indépendantes adoptées par la FDA et l'EMEA comme critère de similarité *in-vitro* entre deux profils de dissolution. Leurs détermination est donné par la méthode de Moore et Flanner [115] dont les formules de calcul décrites ci-dessous donnent des indices mathématiques de comparaison f1 et f2 :

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

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

Avec :

- n, nombre de points de prélèvements ;
- Rt, dissolution au temps t de la référence ;
- Tt, dissolution au temps t de la forme à tester

Pour que deux profils puissent être considérés comme similaires les valeurs de ces indices doivent être respectivement pour le facteur de similarité f2, compris entre 50 et 100 et pour le facteur de différence f1, compris entre 0 et 15.
Pour le facteur de similarité f2, on peut noter qu'en fonction sa valeur, qu'elle soit plus ou moins proche de 100, on remarque comme présenté dans le tableau 4-18 ci-après en accord avec [115, 116], qu'on peut départager les résultats qui sont conformes aux exigences donc supérieur à 50, correspondant à des indices de f2 ayant des différences entre les distances moyennes en tous points entre les deux profils de dissolution. Ce qui peut être intéressant dans la recherche de l'optimum.

Tableau 4-18
Limites de f2 en fonction des différences moyennes des distances en tous points entre deux profils de dissolution :

	2 %	5 %	10 %	15 %	20 %
Limites de f2	83	65	50	41	36

IV-2-2-2-7 Influence de la vitesse de rotation des palettes :

L'étude de la dissolution du principe actif peut être réalisée en utilisant différentes vitesses de rotation des pales. La vitesse utilisée peut modifier les profils de dissolution obtenus.
Les appareils de dissolution peuvent fonctionner à différentes vitesses d'agitation du dispositif.
L'essai est réalisé sur un même lot de comprimés ; la variable est la vitesse d'agitation des palettes, qui est fixée à trois niveaux de vitesse : 50rpm, 100rpm et 150rpm.

Les résultats de dissolution correspondant aux trois vitesses de rotation des palettes sont récapitulés dans le tableau 4-19 ci-après :

Tableau 4-19
Pourcentages dissous cumulés des essais de dissolution du même lot de comprimés. (Influence de la vitesse d'agitation des palettes)

Temps (min)	50rpm	100rpm	150rpm
0	0	0	0
25	10,6	11,6	11,5
40	14,1	15,8	15,7
60	19,7	22,1	20,5
240	43,2	48,4	52,1
360	56,3	62,7	63,8
480	68,4	74,4	76,2
660	82	90,4	92

Les résultats obtenus à 100rpm et 150rpm sont très proches.
La représentation graphique des résultats de dissolution en fonction de la vitesse d'agitation des palettes est donnée sur la figure 4-8 qui montre que les courbes à 100rpm et 150rpm sont quasiment superposables ce qui peut être en faveur de l'une des deux.

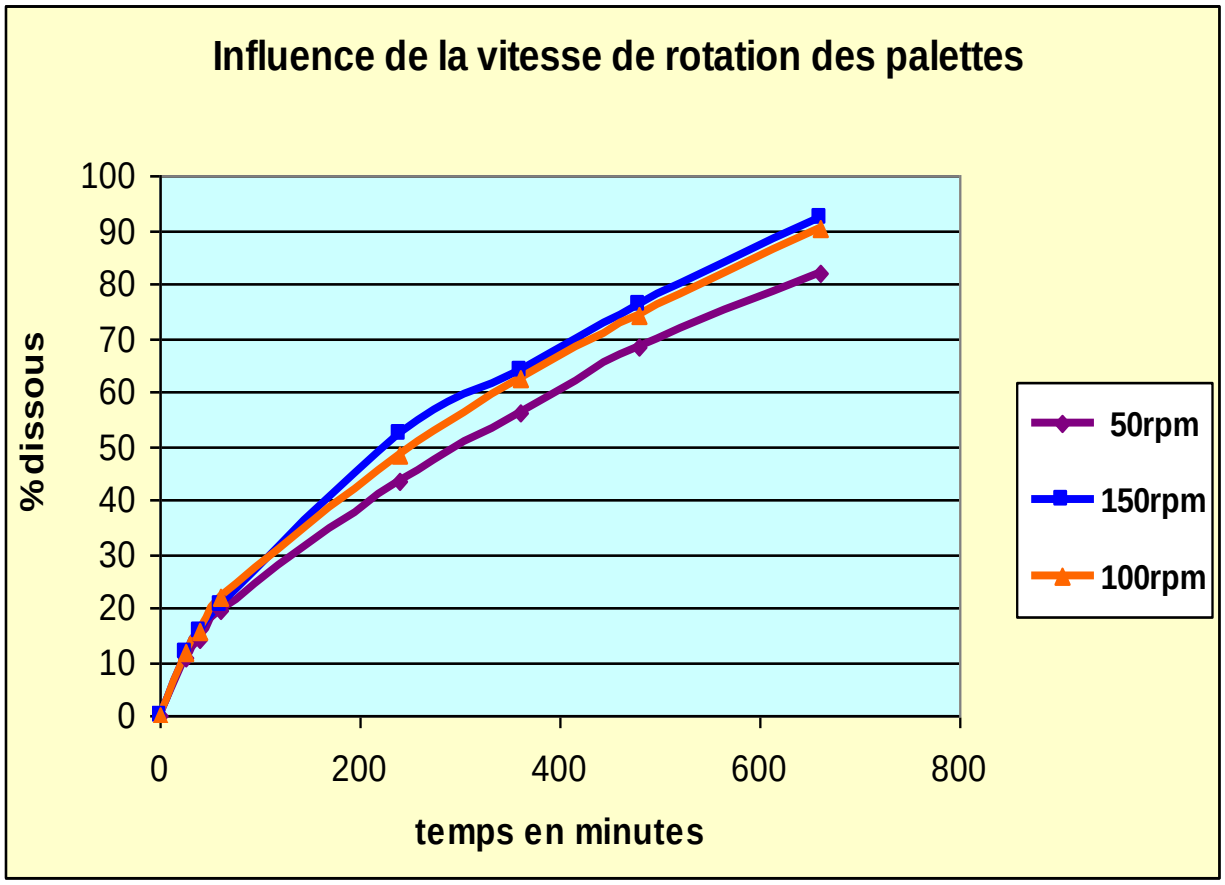


Figure 4-8
Influence de la vitesse de rotation des palettes sur la vitesse de dissolution : essai réalisé avec la même formule de comprimés 'formule 4JP1'.

L'analyse des résultats de dissolution en se basant sur la détermination des valeurs des facteurs de similarités f2 et de différences f1 correspondant à la comparaison des profils de dissolution point par point et récapitulées dans le tableau 4-20 ci-après ne montre pas de différences significatives entre les trois vitesses d'agitation, en effet, les résultats sont supérieur à 50 pour f2 et inférieur à 15 pour f1.

La comparaison des profils de dissolution aux différentes vitesses de rotation des palettes, montre que la comparaison 50rpm/100rpm et 50rpm/150rpm présente des valeurs de f2 avec une différence de distance moyenne en tous points comprise entre 5 à 10 % en accord avec le tableau 4-18. Par contre la comparaison 100rpm/150rpm présente une valeur de f2 avec une différence moyenne de distance en tous points entre les deux profils comprise entre 2 et 5%. Donc on peut noter qu'il ya moins de différences entre les profils à 100rpm et 150rpm.
Comme à 150rpm, certains comprimés sont entraînés avec l'agitation des palettes car cette vitesse est plus intense. On retient alors la vitesse de la rotation des palettes à 100rpm.

Tableau 4-20
Comparaison des profils de dissolution en fonction de la vitesse d'agitation des palettes : détermination des facteurs de similarité f2 et de différence f1.

Vitesse d'agitation des palettes		50rpm	100rpm	150rpm
50rpm	f1		10.6	12.9
	f2		62.5	57.3
100rpm	f1	9.6		3.2
	f2	62.5		82.8
150rpm	f1	11.4	3.1	
	f2	57.3	82.8	

IV-2-2-2-8 Conclusions :

Les conditions de l'essai sont résumées comme suit :
L'essai est réalisé dans des conditions définies, réalisé sur un échantillon de 6 comprimés, les conditions de l'essai sont les suivantes :

- milieu de dissolution : eau distillée
- volume du milieu de dissolution : 900ml
- bain à 37°±1°C
- vitesse d'agitation : 100rpm
- prélèvement : 5ml (compensé par le milieu)
- le dosage du principe actif est réalisé par spectrophotométrie UV à 276nm.

Dans le calcul, on prend en compte la dilution due au prélèvement et à la compensation par un volume égal du milieu de dissolution, l'évaporation par la mesure du volume du milieu de dissolution à la fin de l'essai et enfin la dilution de l'échantillon si nécessaire dans le cas où les concentrations correspondant aux échantillons, après lecture donne des DO hors du domaine de la linéarité.

V
ESSAIS PRELIMINAIRES

V ESSAIS PRELIMINAIRES

L'objectif de notre étude est la formulation de comprimés de type matrices hydrophiles pouvant assurer une libération prolongée et régulière sur une période de 12 heures.
Dans notre cas, ce sera la formulation des comprimés dosés à 100mg en diclofénac de sodium.

Dans un premier temps les essais sont réalisés sans principe actif. La préparation des comprimés s'effectue à base de l'agent matriciel, qui est l'excipient fonctionnel et qui joue le rôle essentiel dans la formule, et le diluant qui a un rôle de remplissage.

Le but recherché étant de réaliser une forme qui ne se désagrège pas. Donc le premier critère important à étudier en plus de la faisabilité de la fabrication des comprimés est la résistance à la désagrégation qui se mesure par la détermination du temps de désagrégation.

V-1 Essais préliminaires sans principe actif :

L'étude de l'influence de la proportion d'agent matriciel sur le temps de désagrégation est réalisée en faisant varier la proportion en METOLOSE dans les formules des comprimés, comme présenté dans le tableau 5-1 ci-dessous :

Tableau 5-1
Formules des comprimés sans principe actif

Composition	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
METOLOSE (%)	0	5	10	15	20	30	40	50
Diluant (%)	100	95	90	85	80	70	60	50
Stéarate de Mg (%)	1							

Dans un premier temps nous avons étudié deux types d'agent matriciel de type de substitution différent et de même grade de viscosité, ce sont :

- METOLOSE60SH4000F
- METOLOSE90SH4000SR

Les premiers essais sont réalisés pour comprendre et maîtriser le comportement des mélanges à la compression. Nous avons utilisé deux types de diluants,

- un diluant hydrosoluble : le Lactose
- un diluant insoluble le MICROCEL (cellulose microcristalline).

Aux mélanges on a ajouté 1% de stéarate de magnésium.

V-1-1 Essais avec le lactose :

Les comprimés sont fabriqués selon les formules décrites dans le tableau 5-1 avec pour la METOLOSE deux types de substitutions de même grade de viscosité (60SH et 90SH) et comme diluant du lactose.

La figure 5-1 ci-après donne la représentation graphique des résultats des essais de désagrégation des comprimés réalisés dans les mêmes conditions.

La représentation graphique des résultats des essais de désagrégation montre que les temps de désagrégation augmentent en fonction de la proportion en METOLOSE dans la formule.

À 50% en METOLOSE dans la formule, le temps de désagrégation des comprimés est d'environ 9 heures.
Les résultats sont comparables pour les deux types de substitutions de l'agent matriciel.

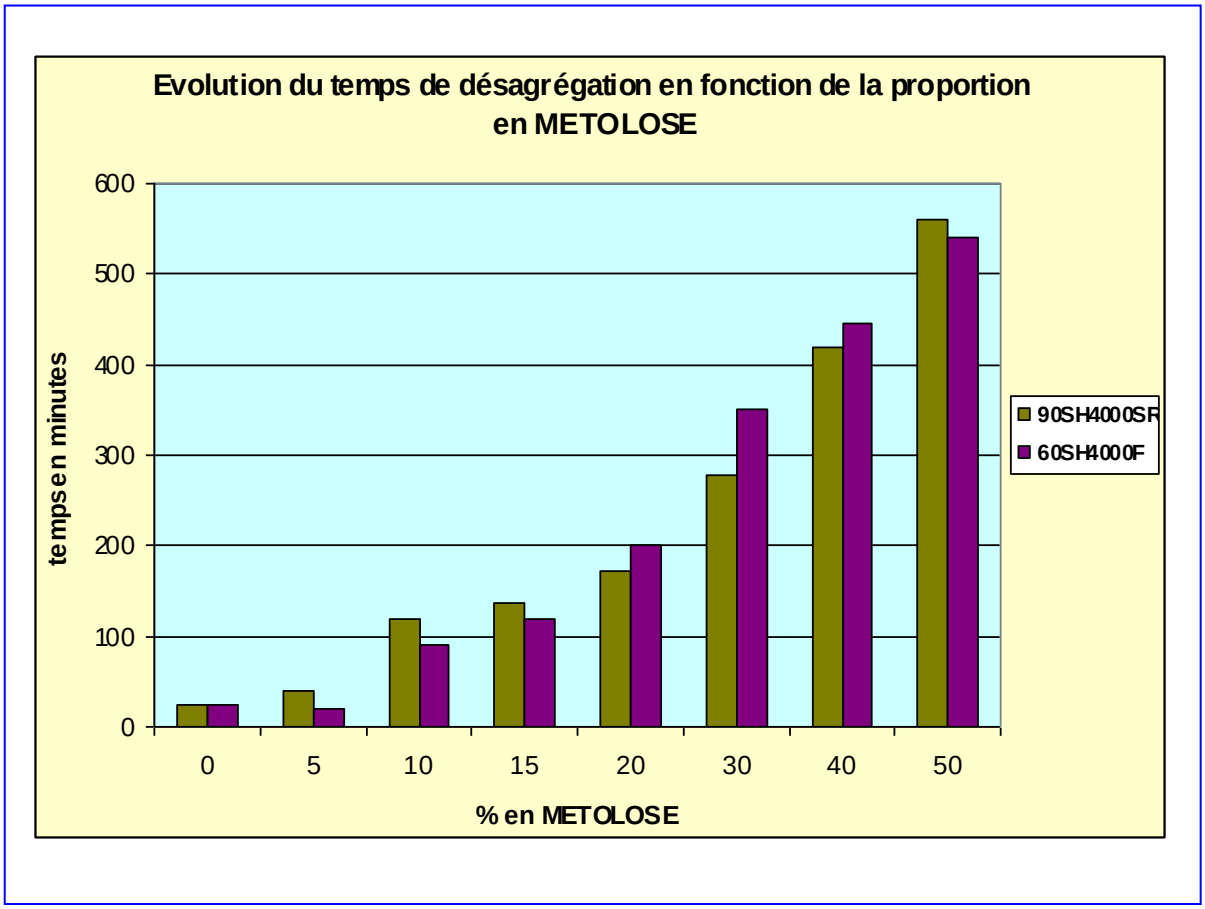


Figure 5-1

Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en agent matriciel dans la formule : formules à base de METOLOSE (60SH4000F ou 90SH4000SR) et du lactose comme diluant.

V-1-2 Essai avec le MICROCEL :

Les comprimés sont fabriqués selon les formules décrites dans le tableau 5-1, mais cette fois avec comme METOLOSE le 90SH4000SR et comme diluant du MICROCEL.

Le tableau 5-2 ci-après regroupe les résultats des différents essais pharmcotechniques réalisés sur les comprimés correspondant à ces formules:

Tableau 5-2
Résultats des contrôles pharmacotechniques des comprimés à base du METOLOSE90SH4000SR/MICROCEL sans principe actif

METOLOSE (%)	0	10	20	30	40	50
Force de compression (DaN)	2000	1200	1600	2200	2000	2000
Masse moyenne (mg)	517.9	492.6	475.6	469	441.5	439.5
Écart type	2.13	5.4	2.01	2.67	7.35	1.84
Friabilité (%)	0,47	0,37	0.36	0,55	0,52	O,50
Dureté moyenne (DaN)	197.7	152.8	148.0	137.6	142.2	140.1
Écart type	9.63	9.66	6.06	6.43	12.30	8.98
Temps Désagrégation (min)	16’	580’	900’	1080’	1140’	1260’

La figure 5-2 ci-après nous montre la représentation graphique des résultats des essais de désagrégation réalisés sur les comprimés correspondant aux différentes formules. On peut constater que le temps de désagrégation augmente significativement avec l’augmentation de la proportion en METOLOSE.

- ✓ à 10 % en METOLOSE, le temps de désagrégation se rapproche de 10 heures ;
- ✓ à 30 %, il est supérieur à 15 heures.

On peut noter, qu’avec le MICROCEL comme diluant, le temps de désagrégation est beaucoup plus important par rapport aux formules à base du lactose cela est du au fait que le lactose est soluble dans l’eau, ce qui favorise l’érosion et ainsi la désagrégation, contrairement au MICROCEL qui est insoluble dans l’eau.

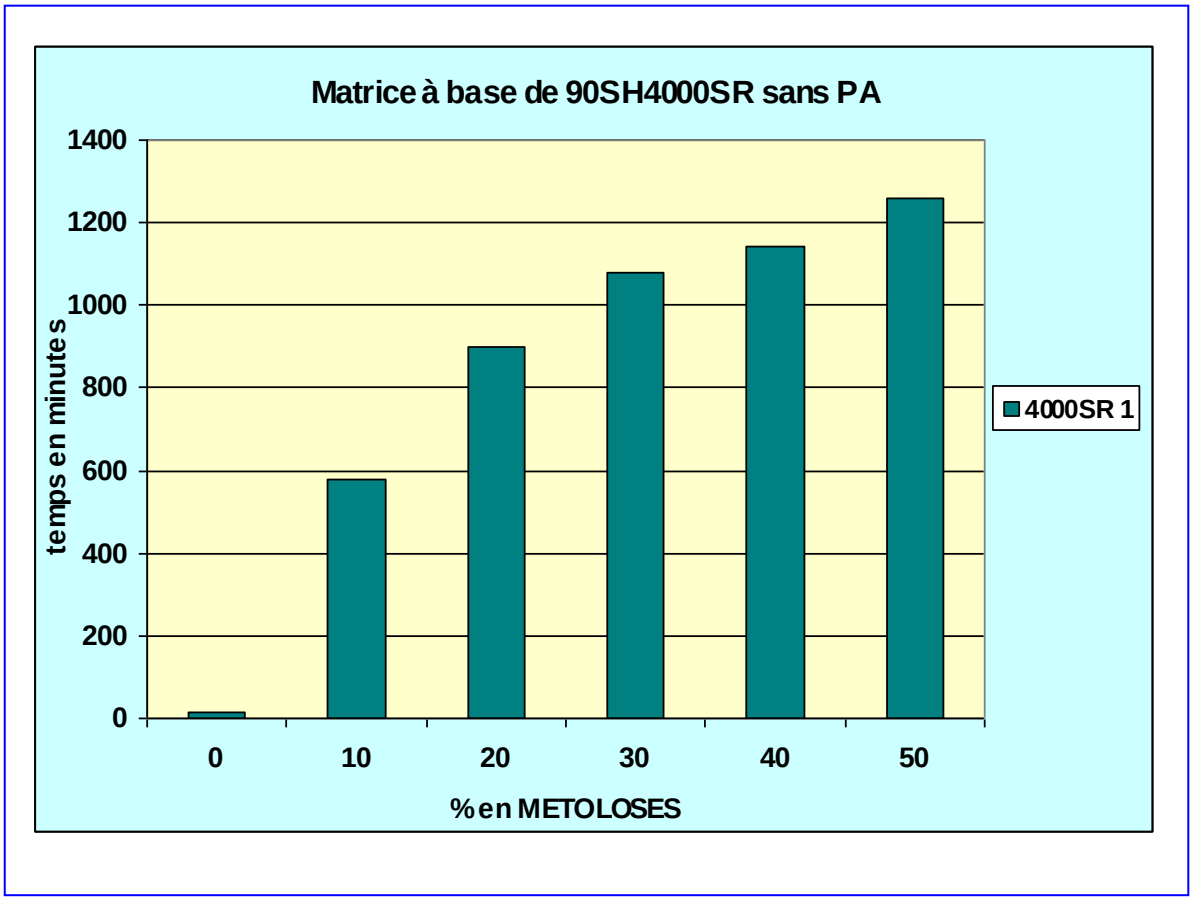


Figure 5-2

Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion METOLOSE90SH4000SR : formules sans principe actif et à base du MICROCEL comme diluant.

La figure 5-3 ci-après, reprend la représentation graphique des différents résultats des essais de désagrégation, la comparaison montre d'une façon plus claire les différences significatives entre les résultats des essais de correspondant aux différentes formules à base des deux diluants : lactose et MICROCEL.

Les temps de désagrégation sont nettement plus long avec du MICROCEL (cellulose microcristalline), ce qui peut s'expliquer par le fait que cet excipient est insoluble dans l'eau, par contre le lactose est soluble dans l'eau, ce qui favorise la désagrégation rapide des comprimés, contrairement au MICROCEL.

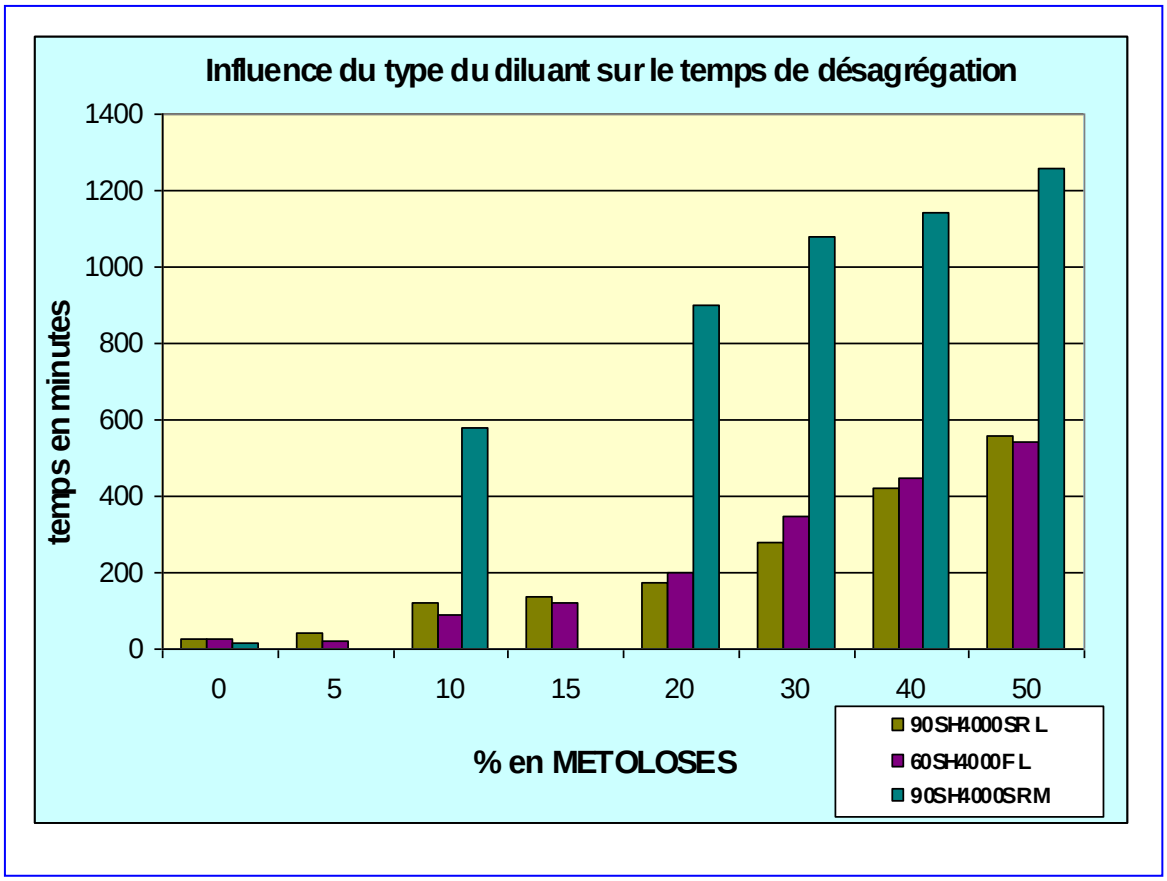


Figure 5-3
Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSES (Influence du type de diluant)

Conclusion :

Les résultats des essais des comprimés sans principe actif à base des deux types de substitutions des METOLOSES montrent :

- les temps de désagrégation des comprimés sont les mêmes pour les deux types de substitutions des METOLOSES ayant le même grade de viscosité ;
- la nature du diluant a une influence sur les temps de désagrégation ; en effet, les formules à base du lactose comme diluant hydrophile et soluble dans l'eau présentent des temps de désagrégation plus court, il favorise donc la désagrégation contrairement au MICROCEL, diluant insoluble dans l'eau ;
- le MICROCEL comme diluant insoluble permet une prolongation de la durée de désagrégation ce qui répond à l'objectif fixé.

V-2 Formules contenant le principe actif

V-2-1 formules à base du METOLOSE90SH4000SR

Dans cette partie, nous avons réalisé les formules avec le principe actif pour confirmer les observations précédentes.
Nous avons réalisé des formules à base de 10% en principe actif, en faisant varier la proportion en METOLOSE. Les comprimés sont fabriqués avec des forces de compression différentes P1 et P2 respectivement de l'ordre de 1200 DaN et 2400 DaN, pour vérifier l'influence de la force de compression.
Nous avons réalisé la même série de formules que celles à base du METOLOSE90SH4000SR (4000SR 1) sans principe actif.

La figure 5-4 ci-dessous présente l'évolution des résultats du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSES des matrices à base de METOLOSE90SH4000SR sans ou avec PA.

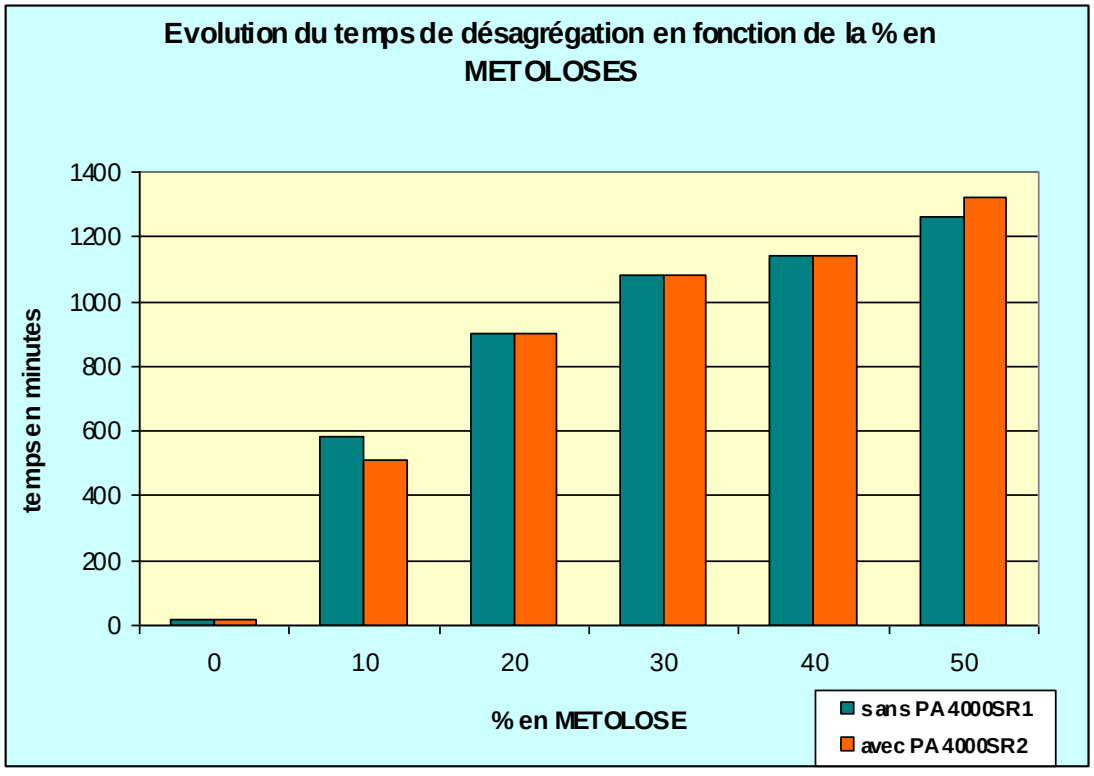


Figure 5-4
Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE : formules à base de METOLOSE90SH4000SR/MICROCEL (sans et avec PA)

Les résultats des essais de désagrégation effectués sur les matrices obtenues à partir des formules sans principe actif et celles avec 10 % en principe actif sont comparables.

Dans un deuxième temps on a refait cette dernière série de formules à base du principe actif, mais cette fois en incluant le facteur force de compression (4000SR 3). Pour voir l'influence de la force de compression sur l'évolution des temps de désagrégation, chaque formule est fabriquée avec deux forces de compression : P1 de l'ordre de 1200 DaN (4000SR 3P1) et P2 de l'ordre de 2300 à 2800 DaN (4000SR 3P2).

Les résultats des essais de désagrégation de la série (4000SR 3) aux deux forces de compression notamment (4000SR 3P1 et 4000SR 3P2) sont présentés dans le tableau 5-3 ci-dessous :

Tableau 5-3
Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE90SH4000SR et influence de la force de compression (4000SR 3) :

METOLOSE (%)	0	10	20	30	40	50
Force de compression P1 (DaN)	1151	1175	1175	1189	1211	1223
Temps Désagrégation (min)	15'	510'	780'	960'	1140'	1260'
Force de compression P2 (DaN)	2374	2499	2834	2825	2873	2446
Temps Désagrégation (min)	16'	540	840'	990'	1140'	1260'

Les résultats des essais 4000SR 3 sont représentés sur la figure 5-5 ci-après, ils sont comparables aux deux forces de compression P1 et P2, donc la force de compression n'as pas d'influence sur la désagrégation des comprimés, cela s'explique par le fait qu'après contact des comprimés avec le milieu, il y'a pénétration d'eau, gonflement des comprimés conduisant à des comprimés gélifiés.
Aux deux forces de compression, les comprimés après gélification se comportent de la même façon, ils se désagrègent par érosion, ce qui dépend du polymère et de la nature du diluant.

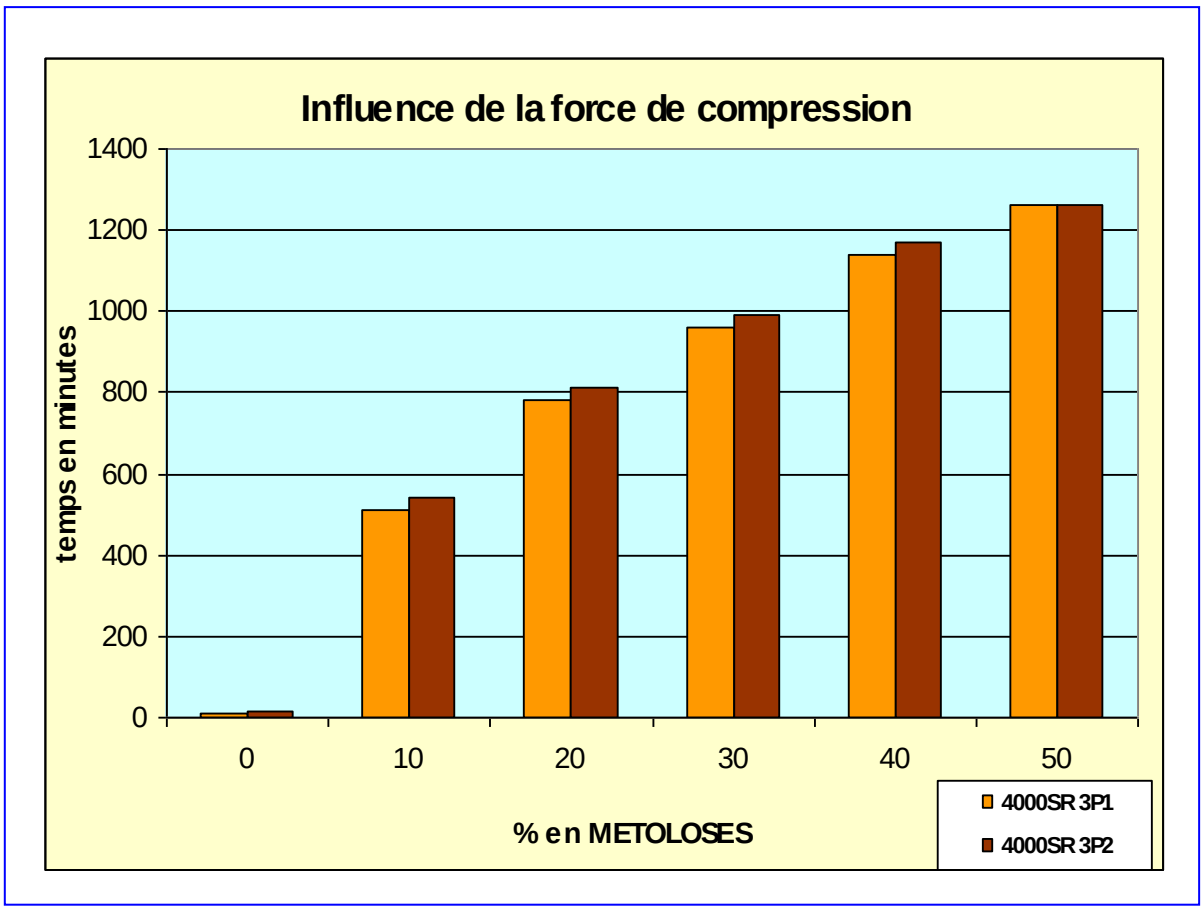


Figure 5-5
Représentation de l'évolution du temps de désagrégation en fonction % en METOLOSE90SH4000SR : comparaisons des résultats correspondant aux deux forces de compressions P1 de l'ordre de 1200 DaN et P2 de 2300 à 2800 DaN.

Les résultats obtenus avec les formules à base de 10% en principe actif, du MICROCEL et du METOLOSE90SH4000SR, confirment les observations précédentes avec les formules sans principe actif.

La figure 5-6 représente la comparaison des quatre formules à base du METOLOSE90SH4000SR avec ou sans principe actif. On constate bien que les résultats des essais de désagrégation des comprimés des différentes formules sont comparables.

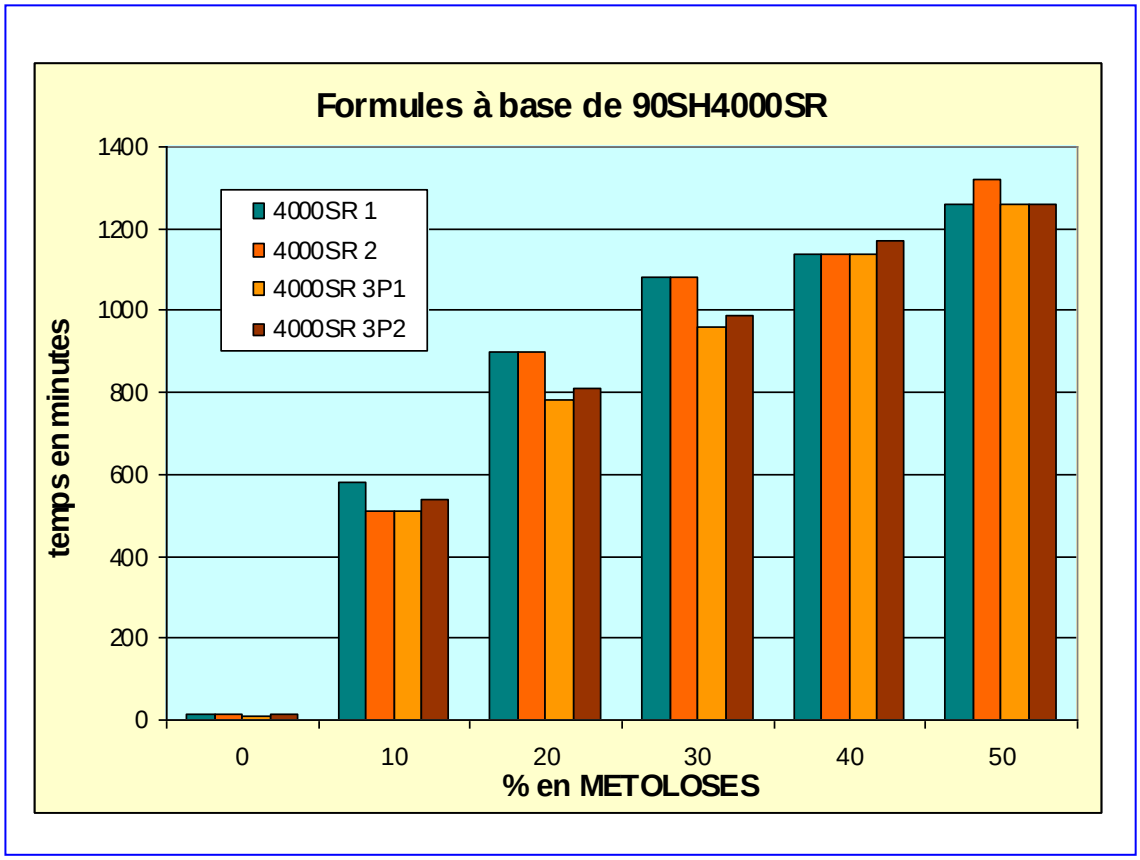


Figure 5-6
Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion METOLOSE90SH4000SR : formules à bases du MICROCEL comme diluant.

Les résultats sont comparables pour les trois formules : la force de compression n'a pas d'influence sur le temps de désagrégation, ce dernier augmente avec la proportion en agent matriciel.
On peut noter que déjà à 30 % en METOLOSE 4000SR le temps de désagrégation est supérieur à 15 heures.
Les formules ultérieures seront réalisées avec une limite supérieure de 30% en METOLOSE.

V-2-2 formules à base du METOLOSE60SH4000F :

Les essais de désagrégation des comprimés à base de METOLOSE60SH4000F donnent les mêmes résultats que pour les comprimés à base de METOLOSE90SH4000SR. À 30 % en agent matriciel, le temps de désagrégation est supérieur à 15 heures. La force de compression n'a pas d'influence sur les résultats : ils sont comparables aux deux forces de compression P1 et P2 comme le montre la figure ci-dessous.

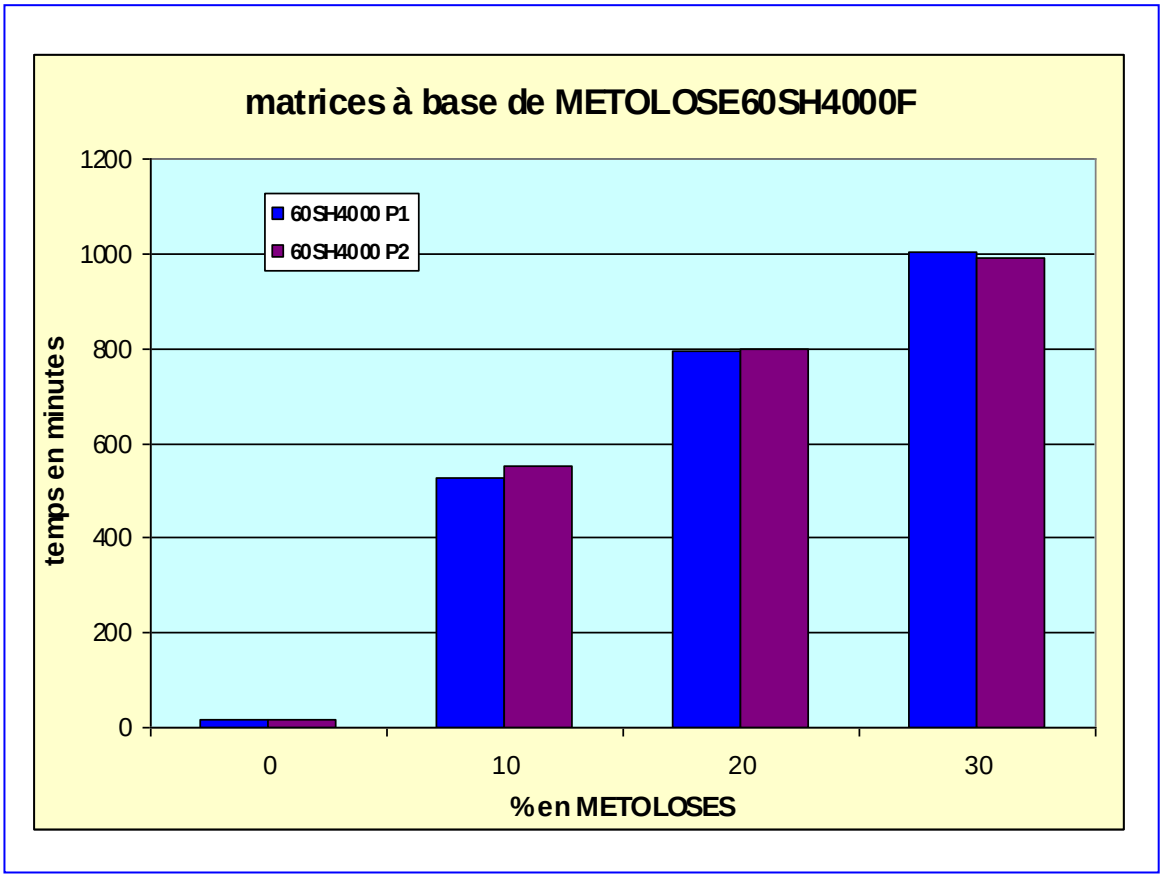


Figure 5-7
Résultats des temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE60SH4000F et influence de la force de compression.

Les résultats des essais de désagrégation obtenus avec les comprimés à base des deux types de substitutions de METOLOSE de grade de viscosité 4000 sont comparables et similaires. On peut noter que la prolongation du temps de désagrégation est plus importante avec la cellulose microcristalline Comme diluant, les résultats sont meilleurs. De plus la force de compression n'a pas d'influence sur les résultats, ils sont similaires pour les deux forces de compression P1 et P2.

V-2-3 Formules à base du METOLOSE90SH100SR :

Les résultats des essais de désagrégation des formules à base de METOLOSE90SH100SR sont représentés sur la figure 5-8 ci-dessous.

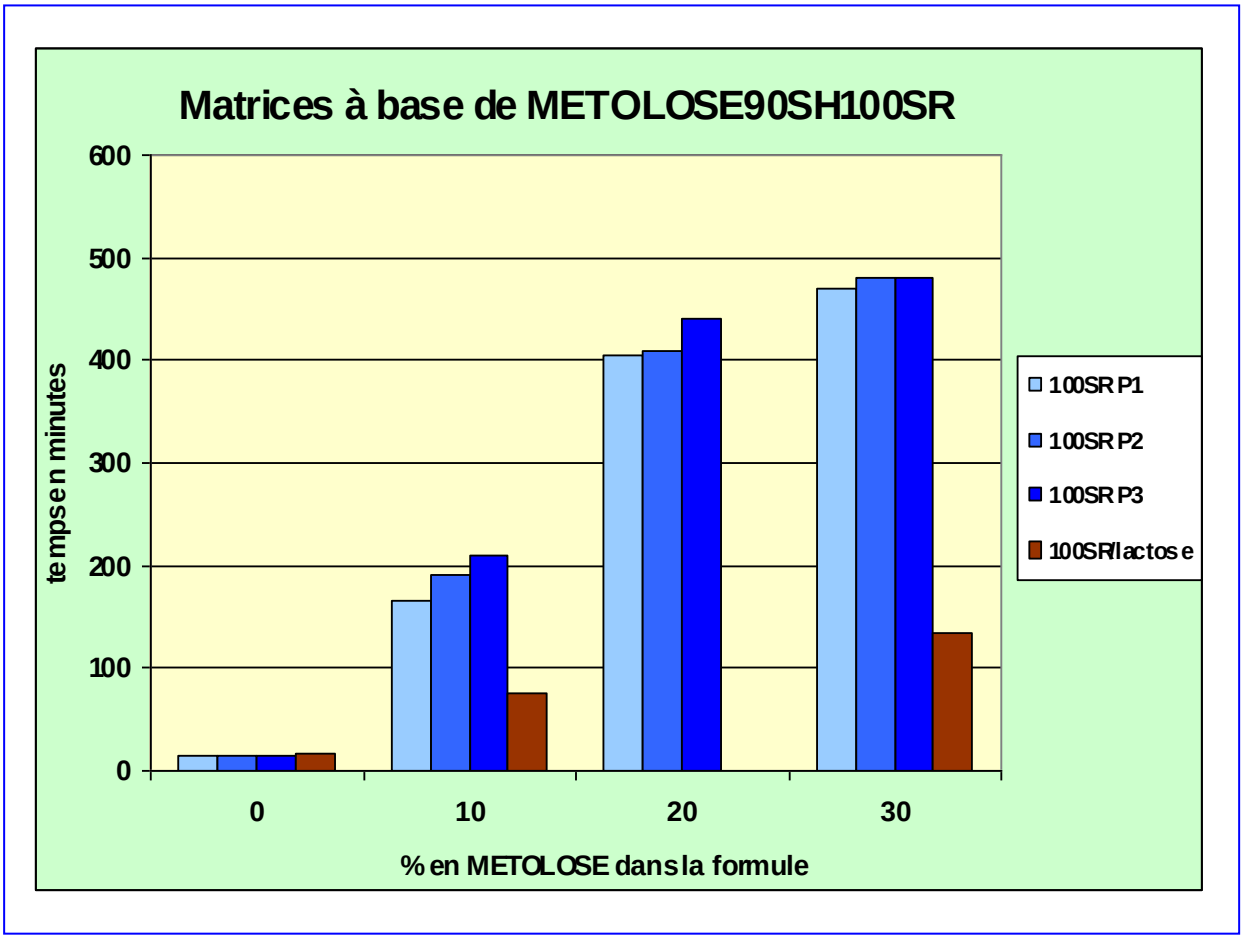


Figure 5-8
Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE90SH100SR influence de la force de compression et du type du diluant.

On peut noter que pour les formules à base du MICROCEL comme diluant, les résultats des temps de désagrégation correspondant aux trois forces de compression sont comparables, donc la force de compression n'a pas d'influence sur les résultats. Par contre, le temps de désagrégation est nettement augmenté lorsque le taux de METOLOSE augmente.

V-2-4 Formules à base du METOLOSE90SH15000SR :

Les comprimés sont fabriqués avec différentes forces de compressions P1, P2 et P3 selon des formules à base du METOLOSE90SH15000SR comme agent matriciel et du MICROCEL comme diluant. Les résultats des essais de désagrégation correspondant à ces formules sont représentés sur la figure 5-9.

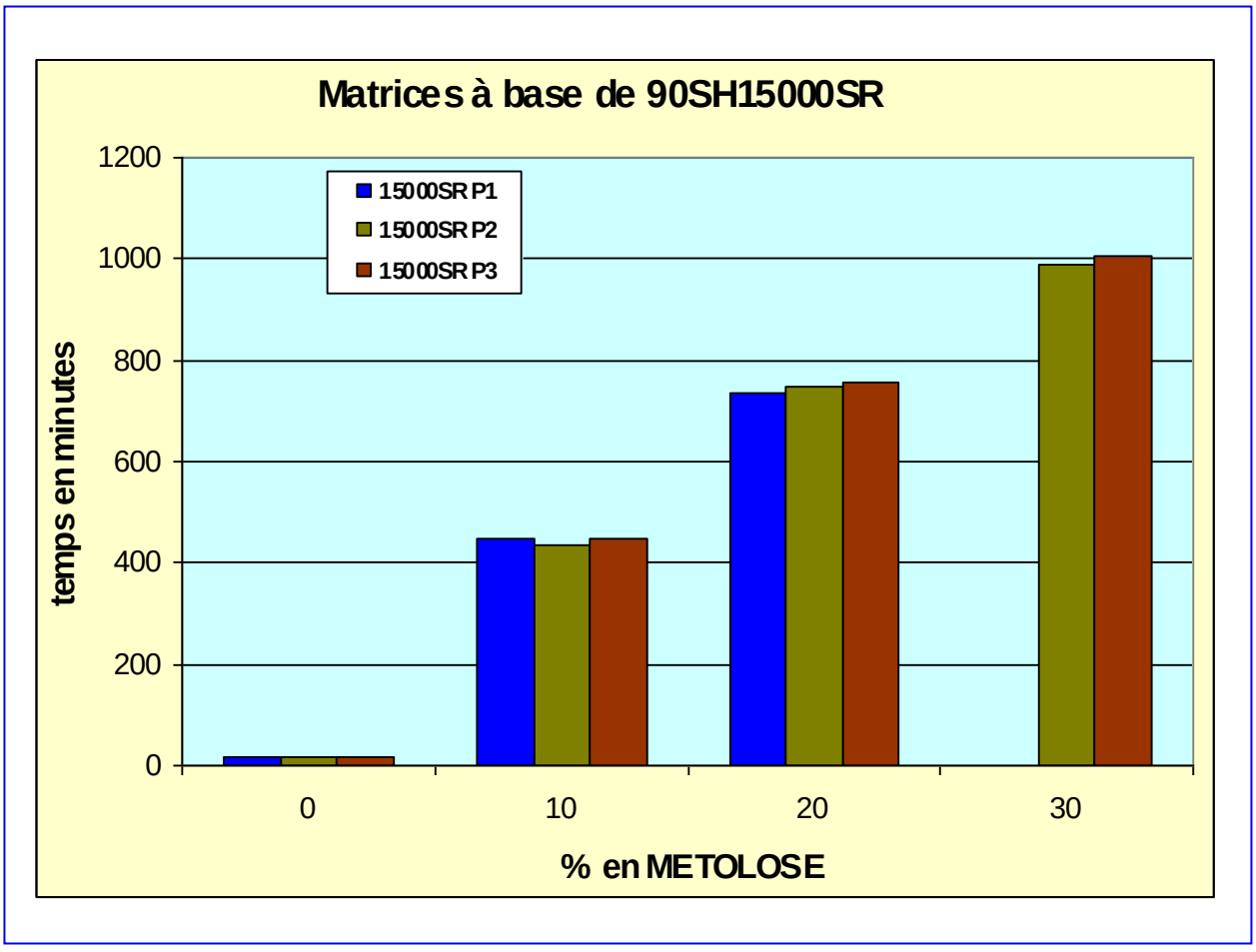


Figure 5-9
Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE90SH15000SR influence de la force de compression et du type du diluant.

On peut constater que les temps de désagrégation augmente avec la proportion en METOLOSE, la force de compression n'as pas d'influence sur les résultats.

V-3 Influence de la nature du diluant :

Dans cette étude, on a réalisé des formulations à base de 30 % de METOLOSE90SH4000SR, en faisant varier les proportions des diluants dans le mélange binaire (MICROCEL/LACTOSE) dont la proportion reste fixée à 46%.
Les résultats des essais de désagrégation sont respectivement reportés dans le tableau 5-4 et représentés sur la figure 5-10.

Tableau 5-4
Résultats des essais de désagrégation des formules à base du mélange MICROCEL/Lactose.

MICROCEL/ LACTOSE	46/0	36/10	26/20	16/30	0/46
Temps Désagrégation (Min)	780	690	540	375	255

On observe clairement dans le tableau 5-4 et sur la figure 5-10, que l'augmentation de la proportion en lactose dans les différentes formules par rapport à celle du MICROCEL favorise la diminution des temps de désagrégation en favorisant l'érosion et ainsi la désagrégation des comprimés. Cela est en raison de l'hydro-solubilité du lactose.

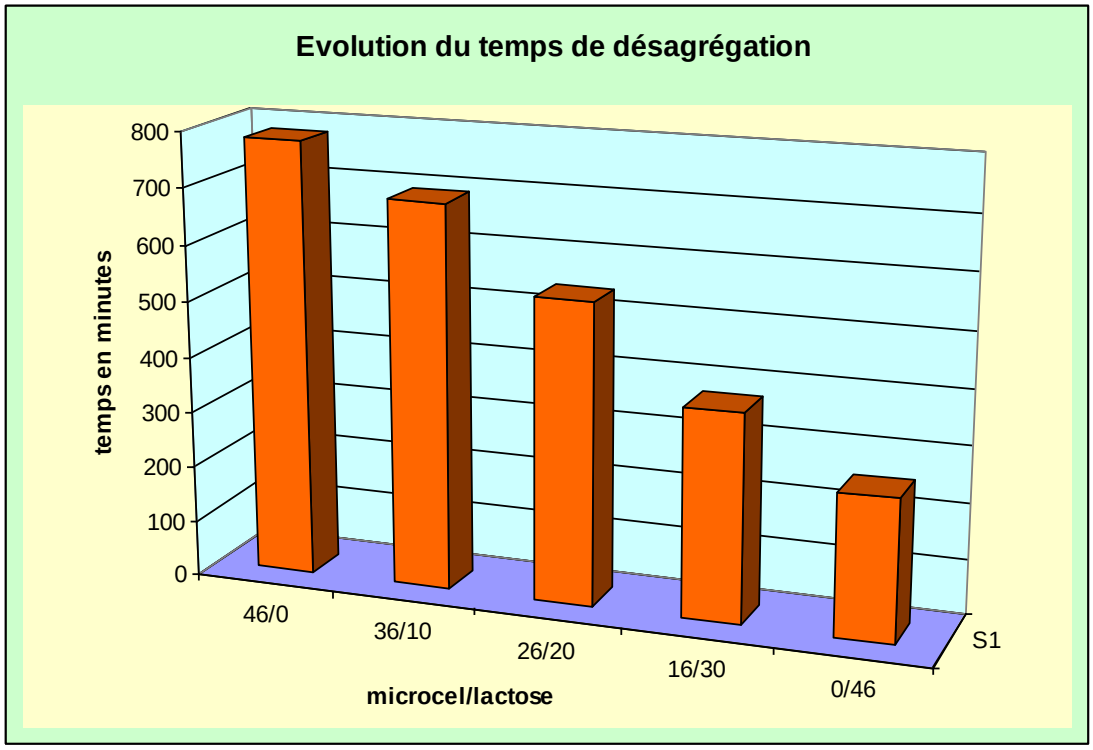


Figure 5-10
Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en lactose dans le mélange diluant. Le mélange diluant (MICROCEL/lactose) reste fixé à 46 %.

V-4 Conclusion :

Ces essais préliminaires ont consisté à réaliser des comprimés matriciels et à étudier et analyser leurs comportements afin d'en tirer les orientations qui seront utiles pour la suite des travaux.
L'essai qui a été pris en compte dans cette partie est l'essai de désagrégation. Les essais sur les différentes formules réalisées avec les différent types de d'agents matriciels avec ou sans principe actif et en utilisant deux types de diluant, l'un insoluble (cellulose microcristalline) et l'autre hydrosoluble (lactose), montrent les constatations suivantes :

- L'augmentation de la proportion en METOLOSE dans la formule fait augmenter le temps de désagrégation des comprimés matriciels,
- Les formules à base de METOLOSE 90SH4000SR, 60SH4000F et 90SH15000SR conduisent à des résultats des essais de désagrégation comparables,
- Avec ces trois types de METOLOSE à 30 % de proportion dans la formule, les temps de désagrégation sont supérieurs à 15 heurs,
- Le METOLOSE90SH100SR donne des temps de désagrégation plus faibles,
- La nature du diluant a une influence sur le temps de désagrégation, avec le MICROCEL (cellulose microcristalline). Les temps de désagrégation sont plus élevés, par contre avec le lactose, les temps de désagrégation sont plus faibles,
- La force de compression n'a pas d'influence sur le temps de désagrégation.

Suite à ces essais, en première approche, on peut constater que pour préparer des matrices ayant des temps de désagrégation élevés, les agents matriciels METOLOSE 4000F, 4000SR et 15000SR sont ceux qui conviennent le mieux, avec une limite supérieure en proportion dans la formule de 30 %.
L'utilisation du MICROCEL comme diluant permet de maintenir un temps de désagrégation élevé comparé à celui obtenu avec le Lactose. En effet, la solubilité de ces deux composés influence les phénomènes d'érosion et de désintégration des comprimés. Le lactose, facilement soluble en solution aqueuse favorise les phénomènes d'érosion et diminue le temps de désagrégation.

Pour approfondir ces résultats et pour comprendre l'effet des différents facteurs influant dans la formulation et aboutir à une formulation optimale, nous avons réalisé dans un premier temps une étude de pré-formulation en utilisant les plans d'expériences pour le criblage des facteurs ce qui va nous permettre de connaitre le poids de chaque facteur dans la formulation. Dans un deuxième temps, l'optimisation de la formulation qui par l'analyse des surfaces de réponses aboutit à la zone des formules optimales.

VI
ETUDE DE CRIBLAGE DES FACTEURS (PREMIER PLAN)

VI ETUDE DE CRIBLAGE DES FACTEURS (PREMIER PLAN)

L'objectif de cette étude est le criblage des facteurs intervenant dans la formulation des matrices hydrophiles, le but étant de déterminer le poids de chacun d'entre eux dans la formulation et ainsi d'orienter les choix à faire ultérieurement.
La composition de la formulation du comprimé à libération prolongé que nous avons étudié est la suivante :

Composition :

- DICLOFINAC de sodium (100mg) 20 %
- METOLOSES x %
- Diluant y %
- Talc 2 %
- AEROSIL 0,5 %
- Stéarate de Mg 1 %

La somme de tous les composants correspond à 100 % et x + y = 46,5 %.

Les variables de cette étude sont :

- le type d'agent matriciel, seul ou en mélange,
- la nature du diluant,
- la force de compression, chaque formule étant fabriquée selon deux forces de compression différentes P1 et P2 de l'ordre respectivement de 1200 et 2000 DaN.

Les facteurs de formulation étudiés sont :

- type de substitution de l'agent matriciel,
- degré de viscosité de l'agent matriciel,
- la nature du diluant (MICROCEL ou lactose),
- la force de compression, chaque formule est fabriquée par deux forces de compression différentes

L'agent matriciel est le METOLOSE (hydroxypropylméthylcellulose), deux types de substitutions sont étudiées le METOLOSE60SH et le METOLOSE90SH.
Le METOLOSE60SH est de grade 4000 (METOLOSE60SH4000F)
Le METOLOSE90SH est de différents grades de viscosités (METOLOSE90SH4000SR, METOLOSE90SH100SR et METOLOSE90SH15000SR),

Comme diluant, le MICROCEL (microcristalline-cellulose) utilisé comme excipient insoluble et le lactose comme excipient hydrosoluble,

VI-1 Domaine expérimental :

Le but de l'étude est de tester la compatibilité de différents excipients au niveau d'une pré-formulation.
Les excipients testés appartiennent à différentes catégories : diluant et agent matriciel
Différents mélanges sont réalisés pour une meilleure représentativité de leur comportement.
C'est donc une étude à deux facteurs, le facteur diluant étudié étant à quatre niveaux et le facteur agent matriciel à dix niveaux.
Pour cette étude, nous avons testé les produits suivants présentés dans le tableau 6-1 :

Tableau N°6-1
Domaine expérimental HPMC21_CRIBLAGE

Type	Nombre de niveaux	Produit
DILUANT	4	Microcel
		Lactose
		93%Microcel -7%Lactose
		85%Microcel -15%Lactose
AGENT MATRICIEL	10	METOLOSE90SH4000SR
		METOLOSE60SH4000F
		METOLOSE90SH100SR
		METOLOSE90SH15000SR
		25%4000SR-75%100SR
		50%4000SR-50%100SR
		75%4000SR-25%100SR
		25%4000SR-75%15000SR
		50%4000SR-50%15000SR
		75%4000SR-25%15000SR

Cet ensemble constitue le domaine expérimental d'intérêt.

VI-2 Stratégie expérimental :

Si l'on envisage toutes les combinaisons possibles des différents produits entre eux, on obtient 40 mélanges possibles. Nous avons donc voulu réduire le nombre d'expériences et pour cela, nous avons choisi de réaliser un ensemble d'expériences judicieusement choisies selon des critères mathématiques pour connaître le « poids » de chaque excipient.
Ainsi nous avons choisi de réaliser une « matrice d'expériences de criblage » optimale à 21 expériences, qui permettra de comparer le comportement des différents produits dans chaque classe d'excipients.
Les conditions expérimentales des 21 formules à réaliser sont décrites dans le tableau 6-2 ci-après :

Tableau N°6-2
Plan d'expérimentation HPMC21_CRIBLAGE

Formule	DILUANT	AGENT MATRICIEL
1	Microcel	METOLOSE90SH4000SR
2	93%M 7%L	METOLOSE90SH4000SR
3	Microcel	METOLOSE60SH4000F
4	85%M 15%L	METOLOSE60SH4000F
5	Lactose	METOLOSE90SH100SR
6	85%M 15%L	METOLOSE90SH100SR
7	Microcel	METOLOSE90SH15000SR
8	85%M 15%L	METOLOSE90SH15000SR
9	Microcel	25%4000SR-75%100SR
10	Lactose	25%4000SR-75%100SR
11	Lactose	50%4000SR-50%100SR
12	85%M 15%L	50%4000SR-50%100SR
13	Lactose	75%4000SR-25%100SR
14	93%M 7%L	75%4000SR-25%100SR
15	93%M 7%L	25%4000SR-75%15000SR
16	85%M 15%L	25%4000SR-75%15000SR
17	93%M 7%L	50%4000SR-50%15000SR
18	85%M 15%L	50%4000SR-50%15000SR
19	Microcel	75%4000SR-25%15000SR
20	Lactose	75%4000SR-25%15000SR
21	93%M 7%L	75%4000SR-25%15000SR

Ce plan d'expérimentation donne 21 formulations à réaliser selon les conditions expérimentales fixées dans le tableau 6-2 ci-dessus, les autres paramètres étant constants.

VI-3 Résultats expérimentaux et interprétations :

Sur l'ensemble des formules fabriquées à 2 forces de compressions différentes, P1 (de l'ordre de 1000 DaN) et P2 (de l'ordre de 1700 DaN), des contrôles pharmacotechniques et des contrôles de cinétique de dissolution au cours du temps ont été réalisés. Pour mieux comprendre le comportement des formulations des observations complémentaires ont été effectuées.

VI-3-1 Contrôles pharmacotechniques :

Les différentes réponses des contrôles pharmacotechniques mesurées sont :

- la masse moyenne de 10 comprimés,
- l'écart-type de cette masse moyenne,
- la friabilité,
- la dureté moyenne de 10 comprimés,
- l'écart-type de cette dureté,
- l'indice de compression.

Les tableaux 6-3 et 6-4 présentent les résultats des différents essais pharmacotechniques réalisés sur les 21 formulations du plan d'expériences fabriquées avec les deux forces de compression P1 et P2 de l'ordre respectivement de 1200 DaN et 2000 DaN :

Les résultats des masses moyennes aux deux forces de compression présentent des variations qui ne peuvent être prises en compte, les variations d'une formule à une autre sont dues au réglage de la machine et pas à la formulation elle même.

Par contre les écarts types correspondant à une même formule et rendent compte de la variation des masses et donc peuvent rendre compte de la qualité du mélange.

Les paramètres importants qui rendent compte de la qualité du comprimé sont la friabilité et la dureté. L'influence des facteurs sur ces deux paramètres a une importance dans les choix à faire pour minimiser la friabilité et augmenter la dureté.

Enfin, l'indice de compression apportera un plus dans le choix du bon compromis

Tableau N° 6-3
Plan d'expérimentation représentant les résultats des contrôles pharmacotechniques (force de compression P1) :

N°	Diluant	Agent matriciel	Masse moy.	E.T Masse	Friabilité	Dureté moyenne	E.T Dureté	Indice compr.
1	Microcel	METOLOSE90SH4000SR	494.00	4.90	0.57	155.39	16.92	7.63
2	93%M 7%L	METOLOSE90SH4000SR	506.80	2.15	0.71	148.06	10.28	6.95
3	Microcel	METOLOSE60SH4000F	514.20	1.32	0.70	139.76	5.52	7.48
4	85%M 15%L	METOLOSE60SH4000F	531.10	4.43	0.95	121.64	7.55	8.07
5	Lactose	METOLOSE90SH100SR	521.20	4.66	0.79	135.63	13.04	12.61
6	85%M 15%L	METOLOSE90SH100SR	518.90	2.89	0.79	129.85	7.20	7.51
7	Microcel	METOLOSE90SH15000SR	505.70	3.13	0.71	141.27	6.75	7.20
8	85%M 15%L	METOLOSE90SH15000SR	516.00	1.94	0.66	157.71	5.33	7.40
9	Microcel	25%4000SR-75%100SR	513.00	1.56	0.61	142.62	7.00	7.06
10	Lactose	25%4000SR-75%100SR	529.50	4.06	0.92	102.67	8.56	11.77
11	Lactose	50%4000SR-50%100SR	525.50	3.41	1.14	107.34	10.64	11.99
12	85%M 15%L	50%4000SR-50%100SR	518.60	5.17	0.97	135.64	14.60	6.86
13	Lactose	75%4000SR-25%100SR	536.00	5.42	1.02	110.84	13.48	10.00
14	93%M 7%L	75%4000SR-25%100SR	525.00	2.40	0.84	140.65	11.16	7.37
15	93%M 7%L	25%4000SR-75%15000SR	543.80	1.69	0.61	186.18	14.39	6.81
16	85%M 15%L	25%4000SR-75%15000SR	540.00	3.27	0.69	148.77	8.18	7.27
17	93%M 7%L	50%4000SR-50%15000SR	542.50	2.37	0.65	160.52	8.32	7.23
18	85%M 15%L	50%4000SR-50%15000SR	535.60	2.95	0.64	157.19	13.32	7.57
19	Microcel	75%4000SR-25%15000SR	524.60	2.41	0.50	195.64	10.49	7.04
20	Lactose	75%4000SR-25%15000SR	545.30	2.00	0.94	98.66	9.02	14.84
21	93%M 7%L	75%4000SR-25%15000SR	536.10	2.85	0.77	139.12	7.72	6.84

Tableau N°6-4
Plan d'expérimentation représentant les résultats des contrôles pharmacotechniques (force de compression P2)

N°	Diluant	Agent matriciel	Masse moy.	E.T Masse	Friabilité	Dureté moyenne	ET Dureté	Indice compr.
1	Microcel	METOLOSE90SH4000SR	509.80	7.86	0.29	238.66	11.90	7.61
2	93%M 7%L	METOLOSE90SH4000SR	505.60	2.17	0.32	216.13	8.49	8.25
3	Microcel	METOLOSE60SH4000F	515.70	1.49	0.37	195.94	9.94	8.71
4	85%M 15%L	METOLOSE60SH4000F	533.20	2.39	0.43	188.83	8.90	9.23
5	Lactose	METOLOSE90SH100SR	517.25	2.44	1.06	94.08	8.17	8.64
6	85%M 15%L	METOLOSE90SH100SR	516.90	3.07	0.54	178.97	11.29	8.39
7	Microcel	METOLOSE90SH15000SR	506.30	3.92	0.44	202.06	9.32	7.39
8	85%M 15%L	METOLOSE90SH15000SR	515.10	2.56	0.41	216.50	10.20	8.32
9	Microcel	25%4000SR-75%100SR	513.20	2.53	0.43	202.34	12.85	8.03
10	Lactose	25%4000SR-75%100SR	528.80	3.01	0.59	167.45	10.19	11.77
11	Lactose	50%4000SR-50%100SR	539.90	4.70	0.69	139.56	11.62	10.70
12	85%M 15%L	50%4000SR-50%100SR	509.80	3.08	0.51	194.73	7.69	7.08
13	Lactose	75%4000SR-25%100SR	535.50	7.37	0.51	199.41	15.65	12.35
14	93%M 7%L	75%4000SR-25%100SR	520.90	2.73	0.40	227.89	9.01	7.72
15	93%M 7%L	25%4000SR-75%15000SR	546.70	2.83	0.31	269.97	20.65	8.58
16	85%M 15%L	25%4000SR-75%15000SR	540.80	2.25	0.35	229.62	17.93	9.11
17	93%M 7%L	50%4000SR-50%15000SR	542.80	2.39	0.33	276.52	24.40	8.59
18	85%M 15%L	50%4000SR-50%15000SR	540.80	3.01	0.35	258.13	9.77	9.52
19	Microcel	75%4000SR-25%15000SR	524.00	2.54	0.25	253.44	19.49	9.15
20	Lactose	75%4000SR-25%15000SR	552.40	2.91	0.51	176.62	8.72	13.93
21	93%M 7%L	75%4000SR-25%15000SR	536.40	1.84	0.37	226.24	17.48	8.20

VI-3-1-1 Masses moyennes.

Les variations de la masse moyenne d'une formule à une autre ont pour cause essentielle le réglage de la machine, qui représente un facteur externe à la formulation.
Donc les variations des résultats de la masse moyenne ne seront pas prises en compte dans les choix à faire en formulation.

VI-3-1-2 Ecart type des masses moyennes :

L'analyse des résultats de la réponse 'écart type des masses' correspondant aux forces de compression P1et P2 montre qu'ils ne sont pas statistiquement significatifs.
Les figures 6-1 et 6-2 ci-après illustrent respectivement l'étude graphique des effets différences des poids des différents niveaux des facteurs et l'étude graphique des effets totaux des facteurs sur la réponse écart-type des masses.

Néanmoins, il est important de noter qu'aux deux forces de compression P1 et P2, on observe les mêmes constatations, pour minimiser la réponse 'écart type des masses' on peut noter :
Pour le facteur diluant, les meilleurs résultats sont obtenus avec les mélanges 93 % MICROCEL/7 % Lactose et 85 % MICROCEL/15 % Lactose.
Pour le facteur agent matriciel, les deux qui ont un effet négatif sur la réponse sont le 90SH4000SR et les mélanges avec le 100SR à 25 % et 50%. Les huit autres agents matriciels ont un effet équivalent.

Étude graphique des effets Différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'Écart-type masse'

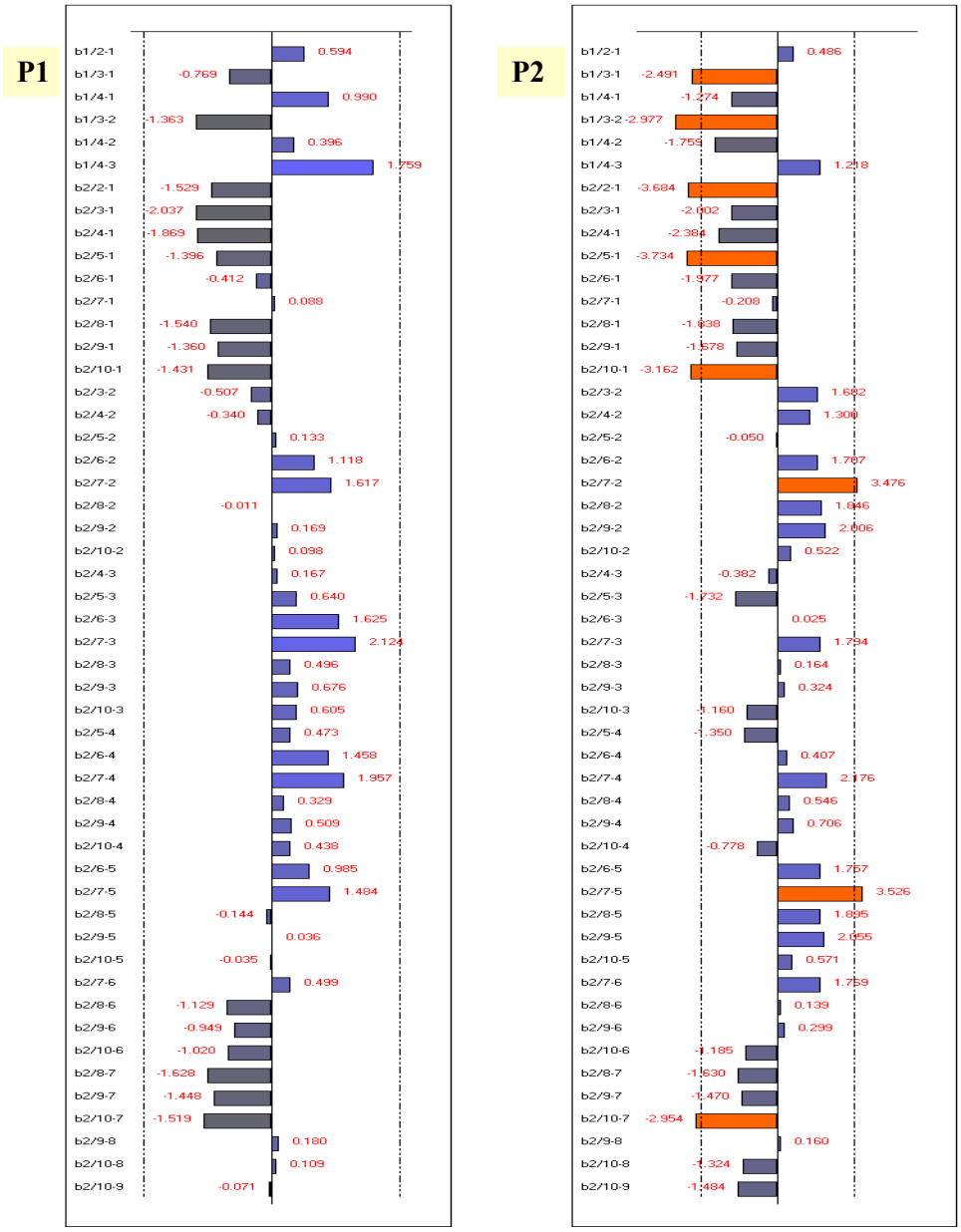


Figure 6-1

Etude graphique des effets : différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'écart type des masses'

Étude graphique des effets totaux de la réponse 'écart type masse moyenne' :

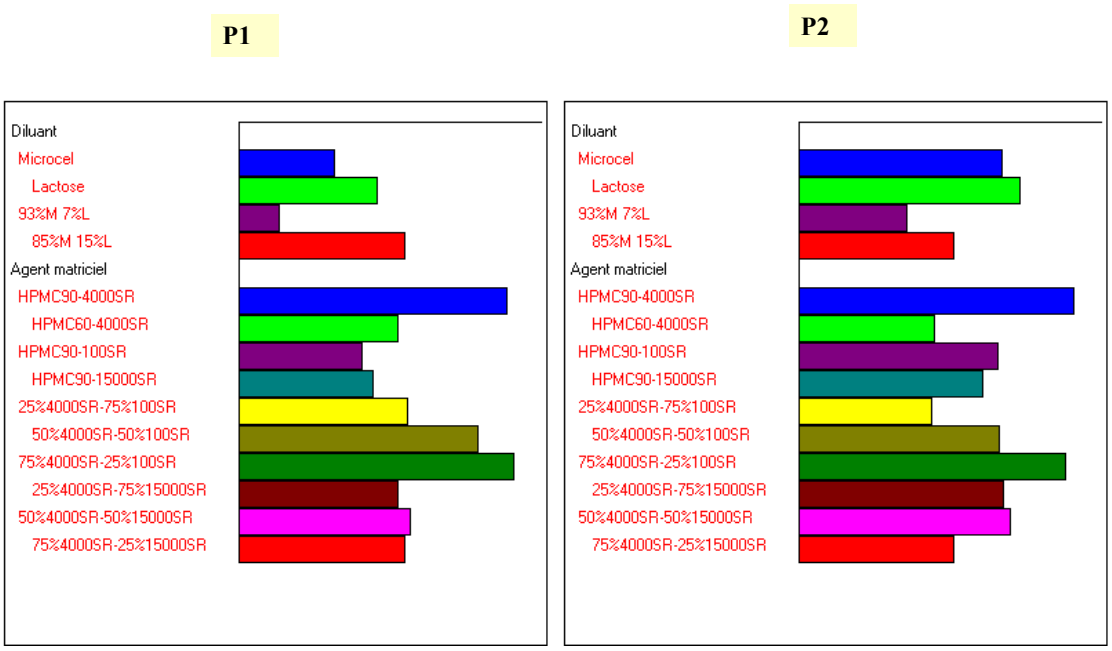


Figure 6-2
Etude graphique des effets totaux de la réponse 'écart type des masses'
(Force de compression P1 et P2)

VI-3-1-3 Essai de friabilité :

L'essai de friabilité est réalisé selon les indications de la Pharmacopée Européenne 6ème édition.
Les résultats en perte en masse des comprimés fabriqués avec la force de compression P1 sont inférieurs à 1%. Sauf pour les formules 10, 11 et 13 contenant du lactose seul comme diluant, les résultats sont proches ou supérieurs à la limite de conformité de 1%. Les résultats sont meilleurs pour la force de compression P2.

Les figures 6-3 et 6-4 représentent respectivement l'étude graphique des effets : « différence des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'friabilité' » et l'étude graphique « effets totaux des différents facteurs sur la réponse aux deux forces de compression. »

Étude graphique des effets Différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'Friabilité'

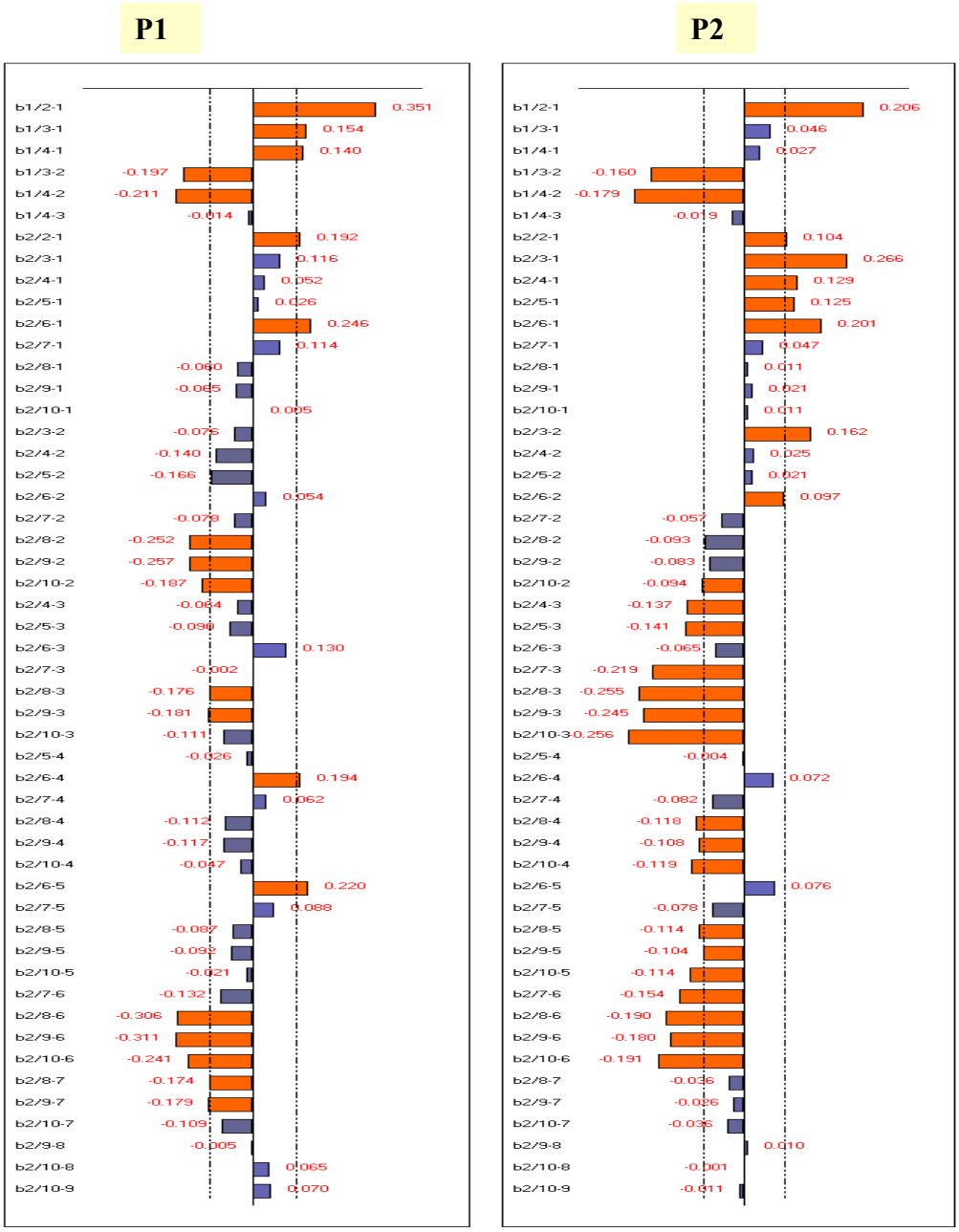


Figure 6-3

Etude graphique des effets : différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'friabilité'

Sur la figure 6-4 représentant l'étude graphique des effets totaux des différents facteurs sur la réponse friabilité aux deux forces de compression on voit clairement que pour le facteur diluant, c'est le lactose qui a tendance à faire augmenter cette réponse qui doit être minimisée ; par contre c'est le MICROCEL seul ou en mélange qui a un effet positif sur cette réponse de friabilité.

En ce qui concerne l'agent matriciel, c'est les METOLOSES 60SH4000F, 90SH100SR et les mélanges avec 90SH100SR qui ont tendance à faire augmenter la réponse friabilité, par contre les mélanges 4000SR/15000SR ont un effet positif sur cette réponse et constituent donc, pour la réponse friabilité, le meilleur compromis.

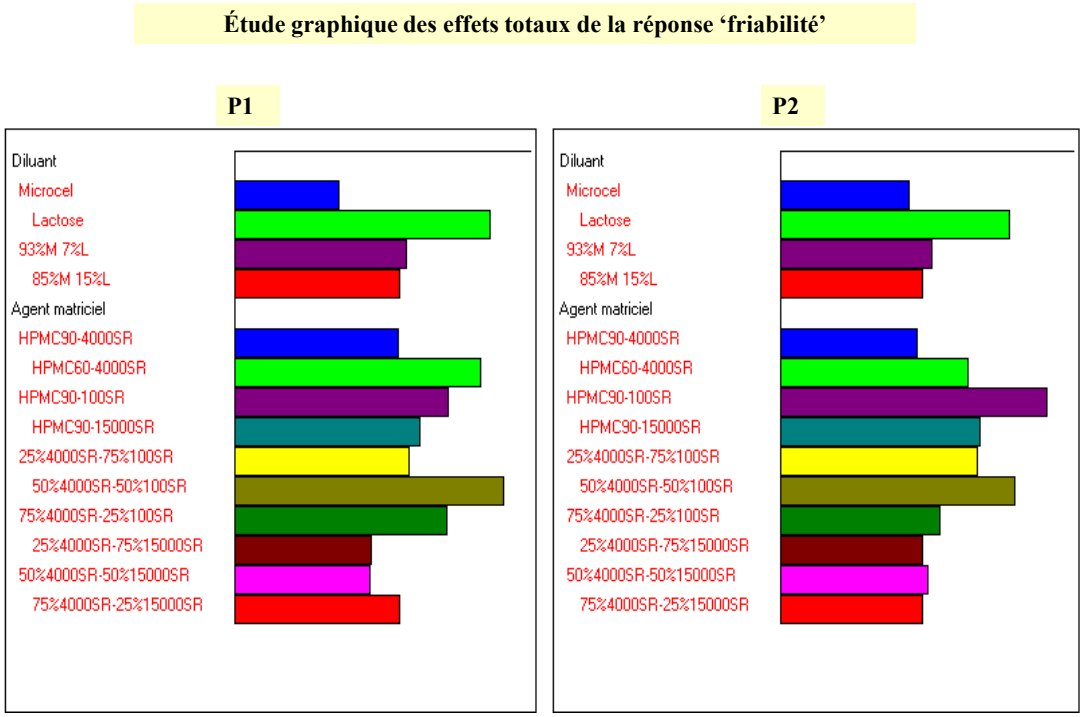


Figure 6-4

Etude graphique des effets totaux des différents niveaux des facteurs sur la réponse Friabilité aux forces de compressions P1et P2.

VI-3-1-5 Dureté ou résistance à la rupture des comprimés :

L'essai de résistance à la rupture ou dureté des comprimés est réalisé selon les indications de la Pharmacopée Européenne 6ème édition.
Les résultats de cette réponse 'dureté' ou 'résistance à la rupture' obtenus sont satisfaisants, leurs valeurs augmentent avec la force de compression.

Les figures 6-5 et 6-6 ci-après représentent respectivement l'étude graphique des effets 'différences des poids' des différents niveaux des facteurs et l'étude graphique des effets totaux des facteurs sur la réponse 'dureté' aux forces de compression P1 et P2.

L'analyse de la figure 6-6 représentant l'étude graphique des effets totaux des différents niveaux des facteurs sur la réponse dureté aux deux forces de compression P1 et P2 montre des observations similaires.

Concernant le facteur diluant, l'utilisation du MICROCEL seul ou en mélange, a un effet positif sur la réponse 'dureté', puisque la dureté augmente. Par contre le Lactose a un effet négatif sur cette réponse puisque son utilisation la fait diminuer.

Pour l'agent matriciel, c'est le METOLOSE60SH4000F et 90SH100SR et ses mélanges qui ont un effet négatif sur cette réponse dureté. Le meilleur compromis est obtenu avec les mélanges 4000SR/15000SR.

Ces résultats sont en accord avec les résultats de l'étude des matières premières seules qui ont montré que les duretés étaient plus élevées avec les METOLOSES 4000SR et 15000SR comme agent matriciel et le MICROCEL comme diluant.

Les duretés sont plus élevées quand la force de compression augmente. Par contre, aux deux forces de compression, les différents facteurs ont les mêmes effets de faire augmenter ou faire diminuer la réponse.

Étude graphique des effets Différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'Dureté'

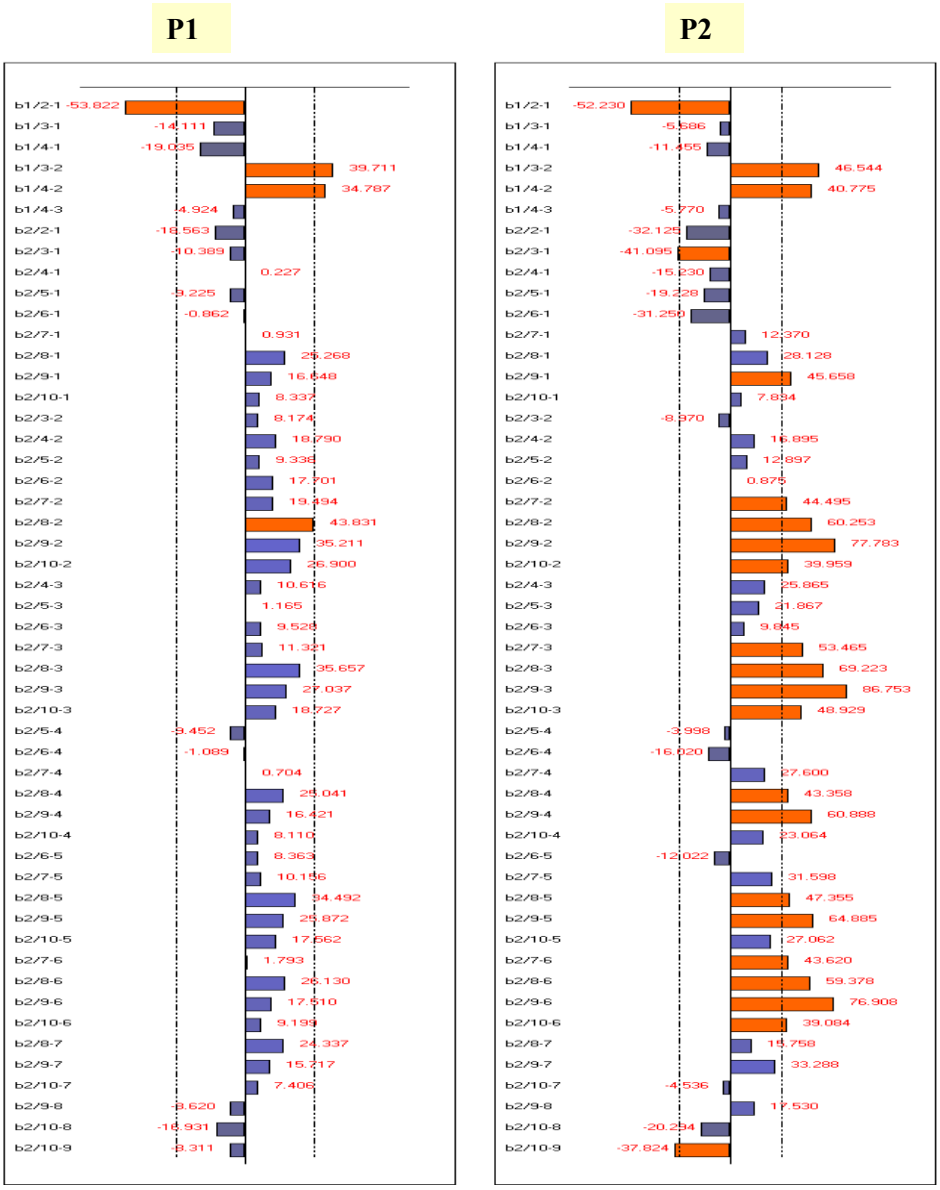


Figure 6-5

Etude graphique des effets : différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'dureté'

Étude graphique des effets totaux de la réponse dureté:

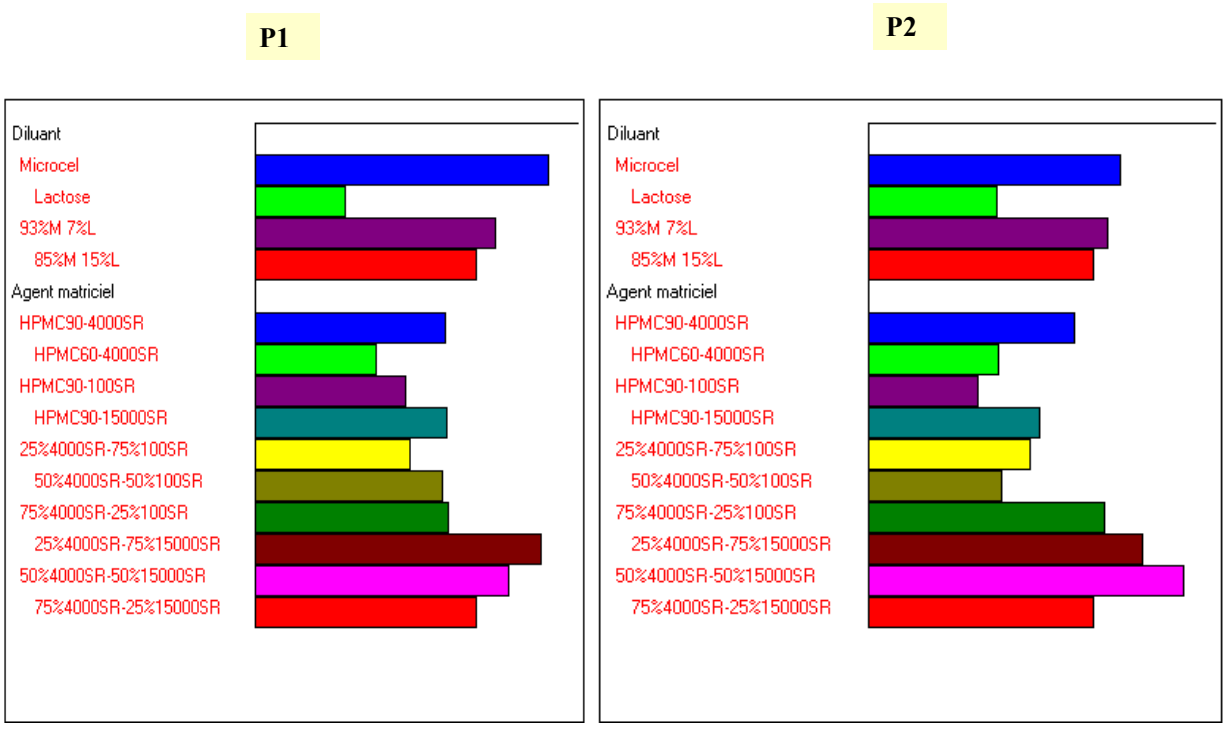


Figure 6-6
Etude graphique des effets totaux des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'dureté' aux forces de compression P1et P2.

VI-3-1-6 Ecart type de la dureté :

La figure 6-7 ci-dessous représente l'étude graphique des effets différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'écart type de la dureté' correspondant aux formules fabriquées avec les deux forces de compression P1et P2.

Étude graphique des effets Différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'Écart-type dureté'

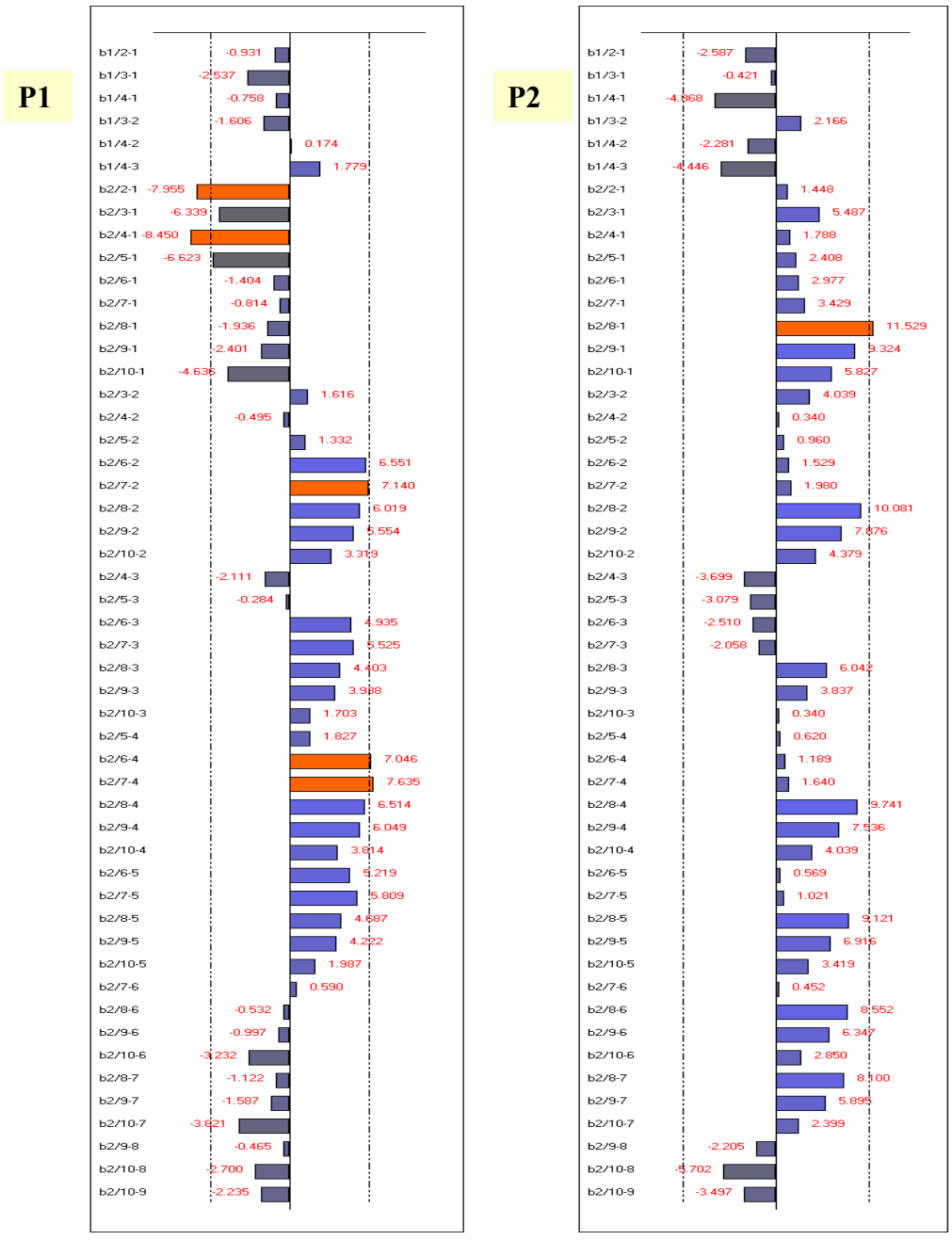


Figure 6-7

Etude graphique des effets : différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'écart-type de la dureté'

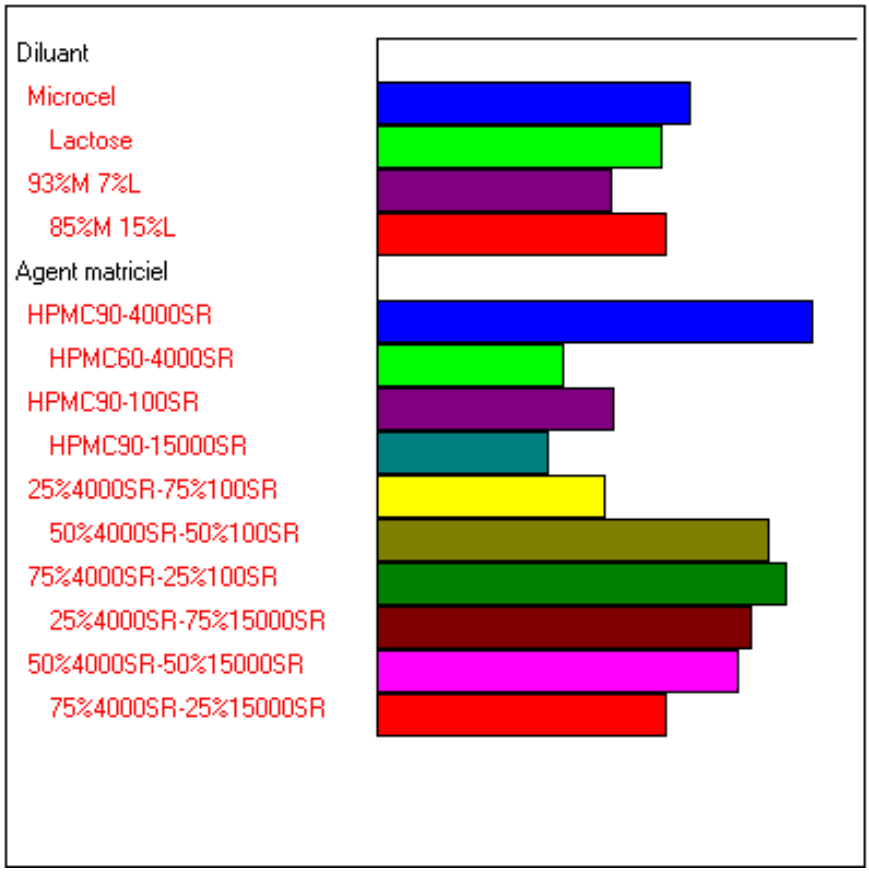


Figure 6-8

Etude graphique des effets totaux de la réponse 'écart type de la dureté' à la force de compression P1

La figure 6-8 représente l'étude graphique des effets totaux des différents niveaux des différents facteurs sur la réponse 'écart type de la dureté' montre que pour les formules fabriquées avec la force de compression P1.

Concernant l'influence du facteur diluant sur la réponse « écart type de la dureté », les quatre niveaux de ce facteur diluant ont des effets équivalents.

Par contre pour le facteur 'agent matriciel', il faut noter que le METOLOSE90SH4000SR et ses mélanges avec le 100SR ET 1500SR ont un effet négatif sur la réponse 'écart-type de la dureté'.

Pour la réponse correspondant à la force de compression P2, elle ne peut pas être véritablement liée à la variation de la formule. On peut seulement noter que parmi les agents matriciels testés, le mélange 25%4000SR/75%15000SR a un effet négatif donc fait augmenter la réponse écart type de la dureté.

VI-3-1-7 Indices de compression :

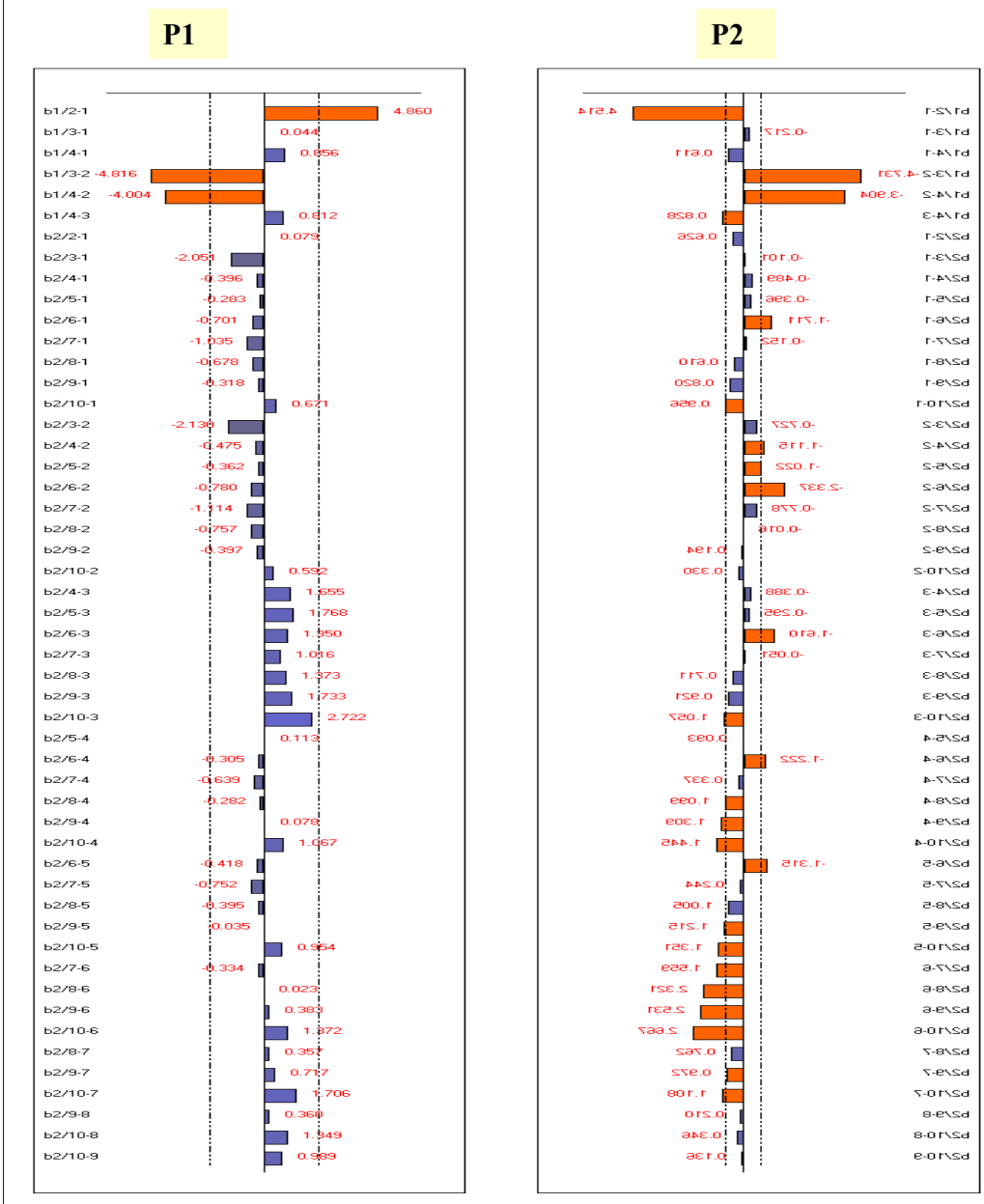


Figure 6-9
Etude graphique des effets : différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'Indice de compression'

Les résultats des indices de compression correspondant aux différentes formules sont plus faibles donc meilleurs pour les formules à base du MICROCEL.
Les figures 6-9 et 6-10 représentent respectivement l'étude graphique des effets différences des poids des différents niveaux des facteurs et l'étude graphique des effets totaux des facteurs sur la réponse 'indice de compression' correspondant aux deux forces de compression P1 et P2.

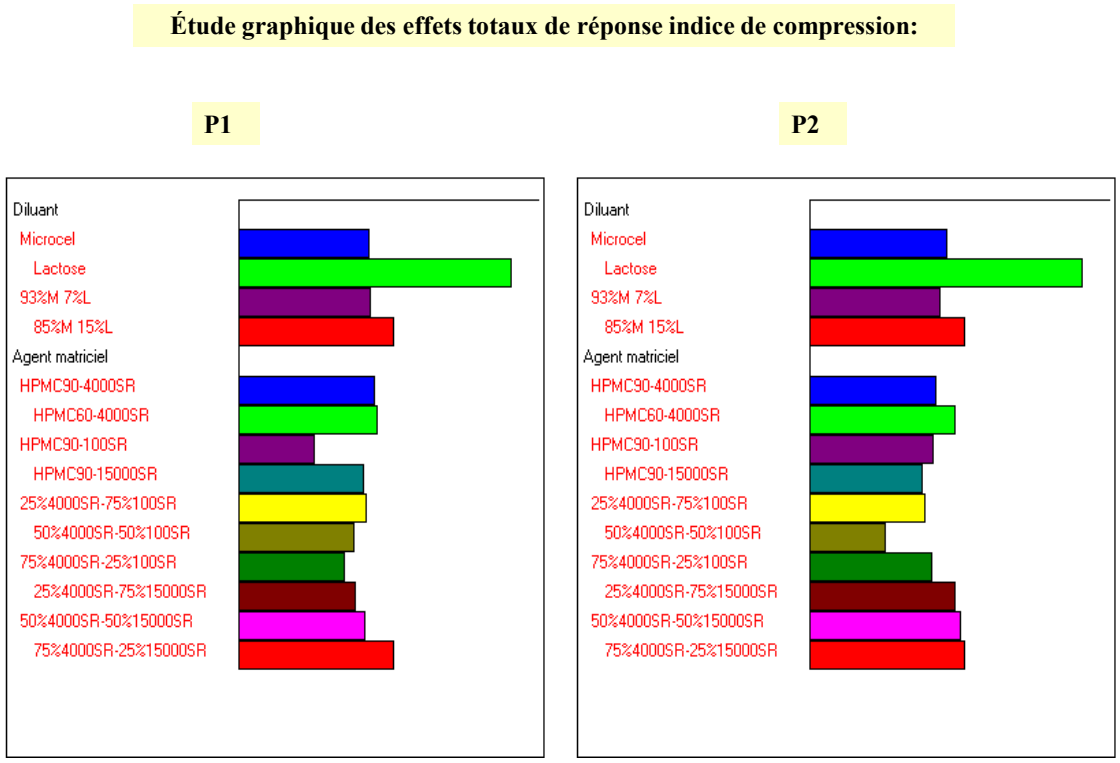


Figure 6-10
Etude graphique des effets totaux de la réponse 'Indice de compression' aux forces de compression P1 et P2

Les deux figures 6-9 et 6-10, montrent qu'aux deux forces de compression, le seul facteur influant est la nature du diluant. Le lactose a un effet négatif sur la réponse « indice de compression », il le fait augmenter. La figure 6-10 qui représente l'étude graphique des effets totaux des différents facteurs sur la réponse 'indice de compression', met en évidence que le lactose est le facteur qui a plus d'effet pour augmenter cette réponse sachant que l'objectif est plutôt de la minimiser. La nature de l'agent matriciel importe peu sur cette réponse.

VI-3-2 Essais de dissolution :

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

VI-3-2-1 Résultats des essais de dissolution correspondant aux formules de 1 à 8 à bases de différents types d'agent matriciel seul.

Dans cette partie nous avons comparé diverses formules avec différents agents matriciels purs. Cela correspond aux formules 1 à 8. Les profils de dissolution obtenus en faisant varier la nature ou la proportion des diluants, sont représentés en fonction de l'agent matriciel et pour les deux forces de compression utilisées P1 et P2.

Les résultats sont donc présentés par rapport aux différents METOLOSES :

1. formules à base de METOLOSE90SH4000SR,
2. formules à base de METOLOSE60SH4000F
3. formules à base de METOLOSE90SH100SR
4. formules à base de METOLOSE90SH15000SR

VI-3-2-1-1 Formules 1 et 2 à base de METOLOSE90SH4000SR :

La figure 6-11 représente les profils de dissolution aux deux forces de compression correspondant aux deux formules 1 et 2 à base de METOLOSE90SH4000SR :

- formule 1 : MICROCEL
- formule 2 : MICROCEL 93 % / Lactose 7 %

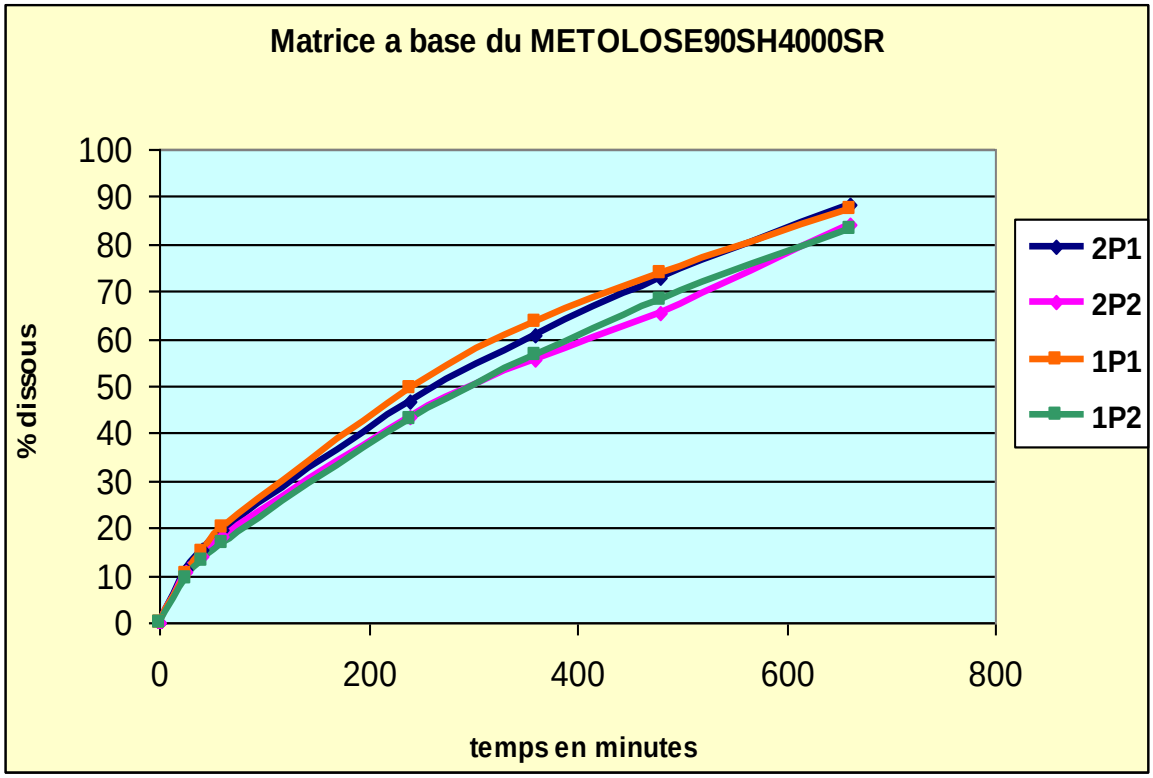


Figure 6-11
Profils de dissolution des formules 1 et 2 à base du METOLOSE90SH4000SR correspondant aux deux forces de compression P1 et P2

Les profils de dissolution sont comparables ; ceux correspondant au même niveau de forces sont identiques, ce qui signifie que la substitution de 7% du MICROCEL par du lactose n'a aucune influence sur la vitesse de dissolution.
La force de compression n'as pas d'influence sur les profils de dissolution.

VI-3-2-1-2 Formules 3 et 4 à base de METOLOSE60SH4000F :

La figure 6-12 représente les profils de dissolution aux deux forces de compression correspondant aux deux formules 3 et 4 à base de METOLOSE60SH4000F :

- formule 3 : MICROCEL
- formule 4 : MICROCEL 85 % / Lactose 15 %

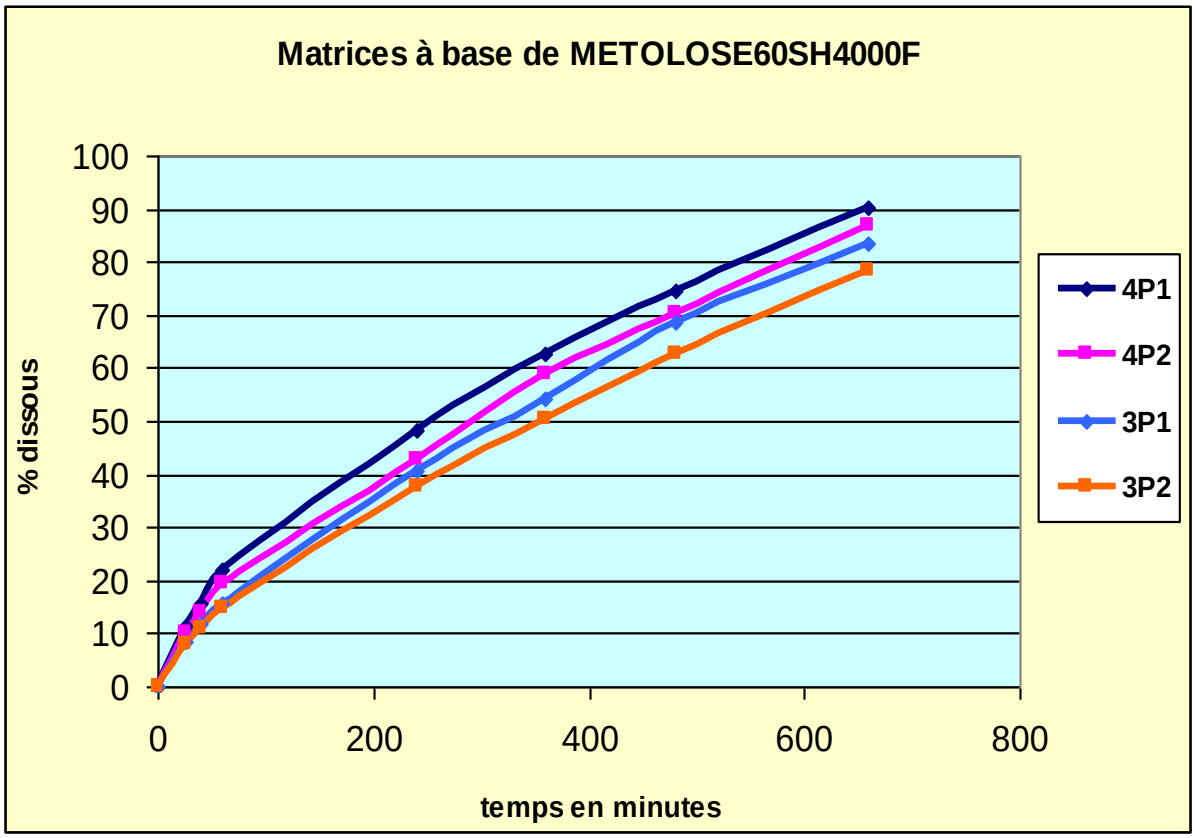


Figure 6-12
Profils de dissolution des formules 3 et 4 à base du METOLOSE60SH4000F correspondant aux deux forces de compression P1 et P2.

Les profils de dissolution sont comparables mais ne sont pas identiques. On remarque que pour la formule 4 correspondant à la composition en diluant de 85% en MICROCEL et 15% en lactose, les vitesses de dissolution sont plus grandes.

VI-3-2-1-3 Formules 5 et 6 à base de METOLOSE90SH100SR :

La figure 6-13 représente les profils de dissolution aux deux forces de compression correspondant aux deux formules 5 et 6 à base de METOLOSE90SH100SR :

- formule 5 : Lactose
- formule 6 : MICROCEL 85 % / Lactose 15 %

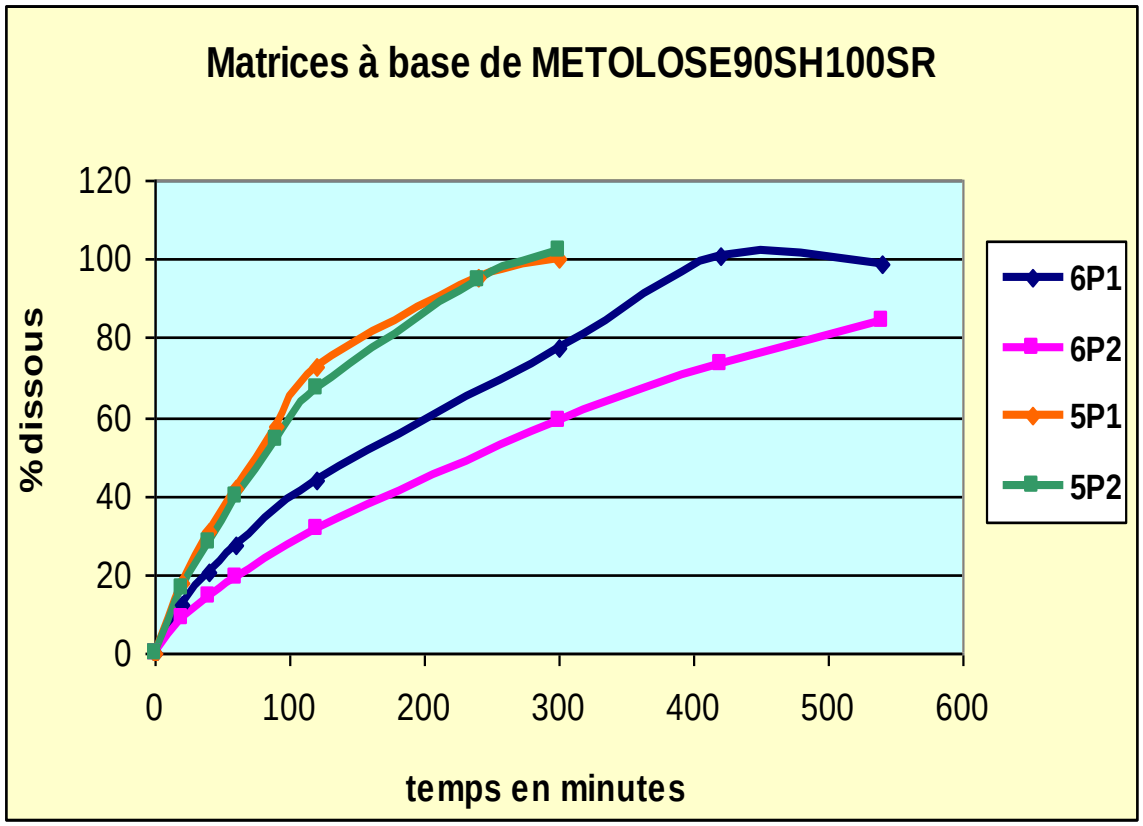


Figure 6-13
Profils de dissolution des formules 5 et 6 à base du METOLOSE90SH100SR correspondant aux deux forces de compression P1 et P2.

Les profils de dissolution des formules 5 et 6 à base du METOLOSE90SH100SR, représentés sur la figure montrent des différences entre la formule 5 à base du lactose et la formule 6 à base du mélange 85 % en MICROCEL et 15 % en lactose.

En effet, on observe

- pour la formule 5 à base du lactose comme diluant les deux profils correspondant aux deux forces de compression sont superposables,
- pour la formule 6 à base de 85 % en MICROCEL et 15 % en lactose, les deux profils correspondant aux deux forces de compression ne sont pas superposables ; la force de compression a une influence sur la vitesse de dissolution,
- les deux formules présentent des profils de dissolution différents. En effet, la vitesse de dissolution est plus rapide avec la formule à base de lactose qui est un excipient hydrosoluble et qui favorise l'augmentation de la vitesse de libération.

VI-3-2-1-4 Formules 7 et 8 à base de METOLOSE90SH15000SR :

La figure 6-14 représente les profils de dissolution correspondant aux deux forces de compression des deux formules 7 et 8 à base de METOLOSE90SH15000SR :

- formule 7 : MICROCEL
- formule 8 : MICROCEL 85 % / Lactose 15 %

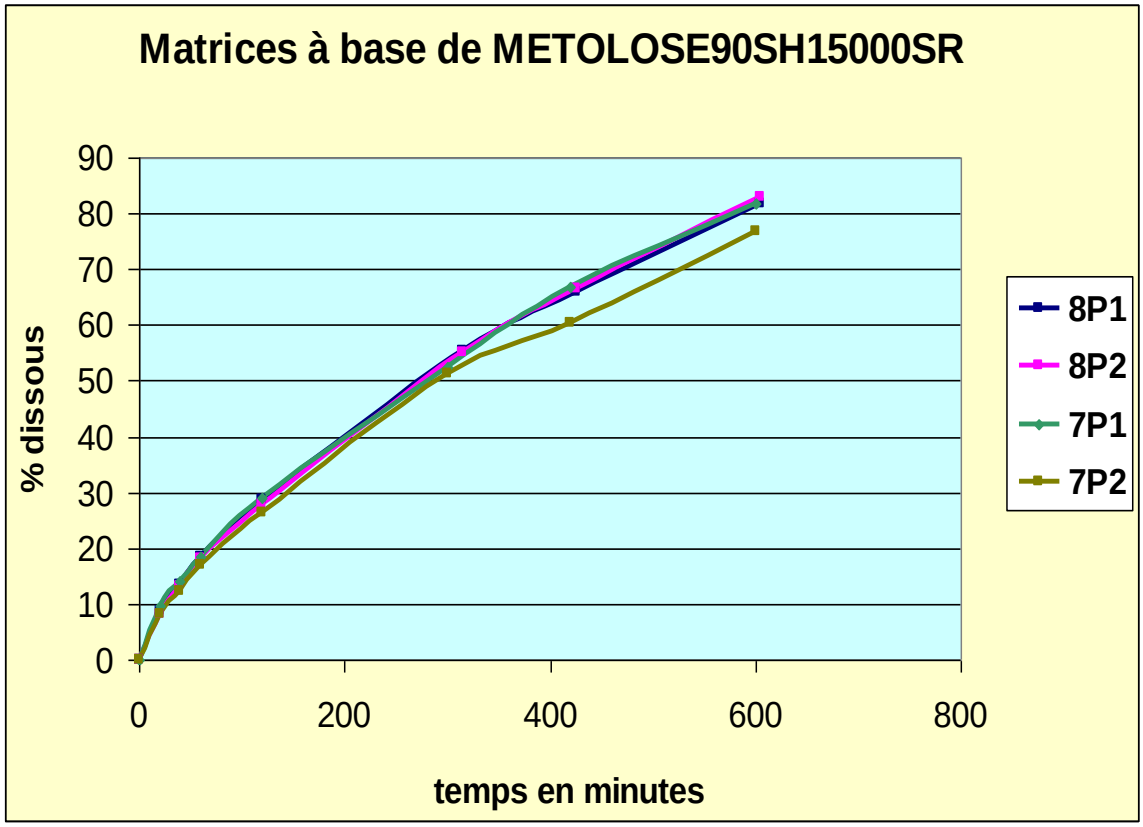


Figure 6-14
Profils de dissolution des formules 7 et 8 à base du METOLOSE90SH15000SR correspondant aux deux forces de compression P1 et P2.

Les profils de dissolution correspondant aux formules 7 et 8 à base de METOLOSE90SH15000SR et fabriquées avec deux forces de compressions différentes sont superposables. Donc on peut noter que la force de compression n'a pas d'influence sur la vitesse de dissolution. D'autre part la substitution de 15 % de MICROCEL par du lactose n'a pas d'influence sur la vitesse de dissolution.

VI-3-2-1-5 Comparaison des profils de dissolution en utilisant les facteurs de différence et de similarité f1 et f2 :

L'analyse des résultats obtenus en comparant les différents profils de dissolution les uns par rapport aux autres aboutit à la détermination des facteurs de différence f1 et de similarité f2. Le tableau 6-5 regroupe les indices f1 et f2 calculés en comparant les profils de dissolution des différentes formules à base des différents types d'agents matriciels fabriqués avec deux forces de compressions différentes P1 de l'ordre de 1000 à 1200 daN et P2 de l'ordre de 1600 à 2000 daN.

L'analyse des valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2, correspondant à la comparaison des formules 1 et 2 à base de METOLOSE90SH4000SR, montre qu'ils sont conformes aux spécifications fixées avec des f2 ayant des valeurs correspondant à des différences moyennes entre les profils inférieur à 5 %, alors que la tolérance est de 10%.

Donc les quatre profils correspondant à ces deux formules sont similaires et, par conséquence, le remplacement de 7% en MICROCEL par du lactose, ainsi que la force de compression n'ont pas d'influence sur la vitesse de dissolution.

La comparaison des formules 3 et 4 à base de METOLOSE60SH4000F, entre elles et avec les formules 1 et 2, montre que les valeurs sont comprises dans les spécification fixées sauf pour certaines valeurs de f1 correspondant à la comparaison des profils de la formule 3 par rapport aux autres formules qui sont hors limites.
La substitution de 15 % du MICROCEL par du lactose dans la formule 4 a légèrement augmenté la vitesse de libération par rapport a la formule 3, ces deux METOLOSES sont de même grade viscosité, mais de deux type de substitution différents, le 90SH de type 2208 et le 60SH de type 2910. Pour ce dernier, la proportion en groupement hydroxypropoxyl (groupement hydrophile) par rapport à la molécule est inférieure.
Dans la formule 4, l'ajout d'un excipient hydrophile a compensé ce manque de groupements hydrophiles en augmentant la vitesse de dissolution.

La comparaison des valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2, correspondant à la comparaison des formules de 1 à 4 avec les formules 5 et 6 à base de METOLOSE90SH100SR montre des différences significatives entre les profils de dissolution. En effet les valeurs de f1 et f2 sont hors spécifications sauf dans le cas de la formule 6 fabriquée avec la force de compression la plus élevée où certaines valeurs restent conformes.

L'analyse des valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2, correspondant à la comparaison des profils de dissolution des formules de 1 à 4 avec ceux des formules 7 et 8 à base de METOLOSE90SH15000SR fabriquées avec les deux forces de compression P1 et P2, montre qu'elles sont dans les limites fixées sauf pour les valeurs de f1 correspondant à la formule 3 à base de METOLOSE60SH4000F, qui sont elles hors limites.

En ce qui concerne l'influence de la force de compression sur la cinétique de libération, l'analyse des facteurs de différence f1 et de similarité f2 résultant de la comparaison des profils de dissolution de chaque formule par rapport à la force de compression, montre que f1 et f2, sont conformes aux spécifications fixées sauf pour la formule 6 à base du METOLOSE90SH100SR et du MICROCEL. La force de compression n'a donc pas d'influence sur la vitesse de dissolution, sauf pour la formule 6 dont l'agent matriciel utilisé est à un grade de viscosité faible, avec un diluant insoluble dans l'eau (MICROCEL).
On voit que dans la formule 5 ou le diluant est hydrosoluble (lactose), les profils de dissolution aux deux forces de compression sont superposables avec un f1 et f2 répondant aux spécifications.
Sur le tableau 5-6, on voit clairement la zone des valeurs f1 et f2 hors spécifications colorée en jaune. Cette zone correspond aux formules 5 et 6, qui contiennent du METOLOSE90SH100SR et du lactose pour la formule 5. Ces deux facteurs favorisent une dissolution plus rapide.

En effet le caractère hydrosoluble du lactose favorise l'érosion des comprimés et par conséquent l'augmentation de la vitesse de dissolution.
Le grade de viscosité du polymère a aussi son importance. Par contre, il n'y a pas de différences significatives entre le 4000SR et le 15000SR. Les différences résident essentiellement entre ces deux grades et le 100SR. Pour ce dernier, la vitesse de dissolution est plus rapide ; on peut penser que c'est dû à une érosion plus rapide avec ce METOLOSE de degré de viscosité plus faible.
En effet, le remplacement d'une partie du lactose par du MICROCEL insoluble dans l'eau retarde la dissolution par rapport à la formule 5, à la force de compression P2, les valeurs sont les limites, ce qui peut être expliqué par la diminution de la vitesse de l'érosion.

Tableau N°6-5

Comparaison des facteurs de similarité f2 et de différence f1 des profils de dissolution des formules à base des différents METOLOSES.

Comparaison		1P1	1P2	2P1	2P2	3P1	3P2	4P1	4P2	5P1	5P2	6P1	6P2	7P1	7P2	8P1	8P2
1P1	f1		9,3	2,9	9,0	11,7	17,8	2,9	5,3	99,3	91,5	38,2	5,2	4,4	11,0	4,8	4,7
	f2		67,1	86,5	65,2	62,5	53,6	87,3	73,8	30,7	31,8	39,2	74,6	80,2	63,9	79,9	79,8
1P2	f1			8,6	3,0	3,2	9,3	12,1	4,4	131,0	122,0	55,2	15,0	6,1	2,0	5,3	5,5
	f2			72,0	88,9	87,9	69,3	64,8	82,0	27,8	28,7	34,1	57,7	78,3	91,5	79,8	77,7
2P1	f1				7,6	10,3	16,5	3,3	3,9	104,0	96,0	41,9	7,7	2,4	9,4	3,1	2,9
	f2				70,2	67,0	56,3	86,5	83,4	29,8	30,7	37,4	70,1	91,6	68,0	88,5	88,5
2P2	f1					5,2	9,6	11,7	4,7	120,3	111,7	55,1	15,2	6,1	2,1	6,1	6,9
	f2					81,2	69,6	63,8	79,2	28,3	29,2	33,4	55,7	73,7	92,9	75,1	72,7
3P1	f1						6,9	15,1	7,2	148,2	138,6	61,3	18,0	8,8	4,6	8,1	8,2
	f2						73,6	61,0	75,5	26,8	27,7	33,0	55,6	72,2	83,6	72,7	72,2
3P2	f1							23,6	15,2	166,0	155,6	74,0	27,0	17,2	8,8	16,4	16,5
	f2							52,5	61,6	25,8	26,6	30,4	48,1	59,2	72,2	59,8	59,1
4P1	f1								6,9	94,0	86,4	36,9	6,2	5,5	12,2	6,1	6,0
	f2								73,5	30,8	31,8	39,1	75,9	78,4	62,1	77,0	77,5
4P2	f1									118,5	110,0	48,8	10,7	2,6	6,0	2,4	3,3
	f2									28,4	29,2	35,4	62,7	90,5	76,6	90,5	88,5
5P1	f1										3,8	30,9	49,1	53,0	56,1	53,2	54,1
	f2										78,3	36,0	26,1	26,8	25,8	27,0	26,6
5P2	f1											28,8	47,5	51,2	54,5	51,4	52,3
	f2											37,7	27,0	27,9	26,9	28,0	27,7
6P1	f1												26,6	32,5	37,7	33,0	33,8
	f2												42,2	37,9	34,9	37,8	37,6
6P2	f1													8,2	14,4	8,4	8,3
	f2													66,6	55,3	65,9	67,4
7P1	f1														7,2	1,4	2,4
	f2														73,7	96,2	93,4
7P2	f1															7,2	6,8
	f2															75,3	74,3
8P1	f1																1,4
	f2																96,8
8P2	f1																
	f2																

f2 limites — Différence moyenne

83 — 2 %

65 — 5 %

50 — 10 %

f1 hors spécifications

f1 et f2 hors spécifications

Spécifications: f1 = 0 à 15 f2 = 50 à 100

VI-3-2-2 Résultats de dissolution des formules à base des mélanges en METOLOSE 4000SR et 100SR à différentes proportions :

VI-3-2-2-1 Formules 9 et 10 à base de 25% de METOLOSE90SH4000SR et 75% de METOLOSE90SH100SR

La figure 6-15 représente les profils de dissolution des formules 9 et 10 à base du mélange 25%/75% 4000SR/100SR fabriquées aux deux forces de compression P1 et P2 :

- formule 9 : MICROCEL,
- formule 10 : Lactose.

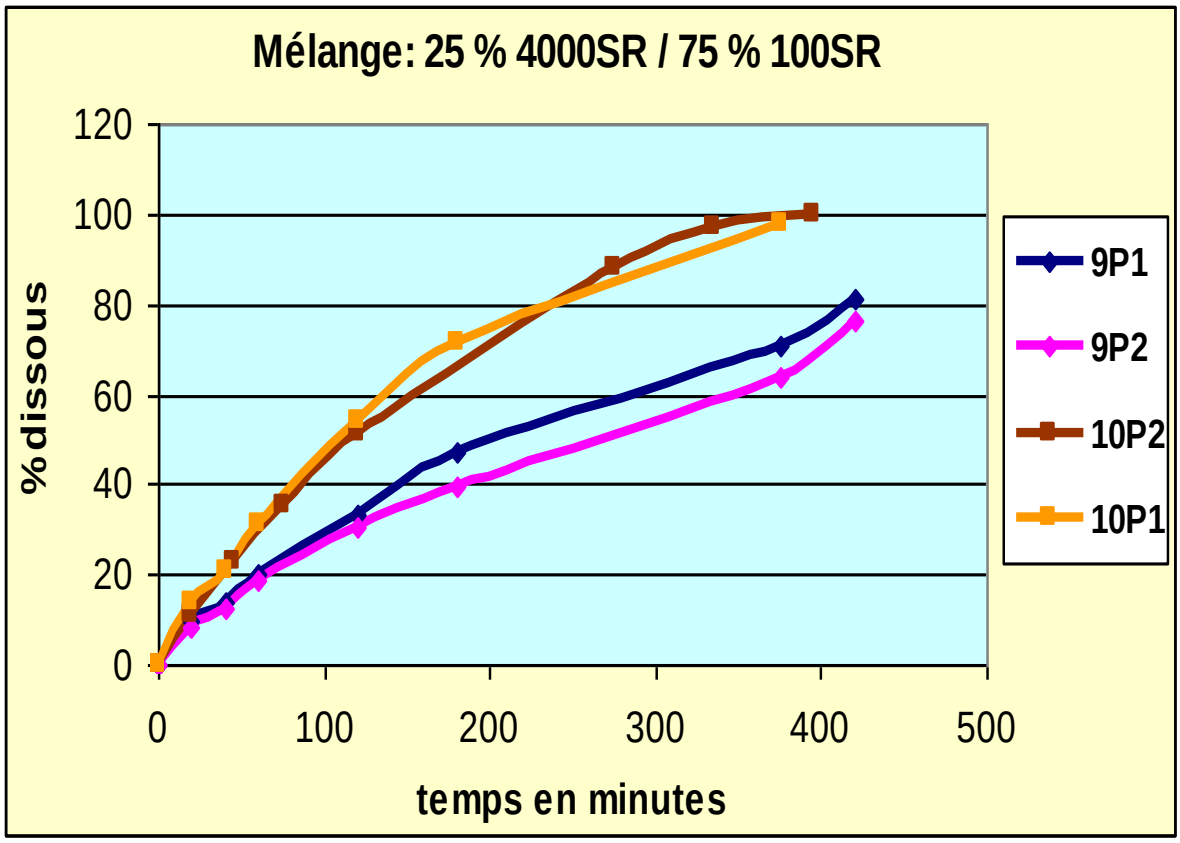


Figure 6-15
Profils de dissolution des formules 9 et 10 à base du mélange 25/75 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH100SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2

Pour chaque formule, les profils aux deux forces de compression sont comparables. Par contre les différences entre les profils des deux formules sont nettes.

VI-3-2-2-2 Formules 11 et 12 à base du mélange 50 %/50 % en METOLOSES90SH4000SR et METOLOSE90SH100SR

La figure 6-16 représente les profils de dissolution correspondant aux deux forces de compression P1 et P2 des deux formules 11 et 12 à base du mélange METOLOSE90SH4000SR/METOLOSE90SH100SR à raison de 50%/50% :

- formule 11 : Lactose,
- formule 12 : MICROCEL 85 %/Lactose 15%.

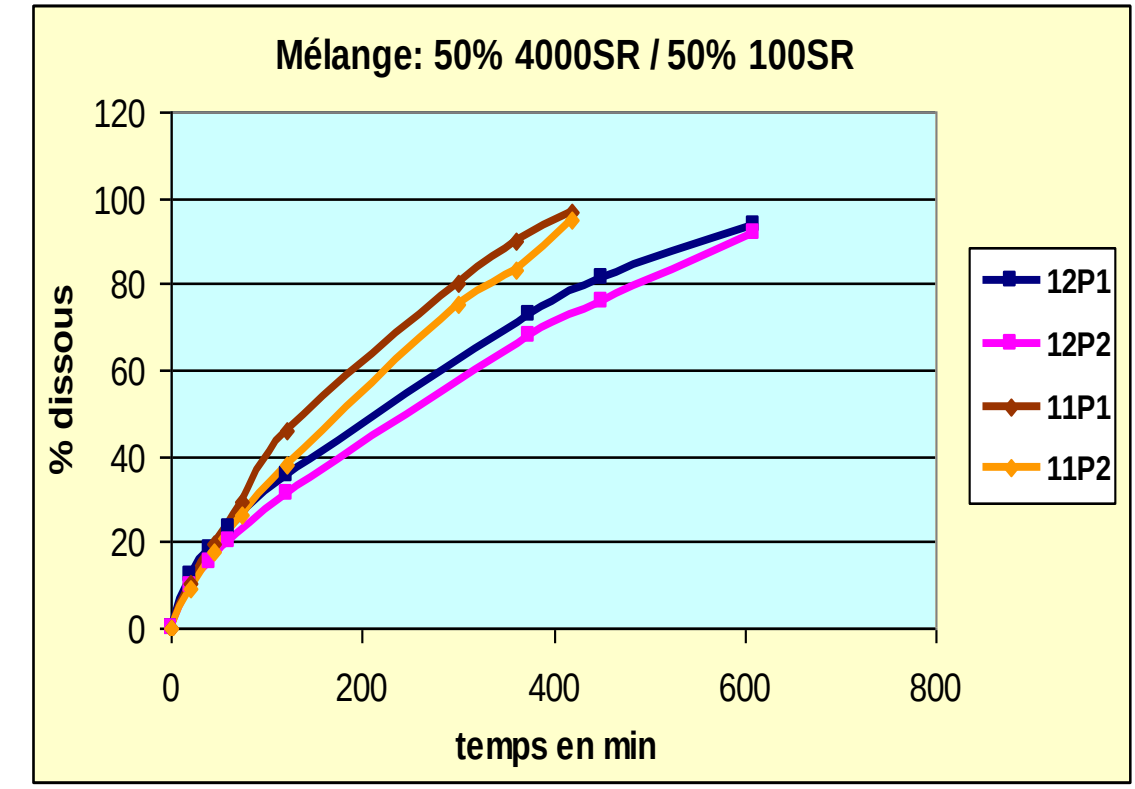


Figure 6-16
Profils de dissolution des formules 9 et 10 à base du mélange 50/50 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH100SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2

Pour chaque formule, les profils aux deux forces de compression sont comparables. Les profils représentant les résultats de dissolutions des deux formules présentent des différences.

VI-3-2-2-3 Formules 9 et 10 à base de 75% de METOLOSES90SH4000SR et 25% de METOLOSE90SH100SR

La figure 6-17 représente les profils de dissolution correspondant aux deux forces de compression P1 et P2 des deux formules 13 et 14 à base du mélange METOLOSE90SH4000SR/METOLOSE90SH100SR à raison de 75%/25% :

- formule 13 : Lactose,
- formule 14 : MICROCEL 93 %/Lactose 7%.

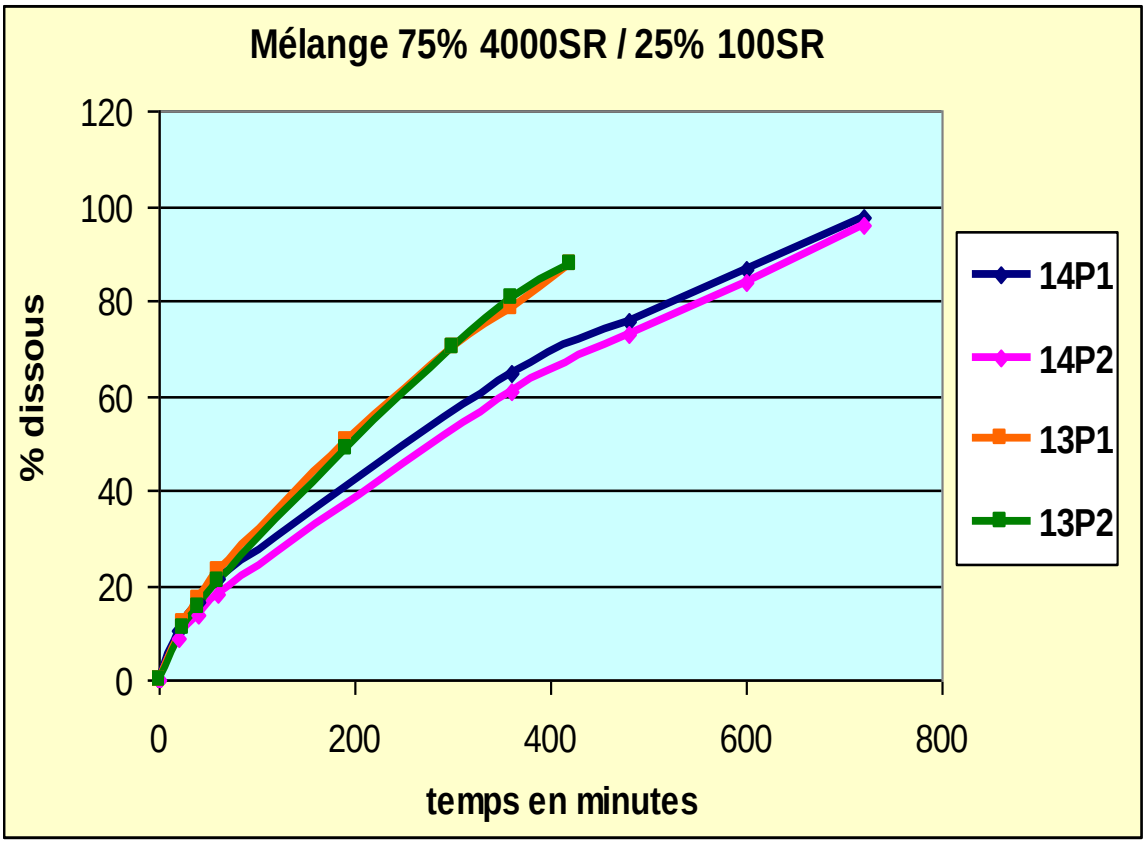


Figure 6-17
Profils de dissolution des formules 13 et 14 à base du mélange 75/25 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH100SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2

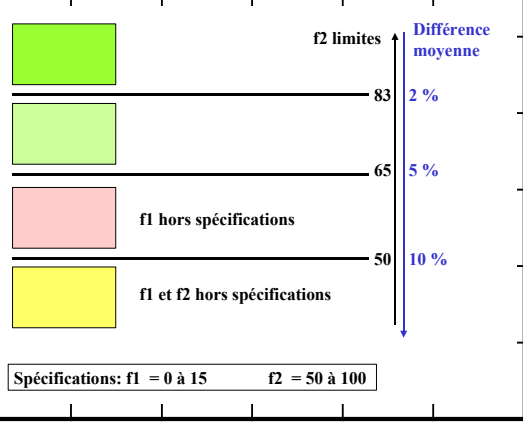
Pour chaque formule, les profils aux deux forces de compression sont comparables. Par contre les deux formules présentent des profils différents.

VI-3-2-2-4 Comparaison des profils de dissolution en utilisant les facteurs de différence et de similarité f1 et f2 :

L'analyse des résultats des facteurs de différence f1 et de similarité f2 obtenus en comparant les différents profils de dissolution point par point les uns par rapport aux autres, permet de différencier ceux qui sont similaires de ceux qui présentent des différences significatives.

Tableau 6-6
Comparaison des profils de dissolution des formules à base des mélanges 4000SR/100SR en utilisant les facteurs de différence f1 et de similarité f2.

Comparaison		9P1	9P2	10P1	10P2	11P1	11P2	12P1	12P2	13P1	13P2	14P1	14P2
9P1	f1		10,3	45,6	44,5	26,0	16,2	7,2	6,6	9,8	10,0	9,5	14,2
	f2		65.4	37,9	37,3	45.6	53,8	77,5	73,1	66,6	64,5	67,9	58,6
9P2	f1			63,8	60,2	33,9	24,0	14,5	8,9	17,1	17,2	10,2	9,4
	f2			36,9	36,9	42,8	49,2	63,9	71,0	56,8	55,1	67,8	62,6
10P1	f1				5,0	12,9	21,7	25,9	33,8	25,1	25,0	33,5	40,7
	f2				81,6	62,8	51,0	43,9	39,4	46,4	47,7	38,8	35,7
10P2	f1					10,9	20,0	25,4	32,3	23,5	23,3	32,0	39,4
	f2					65,0	52,1	43,8	39,5	47,1	48,5	38,9	35,8
11P1	f1						7,4	17,7	24,2	12,6	12,5	24,8	31,6
	f2						69,1	48,4	42,7	56,8	59,0	41,5	37,8
11P2	f1							14,1	18,7	7,1	5,6	20,0	26,1
	f2							54,8	48,2	70,2	73,4	46,5	42,2
12P1	f1								6,9	9,0	11,0	9,0	15,2
	f2								71,2	66,8	64,2	64,7	55,0
12P2	f1									15,7	15,9	3,8	8,9
	f2									56,8	55,3	81,9	66,9
13P1	f1										3,2	14,5	21,7
	f2										87,4	54,7	48,5
13P2	f1											16,0	21,8
	f2											53,0	47,4
14P1	f1												6,8
	f2												74,5
14P2	f1												
	f2												



Le tableau 6-6 récapitule les valeurs des facteurs f1 et f2 correspondant à la comparaison des profils de dissolution des formules de 9 à 14 fabriquées avec deux forces de compression différentes P1 et P2 permet de constater :

Pour chaque formule, les deux profils de dissolution correspondant aux deux forces de compression ont des valeurs de f1 et f2 dans les spécifications fixées, avec en plus une valeur de f2 correspondant à une différence moyenne entre les profils, inférieur à 5 % alors que la limite acceptée est de 10 %. Donc on peut confirmer que la force de compression n'a pas d'influence sur la vitesse de dissolution.

Pour la formule 9, les valeurs de f1 et f2 correspondant à la comparaison avec les formules 10 et 11 sont hors spécifications comme on le constate sur le tableau 6-6, zone colorée en jaune, ce qui signifie des différences significatives avec ces deux formules. En effet, ces deux formules sont à base de lactose, excipient hydrosoluble favorisant l'érosion et ainsi la vitesse de dissolution. Par contre la comparaison de la formule 9 par rapport aux formules 12, 13 et 14 montre des valeurs f1 et f2 dans les normes, donc ces formules ne présentent pas de différences significatives.

La comparaison des formules 10 et 11 entre elles présentent des valeurs de f1 et f2 dans les spécifications et donc ne présentent pas de différences significatives en les comparant entre elles. Par contre, la comparaison avec les autres formules présente des valeurs de f1 et f2 hors normes comme on le constate dans le tableau 6-6.

La formule 13 présente des valeurs de f1 et f2 hors spécifications ; en comparant les formules 10 et 14, avec la formule 14, on peut constater que les différences sont surtout liées à la force de compression P2. On peut expliquer ces différences par la composition des formules : les formules 10 et 13 sont à base du lactose comme diluant, et du mélange 4000SR/100SR comme agent matriciel, la formule 10 est à base de 25 % en 4000SR alors que la formule 13 est à base de 75 %, c'est ce qui explique la différence entre les deux formules.
La comparaison de la formule 13 par rapport à la formule 11 qui contient du lactose comme diluant présente des valeurs de f1 et f2 dans les spécifications, cette dernière formule, est à base de 50 % de 4000SR.
Donc on peut noter que les deux facteurs (le type de METOLOSE et le grade de viscosité) ont une influence sur la vitesse de dissolution.

VI-3-2-3 Résultats de dissolution des formules à base des mélanges en METOLOSES 4000SR et 15000SR à différentes proportions :

VI-3-2-3-1 Résultats de dissolution des formules à base des mélanges en METOLOSES 4000SR 25 % et 15000SR 75 % :

La figure 6-18 représente les profils de dissolution des deux formules 15 et 16 à base du mélange METOLOSE90SH4000SR/METOLOSE90SH15000SR à raison de 75%/25% correspondant aux deux forces de compression P1 et P2 :

- formule 15 : MICROCEL 93 %/Lactose 7%,
- formule 16 : MICROCEL 85 %/Lactose 15%.

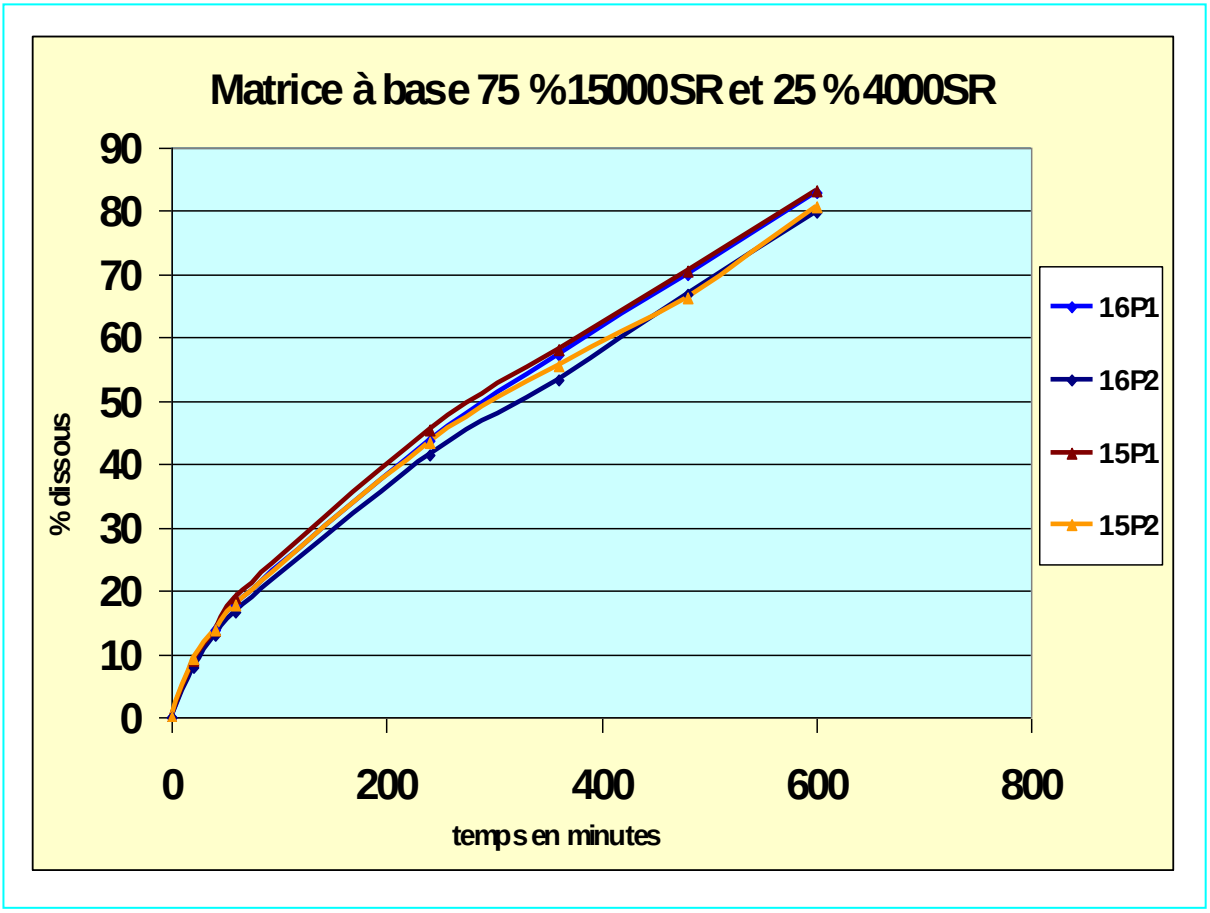


Figure 6-18
Profils de dissolution des formules 15 et 16 à base du mélange 25/75 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH15000SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2

Les profils de dissolution aux deux forces de compression des formules 15 et 16 sont superposables. Donc les vitesses de dissolution sont comparables. En plus, le pourcentage de libération en 10 heures est de 80% environ.

VI-3-2-3-2 Résultats de dissolution des formules à base des mélanges en METOLOSES 4000SR 50 % et 15000SR 50 % :

La figure 6-19 représente les profils de dissolution des formules 17 et 18 à base du mélange 50/50 4000SR/15000SR correspondant aux deux forces de compression P1 et P2 :

- formule 17 : MICROCEL 93 %/Lactose 7%,
- formule 18 : MICROCEL 85 %/Lactose 15%.

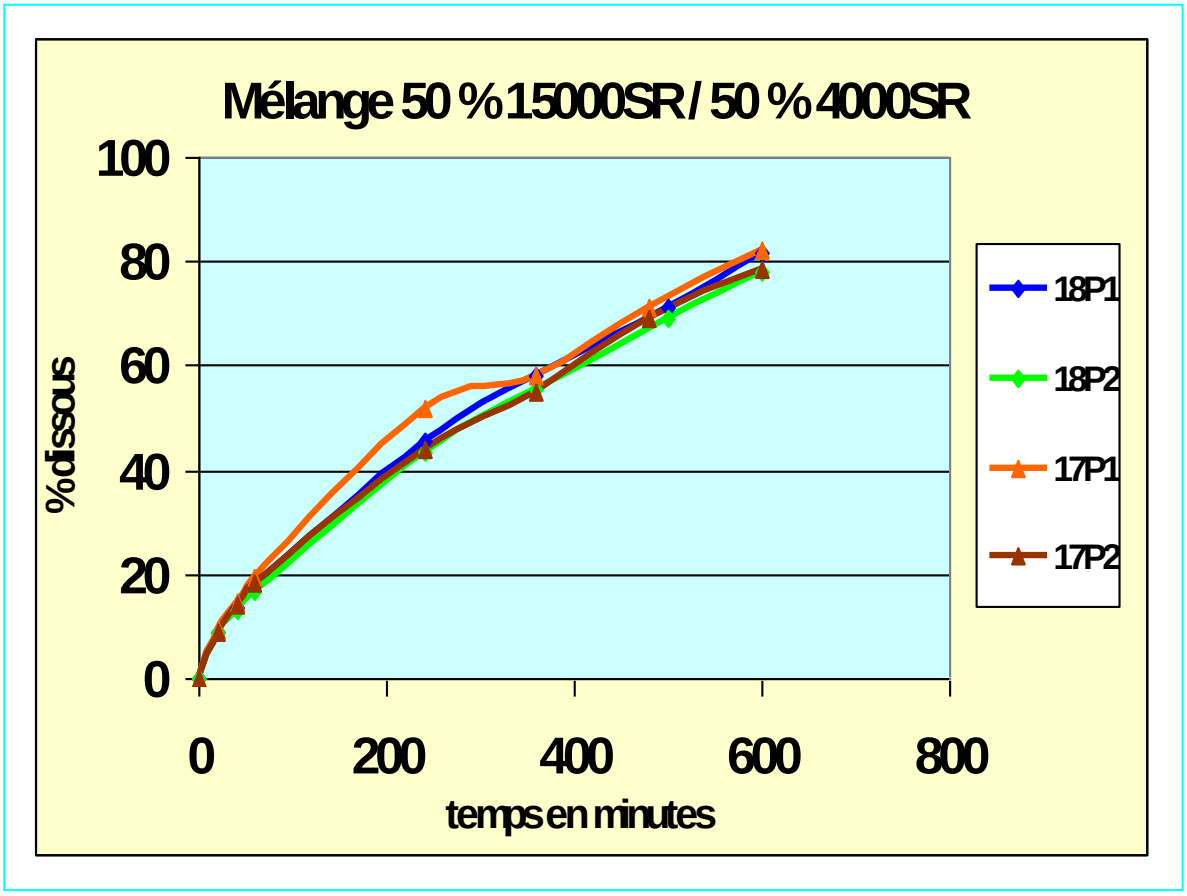


Figure 6-19
Profils de dissolution des formules 17 et 18 à base du mélange 50/50 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH15000SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2

Les profils de dissolution aux deux forces de compression P1 et P2 des formules 17 et 18 sont superposables, donc les vitesses de dissolution sont identiques. En plus, le pourcentage de libération en 10 heures est de 80%, donc nous sommes proches de l'objectif fixé d'une libération sur 12 heures.

VI-3-2-3-3 Résultats de dissolution des formules à base des mélanges en METOLOSE 4000SR 75 % et METOLOSE 15000SR 25 % :

La figure 6-20 représente les profils de dissolution des trois formules 19, 20 et 21 à base du mélange METOLOSE90SH4000SR/METOLOSE90SH15000SR à raison de 75%/25% correspondant aux deux forces de compression P1 et P2 :

- formule 19 : MICROCEL,
- formule 20 : Lactose,
- formule 21 : MICROCEL 93 %/Lactose 7%.

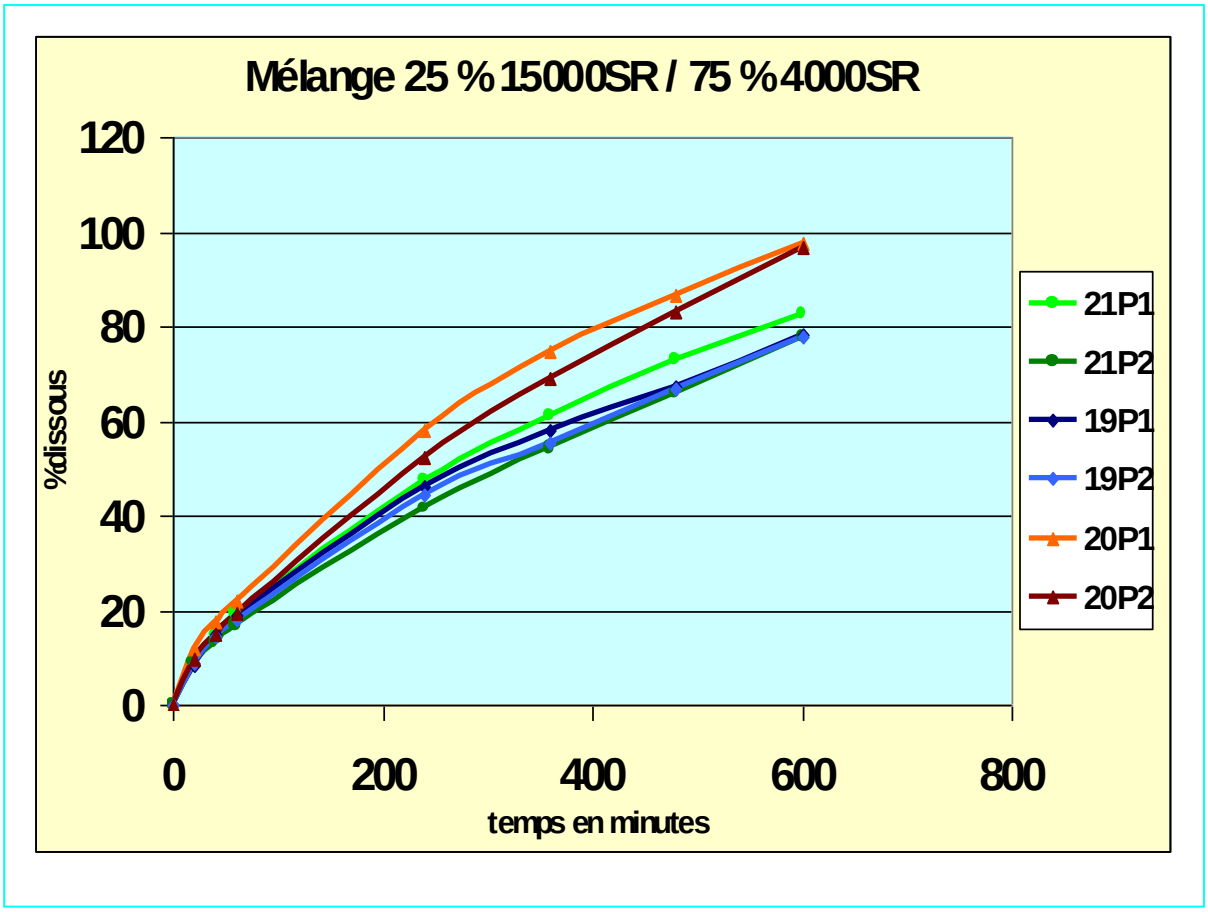


Figure 6-20
Profils de dissolution des formules 19, 20 et 21 à base du mélange 75/25 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH15000SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2.

Les profils de dissolution des deux formules 19 et 21 aux deux forces de compression P1 et P2 sont presque superposables, le % de libération est d'environ 80 % en 10 heures. Par contre les profils de dissolution de la formule 20 sont différents par rapport aux profils des deux autres formules, le pourcentage dissous en 10 se rapproche de 100 %.

VI-3-2-3-4 Comparaison des profils de dissolution en utilisant les facteurs de différence et de similarité f1 et f2 :

Le tableau 6-7 récapitule les valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2 correspondant à la comparaison des formules à base du mélange 4000SR/15000SR (formules de 15 à 21) :

Dans le tableau 6-7, est reprise l'analyse des valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2 correspondant à la comparaison des différents profils de dissolution des formules de 15 à 21 fabriquées chacune avec deux forces de compression P1 et P2 et qui sont à base mélanges de METOLOSES à différentes proportions en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH15000SR.

On peut constater :

- Pour chaque formule, la comparaison des profils de dissolution par rapport aux deux forces de compression, montre que les valeurs de f1 et f2 sont dans les spécifications fixées avec en plus un f2 ayant des valeurs correspondant à une différence moyenne entre les profils de dissolution inférieur à 5 % alors que la tolérance est de 10 %.

- La comparaison des uns par rapport aux autres, des profils de dissolution des formules 15, 16, 17, 18, 19 et 21 correspondant aux deux forces de compression, présente des valeurs de f1 et f2 comprises dans les spécifications fixées, avec des f2 ayant des valeurs correspondant à des différences moyennes inférieures à 5 % et même dans plusieurs cas les différences moyennes entre les profils sont inférieures à 2 % comme représenté dans le tableau 6-7.

- Enfin, la comparaison des profils de dissolution correspondant à la formule 20 par rapport aux autres formules 15, 16, 17, 18, 19 et 21 montre des valeurs de f1 et f2 hors spécifications, comme représenté en jaune dans le tableau 6-7. La différence existant s'explique par le fait que la formule 20 est à base du lactose comme diluant. Ce dernier, étant hydrosoluble, il favorise l'érosion et par conséquent la vitesse de dissolution. On n'observe pas de différences significatives entre les différents mélanges de METOLOSE 4000SR/15000SR.

Tableau 6-7

Comparaison des profils de dissolution des formules à base des mélanges 4000SR/15000SR en déterminant les facteurs de différence f1 et de similarité f2.

Comparaison		15P1	15P2	16P1	16P2	17P1	17P2	18P1	18P2	19P1	19P2	20P1	20P2	21P1	21P2
15P1	f1		4.1	1.7	6.7	3,5	3,8	1,6	5,4	3,6	4,9	23,1	15,5	3,3	6,7
	f2		80.6	94.3	74.2	78.8	81.0	93.8	77.6	81,4	77,9	48,3	54,7	85,8	73,8
15P2	f1			3,0	3,2	7,0	2,4	3,1	1,8	3,9	2,0	28,3	20,3	7,3	2,8
	f2			85,8	89,1	71,0	89,6	86,0	92,0	85,8	91,2	44,6	49,9	72,0	89,0
16P1	f1				5,1	5,0	3,2	2,0	4,1	4,4	3,9	25,2	17,4	4,7	5,2
	f2				80,4	74,7	84,0	92,8	81,2	81,9	80,7	47,1	53,3	80,3	77,5
16P2	f1					10,1	4,2	5,9	2,7	5,6	3,7	31,9	23,7	10,2	2,3
	f2					66,2	85,9	77,9	89,5	77,7	86,2	43,2	48,3	67,4	92,6
17P1	f1						6,3	3,9	7,9	5,1	7,2	19,8	12,4	3,4	9,2
	f2						72,6	79,0	69,6	75,7	71,0	49,8	55,5	82,2	66,0
17P2	f1							3,1	2,1	3,1	1,4	27,9	20,0	6,9	3,0
	f2							85,5	92,5	87,3	95,1	44,7	49,8	73,3	87,2
18P1	f1								4,3	2,7	3,8	24,6	16,8	4,1	5,6
	f2								82,8	88,5	83,2	47,3	53,1	83,2	77,4
18P2	f1									3,8	1,4	30,1	22,0	8,8	1,8
	f2									85,7	95,9	43,9	48,8	70,3	94,2
19P1	f1										2,6	26,1	18,3	5,4	4,7
	f2										89,4	45,7	50,7	76,6	80,5
19P2	f1											29,1	21,0	7,8	2,2
	f2											44,1	48,9	71,1	91,2
20P1	f1												6,2	16,5	24,2
	f2												72,5	51,0	42,8
20P2	f1													10,9	19,2
	f2													57,6	47,6
21P1	f1														9,3
	f2														67,0
21P2	f1														
	f2														

f2 limites — Différence moyenne

83 — 2 %

65 — 5 %

f1 hors spécifications

50 — 10 %

f1 et f2 hors spécifications

Spécifications: f1 = 0 à 15 f2 = 50 à 100

VI-3-2-4 Influence du type d'agent matriciel sur la cinétique de libération du principe actif :

La comparaison des profils de dissolution correspondant aux formules de 1 à 8, qui sont à base de différents types de METOLOSE et fabriqué avec la force de compression P1, est représentée sur la figure 6-20,

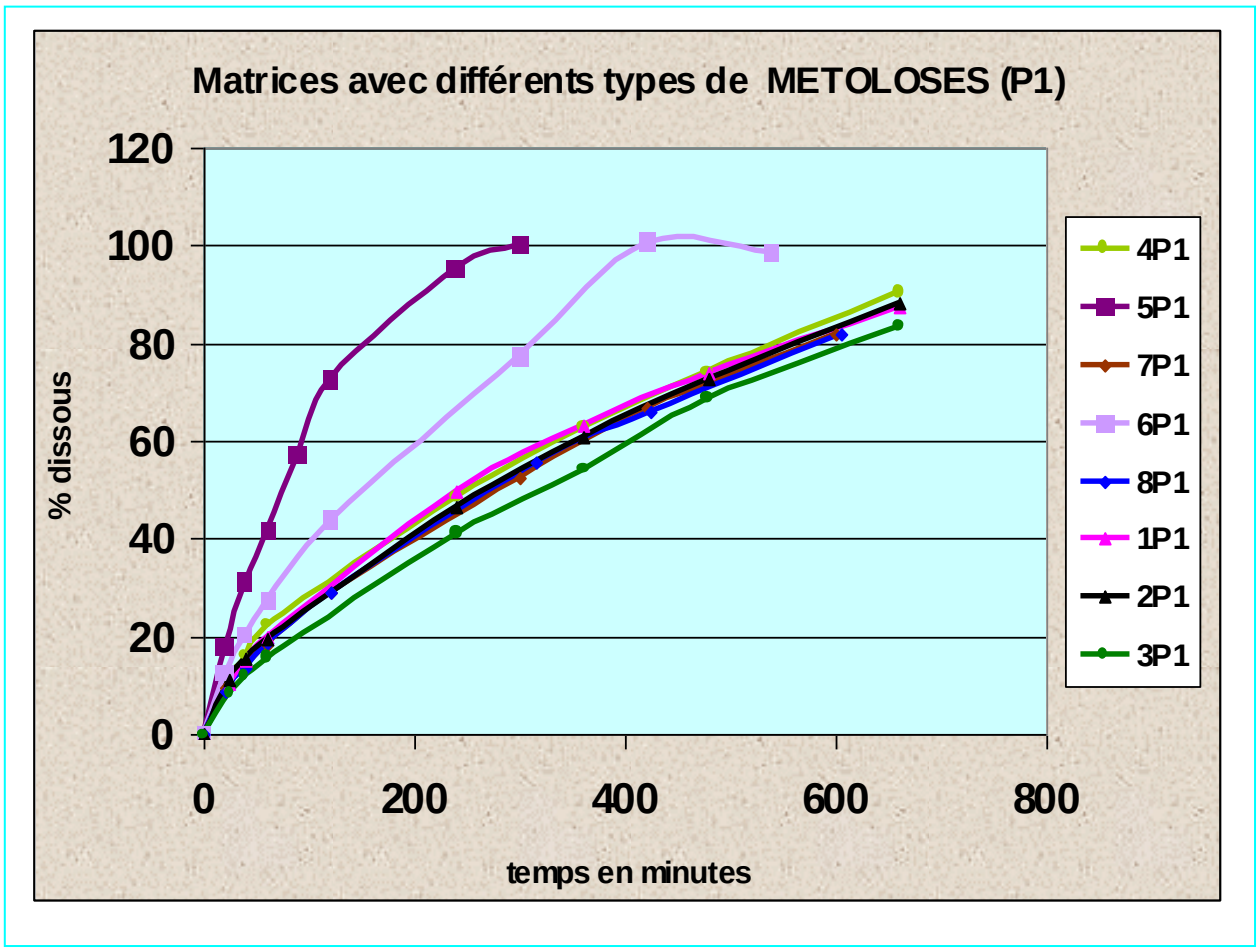


Figure 6-20
Profils de dissolution des formules à base des différents types de METOLOSES (Forces de compression P1)

Les profils de dissolution représentés sur la figure 6-20 montrent des différences significatives entre les formules 5 et 6 à base de METOLOSE90SH100SR par rapport aux autres formules à base des autres trois types de METOLOSE (90SH4000SR, 60SH4000F et 90SH15000SR) qui présentent entre elles des profils comparables.

En effet, pour les formules 5 et 6, le pourcentage de libération est de 100 % en 5 à 6 heures, ce qui reste loin de l'objectif fixé d'une libération sur 12 heures.
Pour les autres formules (1, 2, 3, 4, 7 et 8) à base des trois autres METOLOSE (60SH4000F, 90SH4000SR et 90SH15000SR), leurs pourcentage de libération en 10 heures est d'environ 80 % ce qui se rapproche de l'objectif fixé d'une libération sur 12 heures.
Le profil de la formule 3 est celui avec la vitesse de libération la plus lente, comme nous l'avons expliqué précédemment, même s'il reste dans la limite de similarité.

VI-3-2-5 Formules à base du lactose : influence de la composition en agent matriciel sur la vitesse de dissolution.

Les deux figures 6-21 et 6-22 représentent les profils de dissolution aux deux forces de compression, des formules à base du lactose comme diluant. La variable ici étant l'agent matriciel, pour le quel on note :

- formule 05 METOLOSE90SH100SR 100%
- formule 10 METOLOSE90SH100SR 75% / METOLOSE90SH4000SR 25 %
- formule 11 METOLOSE90SH100SR 50% / METOLOSE90SH4000SR 50 %
- formule 13 METOLOSE90SH100SR 25% / METOLOSE90SH4000SR 75 %
- formule 20 METOLOSE90SH4000SR 75% / METOLOSE90SH15000SR 25%

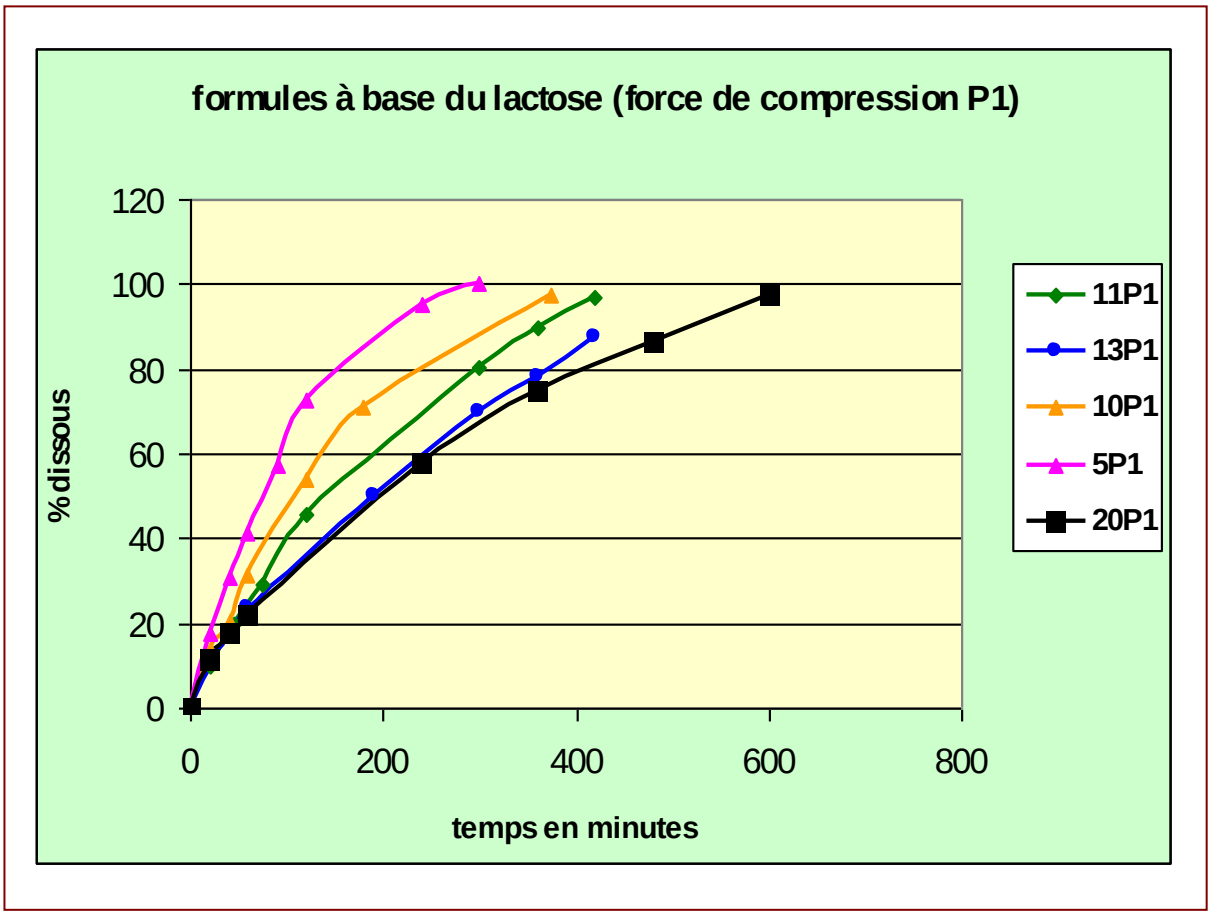


Figure 6-21
Profils de dissolution des formules à base du lactose comme diluant
(Force de compression P1)

Si on considère en plus, que la propriété de grade de viscosité est additive dans un mélange d'agents matriciels de grades de viscosité différents, on peut constater sur la figure 6-21 que les profils de dissolution des différentes formules à la force de compression P1, montrent que la vitesse de dissolution augmente dans le même sens de l'augmentation du grade de viscosité

On observe les mêmes constations sur la figure 6-22 représentant les profils de dissolution à la force de compression P2.

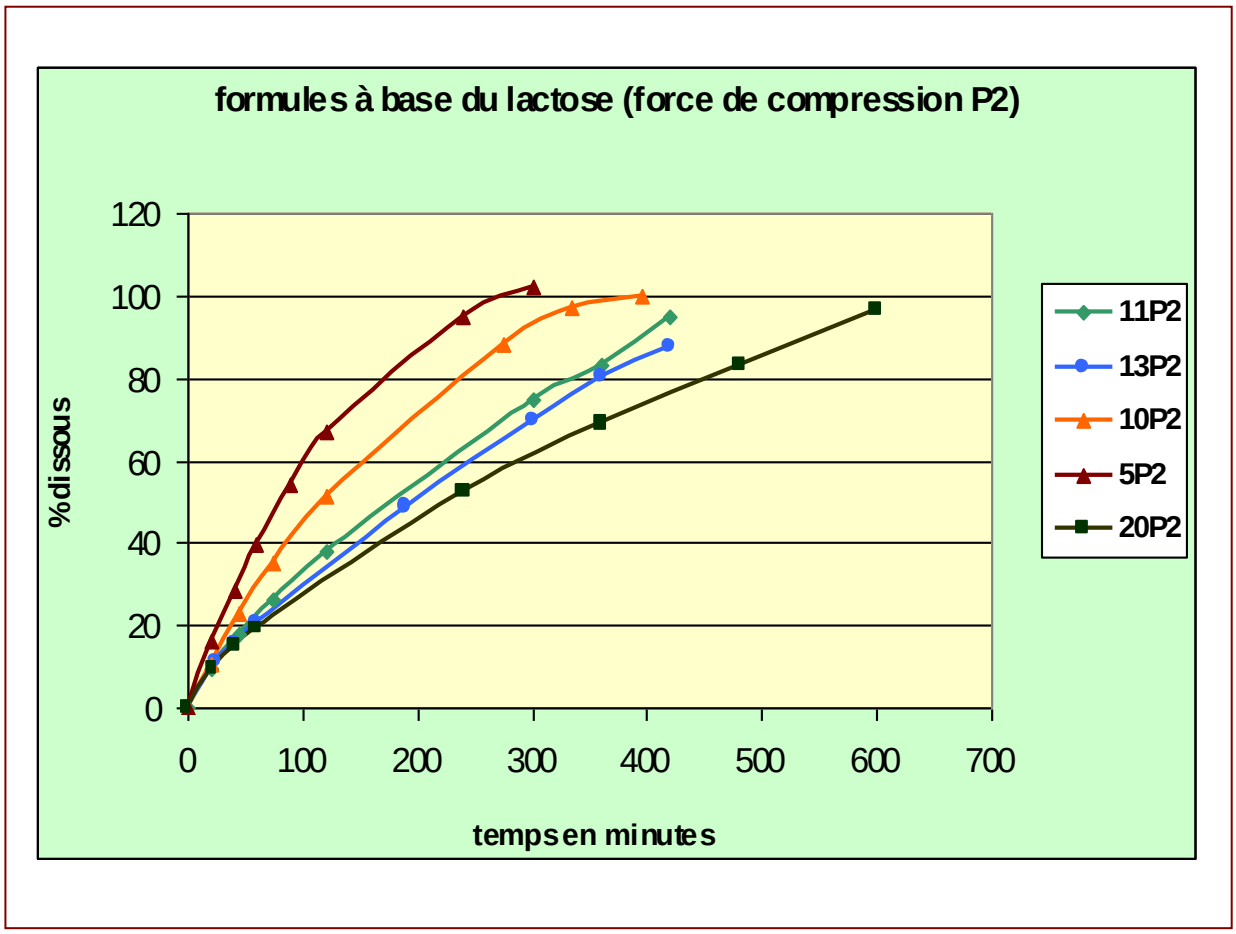


Figure 6-22
Profils de dissolution des formules à base du lactose comme diluant
(Force de compression P2)

On peut constater sur les deux figures 6-21 et 6-22, qu'aux deux forces de compression P1 et P2, les profils de dissolution présentent la même évolution, ce qui a été confirmé précédemment par la comparaison des facteurs de différence f1 et de similarité f2.

VI-3-2-6 Comportement des matrices en fonction de la nature du diluant :

La figure 6-23 ci-dessous, représente deux photos qui montrent le comportement des matrices après le séjour de 2H, 4H et 6H dans le milieu de dissolution. Les deux types de matrices diffèrent par la nature du diluant. La première photo représente le comportement des matrices à base de MICROCEL et la deuxième photo représente l'évolution des matrices à base du Lactose.
Les matrices à base de MICROCEL, augmente de volume avec le temps, après 6 heures, la matrice gélifiée garde sa forme lorsqu'elle est sortie du milieu de dissolution.
Par contre, les matrices à base du lactose, augmentent de volume en fonction du temps dans le bol de dissolution. Après les avoir retirées du milieu de dissolution après 4 heures et 6 heures de séjour, les matrices gélifiées se déforment comme le montre la photo sur la figure 6-23. En effet, le lactose étant hydrophile, favorise l'absorption d'eau et le gonflement de la matrice et, cette dernière, une fois hors du milieu, perd du liquide et se déforme.

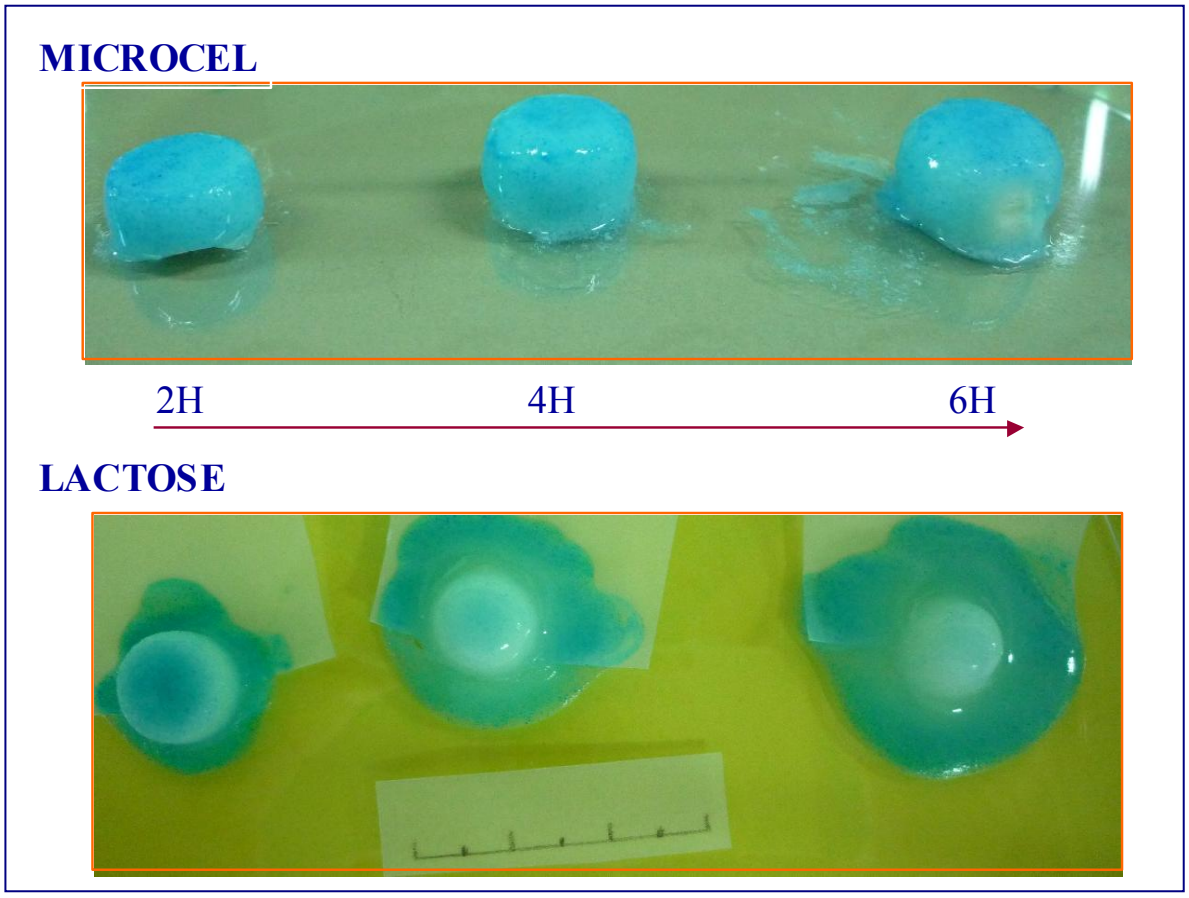


Figure 6-23
Photos représentant le comportement des matrices après séjour dans le milieu de dissolution Des matrices à base du MICROCEL et du lactose.

VI-3-3 Comparaison par rapport à la courbe idéale « Ecart Absolu Moyen (EAM) et Discrépance » :

Les résultats de dissolution des différentes formulations présentent des différences. Afin d'utiliser tous ces résultats, il faut pouvoir quantifier l'information apportée sous une forme exploitable mathématiquement. Pour cela, il faut considérer l'objectif de l'étude qui est de déterminer une formule permettant une libération prolongée et linéaire sur 12 heures. Nous avons comparé toutes les formulations par rapport à la courbe de dissolution idéale de référence comme représenté sur la figure 6-24 ci-dessous.

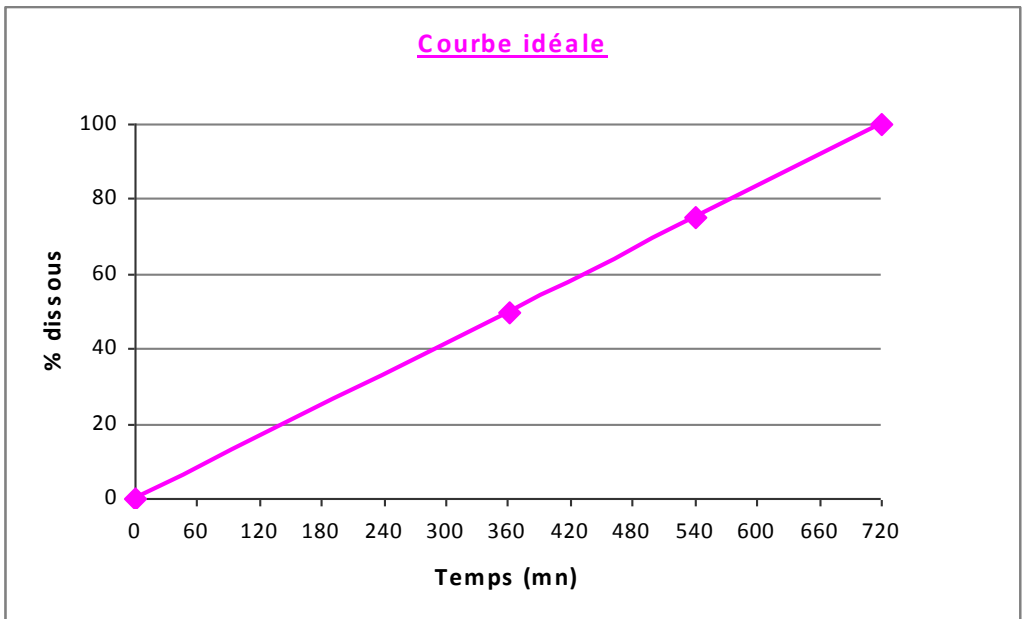


Figure 6-24
Courbe idéale de dissolution de référence

Les résultats de dissolution des différentes formulations sont comparés à ceux de la courbe idéale et des réponses (écart absolu moyen et "discrépance") quantifiant cet écart à l'idéal ont été créées et traitées pour quantifier le comportement des différents excipients, sachant que nous cherchons à minimiser cet écart.
La détermination et l'analyse des résultats de ces nouvelles réponses nous permettront de faire le bon compromis.

Pour le traitement des données, nous avons déterminé pour chaque formule **l'écart absolu moyen (EAM)** du profil de dissolution correspondant par rapport à la courbe idéale, après dénormalisation du temps pour pondérer le critère comme représenté dans les tableaux correspondant aux deux formules prises comme exemples du calcul, basée sur la comparaisons des pentes des profils de ces deux formules par rapport à la droite de référence pour la quelle la pente est une constante .

VI-3-3-1 exemple de calcul de l'écart absolu moyen et de 'discrépance' :

Ainsi, nous allons illustrer les calculs pour deux formules 5 et 20 qui présentent des résultats très différents comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau 6-8
Résultats de dissolutions des formules 5 et 20

temps	5P1
0	0
20	17.9
40	30.8
60	41.6
120	72.5
240	95.5
300	100.3

temps	20P1
0	0
20	11.8
40	17.6
60	22
240	57.9
360	74.8
480	86.4
600	97.6

Les courbes de dissolution correspondant à ces deux formules sont représentées sur la figure ci-dessous :
Nous avons scindé les informations de ces courbes en calculant la pente de chaque segment de la courbe correspondant aux différents temps des mesures et ainsi comparé cette pente à la pente idéale de la droite de dissolution représentée précédemment.
Pour le traitement, nous avons considéré pour chaque formule **l'écart absolu moyen (EAM)**, après dénormalisation du temps pour pondérer le critère comme représenté dans les tableaux ci-dessus correspondant aux comparaisons des deux formules par rapport à la droite de référence pour la quelle la pente est une constante

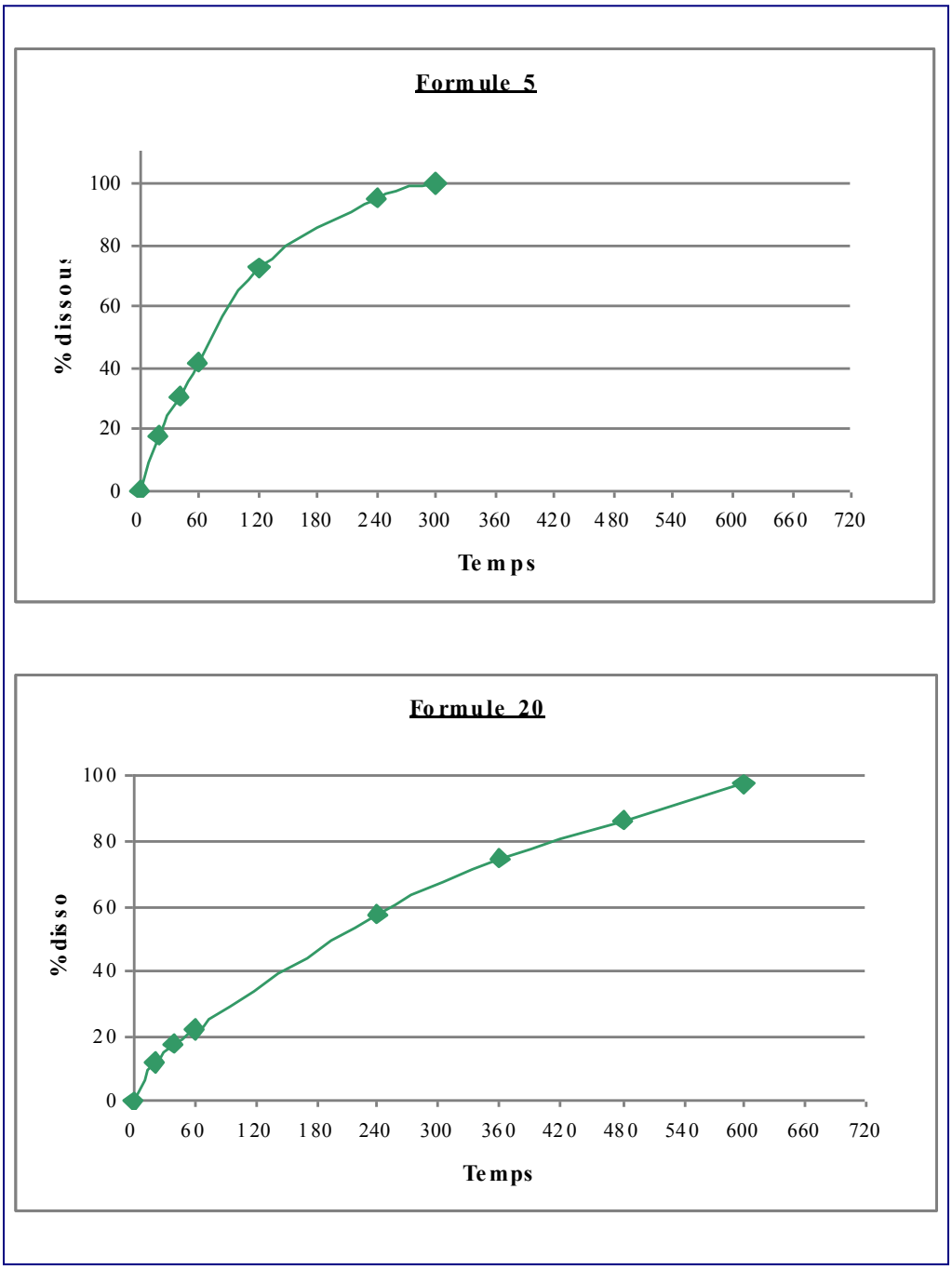


Figure 6-25
Courbes de dissolution des formules 5 et 20 prises comme exemples pour les calculs Des réponses écart absolu moyen et discrépance.

Ainsi, les calculs des pentes et des écarts à la pente idéale sont détaillés ci-dessous dans les tableaux suivants.
Le tableau présente les calculs des pentes concernant le profil de dissolution de la formule 5 fabriquée par la force de compression P1

Tableau 6-9
Calcul de l'écart absolu moyen des pentes entre le profil de dissolution de la formule 5 par rapport à la pente de courbe idéale.

Tps	5P1	Pente	Ecart absolu
0	0		
20	17.9	0.8950	0.7561
40	30.8	0.6450	0.5061
60	41.6	0.5400	0.4011
120	72.5	0.5150	0.3761
240	95.5	0.1917	0.0528
300	100.3	0.0800	0.0589

Ecart Absolu Moyen = 5.1625

Le tableau, présente les calculs des pentes concernant le profil de dissolution de la formule 20 fabriquée par la force de compression P1, ainsi que les écarts absolus et l'EAM.

Tableau 6-10
Calcul de l'écart absolu moyen entre le profil de dissolution de la formule 20 par rapport à la pente de la courbe idéale.

Tps	20P1	Pente	Ecart absolu
0	0		
20	11.8	0.5900	0.4511
40	17.6	0.2900	0.1511
60	22	0.2200	0.0811
240	57.9	0.1994	0.0605
360	74.8	0.1408	0.0019
480	86.4	0.0967	0.0422
600	97.6	0.0933	0.0456

Ecart Absolu Moyen = 1.0003

Les courbes représentant l'évolution des pentes des segments des profils des formules 5 et 20 considérées, en comparant l'évolution de leurs pentes par rapport à la pente idéale (qui est une constante puisque le profil idéal est une droite correspondant à la cinétique de dissolution d'ordre zéro).

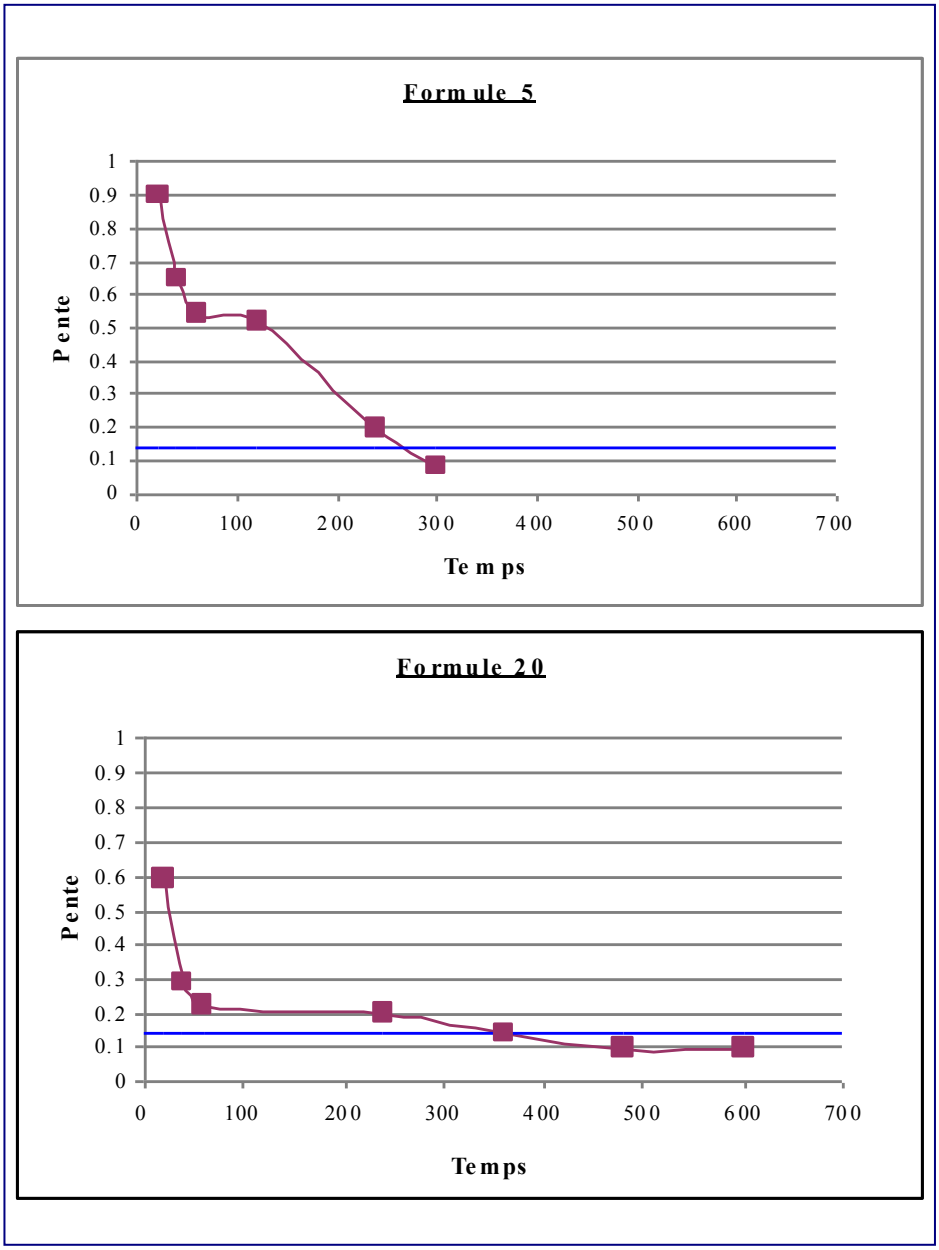


Figure 6-26
Evolution des pentes des segments des profils de dissolution des formules 5 et 20
Par rapport à la pente constante de la courbe idéale.

Une autre réponse importante est la détermination de la discrépance qui est défini comme étant « un indicateur quantifiant un écart à une valeur idéale ». Dans notre cas, la valeur idéale est la droite de dissolution. La discrépance doit être minimisée.

VI-3-3-2 Résultats des deux réponses écart absolu moyen et discrépance des 21 formules fabriquées avec les deux forces de compression P1 et P2 :

Les deux tableaux 6-11 et 6-12 suivants, regroupent les résultats des calculs des deux réponses EAM et discrépanse comme expliqué précédemment. Il s'agit de déterminations basées sur l'écart des différentes pentes des profils de dissolution par rapport à la courbe idéale. Les réponses calculées correspondent aux 21 formulations fabriquées avec les deux forces de compression.

Tableau 6-11
Résultats des calculs de « l'écart absolu moyen » et de « discrépance » correspondant aux 21 formulations fabriquées avec la force de compression P1

N°	Diluant	Agent matriciel	Ecart absolu moyen	Discrépance
1	Microcel	METOLOSE90SH4000SR	0.8497	0.1745
2	93%M 7%L	METOLOSE90SH4000SR	0.7640	0.1434
3	Microcel	METOLOSE60SH4000F	0.5414	0.0843
4	85%M 15%L	METOLOSE60SH4000F	0.8883	0.1614
5	Lactose	METOLOSE90SH100SR	5.1626	0.6325
6	85%M 15%L	METOLOSE90SH100SR	2.1232	0.4289
7	Microcel	METOLOSE90SH15000SR	0.7553	0.1297
8	85%M 15%L	METOLOSE90SH15000SR	0.7577	0.1316
9	Microcel	25%4000SR-75%100SR	1.4833	0.2371
10	Lactose	25%4000SR-75%100SR	3.2660	0.4761
11	Lactose	50%4000SR-50%100SR	1.9885	0.4132
12	85%M 15%L	50%4000SR-50%100SR	1.1356	0.2260
13	Lactose	75%4000SR-25%100SR	1.4349	0.3075
14	93%M 7%L	75%4000SR-25%100SR	0.9676	0.1641
15	93%M 7%L	25%4000SR-75%15000SR	0.7580	0.1304
16	85%M 15%L	25%4000SR-75%15000SR	0.6793	0.1154
17	93%M 7%L	50%4000SR-50%15000SR	0.9083	0.1975
18	85%M 15%L	50%4000SR-50%15000SR	0.7410	0.1344
19	Microcel	75%4000SR-25%15000SR	0.8177	0.1374
20	Lactose	75%4000SR-25%15000SR	1.0003	0.2640
21	93%M 7%L	75%4000SR-25%15000SR	0.8327	0.1524

Tableau 6-12
Résultats des calculs de « l'écart absolu moyen » et de « discrépance » correspondant aux 21 formulations fabriquées avec la force de compression P2

N°	Diluant	Agent matriciel	Ecart absolu moyen	Discrépance
1	Microcel	METOLOSE90SH4000SR	0.6448	0.1064
2	93%M 7%L	METOLOSE90SH4000SR	0.6745	0.1114
3	Microcel	METOLOSE60SH4000F	0.5248	0.1288
4	85%M 15%L	METOLOSE60SH4000F	0.7550	0.1157
5	Lactose	METOLOSE90SH100SR	4.7986	0.6244
6	85%M 15%L	METOLOSE90SH100SR	0.9270	0.1834
7	Microcel	METOLOSE90SH15000SR	0.6820	0.1037
8	85%M 15%L	METOLOSE90SH15000SR	0.7116	0.3617
9	Microcel	25%4000SR-75%100SR	1.2033	0.1890
10	Lactose	25%4000SR-75%100SR	2.9443	0.5056
11	Lactose	50%4000SR-50%100SR	1.7470	0.3777
12	85%M 15%L	50%4000SR-50%100SR	0.8836	0.1761
13	Lactose	75%4000SR-25%100SR	1.3675	0.3160
14	93%M 7%L	75%4000SR-25%100SR	0.7391	0.1263
15	93%M 7%L	25%4000SR-75%15000SR	0.7007	0.1125
16	85%M 15%L	25%4000SR-75%15000SR	0.6123	0.0915
17	93%M 7%L	50%4000SR-50%15000SR	0.7673	0.1193
18	85%M 15%L	50%4000SR-50%15000SR	0.6307	0.1125
19	Microcel	75%4000SR-25%15000SR	0.7483	0.1205
20	Lactose	75%4000SR-25%15000SR	0.7823	0.2081
21	93%M 7%L	75%4000SR-25%15000SR	0.6677	0.0945

A partir de ces résultats nous avons calculé les effets des différents niveaux des deux facteurs de formulation notamment le diluant et l'agent matriciel sur ces deux réponses.
Comme ces réponses correspondent à la comparaison des différents profils de dissolution par rapport à la courbe idéale, cela nous permettra d'orienter les choix vers l'objectif fixé.

VI-3-3-2-1 Réponse « Ecart absolu moyen 'EAM'» :

Pour cette réponse la répartition des résultats calculés des 21 formulations et correspondant aux deux forces de compression est représentée par la « boite à moustache » comme le montrent les deux schémas représentés sur la figure 6-27 ci-après,

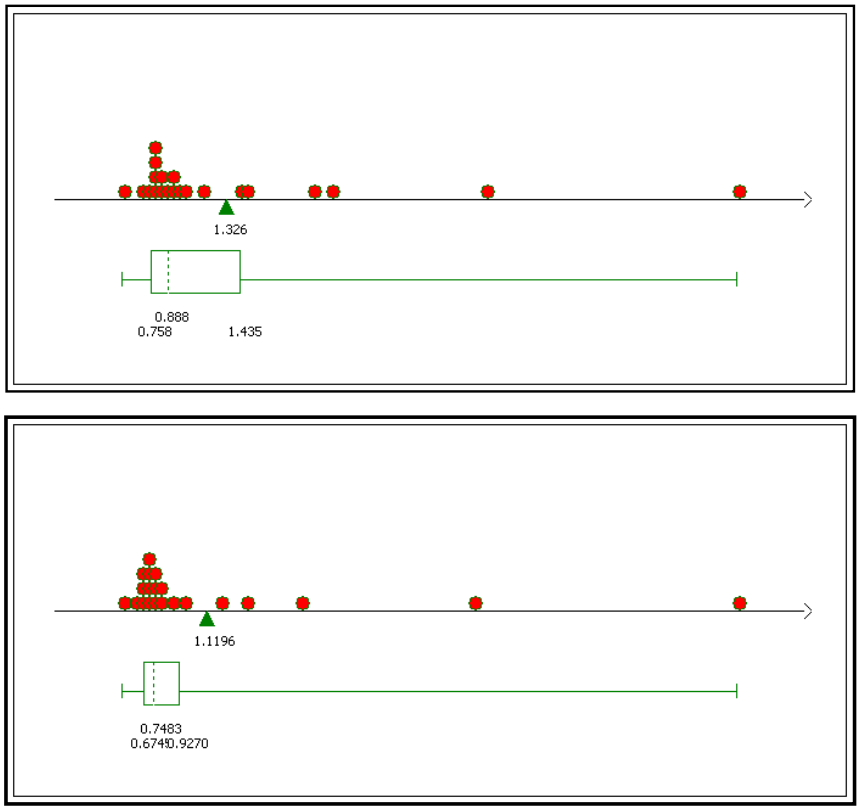
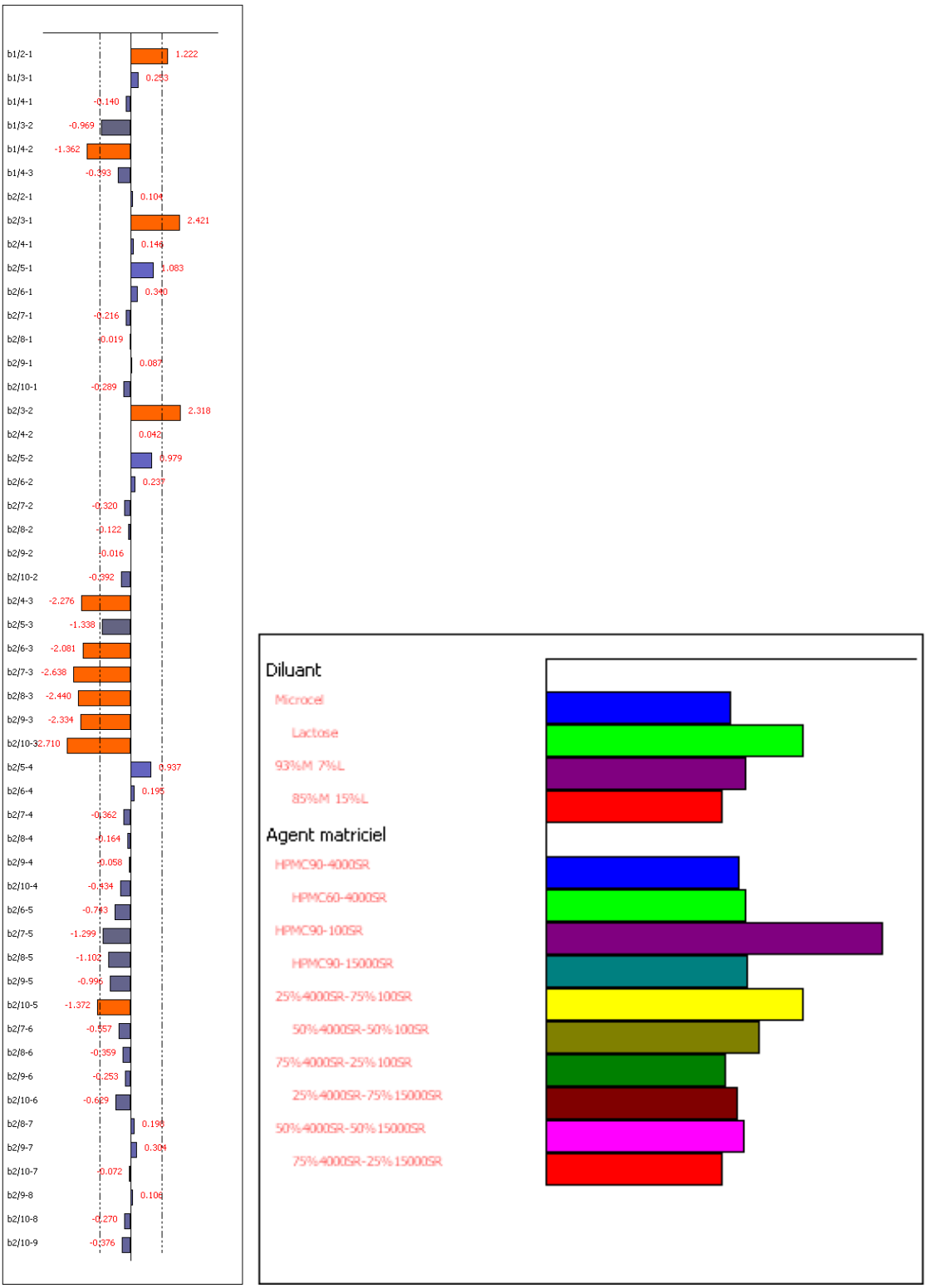


Figure 6-27
Boite à moustache : répartition des résultats de l'écart absolu moyen 'EAM'
(Force de compression P1 et P2)

Pour la force de compression P1 les valeurs varient entre 0.54 et 5.16, 75% des formules présentent un écart absolu moyen inférieur à 1.44.
Pour la force de compression P2 les résultats varient entre 0.525 et 4.799, 75% des formules présentent une valeur inférieure ou égale à 0.927.
Cette figure des boites à moustache montre que la répartition des résultats est la même pour les deux forces de compression.

A partir de ces résultats nous pouvons calculer les "poids" des différents niveaux des facteurs étudiés, ainsi que les effets totaux des différents facteurs, ce qui nous permettra de déceler les facteurs influents dans la formulation.



Différences des poids des différents niveaux

Etude graphique des effets totaux

Figure 6-28
Etude graphique des poids des différents nivaux des facteurs et étude graphiques des effets totaux EAM (force de compression P1)

La représentation graphique des effets totaux des différents facteurs sur la réponse « écart absolu moyen » illustré par la figure 6-29 ci-dessous et correspondant à la force de compression P2, montre les mêmes observations qu'avec la force de compression P1.

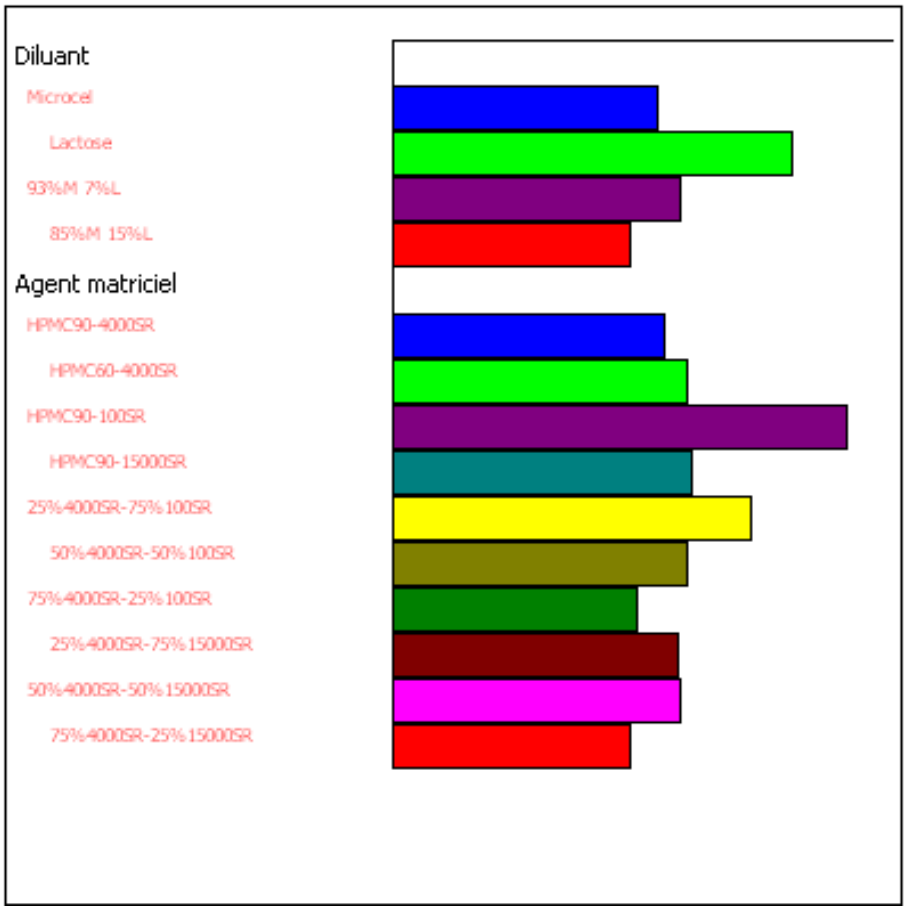


Figure 6-29
Représentation graphique des effets totaux sur la réponse « EMA »
(Force de compression P2)

Ces représentations graphiques montrent les mêmes observations pour les deux forces de compression P1 et P2.
Pour le facteur 'diluant', le MICROCEL et ses mélanges ont un effet positif sur la réponse ; par contre le lactose a un effet négatif.
Pour l'agent matriciel, il faut principalement noter l'effet négatif du METOLOSE90SH100SR et de ces mélanges.
Les autres agents matriciels ont un effet positif sur cette réponse.
Ce qui veut dire que le meilleur compromis pour cette réponse est d'éliminer parmi les diluants le lactose, et parmi les agents matriciels le METOLOSE90SH100SR.

VI-3-3-2-2 Réponse « Discrépance » correspondant aux forces de compression P1 et P2:

Les figures 6-30 et 6-31 présentent les représentations graphiques des effets totaux des différents niveaux des facteurs sur à la réponse « discrépance » aux deux forces de compression P1 et P2.

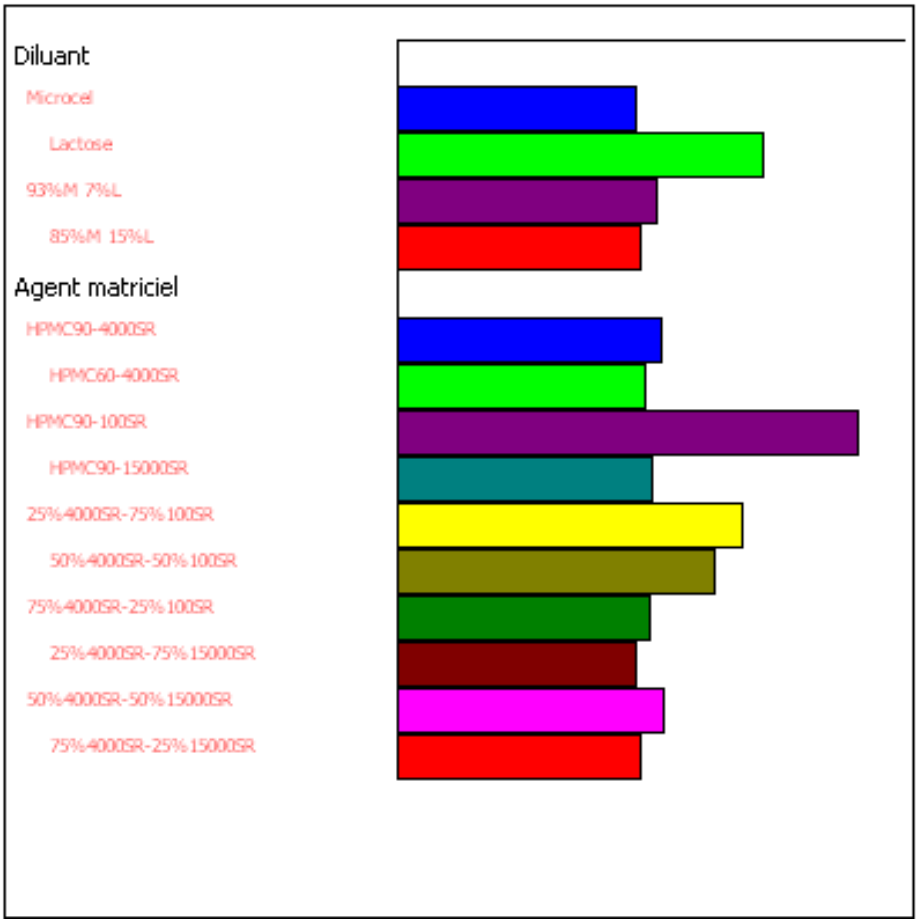


Figure 6-30
Représentation graphique des effets totaux sur la réponse « discrépance » (P1)

Aux deux forces de compression P1 et P2, cette réponse de 'Discrépance', montre les mêmes observations que pour la réponse 'écart moyen absolu'.
Pour le facteur diluant, le lactose a un effet négatif sur la réponse « discrépance ». Par contre le MICROCEL et ses mélanges ont un effet positif sur cette réponse.
Pour l'agent matriciel, le METOLOSE90SH100SR et ses mélanges ont un effet négatif sur cette réponse par contre les autres agents matriciels, ont effet positif.

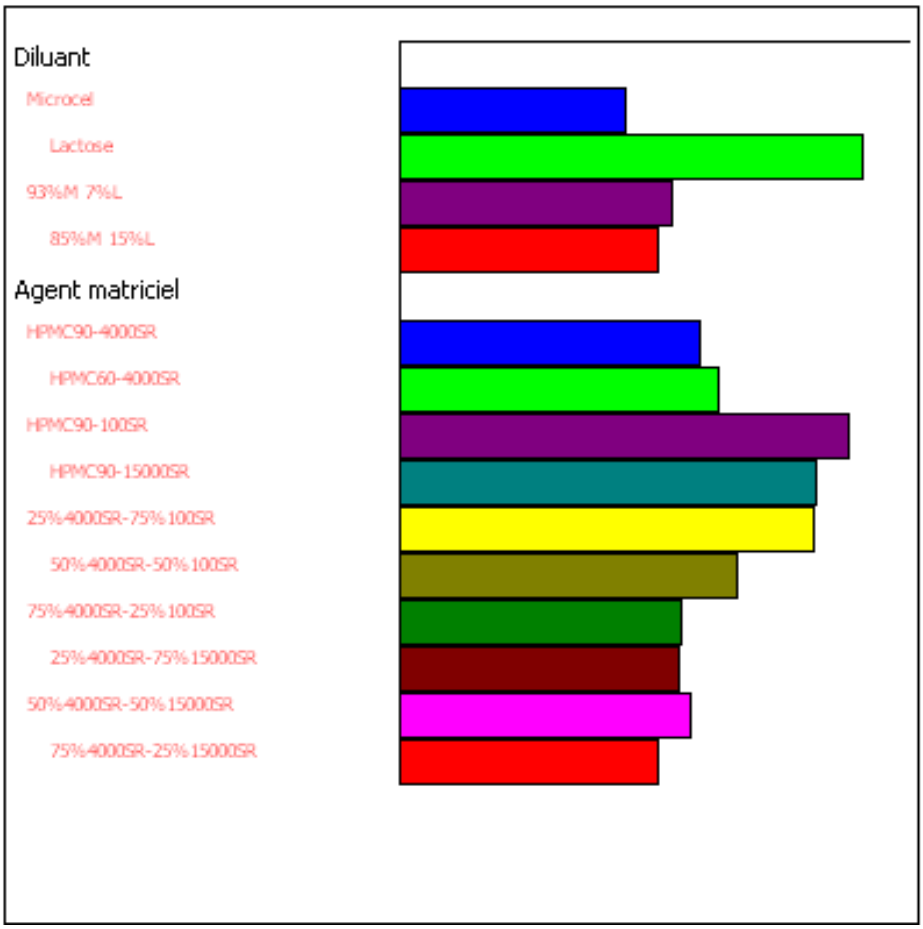


Figure 6-31
Représentation graphique des effets totaux sur la réponse « discrépance »
(Force de compression P2)

La représentation graphique montre que pour le facteur 'Diluant', le lactose a un effet négatif sur la réponse « discrépance », par contre le MICROCEL et ses mélanges ont un effet positif sur cette réponse.
Pour l'agent matriciel, il faut principalement noter l'effet négatif du METOLOSE90SH100SR, METOLOSE90SH15000SR et des mélanges 25%4000SR-75%100SR, 50%4000SR-50%100SR.
Les autres agents matriciels ont un effet positif sur cette réponse.
Il faut noter, que ces observations sont les mêmes sauf pour le METOLOSE90SH15000SR, il n'intervient que pour cette réponse, ce qui peut être expliquée par le fait qu'il ralentit la libération à plus de 12 heures.

VI-3-4 Conclusion :

Cette étude de criblage nous a permis de conclure sur l'influence des différents excipients testés. Ainsi, la synthèse des résultats pour optimiser les mesures pharmacotechniques, à savoir minimiser la friabilité, maximiser la dureté en privilégiant des écart-type faibles, et obtenir une courbe de dissolution proche de la droite de dissolution idéale, permet de choisir le meilleur compromis.
Pour le facteur diluant le meilleur compromis est obtenu avec le MICROCEL seul ou en mélange, le lactose est écarté ayant des effets négatifs sur toutes les réponses.
Pour l'agent matriciel, le meilleur compromis est obtenu avec les mélanges 4000SR/15000SR.

Pour poursuivre cette étude, nous avons envisagé une étude d'optimisation en fixant la nature des excipients, selon les conclusions de l'étude de criblage et en faisant varier le rapport des agents matriciels retenus et la quantité totale d'agent matriciel dans la formule.
Ainsi le domaine expérimental d'intérêt de cette étude d'optimisation est le suivant :

Tableau 6-13
Domaine expérimental d'intérêt de l'étude d'optimisation.

FACTEURS	Domaine expérimental
AGENT MATRICIEL	SH4000SR – SH400SR/SH15000SR – SH15000SR
QUANTITE D'AGENT MATRICIEL	10 % → 30 %

VII
OPTIMISATION DE LA FORMULATION (DEUXIEPME PLAN)

VII OPTIMISATION DE LA FORMULATION :

L'objectif de cette étude est l'optimisation de la formulation en utilisant un plan de mélange pour étudier l'influence de l'agent matriciel en faisant varier sa proportion et ainsi déterminer son impact sur la vitesse de dissolution.

Le but est d'aboutir à la formule qui respecte les spécifications imposées sur les propriétés pharmacotechniques et qui présente le profil proche de la droite de dissolution idéale correspondant à une libération prolongée sur 12 heures.

L'étude précédente du criblage a permis de sélectionner la nature des excipients, diluant et agent matriciel. Pour le diluant, on a retenu le MICROCEL, qui a donné satisfaction sur le plan technologique ainsi que biopharmaceutique : prolongation de la libération du principe actif.
Pour l'agent matriciel, on a retenu le METOLOSE90SH4000SR et le METOLOSE90SH15000SR.
Donc dans cette étape d'optimisation seuls deux facteurs ont été retenus, le rapport des agents matriciels et la quantité totale d'agent matriciel dans la formule, les autres facteurs sont maintenus constants pendant l'ensemble des essais réalisés dans cette étape.

Donc la composition retenue des formulations est comme suit :

COMPOSITION:

- Diclofenac de sodium 20 %
- hydroxypropylméthycellulose x %
- Diluant y %
- Talc 02 %
- Silice colloïdale 0.5 %
- Stéarate de Mg 01 %

Avec

- x : la proportion en METOLOSE (hydroxypropylméthylcellulose) qui varie de 10 à 30,
- y : la proportion en MICROCEL (cellulose microcristalline),
- y + x est égale à 76,5

Les comprimes matriciels sont fabriqués par compression directe dans les mêmes conditions expliquées précédemment en suivant les mêmes étapes de préparation pour toutes les formulations. Chaque formule est fabriquée par deux forces de compression P1 et P2. En plus du plan fixé, on préparera des formulations à base de 40% en METOLOSES.

VII-1 Domaine expérimental :

Dans cette étude d'optimisation seuls deux facteurs ont été retenus, le domaine de variation des agents matriciels retenus et la quantité de l'agent matriciel dans la formule. Les autres facteurs sont maintenus constants pendant l'ensemble des essais réalisés dans cette étape d'optimisation.
Le domaine de variation des deux facteurs retenus pour l'étude est présenté dans le tableau 7-1ci-après :

Tableau 7-1
Domaine de variation des facteurs retenus dans l'étude d'optimisation

	FACTEURS	DOMAINE DE VARIATION
U_1	**Agent Matriciel**	SH4000SR – SH400SR/SH15000SR – SH15000SR
U_2	**Quantité d'agent matriciel**	10 % → 30 %

Ces domaines de variation définissent le domaine expérimental d'intérêt qui peut être représenté par un carré, comme le montre « la figure » ci-dessous.

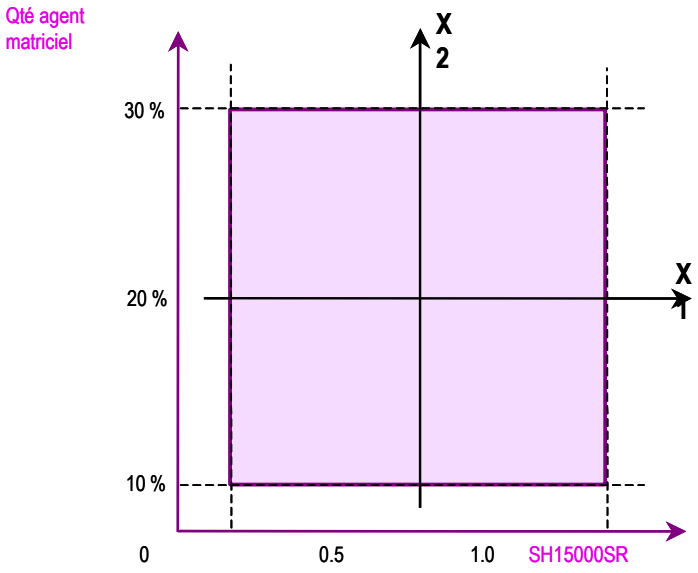


Figure 7-1
Représentation graphique du domaine expérimental d'intérêt.

VI-2 Stratégie expérimentale :

L'objectif de l'étude est de déterminer la formule optimale permettant de respecter le cahier des charges imposé sur les différentes propriétés mesurées. Pour cela, l'idéal est de "***connaître la valeur de toutes les propriétés en tout point du domaine de variation des facteurs étudiés***" afin de déterminer, si elle existe, la zone où le cahier des charges est respecté.

Pour cela, il faudrait réaliser des expériences en tout point du domaine expérimental, ce qui représenterait un nombre infini d'expériences. Nous allons donc utiliser un outil qui permet d'obtenir la même information, avec un nombre d'expériences beaucoup plus faible. Cet outil est un modèle mathématique empirique, dont le rôle va être de bien représenter le phénomène étudié dans le domaine expérimental.

Dans notre cas, compte tenu de l'objectif et des connaissances dans le domaine, le modèle choisi est un modèle polynomial de deuxième degré qui peut tenir compte d'éventuelles courbures dans le domaine :

$$\eta = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{11} X_1^2 + \beta_{22} X_2^2 + \beta_{12} X_1 X_2$$

Pour estimer les coefficients de ce modèle mathématique, il faut réaliser des expériences judicieusement choisies.

En effet, la qualité de l'estimation des coefficients et la qualité de la prévision faite dans le domaine à partir de ce modèle ne dépendent que du choix des points expérimentaux et sont totalement indépendantes des résultats expérimentaux.

Compte tenu du modèle mathématique postulé et des contraintes expérimentales, la matrice d'expériences choisie est un plan composite centré, constitué de 9 expériences distinctes disposées aux sommets du carré, aux milieux des faces et d'une expérience au centre du domaine expérimental.

Les conditions expérimentales de cette matrice d'expériences sont décrites dans le tableau 7-2 ci-après et illustrées par la figure 7-2 :

Tableau 7-2
Matrice d'expériences définissant les conditions expérimentales

N°	X1	X2	SH15000SR	Qté agent matriciel
1	-1.00000	-1.00000	0	10 %
2	1.00000	-1.00000	1.0	10 %
3	0.00000	-1.00000	0.5	10 %
4	-1.00000	0.00000	0	20 %
5	1.00000	0.00000	1.0	20 %
6	0.00000	0.00000	0.5	20 %
7	-1.00000	1.00000	0	30 %
8	1.00000	1.00000	1.0	30 %
9	0.00000	1.00000	0.5	30 %

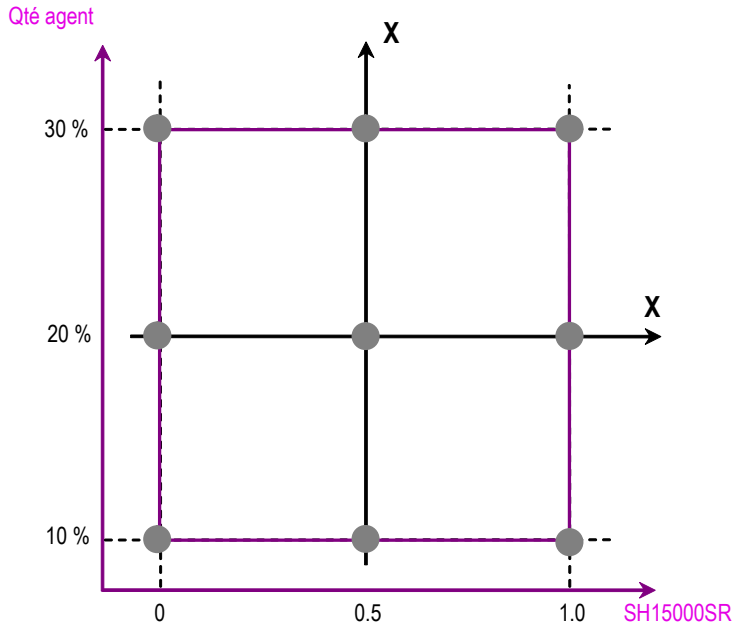


Figure 7-2
Représentation des points expérimentaux définissant les conditions expérimentales.

La traduction des conditions expérimentales en plan d'expérimentation de cette étude est définie dans le tableau 7-3, ces données de l'étude de formulation sont générées par le logiciel NEMRODW sous le nom d'Optim_disso. Ce plan d'expérimentations sera désigné dans toute cette étude sous le nom : « *plan SH15000SR, Quantité agent matriciel »*, pour deux raisons, la première, c'est la variation du METOLOSE90SH15000SR qui sera prise en compte dans ce plan et la deuxième, c'est que le facteur d'étude est la variation de la quantité de l'agent matriciel.

Tableau N° 7-3
Plan d'expérimentation optim-disso (Fichier RTF généré par le logiciel NEMRODW le : 06/03/2009)

N° formule	Agent matriciel	Proportion
1	SH4000SR	10 %
2	SH15000SR	10 %
3	SH4000SR/15000SR	10 %
4	SH4000SR	20 %
5	SH15000SR	20 %
6	SH4000SR/15000SR	20 %
7	SH4000SR	30 %
8	SH15000SR	30 %
9	SH4000SR/15000SR	30 %

Dans cette étude, en plus du domaine fixé par le plan d'expérimentation, on a réalisé en supplément des formules à 40 % en agent matriciel et ainsi on peut étudier le comportement des comprimés matriciels à forte concentration en agent matriciel.
Dans ce cas aussi, on a utilisé des formules à base de chaque agent matriciel seul ou en mélange comme présenté dans le tableau 7-4 hors plan d'expérimentation.

Tableau N° 7-4
Formules hors plan d'expérimentation optim-disso

N° formule	Agent matriciel	Proportion
10	SH4000SR	40 %
11	SH15000SR	40 %
12	SH4000SR/15000SR	40 %

VI-3 Résultats expérimentaux correspondant au plan 'SH15000SR, Quantité agent matriciel' :

Dans cette étude, les facteurs de formulation étudiés sont d'une part l'influence du type d'agent matriciel utilisé seul ou en mélange et d'autre part l'influence de la force de compression sur la vitesse de dissolution des comprimés.

VI-3-1 Résultats des essais pharmacotechniques :

Les résultats des essais pharmacotechniques des différentes formulations aux deux forces de compression correspondant au plan d'expérience sont présentés dans les tableaux 7-5 et 7-6 ci-après :

Tableau 7-5
Résultats des tests pharmacotechniques correspondant à la force de compression P1

N°	SH15000SR	Qté Agent matriciel	Masse moyenne.	E.T Masse	Friabilité	Dureté moyenne	E.T Dureté	Indice compression.
	%	%						
1	0	10	523.60	2.17	0.27	126.04	8.97	9.74
2	100	10	527.50	2.95	0.32	126.17	5.69	9.33
3	50	10	528.60	2.22	0.26	135.79	4.76	8.55
4	0	20	520.80	2.10	0.31	135.22	10.57	9.06
5	100	20	517.80	1.99	0.29	146.01	7.14	8.87
6	*50*	*20*	*524.10*	*3.14*	*0.36*	*131.71*	*10.85*	*9.16*
7	*50*	*20*	*522.90*	*2.08*	*0.19*	*137.66*	*7.24*	*9.36*
8	*50*	*20*	*522.90*	*1.73*	*0.21*	*148.30*	*9.15*	*8.37*
9	*50*	*20*	*519.90*	*0.99*	*0.27*	*149.44*	*7.31*	*8.45*
10	*50*	*20*	*525.50*	*2.07*	*0.25*	*163.48*	*10.58*	*8.12*
11	*50*	*20*	*518.80*	*2.86*	*0.27*	*153.09*	*6.63*	*8.34*
12	*50*	*20*	*517.30*	*2.45*	*0.27*	*158.36*	*8.31*	*7.88*
13	0	30	542.90	2.85	0.31	166.22	9.93	8.03
14	100	30	534.20	1.99	0.30	149.52	6.91	7.57
15	50	30	536.00	3.50	0.21	189.17	16.58	8.31

Tableau 7-6
Résultats des tests pharmacotechniques correspondant aux différentes formulations du 'Plan SH15000SR, Quantité agent matriciel' fabriquées avec la force de compression P2 :

N°	SH15000SR	Qté Agent matriciel	Masse moyenne.	E.T Masse	Friabilité	Dureté moyenne	E.T Dureté	Indice compr.
	%	%						
1	0	10	527.00	1.83	0.19	220.35	12.25	12.04
2	100	10	527.60	2.72	0.19	233.39	13.01	11.56
3	50	10	531.00	2.11	0.08	220.02	14.54	10.91
4	0	20	521.10	2.56	0.17	214.64	12.43	11.09
5	100	20	520.90	2.89	0.21	227.69	12.76	10.41
6	50	20	522.90	2.28	0.27	242.10	11.08	11.08
7	0	30	536.50	2.32	0.13	288.62	12.66	11.97
8	100	30	531.90	3.57	0.08	271.53	12.16	10.85
9	50	30	530.80	3.25	0.08	290.46	18.94	6.32

Aux deux forces de compression, tous les résultats de friabilité sont inférieurs à 0,40 %, et pour la plupart pour la force de compression P2 sont inférieurs à 0.20 %, ce qui est largement inférieur à la limite fixée de 1 %.
En ce qui concerne les résultats de l'essai de résistance à la rupture (dureté) pour la force de compression P1 ils sont tous supérieur à 120 N.

Les résultats par rapport à la force de compression P2 sont tous supérieurs à 200 N, ce qui leur confère une bonne qualité sur le plan pharmacotechnique et donc une bonne cohésion des comprimés.

Les tableaux 7-7 et 7-8, récapitulent l'ensemble des résultats des essais pharmacotechniques des 12 formulations, englobant les résultats des formules à 40 % en METOLOSES hors plan.

Tableau 7-7
Résultats des tests pharmacotechniques correspondant aux formulations de 1 à 12 fabriquées avec la force de compression P1 :

Formules	Force de compression (daN)	Masse moyenne / Écart-type	Friabilité (%)	Dureté moyenne / Écart-type	Indice de compression
1KF1	1228	523.6 mg / 2.17	0.27	126.1 / 8.97	9.74
2KF1	1177	527.5 mg / 2.95	0.32	126.2 / 5.69	9.33
3KF1	1161	528.6 mg / 2.22	0.26	135.8 / 4.76	8.55
4KF1	1225	520.8 mg / 2.10	0.31	135.2 / 10.57	9.06
5KF1	1295	517.8 mg / 1.99	0.29	146 / 7.14	8.87
6KF1	1206	524.1 mg / 3.14	0.36	131.7 / 10.85	9.16
7KF1	1334	542.9 mg / 2.85	0.31	166.2 / 9.93	8.03
8KF1	1132	534.2 mg / 1.99	0.30	149.5 / 6.91	10.85
9KF1	1571	536 mg / 3.50	0.21	189.2 / 16.58	8.32
10KF1	1190	511.5 mg / 3.17	0.37	132.4 / 9.25	8.99
11KF1	1219	530.8 mg / 3.05	0.36	151.9 / 10.50	8.03
12KF1	1375	538.1 mg / 2.18	0.28	165.7 / 8.98	8.30

Tableau 7-8
Résultats des tests pharmacotechniques correspondant aux formulations de 1 à 12 fabriquées avec la force de compression P2 :

Formules	Force de compression (daN)	Masse moyenne Écart-type	Friabilité (%)	Dureté moyenne Écart-type	Indice de compression
1KF2	2652	527 mg 1.83	0.19	220.4 12.25	12.04
2KF2	2697	527.6 mg 2.72	0.19	233.4 13.01	11.56
3KF2	2400	531 mg 2.11	0.08	220 14.5	10.91
4KF2	2380	521.1 mg 2.56	0.17	214.6 12.43	11.09
5KF2	2370	520.9 mg 2.89	0.21	227.7 12.76	10.41
6KF2	2674	522.9 mg 2.28	0.27	242.1 11.08	11.08
7KF2	3455	536.5 mg 2.32	0.13	288.6 12.66	11.97
8KF2	2946	531.9 mg 3.57	0.08	271.5 12.16	10.85
9KF2	1836	530.8 mg 3.25	0.08	290.5 18.94	6.32
10KF2	2671	513 mg 3.68	0.18	231.7 19.13	11.53
11KF2	2057	527.5 mg 3.69	0.21	228.9 17.04	8.99
12KF2	2527	539.8 mg 3.16	0.17	264.2 15.95	9.56

VI-3-1-1 Réponse ‘masse moyenne’ aux deux forces de compression :

Il est important de noter que les variations des masses moyennes d’une formule à une autre sont influencées par un facteur externe « le réglage de la machine ». Donc les variations des résultats concernant ce paramètre ne peuvent être reliés directement aux variations des conditions expérimentales, par conséquent, on ne peut pas les prendre en considération dans les choix à faire en formulation.

VI-3-1-2 Réponse 'écart type de la masse moyenne' aux deux forces de compression :

En ce qui concerne la réponse « écart type des masses », elles rendent compte de la variation des masses au sein de la même formule ; elle dépend surtout de la qualité du mélange. Donc cette réponse peut rendre compte de l'impact des facteurs de la formulation.
L'analyse des résultats de cette réponse à force de compression P1 montre qu'on ne peut pas expliquer la variation des résultats par la variation des facteurs.
Pour la force de compression P2, on peut aussi noter que les variations de la réponse écart type ne peuvent pas véritablement être reliées à la variation des conditions expérimentales. Néanmoins, on peut observer une tendance comme le montre les graphes de la figure 7-3 ci-dessous.
La réponse écart type diminue lorsque la proportion en METOLOSE90SH4000SR diminue.

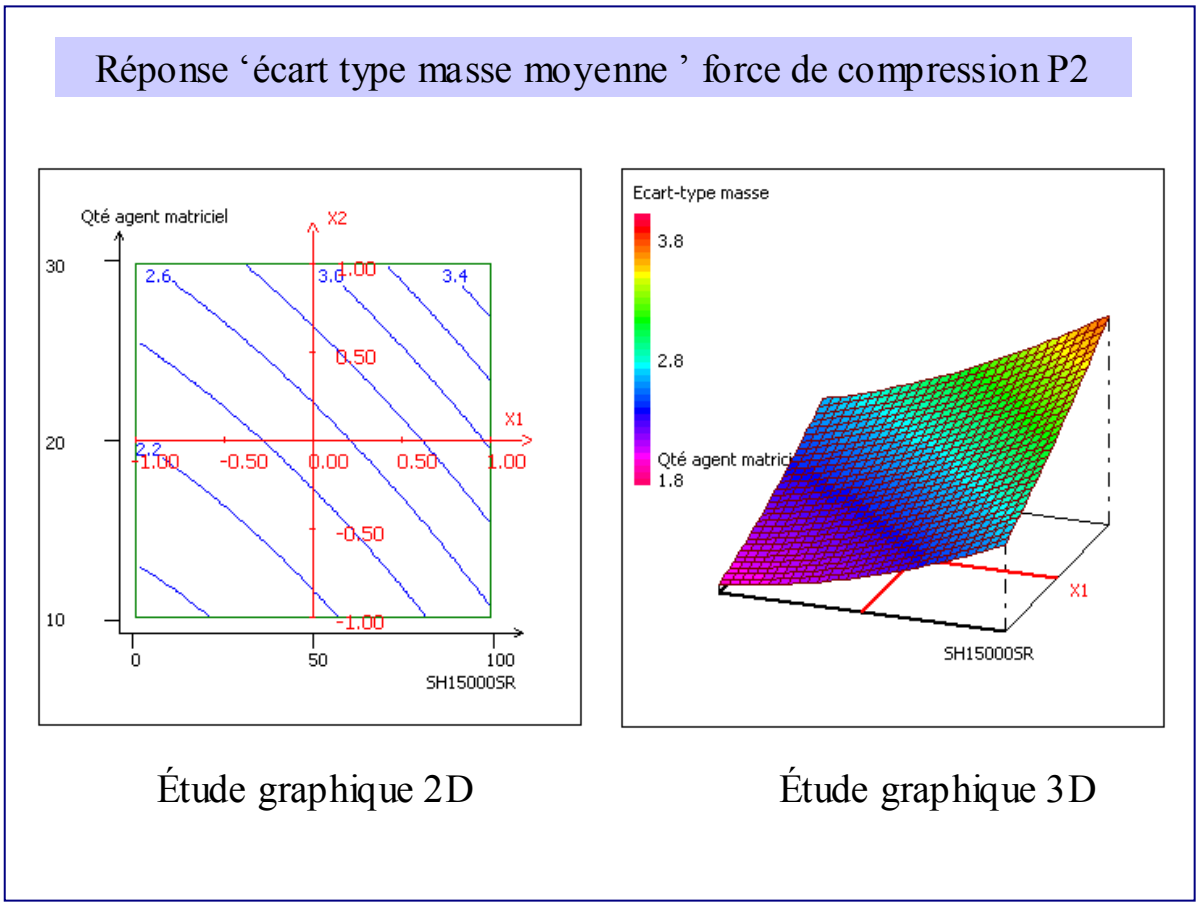


Figure 7-3
Représentation de la variation de la réponse 'écart type de la masse' dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel

VII-3-1-3 Réponse 'friabilité' des différentes formulations aux deux forces de compression :

L'évolution de la réponse friabilité dans le domaine expérimental par rapport aux deux forces de compression P1 et P2 est représentée par les courbes d'isoréponse en 2D et en 3D des figures 7-4 et 7-5.
Les courbes d'isoréponse de la figure correspondant à la force de compression P1 montrent que les résultats varient peu dans le domaine expérimental et ne peuvent être reliés aux conditions expérimentales.
En effet, les valeurs de la friabilité varient peu et restent comprises entre 0.19 et 0.36 % ce qui est largement inférieur à la limite fixée de 1 %.
Néanmoins, il faut noter que l'analyse des surfaces de réponses montre que la variation de la proportion de l'agent matriciel dans les formulations ne présente pas d'influence sur la réponse friabilité, le meilleur compromis est obtenu avec les mélanges des METOLOSES 4000SR et 15000SR comme on le voit clairement sur les figures 7-4 et 7-5.

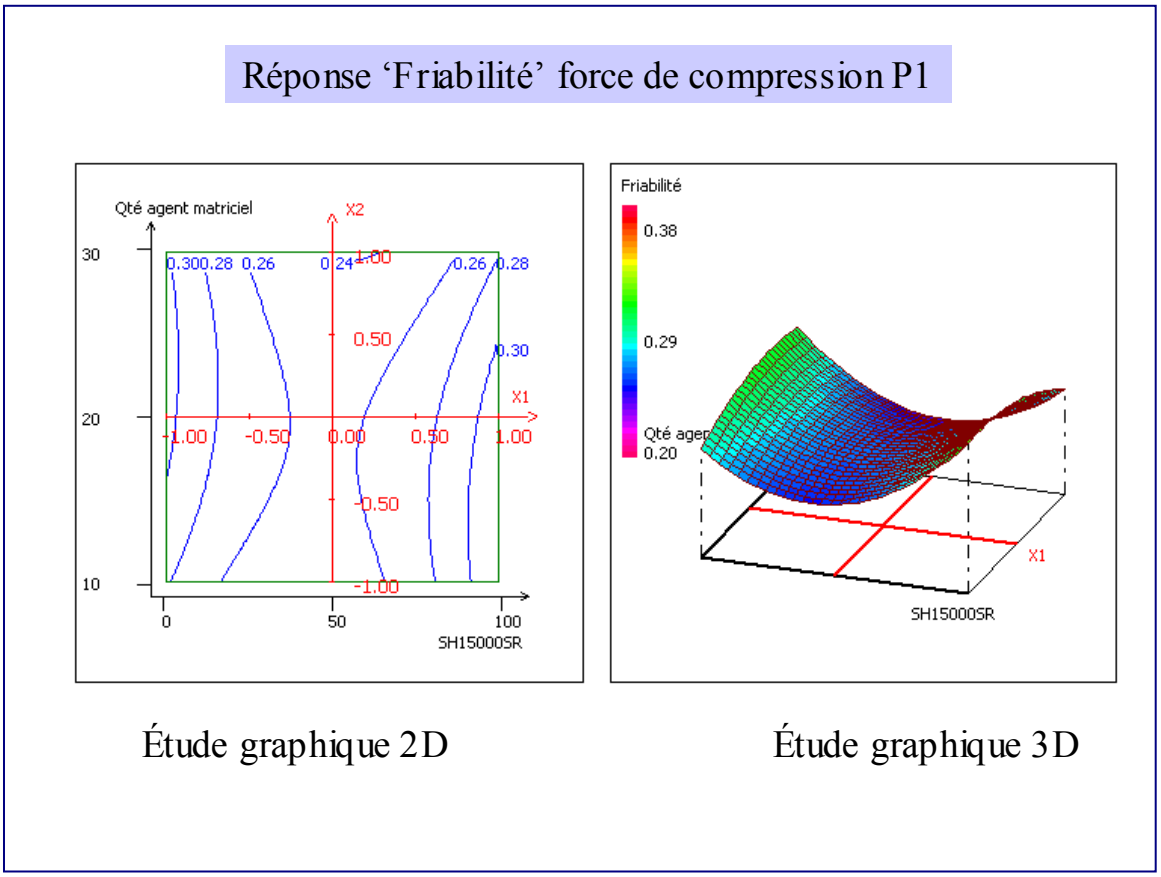


Figure 7-4
Représentation de la variation de la réponse 'friabilité' correspondant à la force de compression P1 Dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel

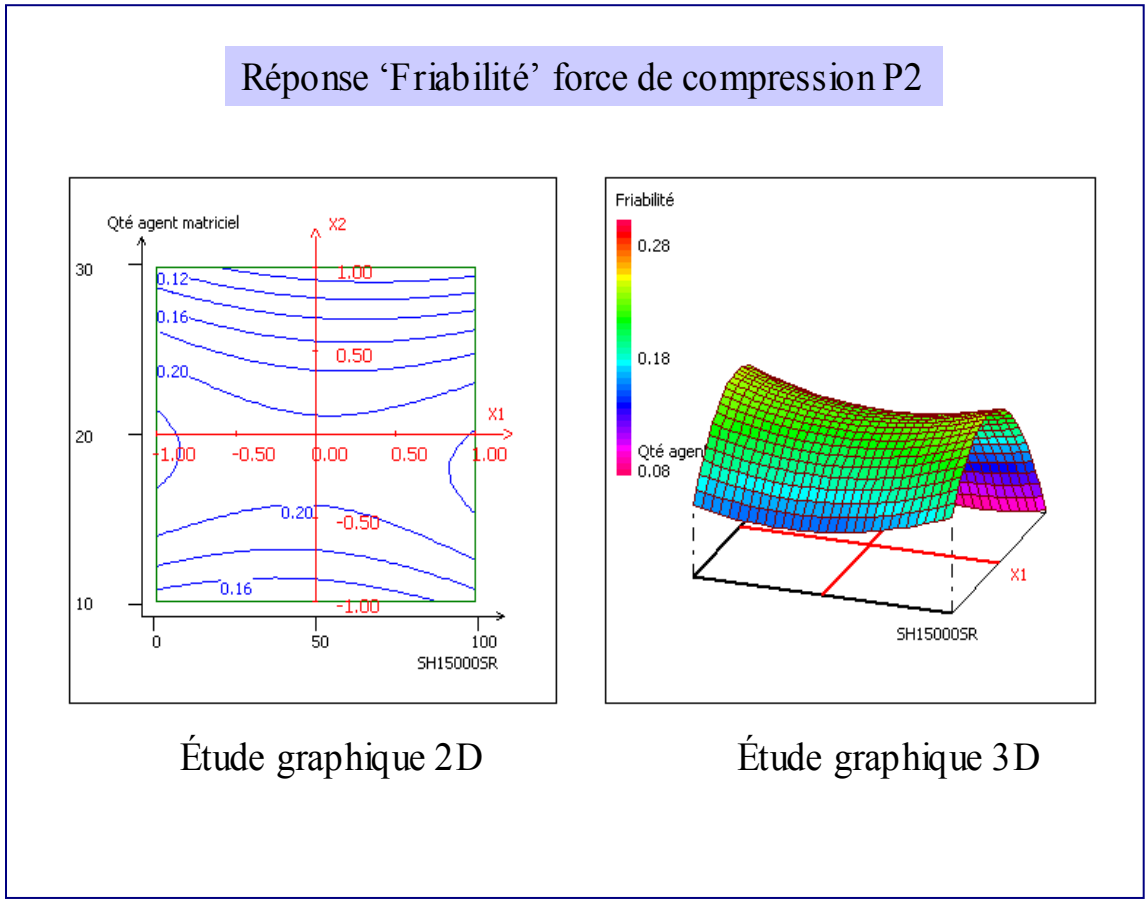


Figure 7-5
Représentation de la variation de la réponse 'friabilité' correspondant à la force de compression P2
Dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel

VII-3-1-4 Réponse dureté moyenne des différentes formulations aux deux forces de compression :

L'évolution de la réponse 'dureté moyenne' dans le domaine expérimental par rapport aux deux forces de compression P1 et P2 est représentée par les courbes d'isoréponse en 2D et en 3D de la figure 7-6 et 7-7 ci-après.

Les courbes d'isoréponse en 2D et en 3D correspondant aux deux forces de compression P1et P2, montrent un effet prépondérant de la quantité d'agent matriciel ; la dureté augmente avec l'augmentation de la proportion de l'agent matriciel dans les formulations.

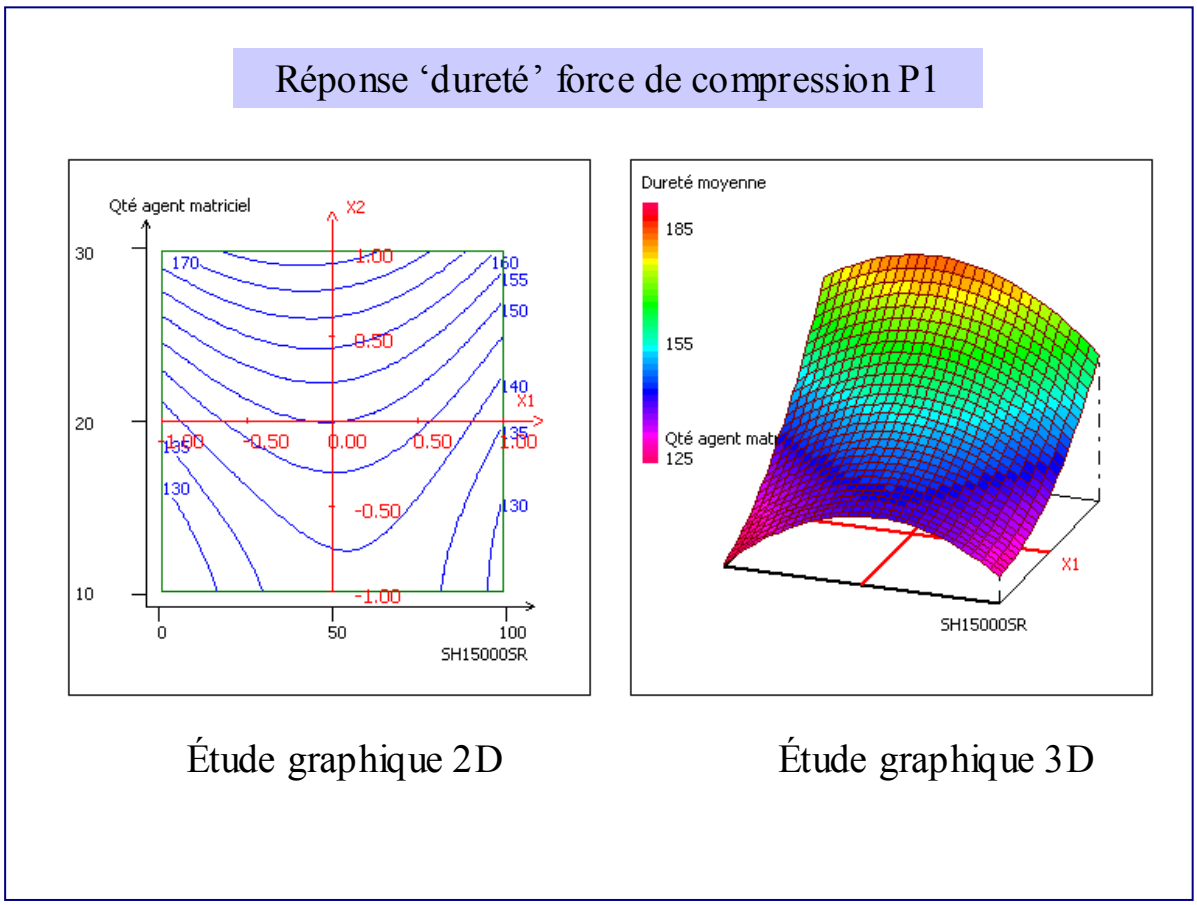


Figure 7-6
Représentation de la variation de la réponse 'dureté moyenne' correspondant à la Force de compression P1 dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel

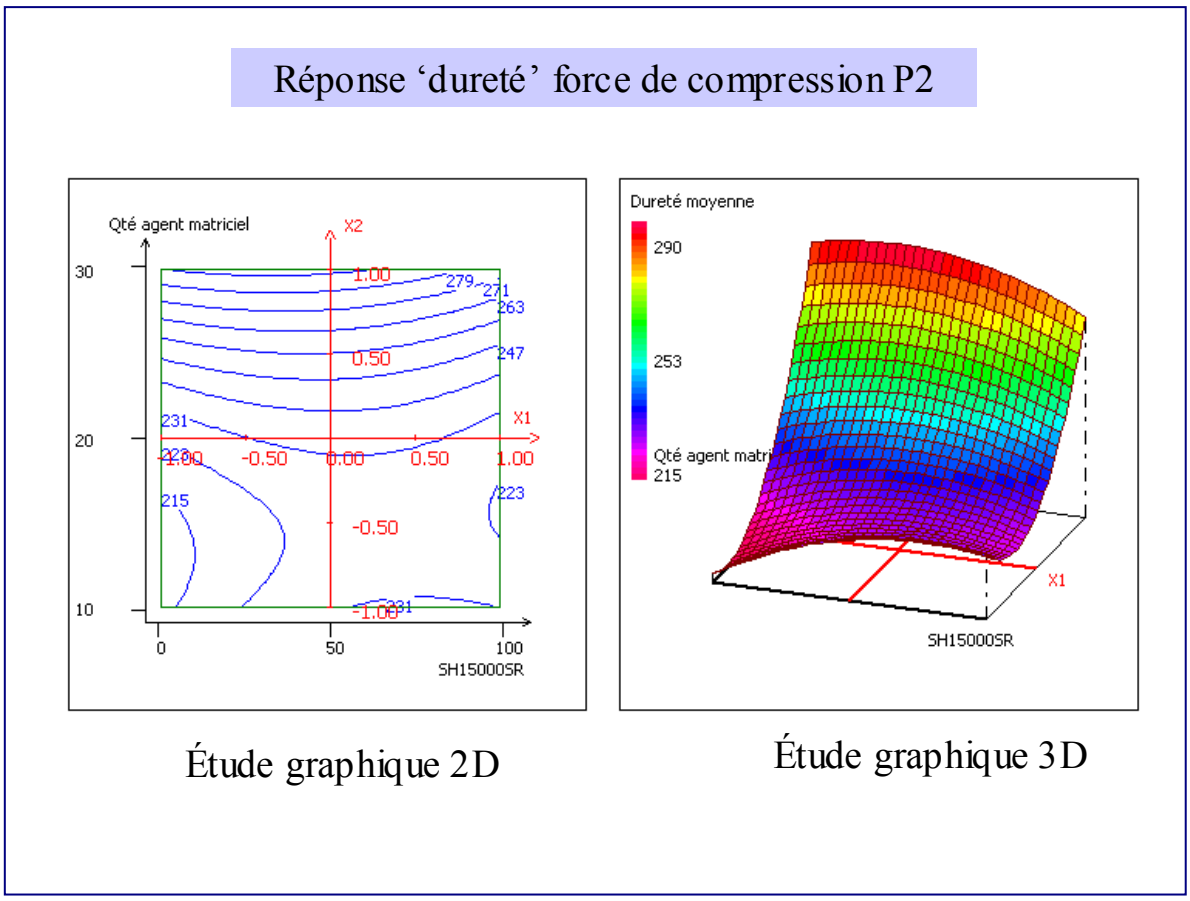


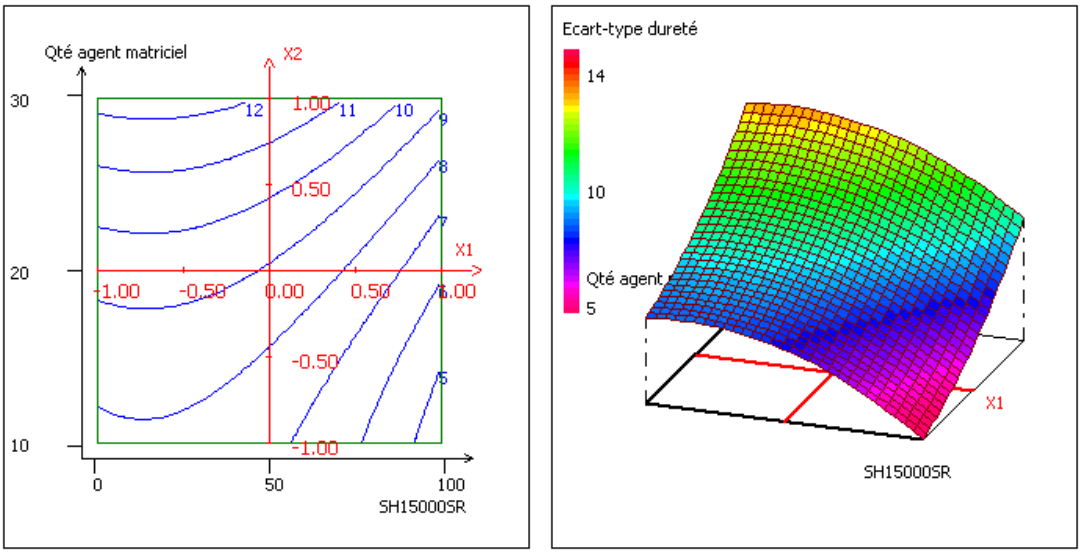
Figure 7-7
Représentation de la variation de la réponse ‘dureté moyenne’ correspondant à la force de compression P2 dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel

Ces courbes montrent montre aussi que le type d’agent matriciel, 4000SR, 15000SR ou le mélange des deux n’as pas d’influence sur cette réponse.
C’est l’inverse de ce qui a été observé avec la réponse friabilité.

VII-3-1-5 Réponse ‘écart type dureté’ des différentes formulations aux deux forces de compression :

Pour la force de compression P1, les écarts types de la dureté varient selon les formules, leur évolution dans le domaine expérimental est représentée par les courbes d’isoréponses respectivement en 2D et 3D, comme le montre la figure 7-8 ci-dessous.
Ces courbes montrent que l’écart type est influencé par le type d’agent matriciel, il diminue pour une faible quantité d’agent matriciel avec le METOLOSE90SH15000SR et augmente fortement avec le METOLOSE90SH4000SR en grande quantité.
Pour la force de compression P2, les variations de la réponse ‘écart type de la dureté’ ne sont pas suffisantes pour être modélisées par une relation quantitative.

Réponse ‘écart type dureté’ force de compression P1



Étude graphique 2D Étude graphique 3D

Figure 7-8
Représentation de la variation de la réponse ‘écart-type dureté’ dans le planSH15000SR, Quantité agent matriciel (force de compression P1)

VII-3-1-5 Réponse indice de compression des différentes formulations aux deux forces de compression :

L'analyse des résultats de la réponse 'indice de compression' correspondant à la force de compression P1 montre que cette réponse varie peu dans le domaine expérimental étudié. On peut seulement observer une tendance ; l'indice de compression diminue lorsque la quantité d'agent matriciel augmente.
Les résultats de la réponse 'indice de compression' à la force de compression P2 correspondent à une répartition hétérogène des résultats ce qui interdit toute modélisation mathématique.

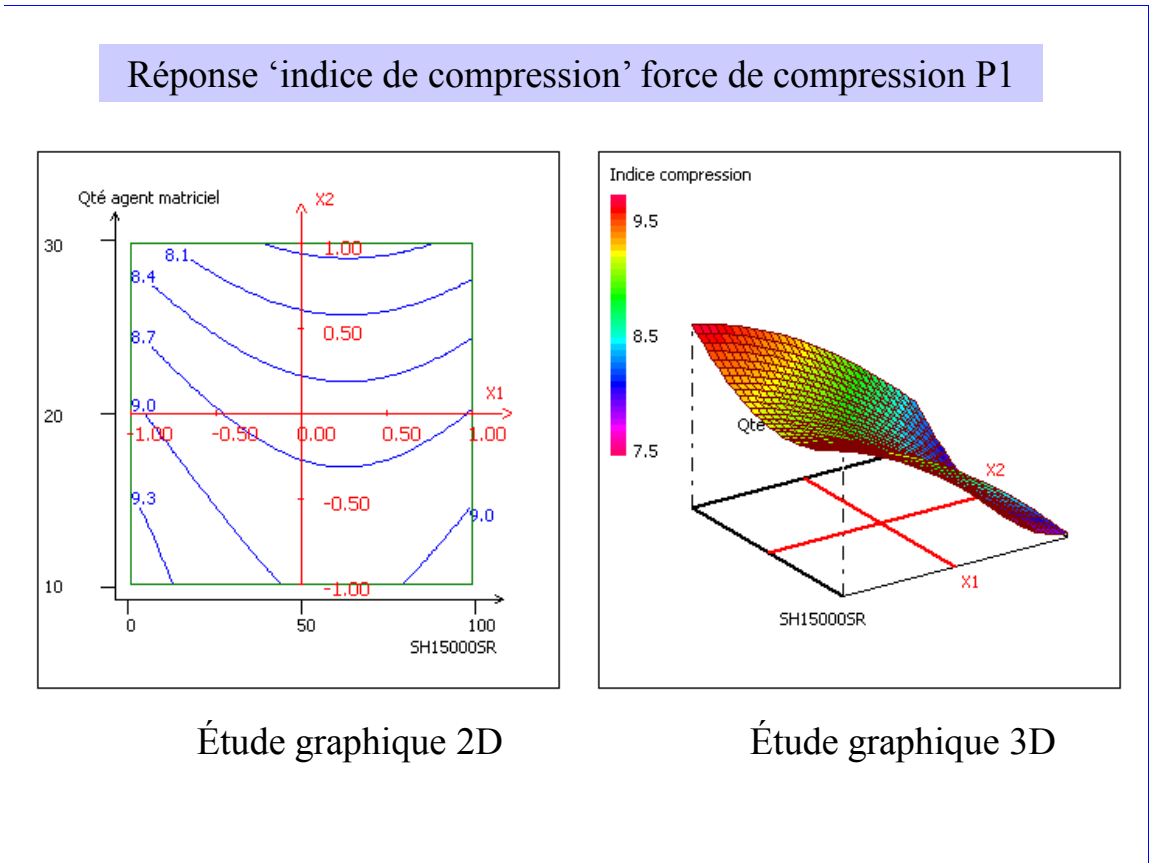


Figure 7-9
Représentation de la variation de la réponse 'indice de compression' dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel (force de compression P1)

VII-3-2 Résultats des essais de dissolution :

Les résultats de dissolution sont présentés en fonction de la proportion d'agent matriciel dans la formule. Ensuite une comparaison de toutes les formules permettra d'expliquer l'influence de chaque facteur.

VII-3-2-1 Formules à base de 10% de METOLOSE :

Les résultats de dissolution pour les trois formules correspondant à la proportion en agent matriciel de 10 %, fabriquées avec les deux forces de compression P1 et P2 sont représentés sur la figure 7-10.

- Formule 1: METOLOSE90HS4000SR
- Formule 2: METOLOSE90HS15000SR
- Formule 3: MELANGE 50/50 (4000SR/15000SR)

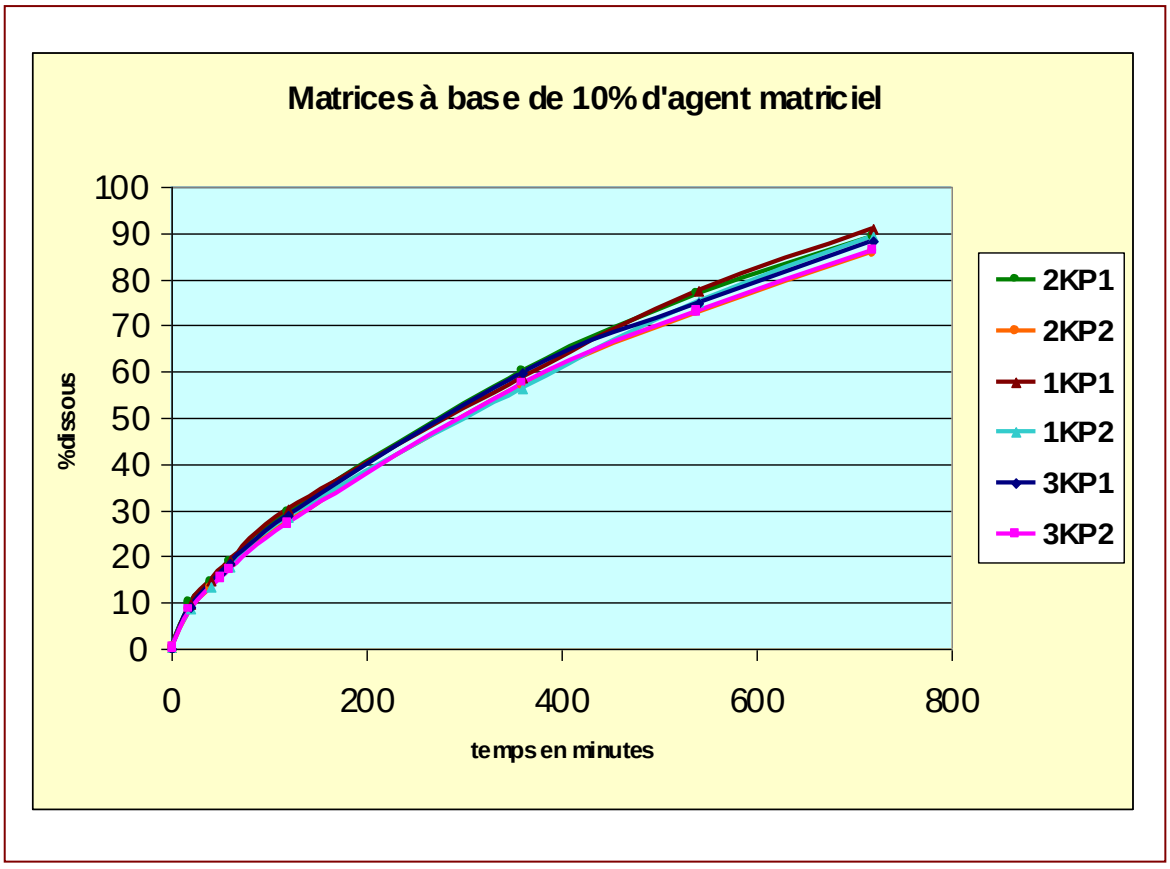


Figure 7-10

Profils de dissolution des formules à base de 10% en METOLOSES

Les profils de dissolutions correspondant aux formules à base de 10 % en METOLOSE90SH4000SR, en METOLOSE90SH15000SR et en mélange 50/50 des deux, sont presque superposables aux deux forces de compression, ils sont donc comparables.
On peut noter qu'à 10 % en proportion d'agent matriciel, les profils sont les mêmes pour les deux METOLOSE seuls ou en mélanges. La force de compression n'a pas d'influence sur la libération du principe actif.

VI-3-2-2 Formules à base de 20% en METOLOSE :

Les résultats de dissolution pour les trois formules correspondant à la proportion en agent matriciel de 20 %, fabriquées avec les deux forces de compression sont représentés sur la figure 7-11 :

- Formule 4: METOLOSE90HS4000SRFormule 5: METOLOSE90HS15000SR
- Formule 6: MELANGE 50/50 (4000SR/15000SR)

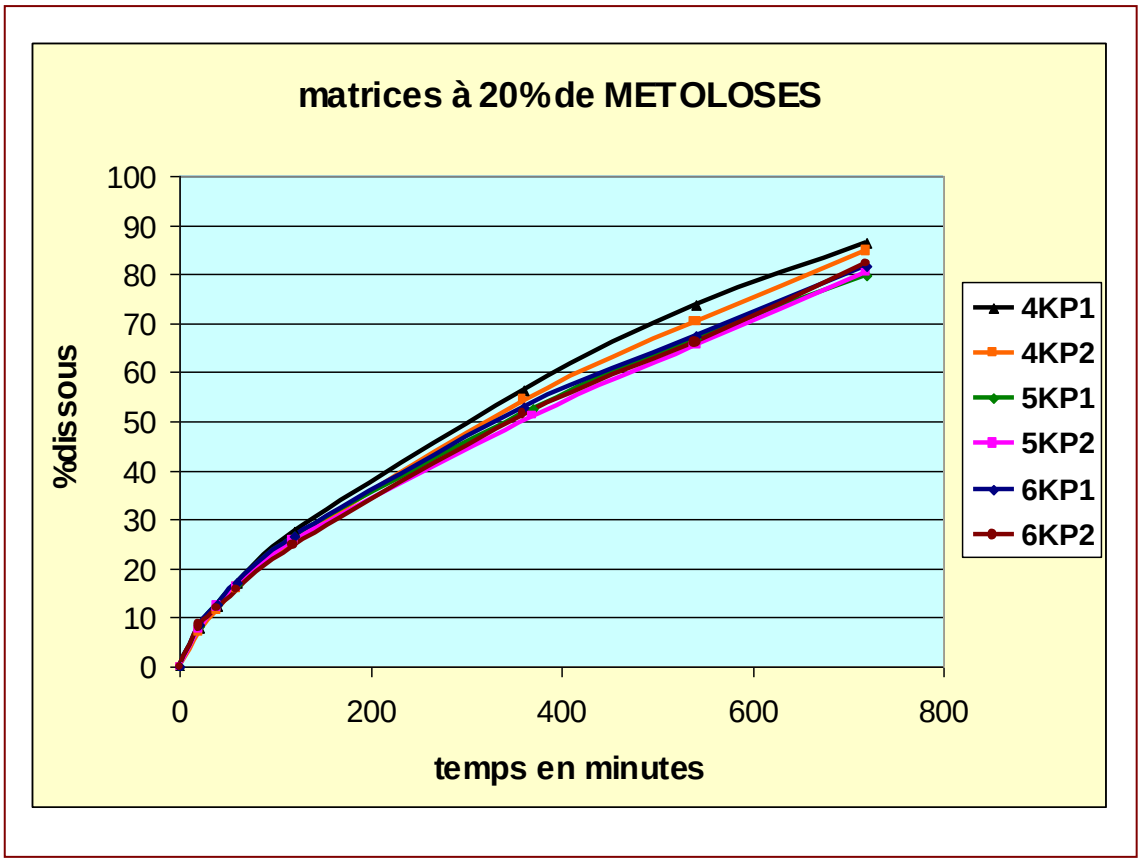


Figure 7-11

Profils de dissolution des formules à base de 20% en METOLOSE

On observe sur la figure 7-11 que les profils de dissolution des trois formules à base de 20% en METOLOSE90SH4000SR, en METOLOSE90SH15000SR et en mélange 50/50 des deux, sont presque superposables. On peut noter qu'il n'y a pas de différences significatives entre les différents profils de dissolution.
La force de compression n'a pas d'influence sur la vitesse de dissolution.

VII-3-2-3 Formules à base de 30% de METOLOSE :

Trois formules sont réalisées avec les différents agents matriciels : le METOLOSE90SH4000SR, le METOLOSE90SH15000SR et le mélange 50/50 des deux.

- Formule 7: METOLOSE90HS4000SRFormule 8: METOLOSE90HS15000SR
- Formule 9: MELANGE 50/50 (4000SR/15000SR)

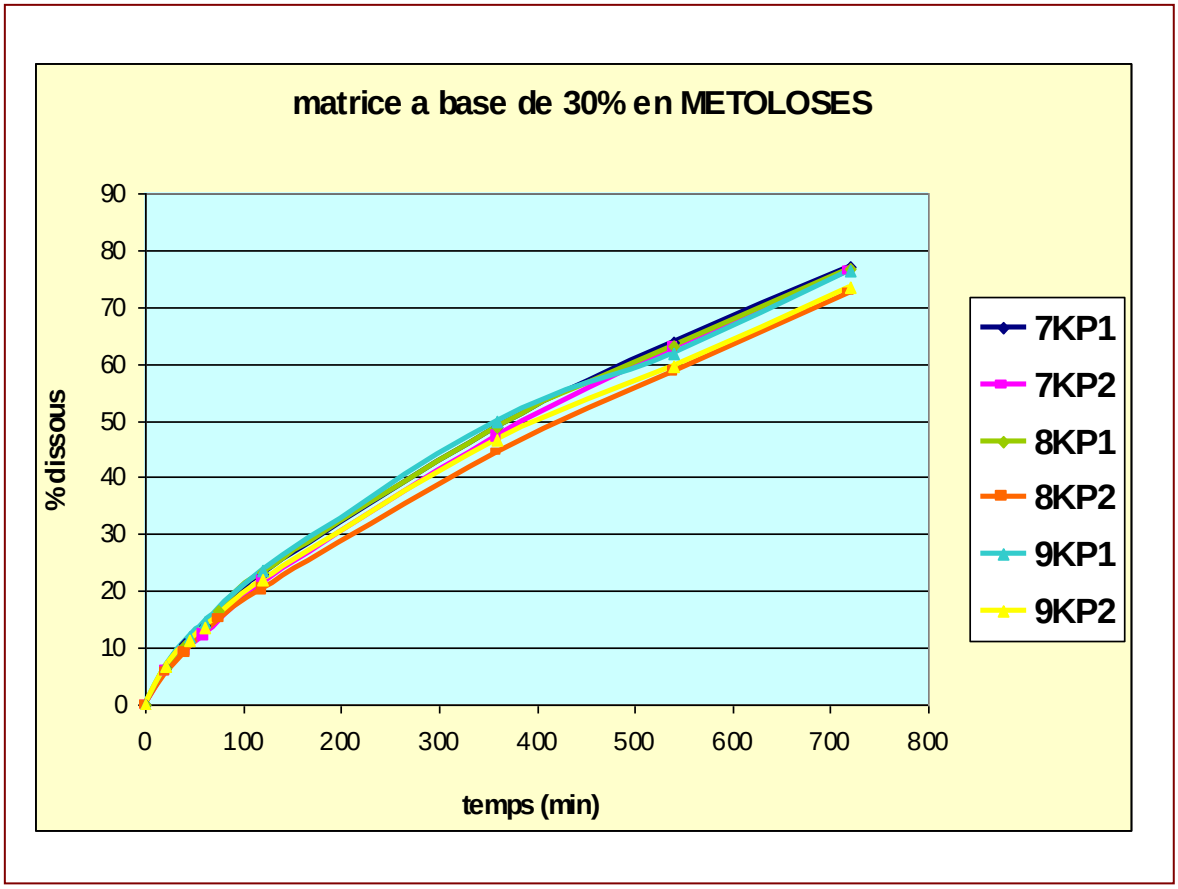


Figure 7-12

Profils de dissolution des formules à base de 30% en METOLOSE

La figure 7-12, montre que les profils de dissolution des trois formules à base de 30% en METOLOSE90SH4000SR, en METOLOSE90SH15000SR et en mélange 50/50 des deux, aux deux forces de compression sont superposables, donc on peut dire qu'ils sont comparables. La force de compression n'a pas d'influence sur la libération du principe actif.

VII-3-2-4 Formules à base de 40% de METOLOSE :

Trois formules sont réalisées avec les différents agents matriciels : le METOLOSE90SH4000SR, le METOLOSE90SH15000SR et le mélange 50/50 des deux.

- Formule 10: METOLOSE90HS4000SRFormule 11: METOLOSE90HS15000SR
- Formule 12: MELANGE 50/50 (4000SR/15000SR)

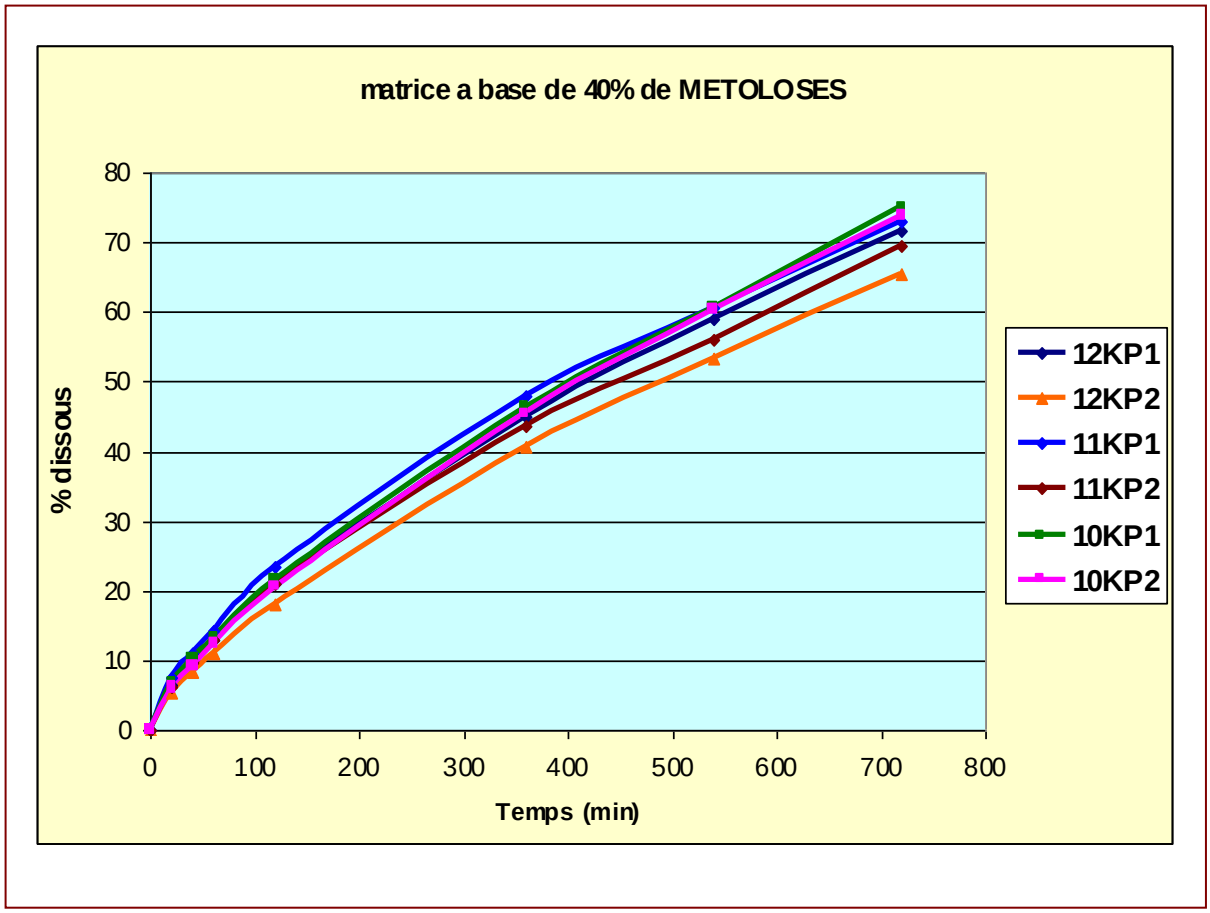


Figure 7-13

Profils de dissolution des formules à base de 40% en METOLOSES

Les profils de dissolution des trois formules à base de 40% en METOLOSE90SH4000SR, en METOLOSE90SH15000SR et en mélange 50/50 des deux, sont pratiquement superposables, sauf en ce qui concerne les profils 11KP2 et 12KP2 fabriqués à la force de compression la plus élevée, la vitesse de libération est légèrement plus lente comme on le constate sur la figure 7-13.

VII-3-2-5 Influence de la proportion en agent matriciel sur la libération du principe actif.

VII-3-2-5-1 Influence de la proportion en agent matriciel sur la libération du principe actif formules fabriquées avec la force de fabrication P1.

La figure 7-14 représente la comparaison des profils de dissolution correspondant aux formules à différentes proportions en METOLOSE. Les profils ayant la même proportion sont représentés par la même couleur. On peut noter que lorsque la proportion en METOLOSE augmente, la vitesse de dissolution diminue.

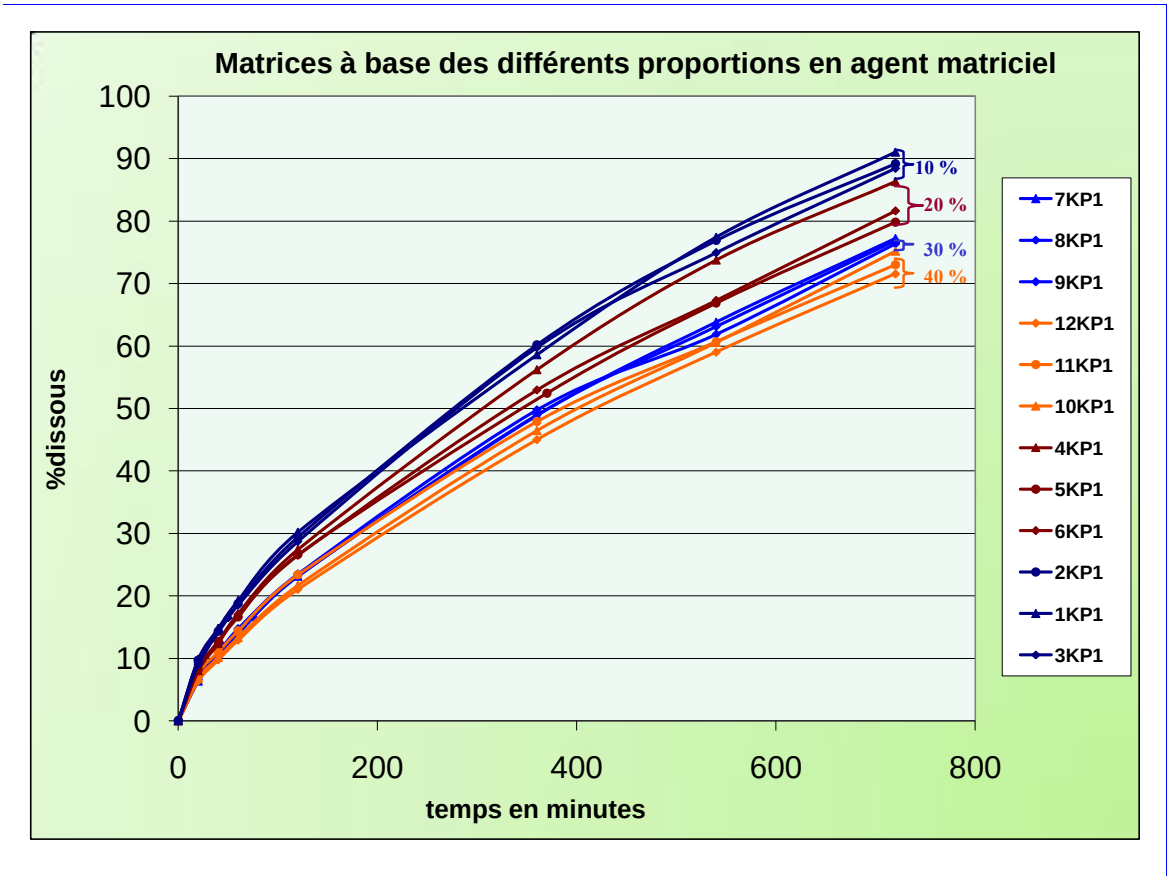


Figure 7-14

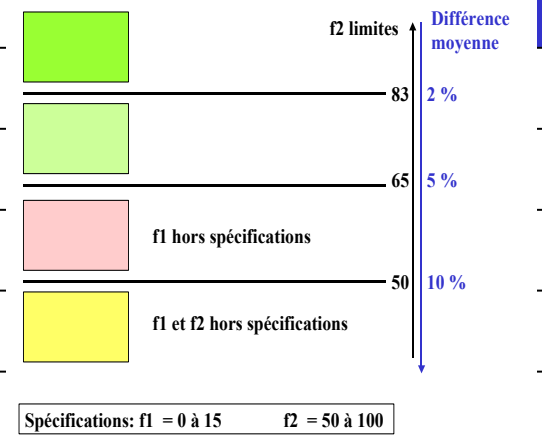
Profils de dissolution des formules à base de différentes proportions en METOLOSES (Force de compression P1)

Les profils de dissolution des formules à 30 % et à 40 % en METOLOSE sont proches : ils sont comparables à ce niveau de concentration.

Le tableau 7-9 récapitule les valeurs des facteurs de similarité f2 et de différence f1 déterminées en comparant les profils de dissolution des différentes formules fabriquées avec la force de compression P1et dont les spécifications sont respectivement pour f1 (0 - 15) et pour f2 (50 - 100).

Tableau 7-9
Comparaison des profils de dissolution des formules 1 à 12 fabriquées avec la Force de compression P1 détermination des facteurs de différence f1 et de similarité f2 :

Comparaison		1P1	2P1	3P1	4P1	5P1	6P1	7P1	8P1	9P1	10P1	11P1	12P1
1P1	f1		2,0	3,7	6,7	13,1	11,5	19,1	19,4	19,0	22,3	21,0	25,1
	f2		92,7	85,9	76,2	59,6	62,3	53,3	52,8	52,6	49,6	49,7	46,8
2P1	f1			2,4	5,8	12,3	10,7	18,3	18,7	18,2	21,5	20,3	24,4
	f2			90,7	79,0	60,8	63,8	54,3	53,7	53,6	50,4	50,6	47,5
3P1	f1				4,9	11,5	9,8	17,5	17,9	17,4	20,8	19,5	23,7
	f2				80,6	63,0	66,3	55,9	55,2	55,2	51,7	52,0	48,7
4P1	f1					7,2	5,8	13,3	13,7	13,2	16,7	15,4	19,8
	f2					70,2	74,5	61,4	60,6	60,2	56,2	56,2	52,5
5P1	f1						1,9	6,8	7,3	6,7	10,5	9,1	13,8
	f2						93,2	78,9	77,6	77,5	69,4	70,5	63,4
6P1	f1							8,5	8,9	8,4	12,2	10,8	15,4
	f2							74,2	73,1	73,2	66,0	66,7	60,6
7P1	f1								0,9	2,3	4,4	4,3	7,6
	f2								98,7	93,7	85,3	83,0	74,5
8P1	f1									1,9	3,7	3,9	7,1
	f2									95,9	87,5	85,3	75,9
9P1	f1										4,1	3,1	7,6
	f2										86,4	87,6	75,9
10P1	f1											3,5	3,7
	f2											89,9	86,9
11P1	f1												5,2
	f2												84,9
12P1	f1												
	f2												



Les valeurs de f1 et f2 correspondant à la comparaison entre eux, des profils de dissolution des formules de 1 à 6 à base de 10 et 20 % en METOLOSE sont dans les spécifications fixées, ces formules sont donc similaires entre elles.
En effet, les valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2 correspondant à la comparaison des formules de 1 à 3 à 10 % en METOLOSE, ont des valeurs dans les spécifications avec en plus un f2 correspondant à des différences entre les profils inférieurs à 2 %. Pour la comparaison des formules à 20 %, les f2 ont des valeurs avec des différences entre les profils inférieurs à 5 %. Pour la comparaison entre les formules à 10 % et celles à 20 %, elles présentent des f2 avec des différences entre les profils de dissolution inférieurs à 10 %.

La comparaison des profils de dissolution des formules de 1 à 3 à base de 10 % en agent matriciel par rapport aux formules de 7 à 12 à base de 30 et 40 % en agent matriciel, montre que le facteur de différence f1 est hors spécification alors que le facteur de similarité f2 reste dans les normes sauf pour quelques valeurs correspondant aux formules à 40 %.
La comparaison des profils de dissolution des formules de 4 à 6 à base de 20 % en agent matriciel par rapport aux formules de 7 à 9 à base de 30 en agent matriciel, montre des valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2 dans les spécifications fixées, et donc ces profils ne présentent pas de différences significatives et sont comparables.

La comparaison des profils de dissolution des formules de 4 à 6 à base de 20 % en agent matriciel par rapport aux formules de 10 à 12 à base de 40 % en agent matriciel, montre quelques valeurs du facteur de différence hors limites, le facteur de similarité reste dans les limites acceptables.

La comparaison entre eux, des profils de dissolution des formules de 7 à 12 à base de 30 et 40 % en METOLOSE présente des valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2 dans les spécifications avec des valeurs de f2 correspondant à des différence entre les profils inférieur à 2 % pour la plus part, quelques unes seulement présentent des différences à 5 % alors que la limite tolérée en différence moyenne entre les profils est de 10 %. Donc les profils de dissolution des formules 7 à 12 fabriqués avec la force de compression F1 sont similaires et comparables entre eux.

VII-3-2-5-2 Influence de la proportion en agent matriciel sur la libération du principe actif formules fabriquées avec la force de fabrication P2 :

La figure 7-15 représente la comparaison des profils de dissolution des différentes formules à différentes proportions en METOLOSE fabriquées par la force de compression P2 (supérieure à 2000 daN). On constate les mêmes observations que pour la force de compression P1. La proportion en METOLOSE augmente, la vitesse de dissolution diminue.

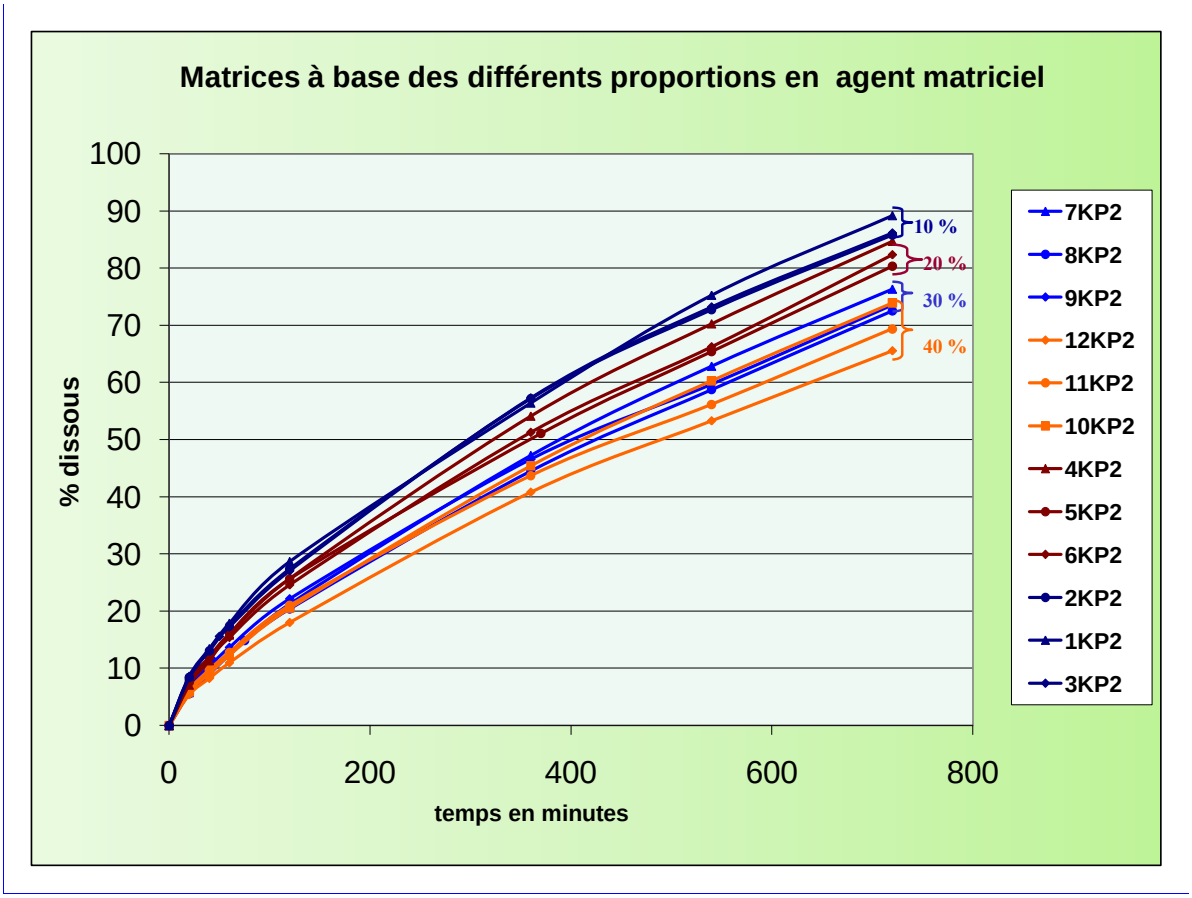


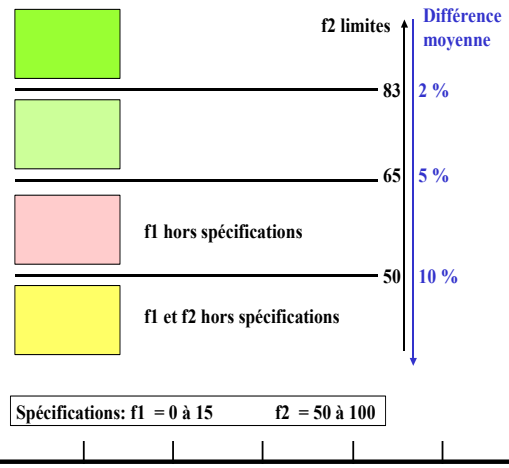
Figure 7-15
Profils de dissolution des formules à base de différentes proportions en METOLOSE (force de compression P2)

On observe que les différences ne sont pas significatives entre les profils à 10 et 20 % en METOLOSE, de même pour les profils à 20 et 40 %.

Le tableau 7-10 récapitule les valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2 correspondant à la comparaison deux à deux des différentes formulations fabriquées avec la force de compression P2. Les spécifications de f1 et f2 sont respectivement pour f1 (0 - 15) et pour f2 (50 - 100).

Tableau 7-10
Comparaison des profils de dissolution des formules 1 à 12 fabriquées avec la force de compression P2 détermination des facteurs de différence f1 et de similarité f2 :

Comparaison		1P2	2P2	3P2	4P2	5P2	6P2	7P2	8P2	9P2	10P2	11P2	12P2
1P2	f1		3,2	3,8	7,0	10,8	10,3	18,7	22,9	19,6	21,5	24,3	30,1
	f2		86,0	85,3	75,3	63,7	65,6	54,6	49,6	52,0	51,2	47,2	43,2
2P2	f1			1,5	4,5	8,4	7,9	16,5	20,9	17,4	19,4	22,3	28,3
	f2			93,0	84,2	69,4	71,5	58,2	52,4	55,3	54,3	49,9	45,4
3P2	f1				5,5	9,3	8,8	17,3	21,6	18,2	20,2	23,1	29,0
	f2				79,8	67,7	69,6	57,2	51,7	54,5	53,5	49,3	44,9
4P2	f1					5,0	4,6	12,6	17,1	13,5	15,5	18,6	24,9
	f2					78,1	82,2	64,1	56,7	60,0	59,1	53,4	48,3
5P2	f1						2,1	8,9	13,6	9,8	12,0	15,2	21,7
	f2						93,7	73,9	64,4	69,9	67,4	60,4	53,4
6P2	f1							9,4	14,1	10,3	12,4	15,6	22,1
	f2							72,3	62,8	67,4	65,8	58,7	52,3
7P2	f1								5,3	4,5	3,5	7,9	14,1
	f2								80,4	85,6	87,8	71,2	61,7
8P2	f1									4,3	2,1	3,9	9,4
	f2									88,8	94,3	87,2	71,7
9P2	f1										3,1	5,9	13,1
	f2										91,8	80,3	66,2
10P2	f1											5,4	11,0
	f2											80,3	67,6
11P2	f1												7,7
	f2												79,0
12P2	f1												
	f2												



La comparaison des profils de dissolution des formules de 1 à 6 à base de 10 et 20 % en METOLOSE montre qu'ils ont des f1 et f2 qui répondent aux spécifications, avec des f2 correspondant à des différences moyennes entre les différents profils inférieur à 5 %. Donc ces formules sont similaires entre elles.

La comparaison des profils de dissolution des formules de 7 à 12 à base de 30 et 40 % METOLOSE présente des f1 et f2 dans les spécifications avec des valeurs de f2 correspondant à des différences moyennes entre les différents profils inférieur à 5 % alors que les différences tolérés sont de 10 %, donc ces formules sont considérés comme similaires.

Les valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2 résultants de la comparaison des profils de dissolution des formules de 1 à 6 à base de 10 et 20 % en METOLOSE par rapport aux profils de dissolution des formules de 7 à 12 à base respectivement de 30 et 40 % en METOLOSE, sont pour la plupart hors spécifications comme on le voit sur le tableau 7-8.
En effet, en comparant les formules 1 à 3 à base de 10 % en agent matriciel avec les formules à base de 30 et 40 %, on remarque que toutes les valeurs du facteur de différence f1 sont hors spécifications, les deux facteurs sont hors spécifications pour les formules 11 et 12.à base de 40 % en agent matriciel, donc on peut noter des différences significatives entre les profils de dissolution des formules à 10 % en agent matriciel et celles a 40 %.

VII-3-2-5-3 Tableau récapitulatif des facteurs de différence f1 et de similarité f2 correspondant aux formules fabriquées avec les forces de fabrication P1 et P2 :

Tableau 7-11

Comparaison des profils de dissolution des formules 1 à 12 correspondant aux forces de compression P1 et P2 détermination des facteurs de différence f1 et de similarité f2 :

Comparaison		1P1	1P2	2P1	2P2	3P1	3P2	4P1	4P2	5P1	5P2	6P1	6P2	7P1	7P2	8P1	8P2	9P1	9P2	10P1	10P2	11P1	11P2	12P1	12P2
1P1	f1		3,9	2,0	6,4	3,7	6,0	6,7	10,7	13,1	14,3	11,5	13,8	19,1	21,9	19,4	25,9	19,0	22,7	22,3	24,5	21,0	27,3	25,1	32,9
	f2		86,2	92,7	75,4	85,9	76,5	76,2	66,8	59,6	58,5	62,3	59,8	53,3	50,9	52,8	46,6	52,6	48,8	49,6	48,0	49,7	44,6	46,8	40,9
1P2	f1			3,1	3,2	2,9	3,8	2,9	7,0	9,6	10,8	7,9	10,3	15,8	18,7	16,2	22,9	15,7	19,6	19,1	21,5	17,9	24,3	22,1	30,1
	f2			86,4	86,0	85,7	85,3	88,7	75,3	65,0	63,7	68,4	65,6	57,5	54,6	56,8	49,6	56,5	52,0	53,1	51,2	53,1	47,2	49,8	43,2
2P1	f1				5,5	2,4	5,5	5,8	9,8	12,3	13,5	10,7	13,0	18,3	21,1	18,7	25,2	18,2	22,0	21,5	23,8	20,3	26,6	24,4	32,2
	f2				79,0	90,7	79,8	79,0	68,4	60,8	59,6	63,8	60,9	54,3	51,7	53,7	47,3	53,6	49,5	50,4	48,7	50,6	45,2	47,5	41,5
2P2	f1					4,9	1,5	1,4	4,5	7,2	8,4	5,5	7,9	13,5	16,5	13,9	20,9	13,4	17,4	17,0	19,4	15,6	22,3	20,0	28,3
	f2					82,2	93,0	96,3	84,2	71,0	69,4	75,9	71,5	61,8	58,2	61,0	52,4	60,8	55,3	56,4	54,3	56,7	49,9	52,7	45,4
3P1	f1						3,7	4,9	9,0	11,5	12,6	9,8	12,2	17,5	20,4	17,9	24,5	17,4	21,2	20,8	23,1	19,5	25,9	23,7	31,6
	f2						86,6	80,6	70,6	63,0	61,7	66,3	63,0	55,9	53,0	55,2	48,4	55,2	50,9	51,7	49,9	52,0	46,4	48,7	42,4
3P2	f1							2,0	5,5	8,1	9,3	6,5	8,8	14,4	17,3	14,7	21,6	14,3	18,2	17,8	20,2	16,5	23,1	20,8	29,0
	f2							89,7	79,8	69,4	67,7	73,7	69,6	60,6	57,2	59,8	51,7	59,7	54,5	55,6	53,5	55,8	49,3	52,0	44,9
4P1	f1								4,3	7,2	8,1	5,8	7,7	13,3	16,3	13,7	20,6	13,2	17,2	16,7	19,1	15,4	22,1	19,8	28,1
	f2								84,5	70,2	68,6	74,5	70,9	61,4	58,1	60,6	52,2	60,2	55,0	56,2	54,1	56,2	49,6	52,5	45,2
4P2	f1									5,6	5,0	4,4	4,6	9,4	12,6	9,8	17,1	9,3	13,5	13,0	15,5	11,9	18,6	16,2	24,9
	f2									78,9	78,1	84,5	82,2	68,5	64,1	67,4	56,7	66,7	60,0	61,6	59,1	61,3	53,4	56,9	48,3
5P1	f1										1,8	1,9	2,8	6,8	10,1	7,3	14,7	6,7	11,0	10,5	13,1	9,1	16,3	13,8	22,7
	f2										95,3	93,2	89,6	78,9	71,3	77,6	62,7	77,5	67,9	69,4	65,4	70,5	59,2	63,4	52,5
5P2	f1											3,2	2,1	5,6	8,9	6,0	13,6	5,5	9,8	9,3	12,0	7,9	15,2	12,7	21,7
	f2											90,4	93,7	82,4	73,9	81,0	64,4	81,0	69,9	71,8	67,4	72,1	60,4	64,9	53,4
6P1	f1												3,1	8,5	11,7	8,9	16,3	8,4	12,6	12,2	14,7	10,8	17,8	15,4	24,1
	f2												90,2	74,2	67,8	73,1	60,1	73,2	64,6	66,0	62,5	66,7	56,8	60,6	50,7
6P2	f1													6,1	9,4	6,5	14,1	6,0	10,3	9,8	12,4	8,4	15,6	13,1	22,1
	f2													79,2	72,3	77,7	62,8	76,9	67,4	69,7	65,8	68,9	58,7	63,0	52,3
7P1	f1														3,5	0,9	8,5	2,3	4,9	4,4	6,8	4,3	10,2	7,6	17,1
	f2														90,2	98,7	74,0	93,7	81,4	85,3	79,0	83,0	67,5	74,5	58,6
7P2	f1															3,1	5,3	4,6	4,5	3,0	3,5	5,7	7,9	5,3	14,1
	f2															90,9	80,4	85,9	85,6	91,6	87,8	83,1	71,2	79,9	61,7
8P1	f1																8,1	1,9	4,3	3,7	6,3	3,9	9,8	7,1	16,7
	f2																75,3	95,9	83,6	87,5	80,5	85,3	68,6	75,9	59,3
8P2	f1																	9,4	4,3	4,9	2,1	6,6	3,9	1,9	9,4
	f2																	74,8	88,8	86,4	94,3	81,5	87,2	96,7	71,7
9P1	f1																		4,6	4,1	6,9	3,1	10,3	7,6	17,2
	f2																		84,3	86,4	79,0	87,6	69,0	75,9	59,4
9P2	f1																			1,6	3,1	2,7	5,9	3,1	13,1
	f2																			95,8	91,8	94,0	80,3	91,4	66,2
10P1	f1																				2,9	3,5	6,4	3,7	13,6
	f2																				93,0	89,9	76,4	86,9	64,4
10P2	f1																					5,4	5,4	2,7	11,0
	f2																					84,2	80,3	92,2	67,6
11P1	f1																						7,9	5,2	15,0
	f2																						76,4	84,9	63,9
11P2	f1																							3,1	7,7
	f2																							88,8	79,0
12P1	f1																								10,3
	f2																								71,5
12P2	f1																								
	f2																								

f2 limites — Différence moyenne

83 — 2 %

65 — 5 %

f1 hors spécifications

50 — 10 %

f1 et f2 hors spécifications

Spécifications: f1 = 0 à 15 f2 = 50 à 100

Le tableau 7-11 récapitule les valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2 correspondant à la comparaison des profils de dissolution des formules de 1 à 12 fabriquées avec les deux forces de compressions P1 et P2.

Les profils de dissolution correspondant aux deux forces de compression de chaque formule, présentent des f1 et f2 dans les spécifications fixées, avec des f2 correspondant à des différences moyennes entre les profils inferieurs à 2 % pour la plus part ou à 5 % pour certains alors que la tolérance est de 10 %, donc la force de compression dans ces cas n'a pas d'influence sur la vitesse de dissolution.

La comparaison des profils de dissolution des formules à 10 et 20 % en agent matriciel montre qu'ils sont comparables, les valeurs de f1 et f2 sont dans les normes fixées.
La comparaison des profils de dissolution des formules à 30 et 40 % en agent matriciel montre qu'ils sont comparables, les valeurs de f1 et f2 sont dans les normes fixées.

Des différences significatives existent entre les profils de dissolution des formules à 10 et 20 % et de celles à 30 et 40 %, comme on le constate dans le tableau. Les résultats hors norme sont représentés en jaune.

En observant les colorations du tableau 7-11, on peut constater que les variations de 10 en 10, des proportions en METOLOSE ne présentent pas de variations significatives entre les profils de dissolution. Les zones colorées en jaune correspondant aux valeurs de f1 et f2 hors spécifications correspondant aux comparaisons entre les formules à 10 et 20 % avec celles à 30 et 40 % en METOLOSE. Ce qui explique la robustesse de ce type de matrice à base des différents METOLOSE.

VII-3-2-6 Comparaison des profils de dissolution par rapport à la référence théorique.

En considérant comme objectif la libération d'ordre zéro sur une durée de 12 heures, notre référence théorique est une droite représentant une libération linéaire.
C'est le profil idéal recherché, pour lequel on peut noter que normalement en 2 heures, il y aura libération de 16.6 %, en 6 heures 50 % et en 9 heures, 75 %.
Si on ne considère que la comparaison des différents profils de dissolution par rapport à ces trois points comme présentés dans le tableau, on peut constater :
En 2 heures, les pourcentages dissous pour toutes les formules sont supérieurs par rapport à 16.6 % correspondant à la référence. Les formulations ayant la valeur la plus proche étant celles à 40 % en agent matriciel (12KP1).
En 6 heures les formules ayant le pourcentage dissous proche de la référence de 50 %, sont celles ayant 20 % et 30 % en agent matriciel comme par exemple 9KP1.
En 9 heures, les formules ayant le pourcentage dissous proche de la référence de 75 %, sont celles ayant 10 % en agent matriciel et la formule 4KP1 à 20 % en agent matriciel.
Donc on peut noter que la formule qui se rapproche le plus à la référence théorique, est la formule 4KP1 à 20 % en agent matriciel.

Tableau 7-12
Pourcentages dissous des différentes formulations fabriquées par la force de compression P1 Correspondant aux temps 2H, 6H et 9H :

	% dissous à différents moments 2H, 6H et 9H comparaison par rapport à la référence.		
Temps (heures)	**2 H**	**6 H**	**9 H**
Référence	**16,6**	**50**	**75**
1P1	**30,2**	**58,6**	**77,4**
2P1	**29,4**	**60,2**	**76,9**
3P1	**28,7**	**59.7**	**74.9**
4P1	**27,4**	**56,2**	**73,8** ←
5P1	**26,6**	**51,2**	**66,9**
6P1	**26,5**	**53**	**67,3**
7P1	**23,1**	**48,9**	**63,8**
8P1	**23,2**	**48,9**	**63,1**
9P1	**23,5**	**49,8**	**61,1**
10P1	**21,7**	**46,5**	**60,6**
11P1	**23,4**	**47,9**	**60,7**
12P1	**21**	**45**	**59**

La comparaison des profils de dissolution par rapport à la référence, en se basant sur l'évaluation des facteurs de différence f1 et de similarité f2 est représentée sur la figure qui nous montre l'évolution des profils de dissolution des différentes formulations fabriquées avec la force de compression P1.

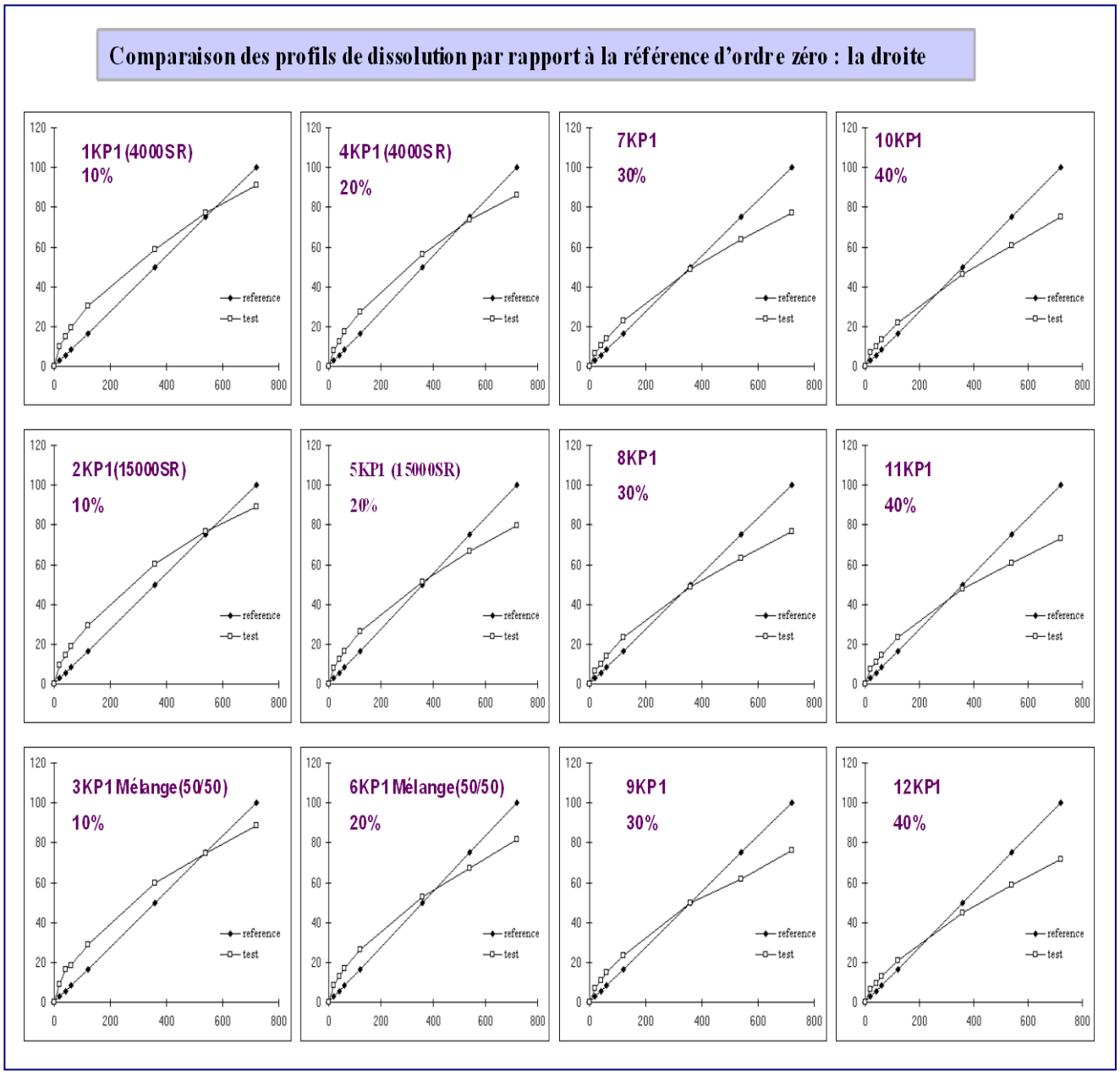


Figure 7-16

Comparaison des profils de dissolution des formules 1 à 12 correspondant à la force de compression P1 par rapport à la référence théorique (droite).

Le tableau 7-13 ci-après nous donne, les valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2 résultant de la comparaison des différents profils de dissolution par rapport a la référence.
Les profils de dissolution des formules à 40 % par rapport à la référence théorique, présentent des facteurs de différence f1 et de similarité f2 hors limites et donc de ce fait ils ont des différences significatives par rapport à la référence.
A 30 % en agent matriciel, les profils de dissolution des formules 8 et 9 en comparaison avec la référence présentent des f1 et f2 hors limites, pour la formule 7 et la formule 8 fabriquée à la force de compression P1 présente un f2 à la limite. Le facteur de différence étant hors limites pour toutes les formulations.
Pour toutes les autres formules, les profils de dissolution en comparaison avec la référence, ont un facteur de similarité dans les limites fixées correspondant à une différence moyenne entre les profils de dissolution par rapport a la référence inférieur à 10 %.
La formule ayant le f2 le plus élevée est la formule 4, ce que confirme la première comparaison par rapport aux trois temps.

Tableau 7-13
Détermination des facteurs de différence f1 et de similarité f2 correspondant à la comparaison des profils de Dissolution des formules 1 à 12 aux forces de compression P1 et P2 par rapport à la référence théorique (droite) :

Comparaison		1KP1	1KP2	2KP1	2KP2	3KP1	3KP2
Référence	- f1	23,5	20,5	23,9	22,0	23,5	22,4
	- f2	53,0	55,1	52,6	54,0	52,3	53,5

Comparaison		4KP1	4KP2	5KP1	5KP2	6KP1	6KP2
Référence	- f1	20,4	19,7	23,3	22,6	23,4	21,1
	- f2	55,0	55,7	51,0	51,6	51,9	53,5

Comparaison		7KP1	7KP2	8KP1	8KP2	9KP1	9KP2
Référence	- f1	21,6	21,0	22,0	24,6	23,1	25,1
	- f2	50,5	50,2	50,0	46,4	49,1	47,1

Comparaison		10KP1	10KP2	11KP1	11KP2	12KP1	12KP2
Référence	- f1	23,7	23,2	25,7	28,0	25,6	29,0
	- f2	48,4	47,8	46,7	43,9	45,9	41,3

VII-3-3 Traitements mathématiques des résultats de dissolution:

Le domaine expérimental étant dans un espace à deux dimensions, nous pouvons facilement projeter sur cet espace les résultats expérimentaux des essais de dissolution discutés précédemment ; dans ce cas les courbes de dissolution de neuves conditions expérimentales envisagées dans le plan d'expérience comme le montre la figure 7-17 ci-dessous :

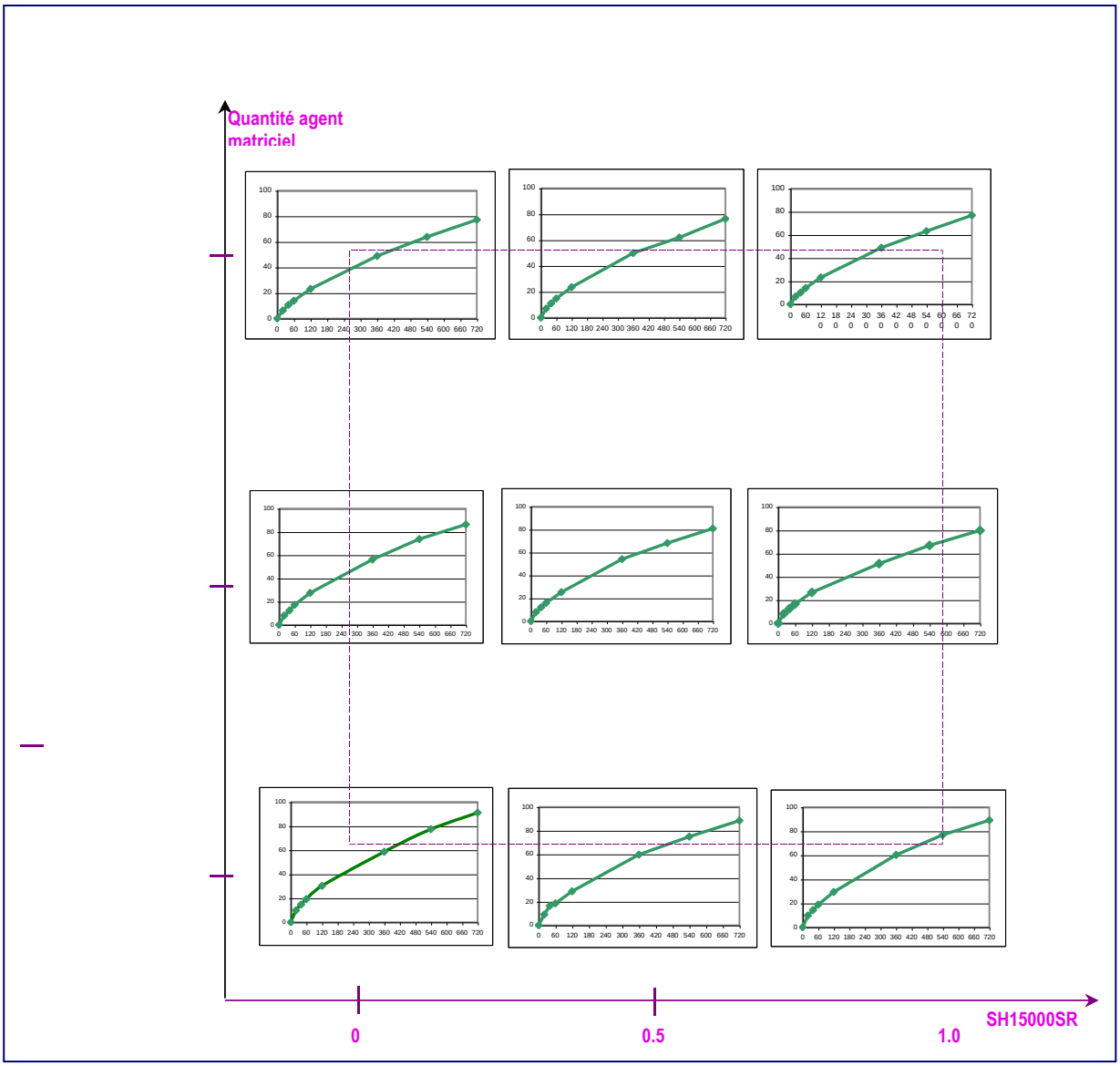


Figure 7-17
Représentation des résultats des profils de dissolution dans le planSH15000SR, quantité en agent matriciel.

VII-3-3-1 Exemple de traitements de calcul des paramètres EAM et discrépance.

Pour interpréter quantitativement ces résultats nous avons réalisé le même traitement que dans l'étude de criblage, à savoir comparer les courbes de dissolution de ces formules à la courbe de dissolution idéale.

Nous pouvons détailler les calculs sur deux formules différentes, n°1 et n°9, dont les pourcentages de dissolution au cours du temps sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7-14
Résultats de dissolutions des deux formules '1 et 9' prises comme exemples pour Deux profils de dissolution différents.

temps	1F1
0	0
20	9.9
40	14.8
60	19.3
120	30.2
360	58.6
540	77.4
720	91.1

temps	9F1
0	0
20	6.9
40	11
60	14.7
120	23.5
360	49.8
540	61.9
720	76.4

La figure 7-18 ci-dessous nous représente les profils de dissolutions correspondant aux deux formules 1 et 9 correspondant aux extrêmes du plan d'expériences

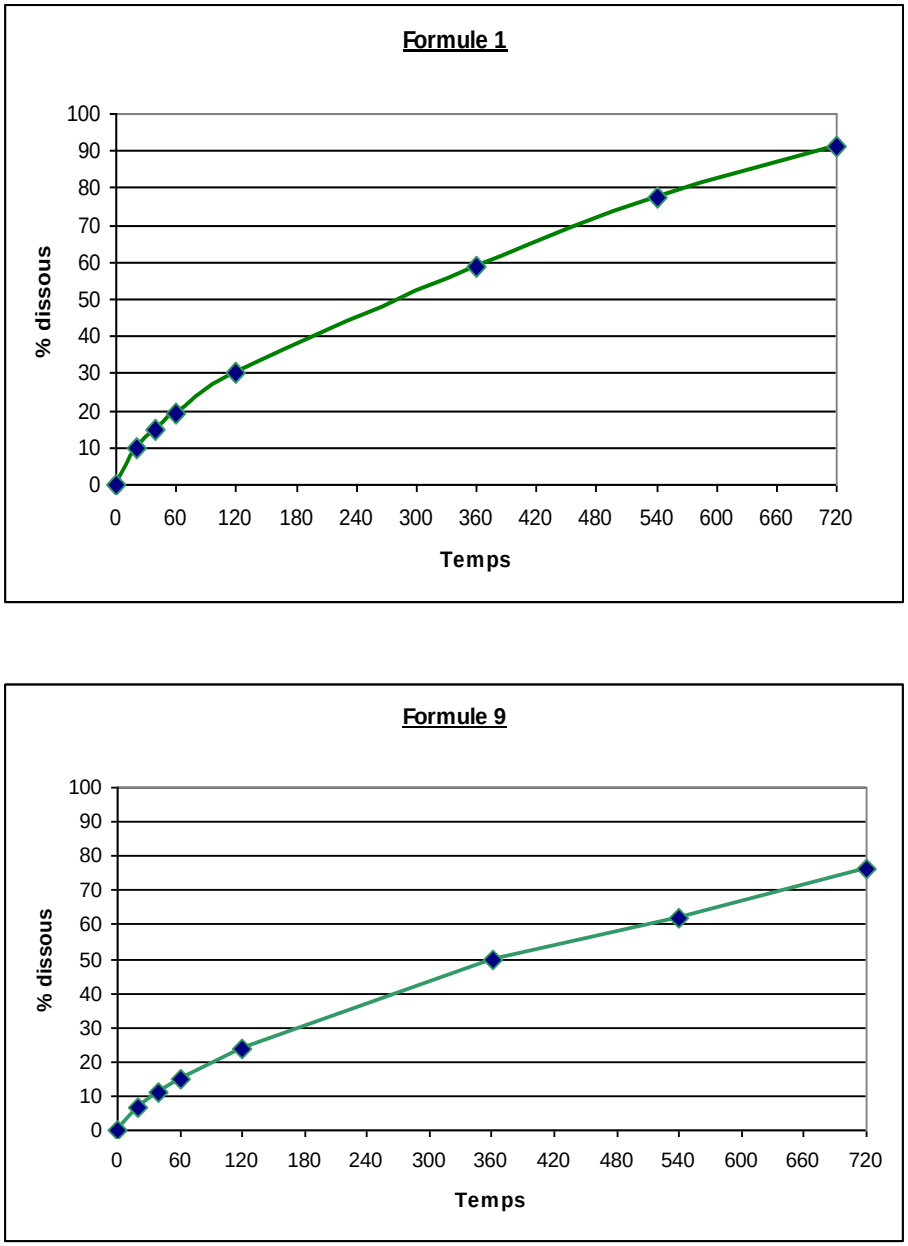


Figure 7-18
Courbes représentant les profils de dissolution des formules 1 et 9

Comme précédemment, nous pouvons calculer les écarts absolus moyens en comparant les pentes de ces courbes à la pente idéale.

Tableau 7-15
Calcul de l'écart absolu des pentes du profil de dissolution de la formule 1F1par rapport à la courbe idéale :

Tps	**1F1**	Pente	Ecart absolu
0	0		
20	9.9	0.4950	0.3561
40	14.8	0.2450	0.1061
60	19.3	0.2250	0.0861
120	30.2	0.1817	0.0428
360	58.6	0.1183	0.0206
540	77.4	0.1044	0.0345
720	91.1	0.0761	0.0628

Ecart Absolu Moyen = **0.7089**

Tableau 7-16
Calcul de l'écart absolu des pentes du profil de dissolution de la formule 1F9 par rapport à la courbe idéale

Tps	**9F1**	Pente	Ecart absolu
0	0		
20	6.9	0.3450	0.2061
40	11	0.2050	0.0661
60	14.7	0.1850	0.0461
120	23.5	0.1467	0.0078
360	49.8	0.1096	0.0293
540	61.9	0.0672	0.0717
720	76.4	0.0806	0.0583

Ecart Absolu Moyen = **0.4854**

La figure 7-19 ci-dessous représente l'évolution des pentes des segments des courbes considérées par rapport à la pente de la courbe idéale qui correspond ici à une constante puisque la courbe idéale est une droite de dissolution de pente égale à une constante :

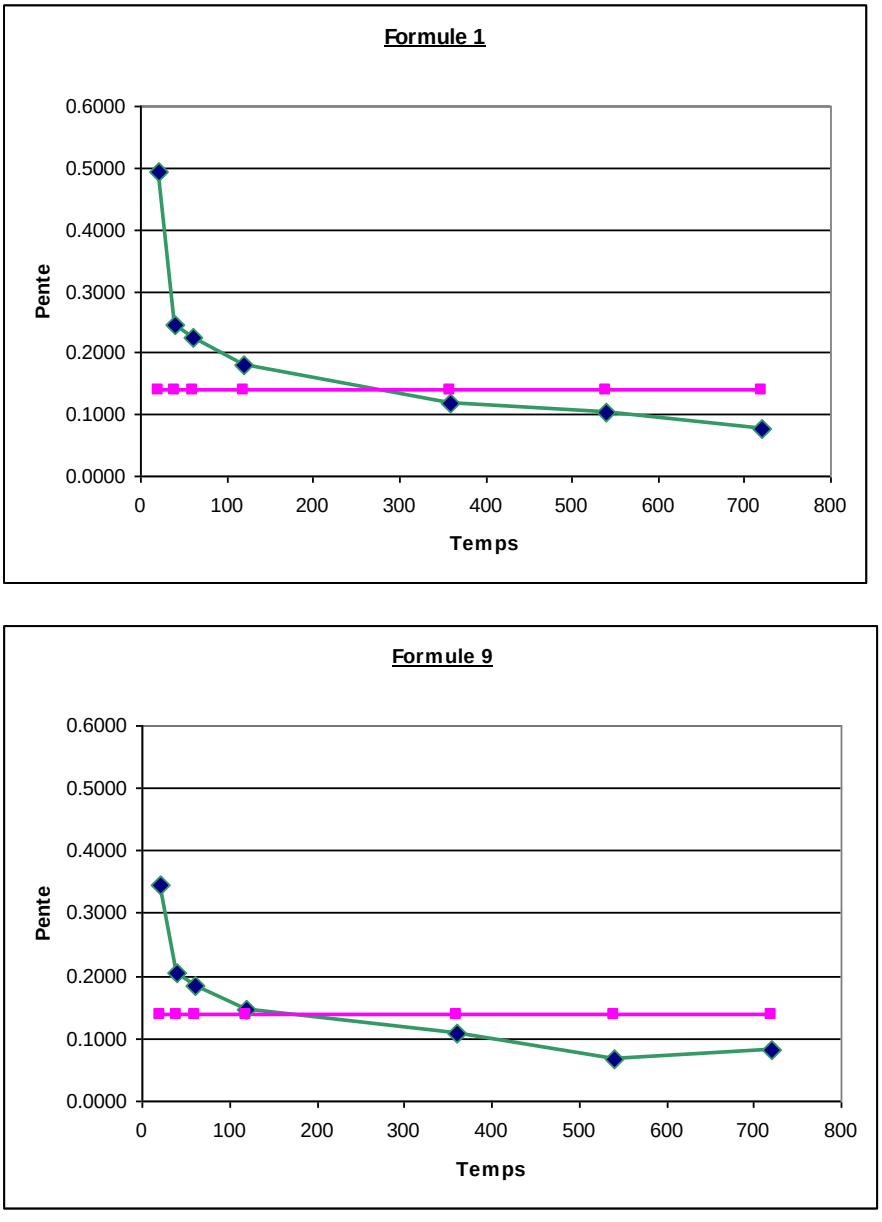


Figure 7-19
Représentation de l'évolution des pentes des profils 1 et 9 par rapport à la pente de la courbe idéale

VII-3-3-2 Résultats des calculs de l'écart absolu moyen et de discrépance :

Les tableaux ci-dessous 7-17 et 7-18, récapitulent les résultats des calculs de l'écart absolu moyen et de discrépance pour toutes les formules du 'plan SH15000, Quantité agent matriciel' fabriquées avec les deux forces de compression.
Pour les deux réponses « écart absolu moyen » et « discrépance », les résultats correspondant à la force de compression P1 sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 7-17
Résultats de l'écart absolu moyen et de discrépance des différentes formules
Fabriquées avec la force de compression P1

N°	SH15000SR	Qté Agent matriciel	Ecart absolu moyen	Discrépance
	%	%		
1	0	10	0.7089	0.1520
2	100	10	0.6880	0.1430
3	50	10	0.7450	0.1370
4	0	20	0.6040	0.1540
5	100	20	0.5960	0.2180
6	*50*	*20*	*0.6000*	*0.2010*
7	*50*	*20*	*0.5830*	*0.1970*
8	*50*	*20*	*0.5410*	*0.2140*
9	*50*	*20*	*0.54400*	*0.2080*
10	*50*	*20*	*0.5710*	*0.2030*
11	*50*	*20*	*0.5540*	*0.1960*
12	*50*	*20*	*0.5260*	*0.2030*
13	0	30	0.4450	0.2450
14	100	30	0.4520	0.2480
15	50	30	0.4854	0.2518

Tableau 7-18

Résultats de l'écart absolu moyen et de discrépance des différentes formules fabriquées avec la force de compression P2 :

N°	SH15000SR	Qté Agent matriciel	Ecart absolu moyen	Discrépance
	%	%		
1	0	10	0.6380	0.1370
2	100	10	0.6150	0.1580
3	50	10	0.7180	0.1550
4	0	20	0.5310	0.1690
5	100	20	0.5580	0.2120
6	50	20	0.5010	0.1940
7	0	30	0.3600	0.2540
8	100	30	0.3760	0.2910
9	50	30	0.4361	0.2803

VII-3-3-2-1 Réponse écart absolu moyen 'EAM' :

Pour la réponse 'écart absolu moyen', les résultats aux deux forces de compression P1 et P2 sont récapitulés dans les tableaux 7-17 et 7-18.
Pour cette réponse, à la force de compression P1, les valeurs varient relativement peu. En effet elles sont comprises entre 0.445 et 0.745, ce qui signifie que l'allure des courbes de dissolution pour les différentes formules est assez ressemblante et que ces courbes ne présentent pas beaucoup de différences.
Pour la force de compression P2, on observe les mêmes constatations que pour la force de compression P1, les valeurs de la réponse 'écart absolu moyen' montrent une faible variation, en effet, ces résultats varient entre 0.360 et 0.718 et donc correspondent à une faible variation de la réponse.

La modélisation mathématique de ces résultats aboutit la représentation graphique des courbes d'isoréponses en 2D et en 3D correspondant aux deux forces de compressions, comme représenté sur les figures 7-20 et 7-21 ci-après :

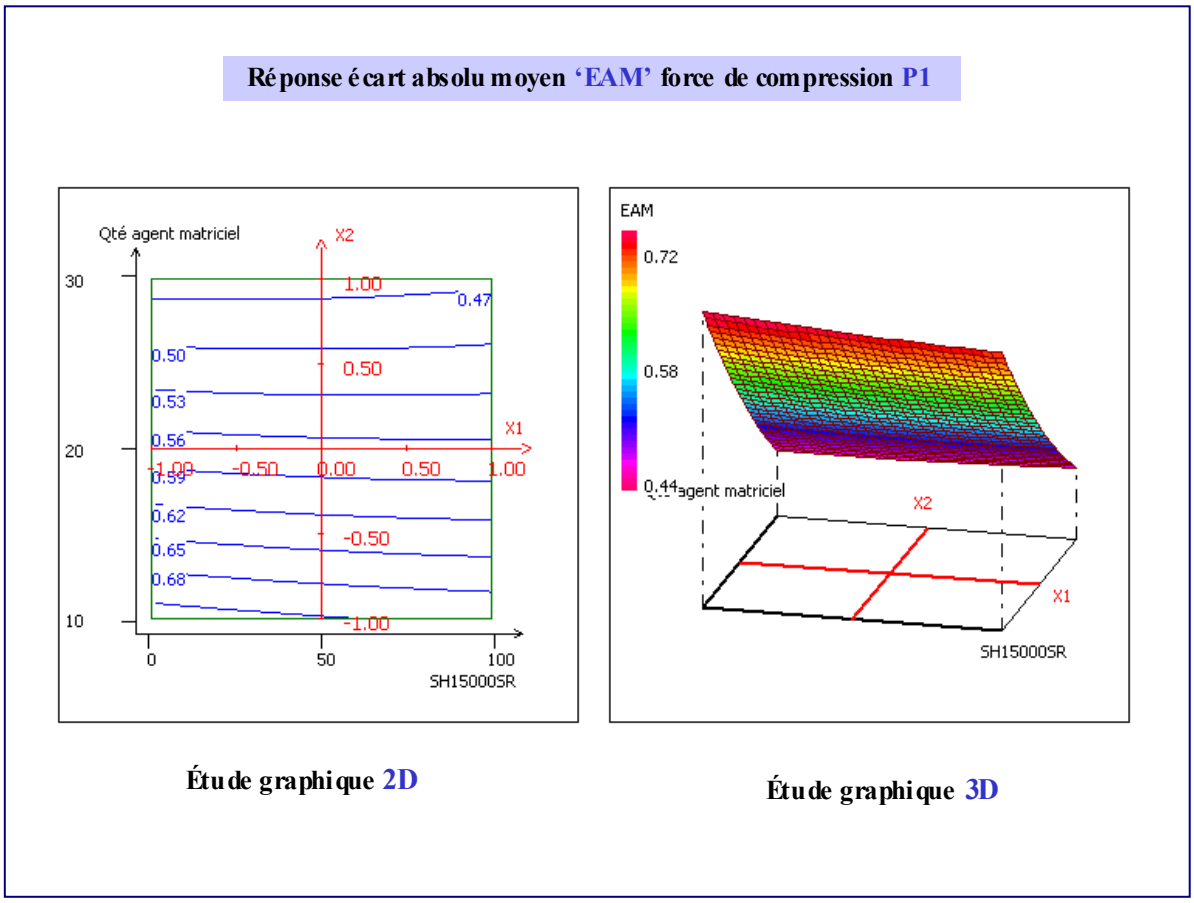
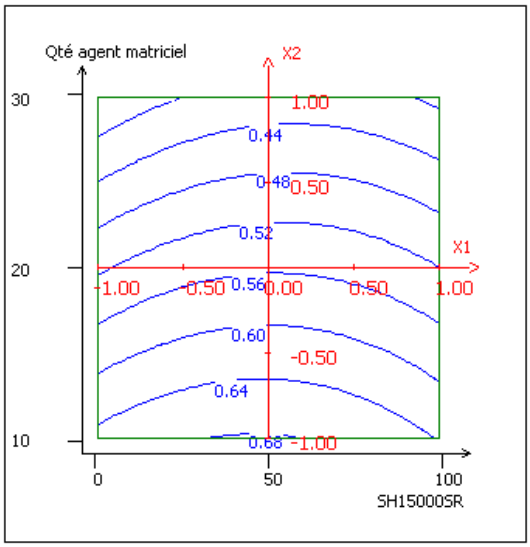
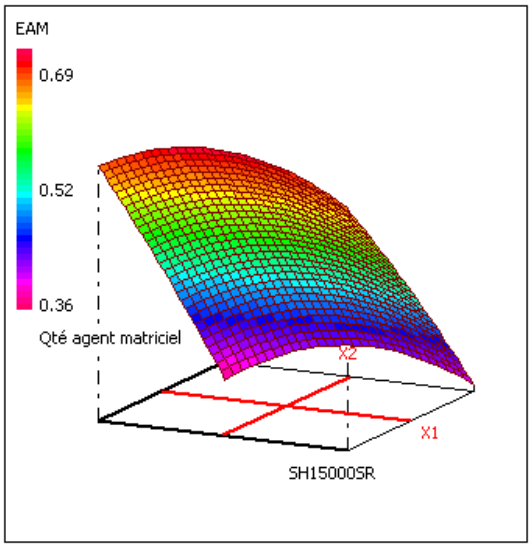


Figure 7-20
Variation de la réponse 'EAM' à la force de compression P1 dans le plan « SH15000SR, Quantité agent matriciel »

Ces courbes montrent que le type d'agent matriciel seul ou en mélange n'as pas d'influence sur cette réponse. Aux deux forces de compression P1 et P2, seul le facteur quantité d'agent matriciel influe sur cette réponse, en effet, cette réponse diminue lorsque la quantité d'agent matriciel augmente.

Réponse écart absolu moyen 'EAM' force de compression P2





Étude graphique 2D **Étude graphique 3D**

Figure 7-21
Variation de la réponse 'EAM' à la force de compression P2 dans le plan « SH15000SR, Quantité agent matriciel »

VII-3-3-2-2 Réponse de « discrépance » :

Les résultats du calcul de la réponse de 'discrépance' correspondant aux deux forces de compression sont récapitulés dans les tableaux 7-17 et 7-18.
Pour les deux forces de compression P1 et P2, la modélisation des résultats nous permet de tracer les courbes d'isoréponses en 2D et en 3D, ces courbes sont représentées dans les figure 7-22 et 7-23 ci-après.

Ces courbes montrent un comportement inverse à celui observé pour la réponse 'écart absolu moyen'. En effet, la réponse 'discrépance' diminue lorsque le facteur « quantité en agent matriciel » diminue.

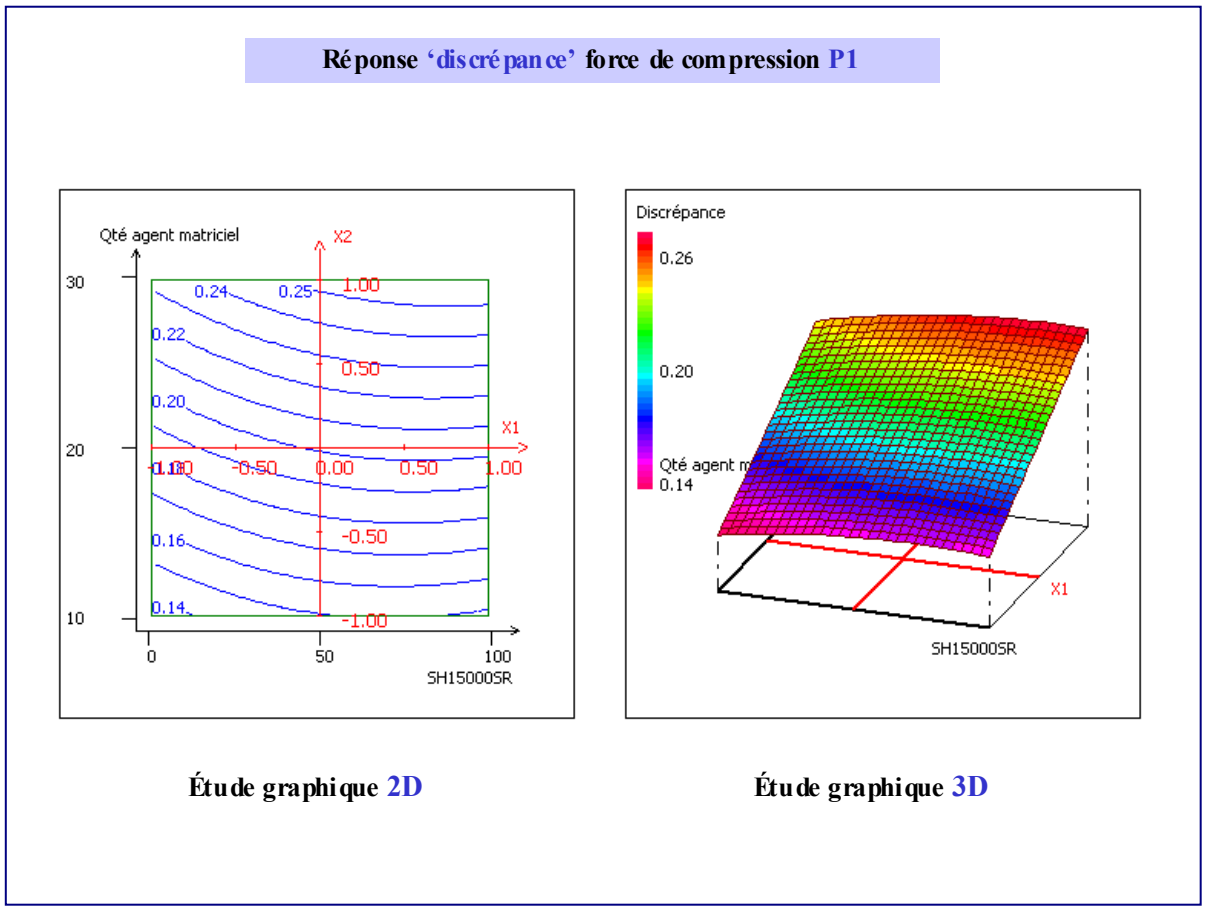


Figure 7-22
Variation de la réponse 'discrépance' à la force de compression P1 dans le plan « SH15000SR, Quantité agent matriciel »

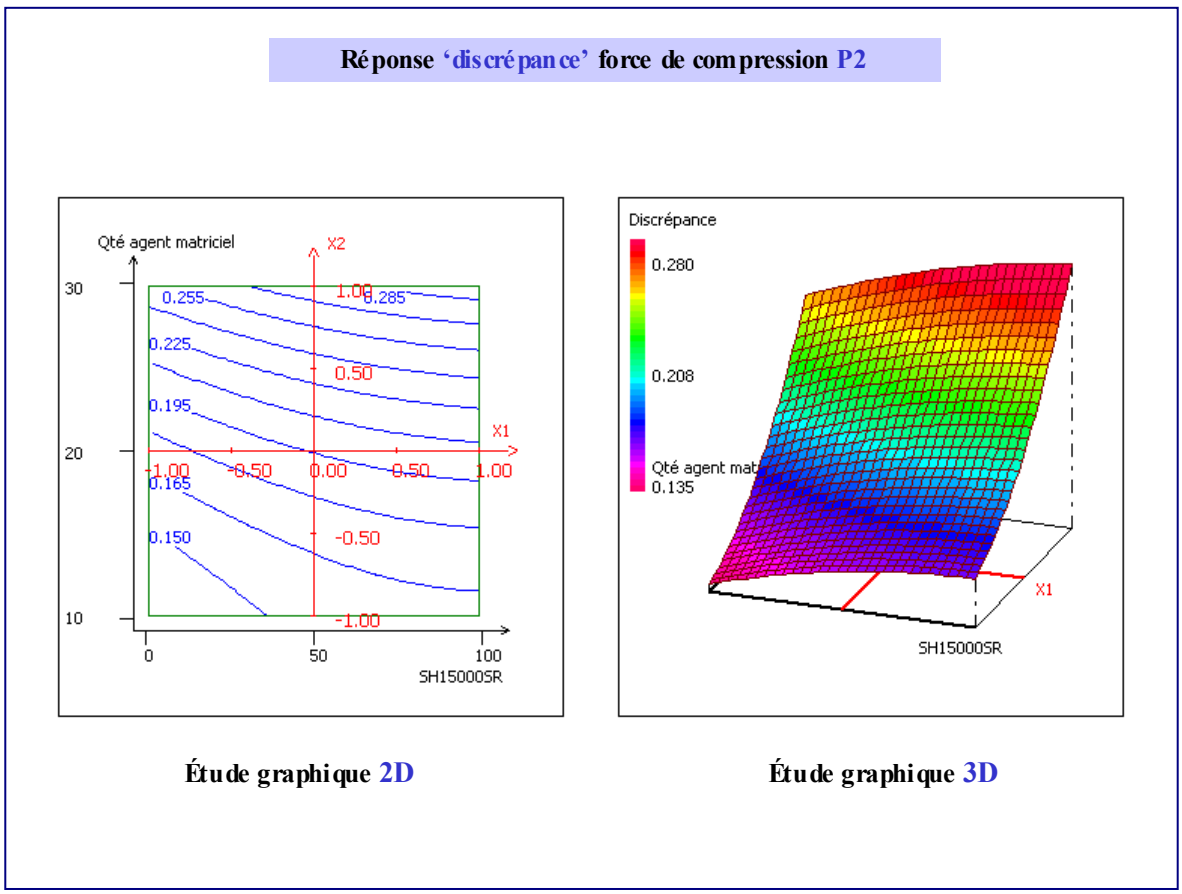


Figure 7-23
Variation de la réponse 'discrépance' à la force de compression P2 dans le plan « SH15000SR, Quantité agent matriciel »

VII-4 Conclusion :

L'objectif de l'étude fixée était de déterminer une formule idéale permettant une libération prolongée tout en respectant les spécifications sur les propriétés pharmacotechniques.
Pour une optimisation multicritères comme celle-ci, nous pouvons utiliser des outils du type des fonctions de « désirabilité », qui permettent d'exprimer les objectifs par une fonction sans dimension que l'on peut résumer ainsi :

- Lorsqu'un objectif est non respecté, la fonction « désirabilité » est égale à 0,
- Lorsqu'un objectif est pleinement atteint, la fonction « désirabilité » est égale à 1.

Dans notre cas, d'un point de vue pharmacotechnique, les fonctions de « désirabilité » par rapport aux différents critères sont représentées sur la figure 7-24 ci-dessous :

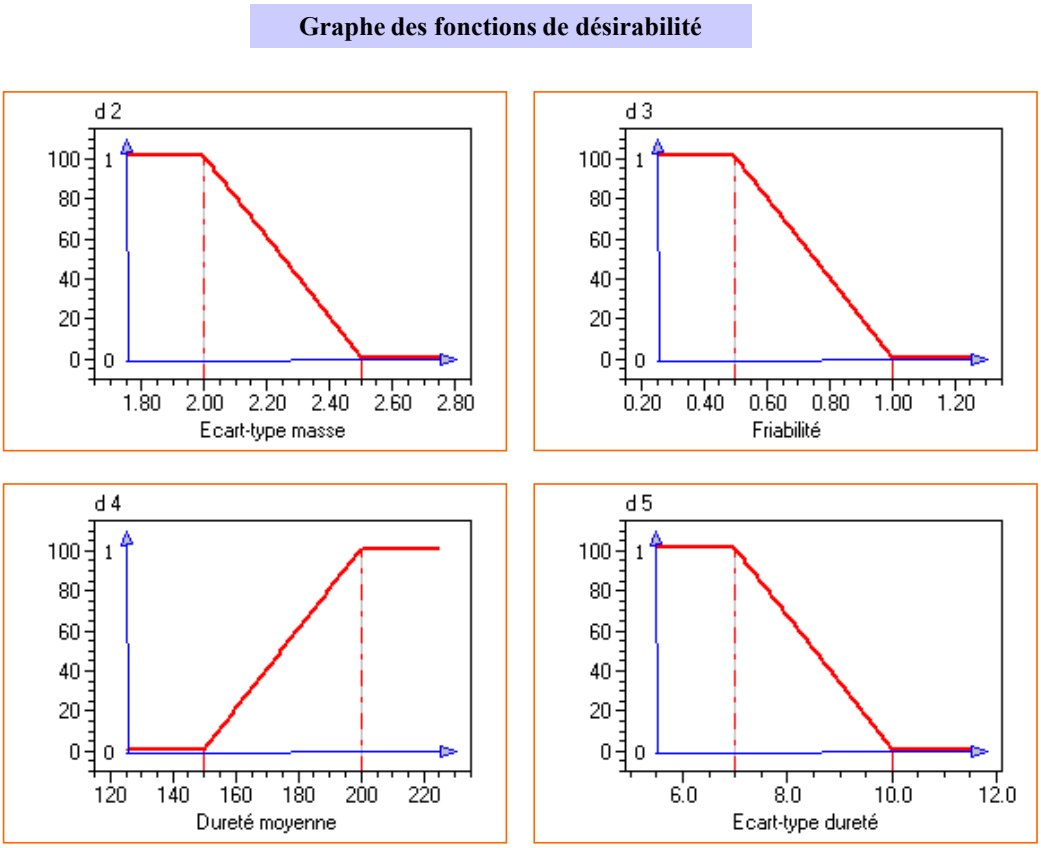
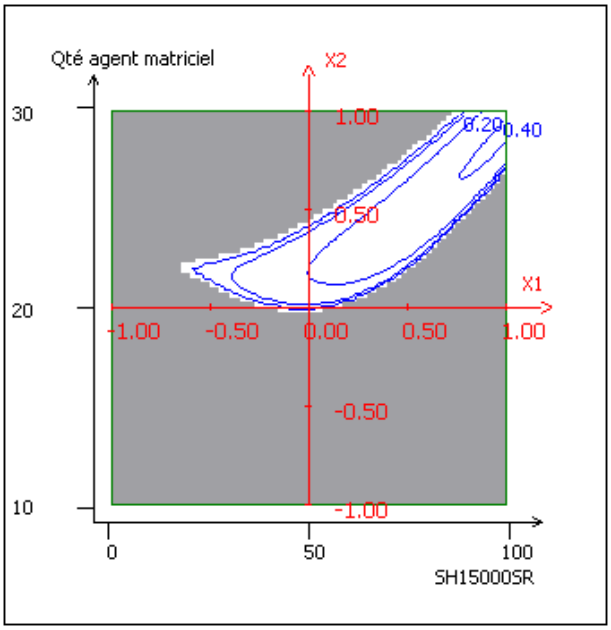


Figure 7-24
Représentation des graphes des fonctions de « désirabilité » des différents objectifs.

A partir de ces objectifs, nous pouvons calculer dans le domaine étudié, une fonction « désirabilité globale » qui englobe toutes les fonctions désirabilités partielles et qui délimite une zone de compromis acceptable.
La « désirabilité globale » qui englobe toutes les fonctions « désirabilités » partielles, délimite la zone de compromis acceptable comme représenté respectivement en 2D et 3D sur la figure 7-25 ci-après.
Il est important de noter que la zone de compromis correspondant aux formules optimales obtenue se base sur les critères pharmacotechniques qui sont importantes mais pas suffisantes.

2D



3D

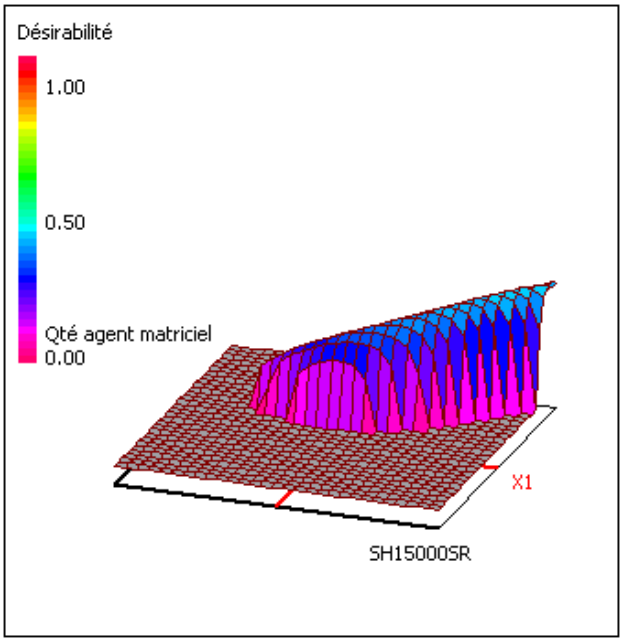


Figure 7-25
Représentation de l'étude graphique en 2D et en 3D de la zone de compromis acceptable.

D’autre part, il faut prendre en considération les courbes de dissolution pour se rapprocher de l’objectif de libération prolongée fixé : une libération continue sur 12 heures. Les indicateurs que nous avons traités notamment ‘écart absolu moyen’ et ‘discrépance’, nous orientent vers des formules différentes.
En effet, l’étude de l’écart absolu moyen oriente vers les courbes de la formule 9 représentés sur la figure 7-26 ci-dessous. En effet, dans le cas de la formule 9, la cinétique de dissolution est plus lente vers la fin mais régulière, ce qui minimise l’écart entre les pentes.

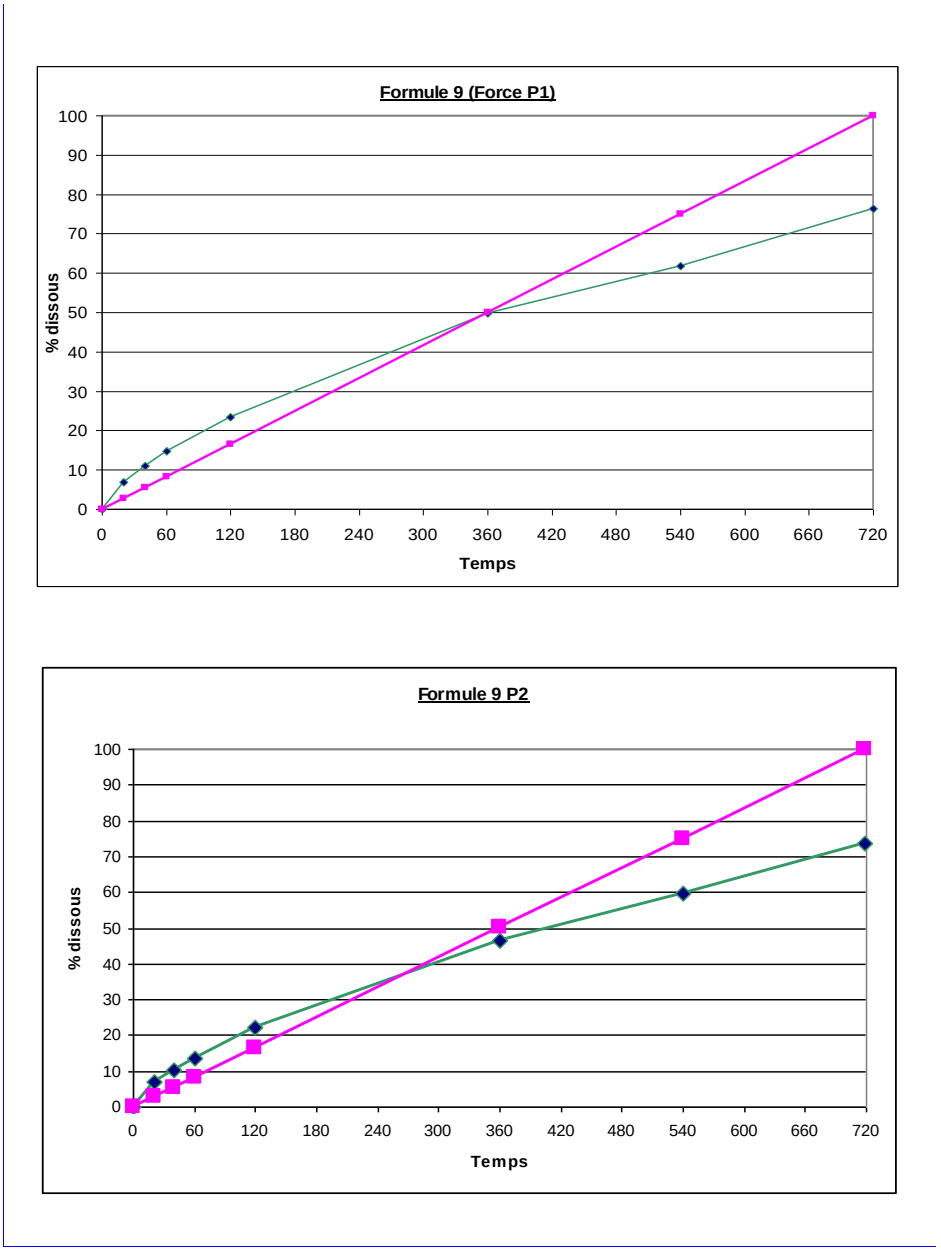


Figure 7-26
Représentation graphique de la comparaison des profils de dissolution de la formule 9 aux deux forces de compression par rapport à courbe idéal ‘droite’

Les conclusions de l'étude de la 'discrépance' orientent vers les formules de type 1, comme le montre la figure 7-27 ci-après, la cinétique de dissolution est plus rapide vers la fin, ce qui rapproche ce profil de la droite idéale.

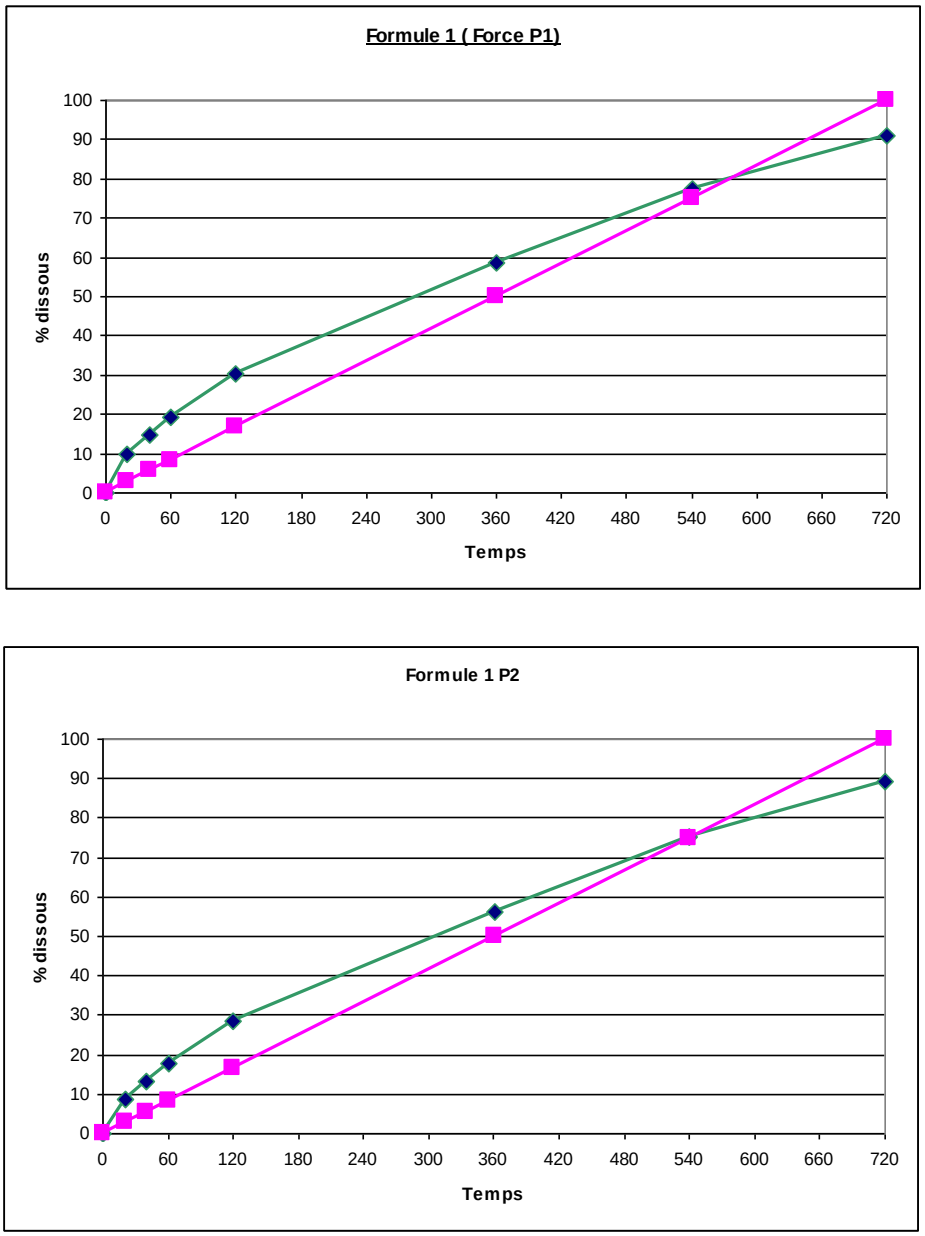


Figure 7-27
Représentation graphique de la comparaison des profils de dissolution de la formule 1 aux deux forces de compression par rapport à courbe idéal 'droite'

Le meilleur compromis peut être obtenu avec la fonction intégrale qui prendra en compte le début et la fin du profil de dissolution et ainsi minimiser l'air qui sépare le profil de dissolution par rapport à la courbe idéale comme le montre la figure 7-28 ci-après.

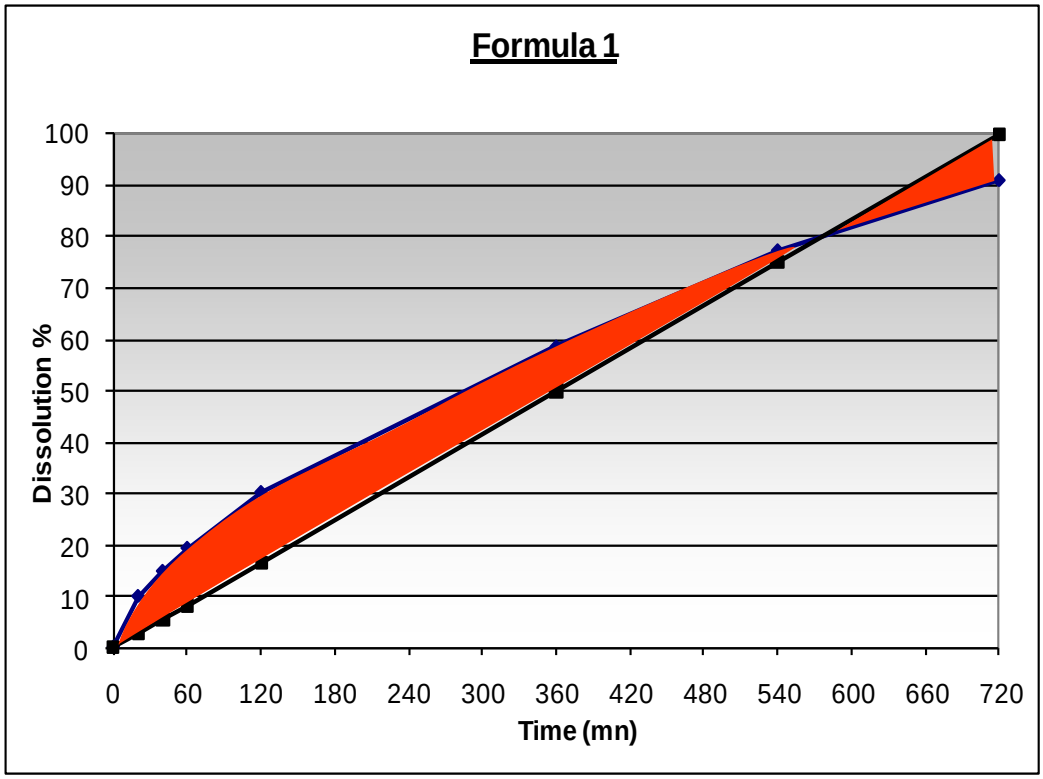


Figure 7-28
Représentation graphique de la fonction intégrale correspondant à l'air séparant le profil de dissolution de la formule 1 par rapport à courbe idéal 'droite'

Pour la fonction intégrale, la formule optimale, correspond à la formule 4 présentant un profil de dissolution plus proche de la droite idéale.

VIII
FORMULES OPTIMALES

VIII FORMULES OPTIMALES :

La zone des formules optimales est définie par la détermination de la fonction désirabilité globale qui englobe les fonctions désirabilités partielles correspondant aux différentes réponses pharmacotechniques et qui délimite une zone de compromis acceptables comme défini dans la figure 7-25, avec un optimum dont les coordonnées sont décrites dans le tableau 8-1 ci-dessous.

Tableau 8-1 Désirabilité globale : coordonnées du maximum :

Variable	Valeur	Facteur	Valeur
X1	0.999840	**SH15000SR**	**100 %**
X2	0.899431	**Qté agent matriciel**	**29 %**

Il est important de noter que, ces coordonnées correspondant au meilleur compromis concernant les résultats des essais pharmacotechniques, et que tous les résultats doivent être dans les normes.
En plus, on doit prendre en compte les résultats des essais de dissolution, pour les quelles l'objectif recherché est une libération continue sur 12 heures. Nous avons constaté que les différents profils des courbes de dissolution du principe actif ne présentent pas beaucoup de différences, l'analyse des résultats et discussions en utilisant de nouveaux paramètres, n'aboutissent pas toujours au même résultat, on peut proposer que la formule 4 est celle qui se rapproche le plus de l'objectif fixé (tableau 7-11).
Pour cela, nous avons réalisé une formule optimale correspondant à la composition suivante :

Composition : Formule

- Diclofenac de sodium 20 %
- METOLOSE4000SR 23%
- MICROCEL 53.5%
- Talc 02%
- Aerosil 0.5%
- Stéarate de magnésium 1%

Tableau 8-2
Résultats des essais de d'écoulement et de tassement du mélange 1FOPTIM :

Produit	Ecoulement (sec)	Volume de tassement (ml)					
		V0	V10	V500	V10 – V500	V1250	V2500
1F OPTIM	nul	220	208	156	52	154	153

Etant donné, que la force de compression n'a pas d'influence sur la libération du principe actif, les comprimés sont fabriqués avec une seule force de compression.
Les contrôles pharmacotechniques réalisés sur les comprimés sont résumés dans le tableau 8-3. Tous les résultats sont conformes aux normes de la pharmacopée.

Tableau 8-3
Résultats des essais pharmacotechniques correspondant à la formule 1FOPTIM :

1F OPTIM	
Force de compression (DaN)	**1553**
Masse moyenne (mg)	**526**
Ecart type de masse	**6,3**
Friabilité (%)	**0,27**
Dureté moyenne (DaN)	**124**
Ecart type	**10,7**
Indice de compression	**12,5**

Les résultats des essais de dissolution sont réalisés et comparés par rapport au produit de référence existant sur le marché notamment le Voltarène LP 100 mg.
Les résultats sont représentés dans la figure 8-1, on constate que le profil de la formule 1FOPTIM correspond à une libération continue sur 12 heurs conformément à l'objectif fixé. Par contre le profil de libération du Voltarène LP 100 mg montre une vitesse de libération plus rapide, le maximum est libéré en 6 heures.

Tableau 8-4
Résultats des essais de dissolution correspondant à la formule 1FOPTIM et du produit de référence Voltarène LP 100mg :

	% dissous	
temps (min)	Voltarene LP 100mg	1FOPTIM
0	0	0
20	15,2	7,3
40	21,2	11,7
60	26,1	15,3
120	38,6	24,8
360	94,8	51,7
540	98,2	67,3
720	98,2	83,9

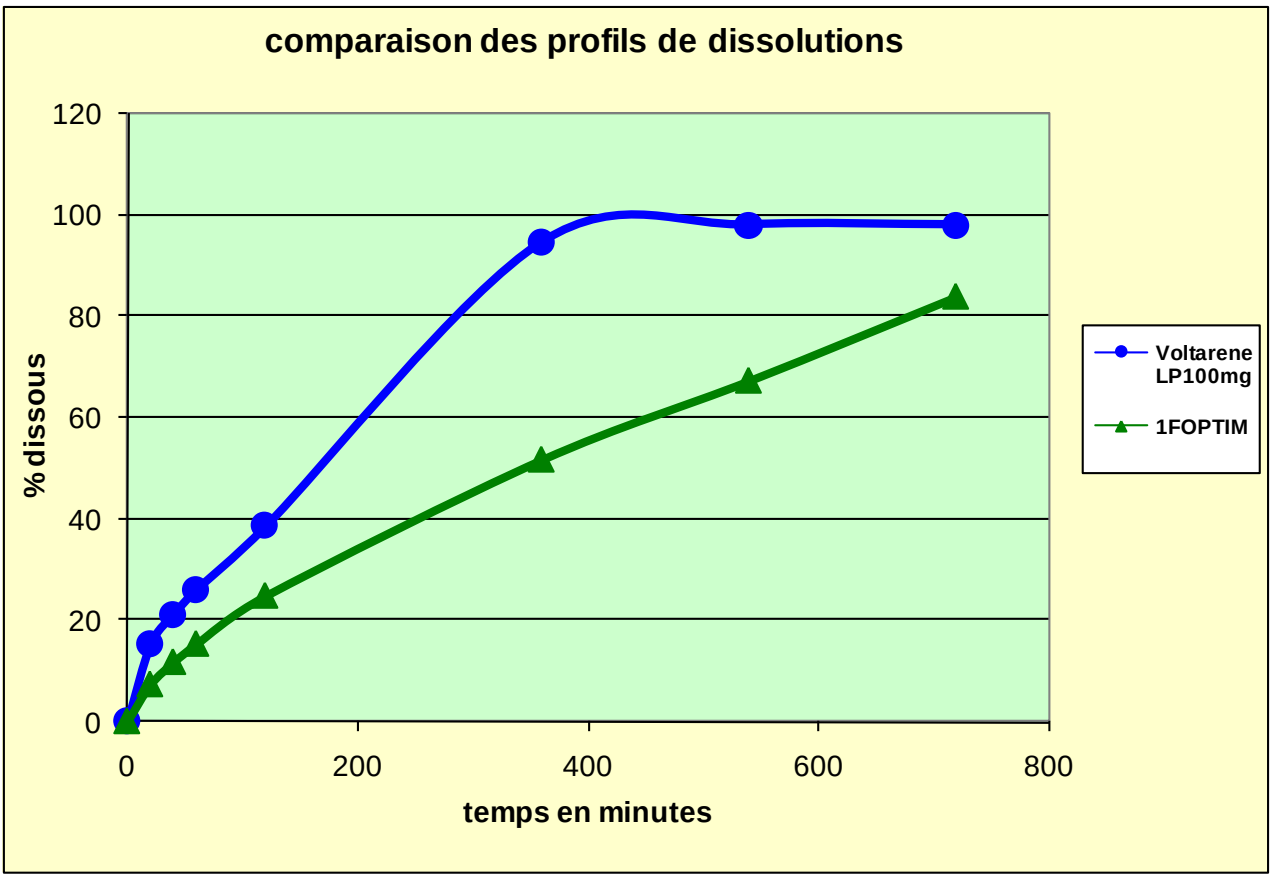


Figure 8-1
Comparaison des profils de dissolution de la formule 1FOPTIM et de Voltarène LP 100 mg.

IX
CONCLUSIONS

IX CONCLUSIONS:

En conclusion : l'objectif initial de fabriquer par compression directe, technologie simple et usuelle des comprimés de diclofénac à libération prolongée à base de matrices hydrophiles a été atteint. En effet, l'objectif d'une libération sur 12 heures a été atteint avec la constatation d'une possibilité de libération sur une période étalée de 4 à plus de 12 heures, ce qui offre aux agents matriciels utilisés, la possibilité de modulation de la libération.

L'utilisation des plans d'expériences dans la formulation est un moyen judicieux dans la planification des expériences, ce qui nous a permis de faire des choix avec beaucoup plus de précision en réduisant le nombre d'expériences à réaliser.
Le plan de criblage des facteurs dont l'objectif était d'étudier l'effet des différentes variables de formulation sur les réponses, de déterminer leurs poids dans la formulation et ainsi de montrer les effets totaux de ces différents facteurs nous ont permis de faire les différents choix avec beaucoup plus de facilité et d'argumentations de ces choix.
Le plan d'optimisation de la formulation nous a permis avec le minimum d'expériences, en utilisant les surfaces de réponse, de définir la zone des formules optimales correspondant au meilleur compromis, ce qui constitue un argument pour justifier de la robustesse de la formulation.

Parmi les METOLOSES testés certains présentent de bonnes qualités en formulation des matrices.
Ceux de type 90SH et de grade 4000 et 15000 conduisent à des comprimés matriciels avec une bonne faisabilité de fabrication et présentant d'excellentes caractéristiques pharmacotechniques.
Les METOLOSES de grade 4000 et 15000 permettent une prolongation de la cinétique de dissolution sur 12 heures.
Le METOLOSE 100SR, étant d'un grade de viscosité plus faible, donne une cinétique de dissolution, plus rapide.

La nature du diluant utilisé dans la formulation peut avoir une influence sur la cinétique de dissolution, en effet on peut constater :

- ✓ Le lactose, hydrosoluble, favorise une dissolution plus rapide éventuellement en favorisant l'érosion de la matrice.
- ✓ Le MICROCEL, insoluble dans l'eau, prolonge la cinétique de dissolution.

La force de compression de fabrication des comprimés correspondant aux formulations à base de METOLOSES de grade 4000 et 15000 ne présente pas d'influence sur la cinétique de dissolution ce qui peut être expliqué par le fait que ce type de matrice hydrophile s'hydrate et gonfle donnant une matrice gélifiée dans laquelle le principe actif, après sa dissolution, est libéré par diffusion à travers le gel considéré comme un milieu homogène.
Cet aspect est très intéressant et confère une robustesse à ce type de formulation.

La détermination des facteurs de différence f1 et de similarité f2 utilisés pour la comparaison des profils de cinétique de dissolution nous a permis de faire les différentes comparaisons des profils de dissolution deux à deux, ce qui a permis de faire les différents choix avec plus d'argumentations, en effet ces deux indicateurs permettent de juger de la similarité des profils de dissolution entre eux et les comparant par rapport à la droite idéale.

L'utilisation de nouveaux indicateurs mathématiques pour la comparaison des profils de dissolution notamment l'écart absolu moyen, la fonction discrépance et la fonction intégrale constitue une nouveauté dans ce domaine d'étude, en effet, ces nouveaux indicateurs nous ont permis d'affiner les choix de formulations.

La comparaison par rapport à la référence existant sur le marché, montre des différences significatives. Le profil de dissolution de la formule correspond à une libération prolongée sur 12 heures, par contre celui du Voltarene LP 100 mg présente un profil de dissolution plus rapide, le maximum est obtenu en 6 heures.
Il reste à fabriquer des lots industriels qui serviront pour l'extrapolation d'échelle et qui valideront le procédé et les formulations.
Après avoir effectué une étude de bioéquivalence, ces travaux pourront être utilisés (en particulier en Algérie) pour la constitution d'un dossier d'AMM en vue de la commercialisation d'une nouvelle spécialité pharmaceutique de diclofénac à libération prolongée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. Welling Peter, G., *Absorption of Drugs*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition*. p. 19-33.

2. Mayersohn, M., *Principles of Drug Absorption*, in *Modern pharmaceutics*. p. 23-80.

3. Siepmann, J., F. Siepmann, and T. Florence Alexander, *Factors Influencing Oral Drug Absorption and Drug Availability*, in *Modern pharmaceutics*. p. 117-154.

4. J. M. Aiache, J.P.D., A. M. Guyot-Hermann, *Galenica 2 : Biopharmacie*. 1982, Paris: Tech et DOC.

5. P. Buri, J.G.B., P. P. Leblanc, J. M. Aiache., *TRAITE DE BIOPHARMACIE ET PHARMACOCINETIQUE. 3ème édition*. 1997, Paris: Vigot (Editions).

6. R. BASTIDE, J.J.T., A. PORTES, *Les formes galéniques solides à action prolongée destinées à la voie orale*, in *La Pharmacie Hospitalière Française*. 1981, Vigot (Editions): Paris.

7. Shargel, L. and B.C. Yu Andrew, *Biopharmaceutics*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition*. p. 208-227.

8. A. Le HIR, J.-C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD, *Biodisponibilité des formes orales*, in *Pharmacie galénique:Bonne pratique de fabrication des médicaments*. 2009, MASSON: PARIS. p. 275-288

9. MORETON, R.C., *Functionality and performance of Excipients*, in *Pharmaceutical Technology*. 2006. p. 1-4.

10. MONTEL, J., *Roles passifs et actifs des substances auxiliaires.* STP Pharma 1990. **6**(Hors-série): p. 45-47.

11. *Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients*, in *PHARMACOPEE EUROPEENNE*. 2008, Conseil de l'Europe: Strasbourg. p. 3573-3575.

12. M. VEILLARD, *La formulation ou le choix des excipients*, in *S.T.P. PHARMA*. 1990. p. 29-36.

13. STEAD, J.A., *Preformulation studies : the derived properties and the choice of excipients* in *S.T.P. PHARMA*. 1990. p. 24-28.

14. G. COHEN, *Méthodologie des choix du galéniste : vers une optimisation de la formulation*, in *S.T.P. PHARMA*. 1990. p. 20-23.

15. Y. POURCELOT-ROUBEAU and M. H. ROCHAT, *Excipient ou substance auxiliaire et développement pharmaceutique*, in *S.T.P. PHARMA*. 1990. p. 190-193.

16. F. RODRIGUEZ and P. MICHAUD, *Méthodologie expérimentale et optimisation*, in *Formes Pharmaceutiques pour application locale*. 1996: Paris. p. 236-273.

17. RBROUILLET, F., *Contribution au developpement de matrices hydrophiles a base de caroxymethylamidon sodique à haute teneur en amylose:élaboration et evaluation des performances fonctionnelles.* 2007, UNIVERSITE MONPELLIER 1: MONTPELLIER.

18. Hogan, J.E., *Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology.* Drug Development and Industrial Pharmacy, 1989. **15**(6-7): p. 975-999.

19. Hardy, I.J., W.G. Cook, and C.D. Melia, *Compression and compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier.* International Journal of Pharmaceutics, 2006. **311**(1-2): p. 26-32.

20. GenÃ§, L.t. and E. Jalvand, *Preparation and In Vitro Evaluation of Controlled Release Hydrophilic Matrix Tablets of Ketorolac Tromethamine Using Factorial Design.* Drug Development and Industrial Pharmacy, 2008. **34**(8): p. 903-910.

21. Gazzaniga, A., et al., *Oral pulsatile delivery systems based on swellable hydrophilic polymers.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008. **68**(1): p. 11-18.

22. Dredán, J., et al., *Effect of chemical properties on drug release from hydrophobic matrices.* International Journal of Pharmaceutics, 1998. **160**(2): p. 257-260.

23. Colombo, P., et al., *Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance.* Pharmaceutical Science & Technology Today, 2000. **3**(6): p. 198-204.

24. Chaibva, F.A., S.M.M. Khamanga, and R.B. Walker, *Swelling, erosion and drug release characteristics of salbutamol sulfate from hydroxypropyl methylcellulose-based matrix tablets.* Drug Development and Industrial Pharmacy. **0**(0): p. 1-14.

25. Chattaraj, S.C. and S.K. Das, *Effect of Formulation Variables on Dissolution Profile of Diclofenac Sodium from Ethyl- and Hydroxypropylmethyl Cellulose Tablets.* Drug Development and Industrial Pharmacy, 1996. **22**(7): p. 555-559.

26. Madhusudan Rao, Y., J.K. Veni, and G. Jayasagar, *Formulation and Evaluation of Diclofenac Sodium Using Hydrophilic Matrices.* Drug Development and Industrial Pharmacy, 2001. **27**(8): p. 759-766.

27. Nokhodchi, A., et al., *Studies on Controlled-Release Formulations of Diclofenac Sodium.* Drug Development and Industrial Pharmacy, 1997. **23**(11): p. 1019-1023.

28. Su, S.-F., et al., *In vitro and in vivo comparison of two diclofenac sodium sustained release oral formulations.* International Journal of Pharmaceutics, 2003. **260**(1): p. 39-46.

29. Silvina A. Bravo, M.C.L., Claudio J. Salomón, *In-vitro studies of diclofenac sodium controlled-release from biopolymeric hydrophilic matrices.*, in *J Pharm Pharmaceut Sci* 2002. p. 213-219.

30. Savaser, A., Y. Özkan, and A. IsImer, *Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium.* Il Farmaco, 2005. **60**(2): p. 171-177.

31. Dalton James, T. and R. Yates Charles, *Bioavailability of Drugs and Bioequivalence*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition*. p. 164-175.

32. UCHIZONO, J.A., *Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems*, in *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems* 2006, Mc Graw Hill. p. 1-39.

33. CAPAN, Y., *Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée*, in *Sci. Techn. Pharm*. 1984, Vigot (Editions): Paris. p. 43-47.

34. *PHARMACOPEE EUROPEENNE 6ème édition*, DEQM, Editor. 2010, Conseil de l'Europe (Strasbourg).

35. *USP30NF25* U.S.P. Convention, Editor. 2007.

36. P. BURI, *Introduction*, in *Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Medical.* 1985, TEC & DOC Lavoisier: Paris. p. 3-4.

37. Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, *Pharmaceuticals, Controlled Release of*, in *Encyclopedia of Physical Science and Technology*. 2001, Academic Press: New York. p. 791-803.

38. Chien Yie, W. and S. Lin, *Drug Delivery: Controlled Release*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition*. p. 1082-1103.

39. Siepmann, J. and F. Siepmann, *Time-Controlled Drug Delivery Systems*, in *Modern pharmaceutics*. p. 1-22.

40. N. G. DAS and S.K. DAS, *Controlled-release of oral dosage forms*, in *Pharmtech*. 2003. p. 10-16.

41. S. SEGOT-CHICQ, E. TEILLAUD, and N. A. PEPPAS, *Les dispositifs à libération controlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. Interet et applications*, in *S. T. P. PHARMA*. 1985. p. 25-36.

42. Puisieux, F., M. Seiller, and J.P. Devissaguet, *Les systèmes de délivrance des médicaments : un réel progress pour la thérapeutique*.* Annales Pharmaceutiques Françaises, 2006. **64**(4): p. 219-259.

43. Hoffman, A.S., *The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems.* Journal of Controlled Release, 2008. **132**(3): p. 153-163.

44. G. WIEGAND, J.T., *An exponential expression for in vitro release from sustained release preparations.*, in *Drugs standarts*. 1959.

45. DJ. CAMPBEL, J.T., *Determination of drug release from gradual release preparations.*, in *Drugs standarts*. 1958.

46. HIGUCHI, T., *Mechanisme of sustained-action medication; theoritical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices* Journal pharmaceutical science 1963. **52**: p. 1145.

47. J. LAZARUS, J.C., *Mechanisme of sustained-action medication; theoritical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices* Journal pharmaceutical science 1961. **50**: p. 715.

48. P. Buri, *Définition et classification des systèmes matriciels.*, in *S. T. P. PHARMA*. 1987. p. 193-199.

49. Sriamornsak, P., et al., *Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007. **67**(1): p. 211-219.

50. Sai Cheong Wan, L., P. Wan Sia Heng, and L. Fun Wong, *Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices.* International Journal of Pharmaceutics, 1995. **116**(2): p. 159-168.

51. S. R. PARAKH, A. V. GOTHOSKAR, and M. T. KARAD, *A novel method for the study of water absorption rates by swellable matrices*, in *Pharmaceutical Technology*. 2003. p. 40-48.

52. BURI, P., *Emploi des Polymères Pour la Fabrication des Matrices Hydrophiles et insolubles* 1981: GENEVE. p. 1-30.

53. BROSSARD, D.L.D.Y.e.C., *Matrices à action prolongée* in *R Science et techniques Pharmaceutiques*. 1976. p. 341-345.

54. BROSSARD, C., *les formes galéniques orales matricielles* in *Actualités Pharmaceutiques*. 2000. p. 46-48.

55. E. Doelker, J.-L.SALAMON, *Formulation des comprimés à libération prolongée*

I. Matrices inertes, in *PHARMA. ACTA HELV*. 1980. p. 174-182.

56. J. L. SALOMON and E. DOELKER, *Formulation des comprimes à liberation prolongee I. Matrices inertes.*, in *Pharm. Acta Helv.* 1980. p. 174-182.

57. Paolo Colombo, P.S., Ruggero Bettini, Christopher S. Brazel and Nicholas A. Peppas, *Drug Release from Swelling-Controlled Systems* in *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, D.L. Wise, Editor. 2000, Marcel Dekker, Inc.: New York . Basel. p. 183-209.

58. Gil, E.C., et al., *Development and optimization of a novel sustained-release dextran tablet formulation for propranolol hydrochloride.* International Journal of Pharmaceutics, 2006. **317**(1): p. 32-39.

59. Katzhendler, I., R. Azoury, and M. Friedman, *Crystalline properties of carbamazepine in sustained release hydrophilic matrix tablets based on hydroxypropyl methylcellulose.* Journal of Controlled Release, 1998. **54**(1): p. 69-85.

60. Lee, B.-J., S.-G. Ryu, and J.-H. Cui, *Formulation and Release Characteristics of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablet Containing Melatonin.* Drug Development and Industrial Pharmacy, 1999. **25**(4): p. 493-501.

61. Traconis, N., et al., *Influence of admixed polymers on the metronidazole release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets.* Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1997. **72**(3): p. 131-138.

62. Roberts, M., et al., *Influence of ethanol on aspirin release from hypromellose matrices.* International Journal of Pharmaceutics, 2007. **332**(1-2): p. 31-37.

63. A. Le Hir, J.-C.CHAUMEIL., D. Brossard, *Pharmacie galénique*

Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 2009, Paris: ELSEVIER MASSON.

64. J. L. AVAN and C. BROSSARD, *Mise au point et développement technologiques de matrices hydrophiles par compression direct sur machine rotative*, in *S.T.P. PHARMA*. 1985. p. 516-522.

65. Carlin Brian, A.C., *Direct Compression and the Role of Filler-binders*, in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 2: Rational Design and Formulation*. p. 173-216.

66. P. Buri and E. DOELKER, *Formulation des comprimés à libération prolongée : II. Matrices hydrophiles*, in *PHARM. ACTA HELV*. 1980. p. 189-197.

67. Aditya, S.T. and W.H. Stephen, *Microenvironmental pH modulation based release enhancement of a weakly basic drug from hydrophilic matrices.* Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006. **95**(7): p. 1459-1468.

68. Fu, X.C., et al., *Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration.* Journal of Controlled Release, 2004. **95**(2): p. 209-216.

69. Heng, P.W.S., et al., *Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets.* Journal of Controlled Release, 2001. **76**(1-2): p. 39-49.

70. Velasco, M.V., et al., *Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets.* Journal of Controlled Release, 1999. **57**(1): p. 75-85.

71. Borgquist, P., et al., *A model for the drug release from a polymer matrix tablet--effects of swelling and dissolution.* Journal of Controlled Release, 2006. **113**(3): p. 216-225.

72. Chirico, S., et al., *Analysis and modeling of swelling and erosion behavior for pure HPMC tablet.* Journal of Controlled Release, 2007. **122**(2): p. 181-188.

73. Siepmann, J., et al., *HPMC-Matrices for Controlled Drug Delivery: A New Model Combining Diffusion, Swelling, and Dissolution Mechanisms and Predicting the Release Kinetics.* Pharmaceutical Research, 1999. **16**(11): p. 1748-1756.

74. Costa, P. and J.M. Sousa Lobo, *Modeling and comparison of dissolution profiles.* European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001. **13**(2): p. 123-133.

75. Siepmann, F., et al., *Modeling drug release from PVAc/PVP matrix tablets.* Journal of Controlled Release. **141**(2): p. 216-222.

76. Siepmann, J. and N.A. Peppas, *Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).* Advanced Drug Delivery Reviews, 2001. **48**(2-3): p. 139-157.

77. Siepmann, J. and F. Siepmann, *Mathematical modeling of drug delivery.* International Journal of Pharmaceutics, 2008. **364**(2): p. 328-343.

78. Z. WANG and R.A. SHMEIS, *Dissolution Controlled Drug Delivery Systems*, in *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. 2006, McGraw-Hill. p. 139-172.

79. A. Le HIR, J. -C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD, *Cellulose et ces dérivés*, in *Pharmacie Galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 2009, MASSON: Paris. p. 72-75.

80. S. Kamel, N.A., K. Jahangir, S. M. Shah, A. A. El-Gendy, *Pharmaceutical significance of cellulose: A review*, in *eXPRESS Polymer Letters*. 2008. p. 758-778.

81. Grosse, L., *Cellulose derivatives*, in *S.T.P. PHARMA 6 (hors serie)*. 1990. p. 83-86.

82. http://www.papiergeschiedenis.nl/images/techniek/tech_stof_cellulose_01.gif.

83. AULTON, M., *Powdered cellulose*, in *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6ème édition* 2006, Pharmaceutical Press. p. 136-138.

84. BIGANSKA, O., *Etude physico-chimique des solutions de cellulose dans la N-Methylmorpholine-N-Oxyde*, in *Collège doctoral*. 2002, ECOLE DES MINES: PARIS.

85. EGAL, M., *Structure and Properties of Cellulose/NaOH : Aqueous Solutions, Gels and Regenerated objects*. 2006, ECOLE DOCTORALE SFA, ECOLE DES MINES: PARIS.

86. Luginbühl, R. and H. Leuenberger, *Use of percolation theory to interpret water uptake, disintegration time and intrinsic dissolution rate of tablets consisting of binary mixtures.* Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1994. **69**(3): p. 127-134.

87. RIBET, J., *Fonctionnalisation des excipients : Application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses.* 2003, UNIVERSITE DE LIMOGES: LIMOGES.

88. GALICHET, L., *Microcrystalline cellulose*, in *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6ème édition* 2006, Pharmaceutical Press. p. 132-135.

89. *METOLOSES*, in *Documentation Shin Etsu*. 2009.

90. HARWOOD, R., *Hypromellose*, in *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6ème édition* 2006, Pharmaceutical Press. p. 146-149.

91. *Hypromellose*, in PHARMACOPEE EUROPEENNE 6ème édition 2008, CONSEIL DE L'EUROPE. p. 2263-2265.

92. Nokhodchi, A., M.H. Rubinstein, and J.L. Ford, *The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208.* International Journal of Pharmaceutics, 1995. **126**(1-2): p. 189-197.

93. Tahara, K., K. Yamamoto, and T. Nishihata, *Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910.* Journal of Controlled Release, 1995. **35**(1): p. 59-66.

94. C. F. RODRIGUEZ, et al., *Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers : influence of substitution type on the properties of compressed matrix tablets*, in *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology* D.L. Wise, Editor. 2000, Marcel Dekker p. 1-30.

95. GIBSON, M., *Pharmaceutical Preformulation and formulation*. . 2004: Interpharm/CRC.

96. Cavatur Raghu, K., N. Vemuri Murti, and R. Suryanarayanan, *Preformulation Studies for Tablet Formulation Development*, in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties*. p. 465-484.

97. Ebube, N.K., G. Owusu-Ababio, and C.M. Adeyeye, *Preformulation studies and characterization of the physicochemical properties of amorphous polymers using artificial neural networks.* International Journal of Pharmaceutics, 2000. **196**(1): p. 27-35.

98. Halbert Gavin, W., *Preformulation*, in *Modern pharmaceutics*. p. 327-356.

99. F. RODRIGUEZ, P.M., *Methodologie expérimentale et optimisation*, in *Formes pharmaceutiques pour application locale*, L.T. DOC, Editor. 1996: Paris. p. 237-273.

100. E. ERAMA, et al., *Un nouvel excipient en formulation pharmaceutique de comprimés de théophylline , type matrice hydrophile*, in *Il Farmaco*. 1987. p. 303-315.

101. N. BENKADDOUR, et al., *Optimisation statistique de la formulation de matrices hydrophiles de paracetamol*, in *Labo-Pharma- Probl. Tech.* . 1984. p. 270-278.

102. N. BENKADDOUR, et al., *Etude comparée des propriétés de comprimés de paracetamol de type matriciel*, in *PHARM. ACTA. HELVEA.* 1991. p. 253-258.

103. GOUPY, J., *Les phases de construction d'un plan d'expériences*, in *Pratiquer les plans d'expériences.* 2005, DUNOD: Paris. p. 11-28.

104. J. GOUPY, *Les plans d'expériences*, in *Revue MODULAD*. 2006. p. 74-116.

105. J. GOUPY, *Les phases de l'interprétation des résultats d'un plan d'éxperiences*, in *Pratiquer les plans d'expériences*. 2005, DUNOD: Paris. p. 29-52.

106. J. M. CARDOT, P.P., P. WEHRLE, *Outils statistiques pour l'optimisation et le suivi de la qualité des formes pharmaceutiques.*, in *PHARMACIE GALENIQUE: FORMULATION ET TECHNOLOGIE PHARMACEUTIQUE*. 2007, MALOINE: Paris. p. 321-356.

107. P. JUNI, A. WS. RUTJES, and P. A. DIEPPE, *Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case.* BMJ, 2002. **324**(June): p. 1287.

108. INSEL, P.A., *Diclofenac*, in *Les bases Pharmacologiques de l'Utilisation des Médicaments*, G. GILMAN, Editor. 1998. p. 644.

109. *Diclofénac*, in *MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia 31 Edition*. 1996, ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY: London. p. 36-37.

110. *Diclofénac sodique*, in *Pharmacopée Européenne 6ème edition*. 2008, Conseil de l'Europe: Strasbourg.

111. McNeely, W. and K.L. Goa, *Diclofenac-Potassium in Migraine: A Review.* Drugs, 1999. **57**(6): p. 991-1003.

112. Ledwidge, M.T. and O.I. Corrigan, *Effects of surface active characteristics and solid state forms on the pH solubility profiles of drug-salt systems.* International Journal of Pharmaceutics, 1998. **174**(1-2): p. 187-200.

113. B. ABRAHAMSSON, A.U., *Biopharmaceutical Support in Formulation Development*, in *Pharmaceutical Preformulation and formulation*. 2004, Interpharm/CRC.

114. HANSON, W.A., *Theoretical Concepts*, in *Handbook of Dissolution Testing*. 1991, ASTER Pub Corp. p. 13-26.

115. Shah, V.P., et al., *In Vitro Dissolution Profile Comparison—Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f2.* Pharmaceutical Research, 1998. **15**(6): p. 889-896.

116. Maggio, R.M., P.M. Castellano, and T.S. Kaufman, *A new principal component analysis-based approach for testing "similarity" of drug dissolution profiles.* European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008. **34**(1): p. 66-77.

Liste des tableaux

Liste des tableaux :

1. Tableau 2-1 : Différents types de substitution des HPMC selon l'EP2008,
2. Tableau 2-2 : Différents types d'HPMC (METOLOSES) utilisées,
3. Tableau 4-1 : Caractéristiques du principe actif réalisé par le fournisseur de la matière première
4. Tableau 4-2 : Caractéristiques physicochimiques du METOLOSOSE90SH4000SR déterminés par le Fournisseur de la matière première,
5. Tableau 4-3 : Détermination des propriétés d'écoulement et de tassement du METOLOSE90SH4000SR,
6. Tableau 4-4 : Contrôles pharmacotechniques des comprimés à base du METOLOSE90SH4000SR,
7. Tableau 4-5 : Caractéristiques physicochimiques du METOLOSOSE60SH4000F déterminés par le Fournisseur de la matière première,
8. Tableau 4-6 : Détermination des propriétés d'écoulement et de tassement du METOLOSE60SH4000F,
9. Tableau 4-7 : Contrôles pharmacotechniques des comprimés à base duMETOLOSE60SH4000F,
10. Tableau 4-8 : Caractéristiques physicochimiques du METOLOSOSE90SH100SR déterminés par le fournisseur de la matière première,
11. Tableau 4-9 : Détermination des propriétés d'écoulement et de tassement du METOLOSE90SH100SR,
12. Tableau 4-10 : Contrôles pharmacotechniques des comprimés à base du METOLOSE90SH100SR,
13. Tableau 4-11 : Caractéristiques physicochimiques du METOLOSOSE90SH15000SR déterminés par le Fournisseur de la matière première
14. Tableau 4-12 : Détermination des propriétés d'écoulement et de tassement du METOLOSE90SH15000SR,
15. Tableau 4-13 : Contrôles pharmacotechniques des comprimés à base du METOLOSE90SH15000SR,
16. Tableau 4-14 : Caractéristiques physicochimiques du MICROCEL déterminés par le fournisseur de la matière première,
17. Tableau 4-15 : Détermination des propriétés d'écoulement et de tassement du MICROCEL,
18. Tableau 4-16 : Caractéristiques physicochimiques du Lactose déterminés par le fournisseur de la matière première,

19. Tableau 4-17 : Ecarts limites en fonction de la masse des comprimés,

20. Tableau 4-18 : Limites de f2 en fonction des différences moyennes des distances en tous points entre deux profils de dissolution,

21. Tableau 4-19 : Pourcentages dissous cumulés des essais de dissolution du même lot de comprimés. (Influence de la vitesse d'agitation des palettes),

22. Tableau 4-20 : Comparaison des profils de dissolution en fonction de la vitesse d'agitation des palettes : détermination des facteurs de similarité f2 et de différence f1,

23. Tableau 5-1 : Formules des comprimés sans principe actif,

24. Tableau 5-2 : Résultats des contrôles pharmacotechniques des comprimés à base du METOLOSE90SH4000SR/MICROCEL sans principe actif,

25. Tableau 5-3 : Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE90SH4000SR et influence de la force de compression (4000SR 3),

26. Tableau 5-4 : Résultats des essais de désagrégation des formules à base du mélange MICROCEL/Lactose,

27. Tableau N°6-1: Domaine expérimental HPMC21_CRIBLAGE,

28. Tableau N°6-2 : Plan d'expérimentation HPMC21_CRIBLAGE,

29. Tableau N° 6-3 : Plan d'expérimentation représentant les résultats des contrôles pharmacotechniques (force de compression P1),

30. Tableau N°6-4 : Plan d'expérimentation représentant les résultats des contrôles pharmacotechniques (force de compression P2),

31. Tableau N°6-5 : Comparaison des facteurs de similarité f2 et de différence f1 des profils de dissolution des formules à base des différents METOLOSES,

32. Tableau 6-6 : Comparaison des profils de dissolution des formules à base des mélanges 4000SR/100SR en utilisant les facteurs de différence f1 et de similarité f2,

33. Tableau 6-7 : Comparaison des profils de dissolution des formules à base des mélanges 4000SR/15000SR en déterminant les facteurs de différence f1 et de similarité f2,

34. Tableau 6-8 : Résultats de dissolutions des formules 5 et 20,

35. Tableau 6-9 : Calcul de l'écart absolu moyen des pentes entre le profil de dissolution de la formule 5 par rapport à la pente de courbe idéale,

36. Tableau 6-10 : Calcul de l'écart absolu moyen entre le profil de dissolution de la formule 20 par rapport à la pente de la courbe idéale,

37. Tableau 6-11 : Résultats des calculs de « l'écart absolu moyen » et de « discrépance » correspondant aux 21 formulations fabriquées avec la force de compression P1,

38. Tableau 6-12 : Résultats des calculs de « l'écart absolu moyen » et de « discrépance » correspondant aux 21 formulations fabriquées avec la force de compression P2,

39. Tableau 6-13 : Domaine expérimental d'intérêt de l'étude d'optimisation,

40. Tableau 7-1 : Domaine de variation des facteurs retenus dans l'étude d'optimisation,

41. Tableau 7-2 : Matrice d'expériences définissant les conditions expérimentales,

42. Tableau N° 7-3 : Plan d'expérimentation optim-disso (Fichier RTF généré par le logiciel NEMRODW le : 06/03/2009),

43. Tableau N° 7-4 : Formules hors plan d'expérimentation optim-disso,

44. Tableau 7-5 : Résultats des tests pharmacotechniques correspondant à la force de compression P1,

45. Tableau 7-6 : Résultats des tests pharmacotechniques correspondant aux différentes formulations du 'Plan SH15000SR, Quantité agent matriciel' fabriquées avec la force de compression P2,

46. Tableau 7-7 : Résultats des tests pharmacotechniques correspondant aux formulations de 1 à 12 fabriquées avec la force de compression P1,

47. Tableau 7-8 : Résultats des tests pharmacotechniques correspondant aux formulations de 1 à 12 fabriquées avec la force de compression P2,

48. Tableau 7-9 : Comparaison des profils de dissolution des formules 1 à 12 fabriquées avec la Force de compression P1 détermination des facteurs de différence f1 et de similarité f2,

49. Tableau 7-10 : Comparaison des profils de dissolution des formules 1 à 12 fabriquées avec la force de compression P2 détermination des facteurs de différence f1 et de similarité f2,

50. Tableau 7-11 : Comparaison des profils de dissolution des formules 1 à 12 correspondant aux forces de compression P1 et P2 détermination des facteurs de différence f1 et de similarité f2,

51. Tableau 7-12 : Pourcentages dissous des différentes formulations fabriquées par la force de compression P1 Correspondant aux temps 2H, 6H et 9H,

52. Tableau 7-13 : Détermination des facteurs de différence f1 et de similarité f2 correspondant à la comparaison des profils de Dissolution des formules 1 à 12 aux forces de compression P1 et P2 par rapport à la référence théorique (droite),

53. Tableau 7-14 : Résultats de dissolutions des deux formules '1 et 9' prises comme exemples pour Deux profils de dissolution différents,

54. Tableau 7-15 : Calcul de l'écart absolu des pentes du profil de dissolution de la formule 1F1par rapport à la courbe idéale,

55. Tableau 7-16 : Calcul de l'écart absolu des pentes du profil de dissolution de la formule 1F9 par rapport à la courbe idéale

56. Tableau 7-17 : Résultats de l'écart absolu moyen et de discrépance des différentes formules Fabriquées avec la force de compression P1,

57. Tableau 7-18 : Résultats de l'écart absolu moyen et de discrépance des différentes formules fabriquées avec la force de compression P2,

58. Tableau 8-1 : Désirabilité globale : coordonnées du maximum,

59. Tableau 8-2 : Résultats des essais de d'écoulement et de tassement du mélange 1FOPTIM,

60. Tableau 8-3 : Résultats des essais pharmacotechniques correspondant à la formule 1FOPTIM,

61. Tableau 8-4 : Résultats des essais de dissolution correspondant à la formule 1FOPTIM et du produit de référence Voltarène LP 100mg,

Liste des figures

Liste des figures :

1. Figure 2-1 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.
2. Figure 2- 2 : Représentation du profil de libération prolongée.
3. Figure 2-3 : Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.
4. Figure 2-4 : Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte
5. Figure 2-5 : Représentation d'une matrice hydrophile : Mécanisme de libération du principe actif.
6. Figure 2-6 : Matrice érodable (libération par érosion du principe actif)
7. Figure 2-7Représentation des différentes méthodes de préparation des comprimés reprise de la référence
8. Figure 2-8 : Représentation moléculaire des organismes végétaux : organisation des molécules de la cellulose
9. Figure 2-9 : Représentation de la structure de la cellulose en plusieurs monomères de glucoses (n)
10. Figure 2-10 : Représentation de la structure moléculaire et fibrillaire de la cellulose
11. Figure 2-11 : Représentation schématique du mécanisme de préparation des dérivés de la cellulose
12. Figure 2-12 : Structure moléculaire de l'hydroxypropylméthylcellulose ou R peut être H, CH_3 or $CH_3CH\text{-}(OH)\text{-}CH_2$
13. Figure 2-13 : Réaction d'éthérification de la cellulose.
14. Figure 2-14 : Représentation de l'espace expérimental délimité par les deux facteurs de l'étude
15. Figure 2-15 : Représentation graphique des limites du domaine d'un facteur
16. Figure 2-16 : Représentation du domaine d'étude défini par les niveaux bas et haut des deux facteurs
17. Figure 2-17 : Représentation des points expérimentaux dans le domaine d'étude défini par l'expérimentateur
18. Figure 2-18 : Représentation des meilleurs emplacements des points expérimentaux : Cas d'un plan à deux facteurs
19. Figure 2-19 : Représentation graphique expliquant le principe de la méthode du Simplex.
20. Figure 2-20 : Représentation graphique expliquant le principe des plans de mélanges.
21. Figure 3-1 : Formule développée du diclofénac sodique

22. Figure 3-2 Impuretés du diclofenac de sodium selon la Pharmacopée Européenne.

23. Figure 4-6 : Courbe représentant la linéarité des résultats obtenus

24. Figure 4-7 : Courbe d'étalonnage du dosage du diclofenac sodique par photométrie à 276nm,

25. Figure 4-8 Influence de la vitesse de rotation des palettes sur la vitesse de dissolution : essai réalisé avec la même formule de comprimés 'formule 4JP1',

26. Figure 5-1 : Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en agent matriciel dans la formule : formules à base de METOLOSE (60SH4000F ou 90SH4000SR) et du lactose comme diluant,

27. Figure 5-2 : Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE90SH4000SR : formules sans principe actif et à base du MICROCEL comme diluant,

28. Figure 5-3 : Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSES : (Influence du type de diluant),

29. Figure 5-4 : Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE : formules à base de METOLOSE90SH4000SR/MICROCEL (sans et avec PA),

30. Figure 5-5 : Représentation de l'évolution du temps de désagrégation en fonction % en METOLOSE90SH4000SR : comparaisons des résultats correspondant aux deux forces de compressions,

31. Figure 5-6 : Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion METOLOSE90SH4000SR : formules à bases du MICROCEL comme diluant,

32. Figure 5-7 : Résultats des temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE60SH4000F et influence de la force de compression,

33. Figure 5-8 : Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE90SH100SR influence de la force de compression et du type du diluant,

34. Figure 5-9 : Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en METOLOSE90SH15000SR influence de la force de compression et du type du diluant,

35. Figure 5-10 : Evolution du temps de désagrégation en fonction de la proportion en lactose dans le mélange diluant (MICROCEL/lactose) correspond à 46 % dans la formule,

36. Figure 6-1 : Etude graphique des effets : différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'écart type des masses',

37. Figure 6-2 : Etude graphique des effets totaux de la réponse 'écart type des masses' (Force de compression P1 et P2),

38. Figure 6-3 : Etude graphique des effets : différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse 'friabilité',

39. Figure 6-4 : Etude graphique des effets totaux des différents niveaux des facteurs sur la réponse Friabilité aux forces de compressions P1et P2,

40. Figure 6-5 : Etude graphique des effets : différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse ‘dureté’,

41. Figure 6-6 : Etude graphique des effets totaux des différents niveaux des facteurs sur la réponse ‘dureté’ aux forces de compression P1et P2,

42. Figure 6-7 : Etude graphique des effets : différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse ‘écart-type de la dureté’,

43. Figure 6-8 : Etude graphique des effets totaux de la réponse ‘écart type de la dureté’ aux deux forces de compression P1et P2

44. Figure 6-9 : Etude graphique des effets : différences des poids des différents niveaux des facteurs sur la réponse ‘Indice de compression’,

45. Figure 6-10 : Etude graphique des effets totaux de la réponse ‘Indice de compression’ aux forces de compression P1 et P2

46. Figure 6-11 : Profils de dissolution des formules 1 et 2 à base du METOLOSE90SH4000SR correspondant aux deux forces de compression,

47. Figure 6-12 : Profils de dissolution des formules 3 et 4 à base du METOLOSE60SH4000F correspondant aux deux forces de compression P1 et P2,

48. Figure 6-13 : Profils de dissolution des formules 5 et 6 à base du METOLOSE90SH100SR correspondant aux deux forces de compression,

49. Figure 6-14 : Profils de dissolution des formules 7 et 8 à base du METOLOSE90SH15000SR correspondant aux deux forces de compression P1 et P2,

50. Figure 6-15 : Profils de dissolution des formules 9 et 10 à base du mélange 25/75 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH100SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2,

51. Figure 6-16 : Profils de dissolution des formules 9 et 10 à base du mélange 50/50 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH100SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2,

52. Figure 6-18 : Profils de dissolution des formules 15 et 16 à base du mélange 25/75 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH15000SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2,

53. Figure 6-19 : Profils de dissolution des formules 17 et 18 à base du mélange 50/50 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH15000SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2,

54. Figure 6-20 : Profils de dissolution des formules 19, 20 et 21 à base du mélange 75/25 en METOLOSE90SH4000SR et METOLOSE90SH15000SR fabriquées avec deux forces de compression P1 et P2,

55. Figure 6-20 : Profils de dissolution des formules à base des différents types de METOLOSES (Forces de compression P1),

56. Figure 6-2 : Profils de dissolution des formules à base du lactose comme diluant (Force de compression P1),

57. Figure 6-22 : Profils de dissolution des formules à base du lactose comme diluant (Force de compression P2),

58. Figure 6-23 : Photos représentant le comportement des matrices après séjour dans le milieu de dissolution des matrices à base du MICROCEL et du lactose,

59. Figure 6-24 : Courbe idéale de dissolution de référence,

60. Figure 6-25 Courbes de dissolution des formules 5 et 20 prises comme exemples pour les calculs Des réponses écart absolu moyen et discrépance,

61. Figure 6-26 : Evolution des pentes des segments des profils de dissolution des formules 5 et 20 Par rapport à la pente constante de la courbe idéale,

62. Figure 6-27 : Boite à moustache : répartition des résultats de l'écart absolu moyen 'EAM' (Force de compression P1 et P2),

63. Figure 6-28 : Etude graphique des poids des différents nivaux des facteurs et étude graphiques des effets totaux EAM (force de compression P1),

64. Figure 6-29 : Représentation graphique des effets totaux sur la réponse « EMA » (Force de compression P2),

65. Figure 6-30 : Représentation graphique des effets totaux sur la réponse « discrépance » (Force de compression P1),

66. Figure 6-31 : Représentation graphique des effets totaux sur la réponse « discrépance » (Force de compression P2),

67. Figure 7-1 : Représentation graphique du domaine expérimental d'intérêt,

68. Figure 7-2 : Représentation des points expérimentaux définissant les conditions expérimentales,

69. Figure 7-3 : Représentation de la variation de la réponse 'écart type de la masse' dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel,

70. Figure 7-4 : Représentation de la variation de la réponse 'friabilité' correspondant à la force de compression P1 Dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel,

71. Figure 7-5 : Représentation de la variation de la réponse ‘friabilité’ correspondant à la force de compression P2 Dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel,

72. Figure 7-6 : Représentation de la variation de la réponse ‘dureté moyenne’ correspondant à la Force de compression P1 dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel,

73. Figure 7-7 : Représentation de la variation de la réponse ‘dureté moyenne’ correspondant à la force de compression P2 dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel

74. Figure 7-8 : Représentation de la variation de la réponse ‘écart-type dureté’ dans le planSH15000SR, Quantité agent matriciel (force de compression P1),

75. Figure 7-9 : Représentation de la variation de la réponse ‘indice de compression’ dans le plan SH15000SR, Quantité agent matriciel (force de compression P1),

76. Figure 7-10 : Profils de dissolution des formules à base de 10% en METOLOSES,

77. Figure 7-11 : Profils de dissolution des formules à base de 20% en METOLOSES,

78. Figure 7-12 : Profils de dissolution des formules à base de 30% en METOLOSES,

79. Figure 7-13 : Profils de dissolution des formules à base de 40% en METOLOSES,

80. Figure 7-15 : Profils de dissolution des formules à base de différentes proportions en METOLOSES (force de compression P2),

81. Figure 7-16 : Comparaison des profils de dissolution des formules 1 à 12 correspondant à la force de compression P1 par rapport à la référence théorique (droite),

82. Figure 7-17Représentation des résultats des profils de dissolution dans le planSH15000SR, quantité en agent matriciel,

83. Figure 7-18 : Courbes représentant les profils de dissolution des formules 1 et 9,

84. Figure 7-19 : Représentation de l’évolution des pentes des profils 1 et 9 par rapport à la pente de la courbe idéale,

85. Figure 7-20 : Variation de la réponse ‘EAM’ à la force de compression P1 dans le plan « SH15000SR, Quantité agent matriciel »,

86. Figure 7-21 : Variation de la réponse ‘EAM’ à la force de compression P2 dans le plan « SH15000SR, Quantité agent matriciel »,

87. Figure 7-22 : Variation de la réponse ‘discrépance’ à la force de compression P1 dans le plan « SH15000SR, Quantité agent matriciel »,

88. Figure 7-23 : Variation de la réponse ‘discrépance’ à la force de compression P2 dans le plan « SH15000SR, Quantité agent matriciel »,

89. Figure 7-24 : Représentation des graphes des fonctions de « désirabilité » des différents objectifs,

90. Figure 7-25 : Représentation de l’étude graphique en 2D et en 3D de la zone de compromis acceptable,

91. Figure 7-26 : Représentation graphique de la comparaison des profils de dissolution de la formule 9 aux deux forces de compression par rapport à courbe idéal ‘droite’,

92. Figure 7-27 : Représentation graphique de la comparaison des profils de dissolution de la formule 1 aux deux forces de compression par rapport à courbe idéal ‘droite’,

93. Figure 7-28 : Représentation graphique de la fonction intégrale correspondant à l’air séparant le profil de dissolution de la formule 1 par rapport à courbe idéal ‘droite’

94. Figure 8-1 : Comparaison des profils de dissolution de la formule 1FOPTIM et de Voltarène LP 100 mg,

BOUDENDOUNA Abdel Hakim

« Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. »

Résumé de la thèse

L'objectif de ce travail a été l'utilisation d'une méthodologie de formulation des formes à libération prolongée. Le choix de «matrices hydrophiles» a été fait en raison de l'intérêt et de l'importance des travaux qui lui sont consacrés, mais surtout en raison de la possibilité d'utilisation de la technologie simple de fabrication des comprimés par compression directe.
Le principe actif choisi est le diclofenac de sodium, un anti-inflammatoire largement utilisé dont la molécule est tombée dans le domaine public. Utilisé à raison de 100 mg par comprimé.

La première partie bibliographique résume l'intérêt des formes à libération prolongée, décrit les différentes formes galéniques existantes pour la voie orale et fait le point sur les formules et les propriétés des agents matriciels hydrophiles parmi les plus utilisés, notamment les éthers de celluloses, hydroxypropymethylcellulose (METOLOSES®) (1).

Dans la partie expérimentale, nous avons réalisé les différentes étapes nécessaires au développement d'une forme à libération prolongée qui correspondant aux étapes classiques de pré-formulation, formulation et optimisation.

Dans une première étape d'essais préliminaires nous avons étudiés le comportement d'un point de vue pharmacotechnique des matières premières utilisés seuls et en mélange. Ce qui a permis de faire des orientations en ce qui concerne les différents types de METOLOSES, la nature du diluant, et leurs concentrations.

Dans une deuxième étape, nous avons réalisé un premier plan d'expériences de criblage des facteurs, qui permet de déterminer le poids de chacun et leurs éventuelles interactions. Ce qui nous a permis de conclure sur l'effet des différents facteurs en formulation.

Dans une troisième étape, nous avons réalisé un deuxième plan d'expériences d'optimisation de la formulation en utilisant un plan composite centré constitué de 9 expériences ce qui a permis de sélectionner une zone de formules optimales.
Enfin, la réalisation d'une formule optimale nous a permis de confirmer les résultats obtenus dans les travaux de développement et dont l'objectif été une libération sur 12 heures.

(1)Ces polymères sont commercialisés par la société Seppic à Castres.

Summary

The objective of this work was the use of a formulation methodology of prolonged release dosage forms. The choice of “hydrophilic matrices” was done because of the interest and the numbered works which is devoted to it, but also for the use of a simple manufacture technology by direct compression. The selected active pharmaceutical ingredient is one of the most largely used nonsteroidial anti-inflammatory drug, the sodium diclofenac which is out of patent and used at 100 Mg per tablet.

The first bibliographical part summarizes the interest of the prolonged release dosage forms, described the existing oral dosage forms and gives a progress report on the formulas and the properties of hydrophilic matrices agents among most used, in particular the cellulose ethers, hydroxypropymethylcellulose (METOLOSES®) (1).

In the experimental part, we carried out the various steps necessary to the development of a prolonged release dosage form which correspond to the traditional steps of pre-formulation, formulation and optimization. In a first step of pharmaceutics preliminary tests we studied the behavior of raw materials used alone and in mixture. What made orientations with regard to the various types of METOLOSES, the nature of diluents, and their concentrations. In a second step, we carried out a first screening factors experimental design, which enabled us to conclude on the effect of the various factors in formulation. In a third step, we carried out a second optimization experimental design using a centered composite plan consisted of 9 experiments which lead us to define a space design of optimal formulas.

Lastly, the manufacture of a formula from the design space enabled us to confirm the results to development work and for which the objective was a sustained release over 12 hours.