

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABDERRAHMANE MIRA BEJAIA

FACULTE DE TECHNOLOGIE

DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCEDES

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Génie Des Procédés

Spécialité : Génie Pharmaceutique

Par :

KADJI Lyes

MERABET Yasmine

Thème

Simulation de la Modélisation de la libération Prolongée du Diclofénac de sodium

Soutenu le 20/06/2023

devant le jury composé de :

Mme.CHIBANE Nacera

Présidente

Mr. FATMI Sofiane

Rapporteur

Mr. BENSLIMANE Abdelhakim

Co-Rapporteur

Mr. HAMMOU Tewfik

Examineur

Année Universitaire 2022-2023

Remerciements

Après avoir rendu grâce à Dieu le tout puissant et le miséricordieux, nos vifs remerciements vont :

A la Présidente du jury : Mme. CHIBANE Nacera

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail, Soyez assuré de notre profond respect et de notre considération.

Au membre du jury : Mr. HAMMOU Tewfik

On vous remercie d'avoir honoré et accepté de faire partie du jury qui a évalué ce mémoire de fin d'études.

A notre encadrant : Mr.FATMI Sofiane

Et Co-encadrant : Mr.BENSLIMANE Abdelhakim

Pour avoir veillé au bon suivi de notre travail par votre expertise, vos orientations, vos conseils et surtout votre disponibilité. Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A nos deux familles,

Nous tenons à les remercier pour leur soutien sans faille tout au long de nos études.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à mener à bien ce travail,

Merci.

Dédicaces

À nos parents,

À tous les membres de nos familles, du petit au grand,

A toutes les personnes qui nous sont chères,

Vous trouverez par le biais de ce présent travail, toutes les marques de considération, de respect, et d'affection qu'on a à votre égard.

KADJIL

MERABET.Y

Sommaire

Remerciements	i
Dédicaces.....	ii
Sommaire	iii
Liste des figures	vi
Liste des tableaux	viii
ABREVIATIONS	ix
Introduction Générale	1
CHAPITRE I: GENERALITES SUR LA FORME A LIBERATION PROLONGEE	3
I.1.Introduction :	3
I.2. Présentation du médicament :	3
I.2.2. Définition du médicament :	3
I.2.3.1. Le principe actif :	4
I.2.3.2. Les excipients :	5
I.3. Les formes pharmaceutiques orales solides : les comprimés :	6
I.3.1. Définition d'une forme pharmaceutique :	6
I.3.2. Les comprimés :	7
I.3.3.Facteurs intervenant dans de la libération du médicament à partir des comprimés :	8
I.4. Systèmes de libération du PA à partir des comprimés :	10
I.4.1. Formes à la libération immédiate:	11
I.4.1.1. Intérêts de la libération immédiate:	12
I.4.2. Formes à libération prolongée:	12
I.4.2.1. Concept de la forme à LP:	12
A. Système contrôlé par la diffusion :	15
A.1.Dispositif type réservoir :	15
A.2.Dispositif type matrice :	16
B. Systèmes contrôlés par dissolution :	17
I.4.2.4.Avantages et inconvénients de la forme prolongée :	18
I.5. Conclusion :	19
CHAPITRE II : LE DICLOFENAC DE SODIUM ET SA DISSOLUTION.....	20
PARTIE 1 : LE DICLOFENAC DE SODIUM	20
II.1. Introduction :	20

II.2. Présentation du diclofenac de sodium :.....	20
II.3. Structure chimique du diclofenac sodique :	20
II.4. Propriétés physico-chimiques du diclofenac de sodium :	21
II.5. Les propriétés pharmacocinétiques :.....	22
II.5.1. Absorption :	22
II.5.2. Distribution :	22
II.5.3. Métabolisme :.....	22
II.5.4. Elimination :	23
II.6. Effets indésirables de Diclofenac de Sodium :	23
II.7. Mécanisme d'action du diclofenac de Sodium:.....	23
II.8. Intérêt de la forme LP pour les AINS:	24
PARTIE : LA DISSOLUTION DU DICLOFENAC DE SODIUM LP	25
II.9. Introduction :	25
II.10. Présentation du test de dissolution :	25
II.10.1 Mécanisme de la dissolution :.....	25
II.10.2. Principe du test de dissolution :	26
II.11. Modélisation de la dissolution :.....	27
II.12. Profils de dissolution du diclofenac de sodium LP :.....	27
II.13. Conclusion :.....	27
CHAPITRE III : APPROCHE MATHEMATIQUE DE LA DIFFUSION	28
III. 1. Introduction	28
III.2. Notions sur le phénomène de Diffusion.....	28
III.3. Modèle mathématiques décrivant la libération prolongée par diffusion	29
III.4. Méthodes numériques pour la résolution de l'équation de diffusion :	29
III.4.1. La méthode des éléments finis.....	30
III.5. Objectifs de la modélisation mathématique :	30
CHAPITRE IV : MODELISATION D'UN CYLINDRE	31
IV.2. CONDITIONS DU TRAVAIL :	31
IV.3. Définition des paramètres initiaux :.....	32
IV.4. Etapes de l'étude numérique :	34
IV.5. Conclusion	37
CHAPITRE V : RESULTATS ET DISCUSSIONS	38
V.1. Introduction	38
V.2. Résultats :	38
V.2.1. Profils des concentrations de Diclofenac de Sodium :.....	38
V.2.3. Etude paramétrique :	40
V.2.3.1. Influence du coefficient de diffusion :	40
V.2.3.2 Influence de la concentration initiale C_0	43
V.2.2. Profils des concentrations de Diclofenac de Sodium en fonction du temps :	45
V.2. Résultats de la dissolution de Diclofenac Na dans un bac de 900ml :.....	47
V.2.1. Calcul de la concentration initiale $C_0(mol / m^3)$:.....	47
V.2.2. Résultats de la simulation avec un logiciel aux éléments finis :	47

Conclusion Générale.....	50
Références Bibliographiques.....	51
Résumé.....	54
Abstract.....	54

Liste des figures

Figure I 1: Mise en forme d'un médicament.	4
Figure I 2: Classification des formes pharmaceutiques.	7
Figure I 3: Représentation des phases de mise à disposition du PA dans l'organisme.	9
Figure I 4: Profil de libération des médicaments.	11
Figure I 5: Schéma de libération du Pa à travers une forme pharmaceutique.	12
Figure I 6: Profil de libération des formes à libération prolongée.	13
Figure I 7: Mécanisme de libération prolongée.	14
Figure I 8: Principe des systèmes réservoirs et matriciels.	15
Figure I 9: Schéma d'un système réservoir.	16
Figure I 10: Schéma d'un système matriciel.	17
Figure II 1: Structure chimique de Diclofénac sodique.	21
Figure II 2: Mécanisme d'action du Diclofenac de Sodium.	24
Figure II 3: Processus de dissolution du principe actif.	26
Figure II 4: Présentation du dissolutest.	26
Figure III 1: Diffusion du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré.	28
Figure IV 1: Représentation d'un cylindre.	31
Figure IV 2: Géométrie d'un cylindre.	34
Figure IV 3: Zones qui doivent présenter une symétrie représentées sur les bords.	35
Figure IV 4: Représentation du maillage utilisé dans le cylindre.	36
Figure IV 5: Diffusion au sein d'un cylindre.	36
Figure IV 6: Représentation 3D de la diffusion.	37
Figure V 1: Concentration de Diclofénac Na avec $D_1 = 4,8 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{s}$	39
Figure V 2: Concentration de Diclofénac Na avec $D_2 = 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{s}$	39
Figure V 3: Concentration de Diclofénac Na avec $D_3 = 4,8 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 / \text{s}$	40
Figure V 4: Concentration de Diclofénac Na à 24H avec différents coefficients de diffusion.	41
Figure V 5: Représentation 2D de la concentration de Diclofénac Na à 24H avec D1.	42
Figure V 6: Représentation 2D de la concentration de Diclofénac Na à 24H avec D2.	42
Figure V 7: Représentation 2D de la concentration de Diclofénac Na à 24H avec D3.	43
Figure V 8: Concentration de Diclofénac Na à $C_0 - 100 \text{ mol} / \text{m}^3$	44
Figure V 9: Concentration de Diclofénac Na à $C_0 + 100 \text{ mol} / \text{m}^3$	44
Figure V 10: Profil de concentration de Diclofénac Na à différentes concentrations initiales.	45

Figure V 11: Courbe de $1 - \frac{C}{C_0}$ en fonction du temps avec diffèrent coefficient de diffusion. 46

Figure V 12: Courbe de $1 - \frac{C}{C_0}$ en fonction du temps avec différente concentrations initiales.
46

Figure V 13: Profils des concentrations de Cp de Diclofénac Na.49

Figure V 14: Représentation 2D de la concentration de Diclofénac de Sodium.49

Figure V 15: Courbe de $1 - \frac{C}{C_0}$ en fonction du temps.50

Liste des tableaux

Tableau I 1: Propriétés des principes actifs.	5
Tableau II 1: Les propriétés physico-chimiques de Diclofénac de sodium.	21
Tableau IV 1: Dimensions des comprimés.	33
Tableau IV 2: Valeurs des paramètres initiaux.	34
Tableau V 1: Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentrations.	40
Tableau V 2: Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentrations.	43
Tableau V 3: Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentrations dans un bac de 900ml.	47

ABREVIATIONS

Abréviations

C0	Concentration initiale
CD	Coefficient de Diffusion
COX	Cyclo oxygénase
DS	Diclofénac sodique
H	Hauteur
LP	Libération prolongée
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Principe actif
R	Rayon
Tds	Transport d'espèces diluées
V	Volume

INTRODUCTION
GENERALE

Introduction Générale

Jusqu'aux années 1960, la pharmacie se concentrait principalement sur la substance active des médicaments, considérant la forme pharmaceutique comme une simple présentation de celle-ci, sans penser qu'elle pouvait jouer un rôle dans l'activité thérapeutique du médicament.

En 1960, J.-G. Wagner a été le premier à passer en revue les différentes formes pharmaceutiques et à préciser pour chacune d'elles la nature des facteurs pouvant influencer la "mise à disposition " de la substance active et donc les effets biologiques du médicament.(1)

Depuis lors, la recherche pharmaceutique a connu de nombreuses avancées, notamment avec la création de médicaments à libération prolongée. Ces médicaments sont conçus pour diffuser plus lentement et plus longuement dans l'organisme, permettant ainsi un contrôle plus précis de la libération du principe actif et une réduction de la fréquence d'administration des médicaments à courte demi-vie d'élimination et à courte durée d'action, permettant de ce fait, d'espacer les prises et limiter les effets de pic de concentration.

Les formes à libération prolongée peuvent être fabriquées sous différentes formes galéniques, telles que les comprimés. Pour ce faire, le Principe actif est généralement incorporé dans une matrice ou un vecteur qui contrôle sa libération dans le temps, ils sont conçus pour se dissoudre lentement, s'éroder progressivement ou être perméable pour permettre au médicament de se diffuser à une vitesse contrôlée.(2)

De ce fait, il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé ni plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration.

Donc pour que la molécule atteigne la circulation générale et qu'elle y développe son activité, il faut qu'elle franchisse deux étapes importantes correspondant à deux facteurs limitant : la dissolution et l'absorption.(3)

La prolongation de la libération du PA de sa matrice conditionne donc la disponibilité du médicament pour l'absorption. C'est le principe même de la libération étalée dans le temps.

Pour tester l'efficacité et l'innocuité des formulations à libération prolongée, les tests de libération de médicament *in vitro* peuvent être utilisés comme substitut de la performance *in vivo*, c'est notamment le cas du test de dissolution.

A cette fin, l'utilisation de la modélisation mathématique s'avère très utile car cette approche permet, dans le meilleur des cas, de prédire la cinétique de libération avant que les

systèmes de libération se soient réalisés. Le plus souvent, elle permet de prédire certains paramètres physiques importants, tels que le coefficient de diffusion du médicament.(4)

Effectivement, la modélisation mathématique joue un rôle très important dans la conception des systèmes à libération contrôlée par diffusion. Elle permet de contrôler le taux de libération des médicaments et d'étudier la concentration dans le temps et dans l'espace, en utilisant des méthodes numériques pour résoudre l'équation de Fick. (5)

Le présent travail a pour objet l'étude d'une formulation (comprimés de Diclofénac de sodium à LP 100 mg) via la diffusion fickienne en utilisant un outil numérique pour la résolution de l'équation de diffusion.

C'est dans ce cadre que s'inscrit la problématique de notre étude. Dans ce travail, nous allons explorer l'influence des paramètres physiques tels que le coefficient de diffusion et la concentration initiale sur la libération prolongée du Diclofénac sodique.

Le présent manuscrit est subdivisé en deux parties. La première contiendra des généralités sur les médicaments à libération prolongés ainsi que des notions théoriques en relation avec le Diclofénac Na et sa dissolution. Dans la deuxième partie, nous présenterons la démarche adoptée pour simuler la diffusion du PA dans la matrice (comprimé) et exposerons et discuterons les principaux résultats obtenus.

Partie Théorique

CHAPITRE I :
GENERALITES SUR LA
FORME A LIBERATION
PROLONGEE

CHAPITRE I: GENERALITES SUR LA FORME A LIBERATION PROLONGEE

I.1.Introduction :

Le but d'une thérapie médicamenteuse réside dans la libération d'une certaine concentration d'une substance, aux endroits spécifiques, pour assurer un maximum de bénéfice thérapeutique avec un minimum de toxicité. Les molécules de cette substance médicamenteuse sont libérées dans l'organisme par l'intermédiaire d'une forme pharmaceutique.

Le choix de la forme de libération de cette substance se fera en fonction du délai et de la durée d'action thérapeutique souhaitée. En effet, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie à fin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou contrôlée peut être souhaitée à fin de prolonger la durée de l'action thérapeutique.(1)

Dans ce premier chapitre, nous allons aborder les systèmes de libération des médicaments par voie orale et plus précisément les systèmes à libération prolongée et ses mécanismes.

I.2. Présentation du médicament :

I.2.2. Définition du médicament :

Selon l'article N°208 du Journal Officiel de la République Algérienne N° 46 portant sur les principes et définitions des produits pharmaceutiques :

Art. 208 : « Le médicament, est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques ».(6)

Les médicaments sont donc des produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. C'est l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine.

I.2.3. Mise en forme d'un médicament :

Indépendamment du mode de fabrication, un médicament, tel qu'il est présenté au malade, est constitué d'un ou plusieurs principe(s) actif(s), des substances auxiliaires ou excipients et des articles de conditionnement, comme l'indique la figure (I.1) (7):

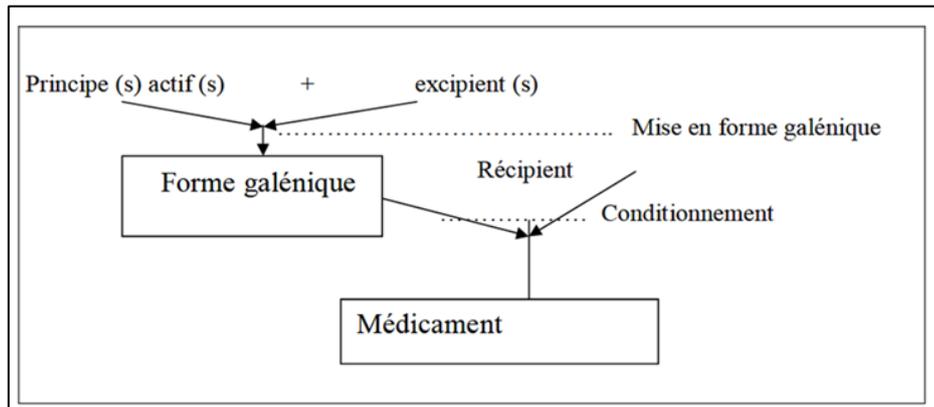


Figure I 1: Mise en forme d'un médicament. (7)

I.2.3.1. Le principe actif :

Au point de départ de la formulation d'un médicament, il y a le principe actif (PA), c'est-à-dire une substance active d'origine chimique ou naturelle dont les propriétés pharmacologiques ont été établies et qui ont fait l'objet de nombreuses études. (8)

Cette substance est donc à la base de l'effet thérapeutique permettant de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminée dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament.(9)

Les principes actifs peuvent exister sous plusieurs formes cristallines ou sous formes dérivées tel que sels, hydrates. Avant d'aborder une formulation, la connaissance des propriétés de ces principes actifs est nécessaire, celles-ci sont présentées dans le tableau (I.1) (10) :

Tableau I 1: Propriétés des principes actifs.(10)

Propriétés physico-chimiques	Devenir dans l'organisme
<ul style="list-style-type: none">➤ Caractéristiques organoleptiques➤ Propriétés physiques : solubilité➤ Propriétés chimiques : stabilité➤ Incompatibilité vis- à- vis de: Température Humidité Oxygène Lumière Divers	<ul style="list-style-type: none">➤ Pharmacocinétique : Absorption Distribution Métabolisme Elimination➤ Activité thérapeutique : Lieu / Mécanisme Effets secondaires➤ Biodisponibilité : Profil optimal

I.2.3.2. Les excipients :

Les excipients sont de substances dites auxiliaires, inactives pharmacologiquement. Ce sont des composants chimiquement hétérogènes, allant de molécules simples (l'eau) à des ensembles moléculaires complexes, naturels, semi synthétiques ou synthétique, ils agissent comme diluants, lubrifiants, liants, désintégrants, colorants, aromatisants ou conservateurs, facilitant ainsi la préparation et l'emploi du médicament.(11)

De ce fait, les excipients ont plusieurs fonctions comme:

- Administrer le PA à travers une forme pharmaceutique et améliorer son efficacité.
- Assurer la stabilité du PA et par conséquent sa conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée.
- Masquer une odeur ou un goût désagréable.

Il est à noter que les excipients ne modifient pas l'action du principe actif. (12)

I.3. Les formes pharmaceutiques orales solides : les comprimés :

I.3.1. Définition d'une forme pharmaceutique :

Une molécule, un principe actif, ne font pas à eux seuls un médicament, Il faut qu'il y ait un support galénique pour pouvoir parler de médicament.

Selon l'OMS (l'organisation Mondiale de la Santé), une forme pharmaceutique (forme galénique) est l'état physique liquide, semi-solide ou solide sous lequel une ou plusieurs substances médicamenteuses et auxiliaires sont soumises à certaines opérations pharmaceutiques et transformées en médicament, pour lui conférer une présentation adaptée à une maladie, une administration facile, mais aussi une bonne tolérance et stabilité. (6)

Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration, et qui est en relation avec :

- la biodisponibilité du principe actif,
- la vitesse d'action désirée,
- la durée du traitement et la posologie,
- les renseignements du malade.

Il existe donc différentes formes pharmaceutiques généralement classées selon la voie d'administration (orale, sublinguale, locale, rectale, ou parentérale) ou l'état physique, comme le montre la figure I.2. (13)

Grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation, la voie orale est la voie d'administration des PAs la plus utilisée : 84% des cinquante médicaments les plus distribués pour les marchés américains et européens sont administrés par cette voie. Elle présente des avantages tels que la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux. De plus, elle permet des traitements en ambulatoire et une production industrielle relativement facile. (1)

Elle présente néanmoins des inconvénients. En effet, pour que le PA puisse avoir un effet thérapeutique par voie orale, il faut que celui-ci soit absorbé au bon endroit à travers la barrière digestive pour être présent en quantité suffisante dans la circulation sanguine le plus longtemps possible. (14)

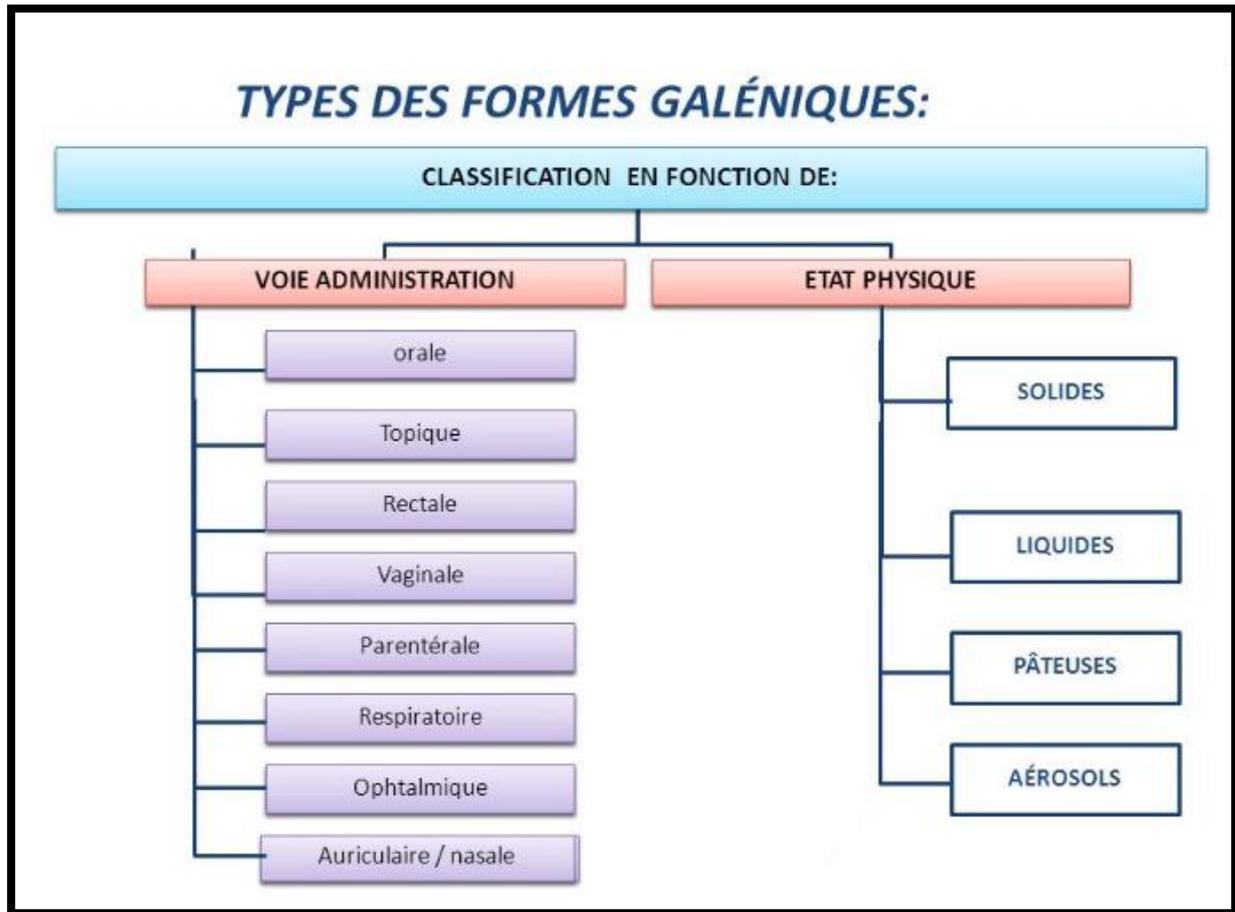


Figure I 2: Classification des formes pharmaceutiques.(14)

On a choisi de s'intéresser aux comprimés, forme pharmaceutique solide la plus répandue dans le marché pharmaceutique.

I.3.2. Les comprimés :

D'après la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 6ème édition, 2010) :

« Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression d'un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié ». (15)

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ce sont des doses unitaires solides qui ont comme avantages de bien se conserver, de convenir aux traitements ambulatoires et de pouvoir être fabriqués industriellement avec précision et avec de très hauts rendements. (16)

Plusieurs catégories de comprimés peuvent être distinguées:

- les comprimés non enrobés

- les comprimés enrobés
- les comprimés gastro-résistants
- les comprimés dispersibles, orodispersibles, à croquer
- les comprimés à libération modifiée

La structure du comprimé peut jouer un rôle déterminant dans le contrôle de la libération et dépend donc de la stratégie de formulation employée pour une délivrance optimale des substances actives.

I.3.3.Facteurs intervenant dans de la libération du médicament à partir des comprimés :

« Tout est poison, rien n'est poison. Seule la dose fait le poison. » (Paracelse, 1493-1541)(1)

Effectivement, pour que le PA exerce de façon efficace son activité thérapeutique, il est nécessaire que sa concentration sanguine atteigne un taux suffisant pour un effet thérapeutique mais pas supérieur au seuil de toxicité. Cette fourchette de concentration sanguine est nommée la zone thérapeutique.

Il est très important de noter que quelle que ce soit la voie d'administration, entre le moment de l'administration de la forme galénique et celui de l'obtention de l'effet thérapeutique chez un malade, le PA de la formulation doit franchir plusieurs étapes groupées en trois phases comme la montre la figure (I.3) (8) :

- biopharmaceutique,
- pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination),
- pharmacodynamique (effets biochimiques et physiologiques des PAs ainsi qu'à leurs mécanismes d'action)

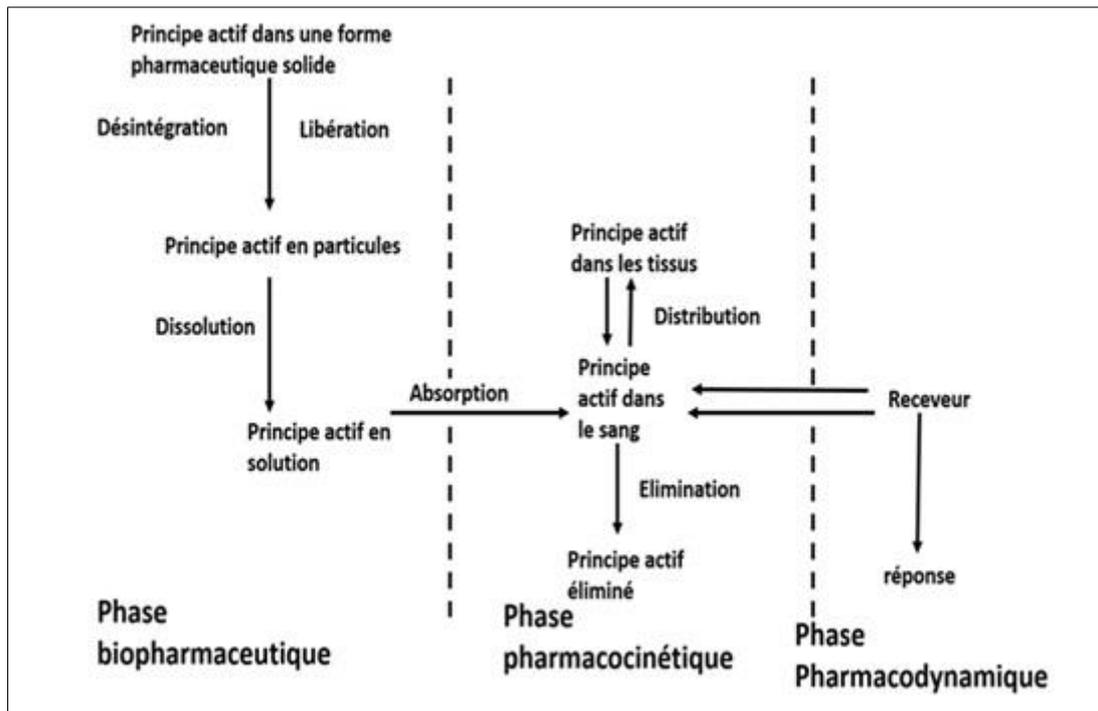


Figure I 3: Représentation des phases de mise à disposition du PA dans l'organisme.(8)

- La phase biopharmaceutique :

Elle inclut les étapes de la mise à disposition de l'organisme des PAs, soient la libération et la dissolution du PA nécessaires pour traverser les membranes biologiques. Et la phase d'absorption des PAs est intimement liée à cette dernière. (9)

- Caractéristiques physicochimiques des Pa :

Le temps de demi-vie et la solubilité des Pas jouent un rôle important dans le choix de la forme galénique de ces derniers. En effet, lorsque le principe actif présente une action pharmacologique à un temps de demi-vie plasmatique court (inférieur à 2h), ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée rendant les formes conventionnelle non adéquate pour ce type de PAs.

- Facteurs anatomophysiologiques :

D'autres facteurs rentrent en jeu dans la biodisponibilité orale, notamment celles des facteurs anatomophysiologique du Tractus Gastro Intestinal, ce qui influence la libération du PAs vers l'intestin à savoir : l'évacuation gastrique, le transit intestinal, le pH, l'état nutritionnel, dimensions de particules, et l'état de vascularisation de la surface d'absorption.

L'ensemble de ces principaux facteurs limitant sont les outils de la conception de nouveaux systèmes d'administration des médicaments par voie orale.(10)

En effet, pour améliorer leurs efficacités, des systèmes de délivrances des PAs existent pour moduler leur solubilité, restreindre leur libération à un site spécifique, ou réduire leur

dégradation dans l'estomac ou dans la circulation sanguine, ils permettent ainsi la sécurité d'utilisation en évitant les lésions gastriques, ou des lésions au niveau des tissus sains. Mais aussi ces systèmes d'administration visent à améliorer l'adhésion du patient à son traitement à travers des formulations masquant le goût à l'exemple des comprimés de désintégration orale.

I.4. Systèmes de libération du PA à partir des comprimés :

Les formes galéniques orales (comprimés) peuvent être divisées en deux catégories principales : formes à libération immédiate, et les formes à libération non immédiates, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée (comme il est illustré dans la figure (I.4)). (17)

En contrôlant la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique, les concentrations plasmatiques obtenues seront directement déterminées par les caractéristiques de libération imposées par la forme galénique.

Lorsqu'on avale un comprimé, il arrive dans l'estomac et sa digestion commence: le comprimé se délite et se dissout. Ceci caractérise la destinée d'un comprimé à libération conventionnelle, immédiate mais pour les formulations à libération prolongée ou contrôlée, le but n'est pas d'obtenir une désagrégation immédiate du comprimé avalé, mais plutôt une dissolution lente du PA. (18)

Ces nouvelles formes de délivrances correspondraient au cas du profil idéal recherché car elles permettent:

- la réduction des prises journalières et donc la fréquence d'administration,
- l'accroissement du confort du malade,
- l'amélioration de l'observance du traitement.

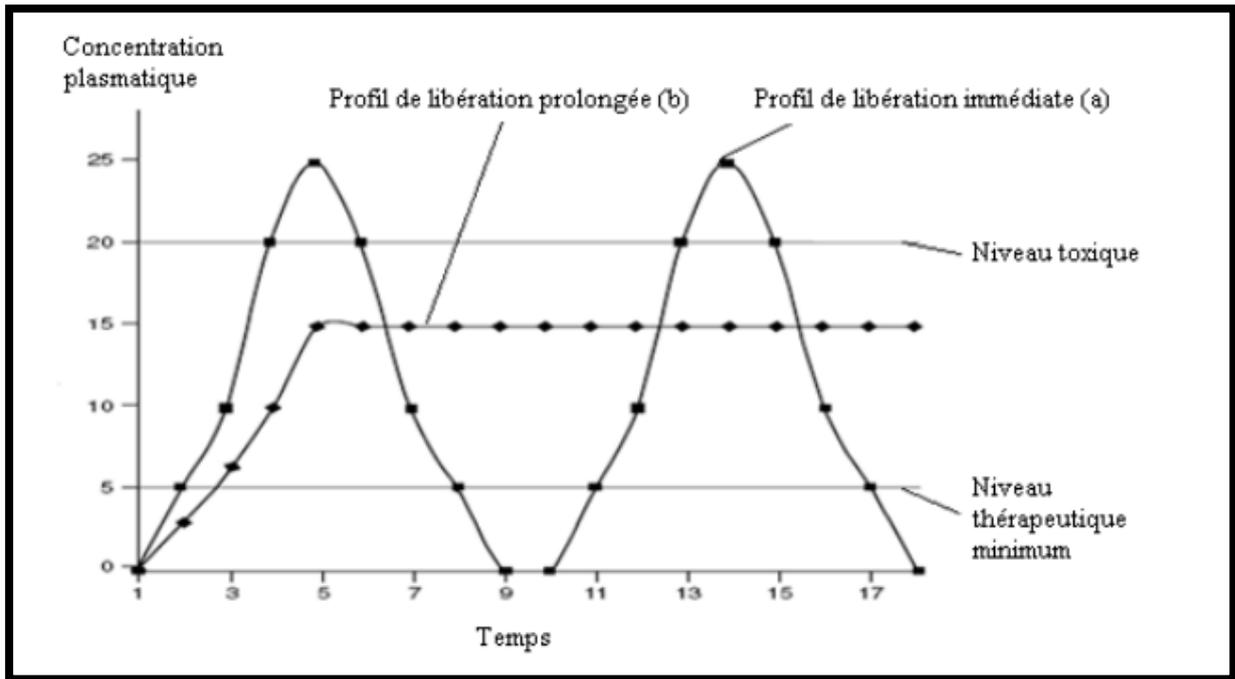


Figure I 4: Profil de libération des médicaments. (17)

La vitesse de libération du PA de la forme galénique peut être donc accélérée, retardée, ciblée par rapport à la libération immédiate grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents.(16)

I.4.1. Formes à la libération immédiate:

Les formes à libération immédiate se caractérisent par la libération du PA aussi rapidement que possible, dès leur administration. Donc, pour les comprimés, il faut obtenir un temps de désagrégation très court et une vitesse de dissolution très élevée. Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles en sont de bons exemples. (3)

Leurs mise à disposition dans l'organisme implique la destruction de leur structure, c'est-à-dire leur désintégration ou leur délitement. Les facteurs technologiques et de formulation qui agissent sur la désagrégation ou la dissolution, ou les deux, sont:

- Le procédé de fabrication (granulation humide ou sèche, compression directe),
- Granulométrie du principe actif et du granulé,
- Force de compression,
- Type de machine à comprimer,
- Nature, concentration et mode d'incorporation des excipients,
- Solubilité du PA,

En outre, il est spécifié qu'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% (m/m) du PA incorporé durant 30 min. (10)

I.4.1.1. Intérêts de la libération immédiate:

La libération accélérée permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse (s'affranchir de problème de déglutition en gériatrie ou pédiatrie), de permettre une administration avec une dissolution avant l'administration et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique. En résumé, les comprimés à libération rapide ont donc comme objectif de soulager le patient dans les meilleurs délais. (19)

I.4.2. Formes à libération prolongée:

I.4.2.1. Concept de la forme à LP:

D'une façon générale, tout système permettant de prolonger l'action d'un principe actif dans l'organisme est appelé « forme à libération prolongée ».

Par définition, le rôle d'un système à libération prolongée est de délivrer au bon endroit et au bon moment, la bonne quantité d'un PA tout en maintenant sa concentration dans la fenêtre thérapeutique afin d'éviter les pics toxique et les creux inefficaces d'une thérapie conventionnelle. (3)

Il s'agit de préparations dont la vitesse de libération de la substance active est inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. La dose de principe actif total y est toujours plus élevée que dans une forme à libération conventionnelle.

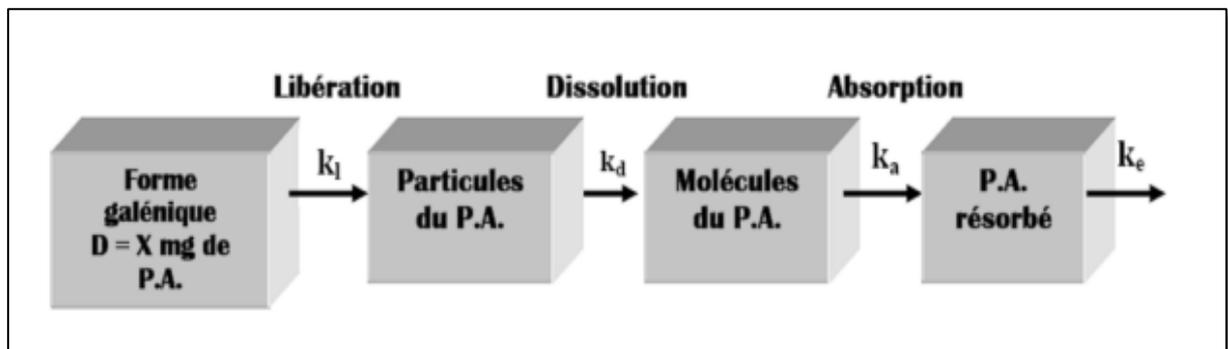


Figure I 5: Schéma de libération du Pa à travers une forme pharmaceutique.(3)

La vitesse de libération plus lente, a pour but d'obtenir une concentration en principe actif la plus constante possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre d'administration. La difficulté est grande car cette concentration en principe actif doit toujours être comprise entre le seuil d'activité et le seuil de toxicité.

Effectivement dans le cas, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement (figure I.6) (18) :

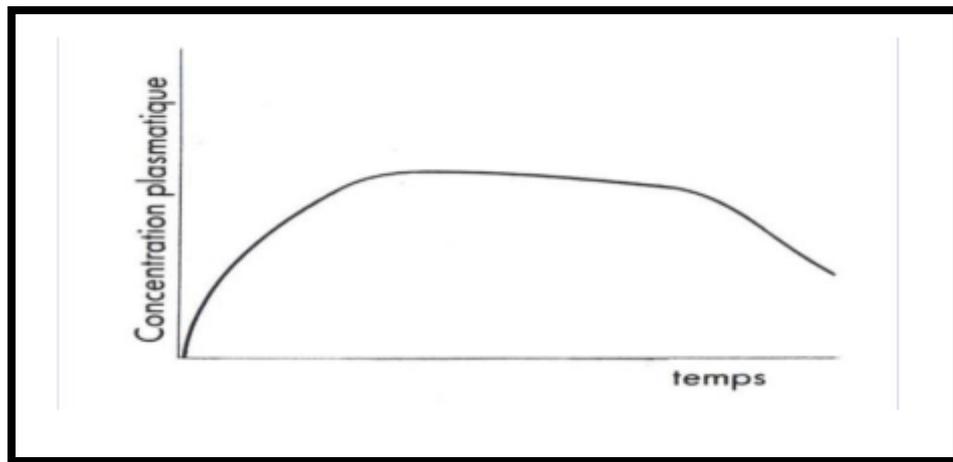


Figure I 6: Profil de libération des formes à libération prolongée.(18)

I.4.2.2. Procédés de préparation des formes à libération prolongée :

La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Et la réalisation d'une telle forme peut se faire soit par des moyens physiologiques, en cherchant à réduire l'élimination, ce qui est rarement réalisable et n'est pas sans danger, soit par des moyens chimiques, en cherchant à réaliser un dérivé moins soluble du PA à administrer ou alors par des moyens galéniques qui sont les plus utilisés. Ces systèmes sont souvent développés sous forme de comprimés ou de gélules contenant des microgranules. (3)

De ce fait, plusieurs procédés peuvent être utilisés :

- **Procédés physiques :** Ces procédés reposent essentiellement sur la modification de la taille des particules et de leur morphologie.
- **Procédés chimiques :** Ils peuvent se traduire comme par :
 - Combinaison du PA avec diverses substances.

- Estérification des groupements fixés sur la molécule de PA
- Inclusion de médicament dans un réseau macromoléculaire gélifié ou floculé.

➤ **Procédés galénique** : Ils se traduisent par :

- Division de la dose unitaire totale en fractions libérant le PA à des délais différents.
- Rétention de la dose unitaire totale au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération.
- Combinaison des deux procédés précédents
- Combinaison du PA avec des adjuvants macromoléculaire.

I.4.2.3. Mécanismes de libération prolongée :

Différentes classification des systèmes de contrôle de la libération de PA ont été proposées dans la littérature par plusieurs auteurs. Les mécanismes les plus communs sont représentés dans l'organigramme ci-dessous :

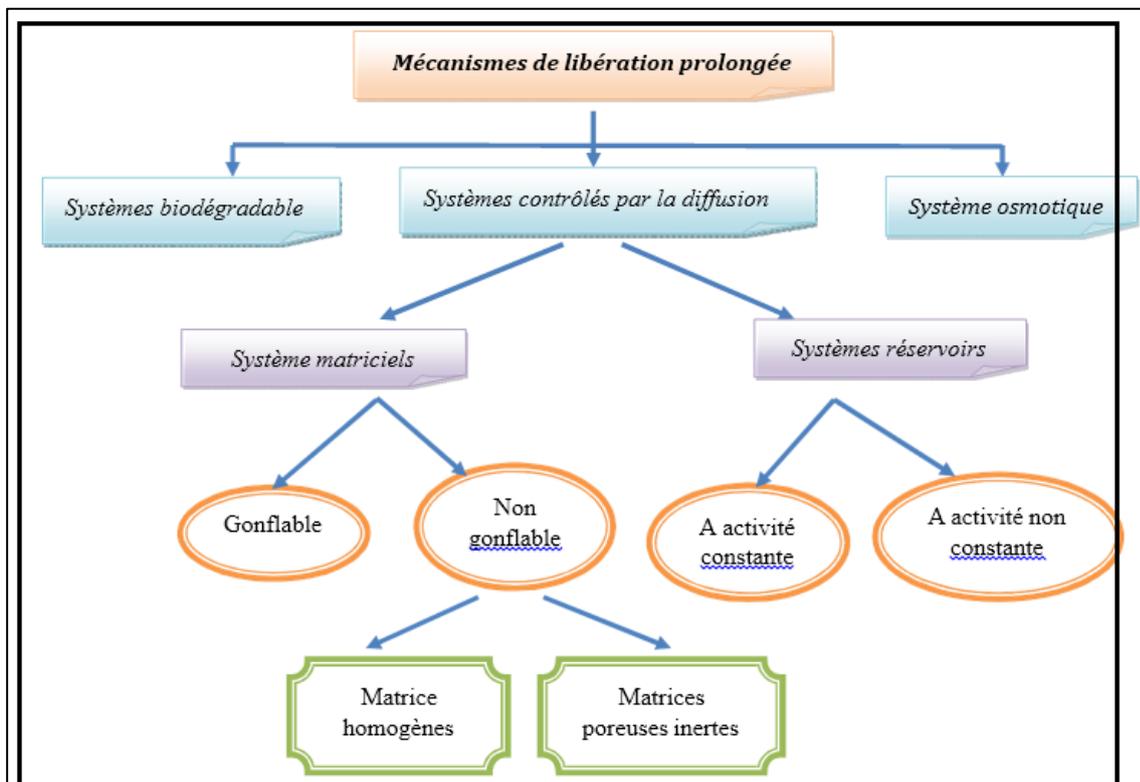


Figure I 7: Mécanisme de libération prolongée.

A. Système contrôlé par la diffusion :

La diffusion est le mécanisme intervenant le plus fréquemment dans les systèmes à libération prolongée et se caractérise par la libération d'un PA à travers un système polymérique.

Généralement, deux classes de systèmes diffusionnels sont décrites : les systèmes réservoir et les systèmes matriciels (figure I.8).

La diffusion du PA du compartiment interne à travers la couche polymère est décrite par la loi de Fickienne.(20)

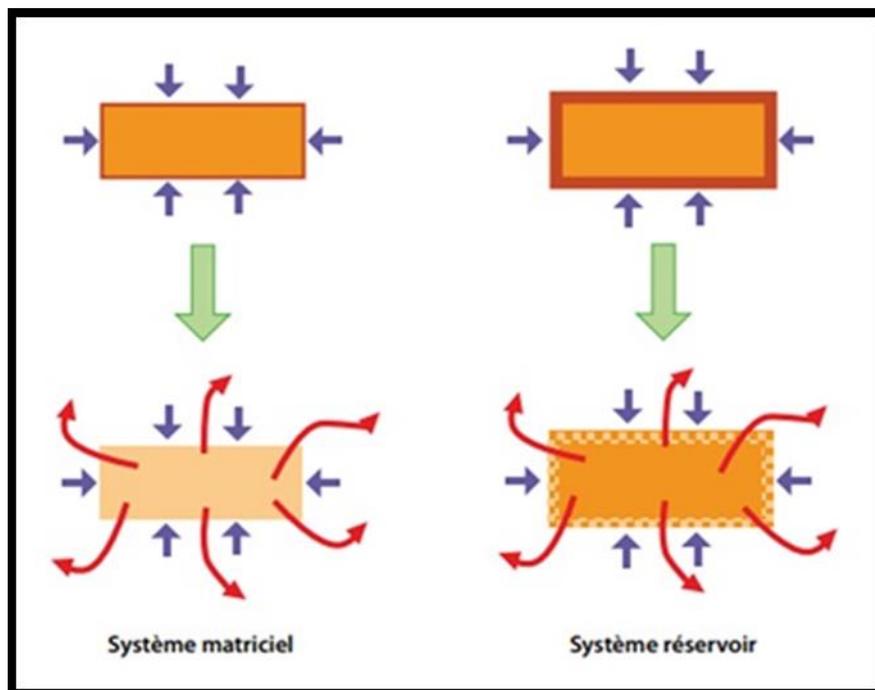


Figure I 8: Principe des systèmes réservoirs et matriciels.(20)

A.1.Dispositif type réservoir :

Un système réservoir consiste en un compartiment interne contenant le PA, enveloppé d'une couche polymérique dont les caractéristiques contrôlent la libération. Comme le montre la figure (I.9) suivante :

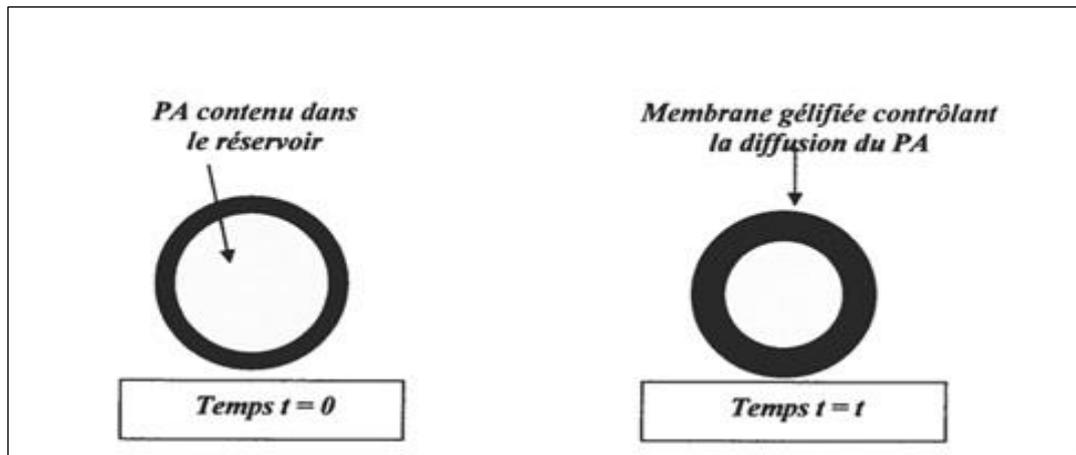


Figure I 9: Schéma d'un système réservoir.(

Ce système réservoir typique se compose d'un noyau (réservoir) et d'un revêtement membrane (barrière de diffusion). Le noyau contient des PAs et des excipients, tandis que la membrane est constituée principalement de polymère régulant la vitesse de diffusion. La géométrie de ce type de systèmes est généralement sphérique, cylindrique ou sous forme d'un disque.(3)

Le mécanisme qui régit la libération du principe actif à travers la membrane est souvent de type solution-diffusion. Au contact de fluide corporel aqueux, l'eau pénètre dans la forme posologique et dissout le médicament, Une fois que le médicament est dissout, les molécules se diffusent à travers la membrane polymères. Ainsi, trois processus de transport de masse se produisent en série : la diffusion de l'eau, la dissolution du médicament et la diffusion du médicament. Dans ce cas, le contrôle de la libération du PA se fait en jouant sur les caractéristiques physico-chimiques de la membrane ou sur la taille des granules de PA.(21)

Malgré les bénéfices de cette méthode, elle est limitée par la grande taille des comprimés et par le fait qu'en réduisant leurs dimensions, les qualités de libération contrôlée se perdent.

A.2.Dispositif type matrice :

Pour dépasser les inconvénients présentés par les systèmes réservoirs, il a été suggéré une immobilisation du PA au sein d'un véhicule peu soluble et comprimer ce complexe dans une forme pharmaceutique solide où le contrôle de la libération se fera par la modification de la porosité de la matrice, le caractère hydrophile de la surface de chaque particule, ou par l'addition d'adjuvants. (20)

En effet, un système matriciel est une dispersion moléculaire ou particulaire uniforme (homogène) d'une dose unique de principe actif dans un réseau plus ou moins poreux. En effet,

les médicaments sont uniformément dispersés et totalement ou partiellement dissout dans une matrice polymère insoluble dans l'eau et libéré du système par une simple diffusion.

Dans ce cas, le PA n'est pas complètement séparé de la membrane polymères et il est difficile d'identifier le noyau (figure I.10) (20):

:

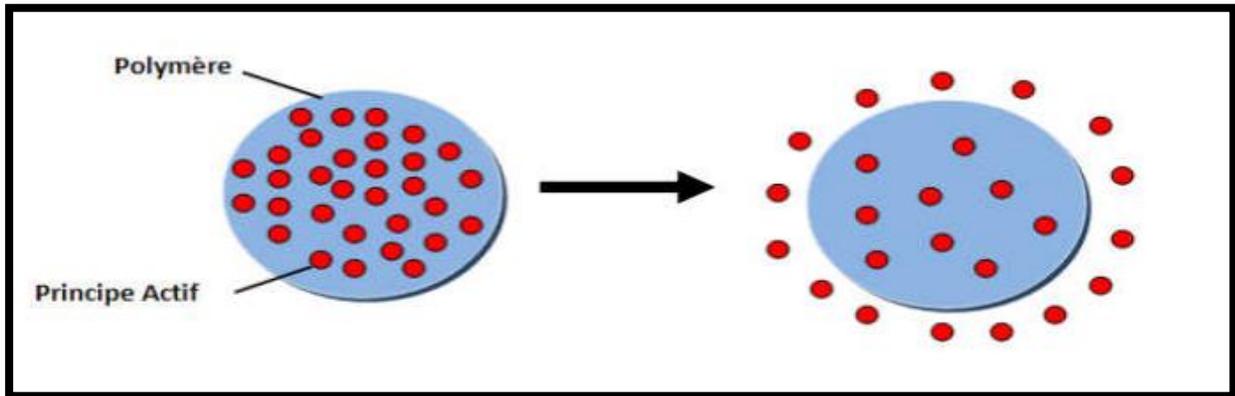


Figure I 10: Schéma d'un système matriciel.(20)

L'effet thérapeutique initial est obtenu par la dissolution rapide du principe actif en surface et le maintien de la concentration efficace est assuré par la libération progressive de la molécule jusqu'à épuisement de la matrice.

Après pénétration des sucs digestifs et dissolution du principe actif, celui-ci diffuse à travers les canalicules de la matrice poreuse. Les caractéristiques du support poreux sont donc déterminantes pour sa diffusion. En fonction du type d'excipient constituant la matrice, il est possible de distinguer trois grandes catégories de systèmes matriciels : les matrices inertes, les matrices hydrophiles et les matrices érodables.(1)

Il est possible donc de moduler la vitesse de libération en changeant simplement la structure poreuse de la matrice.

B. Systèmes contrôlés par dissolution :

La libération contrôlée par dissolution peut être obtenue en ralentissant la vitesse de dissolution d'un médicament en incorporant celui-ci dans un polymère insoluble

Les approches pour réaliser cela incluent la préparation des sels ou des dérivés appropriés, l'enduction de la substance active d'un matériau ralentisseur de dissolution, ou l'incorporation du principe actif dans un comprimé enrobé à l'aide d'un agent d'enrobage à faible vitesse de dissolution. (10)

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA FORME A LIBERATION PROLONGEE

Lorsque le solide est mis en contact avec le milieu de dissolution, la surface entre en contact avec le milieu et les molécules sont solvatées et éliminées du solide. Les molécules solvatées augmentent dans le milieu, la concentration de soluté augmente. L'augmentation de la concentration de soluté produit une couche limite autour du solide et le milieu de dissolution a tendance à être saturé, ce qui provoque une diminution de la vitesse de dissolution.

La vitesse de dissolution du solide peut être utilisée pour prédire le taux de libération de médicament du système thérapeutique et plus la solubilité est élevée, plus la vitesse de dissolution est rapide lorsqu'aucune réaction chimique n'intervient.(22)

I.4.2.4. Avantages et inconvénients de la forme prolongée :

Les PAs n'ont pas tous un intérêt à être libéré de façon prolongée. En effet :

- les molécules avec un temps de demi-vie plasmatique supérieur à 8h n'ont aucun intérêt à être incorporées dans une forme à libération prolongée car elles sont présentes dans l'organisme durant une période suffisante pour entraîner naturellement une action prolongée.
- Une faible solubilité des PAs aussi freine le processus de dissolution, et par conséquent, l'absorption du PA,
- Les molécules présentant un premier passage hépatique saturable verront leur biodisponibilité diminuer
- Les PA dont la stabilité est fortement dépendante du pH, des réactions enzymatiques et de la flore microbienne,
- Les PA nécessitant un dosage important sont considérés comme de mauvais candidats pour la libération prolongée;

Inversement, un PA approprié pour une administration orale à libération prolongée doit produire son effet thérapeutique à une dose assez faible pour être avalé, être efficacement absorbé tout le tractus gastro-intestinal, et idéalement, avoir une demi-vie d'élimination qui ne soit pas trop importante (inférieure à 12 heures). (20)

- Une libération prolongée est beaucoup plus pratique pour le patient et favorise une meilleure observance aux traitements et peut également réduire les effets secondaires indésirables. Cette stratégie de libération continue du principe actif est préférée pour la libération des principes actifs à marge thérapeutique étroite.

I.5. Conclusion :

Les formes galéniques à libération prolongée constituent une nouvelle conception du médicament de plus en plus utilisée. Grâce à ces formes galéniques, l'organisme est imprégné de façon plus durable et régulière par la substance médicamenteuse, la posologie est ainsi plus facile, pour une protection thérapeutique meilleure. Elles sont souvent utilisées pour traiter des maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle, le diabète, mais aussi la douleur chronique.

Dans le chapitre II de cette partie, on abordera un exemple de médicaments anti-inflammatoires couramment utilisés pour traiter les douleurs musculaires chroniques, à savoir le diclofénac de sodium, et qui est souvent administré sous forme de comprimés à libération prolongée.

CHAPITRE II :
LE DICLOFENAC DE SODIUM ET
SA DISSOLUTION

CHAPITRE II : LE DICLOFENAC DE SODIUM ET SA DISSOLUTION

PARTIE 1 : LE DICLOFENAC DE SODIUM

II.1. Introduction :

Les AINS sont des médicaments symptomatiques qui s'opposent au processus inflammatoire quelle qu'en soit la cause (mécanique, chimique, immunologique, infectieuse). Ils possèdent des propriétés anti inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques par le biais de l'inhibition des prostaglandines impliquées dans l'inflammation, la douleur et l'hyperthermie. Les AINS peuvent être classés en plusieurs groupes chimiques. On peut distinguer : les salicylés, les indoliques, les oxicams, les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2, les fénamates, les pyrazolés et les arylcarboxyliques.(23)

On distingue parmi ces AINS, le diclofénac qui est un dérivé de l'acide anilino-phénylacétique, il présente les mêmes indications que les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.(13)

Il est disponible sous plusieurs formes (orale, cutanée, injectable, rectale, collyres) et sous plusieurs dosages 25mg, 50mg, 75mg et 100mg.(24)

II.2. Présentation du diclofénac de sodium :

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques. Il possède les propriétés suivantes : activité antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.(25)

II.3. Structure chimique du diclofénac sodique :

La structure chimique de diclofénac sodique (sel) est [2- (2,6-dichloroanilino) phényl] acétate C₁₄ H₁₀ N NaO₂.(13).Comme le montre la figure (II.1)

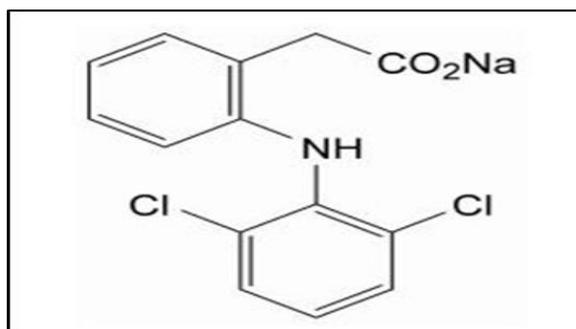


Figure II 1: Structure chimique de Diclofénac sodique.(25)

II.4. Propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium :

Selon la pharmacopée européenne 6eme Edition de 2008, les propriétés physicochimiques de diclofénac de sodium sont les suivantes(15) :

Tableau II 1: Les propriétés physico-chimiques de Diclofénac de sodium.(15)

DCI	Diclofénac de sodium
Formule chimique brute	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NNaO ₂
Nom IUPAC	[2-[(2,6-Dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium
Formule chimique développée	
Masse molaire	318.1 g/mol
Solubilité	<ul style="list-style-type: none"> - Assez soluble dans l'eau ; - Facilement soluble dans le méthanol ; - Soluble dans l'éthanol à 96% ; - Peu soluble dans l'acétone.
Point de fusion	Environ 280 °C, avec décomposition.
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.
Longueur d'onde d'absorption maximale dans UV	276 ± 2 nm.

Selon la classification des produits pharmaceutiques BCS tel que défini par le FDA, le diclofénac de sodium fait partie de la classe II, caractérisé par une haute perméabilité et une faible solubilité.(22)

II.5. Les propriétés pharmacocinétiques :

II.5.1. Absorption :

Le diclofénac est absorbé à 100 % après administration orale par rapport à l'administration IV. Cependant, seulement environ 50 % de la dose absorbée est disponible au niveau systémique en raison du métabolisme de premier passage hépatique.(26)

L'alimentation n'a pas d'effet significatif sur l'ampleur de l'absorption du diclofénac. Cependant, le début de l'absorption est généralement retardé de 1 à 4,5 heures et une réduction des pics plasmatiques inférieure à 20%.

II.5.2. Distribution :

Le volume apparent de distribution du diclofénac sodique est de 1,4 L/kg. Le diclofénac est lié à plus de 99 % aux protéines sériques humaines, principalement à l'albumine.

La liaison aux protéines sériques est constante dans l'intervalle des concentrations (0,15-105 µg/mL) obtenue avec les doses recommandées.

Le diclofénac diffuse dans et hors du liquide synovial. La diffusion dans l'articulation se produit lorsque les taux plasmatiques sont supérieurs à ceux du liquide synovial, après quoi le processus s'inverse et les taux de liquide synovial sont supérieurs aux taux plasmatiques.

II.5.3. Métabolisme :

Cinq métabolites du diclofénac ont été identifiés dans le plasma et l'urine humains. Ces métabolites comprennent le 4'-hydroxy-, le 5-hydroxy-, le 3'-hydroxy-, le 4',5-dihydroxy- et le 3' hydroxy-4'-méthoxy diclofénac. Chez les patients souffrant de dysfonctionnement rénal, les concentrations maximales des métabolites 4'-hydroxy- et 5-hydroxydiclofénac étaient d'environ 50 % et 4 % de la molécule mère après une administration orale unique, contre 27 % et 1 % chez les sujets sains. Cependant, les métabolites du diclofénac subissent une glucuronidation et une sulfatation supplémentaire, suivies d'une excrétion biliaire.

L'un des métabolites du diclofénac, le 4'-hydroxy-diclofénac, a une très faible activité pharmacologique.

II.5.4. Elimination :

Le diclofénac est éliminé par métabolisme puis excrétion urinaire et biliaire des glucuronides et des sulfates conjugués des métabolites. Peu ou pas de diclofénac libre et inchangé est excrété dans l'urine. Environ 65 % de la dose est excrétée dans l'urine et environ 35 % dans la bile sous forme de conjugués du diclofénac inchangé et des métabolites. Comme l'élimination rénale n'est pas une voie d'élimination importante pour le diclofénac inchangé, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal léger à modéré.

La demi-vie terminale du diclofénac inchangé est d'environ 2 heures.(27)

II.6. Effets indésirables de Diclofénac de Sodium :

- Le diclofénac de sodium peut être responsable de nombreux effets indésirables, les effets les plus communs à tous les AINS sont les problèmes digestifs notamment nausées, vomissement diarrhée, constipation, et douleurs abdominales.
- Chez les personnes âgées traitées à long terme et a dose élevée, l'ulcère de l'estomac ou de duodénum peuvent se manifester.
- Le diclofénac peut être également responsables d'hémorragies digestives (vomissements sanglants, selles noires ou plus souvent pertes de sang imperceptibles, responsables de l'apparition d'une anémie).(24)

II.7. Mécanisme d'action du diclofenac de Sodium:

Le mécanisme d'action commun de tous les AINS est la diminution de la production des prostaglandines, directement impliquées dans l'inflammation, la douleur et l'hyperthermie, du fait de l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX). La plupart des AINS sont des acides organiques qui agissent comme des inhibiteurs réversibles de la COX. Il y aura compétition entre le substrat naturel (acide arachidonique) et l'AINS sur le site actif de l'enzyme. Les AINS se fixent sur le même site hydrophobe que l'acide arachidonique sur l'enzyme. (8)

La figure ci-dessous illustre le mécanisme d'action du diclofénac de sodium :

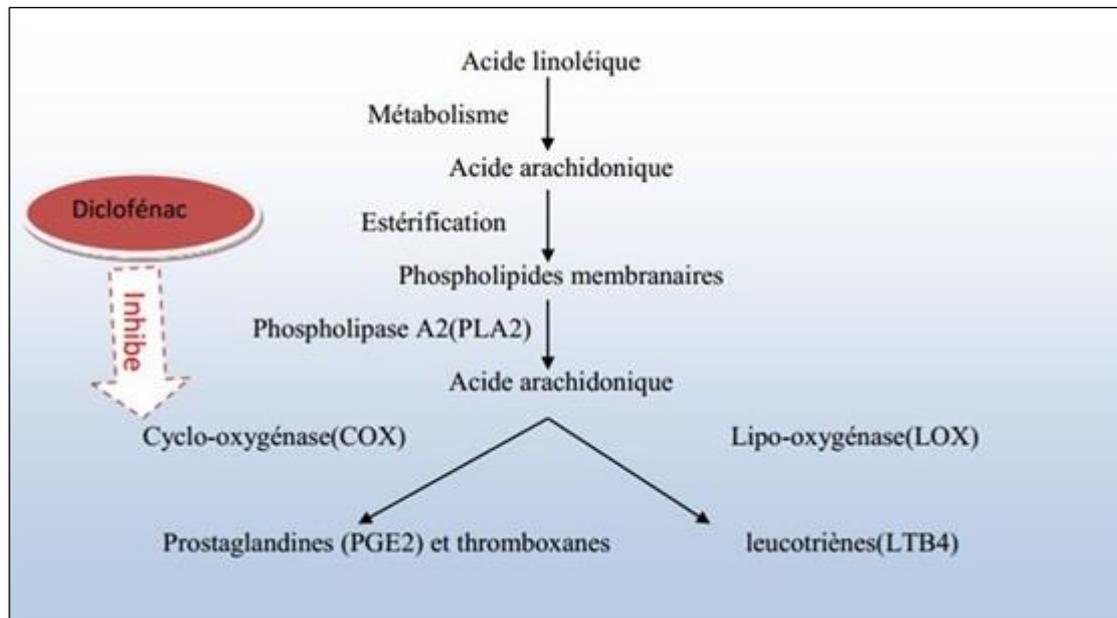


Figure II 2: Mécanisme d'action du Diclofenac de Sodium.(8)

II.8. Intérêt de la forme LP pour les AINS:

Dans le but d'obtenir une libération contrôlée d'un agent anti-inflammatoire, diverses formes galéniques ont été élaborées et étudiées. En effet, pour diminuer les effets secondaires gastriques et le nombre de prises par jour, les formes à action prolongée des AINS sont une bonne alternative pour les douleurs chroniques. (28)

Ils permettent une action régulière dans le temps du principe actif. La dissolution et l'absorption du principe actif s'effectuent au niveau de l'intestin, libérant une quantité constante de principe actif sur une période de temps plus longue. Ces formes empêchent l'irritation gastrique ou la dégradation des principes actifs fragiles à pH acide dans l'estomac, elles permettent donc d'améliorer la tolérance digestive des AINS par rapport aux formes conventionnelles.(29)

Le principal inconvénient de ces modifications biopharmaceutiques est d'induire une augmentation de la toxicité dans la partie distale du tractus gastro-intestinal. En effet, la libération contrôlée ou prolongée des AINS (formes LP) se traduit par des événements intestinaux qui donnent lieu à une série de troubles et complications lésionnelles : anémie, hypoalbuminémie, ulcérations, perforations, hémorragies, nécessitant une prise concomitante d'un agent protecteur à savoir un inhibiteur à pompe à proton.

PARTIE : LA DISSOLUTION DU DICLOFENAC DE SODIUM LP**II.9. Introduction :**

Comme on l'a traité dans le chapitre, I, la mise à disposition du PA forme LP dans l'organisme se fait d'abord par la libération plus ou moins importante d'une dose initiale de surface ensuite par l'épuisement graduel du dispositif. Au stade de la recherche, le contrôle de la biodisponibilité des formes à libération prolongée doit être réalisé avec beaucoup de rigueur par des essais de dissolution et d'absorption In vitro et surtout par des essais cliniques.

Dans cette partie, on s'intéresse aux profils de dissolution du diclofenac de sodium, comprimés à libération prolongée, et l'intérêt de sa modélisation dans l'industrie pharmaceutique

II.10.Présentation du test de dissolution :

L'essai de dissolution est un facteur important dans le développement et le contrôle des formes pharmaceutiques, Il est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du principe actif dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents. (30)

L'étude de la dissolution est importante pour contrôler une formulation, mais aussi pour expliquer son comportement biopharmaceutique.

Ils sont utilisés aujourd'hui dans une grande variété d'application pour aider à identifier les formulations qui produiront les meilleurs résultats dans les études cliniques, pour évaluer la qualité d'une formulation et pour étudier la stabilité des produits pharmaceutiques.

II.10.1 Mécanisme de la dissolution :

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) comme il est montré dans la figure II.3 :

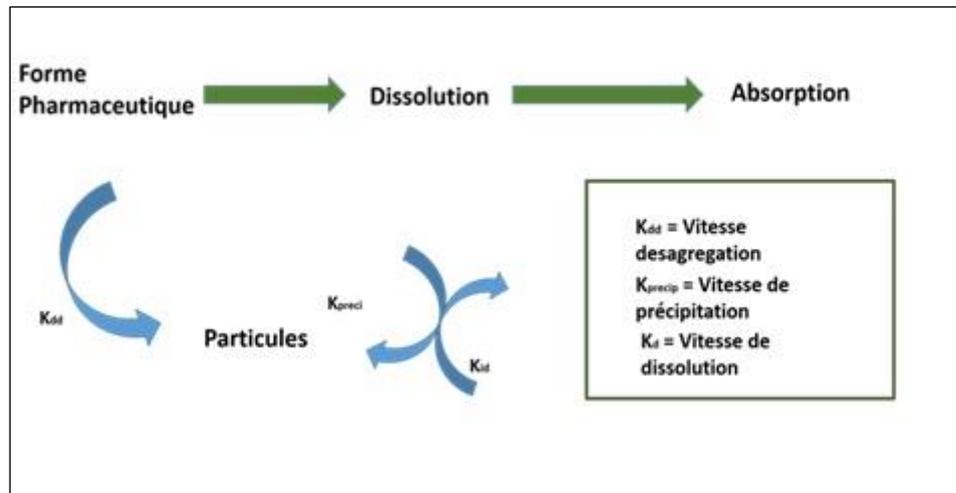


Figure II 3: Processus de dissolution du principe actif.(31)

II.10.2. Principe du test de dissolution :

Le test de dissolution est le contrôle bio pharmaceutique visant à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales aux exigences de dissolution. Il permet la détermination de la vitesse de dissolution des PA afin d'estimer sa libération dans le tractus digestif.

Le test est réalisé dans un dissolutest, il se compose d'un récipient, en verre transparent inerte, un moteur ; un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'une pale. (15)

La figure suivante illustre les composants du dissolutest.



Figure II 4: Présentation du dissolutest.(15)

II.11. Modélisation de la dissolution :

Les valeurs obtenues à partir de l'étude de dissolution peuvent être analysées quantitativement en utilisant différentes formules mathématiques. Parce que les changements qualitatifs et quantitatifs dans une formulation peuvent modifier la libération du médicament et les performances in vivo, le développement d'outils qui facilitent le développement de produits en réduisant la nécessité des études biologiques est toujours souhaitable. (31)

Les méthodes dépendantes du modèle sont basées sur différentes fonctions mathématiques, qui décrivent le profil de dissolution. Une fois qu'une fonction adéquate a été sélectionnée, les profils de dissolution sont évalués en fonction des paramètres du modèle dérivé. (18)

II.12. Profils de dissolution du diclofenac de sodium LP :

De nombreuses études se sont intéressées à l'étude des profils de libération du diclofenac de sodium forme LP de sa matrice. L'objectif est d'avoir le profil qui donne au mieux une libération étalée dans le temps. C'est notamment le cas d'une étude réalisée par BOUDENDOUNA.A dans son travail intitulé « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », à l'université de Toulouse en France.

Cette étude a démontré, en prenant en considération les courbes de dissolution une libération continue sur 12 heures des comprimés de diclofénac à libération prolongée avec la constatation d'une possibilité de libération sur une période étalée de 4 à plus de 12 heures.(1)

II.13. Conclusion :

La modélisation de la cinétique de dissolution s'avère très utile car cette approche permet, dans le meilleur des cas, de prédire la cinétique de libération avant que les systèmes de libération ne soient réalisés.

L'utilisation de la modélisation mathématique permet d'étudier l'influence de certains paramètres physiques importants, tels que le coefficient de diffusion du médicament et de recouvrir à l'ajustement du modèle sur les données expérimentales de libération, ceci fera l'objet de notre prochain chapitre.

CHAPITRE III :
APPROCHE MATHÉMATIQUE DE
LA DIFFUSION

CHAPITRE III : APPROCHE MATHÉMATIQUE DE LA DIFFUSION

III. 1. Introduction

Comme nous l'avons abordé dans le premier chapitre, un médicament à libération prolongée est un médicament dont la libération du principe actif est contrôlée à travers le temps, c'est-à-dire qu'il se diffuse plus lentement et plus longuement dans l'organisme.

A travers les mécanismes qui régissent ces systèmes de libération prolongée (matricielle ou réservoir), la vitesse de diffusion au sein de ces derniers représente l'étape limitant de la mise à disposition du PA.

Dans ce troisième chapitre, nous allons expliquer le phénomène de diffusion qui se passe dans le système à diffusion et nous allons décrire le modèle mathématique utilisé (le cas d'un cylindre).

III.2. Notions sur le phénomène de Diffusion

La diffusion est le processus par lequel la matière est transportée d'une partie d'un système à un autre à la suite d'un mouvement moléculaire aléatoire. Ce phénomène ne s'observe que dans les systèmes où il existe une inhomogénéité de concentration d'une espèce moléculaire, c'est-à-dire quand il existe un gradient de concentration.

On considère deux compartiments séparés par une membrane perméable (Fig. III.1). Au cours du temps, on remarque un déplacement de particules du compartiment le plus concentré vers le compartiment le moins concentré. Ce transfert s'effectue jusqu'à l'équilibre des concentrations des deux compartiments.(4)

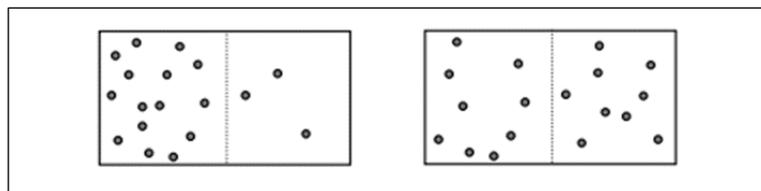


Figure III 1: Diffusion du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré.(4)

III.3. Modèle mathématiques décrivant la libération prolongée par diffusion

La modélisation mathématique de libération du médicament peut être très utile pour mieux comprendre les mécanismes de contrôle de la libération du médicament à partir de leurs systèmes de mise en disposition.

Plusieurs modèles mathématiques ont été édités, pour élucider les procédés de libération des du médicament et pour prévoir la cinétique résultante de dégagement du médicament.

La théorie de diffusion Fickienne est établie sur l'hypothèse suivante: « Dans un milieu isotrope, le taux de transfert diffusif J de la substance à travers une unité de surface est proportionnel au gradient de concentration normal à la surface ». (32)

Equation de la diffusion :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left[\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(r \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) \frac{\partial^2 T}{\partial z} \right] \quad (2)$$

Par conséquent, ce phénomène de diffusion est modélisé par A. Fick par ces deux lois II.1 et II.2 peut être considéré comme un modèle mathématique pour décrire la libération contrôlée des médicaments à travers les systèmes monolithique et réservoir.

$$J = -D \cdot \frac{\partial C}{\partial x} \quad \text{II.1}$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad \text{II.2}$$

La modélisation a pour but d'étudier la concentration dans le temps et dans l'espace, en utilisant les méthodes numériques pour résoudre la deuxième équation de Fick. (33)

III.4. Méthodes numériques pour la résolution de l'équation de diffusion :

Les équations à dérivées partielles (EDP) sont des équations multi variables qui sont utiles pour résoudre la plupart des problèmes de transports. Les solutions analytiques sont les moyens les plus précis pour résoudre les EDP. Cependant, ils fournissent des solutions pour des problèmes simples et il n'est pas facile de trouver la solution analytique. Par conséquent, des méthodes numériques ont été utilisées pour résoudre les EDP. (4)

Parmi les méthodes les plus courantes pour la résolution des problèmes de transport de concentration, il existe trois méthodes ; les différences finies, celle des éléments finis et la méthode des volumes finis.

La résolution numérique de l'équation de diffusion se fera uniquement par la méthode des éléments finis.

III.4.1. La méthode des éléments finis

La méthode des éléments finis est la méthode la plus utilisée pour la résolution des équations aux dérivées partielles, elle nous permet d'obtenir des résultats plus précis. Le fondement de cette méthode est basé sur la méthode des résidus pondérés. Parmi les inconvénients de cette méthode est la difficulté de sa programmation par rapport à celle des méthodes aux différences finies. (33)

Une méthode de résolution numérique à base d'éléments finis est utilisée pour étudier le comportement mécanique et la distribution des contraintes d'un cylindre, soumis à des pressions internes et externes, ce qui nous mène à des résultats qu'on compare avec la méthode analytique.

III.5. Objectifs de la modélisation mathématique :

Compte tenu du développement significatif des outils informatiques, la modélisation a pour objectifs :

- ✓ Optimisation de la cinétique de libération.
- ✓ Conception d'un nouveau système d'administration basé sur l'expression générale de libération des médicaments.
- ✓ Prédiction du taux de libération et du comportement de diffusion du médicament
- ✓ Le mécanisme physique de transport du médicament est déterminé par la comparaison des données de libération avec les modèles mathématiques.
- ✓ La prédiction de l'effet des paramètres de conception, à savoir la forme, la taille et la composition sur le taux global de libération de médicaments.
- ✓ Prévoir avec précision le profil de libération des médicaments et améliorer l'efficacité thérapeutique globale et l'innocuité de ces médicaments.

PARTIE II :
PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE IV : MODELISATION D'UN CYLINDRE

IV.1. Description du problème :

Dans cette partie nous allons modéliser l'un des systèmes que nous avons détaillé dans le premier chapitre, c'est le système matriciel qui est une dispersion moléculaire ou particulaire uniforme d'une dose unique de principe actif dans un réseau plus ou moins poreux.

On s'intéresse aux comprimés du diclofenac de sodium à LP qui se présentent généralement sous la forme d'un cylindre plein et qui a été dopée de PA solides d'une manière homogène. Au fil du temps, le milieu environnant pénètre dans la matrice et dissout le médicament, permettant une diffusion du médicament vers le milieu extérieure du cylindre comme le montre la figure suivante (IV.1) :

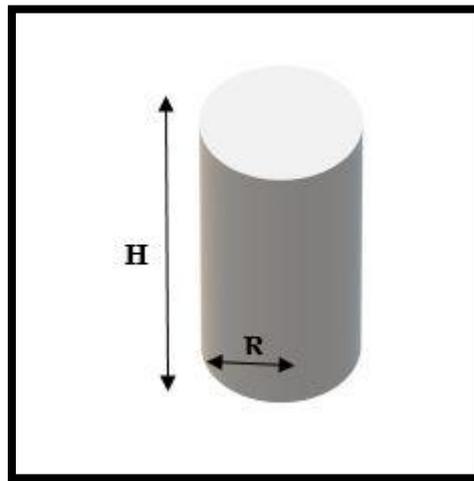


Figure IV 1: Représentation d'un cylindre.

IV.2.CONDITIONS DU TRAVAIL :

Il existe plusieurs logiciels généraux d'excellente qualité qui permettent de résoudre divers problèmes physiques. Pour effectuer notre démarche expérimentale, des simulations seront réalisées à l'aide d'un logiciel de calcul aux éléments finis qui est un logiciel de simulation numérique basé sur la méthode des éléments finis, qui permet de simuler la diffusion au sein d'un système polymérique.

➤ **Hypothèses simplificatrice :**

Par souci de simplicité, on suppose que :

- **Axisymétrique** : le milieu externe imprègne dans tout le cylindre à l'état initial, de sorte que la concentration du médicament est la même à la limite de solubilité du cylindre, c'est-à-dire d'une manière isotrope (écoulement axisymétrique).
 - **Milieu homogène** : Nous avons supposé aussi que le liquide externe était bien mélangé
 - **Porosité du cylindre** : De plus nous avons considéré que le cylindre est suffisamment poreux pour que la diffusion se fasse en chaque point de la surface.
 - **Coefficient de diffusion** : est constant.
- **Conditions initiales et aux limites** :
- Initialement, on considère que la concentration à l'intérieur du cylindre est constante toute au long de la particule.

On note :

$$t = 0, C = C_0$$

- **La concentration de la couche limite extérieure du cylindre est supposée être nulle :**

$$r = R \text{ et } Z = 0 \text{ et } Z = H \text{ et } C = 0$$

- **Au centre du cylindre, la concentration est supposée être finie :**

$$r = 0 \text{ et } \frac{\partial C}{\partial r} = 0$$

IV.3. Définition des paramètres initiaux :

➤ **Pré-formulation** :

Afin de récolter des informations sur les comprimés à étudier, nous avons effectué des essais de préformulation, à savoir mesurer la taille (diamètre) des comprimés, et la masse de ces derniers. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant (IV.1) :

Tableau IV 1: Dimensions des comprimés.

Dimension	Comprimé du DS 100mg
Rayon (m)	0.0045 m
Hauteur (m)	0.004 m

➤ **Le choix du coefficient de diffusion :**

Plusieurs études de recherche liées à la détermination du coefficient de diffusion du diclofénac sodique dans un milieu à libération prolongée ont été réalisées dans la littérature. Néanmoins, le coefficient de diffusion du diclofénac sodique a été déterminé comme étant compris entre $2,4 \times 10^{-7}$ et $4,8 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$.

➤ **Calcul de la concentration initial C_0 :**

Considérant le volume du cylindre $V = \pi R^2 H \dots (1)$, sachant que le rayon $R = 0.0045 \text{ m} \dots (1)$ et la hauteur $H = 0.004 \text{ m} \dots (2)$ du cylindre, on remplace l'équation (2) et (3) dans l'équation (1) :

$$V = \pi(0.0045)^2 \times 0.004$$

$$V = 0.000254469 \text{ l}$$

La masse molaire du Diclofénac de Sodium est $M = 318.1 \text{ g/mol}$ et sa masse est $m = 0.1 \text{ g}$.

Soit n le nombre de moles:

$$n = m / M$$

$$n = 0.1 / 318.1$$

$$n = 0.00031436655 \text{ mol}$$

Donc, la concentration initiale C_0 est:

$$C_0 = n / V$$

$$C_0 = 1.23538250788 \text{ mol/l}$$

$$C_0 = 1235.38250788 \text{ mol/m}^3$$

De ce fait les paramètres initiaux utilisés pour la réalisation de cette étude sont représentés dans le tableau (IV.2) :

Tableau IV 2: Valeurs des paramètres initiaux.

Paramètre	Valeur
Rayon R	0.0045m
Hauteur H	0.004m
Concentration initiale C_0	1235.38250788mol / m ³
Coefficients de diffusion D	$D_1 = 4,8 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{s}$

IV.4. Etapes de l'étude numérique :

Dans cette section on doit donner la géométrie, implémenter un cylindre à la géométrie, définir les conditions aux limites et lui donner un maillage.

➤ Géométrie :

On travaille sur un modèle 2D, dans lequel on trace un cylindre ayant un rayon $r=0.0045$ m et une $H= 0.004$ m pour arriver à la forme qui suit dans la figure (IV.2):

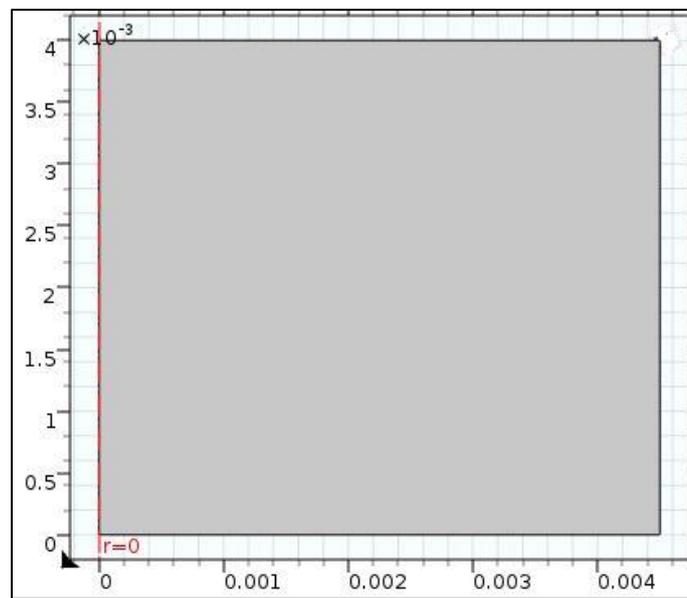


Figure IV 2: Géométrie d'un cylindre.

➤ **Conditions aux limites :**

Une condition aux limites est une contrainte sur les valeurs que prennent les solutions des équations aux dérivées ordinaires et des équations aux dérivées partielles sur une frontière. Nous supposons un demi-cylindre pour des raisons de symétrie. Pour cela nous imposons sur les deux bords du cylindre la condition de symétrie illustré dans la figure(IV.3) :

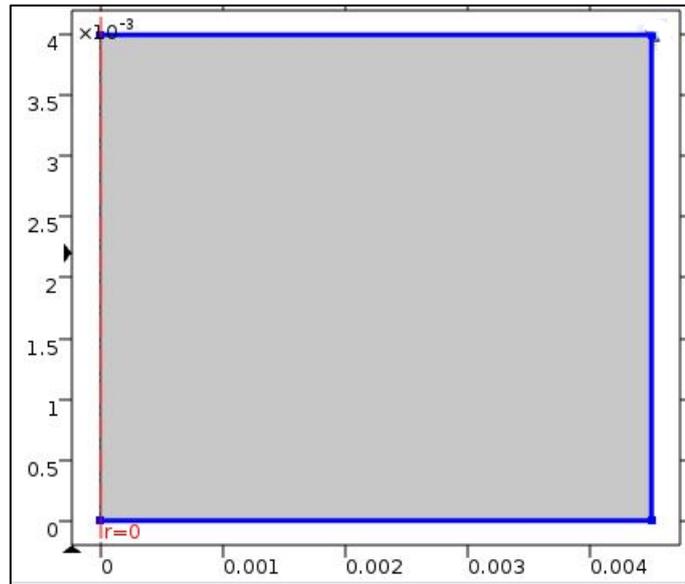


Figure IV 3: Zones qui doivent présenter une symétrie représentées sur les bords.

C) Maillage :

Un maillage est la discrétisation géométrique d'un domaine par des éléments proportionnés finis et bien définis. L'objet d'un maillage est de procéder à une simplification d'un système par un modèle représentant ce système et, éventuellement, son environnement (le milieu), dans l'optique de simulations de calculs ou de représentations graphiques. Pour ce cas on utilisera un maillage quadrilatère structuré, sachant que plus le maillage n'est fin, plus les résultats obtenus seront précis.

Le choix du maillage est une étape importante dans une simulation numérique. Pour choisir le maillage approprié à notre simulation, nous avons réalisé une série de simulations en utilisant des géométries à différents maillages allant d'extrêmement grossier jusqu'à extrêmement fin.

D'après les résultats obtenus, on remarque que la concentration se stabilise lorsque l'on applique un maillage extrêmement fin. Cette observation nous a permis de choisir ce dernier comme le maillage adéquat pour notre étude. Figure (IV.4) :

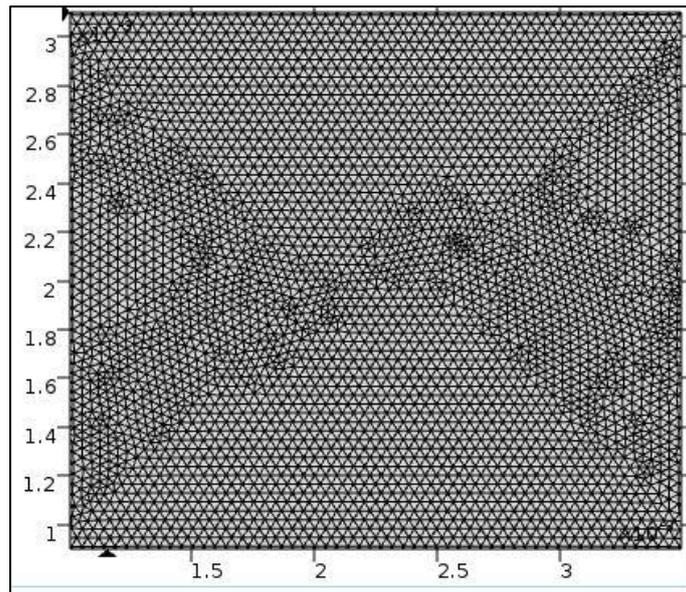


Figure IV 4: Représentation du maillage utilisé dans le cylindre.

D)- Evaluation du transport des espèces diluées (TDS):

- Concentrations tds :

La figure IV.5 est une représentation 2D de la diffusion de PA réalisé a l'aide d'une simulation par un logiciel aux éléments finis, Lors de la diffusion du PA, on observe que celle-ci se fait de manière parabolique en suivant une direction de l'intérieur du cylindre vers l'extérieur, tout en s'éloignant de l'origine où la concentration est égale à C_0 .

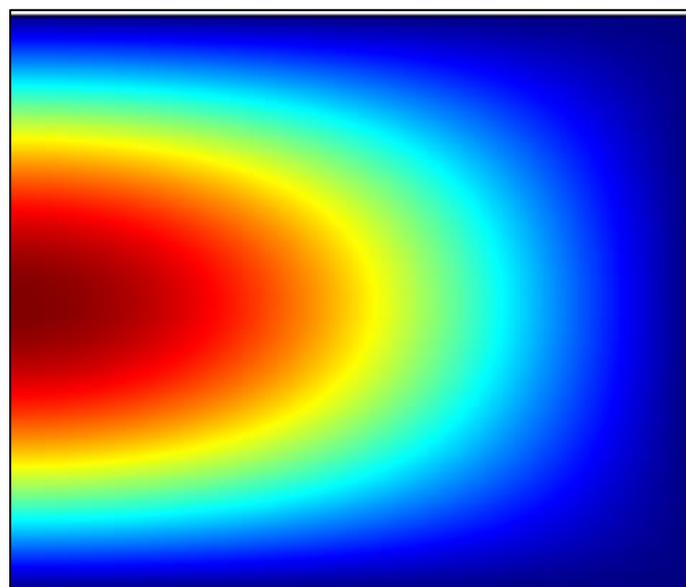


Figure IV 5: Diffusion au sein d'un cylindre.

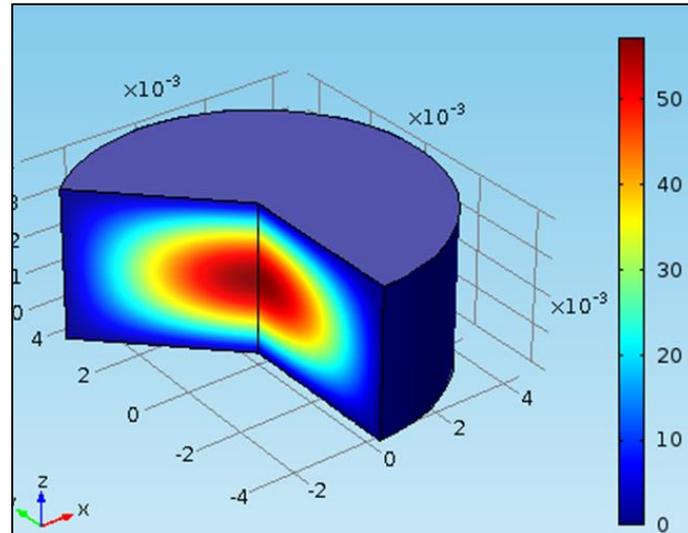


Figure IV 6: Représentation 3D de la diffusion.

La figure IV.6 au-dessus est une représentation 3D de la diffusion du médicament à travers le cylindre (comprimé) obtenu par un logiciel de simulation aux éléments finis, on observe que la diffusion du PA se fait d'une manière parabolique en empruntant une direction de l'intérieur du cylindre vers l'extérieur, tout en s'en éloignant de l'origine (ou la concentration est égale à C_0).

IV.5.Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons procédé à l'explication de la démarche suivie pour mener au bien notre étude. Nous présenterons et discuterons les résultats dans le chapitre suivant.

Chapitre V

RESULTATS ET

DISCUSSIONS

CHAPITRE V : RESULTATS ET DISCUSSIONS

V.1. Introduction

Dans cette partie, nous présenterons les résultats de cette étude paramétrique qui a comme objectif d'étudier l'influence des différents paramètres (coefficient de diffusion, concentration initiale) sur la diffusion du médicament (comprimé).

V.2. Résultats :

Comme déjà mentionnée, considérons un cylindre du rayon $R=0.0045m$ et d'une hauteur $H=0.004m$ avec une concentration initiale C_0 (mol/m^3), et à différentes valeurs de coefficient de diffusion D (cm^2/s).

V.2.1. Profils des concentrations de Diclofénac de Sodium :

Les figures (V.1, V.2, V.3) ci-dessous montrent les profils de concentration à l'intérieur du comprimé en fonction du rayon de la molécule et du temps.

On note que la concentration à l'intérieur du comprimé pour des endroits spécifiques diminue avec le temps en raison de l'absorption des médicaments par le milieu extérieur. Cependant, des concentrations plus élevées de médicament sont observées à la limite du centre du comprimé ($r=0$) à chaque instant.

On remarque pour la figure (V.1) pour des périodes inférieures à 8 heures, la concentration initiale est toujours présente dans les régions suffisamment éloignées de la surface. Par contre pour les figures (V.2, V.3) pour toutes les autres périodes la concentration initiale est toujours présente dans les régions suffisamment éloignée de la surface.

La concentration à la surface du comprimé ($r=R$) est égale à zéro tout au long du processus en raison de la condition limite imposée à cet endroit.

Lorsque la surface du comprimé entre en contact avec le milieu extérieur, un gradient de concentration est généré à cet endroit et un transfert de médicaments par diffusion apparaît vers la surface du comprimé ou disparaît instantanément par l'absorption du milieu extérieur.

Au fil du temps le gradient de concentration d'amplitude décroissant se développe dans des régions progressivement plus éloignée de ($r = R$).

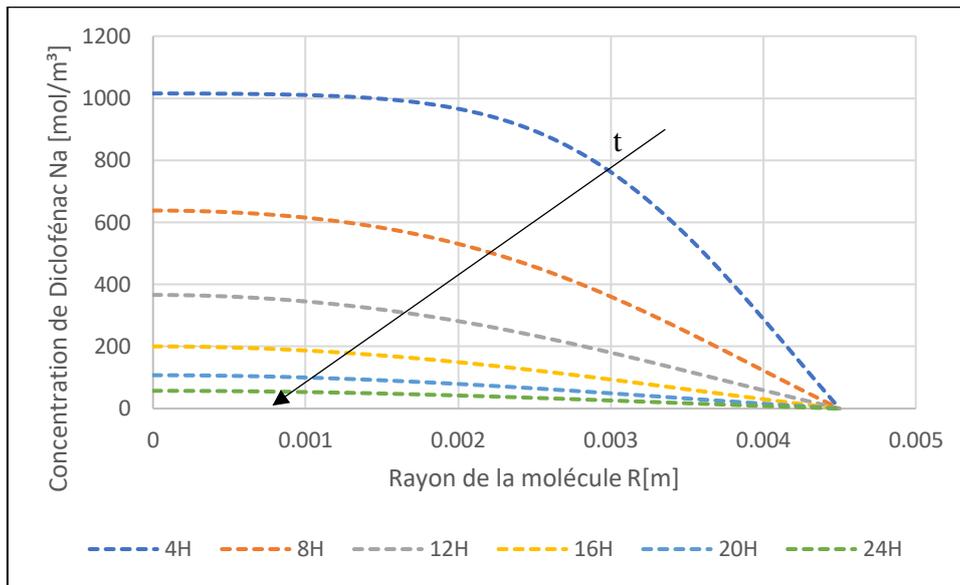


Figure V 1: Concentration de Diclofénac Na avec $D_1 = 4,8 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{s}$

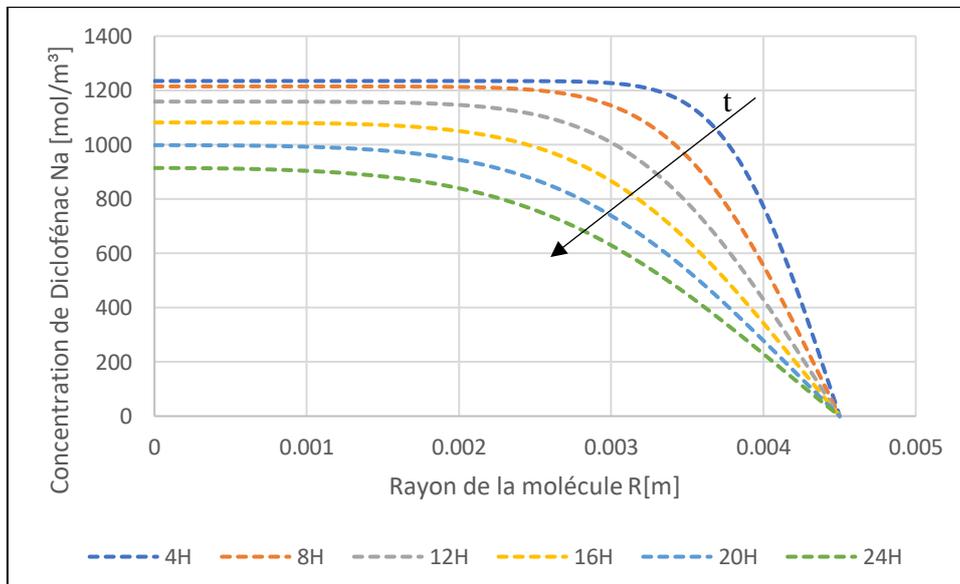


Figure V 2: Concentration de Diclofénac Na avec $D_2 = 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{s}$.

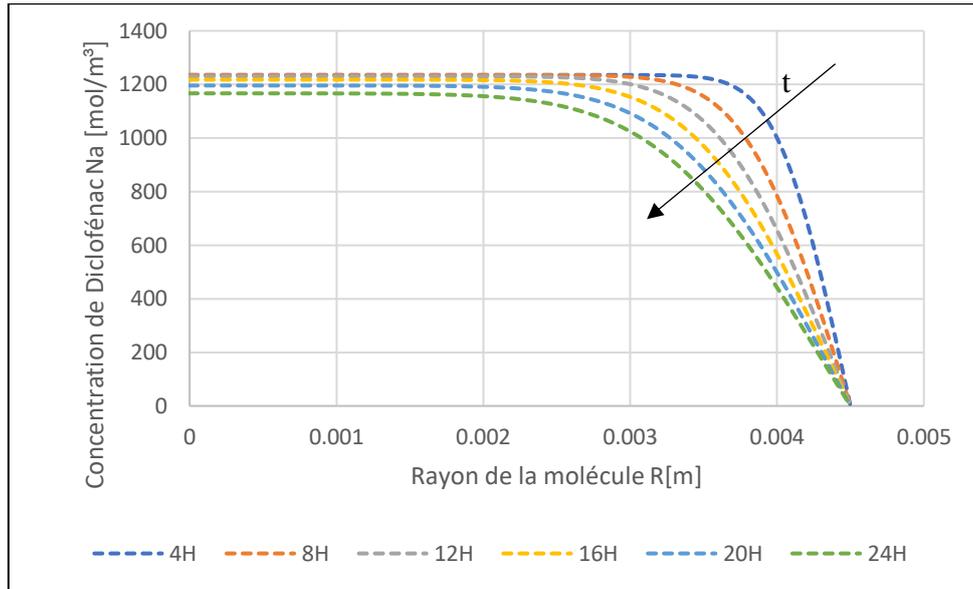


Figure V 3: Concentration de Diclofénac Na avec $D_3 = 4,8 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 / \text{ s}$.

V.2.3. Etude paramétrique :

Dans cette partie, plusieurs simulations seront effectuées pour chaque paramètre afin d'évaluer l'impact de chacun sur la diffusion dans le comprimé.

V.2.3.1. Influence du coefficient de diffusion :

Afin d'étudier l'influence du coefficient de diffusion du Diclofénac de Sodium sur le phénomène de diffusion, on a réalisé des simulations avec des différentes valeurs de ce dernier et en fixant les autres paramètres sur à l'aide d'un logiciel de calcul aux éléments finis. Le tableau (V.1) ci-dessous montre les valeurs utilisées pour obtenir la prédiction de la concentration dans le comprimé.

Tableau V 1: Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentrations.

Paramètre	Valeur
Rayon R	0.0045m
Concentration initiale C_0	1235.38250788mol / m ³
Coefficients de diffusion D	$D_1 = 4,8 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{ s}$ $D_2 = 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{ s}$ $D_3 = 4,8 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 / \text{ s}$

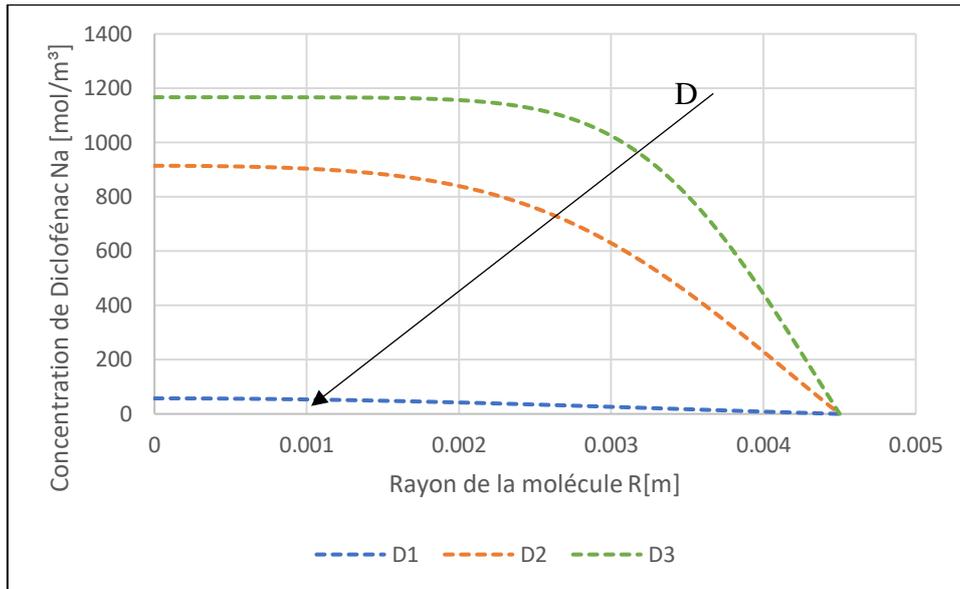


Figure V 4: Concentration de Diclofénac Na à 24H avec différents coefficients de diffusion.

La figure (V.4) ci-dessus représente le profil de concentration de Diclofénac de Sodium à 24H avec des valeurs de coefficients de diffusion différentes, lorsqu'un coefficient de diffusion plus élevé a été utilisé pour obtenir des prévisions, la concentration de médicament à toutes les zones à l'intérieur du comprimé est plus petite.

Le coefficient de diffusion $D_1 = 4,8 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{s}$ utilisé dans la première simulation est le coefficient de diffusion le plus grand, la concentration des principes actifs (Pas) est plus faibles dans toutes les zones à l'intérieur du comprimé, ce qui signifie que le dispositif d'administration peut transporter efficacement les molécules du médicament des zones à forte concentration vers les zones de faible concentration près de la surface du comprimé. Dans ce cas, le dispositif sera épuisé en médicament plus rapidement.

Par contre dans les deux autres simulations avec des coefficients de diffusion plus faible $D_2 = 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{s}$ et $D_3 = 4,8 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 / \text{s}$ on note que la concentration initiale garde sa valeur initiale dans les régions suffisamment éloignée de la surface.

Les figures ci-dessous (V.5, V.6, V.7) sont des représentations 2D de la concentration de Diclofénac de Sodium à 24H avec différents coefficients de diffusion obtenu par un logiciel de la simulation aux éléments finis.

Le profil de concentration dans la figure (V.5) est obtenu avec un coefficient de diffusion $D_1 = 4,8 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{s}$.

Les figures (V.5, V.6, et V.7) ci-dessous se sont des représentations 2D avec un logiciel aux éléments finis à 24H avec différents coefficients de diffusion (D1, D2 et D3), on observe que la diffusion du PA se fait d'une manière parabolique en empruntant une direction de l'intérieur du cylindre vers l'extérieur, tout en s'en éloignant de l'origine (ou la concentration est égale à C0). Cette diffusion est plus lente lorsque les coefficients de diffusion utilisé sont plus petits (D2 et D3) en comparaison avec le coefficient de diffusion D1 plus élevé. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que plus le coefficient de diffusion augmente, plus le flux de diffusion à son tour augmente, conduisant ainsi à un relargage du PA plus rapide dans le cylindre.

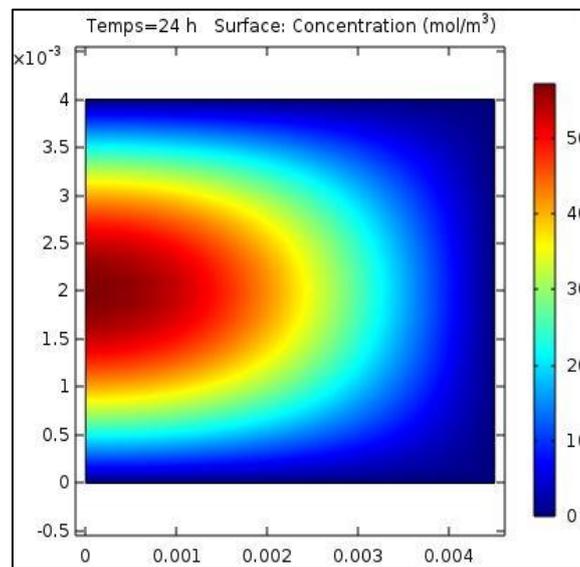


Figure V 5: Représentation 2D de la concentration de Diclofénac Na à 24H avec D1.

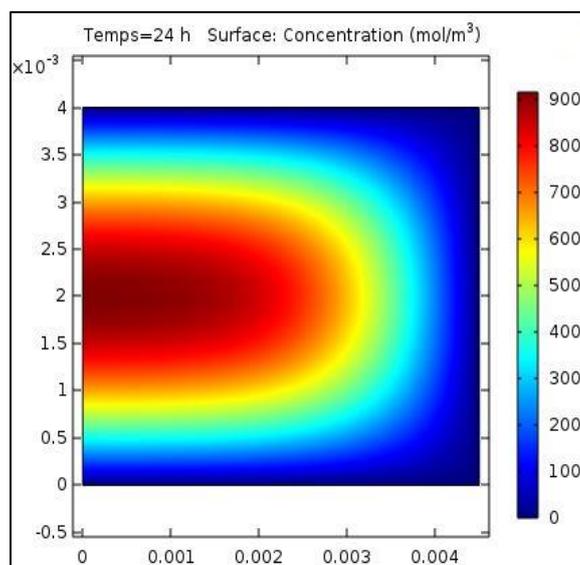


Figure V 6: Représentation 2D de la concentration de Diclofénac Na à 24H avec D2.

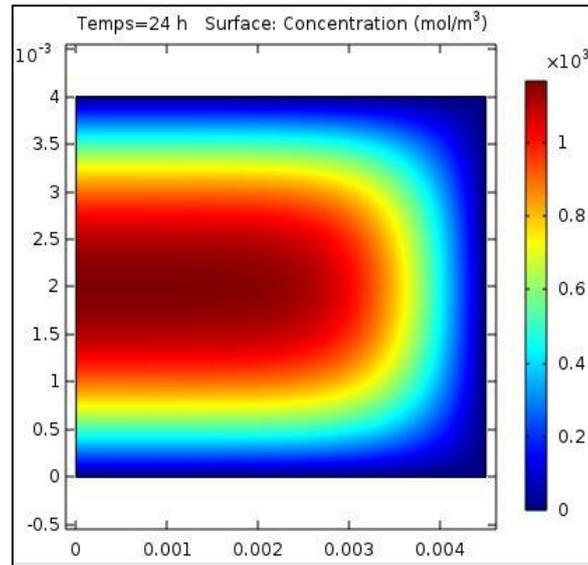


Figure V 7: Représentation 2D de la concentration de Diclofénac Na à 24H avec D3.

V.2.3.2 Influence de la concentration initiale C_0

Afin d'étudier l'influence de la concentration des principes actifs (Pas) sur le phénomène de la diffusion, on a réalisé des simulations avec des différentes valeurs de cette dernière et en fixant les autres paramètres, à l'aide d'un logiciel de calcul aux éléments finis. Le tableau (V.2) ci-dessous montre les valeurs utilisées pour obtenir la prédiction de la concentration dans le comprimé.

Tableau V 2: Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentrations.

Paramètre	Valeur
Rayon R	0.0045m
Concentration initiale C_0	$C_0 = 1235.38250788 \text{ mol} / \text{m}^3$ $C_0 - 100 = 1135.38250788 \text{ mol} / \text{m}^3$ $C_0 + 100 = 1335.38250788 \text{ mol} / \text{m}^3$
Coefficients de diffusion D	$D_1 = 4,8 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{s}$

Les résultats des figures ci-dessous (V.8, V.9) ainsi que la figure (V.1) ont été obtenu en variant la concertation initiale C_0 .

Selon les résultats de la figure (V.10), obtenus en comparant les profils de concentration de trois simulations avec des concentrations initiales différentes $C_0 \pm 100 \text{mol} / \text{m}^3$.

La concentration du principe actif est un paramètre expérimental important à prendre en compte. Augmenter la concentration d'une solution n'améliorera pas forcément le flux de la diffusion, par conséquent, l'augmentation de la concentration n'aura pas ou très peu d'effet sur la diffusion.

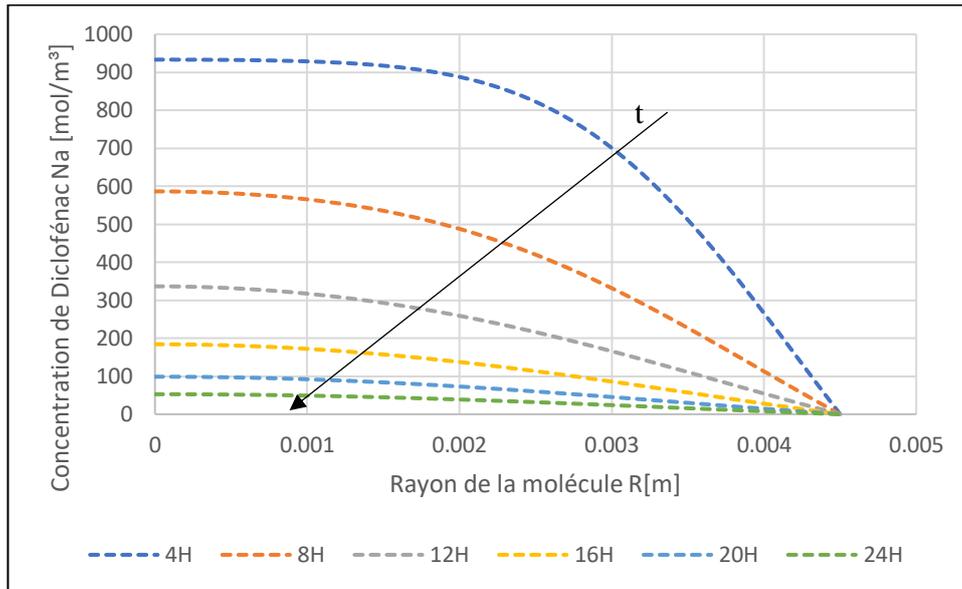


Figure V 8: Concentration de Diclofénac Na à $C_0 - 100 \text{mol} / \text{m}^3$.

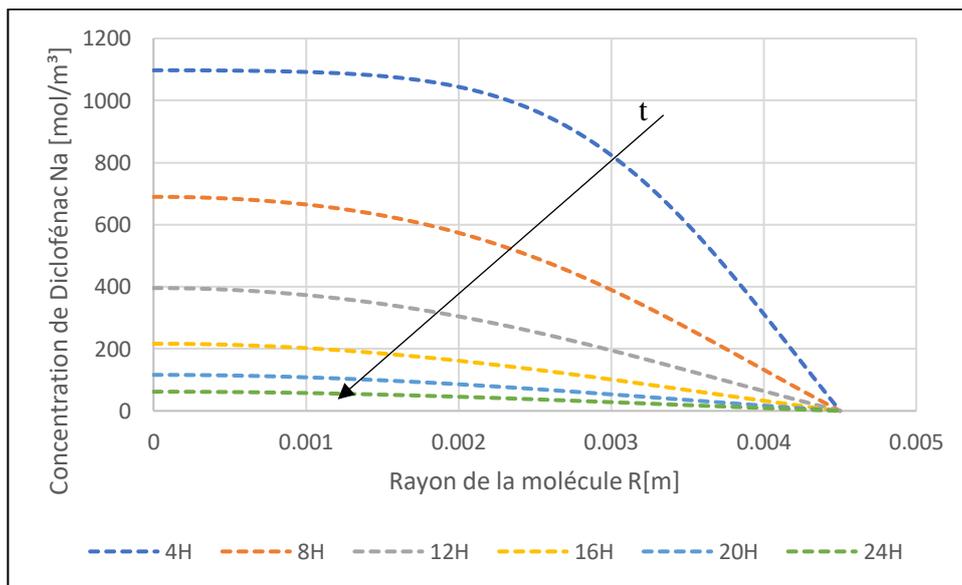


Figure V 9: Concentration de Diclofénac Na à $C_0 + 100 \text{mol} / \text{m}^3$.

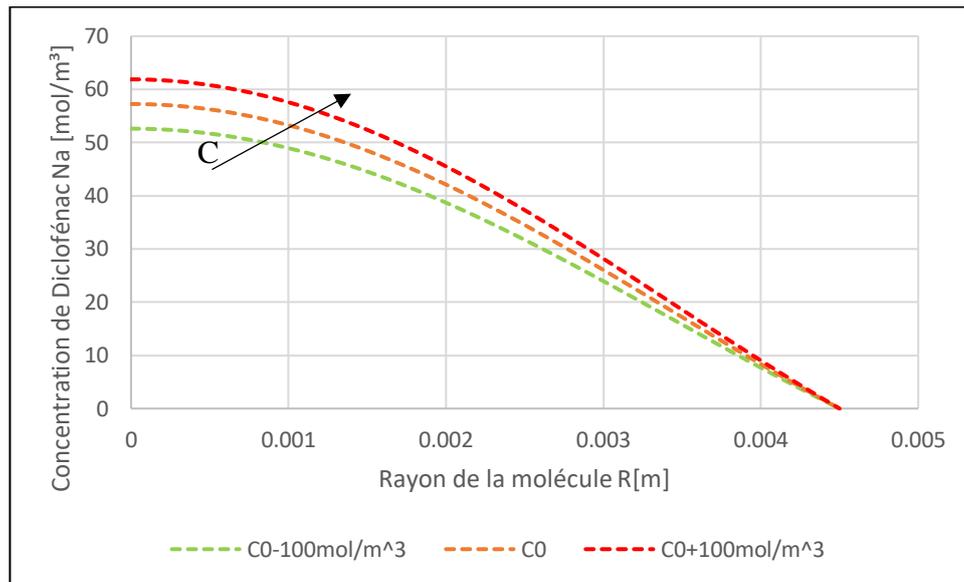


Figure V 10: Profil de concentration de Diclofénac Na à différentes concentrations initiales.

V.2.2. Profils des concentrations de Diclofénac de Sodium en fonction du temps :

➤ Variation du CD :

La figure (V.11) ci-dessous montre les profils de concentration à l'extérieur du cylindre en fonction du temps avec des valeurs de coefficients de diffusion différentes (obtenue à l'aide des réglages graphiques ponctuels du logiciel de simulation aux éléments finis).

Cette figure illustre le profil idéal de la libération prolongée du comprimé du DS, à savoir une mise à disposition du PA qui se fait d'abord par une libération plus ou moins importante d'une dose initiale ensuite par l'épuisement graduel du cylindre en PA (diffusion progressive qui dure dans le temps). Effectivement, ce profil recherché est observée comme la montre la figure lorsqu'un coefficient de diffusion plus élevé (D1) a été utilisé, où la concentration du PA à l'extérieur du cylindre s'accroît d'une façon plus prononcé aux premières heures de diffusion puis passe par une période stationnaire à la fin des 24h jusqu'à atteindre une concentration maximale $C = C_0$ à $t = 24h$.

En comparaison avec les deux autres coefficients de diffusion plus petits (D2 et D3), on observe que la diffusion du PA est plus lente, cela est synonyme d'un relargage du PA du centre vers la surface du cylindre plus lent à son tour. Ce qui signifie que le profil de la libération prolongée du DS n'est pas atteint étant donné que le dispositif d'administration ne sera pas épuisé totalement en médicament à la fin des 24h (conditions limites $C = C_0$ à $t = 24h$ non atteint).

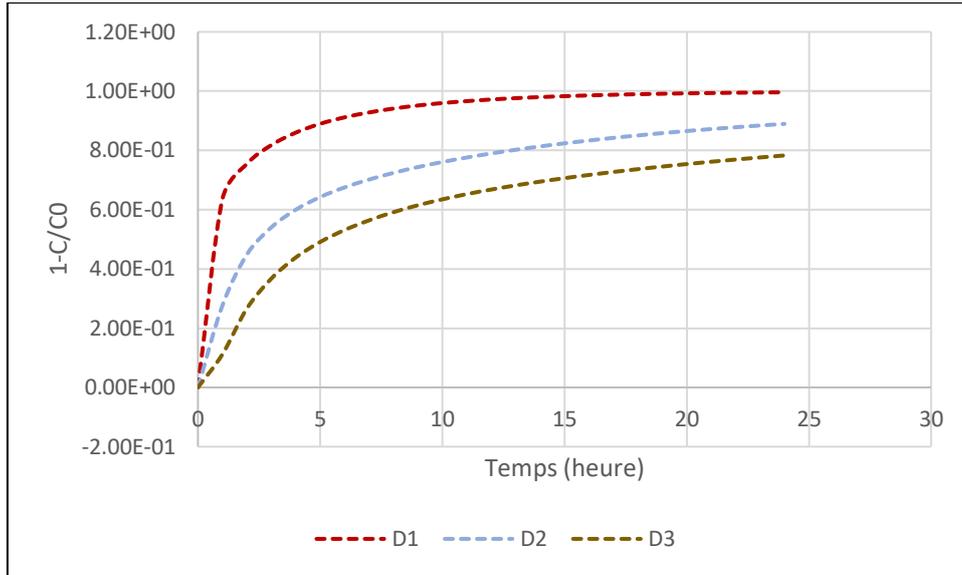


Figure V 11: Courbe de $1 - \frac{C}{C_0}$ en fonction du temps avec diffèrent coefficient de diffusion.

➤ Influence de la concentration initiale :

La figure V.12 montre les résultats de la variation de la concentration du PA et son influence sur sa diffusion vers la surface du cylindre. Cette comparaison des profils de concentration de trois simulations avec des concentrations initiales différentes $C \pm 100 \text{ mol / m}^3$ montre une superposition des courbes, ce qui signifie que augmenter/diminuer la concentration d’une solution n’a pas d’influence sur le flux de la diffusion.

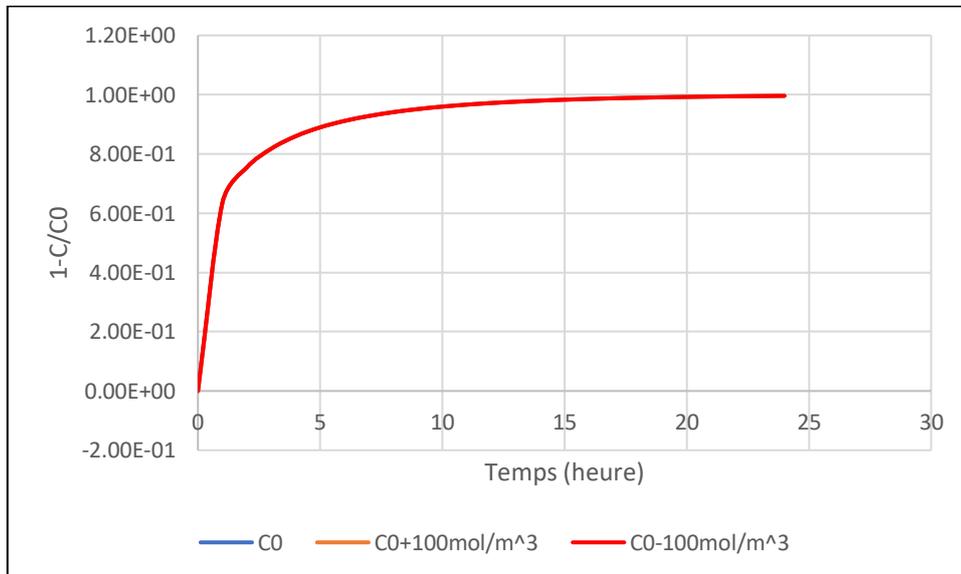


Figure V 12: Courbe de $1 - \frac{C}{C_0}$ en fonction du temps avec différente concentrations initiales.

V.2. Résultats de la dissolution de Diclofénac Na dans un bac de 900ml :

Considérant un comprimé de Diclofénac de Sodium de dosage $100mg$ dissout dans un bac de $900ml$ (dissolutest) de solution, avec une concentration initiale $C_0(mol/m^3)$ et un coefficient de diffusion $D_1 = 4.8 \times 10^{-7} cm^2 / s$.

V.2.1. Calcul de la concentration initiale $C_0(mol/m^3)$:

La masse molaire du Diclofénac de Sodium est $M = 318.1g/mol$ et sa masse est $m = 0.1g$. Soit n le nombre de moles:

$$n = m / M$$

$$n = 0.1 / 318.1$$

$$n = 0.00031436655mol$$

Donc, la concentration initiale C_0 est :

$$C_0 = \frac{n}{V}$$

$$C_0 = \frac{0.00031436655}{0,9}$$

$$C_0 = 0.000349296167mol/l$$

$$C_0 = 0.349296167mol/m^3$$

V.2.2. Résultats de la simulation avec un logiciel aux éléments finis :

Les valeurs des paramètres utilisés dans la prédiction des profils de concentrations par le logiciel aux éléments finis sont mentionnées dans le tableau ci-dessous :

Tableau V 3: Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentrations dans un bac de 900ml.

Paramètre	Valeur
Rayon R	$0.0045m$
Concentration initiale C_0	$C_0 = 0.349296167mol/m^3$

Coefficients de diffusion D	$D_1 = 4,8 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{s}$
----------------------------------	--

La figure suivante (V.13) montre les résultats de la simulation pour prédire les profils de concentrations.

On note que la concentration à l'intérieur du comprimé diminue avec le temps en raison de la diffusion de principe actif vers le milieu extérieur (le solvant). Cependant, des concentrations plus élevées de PAs sont observées à la limite du centre du comprimé ($r = 0$) à chaque instant.

On remarque pour la figure (V.13) pour des périodes inférieures à 8 heures, la concentration initiale est toujours présente dans les régions suffisamment éloignées de la surface.

La concentration à la surface du comprimé ($r = R$) est égale à zéro tout au long du processus en raison de la condition limite imposée à cet endroit.

Lorsque la surface du comprimé entre en contact avec le milieu extérieur, un gradient de concentration est généré à cet endroit et un transfert de médicaments par diffusion apparaît vers la surface du comprimé ou disparaît instantanément par l'absorption du milieu extérieure.

Au fil du temps le gradient de concentration d'amplitude décroissant se développe dans des régions progressivement plus éloignée de ($r = R$).

La figure V.14 est une représentation 2D des profils des concentrations obtenu par simulation avec un logiciel aux éléments finis, on observe que la diffusion du PA se fait d'une manière parabolique en empruntant une direction de l'intérieur du cylindre vers l'extérieur, tout en s'en éloignant de l'origine (ou la concentration est égale à C_0).

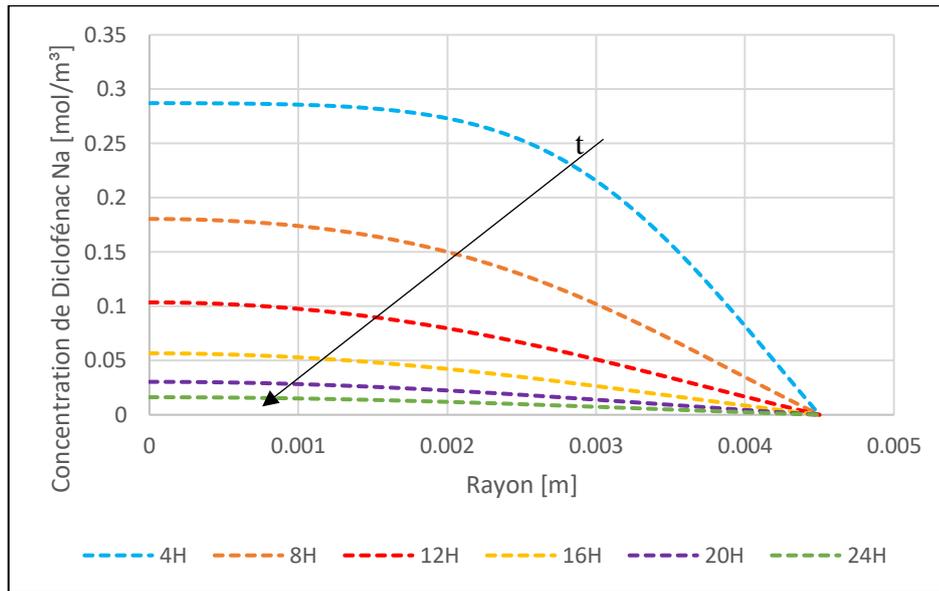


Figure V 13: Profils des concentrations de Cp de Diclofénac Na.

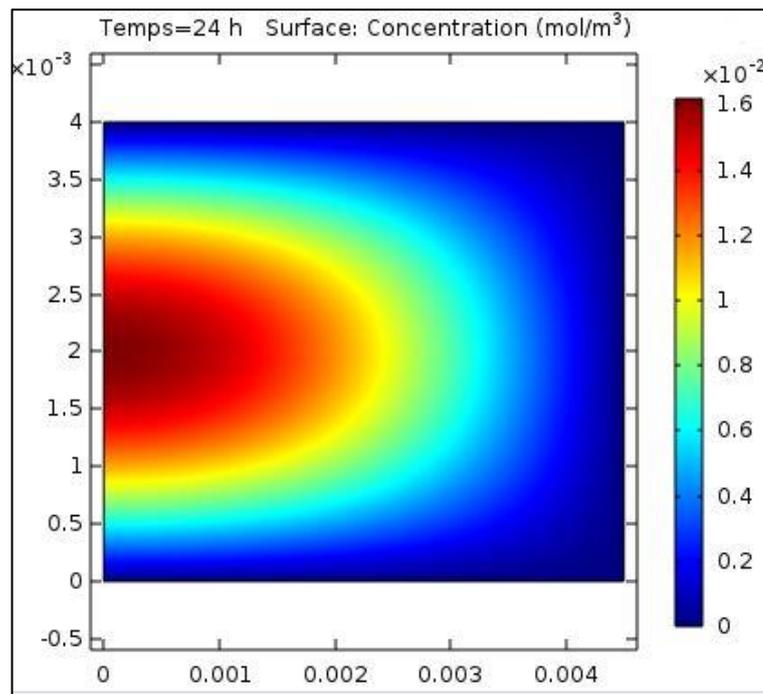


Figure V 14: Représentation 2D de la concentration de Diclofénac de Sodium.

La figure (V.15) est une courbe qui représente $1 - \frac{C}{C_0}$ en fonction du temps, on note que la concentration du PA elle se libère progressivement et sera complètement libérée au bout de 24H dans le bac (dissolutest).

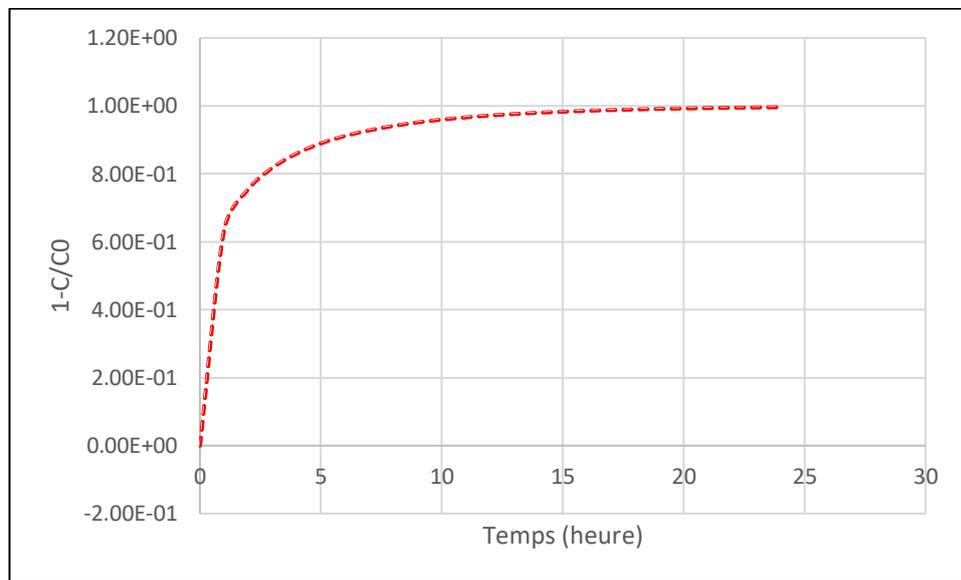


Figure V 15: Courbe de $1 - \frac{C}{C_0}$ en fonction du temps.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

La modélisation de la diffusion est une étape importante dans la formulation des formes à libération prolongée. Dans ce travail, une étude de modélisation d'un comprimé à libération prolongée (comprimé de Diclofénac sodique 100mg LP) a été réalisée à l'aide d'un logiciel aux éléments finis. Le Diclofénac de Sodium est un médicament de la classe II, caractérisé par une haute perméabilité et une faible solubilité. La modélisation de la diffusion est basée sur les lois de Fick, qui est utile pour comprendre la propagation d'un phénomène dans un espace donné.

Les résultats de l'étude ont montré que le phénomène de diffusion est un paramètre important à contrôler lors de la formulation de formes à libération prolongée. Cette étude a permis de mieux comprendre le phénomène de transport de masse dans une géométrie cylindrique (comprimé) et de voir l'influence de certains paramètres tels que le coefficient de diffusion et la concentration initiale sur les profils de concentration. L'influence de ces derniers peut accélérer ou retarder le processus de libération du médicament.

Ce travail est loin d'être achevé et pourrait être amélioré et enrichi en utilisant une modélisation mathématique du coefficient de diffusion qui varie avec le temps et aboutir à un modèle mathématique qui explique au mieux la variation de ce dernier afin de modéliser la cinétique de libération de médicament et permettre aux industries pharmaceutiques d'économiser du temps et d'argent.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. **BOUDENDOUNA AH.** Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Thèse à l'université de Toulouse.
2. **SIEMANN J,** Modeling of diffusion controlled drug delivery. J Controlled Release.
3. **CHOUIREB.** Comparaison des différentes formules à libération prolongée et l'influence sur l'activité Ulcérigène. 2014.
4. **DAHMANI, DJAOU.** Modélisation numérique de la diffusion des principes actifs dans un dispositif pharmaceutique. PFE en vue d'obtention d'un master II à l'Université de Bejaia; 2020
5. **HASSOU M.** Modélisation et simulation de la Formation des Nanocapsules polymériques par la méthode d'émulsion-diffusion.
6. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N°46.
7. **GUERRIAUD DM.** LE MEDICAMENT, LES MEDICAMENTS.
8. **HEINZ,** Klaus Mohr. ATLAS DE POCHE DE PHARMACOLOGIE. 2 eme édition. 2004.
9. **DANGOUMAU J.** PHARMACOLOGIE GENERALE.
10. **UNGUR ME.** Établissement d'un prototype de laboratoire et d'un pilote industriel d'amylose substitué pour la libération contrôlée de médicament à partir de comprimés matriciels. 2010.
11. **MOLIMARD et al,** PHARMACOLOGIE GENERALE. 2006^e éd.
12. **JOURNAL OFFICIEL:** Correspondant au 29 juillet 2018.
13. **Y. COHEN, C. JACQUOT.** ABREGES Pharmacologie. 6^e éd. Paris; 2008.
14. **GAIGNAULT.** Principe de la recherche du médicament .Paris ,1982.
15. **PHARMACOPEE EUROPEENNE** 6ème édition. Conseil de l'Europe (Strasbourg) : DEQM, Editor, 2010.
16. **HADID, ZOUAOUINE.** Les polymères biodégradables dans la libération prolongée des médicaments. « Comprimés à base de diclofénac sodique et amidon de maïs ». 2017.
17. **Hui H-W et al.** Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications, New York, 373-43. 1987;
18. **DEKYNDT.** LA LIBÉRATION MODIFIÉE DE PRINCIPES ACTIFS, DÉVELOPPEMENT DE DEUX APPROCHES, thèse Lille 2015.

19. **Goel M et al.** "ACCELERATED IN VITRO RELEASE TESTING METHOD FOR A LONG-ACTING PEPTIDE-PLGA FORMULATION". Revue août 2021.
20. **KHABER A.** "développement pharmaceutique de formes a libération prolongée de TRAMADL à base de matrice hydrophile : hydroxy propyl methyl cellulose et gomme guar". 2011.
21. **SIEMANN J.** Médicaments à libération contrôlée du principe actif.
22. **He J, et al.** "Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium". AVRIL 2009
23. **TALBERT M,** Guide Pharmaco Clinique. France
24. **VIDAL,** édition 2018.france
25. **AMAMRA.** "Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinées hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans des structures cationiques et anioniques : application à des biomolécules". thèse à Université de Sétif, 2009.
26. **BROGDEN R.** Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. Drugs. Revue 1980
27. Diclofenac sodium enteric-coated tablets 2023: <https://www.accessdata.fda.gov/.pdf>
28. **BACCHI S,** et al. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review.
29. **BERTOCCHI P.** Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets—a comparative study on the dissolution profiles. Revue, 2005
30. **MOURÃO SC ET AL.** Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet. Revue 2010
31. **PAULO COSTA** Modeling and comparison of dissolution profiles, Portugal, 2000.
32. **DJOURMER.** Contribution à l'étude des matériaux à gradient de propriétés fonctionnels. 2018.

ANNEXES

Toutes les simulations aux logiciels aux éléments finis sont dans le DVD joint.

Résumé

Simulation de la Modélisation de la cinétique de libération du Diclofénac de sodium

Le présent manuscrit décrit la modélisation mathématique d'un système à libération prolongée d'un comprimé de Diclofénac de sodium, caractérisé par une haute perméabilité et une faible solubilité de classe II. La diffusion fickienne est le transport prédominant des systèmes d'administration des médicaments. L'objectif de ce travail est d'effectuer une étude paramétrique pour étudier l'influence de chaque paramètre tel que le coefficient de diffusion et la concentration initiale sur le phénomène de transport de masse. La modélisation mathématique de la diffusion des médicaments permet une meilleure description du phénomène, mais parfois, sa résolution est complexe. Les résultats de cette étude ont été présentés avec une interprétation pour chaque résultat.

Mots clés : Modélisation (1), Diclofénac de sodium (2), Libération prolongée(3), Diffusion (4).

Abstract

Simulation of Modelling the release kinetics of sodium diclofenac

The present manuscript describes the mathematical modeling of a sustained-release system for a Diclofenac sodium tablet, characterized by high permeability and low Class II solubility. Fickian diffusion is the predominant mode of transport in drug delivery systems. The aim of this work is to perform a parametric study to investigate the influence of each parameter such as diffusion coefficient and initial concentration on the mass transport phenomenon. Mathematical modeling of drug diffusion provides a better description of the phenomenon, but sometimes its resolution is complex. The results of this study have been presented, with an interpretation of each result.

Keywords: Modeling (1), Sodium diclofenac (2), Sustained release (3), Diffusion(4).

Résumé

Simulation de la Modélisation de la cinétique de libération du Diclofénac de sodium

Le présent manuscrit décrit la modélisation mathématique d'un système à libération prolongée d'un comprimé de Diclofénac de sodium, caractérisé par une haute perméabilité et une faible solubilité de classe II. La diffusion fickienne est le transport prédominant des systèmes d'administration des médicaments. L'objectif de ce travail est d'effectuer une étude paramétrique pour étudier l'influence de chaque paramètre tel que le coefficient de diffusion et la concentration initiale sur le phénomène de transport de masse. La modélisation mathématique de la diffusion des médicaments permet une meilleure description du phénomène, mais parfois, sa résolution est complexe. Les résultats de cette étude ont été présentés avec une interprétation pour chaque résultat.

Mots clés : Modélisation (1), Diclofénac de sodium (2), Libération prolongée(3), Diffusion (4).

Abstract

Simulation of Modelling the release kinetics of sodium diclofenac

The present manuscript describes the mathematical modeling of a sustained-release system for a Diclofenac sodium tablet, characterized by high permeability and low Class II solubility. Fickian diffusion is the predominant mode of transport in drug delivery systems. The aim of this work is to perform a parametric study to investigate the influence of each parameter such as diffusion coefficient and initial concentration on the mass transport phenomenon. Mathematical modeling of drug diffusion provides a better description of the phenomenon, but sometimes its resolution is complex. The results of this study have been presented, with an interpretation of each result.

Keywords: Modeling (1), Sodium diclofenac (2), Sustained release (3), Diffusion(4).