

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA de Bejaia
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



MÉMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de
MASTER
En GENIE DES PROCÉDÉS
Spécialité : Science et Technologie du Médicament.

Thème

*Formulation galénique et contrôle d'un
comprimé VALSARTAN 40mg
(Cardiovasculaire).*

Etudiantes:

HIMANE Kahina
AIT BACHIR Zaina

Promotrice:

M^{me} H. BELKACEMI

Présidente :

M^{elle} F. BOUCHAL

Examineur :

Mr S. FATMI

Promotion : 2012-2013

Remerciements

Nous remercions en premier lieu, ALLAH le tout puissant de nous avoir permis de mener à ce modeste travail.

Nous tenons à remercier sincèrement Mme BELKACEMI HAYET qui, en tant que Directrice de ce projet, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce projet, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer.

Nous ne remercions jamais assez Dr BENSLIMANE Hakim de ces aides précieuses.

Nous voulons exprimer notre reconnaissance envers le président et les membres de jury qui ont accepté d'évaluer notre modeste travail.

Nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui ne sont toujours soutenue et encouragée au cours de notre parcours pédagogiques et à toutes personnes qui a contribué à l'élaboration de ce projet ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Merci à tous et à toutes.

Dédicaces

Aux deux êtres les plus chers au monde, mes parents qui n'ont pas cessé de m'encourager en prodiguant de précieux conseils, c'est avec émotion que je leur exprime toute mon affectation, mon admiration et mon profond respect.

A mon cher fiancé Nonor et à sa famille

A mes très chers frères: Rabah et Yazid.

A mes très chères sœurs: Lynda, Kahina, Hakima et Assia.

A mes très chers beaux frères et mes belles sœurs :

Nadjib, Messaoud, Aziz, Rosa et Delphine.

A mon enseignant Dr Benslimane Hakim qui m'a vraiment aidé.

A tous mes proches et à tous mes amis (es)

A ma très chère binôme Kahina et toute sa famille. Sans oublier ma très chère grand-mère même si elle n'est plus là.

Zaina.

DEDICACES

*Je dédie ce mémoire à tous ce qui m'est chers
particulièrement à :*

*Mes parents, les personnes les plus chères à nos
yeux, n'arrêtent pas de m'encourager, me pousser en
avant, me combler d'amour.*

Mes très chères sœurs.

Mes chers frères, et à toute la famille.

*Mes meilleures copines et toute mes amies de la
promotion sans exception.*

HIMANE Kahina.

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction Générale	1

Chapitre I : Les pathologies du système cardio-vasculaire et leurs médicaments.

I.1. Définition des maladies cardiovasculaires	3
I.2. Facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.....	3
I.3. Médicaments cardiovasculaires.....	4
I.3.1. Médicaments de l'insuffisance Cardiaque.....	4
- Digitaliques (Glucosides Cardiotoniques).....	4
- Inhibiteurs des phosphodiesterases.....	4
I.3.2. Antiangoreux	5
- Dérivés nitrés	5
- Molsidomine.....	5
I.3.3 Antiarythmiques	5
I.3.4 Antihypertenseurs.....	6
1- Bêta-bloquants.....	6
2- Antagonistes du calcium.....	6
3- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).....	7
4- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	7
- Les sartans	8
• VALSARTAN	9
➤ Classe thérapeutique	9
➤ Mode d'action	9
➤ Effets Indésirables.....	9

➤ Pharmacocinétiques.....	9
➤ Dans quel cas le médicament TAREG est-il prescrit ?.....	10

Chapitre II: *Mise au point bibliographique sur les médicaments destinés à la voie orale. Forme solide à libération modifiée.*

II.1 Définitions	11
- Médicament.....	11
- Comprimés	11
II.2 Composition.....	11
II.2.1 Principe actif	11
- Origine	11
- Dénomination	12
II.2.2 Excipients	12
- Diluants	12
- Les agglutinant ou liants	12
- Lubrifiants	12
- Délitant ou désagrégeant	13
- Colorants.....	13
- Aromatisants.....	14
- Conservateurs	14
II.3 Modes de fabrication	14
II.3.1 Homogénéité	14
II.3.2 Dessiccation	14
II.3.3 Broyage	15
II.3.5 Granulation	16
II.3.5.1 Granulation par voie sèche	17
II.3.5.2 Granulation par voie humide classique	17
II.3.4 Compression.....	17
II.3.4.1 Machines alternatives	18
-Etapas de compression.....	18
II.3.4.2 Machines rotatives	19
II.4 Les différents types de libération modifiée	20

II.4.1 Formes à libération prolongée	20
II.4.2 Formes à libération répétée	20
II.4.3 Formes à libération retardée	20
II.5 Les modèles cinétiques de libération des substances actives	20
II.5.1. Equation d'Higuchi modifiée	20
II.5.2 Equation d'ordre zéro	21
II.5.3 Equation d'ordre un ou équation de Wagner	21
II.5.4 Equation de Weibull	21

Chapitre III : Matériels Et Méthodes.

III.1 Renseignement pharmaceutique	22
III.1.1 Le principe actif	22
III.1.2 Les différents excipients utilisés dans la formulation de notre médicament.....	23
III.1.2.1 Stéarate de magnésium	23
III.1.2.2. HPMC	23
III.1.2.3. Le talc	24
III.1.2.4 PEG6000	24
III.1.2.5 Dioxyde de titane (TiO ₂).....	25
III.1.2.6 Les amidons	25
III.1.2.7 Cellulose microcristalline.....	26
III.1.2.8 EUDRAGIT ® NE 30 D	26
III.1.2.9 Le ferrioxyde rouge	27
III.1.2.10 Le fructose	27
III.1.2.11 Glycérol.....	28
III.2 Méthodes d'analyses.....	28
III.2.1 Analyse spectrophotométrie UV-Visible	29
III.2.2. Application de la spectroscopie UV-Visible	29
III.2.2 Analyse de spectroscopie Infrarouge (IR)	30
III.2.3 Analyse de spectroscopie Infrarouge (DRX).....	31
III.2.4 BET.....	32
III.3.1 Appareil pour test de délitement	33
III.3.2 Appareil pour test de dissolution	35
III.4 Préparation des milieux	36

III.4.1 Milieux physiologique tampon phosphate pH=6,8 (intestinal)	36
III.4.2 Milieux physiologique acide pH=1,2 (gastrique).....	36
III.5 caractérisation des matières premières	37
III.5.1 Valsartan	37
III.5.2 Amidon.....	38
III.5.3 Cellulose.....	39
III.5.4 PEG 6000.....	39
III.5.5 Eudragit.....	40
III.5 Pré-formulation.....	40
III.5.1 Formule de la référence.....	40
III.5.2 Optimisation de la formule	41
III.5.2.1 Les différents essais effectués	41
III.5.2.2 Les différents essais effectués sur le pelliculage.....	44

Chapitre IV : Résultats Et Discussions.

IV.1 Caractérisation de la matière première	46
IV.2 Taux d'humidité par dessiccation	48
IV.3 Test de délitement	49
IV.4 Test de dissolution	49
-Résultats de dissolution	49
IV.5 Modèles cinétiques de libération du valsartan.....	55
IV. 6 Résultats DRX	65
IV.7 BET.....	66
Conclusion générale	68
Annexe I	70
ANNEX II	72
Références bibliographiques	85

LISTE DES

SYMBOLES CHIMIQUES

ABRÉVIATIONS

DES ÉLÉMENTS CHIMIQUES

Liste des abréviations

Abs : Absorbance

Caps : Capsules

Cmax : Concentrations maximales

Cp : Comprimé

DCI : Dénomination commune internationale

DRX : Diffraction des rayons X

F1 : Formulation des comprimés de masse 0.2g contenant de l'HPMC seul

F10 (cellulose) : Pelliculage (contient 20% de PEG6000 et 10% du glycérol) de F6

F10 (cellulose+HPMC) : Pelliculage (contient 20% de PEG6000 et 10% du glycérol) de F7

F10 (HPMC) : Pelliculage (contient 20% de PEG6000 et 10% du glycérol) de F5

F10 : 3^{ème} pelliculage (contient 20% de PEG6000 et 10% du glycérol)

F2 : Formulation des comprimés de masse 0.3g contenant de l'HPMC seul

F3 : Formulation des comprimés de masse 0.2g contenant de la cellulose seul

F4 : Formulation des comprimés de masse 0.3g contenant de la cellulose seul

F5 : Formulation des comprimés de masse 0.17g contenant de l'HPMC seul

F6 : Formulation des comprimés de masse 0.17g contenant de la cellulose seul

F7 : Formulation des comprimés de masse 0.17g contenant de l'HPMC et de la cellulose

F8 (cellulose) : Pelliculage (contient 15% de PEG6000 et 15% du glycérol) de F6

F8 (cellulose+HPMC) : Pelliculage (contient 15% de PEG6000 et 15% du glycérol) de F7

F8 (HPMC) : Pelliculage (contient 15% de PEG6000 et 15% du glycérol) de F5

F8 : 1^{er} pelliculage (contient 15% de PEG6000 et 15% du glycérol)

F9 (cellulose) : Pelliculage (contient 10% de PEG6000 et 20% du glycérol) de F6

F9 (cellulose+HPMC) : Pelliculage (contient 10% de PEG6000 et 20% du glycérol) de F7

F9 (HPMC) : Pelliculage (contient 10% de PEG6000 et 20% du glycérol) de F5

F9 : 2^{ème} pelliculage (contient 10% de PEG6000 et 20% du glycérol)

Gél : Gélule

HPMC : Hydroxy propyl méthyl cellulose

HTA : Hypertension artérielle

IC : Insuffisance Cardiaque

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

IECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IR : Infrarouge

IRTF : Infrarouge à transformée de Fourier

k : Constante de vitesse.

Liste 1 : liste des médicaments cardiovasculaires.

M_∞ : Quantité cumulée de principe actif libéré à t tend vers l'infini. (%massique).

MCV : Maladies cardiovasculaires

M_t : Quantité cumulée de principe actif libéré au temps t. (%m assique).

M_t/M_∞ : Fraction du médicament dégagé à un temps t.

n : Constante cinétique employée pour caractériser le mécanisme de diffusion.

PA : Principe actif

PEG : Polyéthylène glycols

T_{max} : Temps maximale

t₀ : Temps initial

TA : Tension artérielle

t_D : Temps correspondant à un pourcentage de 63,2% de PA dissout

UV : Ultra-violet

β : Facteur de forme

λ_{max} : Longueur d'onde maximal

LISTE DES

TABLE DES

FIGURES

CONTENTS

Liste des figures

Figure I.1: Anatomie du système Cardiovasculaire

Figure I.2 : Formules chimiques des sartans.

Figure II.1 : Différentes formes de comprimés.

Figure II.2 : Etuve

Figure II.3 : Mortier et pilon.

Figure II.4 : Schématisation de l'obtention d'un granulé.

Figure II.5 : Machine à comprimer alternative.

Figure II.6 : Les différentes phases de la compression sur une machine alternative.

Figure II.7 : Machine à comprimer rotative.

Figure III.1 : Formule chimique développée de l'HPMC.

Figure III.2 : Formule chimique développée de P.E.G 6000.

Figure III.3 : Formule développée de la cellulose microcristalline.

Figure III.4 : Formule chimique développée de la Glycérol.

Figure III.5 : Appareil de teste de délitement.

Figure III.6 : Appareil de test de dissolution.

Figure III.7 : Spectre IR de valsartan.

Figure III.8 : Spectre IR d'amidon.

Figure III.9 : Spectre IR de la cellulose.

Figure III.10 : Spectre IR de PEG 6000.

Figure III.11 : Spectre IR de l'eudragit.

Figure IV.1 : Spectre UV-visible de valsartan à pH 6.8.

Figure IV.2 : Courbe d'étalonnage du valsartan dans le pH=6.8.

Figure IV.3 : Spectre UV-visible de valsartan à pH 1.2.

Figure IV.4 : Courbe d'étalonnage du valsartan dans le pH=1.2.

Figure IV.5: Profils de dissolution des formulations du 1^{er} pelliculage en milieu pH 6,8.

Figure IV.6: Profils de dissolution des formulations du 2^{ème} pelliculage en milieu pH 6,8.

Figure IV.7: Profils de dissolution des formulations du 3^{ème} pelliculage en milieu pH 6,8.

Figure IV.8 : Profils de dissolution des formulations contenant de l'HPMC à différents pelliculages en milieu pH 6,8 et celui de la référence.

Figure IV.9: Profils de dissolution des formulations contenant de la Cellulose à différents pelliculages en milieu pH 6,8 et celui de la référence.

Figure IV.10: Profils de dissolution de la formulation contenant de l' HPMC + Cellulose à différents pelliculages en milieu pH 6,8 et celui de la référence.

Figure IV.11: Diffractogrammes F8 (cellulose), F9 (cellulose), F10 (cellulose).

Figure IV.12: Isotherme d'adsorption BET de la formulation F9.

LISTE DES

TABLEAUX

TABLEAUX

TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau III.1 : Caractéristiques physicochimiques du valsartan.

Tableau III.2 : Caractéristiques physico-chimiques d'Eudragit.

Tableau III.3 : conditions expérimentales des tests de délitement.

Tableau III.4 : conditions expérimentales des tests de dissolution.

Tableau III.5 : Formule qualitative du produit TAREG[®] comprimé pelliculé à 40mg valsartan.

Tableau III.6 : domaines d'utilisation des excipients de TAREG[®] 40mg.

Tableau III.7 : Les composants des cps de la formulation 1.

Tableau III.8 : Les composants des cps de la formulation 2.

Tableau III.9 : Les composants des cps de la formulation 3.

Tableau III.10 : Les composants des cps de la formulation 4.

Tableau III.11 : Les composants des cps de la formulation 5.

Tableau III.12 : Les composants des cps de la formulation 6.

Tableau III.13 : Les composants des cps de la formulation 7.

Tableau III.14 : Les composants du 1^{er} pelliculage.

Tableau III.15 : Les composants du 2^{ème} pelliculage.

Tableau III.16 : Les composants du 3^{ème} pelliculage.

Tableau IV.1: les concentrations et les absorbances correspondante dans le tampon à pH=6,8.

Tableau IV.2 : les concentrations et les absorbances correspondante dans le tampon à pH=1,2.

Tableau IV.3 : Résultats de calcul des taux de dessiccation.

Tableau IV.4: temps de délitements des comprimées de formulation et du princeps

Tableau IV.5: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.6: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.7: Paramètres des modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.8: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.9: Paramètres des modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.10: Paramètres des modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.11: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.12: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.13: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.14: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.15: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.16: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Tableau IV.17: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

GÉNÉRALE

GÉNÉRALE

Introduction générale

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité chez les adultes (30 % des décès enregistrés en 2004) dans l'ensemble des pays membres de l'Organisation Mondiale de la Santé [1].

L'hypertension artérielle (HTA) représente un problème de santé publique majeur. D'un point de vue épidémiologique, l'HTA concernerait plus d'un milliard d'individus à travers le monde.

Pour cela nous nous sommes intéressés au comprimés cardiovasculaires « Antihypertenseur (valsartan) ».

Actuellement, la plupart des médicaments sont administrés sous forme de comprimés en raison de nombreux avantages qui leurs sont associés.

Ce qui a toujours fait rêver les chercheurs c'est de concevoir de nouvelles formes de comprimés capables de donner un effet plus continu sur une période donnée, réduisant ainsi la fréquence de prise du comprimé et par le même billet le risque de surdosage, offrant au patient une plus grande sécurité et un énorme confort [2].

Un médicament n'est pas seulement une substance chimique, c'est cette dernière associée à son support galénique qui permet de former le 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 par dissolution, de transport et de l'absorption. Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus efficacement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration.

L'intensité et la vitesse de libération ainsi que celles de la dissolution peuvent constituer à eux, des facteurs limitant pour l'intensité et de la vitesse d'absorption du principe actif, présentant donc des obstacles pour que la molécule atteigne la circulation générale et puisse ainsi développer son activité.

Le ralentissement de l'étape de mise à disposition est essentiellement lié aux phases de libération et de dissolution : c'est le principe même de la conception de formes à

libération prolongée ou contrôlée dont l'objectif recherché est une libération étalée dans le temps.

Cet objectif peut être atteint en utilisant plusieurs procédés. Un des procédés les plus couramment utilisés est l'inclusion du principe actif dans une matrice renfermant des polymères biocompatibles et biodégradables. L'intérêt d'un tel procédé est de pouvoir mettre en œuvre une technologie simple de fabrication [3].

Notre étude s'inscrit dans le cadre du développement galénique d'un nouveau médicament, à partir d'une formule de référence qui est le TAREG[®] 40 mg : médicament traitant en général les maladies cardio-vasculaires, et en particulier il agit contre l'hypertension. Pour cela nous nous sommes intéressés aux comprimés cardiovasculaires « Antihypertenseur » renfermant un principe actif, valsartan, qui est un antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine II.

Dans le cadre de notre projet de fin d'étude, on essaiera de trouver une formule efficace, stable et à effet prolongé semblable à celle de TAREG[®] 40mg.

De ce fait, nous avons divisé notre travail en deux parties :

- Partie théorique contenant deux chapitres :

- Médicaments des maladies cardiovasculaires et notion sur le TAREG[®] (valsartan).
- Synthèse bibliographique sur les médicaments de la voie orale, forme solide à libération modifiée.

-La deuxième partie est consacrée à l'expérimentation, qui comporte deux chapitres :

- Matériels et méthodes.
- Résultats et discussions.

CHAPITRE I

CHAPITRE I

Dans ce chapitre nous allons passer en revue les maladies cardiovasculaires (l'insuffisance cardiaque, l'hypertension...) et leurs médicaments, pour une meilleure compréhension du sujet traité.

I.1 Définition des maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (MCV) touchent, comme leur nom l'indique, le cœur et tous les vaisseaux sanguins qui parcourent tout le corps et le cerveau. Elles occupent une place prépondérante en termes d'hospitalisation dans les pays industrialisés. Dans le monde, on estime à 17 millions le nombre de décès annuellement attribuables aux MCV, soit le tiers de tous les décès [4].

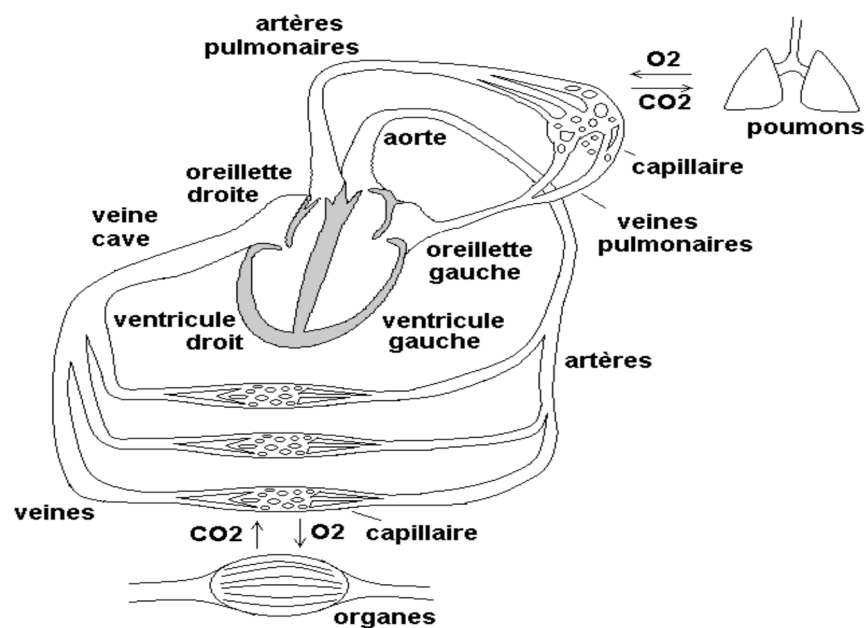


Figure I.1 : Anatomie du Système Cardiovasculaire.

I.2 Facteurs de risque des maladies cardiovasculaires [4]

Parmi les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires on site:

1. L'âge et le vieillissement de la population,
2. L'obésité,
3. Le diabète,
4. Le tabagisme,
5. La sédentarité,

6. Les habitudes alimentaires.

I.3 Médicaments cardiovasculaires

I.3.1 Médicament de l'insuffisance Cardiaque

L'insuffisance cardiaque est définie comme étant l'incapacité du cœur à assurer dans des conditions normales le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes [5].

Son traitement ne peut pas être établi qu'après avoir précisé la cause. Il faudra, dès lors, traiter les affections responsables (HTA, insuffisance coronarienne, diabète, alcoolisme...), on peut donc parler dans ce cas de traitement préventif [6].

- Digitaliques (Glucosides Cardiotoniques)

Digoxine (Digoxine^R), digitoxine (Digitaline^R)

Connus et utilisés depuis très longtemps, les digitaliques (glucosides cardiotoniques) sont des substances d'origine naturelle contenues dans diverses plantes (digitale, scille) [6].

Au cours de l'insuffisance cardiaque, l'action des glycosides cardiotoniques se traduit par une vasodilatation. Cette action vasodilatatrice entraîne une augmentation importante du retour veineux, améliorant ainsi dans une certaine mesure, le débit cardiaque, et diminuant la résistance à l'éjection [7].

- Inhibiteurs des phosphodiesterases [6]

Ils associent un effet inotrope positif et un effet vasodilatateur. Ils améliorent l'état thermodynamique en cas d'insuffisance cardiaque aiguë sans hypotension importante.

Trois produits sont utilisés et réservés à l'usage hospitalier : l'amrinone (Inacor^R IV, 100 mg, liste I), l'énoxinone (Perfan^R IV, 100 mg, liste I) et la milrinone (Corotrope^R IV, 100 mg, liste I).

I.3.2 Antiangoreux [6]

La crise d'angine de poitrine est due à un déséquilibre entre les besoins en oxygène du myocarde et les apports d'oxygène par la circulation sanguine coronaire.

Afin de prévenir cette crise, il est nécessaire de diminuer les besoins en oxygène et augmenter le débit sanguin.

Certain médicaments sont actifs à titre curatif et préventif sur la crise d'angor. D'autres sont utilisés dans l'insuffisance coronarienne chronique avec un double but : diminuer la gêne fonctionnelle et réduire les risques d'infarctus du myocarde.

- Dérivés nitrés

La nitroglycérine et les nitrates organiques exercent une relaxation des muscles lisses et donc une vasodilatation généralisée prédominante sur le système veineux [8].

On utilise sur le plan thérapeutique les conséquences de ces effets vasculaires au niveau du cœur. La diminution de l'apport de sang veineux et de la résistance artérielle soulage le cœur. De ce fait, le bilan en oxygène s'améliore [9].

- Molsidomine (Cornasal^R, cp 2 mg, 4 mg, liste I) [10]

La molsidomine est un donneur de monoxyde d'azote exerçant l'effet anti-ischémique de la même façon que les dérivés nitrés, par une augmentation de la capacitance veineuse qui induit à son tour une réduction de la pré-charge, de la tension pariétale et des besoins en oxygène, sans entraîner d'accoutumance. On peut utiliser la molsidomine à longue durée d'action pendant l'intervalle libre de dérivés nitrés.

I.3.3 Antiarythmiques [6]

Les Antiarythmiques sont des médicaments qui s'opposent aux arythmies cardiaque et régularisent le fonctionnement du cœur.

Ils sont utilisés pour corriger une gêne fonctionnelle : palpitation, malaise... ou pour prévenir un risque vital : prophylaxie des arythmies après un infarctus récent (Hydroquininide®, Longacor®...)

I.3.4 Antihypertenseurs [6]

Ces médicaments sont actifs directement sur la fibre lisse vasculaire. Ce sont des vasodilatateurs musculotropes qui diminuent le tonus vasculaire au niveau des petites artères et des artérioles.

1- Bêta-bloquants

Sont des produits qui inhibent de façon compétitive l'effet beta des amines sympathomimétique.

Sur le cœur, ils diminuent la conduction auriculo-ventriculaire. En fait, le degré du ralentissement cardiaque dépend de l'état de système sympathique. Au repos, il y aura peu de changement. En revanche à l'effort, il y aura prévention de l'accélération cardiaque [6].

Ils représentent une classe majeure au sein de la pharmacopée de par leur intérêt thérapeutique démontré dans les principaux domaines de la pathologie cardiovasculaire : hypertension, insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque [11].

Longtemps contre-indiqués dans l'IC, les bêtabloquants sont maintenant une thérapie justifiée dans le traitement des patients atteints de dysfonction systolique ventriculaire gauche [12].

2- Antagonistes du calcium

Les antagonistes du calcium, encore désignés par le terme « inhibiteurs calciques » ou bien par le terme « bloqueurs des canaux calciques » sont indiqués dans le traitement d'affections cardiovasculaires majeurs [6].

Les inhibiteurs des canaux calciques dilatent les artères systémiques et les artères coronaires et exercent leur effet anti-ischémique par diminution de la post-charge et augmentation du débit coronaire [13].

Les structures chimiques des inhibiteurs calciques sont très différentes. Les dihydropyridines constitue la classe la plus importante avec la nifédipine (Adalate^R, caps 10 mg, cp LP 20 mg ; Chrono Adalate^R, cp 30 mg, liste I), l'amlodipine (Amlore^R, gél 5 mg, liste I), la fêlodipine (Flodil^R LP, cp 5 mg, liste I), la nicardipine (Loxon^R, cp 20 mg, gél LP 50 mg, liste I) [6].

3- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

Ces médicaments permettent de bloquer le système rénine-angiotensine de manière chronique. Ils ont pris une place importante dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque [6].

Les IEC agissent en s'opposant à la transformation de l'angiotensine I, inactive sur le plan vasculaire, en angiotensine II [14].

De plus, la bradykinine est une hormone qui est dégradée par la même enzyme de conversion de l'angiotensine. De ce fait, l'accumulation de bradykinine, qui a des propriétés vasodilatatrice puissantes, participe également à l'effet antihypertenseur des IEC ; en revanche, elle induit un effet secondaire néfaste à savoir une toux sèche [6].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont indiqués lors de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique [15].

4- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont une nouvelle classe de substances pour le blocage du système rénine-angiotensine [16].

Ils inhibent également le système rénine-angiotensine mais par un mécanisme différent de celui des IEC. Ils agissent par antagonisme au niveau des récepteurs à

l'angiotensine II. Ils inhibent donc l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II exogène et préviennent la sécrétion d'aldostérone induit par ce peptide.

Quatre molécules de nature non peptidique ont été synthétisées et sont disponibles sur le marché : losartan (Cozaar^R, cp 50 mg, liste I), valsartan (Nisis^R, gél 40 mg, 80 mg, Tareg^R, gél 40 mg, 80 mg, liste I), Irbesartan (Aprovel^R, cp 75 mg, 150 mg, 300 mg, liste I), Candesartan (Atacand^R, cp 4 mg, 8 mg, Kenzen^R, cp 4 mg, 8 mg, liste I).

Ces produits sont indiqués dans l'hypertension artérielle essentielle, ils sont bien tolérés mais dans certaines circonstances leur emploi peut provoquer les mêmes problèmes que les IEC, notamment en cas de déplétion sodée ou de sténose de l'artère rénale.

En revanche, comme ils ne participent pas à l'accumulation de bradykinine, ils ne provoquent pas de toux [6].

- Les sartans

En France, cinq sartans ont été successivement commercialisés depuis 1995 dans l'HTA, soit seuls : losartan, valsartan, irbésartan, candésartan, telmisartan (Figure 1.2)

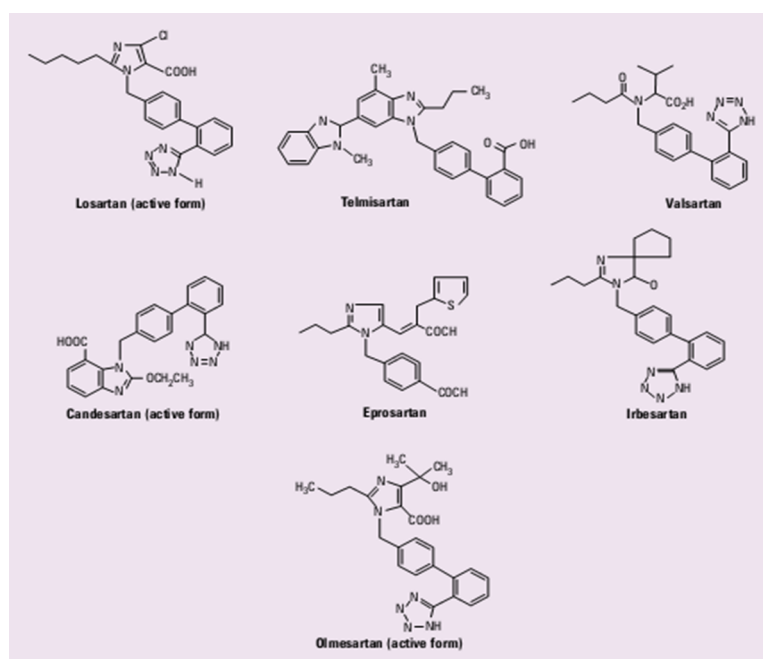


Figure 1.2 : Formules chimiques des sartans

Les sartans, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, font partie des traitements les plus récents de l'HTA. Le blocage des récepteurs de l'angiotensine II par les sartans entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II, sans incidence sur celle de bradykinine. La baisse de TA est comparable à celle obtenue avec les autres antihypertenseurs, sans toutefois, nécessiter une stimulation préalable du système rénine-angiotensine [5].

- **VALSARTAN**

- **Classe thérapeutique**

Antihypertenseur /Antagoniste de L'angiotensine II

- **Mécanisme d'action**

Le valsartan est un antagoniste compétitif puissant et sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

- **Effets Indésirables [12]**

Lors des études cliniques, le valsartan est utilisé à des doses de 20 à 320 mg/jour et donne un taux d'effets indésirables sans différence significative par rapport au *placebo*. Les effets indésirables rencontrés sont des céphalées, des vertiges, des infections virales, des infections des voies respiratoires supérieures et de la toux.

- **Pharmacocinétiques**

- Absorption

Le valsartan est rapidement absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) qui se produisent environ 2 heures (T_{max}) après l'administration d'une dose de 80 mg [17,18]. En outre, le profil pharmacocinétique du valsartan n'a pas changé après l'administration quotidienne de ou des doses comprises entre 10 et 160 mg / jour, en indiquant que l'accumulation ne s'est pas produite [19]. La biodisponibilité absolue de valsartan, 80 mg, était de 23%, et il peut être pris avec ou sans repas [18,20].

- Distribution, métabolisme et élimination

Le valsartan est secrété en grande partie inchangée (81% de la dose dans les excréments) et le mécanisme d'apurement prédominant semble être l'élimination directe via la bile [21]. Une petite proportion de valsartan (environ 9%) est récupéré sous forme d'un métabolite inactif, valéryl-4-hydroxy valsartan, mais dans l'ensemble la majorité d'une dose de valsartan est récupérée inchangée [19,21]. L'excrétion rénale de valsartan est d'environ 13%, alors que, l'excrétion fécale prédomine (environ 86%) [21].

- Dans quel cas le médicament TAREG est-il prescrit ?

Ce médicament est un antihypertenseur qui appartient à la famille des inhibiteurs de l'angiotensine II. Il bloque l'action de l'angiotensine II. Cette substance, naturellement présente dans l'organisme, provoque une contraction des artères qui augmente la pression artérielle et fatigue le cœur.

Il est utilisé :

- Dans le traitement de l'hypertension artérielle,
- Dans la prévention des complications après un infarctus du myocarde,
- Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés [22].

II.1 Définitions

- **médicament**

Est défini comme étant toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales. [11]

Il s'agit aussi de tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques [12].

- **Comprimés**

Les comprimés (figure II.1) sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomération par compression d'un volume constant de particules. Ils sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans l'eau avant administration, certains enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer le principe actif[23].



Figure II.1 : différentes formes de comprimés.

II.2 Composition

II.2.1 Principe actif

- **Origine**

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues (à noter au passage que la traduction de l'anglais « drug » est « médicament » et jamais « drogue »). Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux. Ces PAs, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances.

La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles.

Les biotechnologies (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par le vivant.

- **Dénomination**

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant, et, surtout, comporte un suffixe commun pour les produits apparentés. Elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), d'où le nom de dénomination commune internationale ou DCI [25].

II.2.2 Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification; on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif.

Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs. Tous doivent être autorisés par la réglementation [25].

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **Diluants**

Ils jouent le rôle de remplissage lors que la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leur propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant, neutralité, acidité ou alcalinité,... ils peuvent être extrêmement divers : amidons, lactose, sels minéraux....[26].

- **Les agglutinant ou liants**

Leur rôle est de lier les particules entre elles si elles ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leurs présences permettent de réduire la force de compression. Ils sont utilisés à l'état sec tel que les sucres, les gommes, celluloses, amidons...etc., ou en solution aqueuse ou alcoolique : la gélatine, P.E.G (polyéthylène glycols), des solutions de saccharose ou de sorbitol [26].

- **Lubrifiants**

Ils jouent un rôle multiple dans la fabrication :

-Pouvoir glissant : Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids

-Pouvoir anti-adhérent : Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice.

-Pouvoir antifriction : Réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain.

-Ils donnent, en plus, un bel aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.

Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissant) on peut citer : le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique,...

Comme lubrifiants de compression (antiadhérants et antifrictions), le plus employé est le stéarate de magnésium, mais on peut aussi utiliser les stéarates de calcium, de zinc, d'aluminium, l'acide stéarique, des huiles.

Comme lubrifiants solubles, on emploie les PEG de haut poids moléculaire, le benzoate de sodium, etc [26].

- **Délitant ou désagrégeant**

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou dans les sucs digestifs. Ce sont soit :

- Des produits de solubilité différente de celle du principe actif. Exemples : les produits cités comme diluants ;

-Des produits gonflants dans l'eau, ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimés puis l'écartement des grains, exemples : amidon en poudre, carboxyméthylcellulose, poudre de silice, poudre de cellulose... ;

-Des mélanges effervescents, dans ce cas le délitement est assuré par le dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau. Le plus souvent c'est le gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse de comprimé, un carbonate ou un bicarbonate (NaHCO_3 , Na_2CO_3 , MgCO_3) et un acide organique solide (acide citrique, acide tartrique, ou tartrate acide de potassium) en milieu parfaitement sec [26].

- **Colorants**

Substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini[25].

- **Aromatisants**

Modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif[25].

- **Conservateurs**

Substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament [25].

II.3 Modes de fabrication

II.3.1 Homogénéisation

Cette opération est très importante, son principe est de bien mélanger plusieurs ingrédients pour obtenir un seul produit homogène. Dans le domaine pharmaceutique, si l'on ne mélange pas bien on aura comme résultat une distribution non uniforme du principe actif, qui induit, surtout quand il s'agit des comprimés sécables, une non satisfaction des tests de la pharmacopée [27]. Un mélange a toutes les chances d'être homogène si les poudres à l'origine se ressemblent : même granulométrie, même densité, même volume [28].

II.3.2 Dessiccation [29]

La dessiccation ou séchage a pour but d'éliminer par vaporisation un corps liquide volatil contenu dans un autre corps non volatil. En pharmacie, le liquide volatil est généralement l'eau et le corps à sécher solide. Cette opération intervient à de nombreux niveaux soit pour transformer un produit liquide ou pâteux en produit solide, soit pour éliminer l'eau facteur d'instabilité.

L'eau à éliminer peut se trouver dans différents états qui sont schématiquement :

- L'eau de constitution ou eau de cristallisation liée chimiquement à la molécule et souvent difficile à enlever sans dénaturer le produit.

-L'eau d'adsorption : une substance placée dans une atmosphère à humidité relative déterminée acquiert une humidité en équilibre avec cette humidité atmosphérique. L'humidité d'équilibre étant fonction de l'humidité relative de l'air ambiant, on peut tracer à température constante une courbe dite « isotherme d'adsorption » caractéristique de la substance. Chaque produit à sécher a donc son type de courbe qui permet de fixer les conditions de séchage optimales.

-L'eau libre : Imprégnant les substances à sécher.

En pharmacie galénique, le choix du procédé de dessiccation dépend de la matière à traiter, c'est-à-dire de la texture du produit, de la sensibilité du principe actif à la chaleur et à l'oxygène de l'air et en fin du degré de dessiccation à réaliser dont va souvent dépendre la durée de conservation, voire la figure II.2 qui représente un exemple d'un matériel de séchage qui est l'étuve.



Figure II.2 : Etuve

II.3.3 broyage

Le broyage conduit par fragmentation mécanique à une réduction des dimensions individuelles de morceaux solides. Le terme de pulvérisation est utilisé lorsque la fragmentation conduit à une poudre, c'est-à-dire à des particules de dimensions réduites, voire la figure II.3 qui nous présente un exemple d'un broyeur de laboratoire[29].



Figure II.3 : Mortier et pilon

II.3.4 Granulation

La granulation est la transformation des particules de poudre cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains, (voir la Figure II.7). Elle est un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés.

La granulation, en diminuant la finesse des particules, réduit leurs adhérences, celle-ci présente divers intérêts comme:

- Agent régulateur d'écoulement.
- Meilleur remplissage des matrices.
- Fonctionnement sans grippage des pistons.
- Enfoncement plus facile des particules les une au contact des autres.
- Maintien d'homogénéité du mélange pendant la compression.
- Réduction du problème des poussières et les risques de contamination croisée de plusieurs produits.
- Bon écoulement permettant l'obtention de comprimés de masses régulières.
- Plus grande densité.
- Plus grande aptitude à la compression.
- Porosité supérieure donc surface de contact supérieure entre le principe actif et le milieu de dissolution et ainsi nous avons une dissolution facile.

La granulation des poudres peut se faire généralement par deux voies [2].

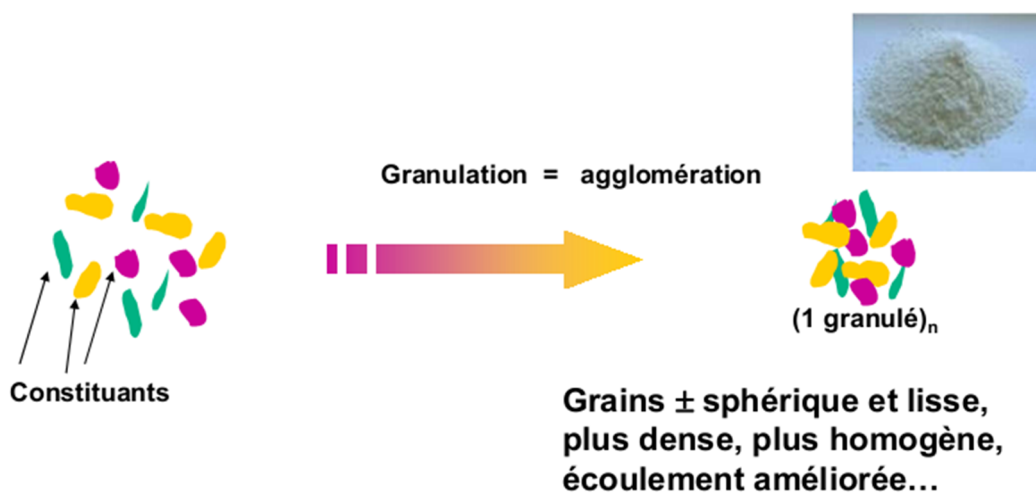


Figure II.4 : Schématisation de l'obtention d'un granulé

II.3.4.1 Granulation par voie sèche

Elle est utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des principes actifs qui ne supportent ni la chaleur (thermodynamique) ni l'humidité (hydrolysables). Elle peut être obtenue par briquetage compaction : Le mélange médicamenteux (principe actif + excipients) est comprimé de façon à obtenir des gros comprimés grossiers appelés briquettes (de 2 à 5 cm de diamètre) qui sont ensuite broyés et les grains obtenus, calibrés par tamisage.

On peut aussi réaliser une granulation par voie sèche par compactage. La poudre est tamisée entre deux cylindres. On obtient une plaque de poudre dure qui est broyée puis tamisée [30].

II.3.4.2 Granulation par voie humide (classique)

La granulation par la voie humide est la plus courante en industrie pharmaceutique. La poudre ou le mélange pulvérulent à granuler est additionné à un liquide de mouillage dans un mélangeur malaxeur.

Les liquides de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur ou bien avec un système de pulvérisation. Ils peuvent être classés en solvants et en liquides agglutinants.

Comme solvants, on utilise l'eau ou de l'alcool plus ou moins dilué. Il faut choisir un liquide qui ne dissout que légèrement les poudres et comme liquide agglutinant on utilise la gélatine et des solutions ou pseudo-solutions de produits à longues chaînes qui après évaporation vont coller les particules les unes aux autres [2].

La granulation humide est très couramment utilisée avant la compression d'un mélange de poudre. Elle nécessite différentes opérations dont la conduite pourra interférer sur la libération et la dissolution du principe actif [31].

II.3.5 Compression

Cette opération consiste en une agglomération des grains par le biais d'une force exercée sur la poudre par la machine dans le but est de former le comprimé [2].

Il existe deux types de machines à comprimer : des machines alternatives et rotatives.

II.3.5.1 Machines alternatives

Les différents composants d'une machine alternative sont représentés dans la figure suivante :

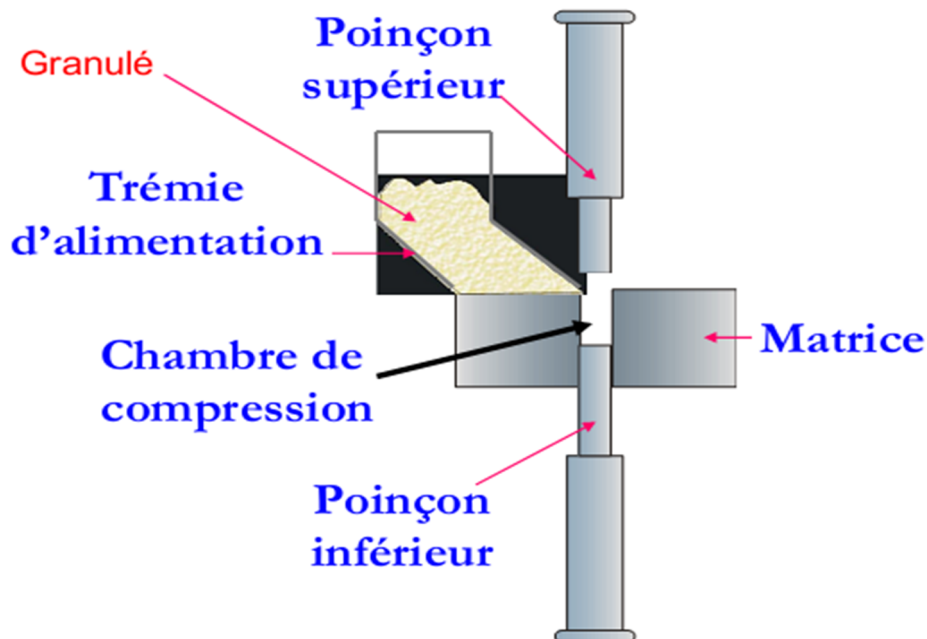


Figure II.5 : Machine à compression alternative

-Etapes de compression

La compression est schématisée dans la figure II.5, on énumère quatre opérations réalisées séquentiellement :

- ❖ L'alimentation : Cela consiste à remplir la matrice avec le mélange de poudre destiné à la compression.
- ❖ L'arasage : Cette opération élimine le surplus de matière de façon à avoir des comprimés homogènes.
- ❖ La compression proprement dite: on applique sur le lit de poudre une pression exercée par le poinçon supérieur de telle sorte à avoir un compact cohérent.
- ❖ L'éjection : Le poinçon supérieur étant en position haute, le poinçon inférieur pousse le comprimé pour le dégager de la matrice, ainsi le cycle est terminé. Et continue avec une autre matrice [2].

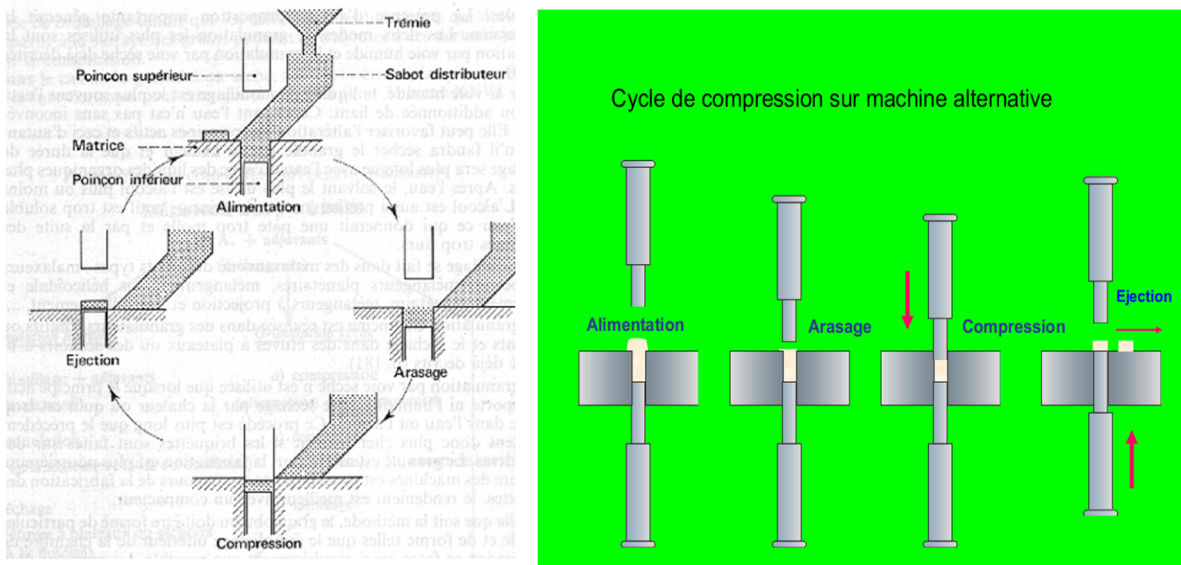


Figure II.6: Les différentes phases de la compression sur une machine alternative.

II.3.5.2 Machines rotatives

La machine rotative consiste en une couronne tournant autour de son axe et supportant plusieurs matrices (jeu de poinçons supérieurs et inférieurs qui tournent en même temps). Cet appareil est le plus souvent utilisé pour son rendement supérieur, voir figure II.6 [2].

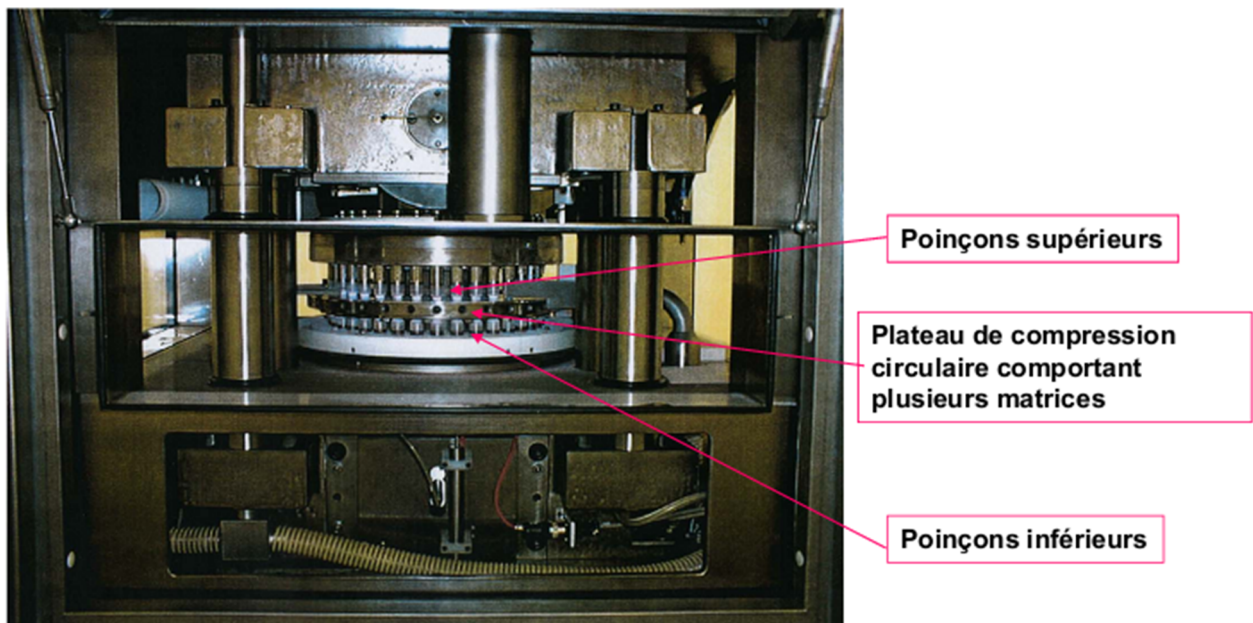


Figure II.7 : Machine à comprimer rotative

II.4 Les différents types de libération modifiée

II.4.1 Formes à libération prolongée

Appelées encore formes à libération progressive. Elles libèrent une dose initiale, puis la libération se poursuit progressivement dans le temps.

La concentration plasmatique efficace est maintenue beaucoup plus longtemps par rapport aux formes conventionnelles.

Dans la plupart des cas, on observe une plus ou moins lente diminution de la concentration plasmatique après obtention du maximum [32].

II.4.2 Formes à libération répétée

Avec une prise unique, on a une courbe semblable à celle obtenue avec des prises répétées d'un médicament classique. Elles libèrent une dose initiale suivie, un certain moment après, par une ou plusieurs doses équivalentes de principes actifs.

Le problème principal est l'obtention d'un intervalle de temps convenable entre les différentes libérations [32].

II.4.3 Formes à libération retardée

Ces formes galéniques sont destinées à libérer le principe actif à un moment différent par rapport à une forme conventionnelle. Ce sont principalement les formes gastro-résistantes, destinées à éviter une mise à disposition du PA au niveau de l'estomac, cette dernière est assurée par différents agents d'enrobage [33].

II.5 Les modèles cinétiques de libération des substances actives

II.5.1. Equation d'Higuchi modifiée

Ce modèle a été obtenu en 1983 et s'écrit sous la forme suivante :

$$M_t / M_\infty = K \cdot t^{1/2} \quad (\text{II.1})$$

Avec :

M_t / M_∞ : Fraction du médicament dégagé à un temps t .

K : Constante incorporant les propriétés macromoléculaires des systèmes polymériques et celles du médicament.

II.5.2 Equation d'ordre zéro

Cette équation suppose que la cinétique de libération du principe actif est d'ordre zéro:

$$M_t / M_\infty = K.t + \text{constante} \quad (\text{II.2})$$

Avec : M_t / M_∞ : est la masse de principe actif libéré et k la constante de vitesse.

II.5.3 Equation d'ordre un ou équation de Wagner

Cette équation suppose que la cinétique de libération du principe actif est d'ordre un :

$$M_t / M_\infty = 1 - e^{-k t} \quad (\text{II.3})$$

Avec : M_t / M_∞ : est la masse de principe actif libéré, K est la constante de vitesse.

II.5.4 Equation de Weibull

Ce modèle empirique décrit la libération de type exponentiel, nous avons l'équation suivante :

$$M_t / M_\infty = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta} \quad (\text{II.4})$$

Avec : M_t / M_∞ : Fraction du médicament dégagé à un temps t

β facteur de forme [2]. Il est compris dans l'intervalle 0.42-0.59.

t_0 : temps initial

t_D : temps correspondant à un pourcentage de 63,2% de PA dissout.

CHAPITRE III

CHAPITRE III

Dans ce chapitre nous allons présenter le dispositif expérimental et les matériaux utilisés, pour la caractérisation des matières premières, la formulation des comprimés, et la réalisation des différents pelliculages.

III.1 Renseignement pharmaceutique

Le produit de référence étudié est « Tareg® » comprimé pelliculé à 40mg (valsartan) de laboratoire « NOVARTIS ».

-Composition

Substance active : Valsartan

Excipients :

Noyau : cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer noir (E 172 ; cp à 40 mg et à 160 mg). [23]

III.1.1 Le principe actif (valsartan) [34]

Les informations sur le valsartan sont résumées dans le tableau III.1 suivant :

Tableau III.1 : Caractéristiques physicochimiques du valsartan.

Le nom chimique	S)-N-Valéryl-N-{{2'-(1H-tétrazole-5-yl)-biphényl – 4 – yl]-méthyl} – valine.
Poids moléculaire	435,5 g/mol
Structure chimique	
Formule chimique	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃
Aspect	Poudre fine blanche hygroscopique
Solubilité	Soluble dans le méthanol et l'éthanol Insoluble dans l'eau

III.1.2 Les différents excipients utilisés dans la formulation de notre médicament

III.1.2.1 Stéarate de magnésium [35]

- **Formule chimique** : $C_{36}H_{70}MgO_4$

Sel magnésique de l'acide octadécanoïque.

- **Poids moléculaire** : 591.34 g/mol

L'USP décrit le stéarate de magnésium comme un composé formé de magnésium et d'acides organiques solides: Acide stéarique et acide palmitique.

- **Application dans la formulation des comprimés**

Le stéarate de magnésium est utilisé comme lubrifiant pour comprimés.

- **Propriétés organoleptiques**

Le stéarate de magnésium est une poudre blanche, fine, impalpable et de faible densité, caractérisée par une légère odeur d'acide stéarique et de saveur qui lui est particulière. Cette poudre crisse au toucher et adhère facilement à la peau.

- **Solubilité** : pratiquement insoluble dans l'éthanol à 95%, dans l'éther et dans l'eau, légèrement soluble dans le benzène et dans l'éthanol à 95% à chaud.

III.1.2.2. HPMC [35]

- **Formule chimique**

Hydroxypropylméthylcellulose $[C_6H_7O_2(OH)_x(OCH_3)_y(OCH_2CHOHCH_3)_z]_n$

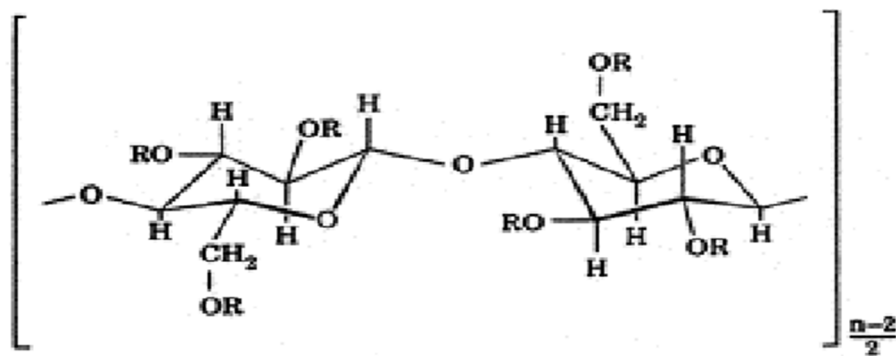


Figure III.1 : Formule chimique développée de l'HPMC

➤ **Application dans la formulation des comprimés**

La cellulose hydroxypropylméthyl (HPMC) possède des propriétés remarquables en termes de goût et d'odeur. L'HPMC aide à la libération contrôlée des substances actives.

Des propriétés liantes, épaississantes viennent compléter le profil de ce produit. La méthylcellulose se destine aussi à être utilisée en tant qu'agent de désagrégation pour les comprimés.

➤ **Propriétés organoleptiques**

L'hydroxypropylméthylcellulose, se 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, elle se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale.

III.1.2.3. Le talc [35]

➤ **Formule chimique**

Le talc est un composé minérale composée de silicate de magnésium doublement hydroxylé de formule $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$, pouvant contenir des traces de nickel, de fer, d'aluminium, de calcium ou de sodium.

➤ **Poids moléculaire : 379,2657 g/mol**

➤ **Application dans la formulation des comprimés**

Dans l'industrie pharmaceutique, il est utilisé comme excipient dans certains médicaments, le plus souvent comme lubrifiant.

➤ **Propriétés organoleptiques**

Le talc est un silicate de magnésium hydraté, cristallin, d'origine naturelle. La caractéristique principale pour son utilisation comme excipient est son état lamellaire qui lui permet d'enrober partiellement des substances pulvérulentes. Le talc se présente sous forme de poudre très fine de l'ordre de quelques microns, légèrement grisâtre, onctueuse et adhérente au toucher.

III.1.2.4 PEG 6000 [35]

➤ **Formule chimique :** Le propylène glycol ou propane-1,2-diol appelé aussi 1,2 dihydroxypropane, methyl glycol

- **Poids moléculaire : 6000**
- **Application dans la formulation des comprimés**

Dans la fabrication des comprimés, le P.E.G. 6000 est utilisé comme liant; il a l'avantage d'être soluble en phase aqueuse, d'où son intérêt pour les comprimés à dissoudre dans l'eau (figure III.2).

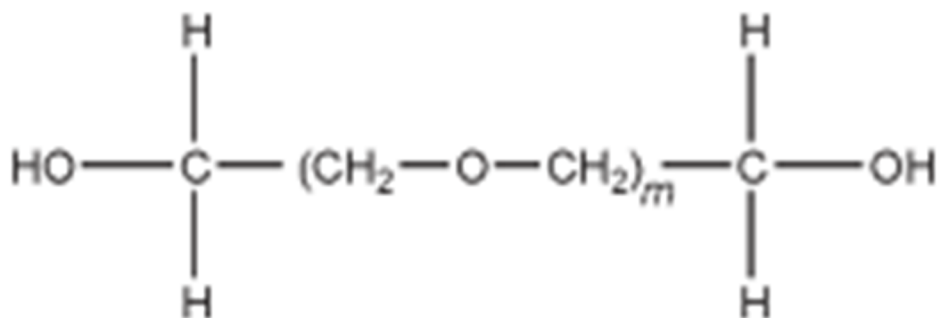


Figure III.2 : Formule chimique développée de P.E.G 600

III.1.2.5 Dioxyde de titane (TiO_2) [36]

Opacifiant dans les capsules de gélules et dans les enrobages

Pigment blanc dans les comprimés, les dentifrices...

III.1.2.6 Les amidons [36]

Glucides de masse moléculaire élevée

Nom chimique : **Amidons** = **Amylose** + **Amylopectine**: constitués d'un enchaînement de plusieurs molécules d' α -glucose.

Formule empirique : $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ avec $n = 300$ à 1000

Sources d'amidons selon la pharmacopée européenne

- Amidon de maïs (*Maydis Amylum*), Amidon de riz (*Oryzae Amylum*), Amidon de pomme de terre (*Solani Amylum*), Amidon de blé (*Triticum Amylum*)

Applications

- Diluants : fabrication des gélules et des comprimés (compression directe, granulation humide)

- Agent de désagrégation des comprimés

- Agent liant des comprimés, sous la forme d'empois, c'est à dire amidon gélifié dans l'eau chaude.

III.1.2.7 Cellulose microcristalline [37]

La cellulose microcristalline est une poudre blanche, inodore, insipide et non toxique qui s'écoule bien. Elle est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique comme diluant. Cet excipient est aussi considéré comme lubrifiant et désintégrant pour les formes solides telles que les comprimés. La cellulose microcristalline est aussi utilisée en cosmétique et en alimentation. Dans l'industrie cosmétique, elle est utilisée car elle est capable d'absorber les corps gras et les parfums.

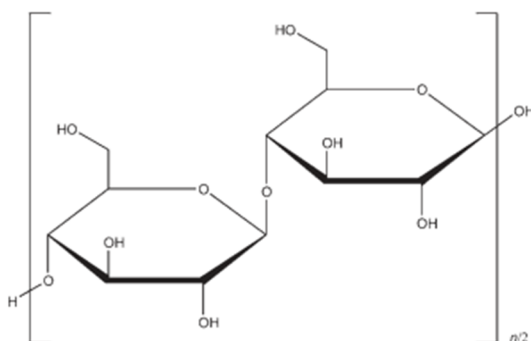


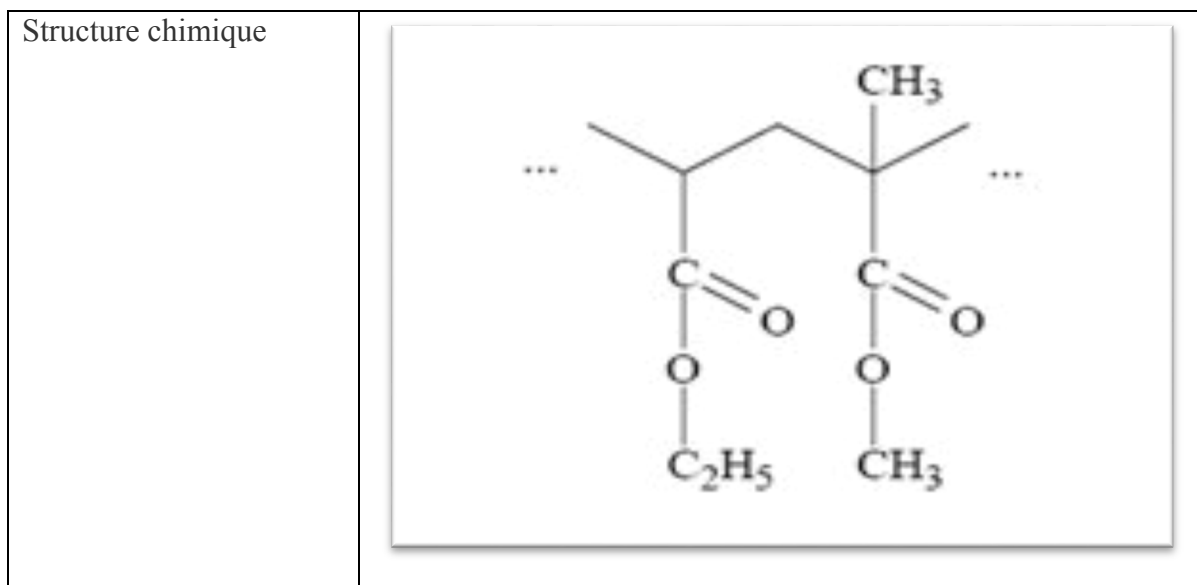
Figure III.3 : Formule développée de la cellulose microcristalline

III.1.2.8 EUDRAGIT® NE 30 D [38]

EUDRAGIT® NE 30 D est la dispersion aqueuse d'un copolymère neutre sur la base de l'acrylate d'éthyle et le méthacrylate de méthyle.

Tableau III.2 : Caractéristiques physico-chimiques d'Eudragit.

le nom chimique	Eudragit NE30 D
Solubilité	Peu soluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques comme l'alcool et l'acétone
Caractéristique	Flexible ; plastifiant ; convient pour la structure de la matrice, utilisé pour l'enrobage et pelliculage des médicaments
Aspect	Liquide blanc laiteux de faible viscosité ayant une légère odeur caractéristique



III.1.2.9 Le feroxyde rouge [35]

- **Formule chimique :** Fe₂O₃
- **Poids moléculaire :** 159.70 g/mol
 - **Applications en formulation pharmaceutique**

Les oxydes de fer ont des restrictions dans certains pays sur les quantités qui peuvent être consommés, et techniquement leur utilisation est limitée en raison de leur gamme de couleurs limitée et leur abrasivité.

- **Propriétés organoleptiques**

Les oxydes de fer se produisent en jaune, rouge, noir, ou poudre brune. La couleur dépend de la taille et de la forme des particules, ainsi que la structure cristalline.

III.1.2.10 Le fructose [35]

- **Formule chimique :** C₆H₁₂O₆
- **Poids moléculaire :** 180,16
- **Applications en formulation pharmaceutique:**

Activateur de dissolution; agent aromatisant, édulcorant; diluant dans le comprimé.

Le fructose est utilisé dans les formes de comprimés, sirops, solutions et en tant qu'agent aromatisant et édulcorant.

➤ **Propriétés organoleptiques**

Le fructose est inodore, cristaux incolores ou poudre cristalline blanche avec un goût très sucré.

III.1.2.11 Glycérol [35]

➤ **Formule chimique : $C_3H_8O_3$**

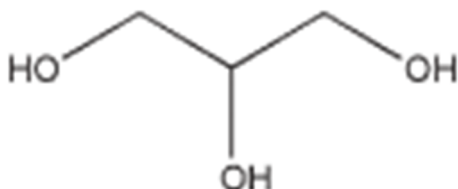


Figure III.4 : formule chimique développée de la Glycérol.

➤ **Poids moléculaire : 92.09 g/mol**

➤ **Applications en formulation pharmaceutique:**

Le glycérol est utilisé dans une grande variété de formulations pharmaceutiques, y compris par voie orale, ophtalmique, topique, et préparations parentérales :

Conservateur antimicrobien; co-solvant; émollient, humectant; plastifiant, solvant, agent édulcorant, agent de tonicité.

III.2 Méthodes d'analyses

III.2.1 Analyse spectrophotométrie UV-Visible

La spectrophotométrie d'absorption dans l'UV/Visible est une technique basée sur l'absorption des radiations lumineuses par la matière dans le domaine s'étendant du proche ultraviolet au très proche infrarouge, soit entre 180 et 1100 nm. Cette partie du spectre est désignée par l'UV –Visible, parce qu'elle englobe les radiations perceptibles par l'œil humain.

D'une manière générale, elle apporte peu d'informations structurales, mais elle a, en revanche, beaucoup d'application en analyse quantitative. Les calculs de concentration découlent de la loi de Beer et Lambert.

➤ **Principe**

Le domaine spectral est divisé en trois plage de longueur d'onde appelées proche UV (185 – 400 nm), visible (400 – 900nm) et très proche infrarouge (900 – 1100nm).

L'origine de l'absorption lumineuse est due à l'interaction de photos incidentes avec les espèces de l'échantillon. Ainsi lorsqu'une molécule isolée absorbe un photon de l'UV-Visible, l'énergie d'un ou plusieurs électrons de valence se trouve accrue en entraînant des perturbations

.III.2.2. Application de la spectroscopie UV-Visible

• **Analyse quantitative**

La technique UV-Visible est largement exploitée en analyse quantitative, depuis fort longtemps. Les mesures reposent sur la loi de Beer et Lambert qui relie, dans certaines conditions, l'absorption de la lumière à la concentration d'un composé en solution.

La loi de Beer et Lambert est présentée ci-dessous sous sa forme actuelle :

$$A = \epsilon_{\lambda} I C \quad (\text{III.1})$$

A : désigne l'absorbance, paramètre optique sans dimension, accessible au moyen du spectrophotomètre,

I : est l'épaisseur (en cm) de la solution traversée,

C : la concentration molaire,

ϵ_{λ} : coefficient d'absorption molaire à la longueur d'onde λ spécifique à une substance qui absorbe en solution.

• **Analyse qualitative**

Les applications de la spectrophotométrie dans l'UV-Visible sont quelque peu limitées en analyse qualitative, parce que le nombre de maxima et minima d'absorption est relativement faible. L'identification indiscutable d'un composé est donc souvent impossible [39].

III.2.2 Analyse de spectroscopie Infrarouge (IR)

1. La spectroscopie IRTF

La spectroscopie IRTF est une méthode d'analyse de la composition moléculaire basée sur l'interaction onde-matière. Les informations issues de la spectroscopie IRTF se présentent sous forme de spectres d'absorption. Cette technique a initialement constitué un outil très puissant dont dispose les chimistes pour identifier et caractériser la structure de nombreux composés organiques et inorganiques [40].

Le domaine de l'infrarouge (4000 à 400 cm^{-1}) est celui des transitions dont les énergies varient de 2 à 12 Kcal/mol. Ces énergies sont suffisantes pour exciter les liaisons covalentes et les faire passer d'un état vibrationnel à un autre.

Ils y'a d'autres types de vibrations : vibrations d'élongation et vibrations de déformation des liaisons [41].

Les spectres en infrarouge peuvent être utilisés pour identifier des composés purs ou pour détecter et identifier des impuretés. Ils sont enregistrés soit en absorbance (A) soit en pourcentage de transmittance (T).

L'absorbance A obéit à la loi de Bèer-Lambert :

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon L C$$

Avec :

ε : coefficient d'extinction ou absorptive molaire ($\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

C : Concentration de l'espèce à doser ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$).

L : Epaisseur traversée par le faisceau (cm).

A : Absorbance.

I : Intensité de la lumière transmise.

I_0 : Intensité de la lumière incidente.

En raison de la facilité de la mise en œuvre, de la richesse des informations qu'elle fournit et du faible coût de l'appareillage qu'elle nécessite, la spectroscopie dans l'infrarouge est la méthode spectrale la plus couramment appliquée par l'organicien [42].

a) Le spectromètre IRTF

Les spectromètres Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF) comportent quatre éléments principaux :

- Une source de rayonnement
- Un dispositif permettant de séparer les longueurs d'onde
- Un module d'analyse
- Un ou plusieurs capteurs photosensibles.

L'analyse par spectroscopie IRTF a été effectuée à l'aide d'un appareil de type irrafinity-1 shimadzu, à température ambiante, avec un nombre de scan 60 et une résolution de 4 cm^{-1} .

b) Fonctionnement du spectromètre IRTF

Pour résumer, dans tous les spectromètres IRTF, le faisceau infrarouge provenant de la source est dirigé vers l'interféromètre qui va moduler chaque longueur d'onde du faisceau à une fréquence différente. Le faisceau modulé est ensuite réfléchi vers l'échantillon, où des absorptions interviennent. Le faisceau arrive ensuite sur le détecteur pour être transformé en signal électrique.

Le signal du détecteur apparaît comme un interférogramme, c'est une signature de l'intensité en fonction du déplacement du miroir. L'interférogramme est la somme de toutes les fréquences du faisceau. Cet interférogramme est ensuite converti en un spectre infrarouge par l'opération mathématique de transformée de Fourier [40].

Les échantillons ont été préparés sous forme de films étalés sur des pastilles de KBr.

III.2.3 Analyse de spectroscopie Infrarouge (DRX)

La diffraction des rayons X est une technique très utilisée pour identifier la nature et la structure des produits cristallisés (cristaux, minéraux, argiles...). Le principe consiste à bombarder l'échantillon avec des rayons X et à mesurer l'intensité des rayons X diffusée selon l'orientation de l'espace. Ces rayons X diffusés interfèrent entre eux, l'intensité présente alors des maxima dans certaines directions, on parle de phénomène de diffraction. Selon la nature de l'information recherchée (identification minéralogique simple ou structure cristalline) et selon la nature de l'échantillon étudié, différentes analyses sont possibles. La méthode utilisée dans notre cas est la méthode des films [43].

Elle a pour origine un phénomène de diffusion d'un faisceau par un très grand nombre d'atomes. Ces atomes étant arrangés de façon périodique en un réseau, les rayons

X diffusés ont des relations de phase entre eux, ces relations peuvent être destructives ou constructives suivant les directions. Les directions constructives correspondant aux faisceaux diffractés sont définies par la loi de Bragg :

$$2 d_{hkl} \sin \theta = \lambda$$

Avec :

d_{hkl} : La distance entre les plans cristallographiques (hkl)

θ : L'angle entre le faisceau incident et le plan cristallin (hkl)

λ : La longueur d'onde du faisceau des rayons X incidents

Il est important de noter que d'un point de vue géométrique :

- Le faisceau incident et le faisceau diffracté sont coplanaires et le plan formé par ces deux derniers est normal au plan diffractant,
- La bissectrice des faisceaux incident et diffracté est confondue avec la normale au plan diffractant [44].

Les diffractogrammes ont été enregistrés en utilisant un appareil de type «*PANalytical Expert-Pro*» équipé d'un tube à anticathode de cuivre et d'un monochromateur utilisant une raie $K\alpha_1$ de longueur d'onde $\lambda_{K\alpha_1}=1.5405 \text{ \AA}$.

III.2.4 BET

BET se compose des initiales des trois scientifiques Brunauer, Emmett et Teller qui ont développé la théorie de l'adsorption d'azote à basse température. Pour déterminer la surface spécifique selon la méthode BET, on calcule, moyennant l'équation BET, à partir de la quantité de gaz adsorbé la quantité d'adsorbat formant sur la surface du solide une couche mono moléculaire d'azote. L'aire de cette couche est alors calculé sur la base de l'aire d'une molécule d'azote. La surface calculée et le poids de l'échantillon permettent de calculé la surface spécifique de l'échantillon, indiquée en m^2/g [45].

III.3 Appareillages

- Balance analytique ;
- PH-mètre ;
- Agitateur ;
- Spectrophotomètre UV-Visible ;
- Spectrophotomètre IR ;
- Spectrophotomètre DRX

- Appareil pour test de délitement ;
- Appareil pour test de dissolution ;
- Presse ;

III.3.1 Appareil pour test de délitement [46]

- **PRINCIPE**

- Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies.
- La désintégration n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif.
- La désagrégation est complète lorsqu' il ne subsiste aucun résidus sur la grille à l'exception des fragments insolubles de l'enrobage et s'il reste un résidu il ne doit pas contenir un noyau palpable.

- **Equipements** (figure III.6)



Figure III.5 : Appareil de teste de délitement.

Il est composé de :

- 1- Panier porte- tubes,
- 2- Vase cylindrique de 1L,
- 3- Système thermostatique,
- 4- Dispositif assurant un mouvement vertical alternatif de monté descente,
- 5- Ensemble mobile:

Râtelier porte 6 tubes maintenus en position verticale par deux plaques percées,

Une grille métallique fixée sous la plaque inférieure.

6-Disques (cylindriques en plastique, 5 trous)

- **Procédure de délitement**

Le test s'effectue sur 6 unités

-01 unité par tube.

-Si prescrit, placez 01 disque dans chaque tube.

-Vérifiez la température.

- Ajuster le volume du liquide d'immersion de la manière suivante :

- *Dans sa position la plus élevée la grille métallique est au moins à 15 mm en dessous de la surface du liquide.

- * Dans sa position la plus basse la grille est au moins à 25 mm du fond

- * Les extrémités supérieures des tubes restent au-dessus de la surface du liquide

- Produit est Conforme: Si les 6 unités sont désagrégées.

- S'il y a 1 ou 2 unités qui ne sont pas désagrégées refaire le test sur 12 unités supplémentaires. Le test est satisfaisant si on a au moins 16/18 unités sont désagrégées [46].

Tableau III.3 : conditions expérimentales des tests de délitement.

PARAMETRES	CONDITIONS
Milieu	Eau distillée
capacité du récipient (en verre)	800 ml
Température	37°C
Vitesse	29-32 cycles par minute de montée-descente
Nombre de tubes /essai	6
Nombre d'unité par tube	1

III.3.2 Appareil pour test de dissolution [46]



Figure III.6 : Appareil de test de dissolution.

- **PRINCIPE**

- Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides (telles que les comprimés, les capsules) en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies.
- Estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.
- En préformulation: Connaître la solubilité du PA.
- En développement: Aide à l'optimisation de la formule et du processus de fabrication.
- En contrôle de routine: Assure la qualité et les performances des produits pharmaceutiques (reproductibilité inter lot)
- Etude d'équivalence in vitro: Comparaison des profils de dissolution entre princeps et générique) [46].

- **Equipements (figure III.6)**

04 équipements pour les formes orales solides:

- Appareil 1: Panier.
- Appareil 2: Palette.
- Appareil 3: Cylindre réciproque.
- Appareil 4: La cellule à flux continu.

Les essais de dissolution que nous sommes en mesure de vous proposer ont pour but de fournir des données sur la vitesse de dissolution des principes actifs d'un comprimé dans le milieu physiologique (pH= 6.8).

Les conditions opératoires adoptées sont celles exigées par la pharmacopée. Elles sont spécifiées dans le tableau III.3, et réalisées en utilisant un appareil de dissolutest de marque ERWRKA DT600.

Tableau III.4 : conditions expérimentales des tests de dissolution.

PARAMETRES	CONDITIONS
Milieu	Intestinal (pH = 6,8)
capacité des bacs (en verre)	900 ml
Température	37°C
Vitesse	50 tour/min (palettes tournantes)
Nombre de bacs/ essai	7
Nombre d'unité par bac	1

III.4 Préparation des milieux

L'étude de cinétique de libération *in vitro* se fait dans les milieux physiologiques : gastrique (tampon pH=1,2) et intestinal (tampon pH 6,8).

III.4.1 Milieux physiologique tampon phosphate pH=6,8 (intestinal)

On mélange 250ml d'une solution contenant 6,8g de phosphate monopotassique dissout dans 250ml d'eau distillée, avec 77ml d'hydroxyde de sodium 0,2 M (obtenu en faisant dissoudre 4 g de NaOH dans 500ml d'eau distillée), et on complète à 1000ml avec de l'eau distillée dans une fiole de 1000 cm³ ; puis on ajuste si nécessaire à pH= 6,8 ± 0,05 avec de l'acide chlorhydrique 2N ou de l'hydroxyde de sodium 2N, en ajoutant quelques gouttes de celle-ci en contrôlant la valeur du pH = 6,8 avec un pH mètre.

III.4.2 Milieux physiologique acide pH=1,2 (gastrique)

On fait dissoudre un volume de 16,72ml de HCl concentré à 37% et on complète jusqu'à 2L avec de l'eau distillée dans une fiole de 2L ; puis on ajuste le pH à 1,2 si nécessaire avec une solution de HCl 2N ou une solution de NaOH 2N, tout en contrôlant la valeur de pH avec un pH mètre étalonné [34].

III.5 Caractérisation des matières premières

III.5.1 Valsartan

➤ **Spectrophotométrie UV-Visible**

➤ **A pH = 6,8 :**

On prépare une solution mère aqueuse '1' du Valsartan de 80 mg /L en dissolvant 8mg du valsartan dans 100ml du tampon à ph = 6,8 (milieu intestinal) ; A partir de cette solution mère, on prépare des solutions filles, par dilution avec le même tampon utilisé, pour avoir différentes concentrations.

A. Spectre UV-visible de valsartan à pH 6.8

On réalise un balayage en longueur d'onde dans l'UV-Visible de 200 nm à 500 nm de la solution étalon la plus concentrée en élément à doser (valsartan) en traçant la courbe : absorbance en fonction de la longueur d'onde.

Pour cela on prépare 100ml d'une solution de valsartan de concentration 80mg/L en faisant dissoudre 8mg du soluté dans une fiole jaugée de 100mL qui est ajustée avec le tampon pH=6,8 jusqu'au trait de jauge. Ensuite, on prépare 10mL de chaque étalon par dilution afin d'obtenir les concentrations suivantes : 1, 3, 5, 7, 8, 10, 15, 20, 30, 40 mg /L ; et cela en appliquant la loi de dilution suivante :

$$C_1 V_1 = C_2 V_2 \quad \rightarrow \quad V_1 = C_1 V_2 / C_1$$

Avec :

$C_1 C_2$: Sont respectivement les concentrations de la solution mère et celle diluée ;

$V_1 V_2$: Sont respectivement les volumes de la solution mère et celle diluée.

On prélève les volumes V_1 calculés (0,25 ; 0,75 ; 1,25 ; 1,75 ; 2 ; 2,5 ; 3,75 ; 5 ; 7,5 et 10ml respectivement) dont on complète avec le tampon pH = 6,8 jusqu'à 10mL.

On réalise le balayage en longueur d'onde dans l'UV-Visible de 200nm à 500nm de la solution étalon la plus concentrée (40 mg /L) en traçant la courbe d'absorbance en fonction de la longueur d'onde.

➤ Analyse IR

Après avoir réduit le valsartan en poudre fine, on prépare des pastilles en mélangeant et broyant 1mg de cette poudre avec 80mg de KBr anhydre, puis le mélange est introduit dans une presse à une pression de 80KN est exercée pendant 5minutes.

La pastille compacte obtenue est analysée dans le spectrophotomètre IR.

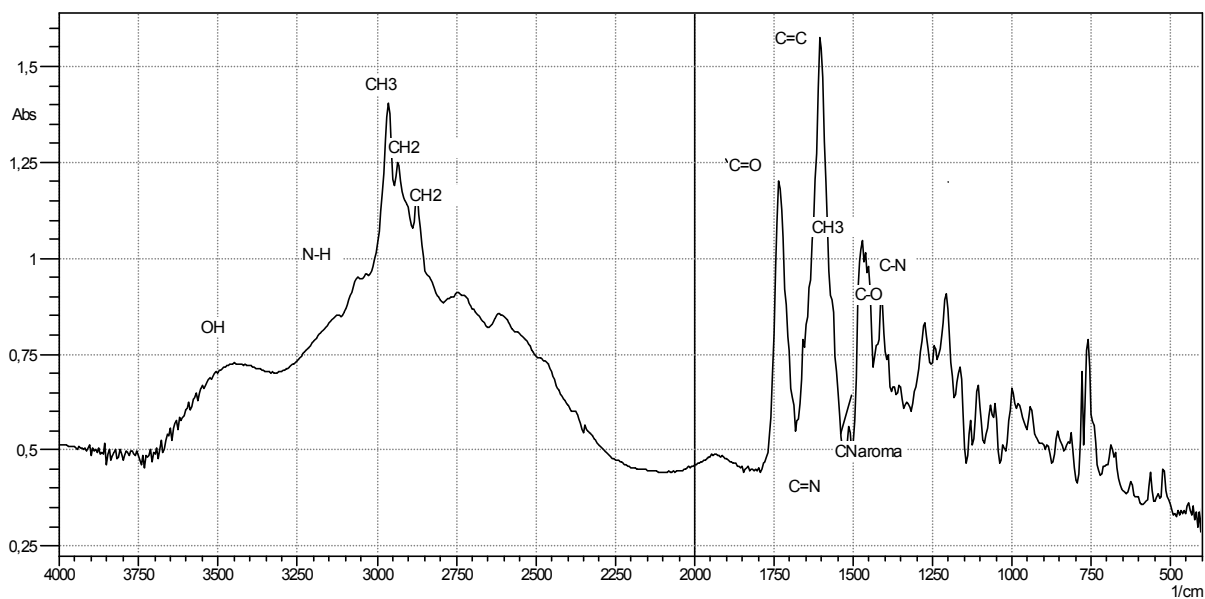


Figure III.7 : Spectre IR de valsartan

III.5.2 Amidon

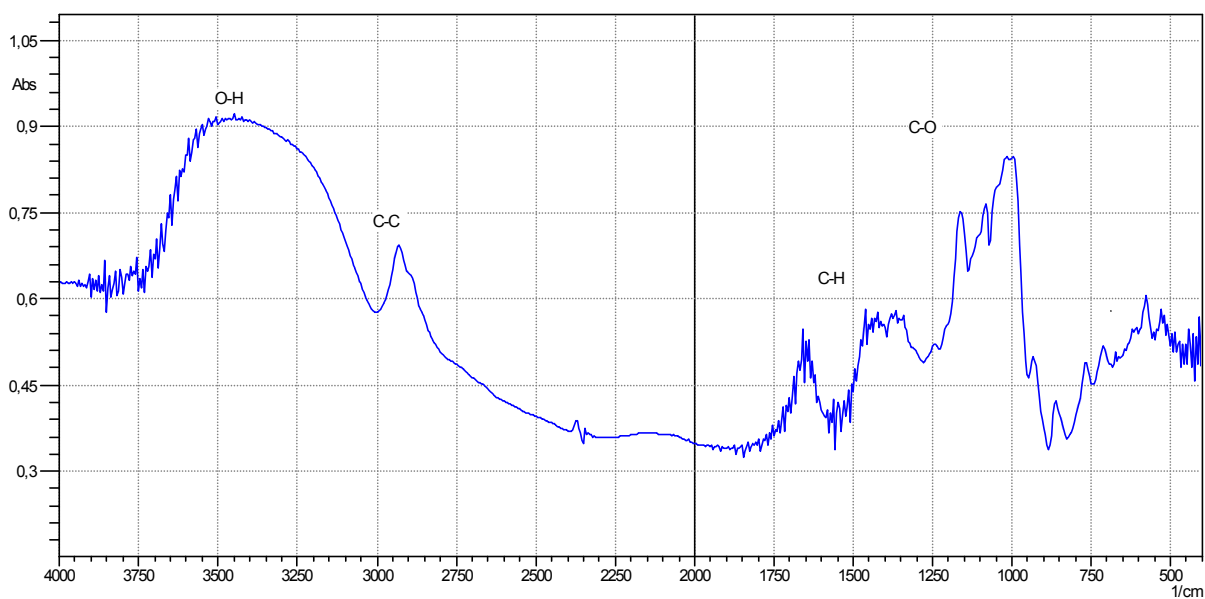


Figure III.8 : Spectre IR d'amidon

III.5.3 Cellulose

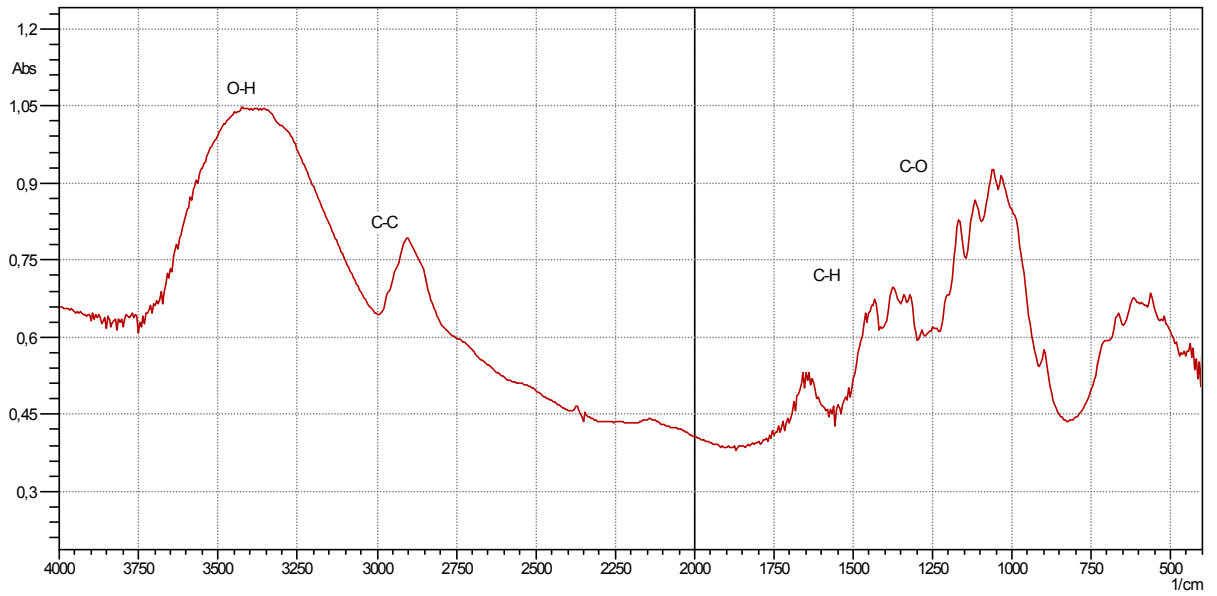


Figure III.9 : Spectre IR de la cellulose

III.5.4 PEG 6000

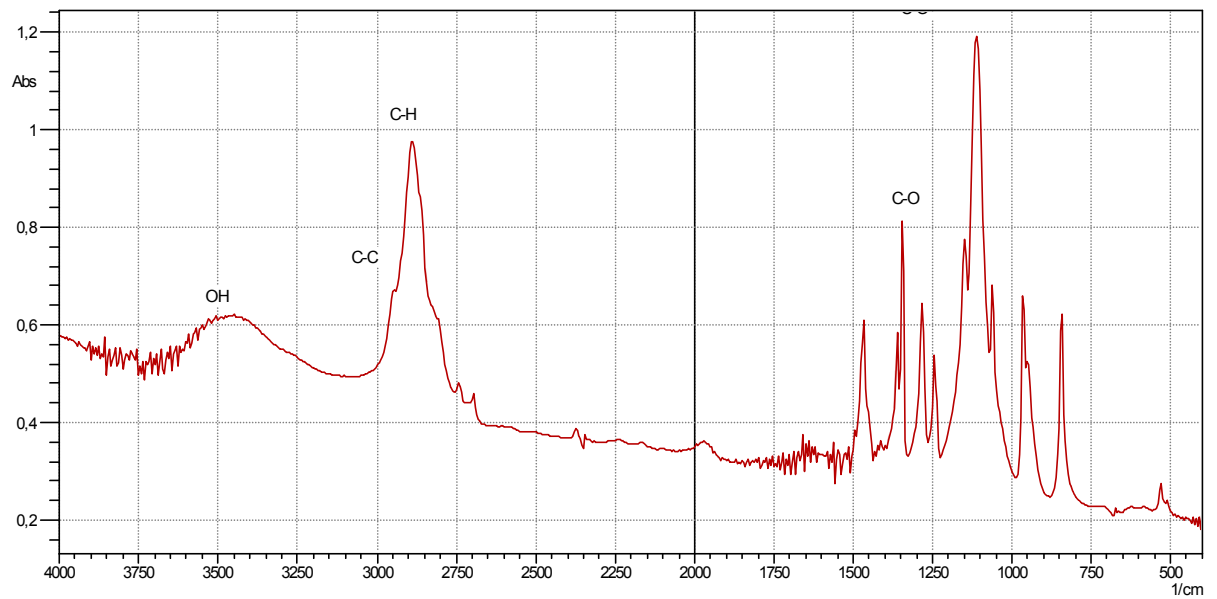


Figure III.10 : Spectre IR de PEG 6000.

III.5.4 Eudragit

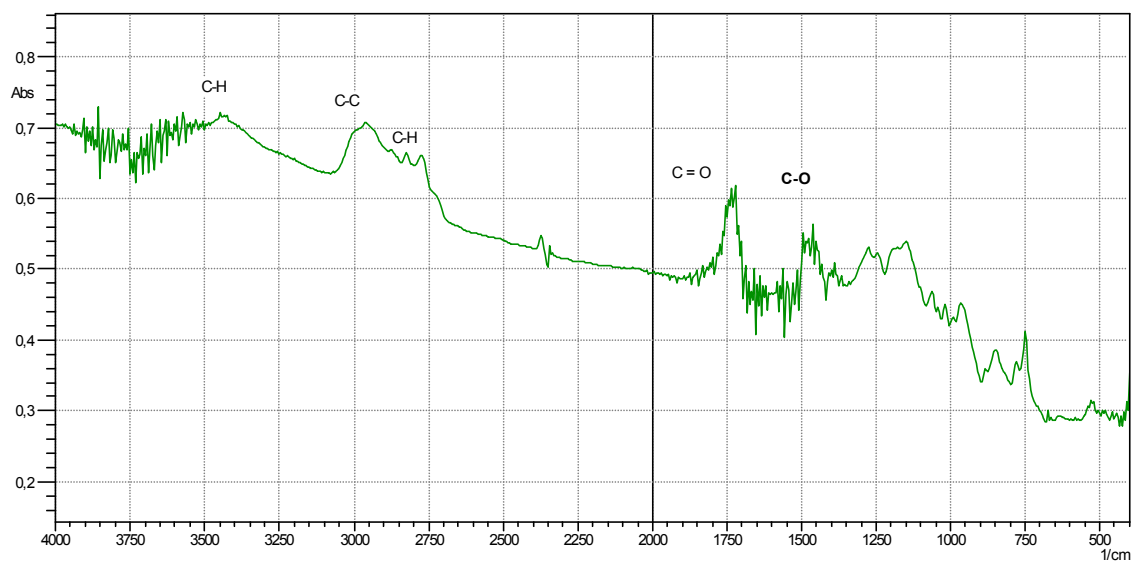


Figure III.11 : Spectre IR de l'eudragit .

III.5 Pré-formulation

III.5.1 Formule de la référence

➤ **Formule qualitative**

La formule qualitative du générique TAREG[®] comprimé pelliculé à 40mg a été inspiré de celle de la spécialité de référence TAREG[®] comprimé pelliculé à 40mg (laboratoire NOVARTIS) étudié dans le Vidal [34].

Le tableau II.1. Suivant résume les constituants de la formule de TAREG comprimé pelliculé à 40mg valsartan ainsi que leurs rôles :

Tableau III.5 : Formule qualitative du produit TAREG[®] comprimé pelliculé à 40mg valsartan.

Constituants	Rôle
Valsartan	Principe actif
Cellulose microcristalline	Diluant, désintégrant
Silice colloïdale anhydre	Agent d'écoulement
Crospovidone	Désintégrant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant

➤ **Formule quantitative**

Les normes bibliographiques d'utilisation des excipients, entrant dans la formulation de la référence (TAREG comprimé à 40mg valsartan), ont été définies selon le rôle de chacun d'eux dans la formule ; à partir du hand book of pharmaceutical excipients, et décrite par les données du tableau III.6.suivant :

Tableau III.6 : domaines d'utilisation des excipients de TAREG® 40mg

Matières premières (excipients)	Rôle	Teneurs
Silice colloïdale anhydre	Agent d'écoulement	0.1-0.5%
Cellulose microcristalline	Diluant désintégrant	20-90%
Crospovidone	Désintégrant	5-15%
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	0.25-5%

III.5.2 Optimisation de la formule

L'objectif de cette formulation est de trouver une formule quantitative stable du générique

Pour cela, différents essais de formulation ont été réalisés, ou on a suivi les procédures suivantes:

On a d'abord pesé les différentes quantités des réactifs à l'aide d'une balance électronique, et mélangé et broyé on utilisant un mortier et un pilon, puis on a repesé on divisant le mélange obtenu on masse bien déterminé (la masse du cp), qui sont ensuite comprimé à l'aide d'une compresseuse hydraulique manuelle 15 ton 'Specac', et séché dans une étuve pendant 2 h.

On a d'abord pesé les différentes masses puis on les a mélangé et broyé

III.5.2.1 Les différents essais effectués

- a. **Essai 1 (F1) : pour un Cp=0.2 g, 1tonnes, temps de compression=10 min.**

Tableau III.7 : Les composants des cps de la formulation 1.

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	40	20

HPMC	80	40
Amidon	60	30
PEG 6000	17	8.5
Talc	1	0.5
Stéarate de Mg	2	1

b. Essai 2 (F2) : pour un Cp=0.3g, 1 tonnes, temps de compression=10min

Tableau III.8 : Les composants des cps de la formulation 2

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	40	13.33
HPMC	120	40
Amidon	105	35
PEG 6000	28.5	9.5
Talc	1.5	0.5
Stéarate de Mg	5.01	1.67

c. Essai 3 (F3) : pour un Cp=0.2g 1 tonnes, temps de compression=10min

Tableau III.9 : Les composants des cps de la formulation 3

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	40	20
Cellulose microcristalline	80	40
Amidon	60	30
PEG 6000	17	8.5
Talc	1	0.5
Stéarate de Mg	2	1

d. Essai 4 (F4) : pour un cp=0.3g, 1 tonnes, temps de compression=10min

Tableau III.10 : Les composants des cps de la formulation 4

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	40	13.33
Cellulose microcristalline	120	40
Amidon	105	35
PEG 6000	28.5	9.5
Talc	1.5	0.5
Stéarate de Mg	5.01	1.67

e. Essai 5 (F5) : Pour un Cp=0.17g, 1 tonnes, temps de compression=5min

Tableau III.11 : Les composants des cps de la formulation 5

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	40	23.53
HPMC	62	36.47
Amidon	51	30
PEG 6000	14.45	8.5
Talc	8.5	0.5
Stéarate de Mg	1.7	1

f. Essai 6 (F6) : Pour un Cp=0.17g, 1 tonnes, temps de compression=5min

Tableau III.12 : Les composants des cps de la formulation 6

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	40	23.53
Cellulose microcristalline	62	36.47
Amidon	51	30
PEG 6000	14.45	8.5
Talc	8.5	0.5
Stéarate de Mg	1.7	1

g. Essai 7 (F7) : Pour un Cp=0.17g 1 tonnes, temps de compression=5min

Tableau III.13 : Les composants des cps de la formulation 7

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	40	23.53
HPMC	31	18.23
Cellulose microcristalline	31	18.23
Amidon	51	30
PEG 6000	14.45	8.5
Talc	8.5	0.5
Stéarate de Mg	1.7	1

III.5.2.2 Les différents essais effectués sur le pelliculage :

L'objectif est de trouver la meilleure formule de pelliculage des comprimés préparés.

Pour cela des différents essais de pelliculages ont été réalisés, ou on a suivi les procédures suivantes:

On a d'abord pesé les différentes quantités des produits de pelliculages à l'aide d'une balance électronique, et mélangé et broyé on utilisant un mortier et un pilon puis on a dilué avec de l'éthanol, et séché dans une étuve pendant 24 h.

a. Essai 8 (F8) : 1^{er} pelliculage

Tableau III.14 : Les composants du 1^{er} pelliculage

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Eudragit	0.1913	45
HPMC	0.0638	15
PEG 6000	0.0638	15
Glycérol	0.0638 (v=0.05)	15
Dioxyde de titane	0.034	8
Fer oxyde rouge	0.0021	0.5

Fructose	0.0043	1
Arome d'orange	0.0021	0.5

On dilue dans un volume V= 2.4 ml d'éthanol.

b. Essai 9 (F9) : 2^{ème} pelliculage

Tableau III.15 : Les composants du 2^{ème} pelliculage

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Eudragit	0.1913	45
HPMC	0.0638	15
PEG 6000	0.0425	10
Glycérol	0.085 (v=0.07ml)	20
Dioxyde de titane	0.034	8
Fer oxyde rouge	0.0021	0.5
Fructose	0.0043	1
Arome d'orange	0.0021	0.5

On dilue dans un volume V= 1.2 ml d'éthanol.

a. Essai 10 (F10) : 3^{ème} pelliculage

Tableau III.16 : Les composants du 3^{ème} pelliculage

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Eudragit	0.1913	45
HPMC	0.0638	15
PEG 6000	0.085	20
Glycérol	0.0425 (v= 0.04ml)	10
Dioxyde de titane	0.034	8
Fer oxyde rouge	0.0021	0.5
Fructose	0.0043	1
Arome d'orange	0.0021	0.5

On dilue dans un volume V= 1.2 ml d'éthanol.

CHAPITRE IV

CHAPITRE IV

Dans ce dernier chapitre nous présenterons tous les résultats obtenus (dessiccation, délitement, dissolution, analyse IR, UV, DRX et BET) des différentes formulations réalisées.

IV.1 Caractérisation de la matière première

La bande d'absorption obtenue est représentée sur la figure IV.1 suivante :

➤ Spectre UV-visible de valsartan à pH 6.8

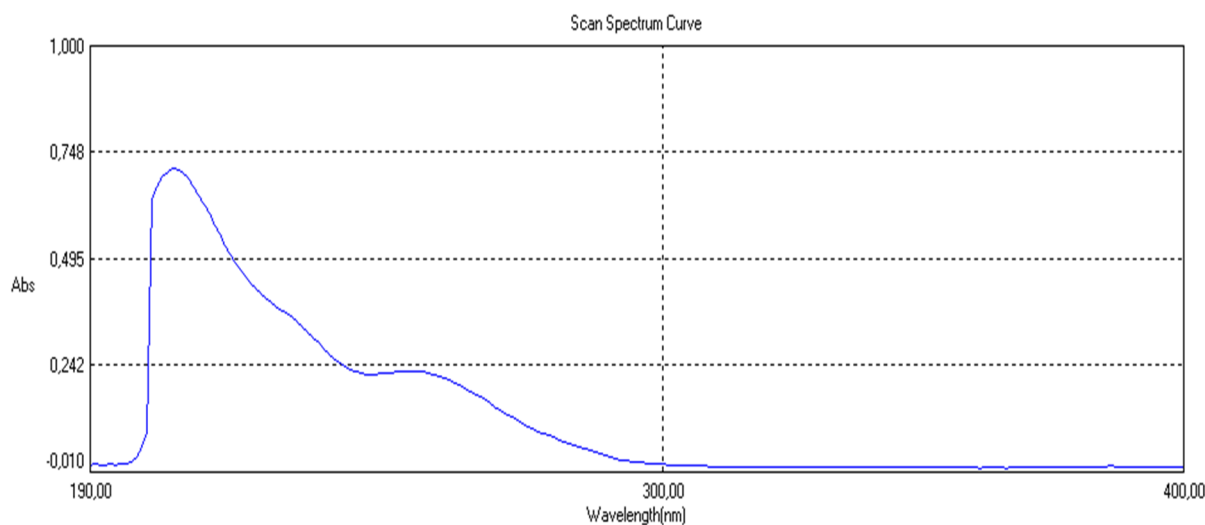


Figure IV.1 : Spectre UV-visible de valsartan à pH 6.8.

➤ Courbe d'étalonnage (pH tampon 6.8)

On mesure les absorbances des étalons préparés auparavant à la longueur d'onde maximale $\lambda_{\max} = 206\text{nm}$, les valeurs obtenues sont les suivantes :

Tableau IV.1: les concentrations et les absorbances correspondante dans le tampon à pH=6,8.

C (mg/l)	1	3	5	7	8	10	15	20	30	40
Abs (nm)	0.102	0.250	0.494	0.730	0.776	1.032	1.335	1.662	2.004	2.141

En portant les absorbances en abscisses et les concentrations en coordonnées, on trace la courbe $Abs = f(C)$ dite courbe d'étalonnage.

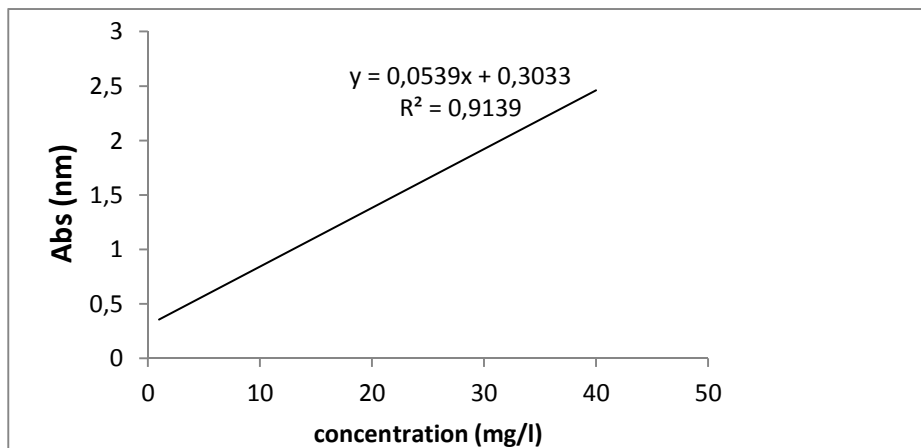


Figure IV.2 : Courbe d'étalonnage du Valsartan dans le pH=6.8

➤ **Spectre UV-visible de valsartan à pH 1.2**

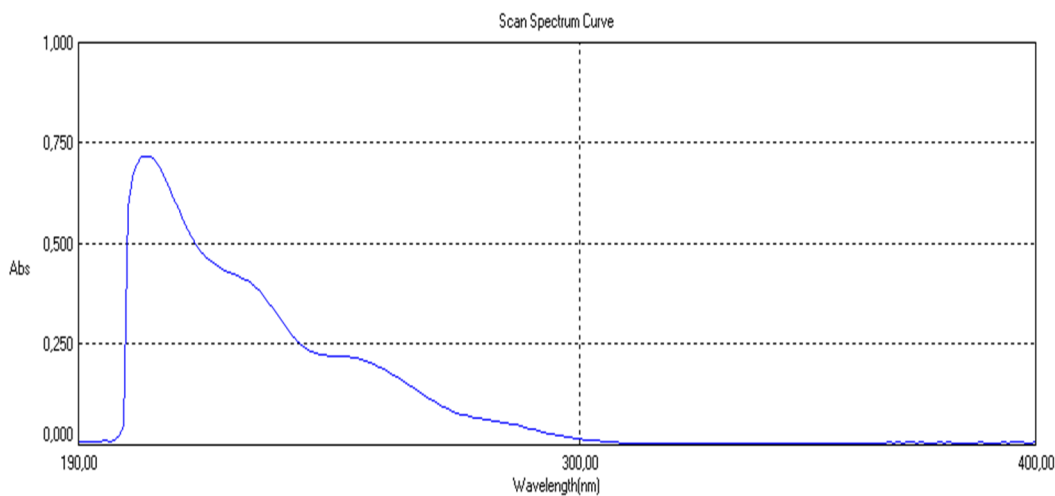


Figure IV.3 : Spectre UV-visible de valsartan à pH 1.2

➤ **Courbe d'étalonnage de valsartan à pH 1.2**

A. **Tableau IV.2** : les concentrations et les absorbances correspondante dans le tampon à pH=1,2.

C (mg/l)	1	3	5	7	8
Abs (nm)	0.083	0.269	0.434	0.627	0.717

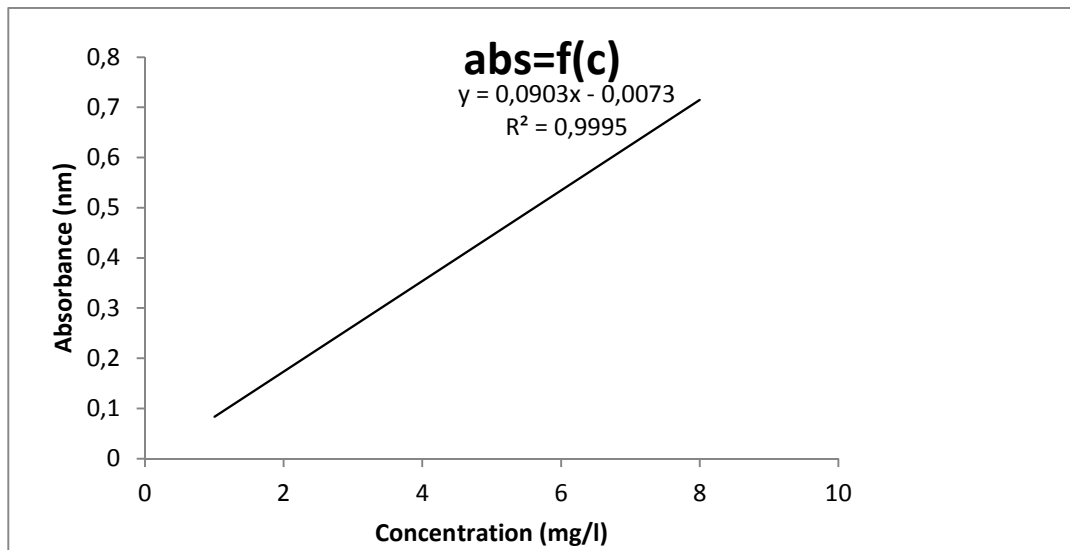


Figure IV.4: Courbe d'étalonnage du Valsartan dans le pH=1.2

IV.2 Taux d'humidité par dessiccation

Le taux de dessiccation a été calculé pour mettre en évidence les pertes en masses après séchage à une température de 105°C pendant 2h en utilisant la relation suivante :

Les pertes en masse = masse du cp avant séchage – masse du cp après séchage

Le taux de dessiccation = (les pertes en masses* 100) / la masse de cp avant séchage

Les résultats ont été regroupés et présentés dans le tableau suivant :

Tableau IV.3. Résultats de calcul des taux de dessiccation

N° Cp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Moy
F(1)	2.35	1.1	1.05	0.9	0.6	1.05	1.0	1.55	/	/	1.036
F(2)	5.65	5.85	5.45	5.3	4.9	5.5	5.5	5.65	/	/	5.48
F(3)	6.33	6.77	6.5	6.4	6.67	6.44	6.3	6.54	6.84	/	6.53
F(5)	1.12	1.24	0.94	1.88	1.06	1	1.82	1.18	1.65	/	1.32
F(6)	2.06	2.82	2.53	2.88	2.65	2.71	2.47	3.06	2.24	/	2.6
F(7)	1.88	2.18	1.82	2.18	2.47	1.76	2.12	1.76	2.12	2.52	2.08

-Discussions :

Il a été observé que le taux de dessiccation pour les formulations contenant l'HPMC augmente avec l'importance de la masse, due à l'humidité contenue dans des proportions plus élevées en amidon ajouté aux formulations.

Et pour les mêmes masses le taux de dessiccation est plus important dans le cas des formules contenant de la cellulose que dans le cas des formules contenant de l'HPMC ce

qui est dû à la structure de la cellulose qui facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé [31,35].

IV.3 Test de délitement

Les temps de délitement calculés sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV.4: temps de délitements des comprimées de formulation et du princeps

Formulation	Temps de délitement (min)
Tareg	0.5
F6	>60
F7	>60
F8 (HPMC)	>60
F9 (HPMC+cellulose)	>60
F10 (HPMC+cellulose)	>60

- Discussion

On remarque que tous les temps de délitement des comprimés sont élevés et supérieurs à celui du princeps (0.5min). Le temps de délitement le plus conforme est dans la norme ≤ 60 min pour les cps pelliculé, alors ils ne repondent pas à la norme [47].

IV.4 Test de dissolution :

-Résultats de dissolution

Ces profils nous serviront à comparer la dissolution des comprimés des formulations des différents pelliculages avec différents excipients HPMC, Cellulose, HPMC + Cellulose, dans le même milieu de dissolution pH = 6,8.

1^{er} pelliculage

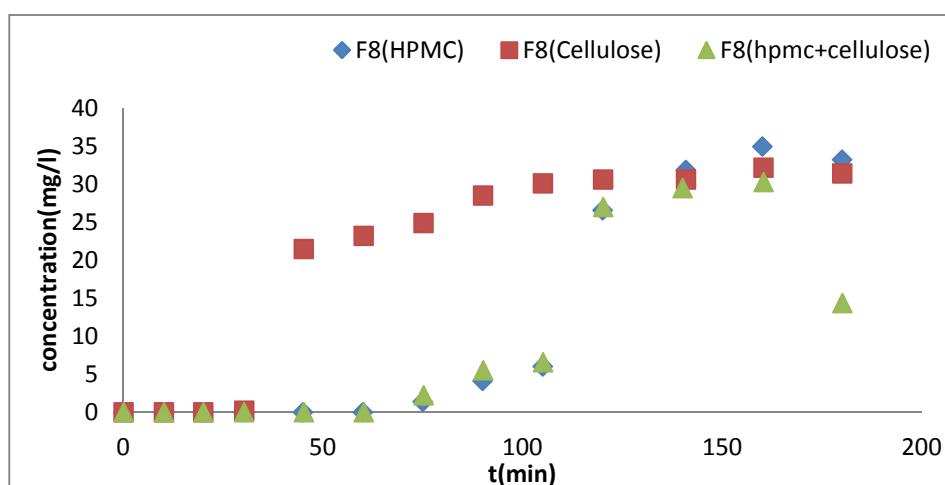


Figure IV.5: Profils de dissolution des formulations du 1^{er} pelliculage en milieu pH 6,8.

- Discussion :

En étudiant les profils de dissolution des trois formulations, nous remarquons que la quantité de PA libérée varie en fonction du temps selon une fonction non linéaire.

On distingue sur la figure trois zones bien distinctes :

- **F8 (HPMC)**

1^{er} zone de 0 à 105 min où l'on remarque une lente libération du PA, cela est dû au phénomène de transport et à la tortuosité de la matrice.

2^{ème} zone de 105 à 140 min où l'on a une libération du PA probablement par diffusion de ce dernier.

3^{ème} zone de 140 à 160 min où la libération du PA atteint sa valeur maximale qui est de 34.93mg/l, puis on remarque une diminution de la concentration qui est dû au phénomène de polymorphisme.

- **F8 (cellulose)**

1^{er} zone de 0 à 50 min où l'on ne remarque aucune libération du PA, due à un ralentissement de la cinétique par un phénomène de transport plus complexe dans la matrice.

2^{ème} zone de 30 à 45 min où l'on a une libération du PA contrôlée probablement par diffusion.

3^{ème} zone de 45 à 160 min où la dissolution du comprimé et la libération du PA atteint sa valeur maximale qui est de 32.15 mg/l, puis une diminution qui est dû au phénomène de polymorphisme.

- **F8 (HPMC+ cellulose)**

Les deux premières zones des courbes cinétiques sont superposables pour les cps formulés avec HPMC seul et avec le mélange de HPMC-cellulose à 50-50%.

3^{ème} zone de 45 à 160 min où la dissolution du comprimé et la libération du PA atteint sa valeur maximale qui est de 30.24mg/l et une diminution qui est dû au phénomène de polymorphisme.

- Comparaison

Il a été observé que la cinétique de libération du PA du comprimé contenant de la cellulose se libère plus rapidement et prolongée par rapport aux autres comprimés de formulations avec HPMC seul et avec le mélange HPMC + CELLULOSE, est ça est dû à

la grande affinité des groupements fonctionnels de la cellulose (OH) vis à vis le solvant que ceux présentés avec l'HPMC et le mélange HPMC+ cellulose [48]

2^{ème} pelliculage

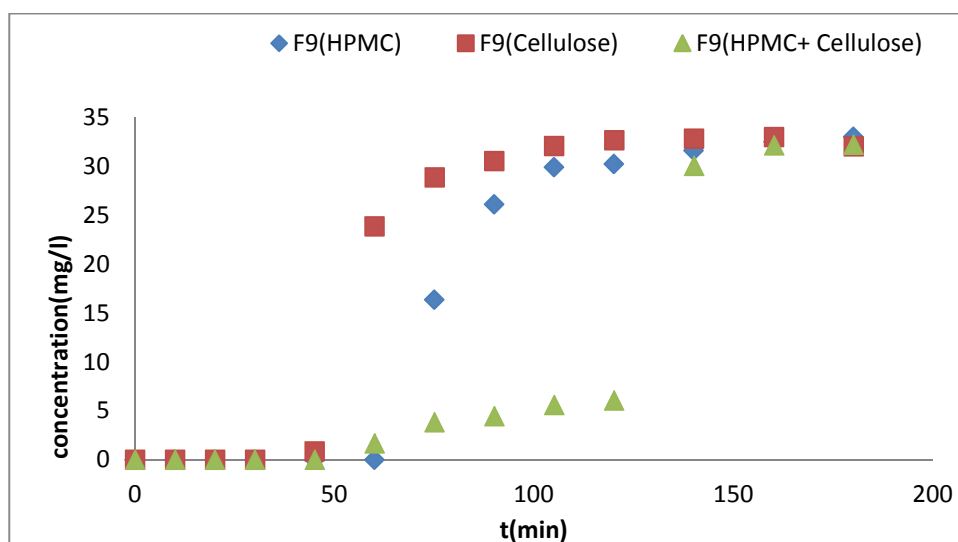


Figure IV.6: Profils de dissolution des formulations du 2^{ème} pelliculage en milieu pH 6,8.

- Discussion

En examinant les profils de dissolution des trois formulations, nous constatons que la quantité de PA libérée varie en fonction du temps selon une fonction non linéaire.

Il apparaît sur la figure trois zones bien distinctes :

- **F9 (HPMC)**

1^{er} zone de 0 à 75 min où on remarque aucune libération du PA ce qui peut être dû au phénomène de transport et à la tortuosité de la matrice.

2^{ème} zone de 75 à 105 min où l'on a une libération du PA probablement par diffusion.

3^{ème} zone de 140 à 160 min où la libération du PA atteint sa valeur maximale qui est de 33.06mg/l, suivie d'une diminution de la concentration due au phénomène de polymorphisme.

- **F9 (cellulose)**

1^{er} zone de 0 à 45 min où aucune libération du PA n'est observée et ce qui est causé par un ralentissement de la cinétique dû à un phénomène de transport plus complexe dans la matrice.

2^{ème} zone de 45 à 75 min où on a une libération du PA contrôlée par diffusion.

3^{ème} zone de 75 à 160 min où la dissolution du comprimé et la libération du PA atteint sa valeur maximale qui est de 33.02 mg/l, suivie d'une dû au phénomène de polymorphisme.

- **F9 (HPMC+ cellulose)**

1^{er} zone de 0 à 120 min où une lente libération du PA est constatable, ce qui est dû probablement au phénomène d'absorption.

2^{ème} zone de 120 à 160 min où l'on a une libération du PA probablement par diffusion.

3^{ème} zone de 160 à 180 min où la libération du PA atteint sa valeur maximale qui est de 32.22mg/l, suivi d'une diminution dû au phénomène de polymorphisme.

- Comparaison

On remarque que la cinétique de libération du PA de comprimé contenant de la cellulose se libère plus rapidement et prolongée par rapport aux autres comprimés de formulations avec HPMC seul et avec le mélange HPMC + CELLULOSE est ça est due la grande affinité des groupements fonctionnels de la cellulose (OH) vis à vis du solvant que ceux présentés avec l'HPMC et le mélange HPMC+ cellulose [48].

3^{ème} Pelliculage

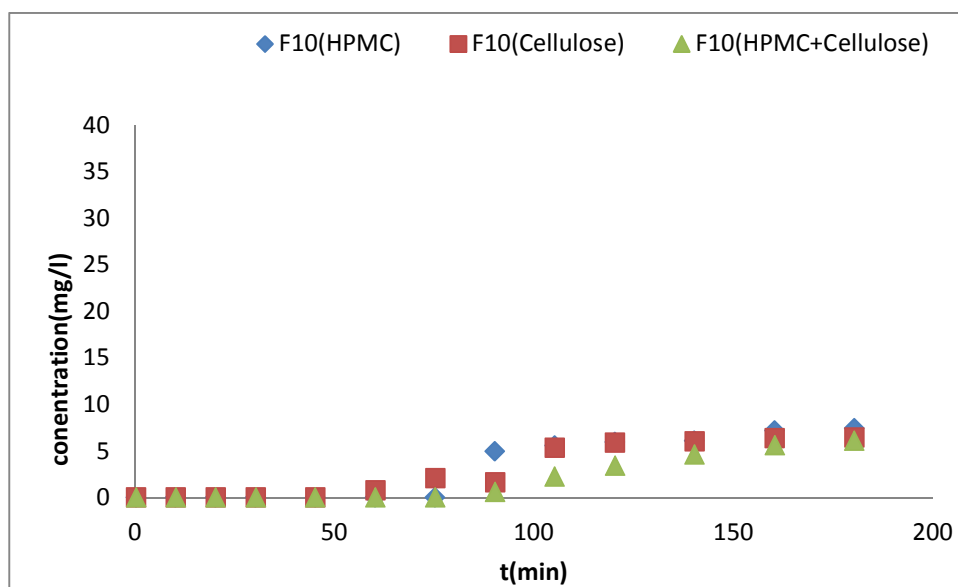


Figure IV.7: Profils de dissolution des formulations du 3^{ème} pelliculage en milieu pH 6,8.

- Discussion

En examinant les profils de dissolution des trois formulations, nous constatons, également, une variation non linéaire de la quantité de PA libérée en fonction du temps.

Nous pouvons conclure que les comprimés se dissolvent difficilement et le taux maximal de dissolution reste très faible. En outre, ce type de formulation a besoin d'un temps supérieur à 3 h pour qu'il puisse se libérer, ce qui peut être la conséquence de la présence

du PEG 6000 en grand pourcentage, un élément à structure cristalline ralentisseur de la dissolution [49]

Formulation contenant HPMC avec différents pelliculage

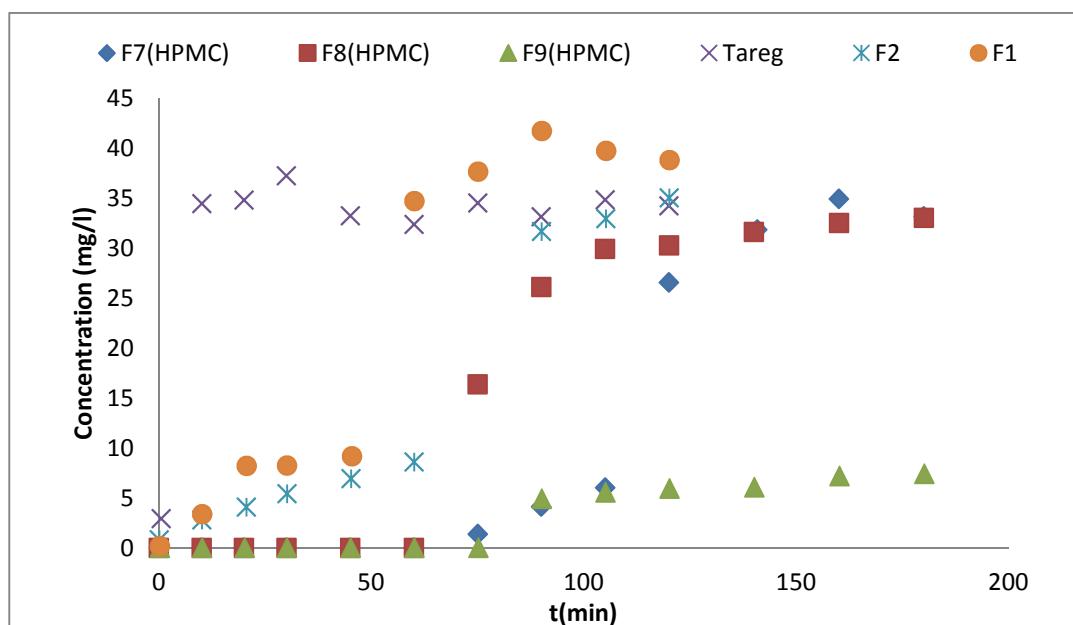


Figure IV.8 : Profils de dissolution des formulations contenant de l'HPMC à différents pelliculages en milieu pH 6,8 et celui de la référence.

- Discussion

En examinant les profils de dissolution des comprimés contenant de l'HPMC à différents pelliculages, nous remarquons que la quantité de PA libérée augmente en fonction du temps selon une fonction non linéaire.

On remarque que la cinétique de libération du PA de la formulation de 2^{ème} pelliculage est plus rapide que celle du 1^{er} pelliculage. Cependant, la concentration maximale est atteinte par le 1^{er} pelliculage en un temps plus court. Alors que dans le cas du 3^{ème} pelliculage la libération reste très faible ce qui est, comme précédemment, la conséquence de la composition du pelliculage contenant du PEG 6000.

Formulation contenant Cellulose avec différents pelliculage

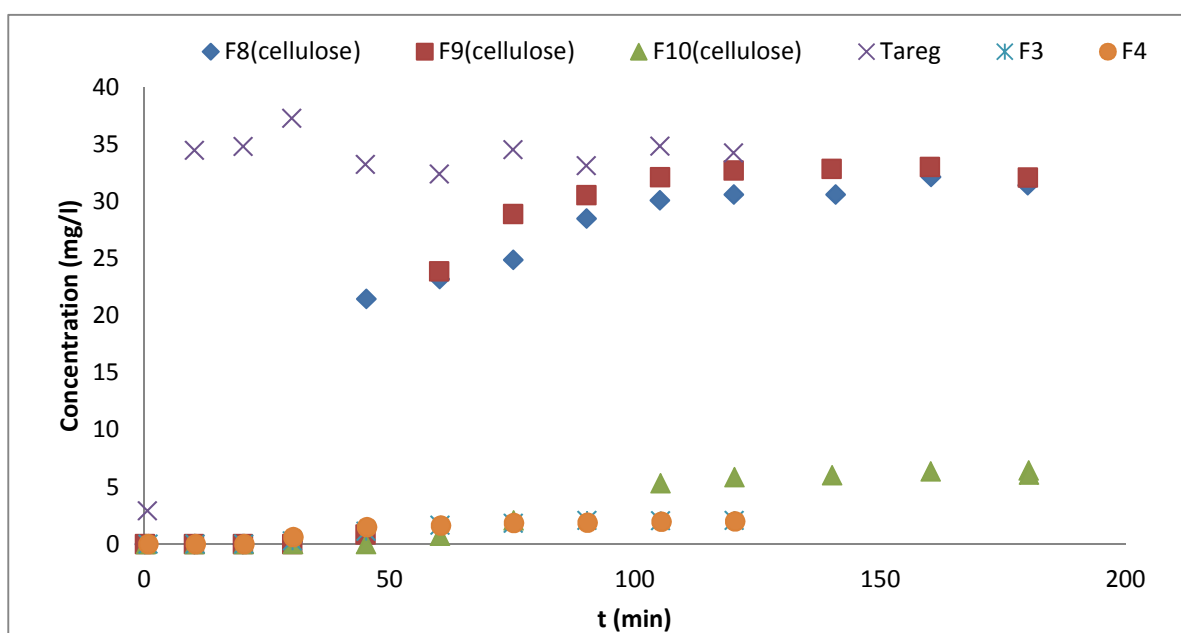


Figure IV.9: Profils de dissolution des formulations contenant de la Cellulose à différents pelliculages en milieu pH 6,8 et celui de la référence.

- Discussion

Les profils de dissolution des comprimés contenant de la cellulose à différents pelliculages ont été présentés sur la figure III.5. Nous remarquons une variation de la quantité de PA libérée en fonction du temps selon une fonction non linéaire.

Il est à noter aussi que la cinétique de libération du PA de la formulation de 1^{er} pelliculage est plus rapide que celle du 2^{ème} pelliculage. Cependant, la concentration maximale est atteinte par le 2^{ème}. Alors que dans le cas du 3^{ème} pelliculage la libération est très faible du fait de la composition du pelliculage.

Formulation contenant HPMC +Cellulose avec différents pelliculage

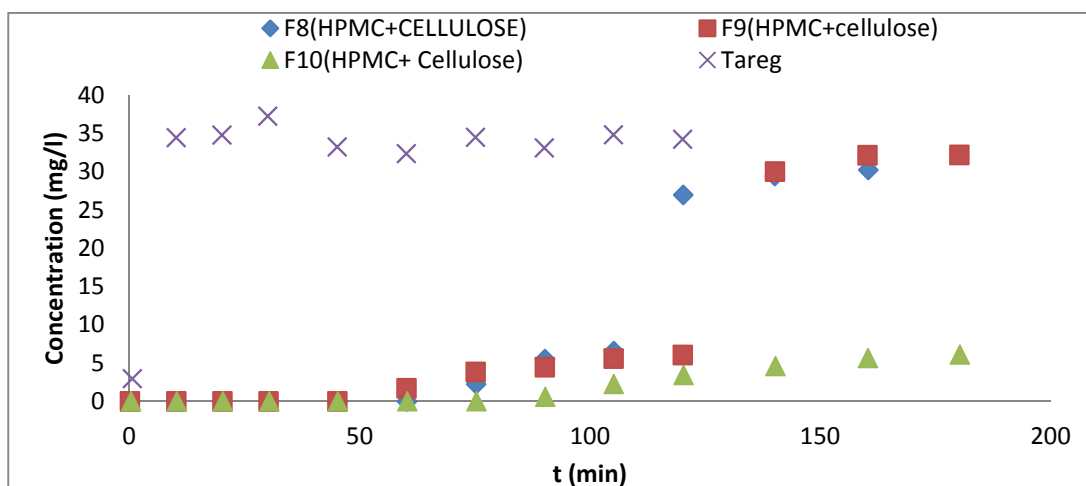


Figure IV.10: Profils de dissolution de la formulation contenant de l' HPMC + Cellulose à différents pelliculages en milieu pH 6,8 et celui de la référence.

-Discussion

Pareil que les résultats précédents, l'analyse des profils de dissolution des comprimés contenant de la HPMC+ cellulose à différents pelliculages montre que la quantité de PA libérée varie en fonction du temps selon une fonction non linéaire.

Les résultats montrent que la cinétique de libération du PA de la formulation de 1^{er} pelliculage est plus rapide que celle du 2^{ème} pelliculage, or que la concentration maximale est atteinte par le 2^{ème} pelliculage. Par contre, dans le cas du 3^{ème} pelliculage la libération est plus lente à cause de la composition du pelliculage.

IV.5 Modèles cinétiques de libération du Valsartan

La modélisation est faite à la base des équations des modèles mathématiques qui reproduisent au mieux les profils de la courbe cinétique C (mg/l). Les équations des trois modèles retenus sont : ordre 1, Higuchi et Weibull [49]. Ces modèles permettent de reproduire les résultats en s'appuyant sur les équations linéarisées et les constantes cinétiques k déduites respectivement des trois modèles.

1. Modèle d'Higuchi modifié ou loi puissance :

$$M_t / M_{\infty} = K_1 \cdot t^n$$

2. Modèle de *Wagner* :

$$M_t / M_{\infty} = 1 - e^{-kt}$$

3. Modèle de Weibull :

$$M_t / M_\infty = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$$

-Comprimés nu

- **F2**

Tableau IV.5: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=0.0035$	$\text{Ln}(100-Q) = -0,0035x + 4,5717$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K=7,9847$	$Q=7,9847x - 21,959$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\text{Ln}(100-Q) = x$ $x = -\sqrt{(t-t_0)/t_c}$	$t_0=0.17 \text{ min}$ $t_d = 77.73 \text{ min}$	$\text{Ln}(100-Q) = 2,2761x + 5,373$

-Discussion

Le modèle d'ordre 1 est le plus adapté ($R^2=0.95$) dans notre cas et est celui qui donne les résultats les plus satisfaisants. Il s'applique au mieux à la cinétique de libération du valsartan pour la formulation F2, dans le milieu physiologique pH=6,8 [50,51,52].

- **F1**

Tableau IV.6: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
--------	----------------------------	-----------------------	---------------------

Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=-0,0384$	$\text{Ln}(100-Q)= -0,0384x + 5,0989$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K=11,663$	$Q=11,663x - 24,796$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\text{Ln}(100-Q)= x$ $x = -\sqrt{(t - t_0)/t_D}$	$t_0=0.3 \text{ min}$ $t_d = 77.67 \text{ min}$	$\text{Ln}(100-Q) = 2,3296x + 5,4261$

- Discussion

Dans ce cas de figure, le modèle de Higuchi ($R^2=0.83$) reproduit d'une manière satisfaisante les données obtenues. Il s'applique le mieux à la cinétique de libération du valsartan pour la formulation F1, dans le milieu physiologique pH=6,8 [50,51 ,52].

Sachant que Pour $n=0.5$; généralement la dissolution de la matrice polymérique (HPMC) due à la relaxation de la chaîne de polymère (HPMC) et le transport anormal (non Fickien) se rapporte à l'addition de la diffusion et le dégagement du médicament contrôlé par dissolution [2].

- **F4**

Tableau IV.7: Paramètres des modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=0.051$	$\text{Ln}(100-Q)= -0,051x + 5,7293$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K= 0.051$	$Q=-0,051x + 5,7293$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\text{Ln}(100-Q)= x$ $x = -\sqrt{(t - t_0)/t_D}$	$t_0=0.83 \text{ min}$ $t_d = 41.19 \text{ min}$	$\text{Ln}(100-Q) = 4,7664x + 8,1888$

- Discussion

Les résultats montrent, que le modèle d'ordre 1 ($R^2=0.97$) est adapté à ce cas précis et reproduit correctement les données obtenues. Il s'applique de plus au mieux à la cinétique de libération du valsartan, pour la formulation F4, dans le milieu physiologique pH=6,8 [50,51 ,52].

- **F3**

Tableau IV.8: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=0.0458$	$\text{Ln}(100-Q)= -0,0458x + 5,7259$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K=21.28$	$Q = 21,28x - 95,212$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\text{Ln}(100-Q) = x$ $x = -\sqrt{(t-t_0)/t_c}$	$t_0=0.73 \text{ min}$ $t_d=50.48 \text{ min}$	$\text{Ln}(100-Q) = 3,8038x + 7,1876$

-Discussion

A partir des courbes, nous constatons que le modèle d'ordre 1 ($R^2=0.98$) est le plus adapté, donne des résultats satisfaisants et s'applique le plus à la cinétique de libération du valsartan pour la formulation, dans le milieu physiologique pH=6.8 [50,51 ,52].

1^{er} pelliculage (F8)

- **F8 (HPMC)**

Tableau IV.9: Paramètres des modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=-0,0128$	$\text{Ln}(100-Q) = -0,0128x + 5,0329$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K=27,834$	$Q= 27,834x - 246,28$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\text{Ln}(100-Q) = x$ $x = -\sqrt{(t - t_0)/t_D}$	$t_0 = 0.05 \text{ min}$ $t_d = 116.77 \text{ min}$	$\text{Ln}(100-Q) = 6,222x + 9,56$

-Discussion

Le modèle de Higuchi ($R^2=0.9$) reproduit de manière satisfaisante les points expérimentaux, et s'applique le plus à la cinétique de libération du valsartan pour la formulation F8 (HPMC), dans le milieu physiologique pH=6.8.

Sachant que Pour $n=0.5$; généralement la dissolution de la matrice polymérique (HPMC) due à la relaxation de la chaîne de polymère (HPMC) et le transport anormal (non Fickien) se rapporte à l'addition de la diffusion et le dégagement du médicament contrôlé par dissolution [2].

- **F8 (Cellulose)**

Tableau IV.10: Paramètres des modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=0.0279$	$\text{Ln}(100-Q) = -0,0279x + 5,0844$

Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K=5.8373$	$Q=$ $5.8373x - 28,909$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\ln(100-Q)=x$ $x = -\sqrt{(t-t_0)/t}$	$t_0=0.08$ min $t_d = 44.43$ min	$\ln(100-Q) = 3,0821x$ $+ 6,8421$

- Discussion

Le modèle de Weibull ($R^2=0.96$) est plus adapté dans ce cas et reproduit correctement nos résultats. Il s'applique le mieux à la cinétique de libération du valsartan pour le cp F8 (cellulose), dans le milieu physiologique pH=6.8 [50,51,52].

- **F8 (HPMC+ Cellulose).**

Tableau IV.11: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\ln(100-Q) = -kt$	$K= -0,0193$	$\ln(100-Q)= -0,0193x$ $+ 5,2491$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K= 24,265$	$Q= 24,265x - 200,71$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\ln(100-Q)=x$ $x = -\sqrt{(t-t_0)/t}$	$t_0=0.13$ min $t_d = 114,42$ min	$\ln(100-Q) = 9,3057x$ $+ 12,089$

Discussion

Le modèle de Higuchi ($R^2=0.86$) reproduit de manière satisfaisante les points expérimentaux, et s'applique le plus à la cinétique de libération du valsartan pour la formulation F8 (HPMC+cellulose), dans le milieu physiologique pH=6.8.

Sachant que Pour $n=0.5$; généralement la dissolution de la matrice polymérique (HPMC) due à la relaxation de la chaîne de polymère (HPMC) et le transport anormal (non Fickien) se rapporte à l'addition de la diffusion et le dégagement du médicament contrôlé par dissolution [2].

2^{ème} pelliculage

- **F9 (HPMC)**

Tableau IV.12: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=0.0397$	$\text{Ln} (100-Q) = -0,0397x + 6,8011$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K=0.0051$	$Q= 0,0051x + 3,8059$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\text{Ln} (100-Q)= x$ $x = -\sqrt{(t - t_0)/t_D}$	$t_0=0.02 \text{ min}$ $t_d = 81,97\text{min}$	$\text{Ln} (1000-Q)= 7,3766x + 10,881$

- Discussion

Encore une fois le modèle Weibull, donne des résultats satisfaisants ($R^2=0.98$), et s'applique le plus à la cinétique de libération de valsartan pour le cp F9 (HPMC), dans le milieu physiologique $\text{pH}=6.8$ [50,51 ,52].

- **F9 (Cellulose)**

Tableau IV.13: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
--------	----------------------------	-----------------------	---------------------

Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=0.0521$	$\text{Ln} (100-Q) = -0,0521x + 6,5032$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K=12.918$	$Q= 12,918x - 50,525$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\text{Ln} (100-Q)= x$ $x = -\sqrt{(t-t_0)/t_D}$	$t_0=0.07$ min $t_d = 58.13$ min	$\text{Ln} (1000-Q)= 6,8635x + 10,169$

- Discussion

Dans ce cas de figure, les résultats obtenus montrent que modèle d'ordre 1 ($R^2=0.98$) est très adapté, et s'applique le mieux à la cinétique de libération du Valsartan pour le cp du F9 (cellulose), dans le milieu physiologique pH=6.8 [50,51 ,52].

- **F9 (HPMC + Cellulose)**

Tableau IV.14: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K= -0,045$	$\text{Ln} (100-Q) = -0,045x + 7,8627$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K= 17,131$	$Q= 17,131x - 134,63$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\text{Ln} (100-Q)= x$ $x = -\sqrt{(t-t_0)/t_D}$	$t_0=0.117$ min $t_d = 132.05$ min	$\text{Ln} (1000-Q) = 9,4375x + 11,419$

-Discussion

Dans ce cas de figure, le modèle de Higuchi ($R^2=0.78$) reproduit d'une manière satisfaisante les données obtenues. Il s'applique le mieux à la cinétique de libération du valsartan pour la formulation F9 (HPMC +Cellulose), dans le milieu physiologique pH=6,8 [50,51 ,52].

Sachant que Pour $n=0.5$; généralement la dissolution de la matrice polymérique (HPMC) due à la relaxation de la chaîne de polymère (HPMC) et le transport anormal (non Fickien) se rapporte à l'addition de la diffusion et le dégagement du médicament contrôlé par dissolution [2].

3^{ème} pelliculage

- **F 10(HPMC)**

Tableau IV.15: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=0.0336$	$\text{Ln} (100-Q) = -0,0336x + 6,9193$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K=0.0852$	$Q= 0,0852x - 0,1408$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\text{Ln} (100-Q)= x$ $x = -\sqrt{(t - t_0)/t_D}$	$t_0=0.28 \text{ min}$ $t_d = 89.48 \text{ min}$	$\text{Ln} (100-Q) = 6,7498x + 10,64$

-Discussion

Les résultats montrent que le modèle de Higuchi ($R^2=0.96$) reproduit correctement nos résultats et s'applique le plus à la cinétique de libération du valsartan pour la formulation F10 (HPMC), dans le milieu physiologique pH=6.8 [50,51 ,52].

Sachant que Pour $0.45 < n < 0.89$; généralement la dissolution de la matrice polymérique (HPMC) due à la relaxation de la chaîne de polymère (HPMC) et le transport

anormal (non Fickien) se rapporte à l'addition de la diffusion et le dégagement du médicament contrôlé par dissolution [2].

- **F10(Cellulose)**

Tableau IV.16: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=0.0366$	$\text{Ln} (100-Q) = -0,0366x + 6,6324$
Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K=0.1674$	$Q= 0,1674x - 1,0855$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\text{Ln} (100-Q)= x$ $x = -\sqrt{(t - t_0)/t \ t}$	$t_0=0.33 \text{ min}$ $t_d = 93,5\text{min}$	$\text{Ln}(1000-Q)= 6,7556x + 9,8039$

-Discussion

Les résultats montrent que le meilleur modèle est celui de l'ordre1 ($R^2=0.96$) qui s'applique le plus à la cinétique de libération du valsartan pour la formulation F10 (cellulose), dans le milieu physiologique pH=6.8 [50,51 ,52].

- **F10 (HPMC +Cellulose)**

Tableau IV.17: Paramètres des trois modèles cinétiques : ordre 1, Higuchi et weibull répondant à la cinétique de libération de PA.

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée
Ordre 1 : $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	$K=0.0292$	$\text{Ln}(100-Q)= -0,0292x + 7,0914$

Higuchi : $Q=kt^n$	$Q=kx$, tel que $(x=t^{1/2})$	$K=0.227$	$Q=$ $y = 0,227x - 1,9801$
Weibull : $Q = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}$	$\ln(100-Q) = x$ $x = -\sqrt{(t-t_0)/t_D}$	$t_0=0.38$ min $t_d = 127,86$ min	$y = 6,9522x + 10,258$

- Discussion

Les résultats montrent que le meilleur modèle est celui Higuchi ($R^2=0.98$), qui s'applique le plus à la cinétique de libération du valsartan pour la formulation F10 (HPMC+ cellulose), dans le milieu physiologique pH=6.8 [50,51,52].

Sachant que Pour $0.45 < n < 0.89$; généralement la dissolution de la matrice polymérique due à la relaxation de la chaîne de polymère et le transport anormal (non Fickien) se rapporte à l'addition de la diffusion et le dégagement du médicament contrôlé par dissolution [2].

IV.6 Résultats DRX

On s'intéresse à définir la qualité de nos pelliculages par la comparaison des diffractogrammes obtenus.

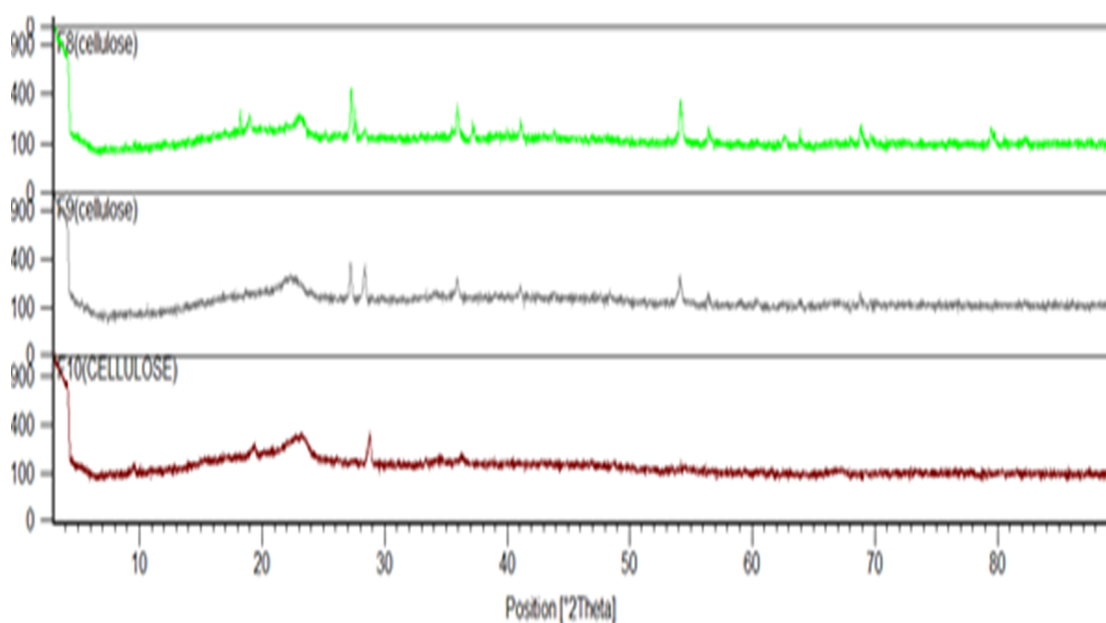


Figure IV.11: Diffractogrammes F8 (cellulose), F9 (cellulose), F10 (cellulose).

- Discussion

En comparant les différents pelliculages, on remarque l'absence de plusieurs pics sur le diffractogramme F10 ce qui peut nous informer que le 3^{ème} pelliculage a vraiment caché le cp.

IV.7 BET

- F9 (HPMC) :

Surface Area = 0.356 m²/g

Pore Volume = 0.001 cc/g

Pore Radius Dv(r) = 20.245 Å

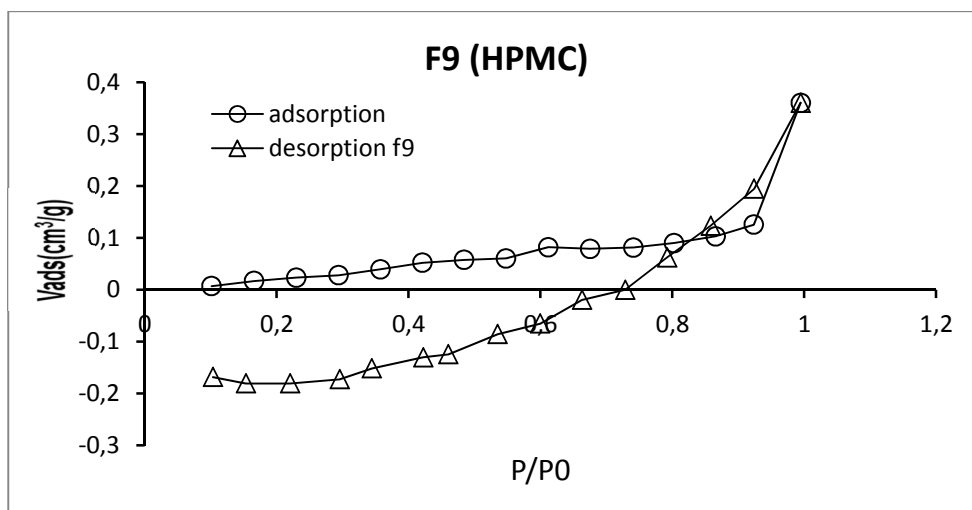


Figure IV.12: Isotherme d'adsorption BET de la formulation F9.

- Discussion

L'isotherme d'adsorption est de type S, cette classe favorise les interactions faibles de type de Van Der Waals correspondant à une physisorption. La désorption suit pratiquement le même type de processus cinétique que l'adsorption (de type S), mais avec une pente plus inclinée plus importante qui montre l'existence d'une porosité avec une forme particulière des pores. On remarque aussi que les deux courbes présentent un fort d'hystérésis ou d'hystérèse (écart qui résulte de condensation de couches) avec un croisement à la valeur entre 0.8 et 0.86 en pression relative [53, 54].

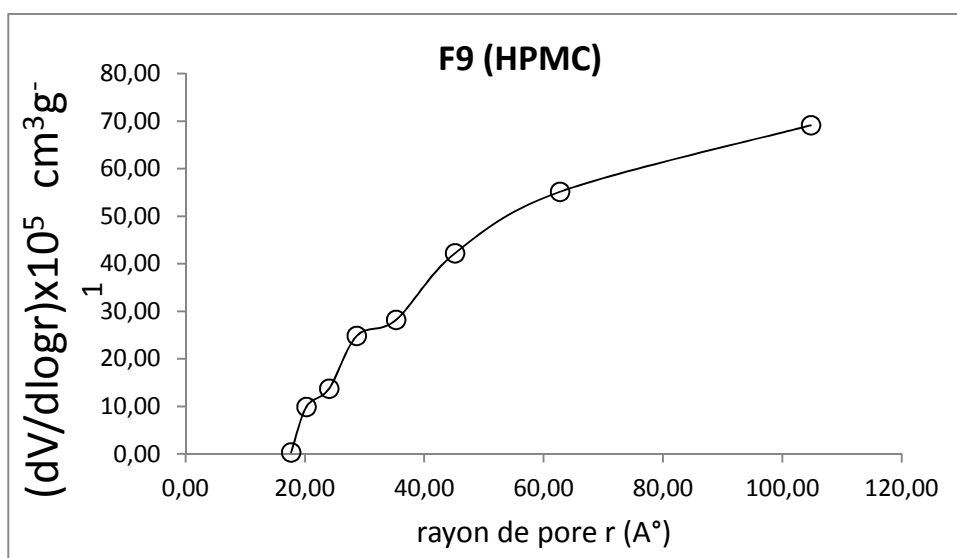


Figure IV.13 : Variation de la différentielle du volume de pores en fonction de rayon de pores de la formulation F9.

- Discussion

La répartition du volume des pores est croissante en fonction de leurs rayons, il existe beaucoup plus de pores de rayon très important de l'ordre de 100Å°.

- F10 (HPMC) :

Surface Area = 0.000 m²/g

Pore Volume = 0.000 cc/g

Pore Radius Dv(r) = 15.440 Å

- Discussion

Les tailles des pores sont très faibles et inaccessibles aux molécules du gaz azote utilisé par cette méthode, donc on peut dire qu'elles sont négligeables.

On remarque une absence de pores ou une porosité très faible dans le pelliculage correspondant à la formulation F10. Ce qu'explique la mauvaise libération du PA dans le cas de 3^{ème} pelliculage.

CONCLUSION

CONCLUSION

GÉNÉRALE

GÉNÉRALE

Conclusion générale

L'objectif initial de notre travail expérimental est d'étudier la libération du valsartan avec différents pourcentages d'excipient : HPMC, cellulose, HPMC + cellulose, et dans différents pelliculages destinés à une formulation à libération modifiée.

Après étude de la cinétique de libération, en fonction des différents paramètres physico-chimiques, nous résumons ci-après l'essentiel des résultats trouvés:

- La cinétique de libération de valsartan dépend de :

➤ La masse du comprimé :

Lors de l'augmentation de la masse, la cinétique de libération du PA diminue (la libération du cp 0.3g est plus lente par rapport à celle de 0.2g).

➤ La nature des composants dans la formulation des comprimés :

La cinétique de libération du PA du comprimé contenant de la cellulose est plus rapide par rapport aux autres comprimés de formulations avec HPMC seul et avec le mélange HPMC + CELLULOSE. Ceci est dû à la grande affinité des groupements fonctionnels de la cellulose (OH) vis-à-vis du milieu physiologique plus solubilisé par ce dernier. Par contre HPMC forme un gel qui retient beaucoup plus longtemps le PA.

➤ La nature du pelliculage utilisé :

PEG 6000 est un plastifiant, son augmentation dans la composition du pelliculage, crée un effet retard dû à sa structure semi-cristalline.

La comparaison des profils des cinétiques de libération de principe actif nous a permis de modéliser les résultats selon les modèles d'ordre 1, de type Higuchi, ou Weibull.

Les plus compatibles avec les résultats expérimentaux sont :

➤ ordre 1 pour les formulations contenant de la cellulose seule.

- Higuchi pour les formulations contenant de l'HPMC seul et le mélange HPMC+Cellulose (50-50).

La meilleure Formulation est F8 réalisée avec une matrice contenant 36.47 % de HPMC et enrobé d'un pelliculage préparé avec 15% de PEG 6000.

Enfin, les analyses DRX et le BET nous ont permis de caractériser les structures et les textures des comprimés de valsartan nus et pelliculés, en évaluant leurs porosités et leurs surfaces spécifiques qui dépendent du type de matrice et du pelliculage.

ANNEXES

ANNEXES

ANNEX I

1. Données brutes des dissolutions

Tableau 1: les résultats de dissolution pour les formulations de 1^{er} pelliculage

c(t)	1 ^{ER} PELLICULLAGE F(8)					
T (min)	HPMC		CELLULOSE		HPMC + CELLULOSE	
	c(t)	Q	C(t)	Q	C(t)	Q
0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0,23	1	0	0
45	0	0	21,46	67	0	0
60	0	0	23,2	72	0	0
75	1,38	4	24,89	77	2,23	7
90	4,14	12	28,5	89	5,51	18
105	6,03	17	30,1	94	6,56	22
120	26,57	76	30,6	95	26,98	89
140	31,87	91	30,6	95	29,44	97
160	34,93	100	32,15	100	30,24	100
180	33,19	95	31,41	98	14,34	47

Tableau 2 : les résultats de dissolution pour les formulations de 2^{ème} pelliculage

C(t)	2 ^{ème} pelliculage F(9)					
T (min)	HPMC		CELLULOSE		HPMC + CELLULOSE	
	C(t)	Q		Q		Q
0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0,86	3	0	0
60	0	0	23,87	72	1,69	5
75	16,38	50	28,89	87	3,84	12

90	26,13	79	30,55	93	4,45	14
105	29,92	91	32,11	97	5,6	17
120	30,28	92	32,7	99	6,064	19
140	31,65	96	32,85	99	30,05	93
160	32,54	98	33,02	100	32,166	100
180	33,06	100	32,07	97	32,22	100

Tableau 3 : les résultats de dissolution pour les formulations de 3^{ème} pelliculage

c(t)	3 ^{ème} PELLICULLAGE F(10)					
	HPMC		CELLULOSE		HPMC+CELLULOSE	
	C(t)	Q(%)	C(t)	Q(%)	C(t)	Q(%)
0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0	0
60	0	0	0,75	12	0	0
75	0	0	2,08	32	0	0
90	4,96	66	1,62	25	0,58	10
105	5,56	75	5,34	83	2,25	37
120	5,95	80	5,88	91	3,4	56
140	6,08	82	6,03	93	4,6	75
160	7,19	97	6,36	99	5,62	92
180	7,42	100	6,45	100	6,1	100

ANNEXE II

1. Données correspondantes aux modèles cinétiques de libération du PA

• F1

Tableau 1.1 résumant les valeurs obtenu après calcul pour F1

Ordre 1		Higuchi		Weibull	
t(min)	ln(100-100Q)	t ^{1/2}	Q	racin(t-t ₀ /t _d)	ln(100-100Q)
0,30	4,60	0,55	00	0	4,60
10,25	4,52	3,20	08	-0,42	4,52
20,70	4,39	4,55	19	-0,61	4,39
30,22	4,38	5,50	19	-0,74	4,38
45,50	4,36	6,75	22	-0,90	4,36
60,17	2,82	7,76	83	-1,04	2,82
75,17	2,28	8,67	90	-1,16	2,28
90,20	-6,93	10,26	100	-1,27	-6,93
105,28	1,56	10,96	95	-1,38	1,56
120,22	1,94	/	93	-1,47	1,94

- Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan pour F1

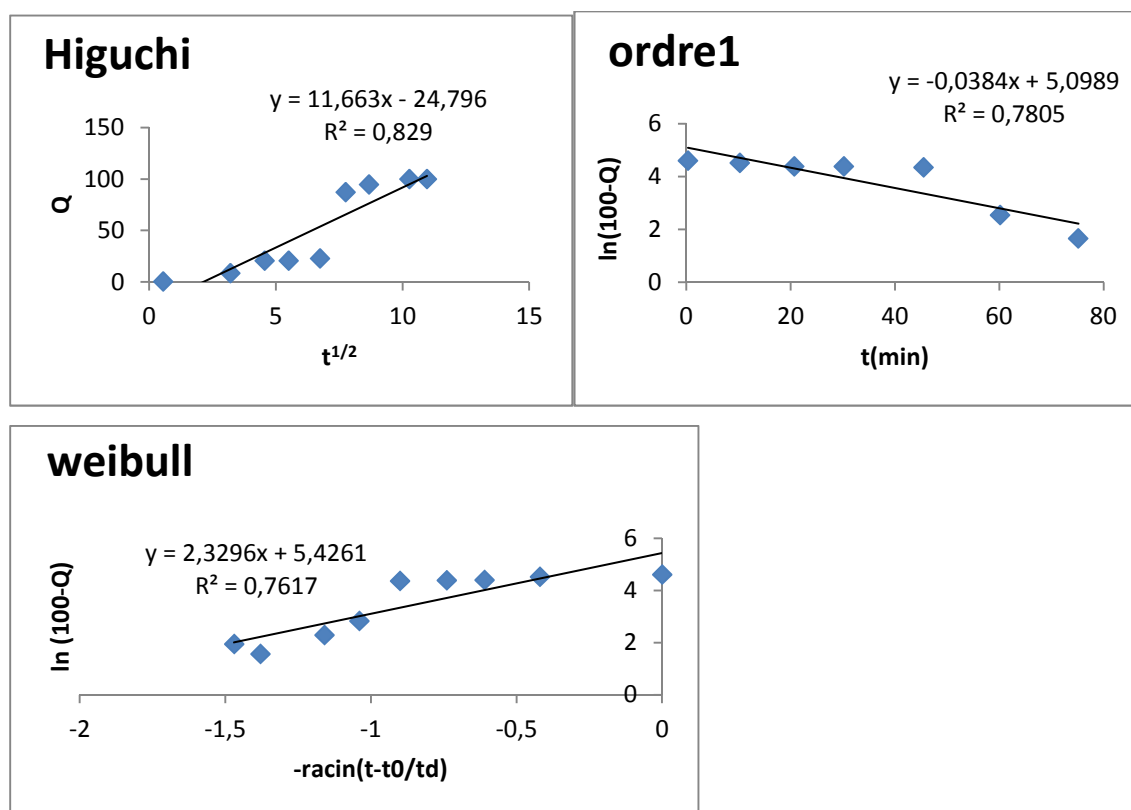


Figure 1.1 : Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan.

- F2

Tableau 1.2 résumant les valeurs obtenu après calcul pour F2

Ordre 1		Higuchi		Weibull	
t(min)	ln(100-100Q)	t ^{1/2}	Q	racin(t-t ₀ /t _d)	ln(100-100Q)
0,17	4,58	0,41	02	#NOMBRE!	4,58
10,13	4,52	3,18	08	-0,36	4,52
20,60	4,48	4,54	12	-0,51	4,48
30,17	4,44	5,49	15	-0,62	4,44
45,30	4,39	6,73	20	-0,76	4,39
60,13	4,32	7,75	25	-0,88	4,32
90,12	2,26	9,49	90	-1,08	2,26
105,20	1,77	10,26	94	-1,16	1,77
120,15	/	10,96	100	-1,24	/

- Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan pour F2

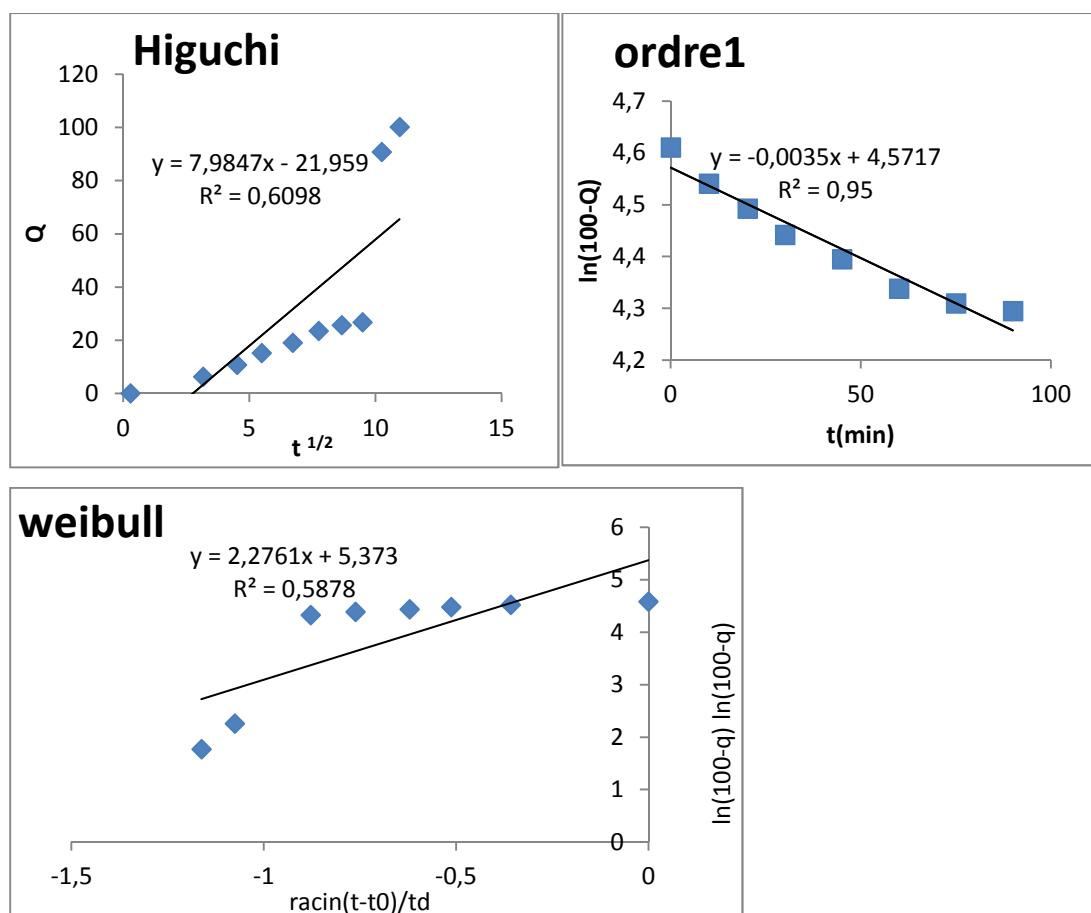


Figure 1.2 : Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan.

- F3

Tableau 1.3 résumant les valeurs obtenu après calcul pour F3

Ordre 1		Higuchi		Weibull	
t(min)	Q	t ^{1/2}	Q	racin(t-t ₀ /t _d)	ln(100-100Q)
0,733	0,000	0,85	00	-0,01	4,61
10,350	0,000	3,22	00	-0,48	4,61
20,233	0,000	4,50	00	-0,69	4,61
30,183	0,137	5,49	31	-0,85	4,23
45,200	0,546	6,72	76	-1,04	3,19
60,283	0,795	7,76	82	-1,20	2,87
75,217	0,884	8,67	93	-1,34	1,88
90,183	1,000	9,50	95	-1,47	1,54
105,217	0,991	10,26	99	-1,59	-0,05
120,217	1,000	10,96	100	-1,70	-3,71

- Courbe des trois modèles cinétiques de libération du valsartan pour F3

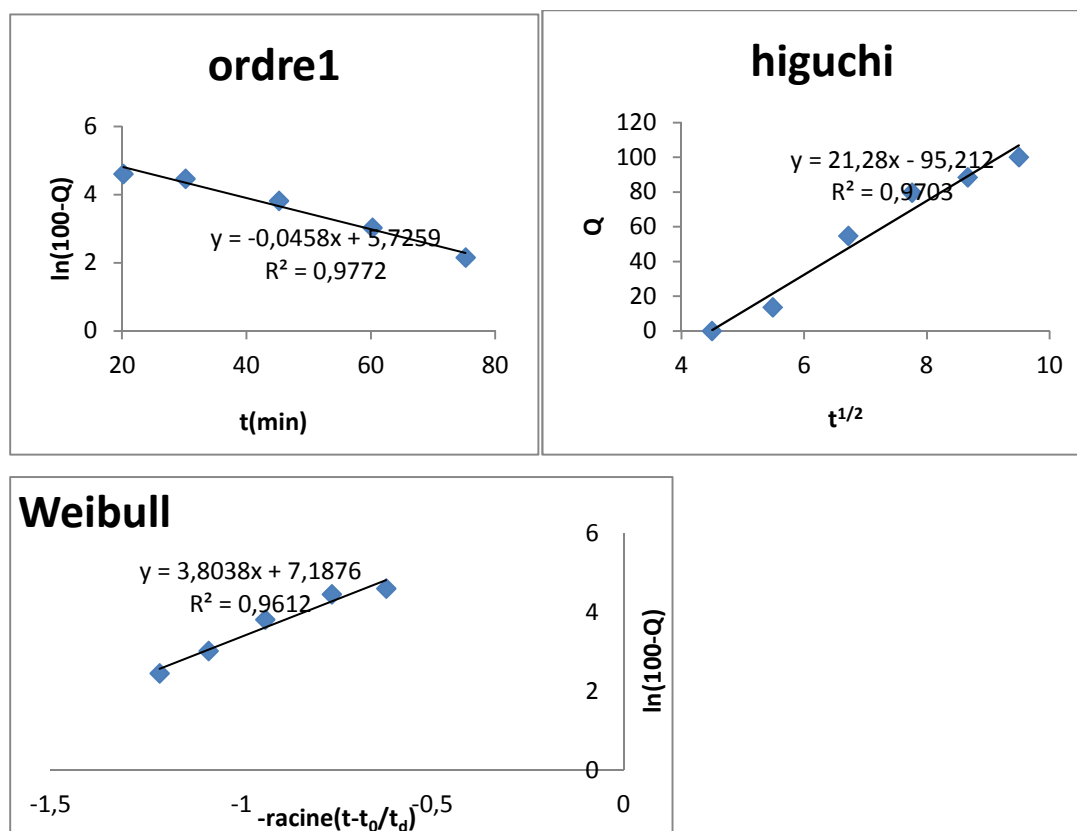


Figure 1.3: Courbe des trois modèles cinétiques de libération du valsartan.

- F4

Tableau 1.4 résumant les valeurs obtenu après calcul pour F4

Ordre 1		Higuchi		Weibull	
t(min)	ln(100-100Q)	t1/2	Q	racin(t-t ₀ /t _d)	ln(100-100Q)
0,83	4,61	0,91	00	-0,01	4,61
10,48	4,61	3,24	00	-0,48	4,61
20,40	4,61	4,52	00	-0,69	4,61
30,37	4,23	5,51	31	-0,85	4,23
45,35	3,19	6,73	75	-1,04	3,19
60,47	2,87	7,78	82	-1,20	2,87
75,32	1,88	8,68	93	-1,34	1,88
90,37	1,54	9,51	95	-1,47	1,54
105,38	-0,05	10,27	99	-1,59	-0,05
120,40	-3,71	10,97	100	-1,70	-3,71

- Courbe des trois modèles cinétiques de libération du valsartan pour F4

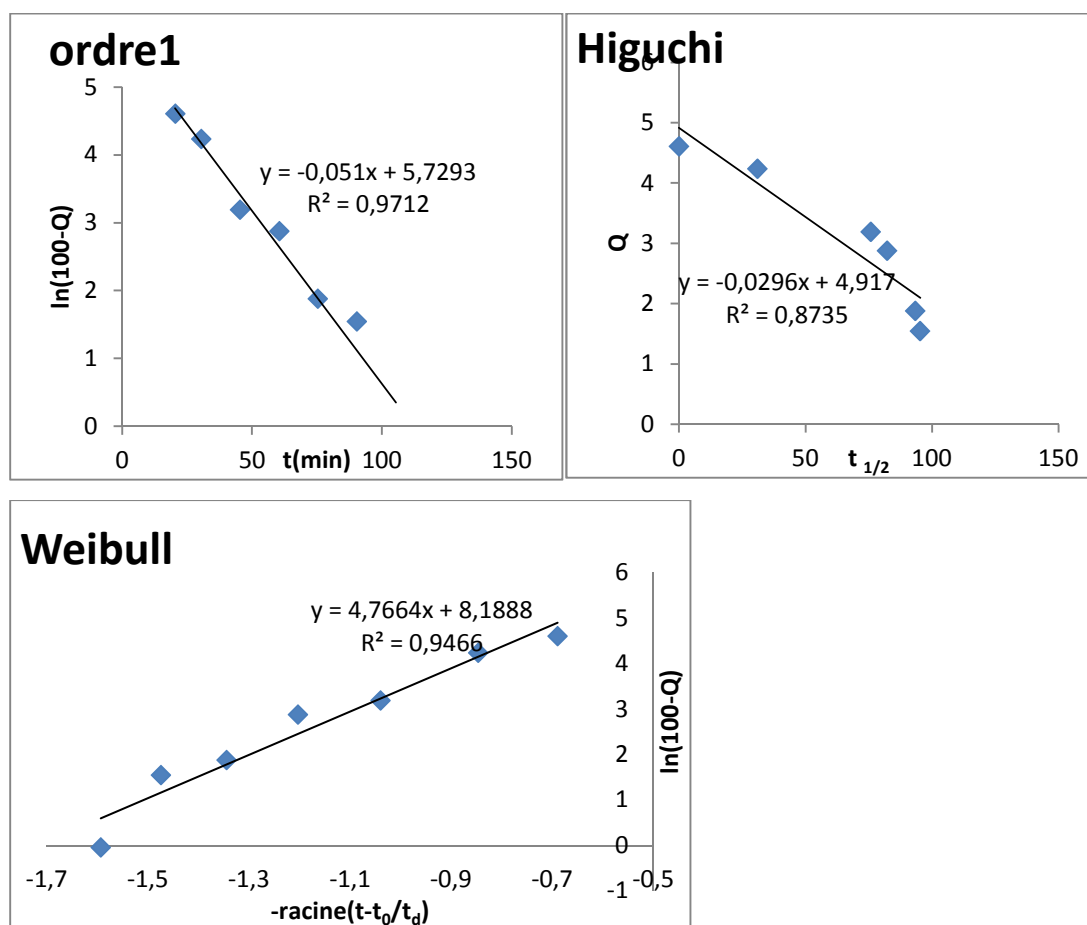


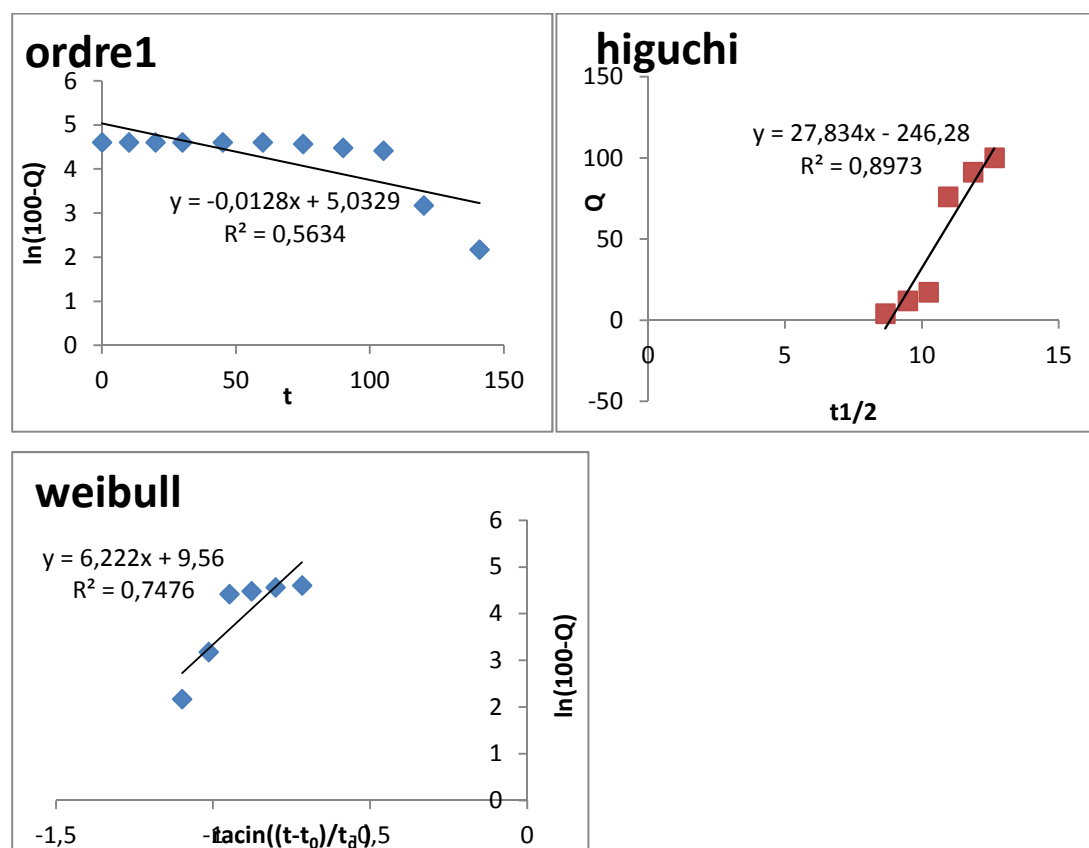
Figure 1.4 : Courbe des trois modèles cinétiques de libération du valsartan.

- F8(HPMC)

Tableau 1.5 : résumant les valeurs obtenu après calcul pour F8 (HPMC)

Ordre1		Higuchi		Weibull	
t (min)	Ln (100-Q)	t1/2	Q	racin(t-t0/td)	Ln (100-Q)
0,05	4,605	0,22	0,00	0,000	4,605
10,07	4,605	3,17	0,00	-0,293	4,605
20,03	4,605	4,48	0,00	-0,414	4,605
30,08	4,605	5,48	0,00	-0,507	4,605
45,07	4,605	6,71	0,00	-0,621	4,605
60,07	4,605	7,75	0,00	-0,717	4,605
75,07	4,565	8,66	3,94	-0,802	4,565
90,05	4,479	9,49	11,85	-0,878	4,479
105,05	4,416	10,25	17,26	-0,948	4,416
120,05	3,175	10,96	76,08	-1,014	3,175
140,90	2,169	11,87	91,25	-1,098	2,169
160,05	-6,876	12,65	100,00	-1,171	-6,876

- Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan pour F8 (HPMC)



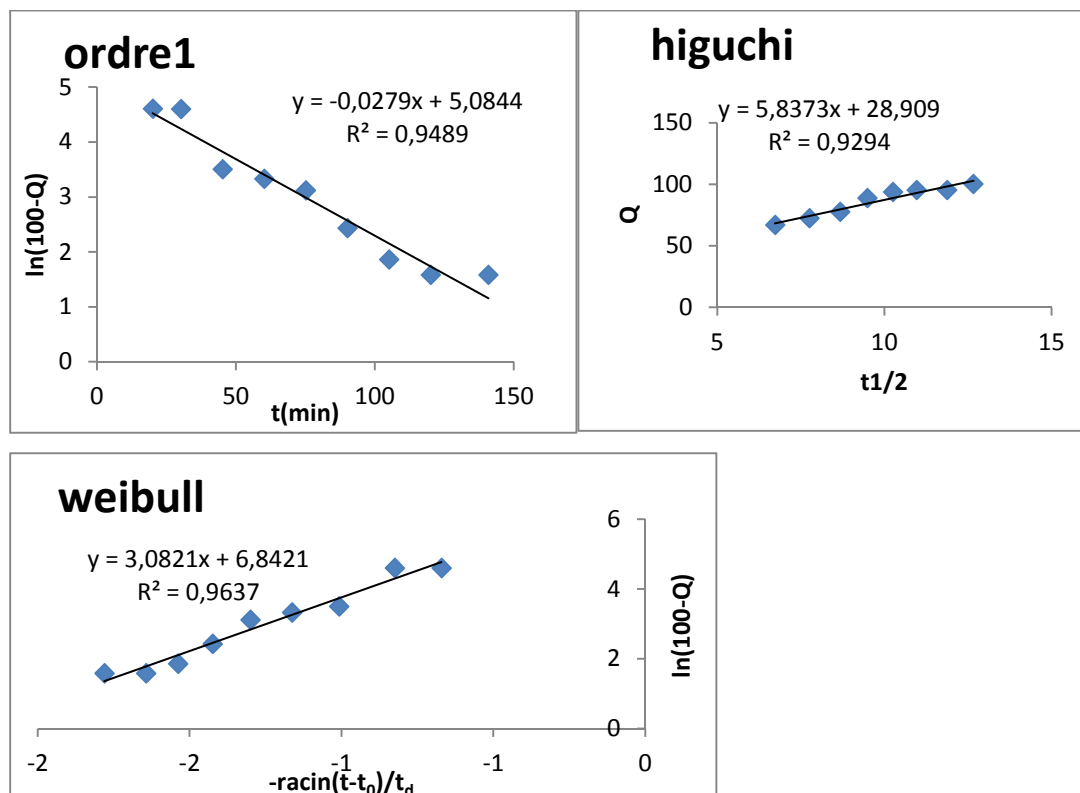
- Figure 1.5 : Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan .

- F8 (cellulose)

Tableau 1.6 : résumant les valeurs obtenu après calcul pour F8 (Cellulose)

Ordre1		Higuchi		Weibull	
t (min)	Ln (100-Q)	t1/2	Q	racin(t-t ₀ /t _d)	Ln (100-Q)
0,08	4,605	0,289	0,00	-0,01	4,605
10,18	4,605	3,191	0,00	-0,48	4,605
20,08	4,605	4,481	0,00	-0,67	4,605
30,27	4,598	5,502	0,71	-0,82	4,598
45,23	3,504	6,726	66,75	-1,01	3,504
60,18	3,326	7,758	72,17	-1,16	3,326
75,20	3,117	8,672	77,41	-1,30	3,117
90,13	2,429	9,494	88,65	-1,42	2,429
105,12	1,856	10,253	93,60	-1,54	1,856
120,13	1,577	10,961	95,16	-1,64	1,577
140,92	1,577	11,871	95,16	-1,78	1,577
160,35	-7,560	12,663	100,00	-1,90	-7,560

- Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan pour F8(Cellulose)



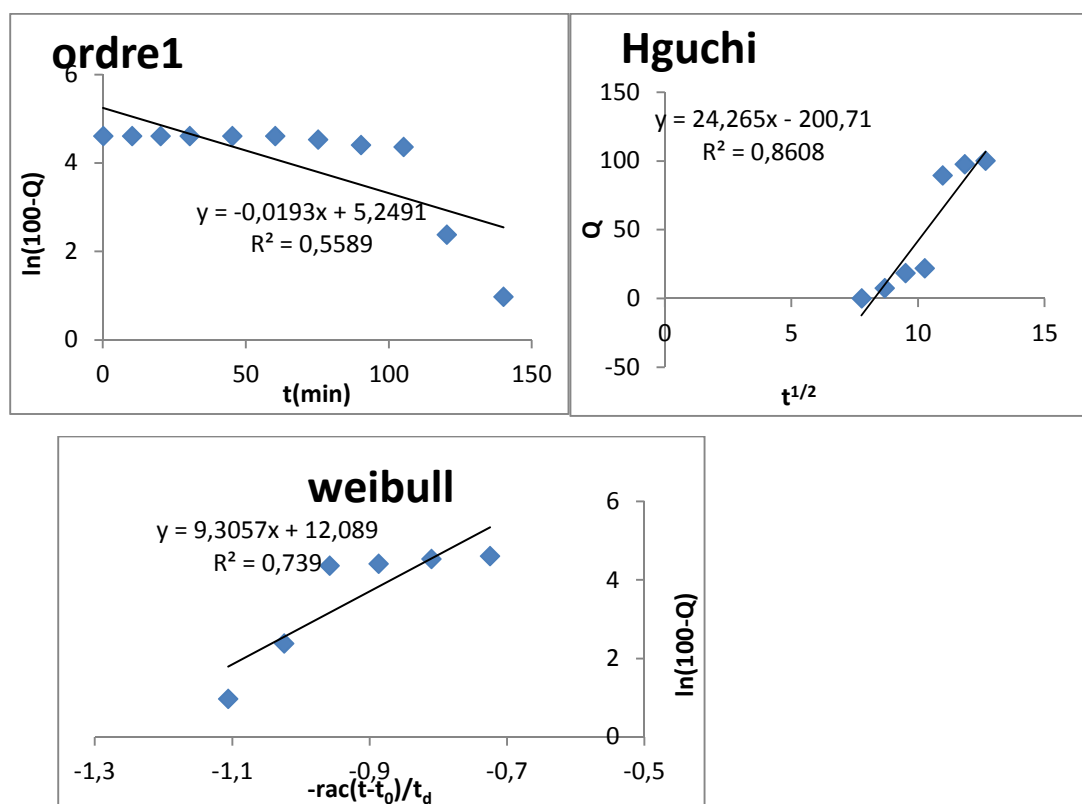
- Figure III.12 : Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan.

- F8 (HPMC+cellulose)

Tableau 1.7 : résumant les valeurs obtenu après calcul pour F8 (HPMC+ Cellulose)

Ordre1		Higuchi		Weibull	
t (min)	Ln (100-Q)	t ^{1/2}	Q	racin(t-t ₀ /t _d)	Ln (100-Q)
0,13	4,605	0,37	0,00	-0,005	4,605
10,23	4,605	3,20	0,00	-0,297	4,605
20,15	4,605	4,49	0,00	-0,418	4,605
30,33	4,605	5,51	0,00	-0,514	4,605
45,28	4,605	6,73	0,00	-0,628	4,605
60,27	4,605	7,76	0,00	-0,725	4,605
75,28	4,529	8,68	7,37	-0,810	4,529
90,20	4,404	9,50	18,22	-0,887	4,404
105,18	4,360	10,26	21,71	-0,958	4,360
120,22	2,378	10,96	89,22	-1,024	2,378
140,10	0,969	11,84	97,36	-1,106	0,969
160,42	-6,979	12,67	100,00	-1,184	-6,979

- Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan pour F8 (HPMC+Cellulose)



- Figure 1.7 : Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan.

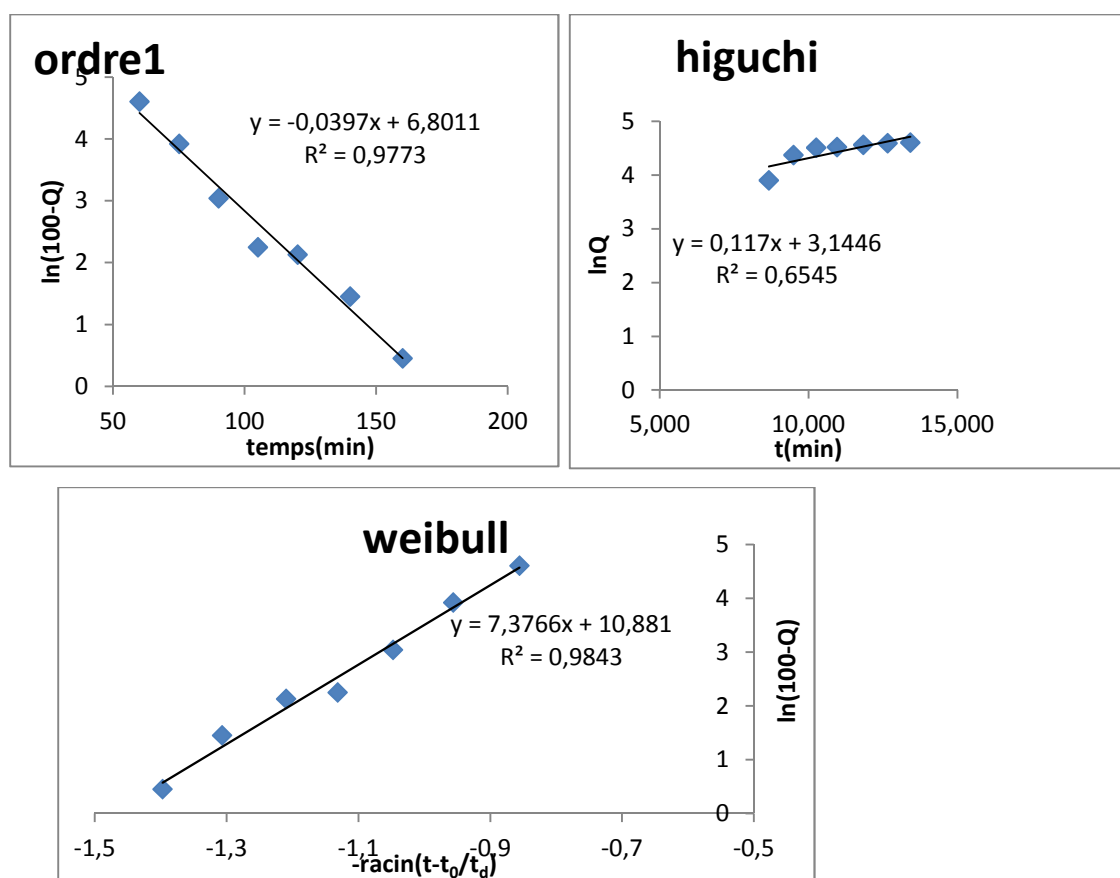
1.3. Tableaux résumant les valeurs obtenues après calcul pour F9

• F9 (HPMC)

Tableau 1.8 : résumant les valeurs obtenu après calcul pour F9 (HPMC)

Ordre1		Higuchi		Weibull	
t (min)	Ln (100-Q)	t1/2	Q	racin(t-t0/td)	Ln (100-Q)
0,02	4,61	0,26	0	#NOMBRE!	4,61
10,05	4,61	3,18	0	-0,42	4,61
20,03	4,61	4,48	0	-0,59	4,61
30,03	4,61	5,49	0	-0,72	4,61
45,03	4,61	6,71	2,60	-0,88	4,61
60,03	4,61	7,75	72,28	-1,02	4,48
75,03	3,92	8,67	87,49	-1,14	4,22
90,03	3,04	9,49	92,54	-1,24	2,85
105,02	2,25	10,25	97,25	-1,34	2,19
120,05	2,13	10,96	99,04	-1,44	1,89
140,03	1,45	11,84	99,49	-1,55	0,36
160,05	0,45	12,65	100,00	-1,66	/

- Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan pour F9(HPMC)



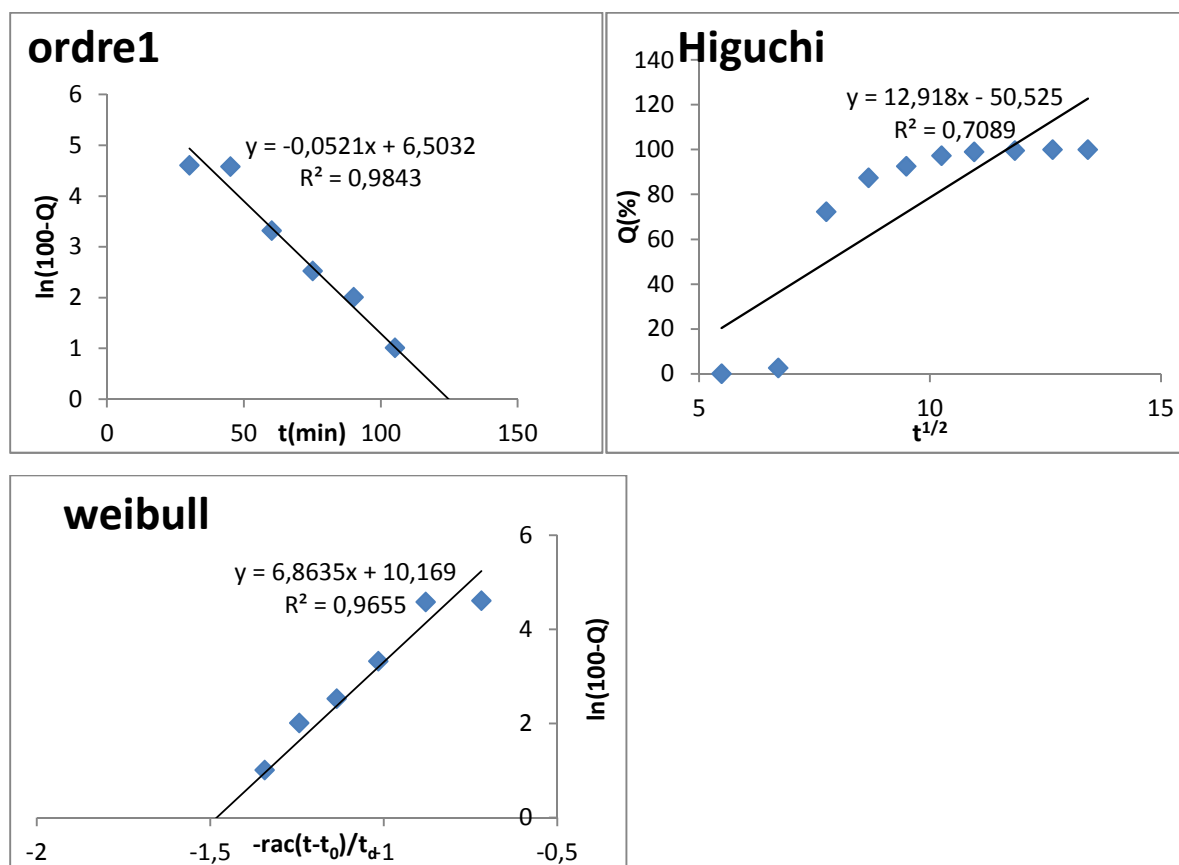
- Figure 1.8 : Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan.

- F9 (cellulose)

Tableau 1.9 : résumant les valeurs obtenu après calcul pour F9 (Cellulose)

Ordre1		Higuchi		Weibull	
t (min)	Ln (100-Q)	t ^{1/2}	Q	racin(t-t ₀ /t _d)	Ln (100-Q)
0	4,61	0,129	0	#NOMBRE!	4,61
10	4,61	3,170	0	-0,350	4,61
20	4,61	4,476	0	-0,494	4,61
30	4,61	5,480	0	-0,605	4,61
45	4,58	6,711	0	-0,741	4,58
60	3,32	7,748	0	-0,856	3,32
75	2,53	8,662	49,56	-0,957	2,53
90	2,01	9,489	79,04	-1,048	2,01
105	1,01	10,248	90,53	-1,132	1,01
120	-0,05	10,957	91,59	-1,210	-0,05
140	-0,68	11,834	95,74	-1,307	-0,68
160	-6,54	12,651	98,43	-1,397	-6,54

- Courbe des trois modèles cinétiques de libération du valsartan pour F9(Cellulose)



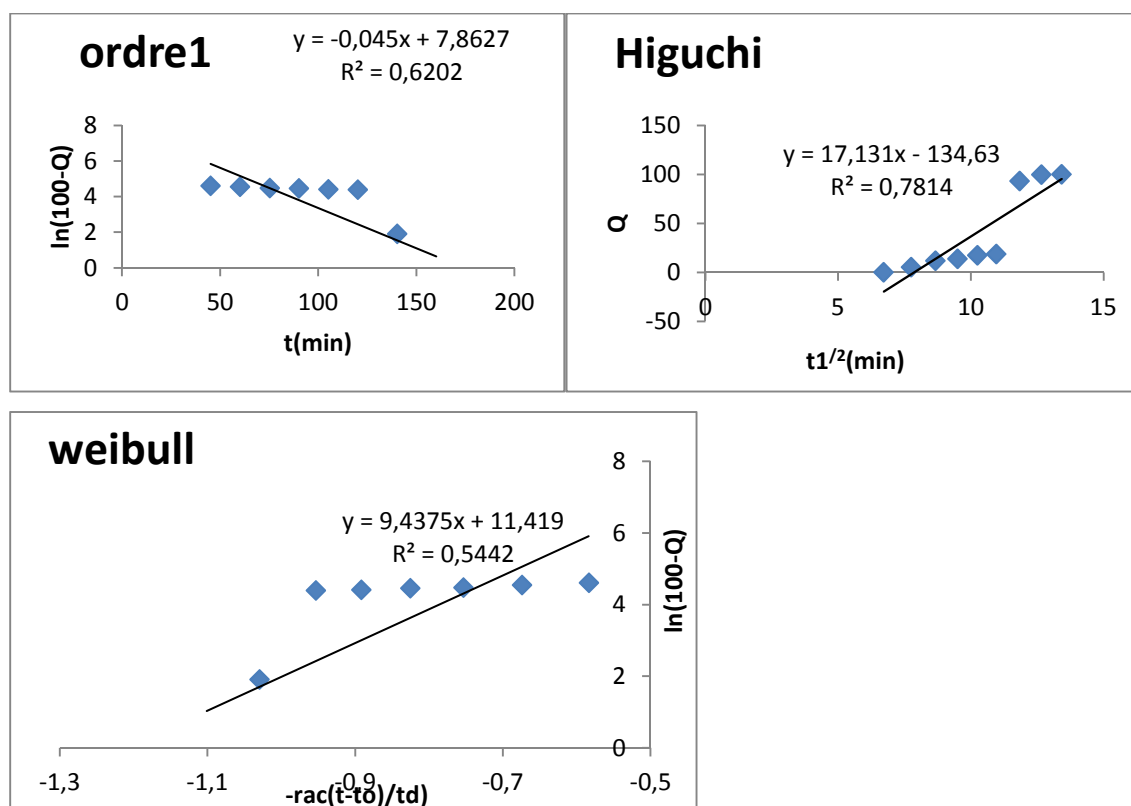
- Figure III.15 : Courbe des trois modèles cinétiques de libération du valsartan.

- F9 (HPMC + cellulose)

Tableau 1.10 : résumant les valeurs obtenu après calcul pour F9 (HPMC+Cellulose)

Ordre1		Higuchi		Weibull	
t (min)	Ln (100-Q)	t1/2	Q	racin(t-t0/td)	Ln (100-Q)
0,117	4,605	0,342	0	/	4,605
10,133	4,605	3,183	0	-0,275	4,605
20,150	4,605	4,489	0	-0,389	4,605
30,167	4,605	5,492	0	-0,477	4,605
45,117	4,605	6,717	0	-0,584	4,605
60,133	4,551	7,755	5,25	-0,674	4,551
75,150	4,478	8,669	11,92	-0,754	4,478
90,133	4,456	9,494	13,82	-0,826	4,456
105,117	4,414	10,253	17,38	-0,892	4,414
120,117	4,397	10,960	18,82	-0,953	4,397
140,133	1,906	11,838	93,27	-1,030	1,906
160,183	-1,756	12,656	99,83	-1,101	-1,756

- Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan pour F9 (HPMC+ Cellulose)



- Figure 1.11 : Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan.

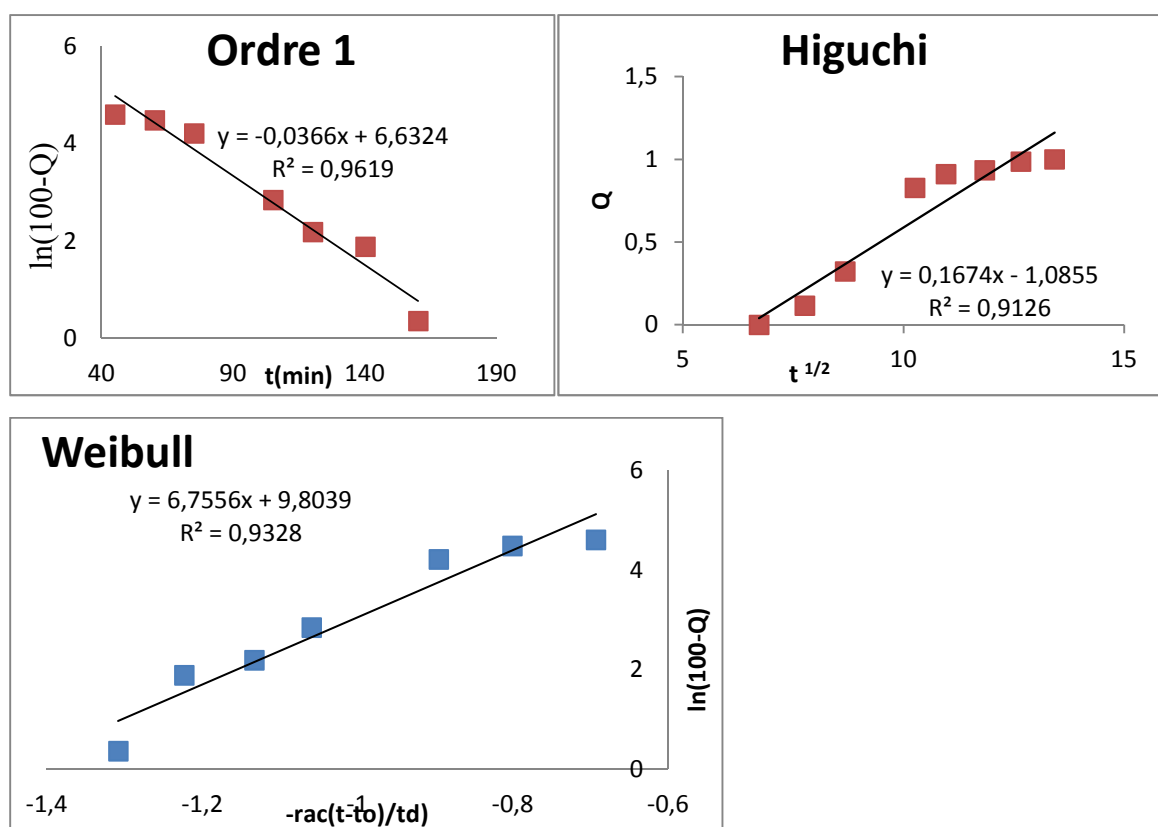
1.3. Tableaux résumant les valeurs obtenu après calcul pour F10

- F10 (cellulose)

Tableau 1.12 : résumant les valeurs obtenu après calcul pour F10 (Cellulose)

Ordre 1		Higuchi		Weibull	
t(min)	ln(100-100Q)	t ^{1/2}	Q	racin(t-t ₀ /t _d)	ln(100-100Q)
0,33	4,61	0,58	00	-0,01	4,61
10,27	4,61	3,20	00	-0,33	4,61
20,25	4,61	4,50	00	-0,46	4,61
30,30	4,61	5,50	00	-0,57	4,61
45,22	4,61	6,72	00	-0,69	4,61
60,27	4,48	7,76	12	-0,80	4,48
75,28	4,22	8,68	32	-0,90	4,22
105,22	2,85	10,26	83	-1,06	2,85
120,28	2,19	10,97	91	-1,13	2,19
140,22	1,89	11,84	93	-1,22	1,89
160,32	0,36	12,66	99	-1,31	0,36
180,27	/	13,43	100	-1,39	/

- Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan pour F10(Cellulose)



- **Figure 1.12** : Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan.

- F10 (HPMC)

Tableau 1.13 : résumant les valeurs obtenu après calcul pour F10 (HPMC)

Ordre 1		Higuchi		Weibull	
t (min)	Ln (100-100Q)	t ^{1/2}	Q	racin(t-t ₀ /td)	Ln (100-100Q)
0,28	4,61	0,53	00	-0,01	4,61
10,20	4,61	3,19	00	-0,33	4,61
20,22	4,61	4,50	00	-0,47	4,61
30,22	4,61	5,50	00	-0,58	4,61
45,18	4,61	6,72	00	-0,71	4,61
60,20	4,61	7,76	00	-0,82	4,61
75,23	4,61	8,67	00	-0,92	4,61
90,20	3,52	9,50	66	-1,00	3,52
105,18	3,22	10,26	75	-1,08	3,22
120,25	2,98	10,97	80	-1,16	2,98
140,18	2,89	11,84	82	-1,25	2,89
160,27	1,10	12,66	,97	-1,34	1,10
180,23	/	13,43	100	-1,42	/

- Courbe des trois modèles cinétiques de libération du valsartan pour F10 (HPMC)

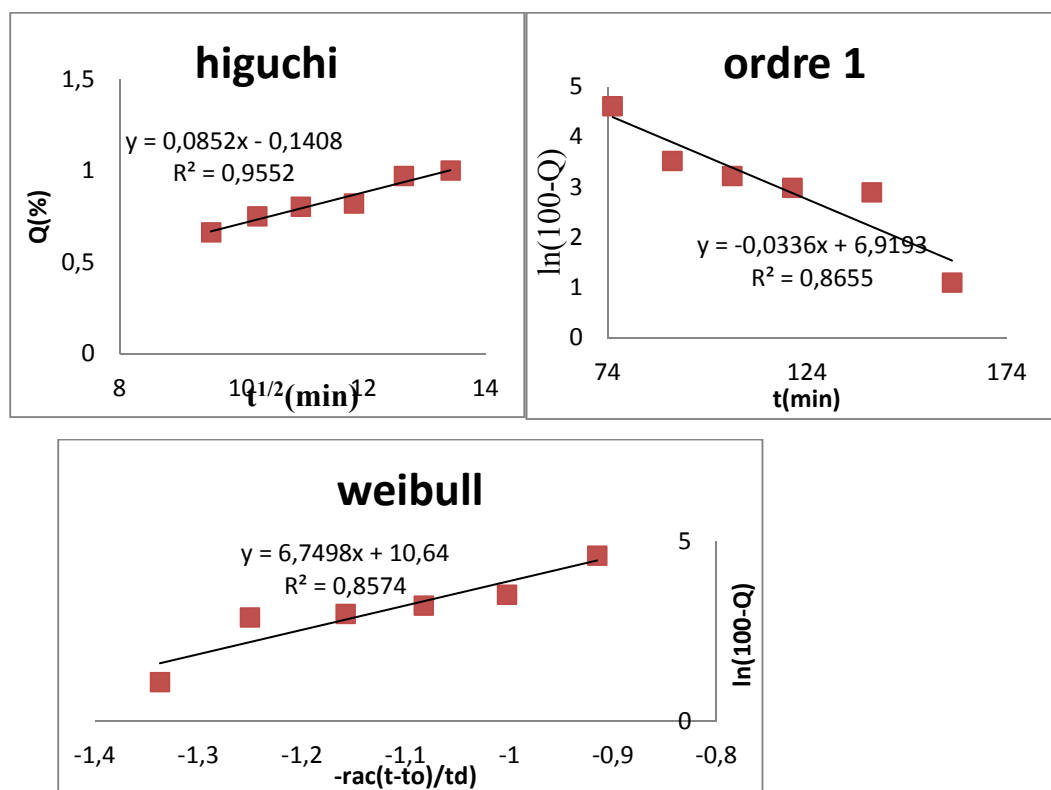


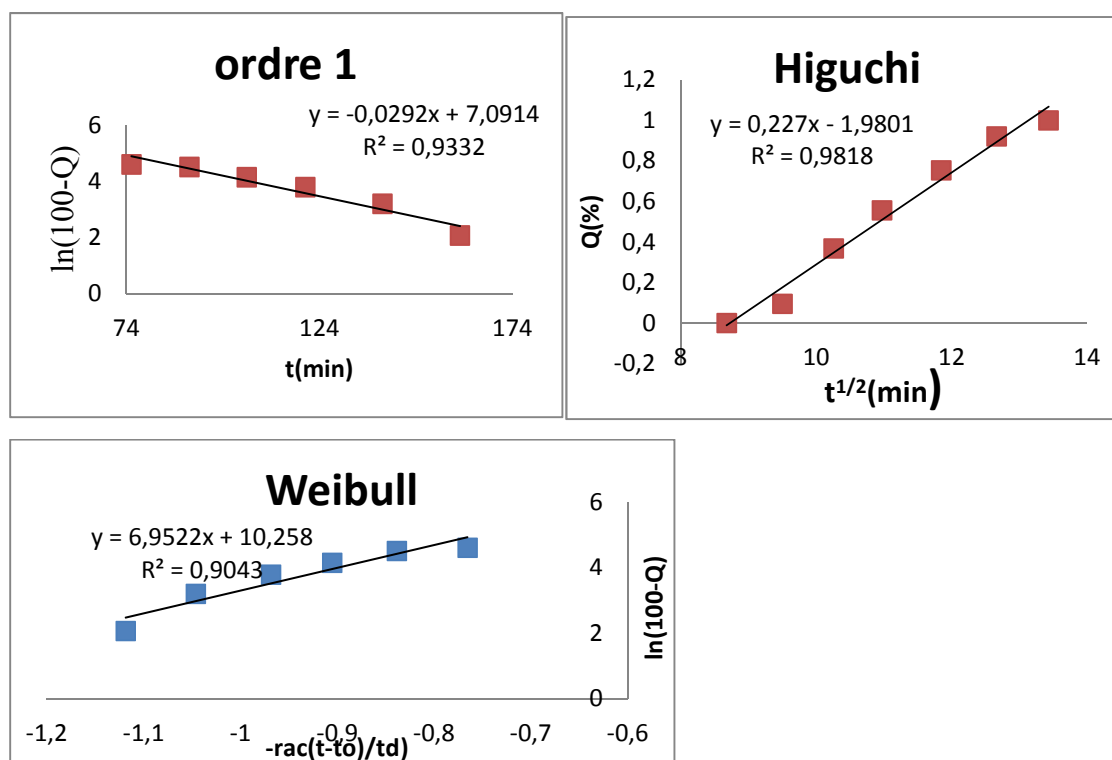
Figure 1.13 : Courbe des trois modèles cinétiques de libération du valsartan.

- F10 (HPMC+cellulose)

Tableau 1.14 : résumant les valeurs obtenu après calcul pour F10 (HPMC+ Cellulose)

Ordre 1		Higuchi		Weibull	
t(min)	Ln (100-100Q)	t ^{1/2}	Q	racin(t-t ₀ /t _d)	Ln (100-100Q)
0,38	4,61	0,62	00	-0,01	4,61
10,33	4,61	3,21	00	-0,28	4,61
20,28	4,61	4,50	00	-0,39	4,61
30,35	4,61	5,51	00	-0,48	4,61
45,25	4,61	6,73	00	-0,59	4,61
60,32	4,61	7,77	00	-0,68	4,61
75,32	4,61	8,68	00	-0,77	4,61
90,28	4,51	9,50	10	-0,84	4,51
105,18	4,15	10,26	37	-0,91	4,15
120,33	3,79	10,97	56	-0,97	3,79
140,28	3,20	11,84	75	-1,05	3,20
160,37	2,07	12,66	92	-1,12	2,07
180,30	/	13,43	100	-1,19	/

- Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan pour F10 (HPMC+Cellulose)



- Figure III.19 : Courbe des trois modèles cinétiques de liberation du valsartan.

RÉFÉRENCES

RE RE RE RE RE RE RE RE RE RE RE RE

BIBLIOGRAPHIQUES

RE RE RE RE RE RE RE RE RE RE RE RE

Références bibliographiques

- [1] V. Le Rolle, « Modélisation multi-formalisme du système cardiovasculaire associant bond graph, équations différentielles et modèles discrets », thèse de doctorat, l'université de Rennes 1, 2006.
- [2] A. Toubane, S. Mohamed Seghir, « Modélisation mathématique de la diffusion à travers un comprimé LP », Mémoire de fin d'étude d'ingénieur, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, 2007.
- [3] A. Boudendouna, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2010.
- [4] Organisation mondiale de la santé, Rapport sur la santé dans le monde, « Changer le cours de l'histoire », Genève, Suisse. 2004.
- [5] P. Gosse, Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament CNHIM, Revue d'évaluation sur le médicament « Évaluation thérapeutique : SARTANS : antagonistes de l'angiotensine » Publication bimestrielle 1999, XX, 4.
- [6] J-M. Gazengel « Le préparateur en pharmacie –dossier 5 Pharmacologie- » Parie. 2001.
- [7] J. Yao Datte, « effets pharmacologiques de l'extrait de parquetina nigrescens (periplocaceae) sur la contractilité du muscle cardiaque et de muscles lisses isolés de mammifères », thèse de doctorat de l'université de PARIS XII, 1999.
- [8] P. Lecourtois-Lavigne, « l'intérêt de la rééducation cardiaque dans l'insuffisance cardiaque chronique systolique à propos de 58 patients », Thèse de doctorat, université Henri Poincaré, Nancy 1, 2002.
- [9] H. Lullmann, M. Klaus , A. Ziegler. « Atlas de poche de pharmacologie », 2^{ème} édition, Paris, 1998.
- [10] T. Maeder, P. Engel, H. Ricklim, « Traitement médicamenteux de l'angine de poitrine stable, du classique et du nouveau », Forum Med. Suisse, 2010.
- [11] L'article L 115 du Code de Santé Publique.
- [12] Pr. Philippe Lechat, « Cours de Pharmacologie », Université Pierre et Marie Curie, 2006.
- [13] A. Hjalmarson, « Bêtabloquants : fin d'une controverse ». A.M.C Pratique, 2000 ; (n°spe): 6-7.

- [14] K. Fox, M. Garcia, D. Ardissino, P. Buszman, P. Camici, F. Crea. « Guidelines on the management of stable angina pectoris: «executive summar », The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2006; 27:1341–81.
- [15] G. Le Bobbinec, M.H. Piette., « Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) » rôle et utilisation pratique chez les carnivores, [Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 1993, 28: 627-650.
- [16] M. Flather, S. Yusuf, L. Kober, M. Pfeffer, A. Hall, G. Murray, « Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients ». Lancet, 2000; 355:1575-81.
- [17] B. Pitt, P. Poole-Wilson, R. Segal, F. Martinez, K. Dickstein, A. Camm. « Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure. A randomized trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II ». Lancet, 2000; 355:1582-7.
- [18] P. Muller, G. Flesch, M. de Gasparo, M. Gasparini, H. Howald. « Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the angiotensin II antagonist valsartan at steady state in healthy, normotensive subjects ». Eur. J. Clin. Pharmacol., 1997; 52: 441–9.
- [19] G. Flesch, P. Muller, P. Lloyd. « Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man ». Eur. J. Clin. Pharmacol., 1997; 52: 115–20.
- [20] A. Markham, K. Goa, «Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. Drugs », 1997; 54: 299–311.
- [21] Diovan® (valsartan). « Summary of product characteristics ». September, 2002.
- [22] F. Waldmeier, G. Flesch, P. Muller., « Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [¹⁴C]-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose ». Xenobiotica, 1997; 27: 59–71.
- [23] Vidal 2008.
- [24] J.M ALACHE, S. ALACHE, R.RENOUX, Initiation à la connaissance du médicament, 3^{ème} édition, Masson, Paris Milan Barcelone, 1999.
- [25] J. Dangoumau, « pharmacologie générale », Edition 2006.

- [26] R. Kerdjoudj, A. Merakchi, « Etude comparative entre un médicament générique (Amotridal) et la spécialité de référence (Lamicatal) », Mémoire de fin de cycle, Université de Bejaia, 2009.
- [27] G. Alderborn, C. Nystrom, « Pharmaceutical powder Compaction Technology. Drugs and Pharmaceutical sciences », volume 71, 1995.
- [28] H. Dutertre, C. Dubernet, « Le préparateur en pharmacie, dossier 6, Toxicologie-Galénique, sous la direction de Jean-Marie Gazengel et Anne-Marie Orecchioni », Paris, 2001.
- [29] A. Le Hir, « Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments », 8^{ème} édition, Masson, 2001.
- [30] J. Aiache, E. Beyssac, J. Cardol, V. Horraft, R. Renoux, « Initiation à la connaissance du médicament », 5^{ème} édition, Paris, 2008.
- [31] A. Boudoukha, « Etude et modélisation de la diffusion d'un principe actif à travers une matrice polymérique hydrophile », Mémoire de Magister, Université des sciences et Technologie Houari Boumediene, 2007.
- [32] A. Lahnin, « Les formes galéniques orales à libération modifiée », thèse de Doctorat, Université Cheikh Diop Dakar, 2002.
- [33] S. FATMI, « Formulation et optimisation d'un comprimé à effet retard », Mémoire de Magister, Université de HOUARI BOUMEDIENE, 2010.
- [34] A. Adel, K. Kechroud, mémoire, « Développement d'une Formulation galénique de Valsartan /Amlodipine (cardiovasculaire), par comparaison avec la référence exforge 80-5mg », Université A. Mira-Bejaïa, 2012.
- [35] R. Crowe, P-J. Sheskey, « Hand book of pharmaceutical excipients », 6^{ème} édition, 2009.
- [36] D. Wouessi Djewe, « Pharmacie Galénique : Voies d'administration et Formes Pharmaceutiques », Université Joseph Fourier de Grenoble, 2011.
- [37] B. N'dri-Stempfer, « Etude de l'incidence des procédés de granulation et de compression sur la couleur des compacts de poudres et de granulés » Thèse INPG & ENSMSE, Génie des procédés, 2001.

- [38] S. BELKACEMI, « Etude de la libération de l'amlodipine d'un film de HPMC-Eudragit pour une formulation transdermique », Mémoire de fin de cycle, Université A. Mira-Bejaïa, 2012.
- [39] 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.
- [40] M. Essendoubi, « Identification et typage par (micro)spectroscopie IRTF des levures du genre Candida d'origine clinique », thèse doctorat, Université de Reims Champagne – Ardenne, 2007.
- [41] M. Chavanne, A. Jullin, livre, « chimie organique expérimentale », P 357, 391, 392, Edition Belin, Paris, 1986.
- [42] M. Hesse, H. Meier, B. Zech, livre, « Méthodes spectroscopiques pour la chimie organique », Edition Masson, Paris, 1999.
- [43] K. Flogeac, « étude de la capacité de rétention de produits phytosanitaires par deux solides modèles des sols. Influence de la présence des cations métalliques », thèse doctorat, Université de Reims Champagne – Ardenne, 2004.
- [44] Pharmacopée 6^{ème} édition supplément, 2009.
- [45] B. Seifert, W. Seifer, « Détermination rapide de la surface spécifique de solides selon DIN66132 », Germany, 2007.
- [46] Les contrôles pharmaco-technique, Lncpp/ cecomed 2010.
- [47] United State Pharmacopeia (USP), Volume N° 31 p.194 ; 2007.
- [48] Pharmacopée 6^{ème} édition supplément, 2008.
- [49] P. Wehrlé, « Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique », Edition Maloine. Paris, 2007.
- [50] K.C. Sung, P.R. Nixon, J.W. Skoug, T.R. Ju, P. Gao; “Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets”; International Journal of Pharmaceutics; 142; pp. 53–60; 1996.
- [51] N.A. Peppas; “Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers”;

Pharmaceutica Acta Helvetiae; 60; pp. 110–111; 1985.

[52] N.A. Peppas, R.W. Korsmeyer; “Dynamically swelling hydrogels in controlled release applications”; Hydrogels in Medicine and Pharmacy; Edition CRC, Boca Raton; Volume 3; pp.109–136; 1986.P.R.

[53] S. Bendou, « Utilisation des argiles traitées pour la décoloration des bains de teinture », mémoire de Magister, université de M. Bougara, Boumerdes, 2009.

[54] S. Lequin, « Etude de l'adsorption et de la diffusion, en phase gazeuse, de petites molécules actives du vin dans le liège », thèse de Doctorat, Université de Bourgogne, 2010.