

**REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS-SÉTIF
FACULTÉ DE TECHNOLOGIE
DÉPARTEMENT DE GÉNIE DES PROCÉDÉS**

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER

Option : Génie des procédés Pharmaceutiques

Par

M^{me}. KHABER AZI MOUNA

THÈME

**Développement pharmaceutique de formes à
libération prolongée de tramadol à base de matrice
hydrophile : Hydroxy Propyl Methyl Cellulose
et Gomme Guar**

Soutenue le : 26/05/2011

Devant la commission d'examen :

Président : B. BOUZERAFA, Maître de conférences, Université Ferhat Abbas, Sétif

Rapporteur : A. MAIZA, Maître de conférences, Université Ferhat Abbas, Sétif

Examineurs : T. BARTIL, Maître de conférences, Université Ferhat Abbas, Sétif

M. KOLLI, Professeur, Université Ferhat Abbas, Sétif

DEDICACES

À mes parents bien aimés,
qui ont su me donner les ailes nécessaires
pour réussir mon envol dans la vie.
En remerciement de ce beau geste,
ce mémoire leur est dédié.

À mon mari,
Un Homme d'exception
qui a fait preuve d'une compréhension
fascinante face à ce mémoire accaparant,
et qui m'a donné le second souffle pour
achever ce travail de longue haleine.

À mon fils,
que je viens de mettre au monde
et qui m'est le plus cher au monde.

À ma sœur pour son soutien
et sa générosité.

À mes frères pour leur présence
et leur disponibilité.

Remerciements

Au terme de ce travail, Je tiens à exprimer toute ma gratitude et toute ma reconnaissance envers le Docteur Maiza Amor d'avoir accepté de diriger et de suivre ce mémoire avec bienveillance et intérêt. Je désire le remercier pour la chance qu'il m'a donnée d'élargir mon horizon scientifique et d'approfondir mon apprentissage dans ce domaine qui me passionne toujours autant, celui de la Pharmacie Galénique et la Biopharmacie.

Je tiens aussi à remercier le personnel des laboratoires Salem pour avoir mis gracieusement ses équipements à ma disposition et tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Mais comme chacun le sait, il est impossible de construire sans fondation solide. Je remercie donc tous les Professeurs qui, au cours de mon cursus universitaire, se sont efforcés de nous prodiguer un enseignement de qualité, évoluant avec l'air du temps.

Il va de soi que je remercie tous ceux et celles qui ont participé, dans le cadre universitaire, à l'aboutissement de ce travail. Je tiens à exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers le docteur Bouzerafa Brahim Pour avoir accepté de présider le jury de soutenance. Je lui adresse tous mes respects pour sa constante disponibilité et sa collaboration. Ainsi qu'aux membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont faites de siéger dans notre jury.

Néanmoins, je dois aussi remercier mon entourage dans la vie de tous les jours ma famille d'être toujours là pour moi, mais surtout mes parents, pour m'avoir soutenu tout au long de mon parcours scolaire et universitaire, et mon mari pour son aide morale, ses conseils sur la vie, sa disponibilité, son écoute et sa patience .

Table des matières

TABLE DES MATIERES	i
LISTE DES FIGURES	v
LISTE DES TABLEAUX	viii
INTRODUCTION	1
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I. LA LIBERATION PROLONGEE DES MEDICAMENTS	
I.1. LIBERATION ET MECANISME DE RESORPTION	4
I.1.1. Phase biopharmaceutique	5
I.1.1.1. Etape de libération.....	8
I.1.1.2. Etape de dissolution	9
I.1.2. Phase d'absorption	10
I.1.2.1. Vitesse de résorption	10
I.1.2.2. Biodisponibilité	11
I.2. FORMES GALENIQUES A LIBERATION PROLONGEE	13
I.2.1. Concept de la libération prolongée	13
I.2.2. Avantages désavantages et limites des formes à libération prolongée.....	15
I.2.3. Conception des systèmes à libération prolongée.....	17
I.2.3.1. Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée	17
I. 2.3.2. Mécanismes de la libération prolongée	18
I.2.4. Systèmes de libération prolongée.....	21
I.2.4.1. Systèmes matriciels	21
I.2.4.2. Systèmes enrobés	25
I.2.4.3. Résines anioniques échangeuses de cations	28
I.2.4.4. Systèmes osmotiques.....	28
CHAPITRE II. POLYMERES UTILISES COMME EXCIPIENTS DANS LA LIBERATION PROLONGEE	
II.1. LES EXCIPIENTS	31
II.1.1. DEFINITION ET CLASSIFICATION	31
II.1.2. ROLE DES EXCIPIENTS.....	33
II.1.3. INTERACTION PRINCIPES ACTIFS- EXCIPIENTS	33
II.1.3.1. Modification de l'état physique du principe actif 'modification de la cinétique de dissolution / biodisponibilité'.....	33
II.2. LES POLYMERES DANS LES SYSTEMES A LIBERATION PROLONGEE	36

II.2.1. DEFINITION ET FONCTIONS DES POLYMERES	36
II.2.2 TECHNIQUES DE CARACTERISATIONS DES POLYMERES	37
II.2.3. CONDITIONS D'UTILISATION DES POLYMERES EN LIBERATION PROLONGEE	38
II.2.4. PRINCIPES DU TRANSPORT A TRAVERS UN RESEAU POLYMERIQUE.....	41
II.3. LES POLYMERES HYDROPHILES	42
II.3.1. DIFFUSION D'EAU DANS LES MATERIAUX POLYMERIQUES.....	42
II.3.1.1. Théorie de gonflement à l'équilibre pour les polymères hydrophiles neutres réticulés....	43
II.3.1.2. Théorie de gonflement a l'équilibre pour les gels physiques.....	44
II.3.2. METHODES DE CARACTERISATION DU TRANSPORT D'EAU DANS LES POLYMERES HYDROPHILES ..	44
II.4. MATRICES HYDROPHILES A BASE DE POLYSACCHARIDES POUR LA LIBERATION PROLONGEE DE MEDICAMENTS	45
II.4.1. LES ETHERS DE CELLULOSE	45
II.4.2. LES AMIDONS THERMIQUEMENT MODIFIES	47
II.4.3. LE CHITOSANE	48
II.4.4. LA GOMME XANTHANE	49
II.4.5. LA GOMME GUAR	49
II.4.6. L'AMYLOSE RETICULE	50
 ETUDE EXPERIMENTALE	
CHAPITRE III. MATERIAUX ET METHODES	
III.1. PRESENTATION DU PRINCIPE ACTIF	54
III.1.1. Structures chimiques.....	54
III.1.2. Synthèse du Chlorhydrate de tramadol	55
III.1.3. Données pharmaceutiques.....	56
III.1.4. Mécanismes d'action du Tramadol : effets morphiniques et mono- aminergique.....	57
III.1.5. Pharmacocinétique.....	58
III.2. PRESENTATION DES EXCIPIENTS	60
III.2.1. L'Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC)	60
III.2.2. Le Galactomannane	65
III.3. METHODES UTILISEES	68
III.3.1. Mélange des poudres.....	68
III.3.2. Granulation par voie humide.....	68
III.3.3. Compression	69
III.4. FORMULATION PHARMACEUTIQUE A BASE DE L'HYDROXY PROPYL METHYL CELLULOSE (HPMC).....	72
III.4.1 Formule unitaire	72
III.4.2. Formule de fabrication.....	72
III.4.3. Schéma de fabrication de comprimé de Tramadol LP à base d'HPMC	73
III.4.4. Validation du procédé de fabrication.....	74

III.5. CONTROLE DES MATIERES PREMIERES	76
III.5.1. Contrôle du principe actif Tramadol (chlorhydrate de)	76
III.5.2. Contrôle des matières additives	82
III.5.2.1. HYPROMELLOSE	82
III.5.2.2. AMIDON PRÉGÉLATINISÉ	85
III.5.2.3. POVIDONE K-30.....	87
III.5.2.4. MAGNESIUM (STEARATE DE).....	90
III.5.3. Contrôle du produit fini	93
III.5.3.1. Description.....	94
III.5.3.2. Identification.....	94
III.5.3.3. Essais	94
III.5.3.3.1. Masse moyenne	94
III.5.3.3.2. Uniformité de poids	94
III.5.3.3.3. Dureté	94
III.5.3.3.4. Temps de désagrégation.....	95
III.5.3.3.5. Friabilité.....	96
III.5.3.3.6. Test de dissolution des comprimés de Tramadol	97
III.5.3.4. DOSAGE.....	99
III.6. FORMULATION PHARMACEUTIQUE A BASE DE GALACTOMANNANE	100
III.6.1. Formule de fabrication 1 : 28% de Galactomannane	100
III.6.2. Formule de fabrication 2 : 14 % de Galactomannane	101
III.6.3. Schéma de fabrication.....	102
III.6.4. Spécification de la matière additive Galactomannane	103
III.6.5. Contrôle de Galactomannane	104
CHAPITRE IV. RESULTATS ET DISSCUSSION	
IV.1. RESULTATS DE CONTROLE DU PRINCIPE ACTIF	108
IV.2. RESULTATS DE CONTROLE DES MATIERES ADDITIVES.....	111
IV.2.1. HYPROMELLOSE	111
IV.2.2. GALACTOMANNANE	112
IV.2.3. AMIDON DE MAIS PREGELATINISE	113
IV.2.4. POVIDONE-K30.....	114
IV.2.5. MAGNESIUM STEARATE	115
IV.3. RESULTATS DE CONTROLE DU PRODUIT FINI	116
IV.3.1. Résultats de contrôle du produit fini formulé à base d'HPMC	116
IV.3.2. Résultats de contrôle du produit fini formulé à base de Galactomannane à 14%	118
IV.3.3. Résultats de contrôle du produit fini formulé à base de Galactomannane à 28%	119
IV.4. RESULTAT DES ESSAIS DE DISSOLUTION.....	120
IV.4.1. Résultat des essais de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base d'HPMC.....	122

IV.4.2. Résultat des essais de dissolution du tramadol dans le CONTRAMAL 100 mg LP	122
IV.4.3. Résultat des essais de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base de Galactomannane à 28%	124
IV.4.4. Résultat des essais de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base de Galactomannane à 14%	125
IV.5. DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS A PARTIR DES ESSAIS DE DISSOLUTION	126
IV.5.1. Comparaison des profils de dissolution de Tramadol HPMC et Contramal LP.....	126
IV.5.2. Comparaison des profils de dissolution de Tramadol GAL 14% et Contramal LP	128
IV.5.3. Comparaison des profils de dissolution de Tramadol GAL 28% et Contramal LP	130
IV.5.4. Comparaison des profils de dissolution de Tramadol GAL 14% et Tramadol Gal 28%	131
IV.5.5. Comparaison des profils de dissolution de Tramadol Gal 28% et Tramadol HPMC	132
IV.6. DISCUSSION GENERALE	134
CONCLUSION.....	136
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	138
ANNEXE.....	146

Liste des figures

Figure 1

Résumé du processus engendré après administration par voie orale d'un médicament sous forme de comprimé ou capsule.

Figure 2

Evolution des concentrations sanguines du médicament après administration extravasculaire.

Figure 3

Représentation schématique de la cinétique de libération d'un P.A incorporé dans une forme pharmaceutique.

Figure 4

Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

Figure 5

Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée.

Figure 6

Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion.

Figure 7

Représentation schématique du front de gélification r_A , du front de diffusion r_B , de la surface initiale de la matrice r_0 et du front d'érosion r_C .

Figure 8

Diffusion à travers un film d'enrobage.

Figure 9

Pompe osmotique sans membrane de séparation.

Figure 10

Structure chimique des deux énantiomères du chlorhydrate de tramadol.

Figure 11

Schéma de synthèse du Tramadol Chlorhydrate.

Figure 12

Structure chimique de l'HPMC.

Figure 13

Le principe de fonctionnement des comprimés à libération prolongée à base d'HPMC.

Figure 14

Segment d'une molécule de gomme guar.

Figure 15

Comprimeuse rotative IMA E150 plus.

Figure 16

Structure chimique du Tramadol chlorhydrate.

Figure 17

Appareil de détermination de la dureté des comprimés.

Figure 18

Appareil de mesure du temps de désagrégation.

Figure 19

Appareil de détermination de la friabilité des comprimés.

Figure 20

Appareil de dissolution des comprimés (dissolutest).

Figure 21

Spectre ultra-violet du Tramadol Chlorhydrate.

Figure 22

Spectre infra-rouge du Tramadol Chlorhydrate.

Figure 23

Chromatogramme typique du dosage du tramadol HCl dans les comprimés.

Figure 24

Profil de dissolution du Tramadol à partir de la formule développée tramadol HPMC et une spécialité du commerce Contramal LP.

Figure 25

Profil de dissolution du Tramadol à partir de la formule développée Tramadol-Galactomannane à 28%.

Figure 26 : Profil de dissolution du Tramadol à partir de la formule développée Tramadol-Galactomannane à 14%.

Figure 27

Comparaison des profils de dissolution du Tramadol Gal 14%, Gal 28% par rapport à Contramal LP.

Figure 28

Comparaison des profils de dissolution du Tramadol HPMC par rapport à Tramadol Gal 28%.

Liste des tableaux

Tableau 1

Considérations biopharmaceutiques dans la conception de formulation galénique.

Tableau 2

Exemples des études biopharmaceutiques in vitro et in vivo.

Tableau 3

Classification des systèmes biopharmaceutiques.

Tableau 4

Facteurs influençant la diffusion d'une substance dissoute à travers un réseau polymérique (membrane d'enrobage ou système matriciel).

Tableau 5

Excipients communs utilisés dans les formulations galéniques solides.

Tableau 6

Effet des excipients sur les paramètres pharmacocinétiques de la formulation galénique prises par voie orale.

Tableau 7

Polymères utilisés en libération prolongée.

Tableau 8

Affinité de chacun des énantiomères du tramadol pour les sites de recapture des monoamines et pour les récepteurs opioïdes.

Tableau 9

Les spécifications physico-chimiques du fabricant DOW CHEMICAL pour les deux HPMC.

Tableau 10

Récapitulatif du test d'acceptation de la dissolution.

Tableau 11

Formule unitaire pour un comprimé fini pesant 500 mg à base d'HPMC.

Tableau 12

Formule de fabrication pour un lot de 1000 comprimés à base d'HPMC.

Tableau 13

Schéma de fabrication de comprimé de Tramadol LP à base d'HPMC.

Tableau 14

Spécification du principe actif (Tramadol Chlorhydrate).

Tableau 15

Spécification du produit fini (Tramadol LP 100 mg comprimé).

Tableau 16

Formule unitaire pour un comprimé fini pesant 500 mg à base de Galactomannane à 28%.

Tableau 17

Formule de fabrication pour un lot de 1000 comprimés à base de Galactomannane à 28%.

Tableau 18

Formule unitaire pour un comprimé fini pesant 500 mg à base de Galactomannane à 14%.

Tableau 19

Formule de fabrication pour un lot de 1000 comprimés à base de Galactomannane à 14%.

Tableau 20

Schéma de fabrication de comprimé de Tramadol LP à base de Galactomannane.

Tableau 21

Spécification du Galactomannane.

Tableau 22

Résultats de contrôle du principe actif (Tramadol Chlorhydrate).

Tableau 23

Résultats du contrôle de l'HPMC.

Tableau 24

Résultats du contrôle de Galactomannane

Tableau 25

Résultats du contrôle de l'amidon de maïs pré-gélatinisé.

Tableau 26

Résultats du contrôle de la Povidone K30.

Tableau 27

Résultats du contrôle de magnésium stéarate.

Tableau 28

Résultats de contrôle du produit fini formulé à base d'HPMC

Tableau 29

Résultats de contrôle du produit fini formulé à base de Galactomannane à 14%

Tableau 30

Résultats de contrôle du produit fini formulé à base de Galactomannane à 28%

Tableau 31

Pourcentage moyen de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base de HPMC.

Tableau 32

Pourcentage moyen de dissolution du tramadol dans le CONTRAMAL 100 mg LP (comprimé du commerce).

Tableau 33

Pourcentage moyen de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base de Galactomannane à 28%.

Tableau 34

Pourcentage moyen de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base de Galactomannane à 14%.

INTRODUCTION

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I. La libération prolongée des médicaments

**Chapitre II. Polymères utilisés
comme excipients dans
la libération prolongée**

ETUDE EXPERIMENTALE

Chapitre III.

MATERIAUX ET METHODES

Chapitre IV.
RESULTATS ET DISSCUSSION

CONCLUSION

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE

Introduction

En médecine humaine, la recherche sur les systèmes à libération prolongée a commencé sous forme de curiosité vers la fin des années 60 pour devenir, de nos jours, un domaine majeur et une véritable industrie. Pendant les trois dernières décennies, la recherche dans le domaine de la libération prolongée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée .

La pharmacocinétique du Tramadol, un puissant analgésique central, fait que cette molécule agit en un délai assez court. Comme tout analgésique central, les pics obtenus après chaque consommation induisent des effets secondaires et indésirables.

Le développement d'une formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demi-vie. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un "Drug carrier", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera progressivement libéré.

Les polymères ont été employés pendant beaucoup d'années comme excipients dans les formes conventionnelles à libération immédiate par la voie orale, jouant un rôle dans le processus de fabrication ou pour protéger la drogue contre la dégradation pendant le stockage [12].

Aujourd'hui, ils jouent un rôle de plus en plus important dans la fabrication de divers systèmes de libération prolongée et optimisation des médicaments. Les matériaux polymériques sont synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse.

Les caractéristiques essentielles des polymères hydrophiles utilisés dans les systèmes à libération prolongée pour la voie orale ont été décrites il y a 40 ans déjà. Toutefois, les polymères hydrophiles polysaccharidiques demeurent très populaires dans la formulation de formes pharmaceutiques pour la libération prolongée de médicaments.

Les polysaccharides constituent une famille de biopolymères dont la diversité de structures conduit à un large spectre de propriétés physico-chimiques, et donc d'applications potentielles. Ils sont donc par exemple très souvent employés pour leurs propriétés d'agents texturants, épaississants ou gélifiants, dans divers domaines de l'agroalimentaire et du cosmétique.

Certains présentent également des activités biologiques, ouvrant ainsi la voie à des applications thérapeutiques. Comme nous le verrons au cours de ce travail. l'Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) et le galactomannane rentrent d'ailleurs essentiellement dans cette dernière catégorie.

L'HPMC est connu comme excipients prolongateur de libération des médicaments, il a réalisé beaucoup de succès dans ce domaine. Ainsi, le Galactomannane qui est très appliqué en industrie alimentaire, a été récemment introduit en industrie pharmaceutique et il commence à prendre de l'ampleur dans les applications de libération prolongée.

Dans ce travail on se propose de développer des formes galéniques à libération prolongée de Tramadol. Pour cela, Il sera procédé à la confection de comprimés de tramadol 100mg LP en utilisant comme excipients l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et le galactomannane.

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire est organisé en deux parties :

La première partie consiste en une étude bibliographique, constituée par des rapports d'étapes documentaires présentant :

- D'une part, le concept de la libération prolongée des médicaments, les mécanismes de libération et la description des technologies de systèmes de libération prolongée ;
- et d'autre part, l'étude des excipients notamment les polymères utilisés pour la mise en forme à libération prolongée. L'accent sera mis sur les polymères hydrophiles.

La deuxième partie consiste en l'étude expérimentale, qui est organisée en deux chapitres :

- Le premier regroupe la présentation du principe actif (Tramadol Chlorhydrate) et les excipients (HPMC et Galactomannane) utilisés. Ainsi que les différents protocoles expérimentaux, et les différents matériaux utilisés et mis en œuvre lors

de ce travail de recherche. Il traite les bases scientifiques, technologiques et pharmaceutiques à travers la littérature pharmaceutique, notamment les phases de l'élaboration des granulés, les différents essais galéniques (test de dissolution) ;

- Le deuxième regroupe les différents résultats expérimentaux :
 - ✓ Interprétation des courbes illustrant la cinétique de dissolution à partir des différentes formulations développées;
 - ✓ Influence de variation des doses des excipients sur la libération ;
 - ✓ Corrélation et comparaison entre les différents profils obtenus à partir des différentes formulations développées par rapport à une spécialité du commerce;
 - ✓ Et enfin, définir la meilleure combinaison d'excipients assurant le meilleur profil de dissolution décrit par l'étalement dans la courbe le plus prolongé.

Quelle que soit la voie d'administration considérée, les galénistes poursuivent un but commun, optimiser la biodisponibilité des médicaments à leur site d'action et réduire les effets indésirables accompagnant l'administration de certains principes actifs. Ceci se traduit, d'une part, par la mise au point de vecteurs médicamenteux capables de cibler spécifiquement le tissu (ou organe) déficient, et d'autre part, par le développement des systèmes à action prolongée [1].

On s'intéresse utilement à la deuxième stratégie car elle permet par ailleurs de réduire le nombre d'applications nécessaires et donc, d'améliorer l'observance des patients.

I.1. Libération et mécanisme de résorption

Pour la plupart des médicaments, la voie orale demeure la voie d'administration privilégiée. Les formes prises par voie orale présentent en effet une grande facilité d'administration pour le patient, tandis que pour les chercheurs, la physiologie du système gastro-intestinal (GI) est facilement modélisable. Une absorption complète, uniforme et reproductible du médicament administré est recherchée afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique, en obtenant les concentrations plasmatiques désirées en deans, et pendant un laps de temps déterminé [2].

Le passage d'un principe actif (PA) de la forme pharmaceutique à la circulation systémique peut être décrit comme un processus incluant quatre étapes (Figure 1) :

- Délivrance du médicament ;
- Libération et dissolution du PA ;
- Passage de la substance active dissoute à travers les membranes d'absorption;
- Transition entre la membrane biologique lipophile et la circulation sanguine.

L'étape caractérisée par la cinétique la plus lente sera celle qui limitera et contrôlera l'ensemble du processus de libération et de résorption de la substance active à partir de la forme orale [3].

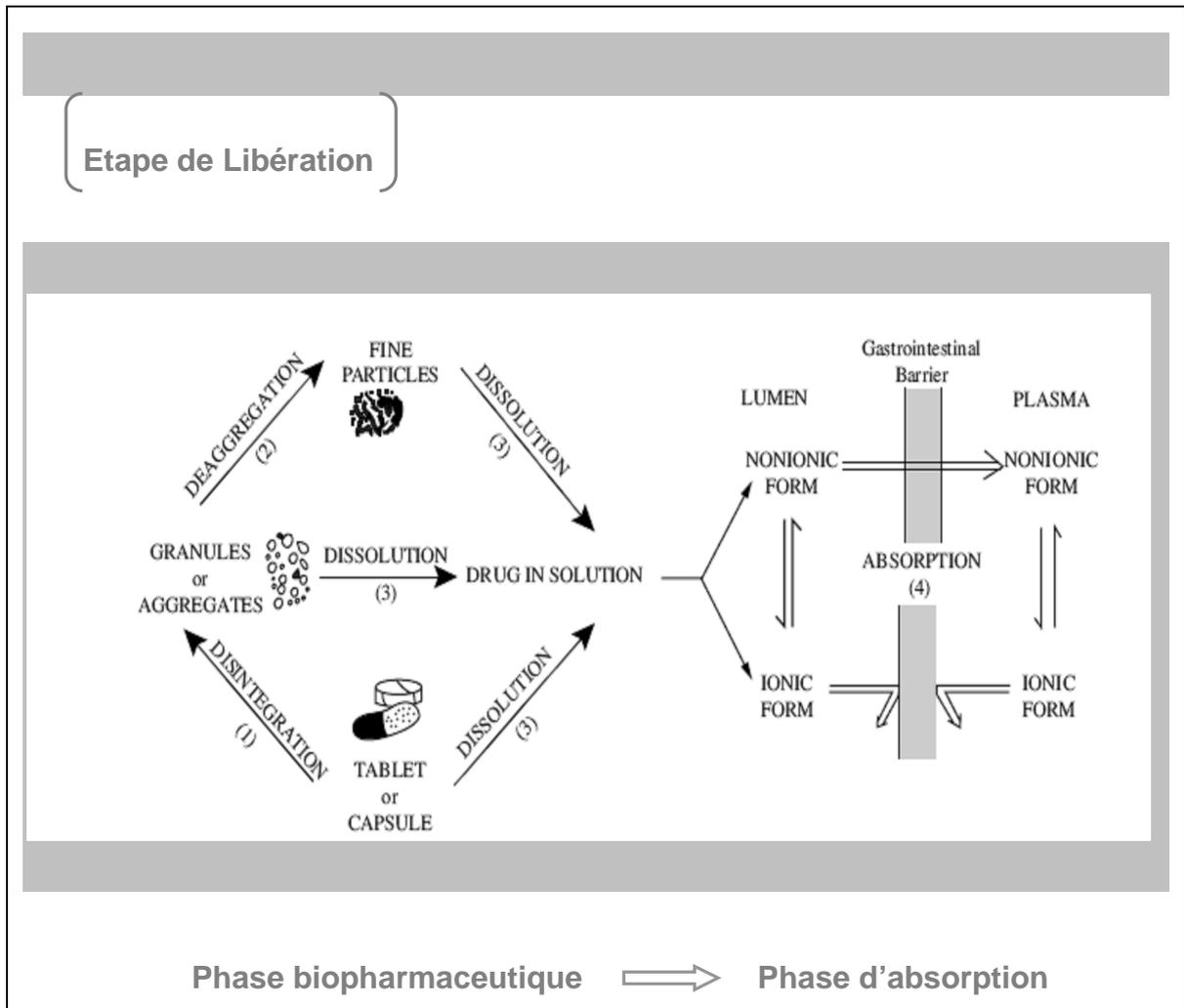


Figure 1 : Résumé du processus engendré après administration par voie orale d'un médicament sous forme de comprimé ou capsule [3].

I.1.1. Phase biopharmaceutique

La phase biopharmaceutique d'un médicament correspond à la phase de mise à disposition de l'organisme des principes actifs [4]. Cette phase est constituée par l'ensemble des événements compris entre l'administration du médicament et l'absorption proprement dite du principe actif (Figure1) [5].

Elle comprend une étape de libération, qui a généralement lieu par la désintégration et désagrégation de la forme solide en particules de petite taille, suivie d'une étape de dissolution, qui consiste en une dispersion d'un principe actif à l'état moléculaire en milieu aqueux, au site d'absorption [6].

Les recherches biopharmaceutiques comprennent les études de corrélation des propriétés physico-chimiques du principe actif (substance active) et la formulation galénique (substance active et excipient), basées sur les performances biologiques du principe actif (Tableau 1) [5].

Elles emploient des méthodes quantitatives et modèle théorique pour évaluer l'effet de la substance active, forme galénique et voie d'administration sur les conditions thérapeutiques de la substance médicamenteuse dans un environnement physiologique [6].

Tableau 1 : Considérations biopharmaceutiques dans la conception de formulation galénique [5].

Ingrédient pharmaceutique actif	
Stabilité	Impuretés
Solubilité	Forme sel
pH et pKa	Taille des particules
Forme cristalline(polymorphisme)	Complexation
Interaction avec excipient et compatibilité	
Produit médicamenteux	
Type de formulation galénique (Capsule, comprimé, solution, etc.)	Stabilité
Libération Immédiate ou modifiée	Excipients
Dosage	Fabrication
Biodisponibilité	
Facteurs physiologiques	
Voie d'administration	Débit de sang
Perméabilité de drogue à travers les membranes de cellules	Superficie
Liaison aux macromolécules	Biotransformation
Considérations Pharmacodynamique et Pharmacocinétiques	
Biodisponibilité	Pharmacocinétique
Objectif Thérapeutique	Dose

I.1.1.1. Etape de libération

Lors de l'administration extravasculaire d'une forme pharmaceutique solide (dragée, gélule, comprimé, cristaux), la première étape de la mise à disposition du principe actif est la libération. Elle intervient par désintégration de la forme solide suivie d'une désagrégation en particules de petites tailles. Elle aboutit à une dispersion fine du principe actif à l'état solide dans le milieu aqueux du site d'administration (Figure 1) [4].

Les facteurs influant la cinétique de libération du ou des principes actifs à partir de la forme galénique solides sont complexes et dépendent de la nature physico-chimique des principes actifs (en particulier leur forme cristalline) d'une part, et d'autre part et surtout, des excipients [7].

La libération du principe actif s'effectue sous l'influence du milieu biologique et des conditions mécaniques du site d'administration (péristaltisme intestinal) [4]. On peut alors contrôler, par le choix d'un mode de fabrication approprié, la durée de la libération du principe actif, le lieu et la vitesse d'absorption. La modification de la formulation galénique d'un médicament peut ralentir l'absorption avec une mise en solution lente, et ainsi permettre de prolonger l'effet du médicament dans le temps (formes « retard » des neuroleptiques ou corticoïdes ...) et/ou de réduire le nombre de prises quotidiennes et/ou d'éviter les effets de pic de concentration [6].

Le principe actif dans les formes solides peut être solubilisé dans un liquide inclus dans une forme réservoir ou bien inclus dans une matrice d'excipients. La libération du principe actif peut être immédiate, prolongée, contrôlée et/ou retardée. Elle met en jeu différentes forces physiques (diffusion, cisaillement, osmose, etc.).

Par exemple, on peut fabriquer des formes à libération prolongée : la substance active est alors enfermée dans une trame qui permet une diffusion progressive et donc une résorption tout au long de l'absorption digestive.

Il existe également des formes à libération retardée. Ces systèmes présentent un temps de latence entre l'administration de la forme pharmaceutique et la libération du PA. Pour protéger les substances détruites en milieu acide, on peut élaborer des comprimés entourés de cire, résistants ainsi à la désintégration par le suc gastrique. La libération n'est pas rallongée mais seulement déplacée, et la résorption se fera essentiellement au niveau intestinal (ex. formes gastrorésistantes) [5].

Ou encore les formes à libération contrôlée qui est définie comme étant un système capable de délivrer une substance active au niveau d'une cible fixée, à une vitesse et pendant une durée prévue pour obtenir l'effet thérapeutique désiré [8]. Elle contrôle la vitesse de libération du PA afin d'obtenir des taux plasmatiques constants compris dans la fenêtre thérapeutique pendant une période de temps déterminée [9].

Dans tous les cas, les principes actifs, une fois libérés, devront se dissoudre dans les liquides biologiques avant d'être résorbés [7].

I.1.1.2. Etape de dissolution

Pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire (donc non ionisé) en milieu aqueux, au site d'absorption. C'est l'étape de dissolution. La vitesse de dissolution du principe actif est fonction de ces caractéristiques physicochimiques et du pH du milieu d'absorption. La dissolution du médicament se fait plus ou moins rapidement selon l'hydrosolubilité des médicaments et la formulation galénique.

Le cas le plus complexe est celui des produits cristallisés, plus organisés que les produits amorphes. On distingue d'une part une réaction de désorganisation à l'interface solide- liquide (assimilable à une réaction chimique) et d'autre part, une diffusion des molécules ou ions de la surface du solide vers le sein de la solution. La vitesse de dissolution dépend du phénomène le plus lent [6].

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney (1897) :

$$dc/dt = KS (C_s - C_t) \quad (\text{Eq.1})$$

S = surface de contact solide liquide;

C_s = concentration à saturation du produit à dissoudre ;

C_t = concentration de la solution à l'instant t.

Quant à K c'est une constante qui dépend de la réaction de surface et de la vitesse de diffusion, donc d'une grande variété de facteurs comprenant la température, la viscosité et le degré d'agitation.

Les principaux facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution sont :

- ◆ la surface de contact solide- liquide : la vitesse de dissolution croit avec le degré de division ;
- ◆ la viscosité qui diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion ;
- ◆ l'agitation qui accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.

Les vitesses de libération et de dissolution du principe actif sont des caractéristiques essentielles de la forme galénique elles déterminent sa vitesse d'absorption. [4]

I.1.2. Phase d'absorption

Une fois la dissolution obtenue, le médicament passe la barrière digestive principalement par diffusion passive ou par phénomène de transport actif.

L'absorption se définit comme le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure). Les paramètres pharmacocinétiques qui permettent de quantifier le processus de résorption sont :

- ✓ le coefficient de résorption, définit comme la fraction du médicament administré qui franchit la membrane gastro-intestinale ;
- ✓ la biodisponibilité qui décrit l'ensemble du phénomène de résorption.

I.1.2.1. Vitesse de résorption

La vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour le délai d'action d'un principe actif. En effet de cette vitesse dépendra le délai d'apparition des effets des médicaments qu'il s'agisse des effets thérapeutiques ou indésirables.

Des modifications galéniques sont parfois utilisées pour ralentir la vitesse d'absorption soit afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables éventuellement associées à une apparition trop rapide et trop importante du médicament, soit afin de réduire le nombre de prises de médicaments par jour voire par semaine ou mois. La vitesse d'absorption est appréciée par la constante de vitesse d'absorption K_a ou plus facilement par la concentration maximale (C_{max}) et le temps pour atteindre cette concentration (T_{max}).

Le profil d'une cinétique après administration d'une dose unique par voie extravasculaire est illustré dans la figure 2 [10].

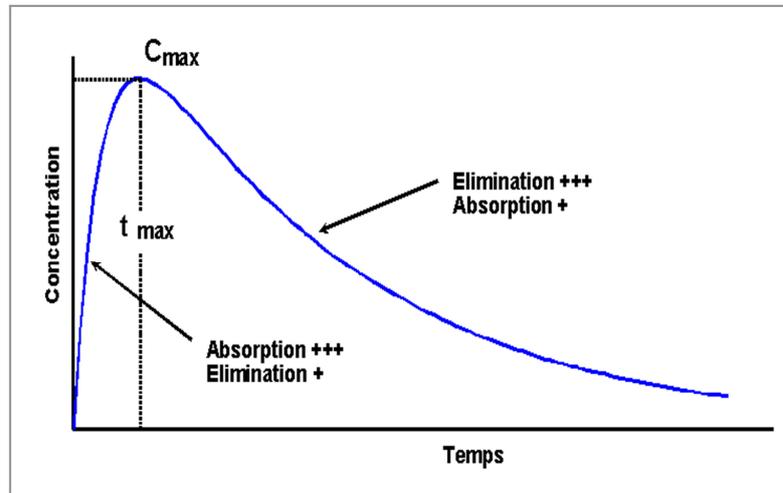


Figure 2 : Evolution des concentrations sanguines du médicament après administration extravasculaire [10].

L'évolution des concentrations au cours du temps répond à l'équation :

$$C = -A.e^{-k_{at}} + B.e^{-k_{et}} \quad (\text{Eq.2})$$

La constante d'absorption k_a inclut toutes les variations dues à la forme pharmaceutique et au passage transmembranaire. Ainsi, l'absorption d'un médicament dépend de la voie d'administration, la forme galénique (comprimé, gélule, forme liquide) qui va modifier la cinétique de libération du principe actif et donc sa mise à disposition pour l'absorption.

I.1.2.2. Biodisponibilité

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint [1].

Cette propriété du médicament est le plus souvent évaluée par des dosages en série du médicament, de ses métabolites, ou des deux dans la circulation générale. Ces données permettent d'établir une courbe de la concentration du médicament dans le plasma, le sang ou le sérum en fonction du temps [7].

Pour toutes les voies d'administration autres que la voie intraveineuse, la biodisponibilité peut être incomplète en raison des phénomènes suivants :

- Caractéristiques physico-chimiques des médicaments : liposolubilité (coefficient de partage) et degré de ionisation (pK_a) ;
- Effet de premier passage intestinal, hépatique ou pulmonaire ... ;
- Physiopathologie : condition circulatoire sanguine au site d'administration, vitesse de transit intestinal, composition du milieu intestinal (enzymes, pH...).

I.2. Formes galéniques à libération prolongée

I.2.1. Concept de la libération prolongée

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales : formes à libération immédiate, et les technologies des formes (non immédiates) à libération modifiée, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée [12].

En contrôlant la vitesse de libération du principe actif (k_l) à partir de la forme pharmaceutique, les concentrations plasmatiques obtenues seront directement déterminées par les caractéristiques de libération imposées par la forme galénique (Figure 3) [02].

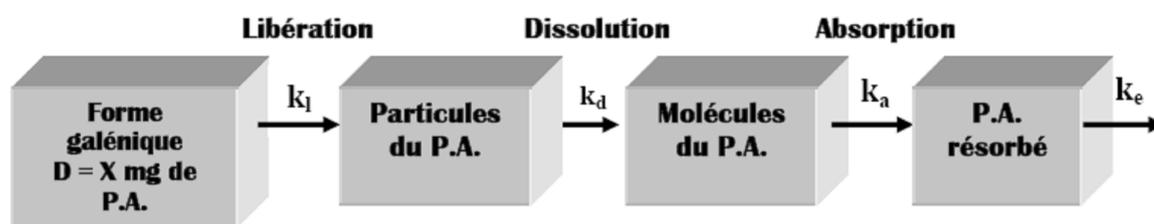


Figure 3 : Représentation schématique de la cinétique de libération d'un P.A incorporé dans une forme pharmaceutique – k_l : constante de libération ; k_d : constante de dissolution ; k_a : constante de vitesse d'absorption ; k_e : constante d'élimination [13].

D'un point de vue pharmacocinétique, avec une formulation conventionnelle, la molécule est libérée immédiatement. Dans ce cas, le principe actif est disponible très rapidement en grande quantité, mais son action est très courte et sa concentration diminue rapidement (Figure 2). Des formes à libération immédiate doivent être capables de libérer le ou les P.A dans le tractus GI, sans délai ni prolongation de sa dissolution ou de son absorption. En outre, il est spécifié qu'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% (m/m) du PA incorporé endéans l'heure [02].

Un système à libération immédiate implique un $k_l > k_a, k_e$ (Figure 3). Dans ce cas, c'est l'absorption du principe actif à travers la membrane biologique qui constitue l'étape limitante et non pas sa libération à partir de la forme pharmaceutique [14].

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.

Les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non respect de la posologie. Le seul moyen d'éliminer les pics et les creux des concentrations plasmatiques d'une thérapie conventionnelle, était une perfusion intraveineuse permanente, méthode lourde et onéreuse [15]. Par contre, un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration [16].

Dans le cas d'une libération prolongée, 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 4) [17].

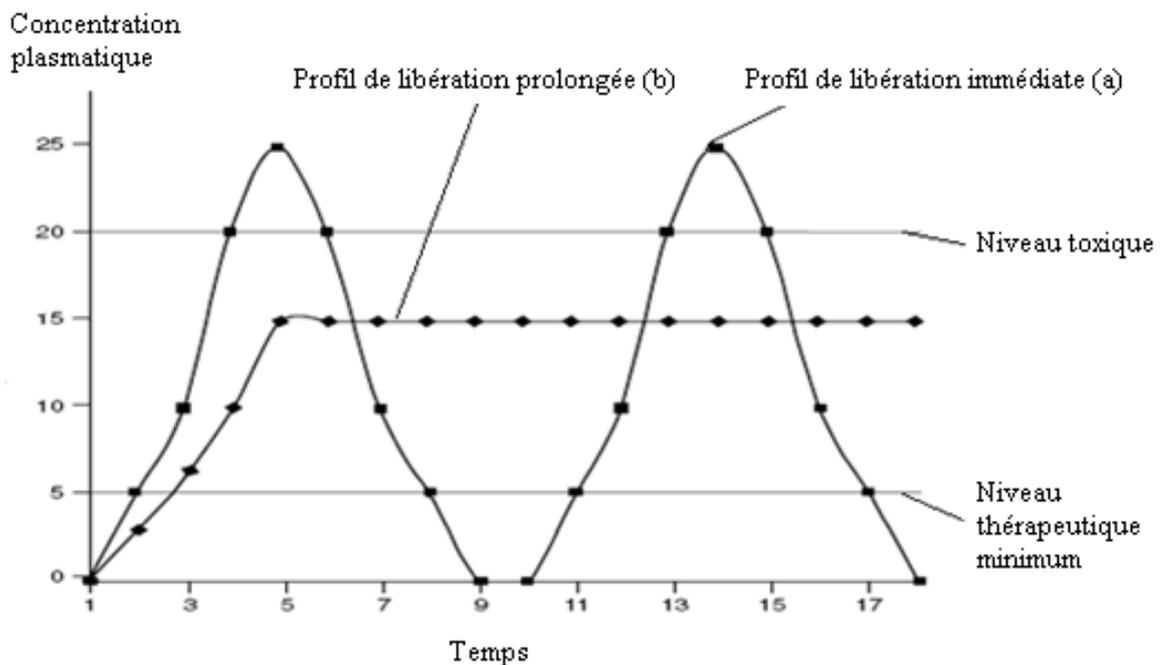


Figure 4 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

Ce type de système libère le principe actif de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée. Dans ce cas $k_l < k_a$ (Figure 3), c'est la libération du principe actif qui devient alors l'étape limitante [18].

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. Le but de corrélérer la dissolution in vitro de drogue et les données in vivo de biodisponibilité a engendré la classification des systèmes biopharmaceutiques BCS (Tableau 3) [11].

Tableau 3 : Classification des systèmes biopharmaceutiques [11].

Classe 1	très soluble	très perméable
Classe 2	peu soluble	très perméable
Classe 3	très soluble	peu perméable
Classe 4	peu soluble	peu perméable

I.2.2. Avantages désavantages et limites des formes à libération prolongée

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes à libération immédiate [20] :

- diminution de la fréquence d'administration. Elle permet d'augmenter la compliance du patient en facilitant la posologie, ex. Suppression d'éventuelle prise nocturne ;
- réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif et des effets de pics et vallées ;
- effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administrations répétées d'une forme à libération immédiate ;
- diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires ;
- meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique.

L'utilisation des formes à action prolongée comporte certains inconvénients tels que la difficulté d'interrompre instantanément le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication, le risque de surdosage dû à un mauvais usage (mastication, broyage, etc.) ou à un défaut de fabrication (par exemple, systèmes réservoirs), les coûts élevés de fabrication, et la possibilité réduite d'un ajustement des doses. De plus, pour l'administration par voie orale de PA, la variation du temps de résidence gastro-intestinale de la forme pharmaceutique pourrait raccourcir la période effective de libération de PA[19].

Il est important de savoir que la durée d'action d'un principe actif dépend essentiellement d'un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques qui lui sont propres [20]. Elle dépend de la fréquence d'administration, la demi-vie de la drogue, et du taux de rejets de la forme galénique [18]. C'est pourquoi toutes les molécules ne sont pas destinées à être incorporées dans une forme à libération prolongée [21] :

- Les molécules caractérisées par un temps de demi-vie plasmatique supérieur à 8h n'ont également aucune raison d'être incorporée dans une forme à libération prolongée car elles sont suffisamment maintenues dans l'organisme pour fournir naturellement une action prolongée ;
- Les PA faiblement solubles dans l'eau. Une faible solubilité freine le processus de dissolution, et par conséquent, l'absorption du PA ;
- Les molécules présentant un premier passage hépatique saturable verront leur biodisponibilité diminuée ;
- Les PA dont la stabilité est fortement dépendante du pH, des réactions enzymatiques et de la flore microbienne ;
- Les PA nécessitant un dosage plus de 0.5 g sont considérés comme de mauvais candidats pour la libération prolongée [02];
- Les substances actives possédant une fenêtre thérapeutique étroite ;
- Lorsqu'il n'existe pas de relation entre la concentration plasmatique en PA et son effet thérapeutique ;

I.2.3. Conception des systèmes à libération prolongée

Un système de libération prolongée comporte un principe actif et le matériel dans lequel le principe actif est chargé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée [19].

Avant de concevoir un système de libération prolongée, on doit choisir le chemin de libération des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et chimiques de la drogue, les doses de PA, la voie d'administration, type de système de la libération, effet thérapeutique désiré, dégagement physiologique de la drogue du système de la livraison, biodisponibilité de drogue au site d'absorption, et la pharmacodynamie des drogues [23].

I.2.3.1. Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée

Les Propriétés physicochimiques des drogues affectent les performances de libération dans l'organisme [19]. Elles peuvent être déterminées à partir des expériences in vitro [24].

Ces propriétés incluant la solubilité aqueuse, stabilité de drogue, la taille moléculaire, le coefficient de partage, et la liaison moléculaire aux protéines, peuvent empêcher/réduire l'emploi des drogues dans la libération contrôlée, limitent la voie d'administration de drogue, et limite de manière significative les performances de dégagement.

➤ Solubilité dans le milieu aqueux

Les extrêmes dans la solubilité aqueuse d'un PA sont en général peu souhaitables lors de la préparation de formes à action prolongée. La raison principale de cette restriction est reliée à la vitesse de dissolution du médicament. Un PA faiblement soluble dans l'eau présente des problèmes dans la conception d'un système à libération contrôlée puisque la disponibilité du PA sera déjà contrôlée par sa vitesse de dissolution. Dans certains cas, la diminution de la taille des particules à moins de 1 micromètre a permis une augmentation significative de la vitesse de dissolution de principes actifs peu soluble rendant probablement leur incorporation dans une forme à action prolongée plus avantageuse.

Dans certains cas, à cause d'une vitesse de dissolution très élevée, les médicaments très solubles dans l'eau peuvent être difficiles à contrôler et/ou prolonger leur vitesse de libération à partir de formes à action prolongée [25].

➤ **Coefficient de partage**

Le coefficient de partage et la taille moléculaire influence non seulement la perméabilité d'une drogue à travers la membrane biologique mais également la diffusion à travers une membrane ou une matrice contrôlant le taux libéré [26].

En général, les médicaments à très haut coefficient de partage (c.à.d. très liposolubles) vont pénétrer facilement les membranes du corps produisant une accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination lente. Une autre possibilité est que le PA reste localisé dans la phase lipidique du tissu, puisqu'il doit traverser des barrières huileuses et aqueuses lors de son passage à travers les tissus. Dans les deux cas, un système à libération contrôlée paraît peu utile pour ce type de PA [25].

➤ **Interaction avec les protéines plasmatique**

L'interaction entre le PA et les protéines plasmatique influence la durée d'action de drogue. Il est bien connu que des protéines sanguines sont la plupart du temps recyclées et pas éliminées, ainsi la liaison entre les protéines et le PA peut servir à un dépôt du PA produisant un profil de libération prolongée si un degré élevé de la liaison se produit [19].

I. 2.3.2. Mécanismes de la libération prolongée

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération prolongée et contrôlée. La libération prolongée d'un PA est essentiellement obtenue par des mécanismes de dissolution, de diffusion, ou par association de ceux-ci [27].

La diffusion à travers un film est une composante de la perméabilité représentant les contraintes géométriques rencontrées par l'espèce diffusante à travers un réseau polymérique. Elle ne doit pas être confondue avec la diffusion d'une substance mise en solution ou dispersée dans une matrice. Ainsi, la diffusion d'un PA à travers une membrane d'enrobage dépendra de nombreux facteurs liés au film et/ou aux propriétés physico-chimiques de la substance incorporée (Tableau 4). De même, la diffusion d'une substance à travers un système matriciel - hydrophile ou lipidique – sera influencée non

seulement par les propriétés physico-chimiques inhérentes au PA mais également par celles caractérisant le réseau matriciel – ex. hydrophilie, degré de polymérisation, vitesse de gélification, érosion [28].

Tableau 4 : Facteurs influençant la diffusion d’une substance dissoute à travers un réseau polymérique (membrane d’enrobage ou système matriciel) [28].

Facteurs d’influence	Effet sur la diffusion
Plastifiant (uniquement systèmes enrobés)	+
Coalescence (uniquement systèmes enrobés)	-
Interaction	-
Mobilité	+
Poids moléculaire du PA	-
Cristallinité	-
Copolymérisation	+/-
Température	+

Le système idéal voudrait que l’on obtienne une cinétique de libération d’ordre zéro (Figure 5). Or ce n’est pratiquement jamais le cas car les conditions de diffusion varient généralement au cours du temps avec l’apparition de phénomènes d’érosion, de gonflement ou la création de canaux engendrés par la dissolution progressive du PA à l’intérieur de la matrice ou à la surface de l’enrobage [29].

Lorsque la quantité de PA diffusant à travers la matrice ou l’enrobage est directement proportionnelle au gradient de concentration, la libération est régie par un ordre 1 (Eq. 3).

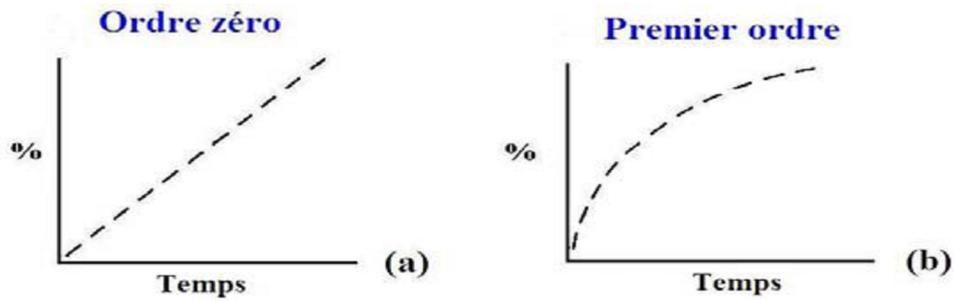


Figure 5 : Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée [30].

Si la diffusion devient indépendante du gradient de concentration, la cinétique peut évoluer vers un ordre 0. Dans le cas des matrices, lorsque apparaissent les phénomènes de relaxation liés à l'érosion et/ou au démantèlement des chaînes de polymère, la libération est régie par une loi exponentielle non Fickienne – ordre 1/2 (Eq.4). Le même phénomène se produit dans le cas des formes enrobées en cas de dissolution progressive de l'enrobage ou d'apparition éventuelle de fissures en surface [22].

Loi Fickienne :
$$dQ/dt = (D.S.C_p/L). C \quad (\text{Eq. 3})$$

Diffusion non Fickienne :
$$Q = Q = kt^n \quad (\text{Eq. 4})$$

dQ/dt = quantité de PA diffusée au temps t (g/s)

S = Surface de diffusion (m^2)

C_p = Coefficient de partage du PA entre le réseau polymérique et la phase aqueuse

L = Distance (épaisseur) de diffusion (m)

D = coefficient de diffusion (m^2/s)

k = constante de dissolution

C = gradient de concentration (g/l)

n = facteur exponentiel de diffusion

La vitesse et l'importance de la diffusion sont déterminées par le coefficient de partage polymère-milieu externe (état d'équilibre) et le coefficient de diffusion (cinétique de pénétration) du PA dans le polymère. Dans un réseau polymérique, la taille moléculaire

a une influence beaucoup plus marquée sur la diffusivité de la particule et son effet varie en fonction du type de polymère [25].

I.2.4. Systèmes de libération prolongée

Il existe de nombreux types de systèmes à libération prolongée, chacun ayant ses exigences particulières au(x) matériau(x) impliqué(s). Ce phénomène provient notamment des progrès faits à la fois dans la synthèse des matériaux aux propriétés toujours plus performantes et dans la connaissance d'un traitement plus adapté à une pathologie spécifique.

A ce jour, quatre technologies permettent d'obtenir une libération prolongée du PA à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale : les systèmes matriciels [31], enrobés, les résines échangeuses d'ions et les pompes osmotiques [20].

I.2.4.1. Systèmes matriciels

Les systèmes matriciels peuvent être définis comme étant des dispersions uniformes de PA dans un support matriciel (polymère solide) [02]. La cinétique de libération obtenue n'est pas d'ordre zéro. Elle est caractéristique d'un mécanisme de dissolution/diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps [15]. Plus la concentration initiale de principe actif est élevée, plus sa libération est grande. La diminution de la vitesse de libération du principe actif en fonction du temps s'explique de la façon suivante [16] :

- ✓ au début, c'est le principe actif proche de la surface qui est libéré avec une courte distance à parcourir pour sortir.
- ✓ ensuite, c'est le principe actif en profondeur qui prend plus de temps pour sortir à cause d'un plus long trajet tortueux à accomplir à travers la matrice polymère.

La vitesse de dissolution du PA est influencée par la vitesse de pénétration de l'eau à travers la matrice. La libération du PA dépendra essentiellement de la diffusion. [29] Toutefois, dans le cas des PA peu solubles, la dissolution peut devenir un facteur limitant. Ainsi, il est possible de moduler cette diffusion en fonction de la nature de la matrice, hydrophile, hydrophobe ou inerte [02].

I.2.4.1.1. Matrices hydrophiles

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

Le principe actif est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. Avec l'entrée du solvant, le polymère solide à l'état vitreux, gonfle. La température de transition vitreuse diminuant, le polymère passe à l'état caoutchouteux pour ressembler à un gel. Il se crée ainsi un front de séparation gel – solide qui progresse vers le centre du système. Avec la relaxation macromoléculaire associée à la transition à l'état caoutchouteux, le principe actif est alors capable de diffuser vers l'extérieur [40].

Le gonflement de la matrice, issu du phénomène de gélification, se produit par hydratation des chaînes de polymère (ponts hydrogènes entre les molécules d'eau et les chaînes de polymère) [33]. La diffusion de l'eau à l'intérieur de la matrice s'effectue dès contact avec le milieu de dissolution. La présence d'eau entre les chaînes de polymère augmente leur mobilité, facilitant ainsi le transport du PA à l'intérieur de la matrice. Le PA est donc libéré par diffusion à travers la couche visqueuse gélifiée mais également par érosion des chaînes de polymère (Figure 6). Cette dernière est engendrée par le démantèlement des chaînes lorsque la concentration hydrique devient trop importante. Elle correspond à un changement brusque des propriétés rhéologiques du gel [34].

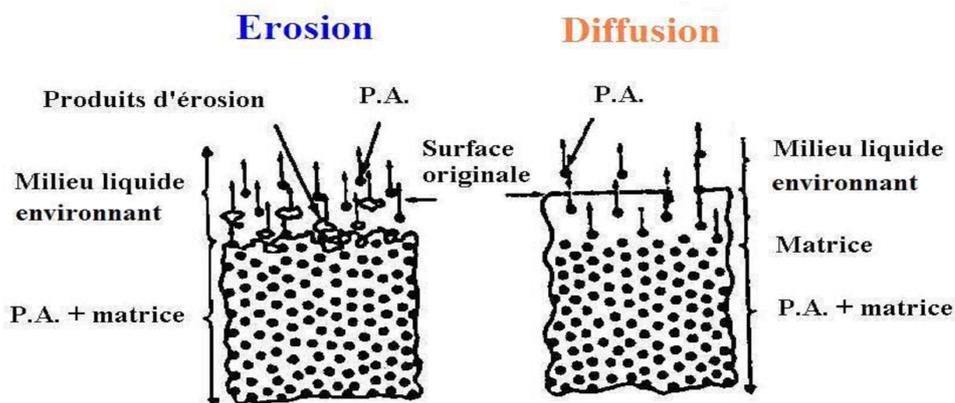


Figure 6 : Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion [35].

Le mécanisme de diffusion dépend de l'état thermodynamique du polymère. En fait, le processus de gonflement engendre des contraintes mécaniques correspondant aux relaxations macromoléculaires. Ces relaxations peuvent affecter le processus de transport de l'agent pénétrant, et par conséquent le mécanisme de libération du PA selon leur vitesse et leur amplitude. Ces dernières dépendent entre autres- du poids moléculaire du polymère, de son hydrophilie, du degré de réticulation (s'il y a lieu), de la nature des interactions solvant-polymère, de la géométrie de la matrice polymérique et du taux d'incorporation de PA.

La diffusion du principe actif dans la phase caoutchouteuse est généralement de type fickien lorsque le système a atteint son équilibre de gonflement (gonflement limité). Cependant, si cet équilibre n'est pas atteint (gonflement continu), la diffusion est de type anormal, voire même de type cas II (cinétique d'ordre zéro) quand le front de séparation avance à une vitesse constante [25].

Schématiquement, un système matriciel hydrophile mis en solution est composé de trois fronts dynamiques distincts, de nature et de comportement différent vis-à-vis de la libération du PA (Figure 7) [33].

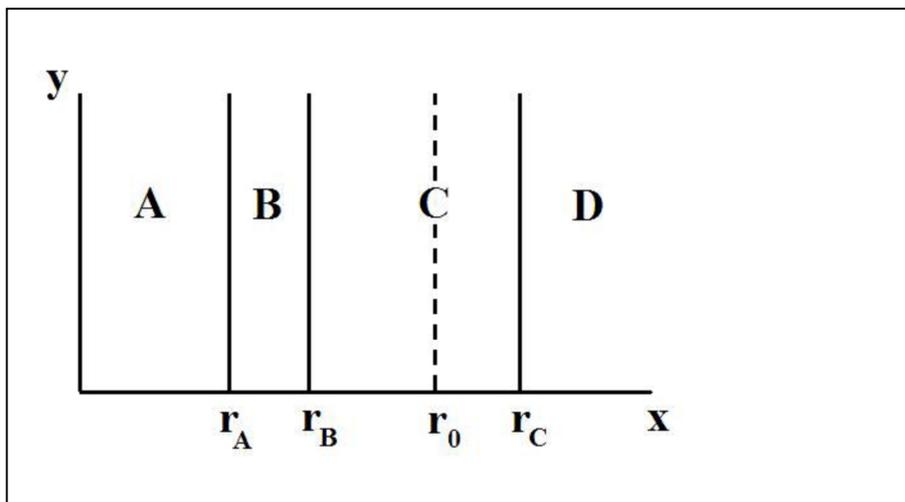


Figure 7: Représentation schématique du front de gélification r_A , du front de diffusion r_B , de la surface initiale de la matrice r_0 et du front d'érosion r_C . L'abscisse X représente la distance radiale de la forme matricielle. (A) le corps de forme non gélifié contenant le PA non dissous; (B) couche gélifiée contenant le PA non dissous ; (C) couche gélifiée contenant le PA dissous et (D) milieu de dissolution [33].

Avant immersion, la surface initiale de la forme matricielle est représentée par r_0 . Lorsque la forme entre en contact avec le milieu de dissolution, le polymère s'hydrate pour former une gangue gélatineuse en surface. Ainsi, le front d'érosion (r_C), est directement en contact avec le milieu de dissolution. Il est constitué des chaînes de polymère en cours de démantèlement. Il constitue le facteur principal régissant la dissolution des PA peu solubles. Le front de diffusion (r_B) constitue l'interface entre les couches de polymère gélifié contenant le PA dissous et non dissous. La diffusion du PA dans la zone r_B-r_0 est caractérisée par une cinétique d'ordre 0. Au niveau de la zone r_0-r_C , la diffusion du PA est alors conditionnée par le phénomène d'érosion. Une diffusion constante du PA ne s'effectue donc que lorsque le polymère gélifie plus vite qu'il ne s'érode.

Le déplacement du front de solvant en zones B et C est significativement plus élevé qu'en zone A ($\sim 10^{-10}$ m²/s), ce qui facilite la diffusion radiale du PA dissous vers le front d'érosion.

Le front de gélification (r_A) sépare la matrice non gélifiée de l'espace où la pénétration de l'eau a déjà provoqué l'hydratation des chaînes de polymère, engendrant le gonflement de la matrice.

L'épaisseur de la couche gélifiée évolue donc selon 3 phénomènes :

- ✓ elle augmente lorsque la pénétration de l'eau est le phénomène dominant ;
- ✓ elle reste constante lorsque le gonflement du polymère compense l'érosion ;
- ✓ elle diminue au moment où l'entièreté de la matrice est gélifiée et est alors influencée uniquement par le phénomène d'érosion.

La cinétique de libération du PA est étroitement liée à cette évolution dynamique de la couche gélifiée [33].

I.2.4.1.2. Matrices lipidiques

Ce type de matrice libère le PA par diffusion et/ou érosion de la matrice lipidique par les lipases digestives [29]. S'agissant de corps gras, l'érosion de la matrice sera influencée par la présence de tensioactifs et la valeur du pH. La libération du PA dépend alors essentiellement de la diffusion du liquide de dissolution à travers la matrice lipophile. Cette dernière sera fonction de la nature et de la concentration de l'agent hydrophobe

utilisé ainsi que des caractéristiques de la matrice – *ex. épaisseur, présence d'agents hydrosolubles* - et de la couche stagnante de diffusion [28]. Les matrices lipidiques sont principalement constituées d'excipients hydrophobes tels que les cires, les alcools gras, les glycérides, les esters d'acides gras et de glycérol et les huiles. Généralement, le PA est mélangé au(x) corps gras liquide(s) ou ramolli(s) [36]. Ce mélange est ensuite refroidi, granulé, comprimé ou pelletisé [37].

I.2.4.1.3. Matrices inertes

Les matrices inertes, également appelées matrices insolubles, constituent un édifice poreux formé par des particules polymériques inertes non toxiques, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal - *ex. l'éthylcellulose, le polyméthacrylate de méthyl, les acétate de polyvinyl ou les Eudragit® RS, RL et NE*. Ces matrices inertes sont théoriquement indéformables [38]. Le processus d'épuisement graduel de la matrice se produit par pénétration par capillarité du fluide environnant à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le support, suivi d'une dissolution directe dans le liquide présent dans le réseau de canalicules entre les particules polymériques, et enfin diffusion du soluté vers l'extérieur soit à travers le réseau poreux, soit à travers les espaces intermoléculaires. De ces trois phénomènes qui ont lieu de façon concomitante, la diffusion du PA constitue le plus souvent l'étape contrôlant la cinétique de libération (tant que le PA est relativement soluble dans l'eau) [25].

I.2.4.2. Systèmes enrobés

Il s'agit de systèmes réservoirs, le principe actif compacté est situé au centre du système (noyau), entouré d'une membrane polymère perméable (Figure 8). La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse. L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif [15].

Dans les systèmes enrobés, la dissolution du PA est essentiellement dépendante de sa solubilité et des caractéristiques du film d'enrobage (*ex. épaisseur, perméabilité et solubilité*), impliquant des processus de diffusion et de dissolution.) [29].

La diffusion d'une substance à travers une membrane est fonction du gradient de concentration (Eq. 5) [39]:

$$dQ/dt = (S.D.Cp/h).(Ci-Cm) \quad (\text{Eq. 5})$$

dQ/dt = Quantité de PA diffusée au temps t (g/s)

S = Surface diffusion (m^2)

D = Coefficient de diffusion (m^2/s)

Cp = Coefficient de partage du PA entre le réseau polymérique et la phase aqueuse

h = Epaisseur du film (m)

$Ci-Cm$ = Gradient de concentration entre le noyau et le milieu de dissolution (g/l)

Si tous les paramètres présents à droite de l'équation restent constants, la diffusion du PA sera caractérisée par une cinétique de libération d'ordre zéro [02]. Ceci s'applique notamment à un système réservoir saturé en principe actif afin d'obtenir un équilibre en gradient de concentration entre les interfaces interne et externe de la membrane pendant une certaine période [40].

Les coefficients de diffusion et de partage étant des constantes caractéristiques du système, il est possible d'obtenir une libération d'ordre zéro en gardant la surface de contact, l'épaisseur du film et le gradient de concentration constants.

Les formes monolithiques étant sujettes aux fragmentations, les formes divisées offrent l'avantage de fournir une surface de contact constante pendant un laps de temps supérieur. De plus, pour obtenir une surface de contact régulière et homogène, la compression sera préférée au procédé de pelletisation. En effet, les microbilles ne possèdent jamais une surface identique dépourvue de rugosités [02].

Une épaisseur constante de film peut essayer d'être conservée en appliquant une teneur suffisamment élevée pour limiter une éventuelle solubilisation de l'enrobage. Idéalement, la forme pharmaceutique doit pouvoir réguler le gradient de concentration afin de le maintenir constant. La cinétique d'ordre zéro peut alors être conservée jusqu'à dissolution presque complète du PA à l'intérieur de la forme. Par après, la libération du PA sera régie par une cinétique d'ordre 1.

Quatre principaux mécanismes régissent la libération des substances actives à partir de formes enrobées par un polymère insoluble [22] :

- ◆ Solubilisation / diffusion à travers une phase homogène du polymère plastifié. Ce type d'enrobage ne contient aucun pore. Le plastifiant et les autres additifs sont distribués de façon homogène. Le liquide diffuse à travers l'enrobage et dissout le PA au niveau du noyau. Le PA dissous diffusera alors du noyau vers le liquide de dissolution. La diffusion sera régie par un coefficient de partage de la substance entre le polymère et la phase aqueuse au sein du noyau [20].
- ◆ Solubilisation / diffusion à travers des canaux de plastifiant. Le plastifiant n'est pas distribué de façon homogène au sein de l'enrobage. Il se trouve alors sous forme de canalicules permettant la diffusion du PA dissous. La diffusion dépendra toujours d'un coefficient de partage, mais cette fois entre le plastifiant et la phase aqueuse.
- ◆ Diffusion à travers des pores aqueux. Ce type de système peut être développé à partir d'un agent filmogène insoluble associé à un polymère présentant une solubilité pH dépendante - ex. Eudragit® L – ou à des substances hydrosolubles dispersées au sein de l'enrobage – ex. lactose, PEG, HPMC. La libération du PA est alors dépendante de la dissolution de l'agent capable de générer ces pores de diffusion.
- ◆ Libération sous l'impulsion d'une pression osmotique. Le PA et l'excipient hydrosoluble génèrent une différence de pression osmotique facilitant la pénétration de l'eau à l'intérieur de la forme. Le PA dissous, diffusera à travers la membrane d'enrobage.

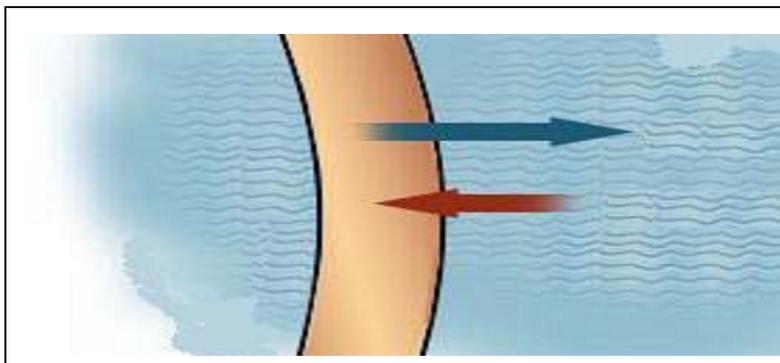


Figure 8 : Diffusion à travers un film d'enrobage [20].

I.2.4.3. Résines anioniques échangeuses de cations

Ces systèmes libèrent le PA par échange ionique. La résine, insoluble dans l'eau, est chargée en groupements anioniques – *ex.* COO^- , SO_3^- -capables de retenir le PA. Lorsqu'elle entre en contact avec une solution ionique de nature et de concentration adéquate, le PA est échangé et libéré (Eq. 6) [29].



Z^+ = cations échangeables (H^+ , Na^+ , K^+)

La vitesse de diffusion dépendra de la surface, de la longueur et de la rigidité de la résine [22]. La libération du PA étant essentiellement dépendante de l'environnement ionique autour de la résine, ce type de système suppose être moins sensible aux variabilités physiologiques du tractus GI – *ex.* : enzymes, agitation. Toutefois, la charge ionique du milieu extérieur peut varier en fonction du régime alimentaire, du type de boissons ingérées ou de diverses pathologies [29]. Ainsi, les résines échangeuses d'ions ne peuvent pas être considérées comme un système de premier choix pour fournir une libération prolongée d'un PA.

I.2.4.4. Systèmes osmotiques

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif.

Dans le cas le plus simple, la pompe osmotique est un système réservoir constitué d'un noyau solide comportant le PA souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCl). Une membrane polymérique semi-perméable entourant le noyau permet une diffusion sélective de l'eau vers l'intérieur du système par simple appel osmotique. Cet apport d'eau augmente la pression dans le compartiment interne, entraînant alors la libération d'un volume égal de solution saturée de PA par un ou plusieurs orifices (percés au laser) connectant le compartiment interne au milieu externe [25].

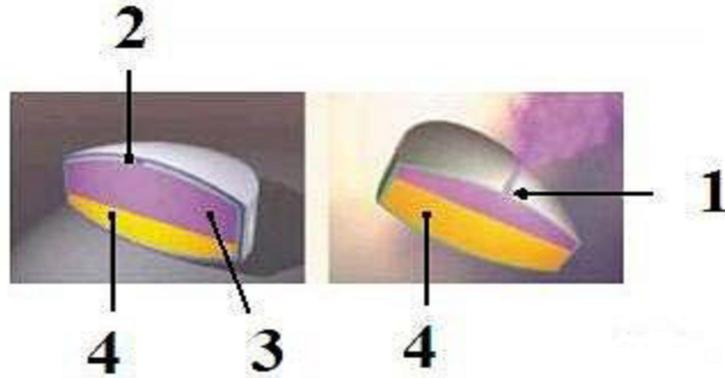


Figure 9 : Pompe osmotique sans membrane de séparation – 1. Orifice ; 2. Membrane semi-perméable ; 3. Couche renfermant PA ; 4. Couche refermant un hydrocolloïde contenant le mélange osmotique.

Une membrane semi-perméable est perméable aux fluides mais pas aux électrolytes [44]. Elle règle la vitesse de pénétration de l'eau dans le système en fonction de son épaisseur, de sa surface et de son coefficient de perméabilité à l'eau. Le mélange osmotique est une solution hautement concentrée en électrolytes, ce qui crée la différence de pression osmotique entre le système et le milieu extérieur. En créant un flux osmotique (Eq. 7), le mélange concentré en électrolytes attire le liquide de dissolution à l'intérieur de la forme, générant une pression capable d'expulser le PA à travers un orifice formé au moyen d'un laser [20].

$$dv/dt = (A/h) P_h (\pi - p) \quad (\text{Eq. 7})$$

dv/dt = vitesse de diffusion d'un solvant à travers une membrane semi-perméable (m^3/s)

A = surface de la membrane où s'effectue le transport de fluide (m^2)

h = épaisseur de la membrane (m)

P_h = perméabilité hydraulique de la membrane ($m^2/s.Pa$)

π = gradient osmotique (Pa)

p = gradient hydrostatique (Pa)

Les facteurs qui déterminent la vitesse de libération avec une pompe osmotique sont la solubilité du principe actif [32], les propriétés osmotiques du noyau, la surface et l'épaisseur de la membrane ainsi que sa perméabilité à l'eau [25]. Une libération constante peut être obtenue à partir de tels systèmes tant que la concentration de PA dans le noyau est supérieure à sa concentration de saturation.

II.1. Les excipients

Les formulations de médicaments sont souvent des systèmes complexes, contenant de nombreux composants en addition aux substances pharmacologiquement actives [50].

La mise au point de la formulation pharmaceutique comprend le choix des excipients, ce sont des substances pharmacodynamiquement inactives qui sont ajoutés à une formulation pour fournir certaines propriétés fonctionnelles à la drogue et à la forme galénique [51].

II.1.1. Définition et classification

L'International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC) définit un excipient comme toute substance, autre que la substance active ou la pro drogue, qui rentre dans le procédé industriel ou qui est contenue dans la forme pharmaceutique finale. Un excipient peut avoir de multiples effets (tableau 5), il peut être un liant, un désintégrant, un diluant, un lubrifiant, un émulsifiant, un agent solubilisant, un conservateur antimicrobien. En plus de l'activité recherchée, l'excipient idéal doit d'une part être chimiquement stable, non réactif vis à vis de la substance active et des autres excipients, inerte vis à vis du corps humain et enfin être bien caractérisé pour être accepté par l'industrie et les instances de régulations. D'autre part, puisque la meilleure formulation est la formulation la plus simple, un excipient multifonctionnel sera d'autant plus apprécié [50].

Les excipients sont des composés chimiquement hétérogènes qui vont des molécules simples (eau) à des mélanges complexes d'origine naturelle, semi synthétique ou des matières plastiques (polymères). Il est possible de les subdiviser en trois catégories :

1. Dans la première, il s'agit des composés issus de l'industrie alimentaire (généralement reconnus pour leurs innocuités et utilisés par l'industrie pharmaceutique depuis très longtemps) ;
2. il s'agit des composés obtenus au moyen de modifications structurales des excipients déjà approuvés et utilisés par l'industrie alimentaires et cosmétiques ;

3. la troisième catégorie comprend les nouveaux composés, jamais précédemment utilisés dans l'industrie du médicament, et essentiellement utilisés soit pour leur intérêt dans les formulations modernes, soit pour répondre aux exigences de la haute productivité[52].

Chaque excipient est défini :

- ✓ D'une part, par des caractères physicochimiques (ex : solubilité, pH, viscosité);
- ✓ D'autre part, par des caractères technologiques (ex : effet sur dureté, friabilité des comprimés).

En général, seuls les premiers sont décrits dans les monographies d'excipients de la pharmacopée. Les exigences pour les seconds sont adaptées aux conditions particulières de chaque fabrication.

Tableau 5 : Excipients communs utilisés dans les formulations galéniques solides [53].

Excipients	Propriété dans la forme galénique
lactose	diluant
phosphate de Ca dibasique	diluant
amidon	désintégrant, diluant
cellulose microcristalline	désintégrant, diluant
stéarate de magnésium	lubrifiant
acide stéarique	lubrifiant
huile végétale hydrogénée	lubrifiant
talc	lubrifiant
sucrose (solution)	agent de granulation
polyvinyl pyrrolidone(solution)	agent de granulation
hydroxypropylmethylcellulose	agent d'enrobage Comprimé
dioxyde de titane	combiné avec le colorant en tant qu'enduit coloré
methylcellulose	agent enduisant ou de granulation
acétate phthalate de cellulose	Agent enduisant entérique

II.1.2. Rôle des excipients

Les excipients sont des substances associées étroitement aux principes actifs des médicaments. Dans la préparation pharmaceutique, leur rôle est de :

- donner lieu à une forme pharmaceutique, faciliter l'administration et pouvoir stabiliser le PA (conservation) ;
- pouvoir solubiliser le principe actif (par ex.. une substance lipophile dans une huile ou une émulsion);
- permettre une solubilisation correcte et ciblée (par exemple dans un verre, dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif) ;
- donner au PA une sapidité nécessaire en masquant le goût, et le protéger contre l'acide gastrique;
- modifier la biodisponibilité, la demi-vie ;
- garantir la préservation antimicrobienne ;
- permettre d'accélérer ou de ralentir la résorption du médicament ;
- Améliorer l'efficacité du principe actif : le cas d'une forme à libération prolongée[02].

II.1.3. Interaction principes actifs- excipients

Les excipients font, par définition, partie intégrante du médicament et peuvent influencer très largement son mode d'action [50].

Les excipients contiennent souvent des groupes fonctionnels réactifs qui peuvent donner naissance à des transformations physiques et chimiques. Le plus souvent, les interactions ont lieu entre un excipient et un principe actif qu'entre un excipient et un autre excipient et ces interactions peuvent être de deux types :

- interaction de type physique ;
- interaction de type chimique qui peut mener à la dégradation du médicament et/ou la formation de ce qu'on appelle ' les impuretés de dégradation [55].

II.1.3.1. Modification de l'état physique du principe actif 'modification de la cinétique de dissolution / biodisponibilité'

L'interaction de type physique entre la PA et l'excipient peut modifier la vitesse de dissolution. En effet, Les excipients selon leurs natures et les proportions utilisés peuvent modifier d'une part la mouillabilité donc la surface de contact solide- liquide, et d'autre part la dispersibilité du principe actif.

Quelques matières peuvent absorber des médicaments à leurs surfaces. Donc ils augmentent la surface active et la capacité de mouillage (le pouvoir de mouillage) et la vitesse de dissolution. L'effet contraire peut être rencontré quand les forces d'attraction sont importantes, dans un tel cas, le médicament est libéré difficilement et son assimilation est compromise [56].

Les excipients peuvent affecter le taux de dissolution de drogue en changeant le milieu dans lequel la drogue se dissout ou par la réaction avec la drogue elle-même. Ils peuvent agir directement avec la drogue à former un complexe hydrosoluble ou insoluble dans l'eau [5].

La perméabilité ou la solubilité des enrobages influencent la libération des principes actifs. La solubilité de certains d'entre eux varie avec le pH du milieu [4].

Les excipients peuvent augmenter la période de rétention de la drogue dans la région GI et augmentent donc la quantité de la drogue absorbée. Ils peuvent agir en tant que porteurs à augmenter la diffusion de drogue à travers la barrière intestinale.

L'addition des basses concentrations des agents tensioactifs peut augmenter le mouillage aussi bien que la solubilité des drogues. Ils abaissent la tension superficielle et augmentent le taux de dissolution de drogue, considérant que les concentrations les plus hautes des agents tensioactifs tendent à former des micelles avec la drogue et diminuent ainsi le taux de dissolution. En revanche, beaucoup d'excipients peuvent retarder la dissolution de drogue et réduire ainsi l'absorption de drogue.

La gomme laque utilisée comme enduit de comprimé a pu ralentir le taux de dissolution de drogue [53]. Ainsi qu'une quantité excessive de stéarate de magnésium (un lubrifiant hydrophobe) dans la formulation peut retarder la dissolution de drogue et ralentir le taux d'absorption. L'influence générale de quelques excipients communs sur les

paramètres de biodisponibilité de drogue pour les formulations galéniques orales typiques est récapitulée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Effet des excipients sur les paramètres pharmacocinétiques de la formulation galénique prises par voie orale [53].

Excipients	Example	ka	tmax	AUC
Désintégrant	Avicel, Explotab			/—
Lubrifiants	Talc, Huile végétale Hydrogénée			/—
Agent d'enrobage	Hydroxypropylmethyl cellulose	—	—	—
Enrobage entérique	Cellulose acetate phthalate			/—
Agents de libération soutenue/ prolongée	Methylcellulose, ethylcellulose			/—
Agents de libération soutenue/ prolongée	agents cireux			/—
Agents de libération soutenue/ prolongée (gomme / visqueuse)	Veegum, Keltrol			/—

= Augmentation; = diminution; — = aucun effet. ka = constante d'absorption; tmax = temps pour la concentration maximale en drogue dans le plasma; AUC = surface sous la courbe.

II.2. Les polymères dans les systèmes à libération prolongée

Les polymères, pendant des décennies, ont exécuté une fonction valable comme excipients dans les formulations de comprimé et de capsule [58], entrés de façon constante dans l'arène parentérale [59], et sont maintenant capables des fonctions de plus en plus avancées [60].

Ils ont été utilisés en tout temps dans l'histoire de la médecine souvent de façon empirique. Dans les années 1960 à 1970, les polymères déjà disponibles sur le marché étaient utilisés pour développer des formulations à libération prolongée de médicaments[61].

La libération prolongée des médicaments a eu son commencement par les enduits simples de cire, qui ont prolongé la libération des drogues prises oralement. La combinaison de très petits granules de drogue ayant différentes solubilités et différentes épaisseurs d'enrobage encapsulés dans une capsule de gélatine a eu comme conséquence la première libération prolongée par formulation à froid [57].

II.2.1. Définition et fonctions des polymères

Le terme de polymère est très ancien (1866, Berthelot avec le styrolène), sa définition actuelle nous vient des travaux de Staudinger (prix Nobel 1953) et sa théorie « macromoléculaire ». La définition la plus généralement acceptée est celle d'un système formé par ensemble de motifs, c'est à dire d'entité moléculaires de grande dimensions, issues de l'assemblage covalent d'un grand nombre d'unités répétitives plus communément appelées unités (ou motifs) monomères, et le processus de formation du polymère s'appelle la polymérisation [62].

L'utilisation d'un polymère pour la libération des médicaments est guidée par ses propriétés moléculaires et en vrac. Les variables moléculaires qui contrôlent leurs fonctions inclus : la nature des monomères et liaisons entre monomères, distribution d'ordre de monomère le long des chaînes, le poids moléculaire moyen et distribution de poids moléculaire, conformation moléculaire, et architecture moléculaire. Pour les systèmes de libération des médicaments, les propriétés importantes en vrac de polymère, qui dérive en effet des propriétés moléculaires du polymère, sont la solubilité, la biocompatibilité, la biodégradabilité, et la stabilité.

Les rapports récents prouvent que les polymères démontrent la bioactivité intrinsèque. La macromolécule de libération de drogue est vivante, et a maintenant les propriétés de la drogue et de porteur de drogue [63].

Les polymères ont des propriétés coopératives uniques qui ne sont pas trouvées avec les composés de faible poids moléculaire, ce qui a fait leur succès. L'influence chimique d'une molécule peut se prolonger non pas à quelques angströms mais aux dizaines d'angströms, leur permettant de contrôler des événements comparativement, à un continuum tridimensionnel large (ou quadridimensionnel y compris le temps). Avec la coopérativité intermoléculaire de certains polymères, l'influence spatiale des polymères est prolongée. Un simple exemple de cette possibilité est la capacité des polymères à limiter la diffusion des composés de faible poids moléculaire dans des arrangements de matrice ou de nano particule.

Les matériaux polymères sont capables d'augmenter la variété des fonctions de drogue. Les polymères peuvent en mesure :

- Prolonger la biodisponibilité des drogues si des médicaments sont formulés comme hydrogels ou microparticules.
- Changer favorablement la biodistribution si formulé dans les nanoparticules denses.
- Permettre l'administration hydrophobe de drogue si formulé comme micelles.
- Transporter une drogue à son emplacement habituellement inaccessible d'action si formulé comme gène médicamenteux [64].
- Rendre les drogues disponibles en réponse au stimulus.

Avec ces systèmes merveilleux vient la tâche inévitable de la caractérisation des polymères. La caractérisation efficace et complète avancera notre compréhension de ces matériaux.

II.2.2 Techniques de Caractérisations des Polymères

Dans la libération de drogue, il est essentiel de prendre en considération les propriétés fonctionnelles du polymère, il est d'extrême importance que les caractérisations adéquates de polymère soient disponibles pour le choix du matériau. Il y a beaucoup de

méthodes disponibles pour la caractérisation des macromolécules et des matériaux de polymère [65].

Les techniques vibratoires de spectroscopie sont relativement simples, non destructive, et versatile, elles peuvent être employées pour analyser des films, des poudres, et des solutions. En plus de l'information structurale, IR et les spectres de Raman peuvent être employés pour étudier la cristallinité de polymère, orientation macromoléculaire, et le poids moléculaire moyen. Le poids moléculaire moyen est mesuré en quantifiant les groupes d'extrémité. En outre la RMN est un outil le plus puissant pour l'étude de la microstructure et de la configuration des chaînes de polymères, en solution et dans l'état solide peuvent être obtenues par un, deux et tridimensionnel en spectre RMN.

II.2.3. Conditions d'utilisation des Polymères en libération prolongée

Pour la réalisation de formes pharmaceutiques à libération prolongée ou contrôlée, on fait appel dans la majorité des cas à des matériaux de nature polymérique. Ces composés sont synthétiques, semi synthétiques ou naturels. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse (tableau 9).

Des polymères ont été largement répandus encapsulent des drogues sous forme de réservoir ou matrice pour libérer la drogue à la proximité de l'emplacement désiré. Ainsi, doit être la clarté au sujet de la biocompatibilité, de la toxicité qui sont des attributs cruciaux dans le choix des polymères pour des applications biomédicales, et de l'élimination de ces polymères.

Le concept de fabrication des systèmes de libération contrôlée ou prolongée est basé sur le traitement des matériaux polymères qui ont émergés au cours des dernières années incluant de nouvelles molécules de polymères, de nouvelles méthodes de polymérisation, et de nouveaux processus pour l'encapsulation de drogue. La substance active pourrait physiquement être enfermée dans la matrice de polymère par une émulsification, atomisation, ou le processus basé sur l'agitation où elle peut être liée à l'épine dorsale de polymère par l'intermédiaire des liaisons physiques ou chimiques. Les propriétés de dégagement de drogue dépendent fortement des propriétés physiques et chimiques du polymère. Même une variation mineure de la structure de polymère, comme

une modification d'endgroup, peut être suffisante pour modifier ses caractéristiques de dégradation et encore les propriétés de libération de drogue.

En outre, des propriétés différentes de polymère sont désirées pour différentes drogues et différentes applications. Ceci a mené à un effort intensif dans le développement des systèmes polymères pour des applications à libération prolongée, ainsi que pour la médecine, les industries pharmaceutiques et la biotechnologie [60].

Pour convenir à la réalisation d'une forme à libération prolongée, le polymère doit répondre aux trois exigences générales suivantes :

- ✓ Il doit présenter certaines caractéristiques de libération du PA en relation avec les propriétés physico-chimiques du PA et les exigences pharmacocinétiques.
- ✓ Il doit posséder une résistance mécanique suffisante pour permettre l'administration de la forme médicamenteuse et le maintien de son intégrité relative au cours du traitement.
- ✓ Il doit être compatible avec les muqueuses et les tissus récepteurs [66].

L'importance relative de ces exigences change dépendamment à l'application particulière. Dans le développement d'un polymère pour l'usage dans la libération prolongée, les fabricants considèrent soigneusement chacun des facteurs mentionnés ci-dessus. La convenance des polymères aux applications particulières est déterminée, et le polymère est lancé sur le marché basé sur ses avantages [55].

Tableau 7 : Polymères utilisés en libération prolongée

Polymère Naturel ou semi- synthétique	Mécanisme de libération	fonctions	
Albumine	Dissolution	Liant, diluent, désintégrant	
Cellulose	Dissolution et diffusion		
Chitine	Diffusion		
Chitosane	Dissolution		
acétate Cellulose	Osmose		
Ethylcellulose	Osmose		
Cellulose acetate butyrate	Osmose		
Carboxymethylcellulose, sodium salt cross-	Dissolution		
Gelatine	Dissolution		
Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC)	Dissolution		Liant
Amidon thermiquement modifié	Dissolution		
Gomme xanthane	Dissolution		
Collagène	Diffusion		
Gomme Guar			
Dextrin			
Amidon glycolate de sodium			
Methyl cellulose		Liant	
Acide Aliginique		Liant	
Cellulose acétate phthalate		Matériau à enrobage	
Synthétique :			
Poly(ethylene glycol)	Dissolution	Liant	
Poly(acide glycolique)	Dissolution		
Poly(acid lactique)	Dissolution		
Poly(vinyl alcool)	Dissolution and osmosis		
Poly(vinyl pyrrolidinone)	Dissolution		
Poly(urethane)	Osmose		
Poly(vinyl chlorhydrate)	Osmose		
Poly(carbonates)	Osmose		
Poly(vinyl fluoride)	Osmose		
Ethylène vinyle acétate	Osmose		
Cellophane, polyethylene-enrobé	Osmose		
Poly(ethylene)	Osmose		
Ethylene-propylene copolymer	Osmose		
Polypropylene	Osmose		
Poly(vinyl chlorhydrate)	Osmose		
Poly(alkyle cyanoacrylate)	Diffusion		
Poly (ethylene-co-vinyl acétate)	Diffusion		
Poly(hydroxyethyl methacrylate)	Diffusion		
Poly(hydroxypropylethyl methacrylate)	Diffusion		
Poly(methyl methacrylate)	Diffusion		
Poly(vinyl alcool-co-methacrylate)	Diffusion		

II.2.4. Principes du transport à travers un réseau polymérique

Une membrane peut être définie comme une interphase qui limite le transport de différentes substances entre les phases. L'absorption correspond à la pénétration d'une molécule dans l'épaisseur de la paroi polymérique. Le mouvement des molécules au sein de la matrice polymérique est appelé diffusion.

Pour la plupart des PA destinés à la libération contrôlée, leur vitesse de diffusion au sein du système représente l'étape limitante de la mise à disposition. En fonction de la nature ou de la structure du PA et du substrat, cette diffusion a lieu dans le matériau polymérique même ou dans le liquide imbibant les pores dans le cas d'un support inerte poreux. La vitesse et l'importance de la diffusion sont déterminées par le coefficient de partage polymère-milieu externe (état d'équilibre) et le coefficient de diffusion (cinétique de pénétration) du PA dans le Polymère [25].

Le coefficient de diffusion varie également en fonction de la nature du polymère et de la température. Deux mécanismes peuvent être considérés pour expliquer le transfert par diffusion d'une molécule dans un réseau polymérique [66] :

- Un mécanisme de diffusion dans les pores impliquant un transfert des molécules dans le liquide baignant le réseau de canalicules.
- Un mécanisme de diffusion par solubilisation (ou de partage) nécessitant une solubilisation de la molécule dans le polymère suivie par sa diffusion le long et entre les chaînes polymériques.

La prédominance de l'un des deux mécanismes dépend de la morphologie du système et des caractéristiques du polymère et de la substance diffusante.

Dans les systèmes polymériques macroporeux [67], dont la taille moyenne des pores est assez élevée (> 50 nm), le transport du soluté se fait majoritairement dans le liquide remplissant les pores. Ce type de pores est présent par exemple dans les matrices inertes classiques à libération prolongée préparées par compression et dans d'autres matrices où le soluté est très peu soluble, ainsi que dans les enrobages classiques insolubles (par exemple: éthylcellulose). Bien qu'on puisse observer une diffusion, le transport par convection reste le mécanisme de libération ou de passage des PA le plus important. Le processus est en grande majorité contrôlé par la taille et la distribution du réseau poreux

ainsi que par la tortuosité du trajet à effectuer par la molécule. D'autre part, dans les systèmes mésoporeux ($2 \text{ nm} < \text{diamètre moyen des pores} < 50 \text{ nm}$) ou microporeux (diamètre moyen des pores $< 2 \text{ nm}$) la diffusion se fait essentiellement dans l'espace inclus entre les chaînes polymériques [67].

Cette diffusion est affectée par les interactions thermodynamiques soluté-polymère (définies par le coefficient de partage K) et par la structure du polymère (ramification, longueur moyenne des chaînes, réticulation, état vitreux ou caoutchouteux...)[68].

Deux types de systèmes peuvent être distingués [66] :

- ✓ les systèmes hydratés où la diffusion a lieu soit dans le liquide interstitiel, soit dans la trame polymérique, en fonction de la lipophilicité du soluté ;
- ✓ les systèmes hydrophobes dans lesquels le soluté doit se solubiliser pour pouvoir diffuser.

II.3. Les polymères hydrophiles

Les polymères hydrophiles sont largement utilisés dans le domaine pharmaceutique et biomédical. Lorsque les molécules d'un polymère hydrophile sont réticulées par des liens chimiques ou physiques (ex: ionique, pont hydrogène...) un réseau tridimensionnel se forme, avec la capacité de gonfler dans l'eau sans se dissoudre. De telles structures aqueuses gélifiées sont aussi appelées hydrogels.

II.3.1. Diffusion d'eau dans les matériaux polymériques

La diffusion de l'eau dans des systèmes polymériques peut être accompagnée par divers processus tels que gonflement, changement d'état, développement et relaxation de stress élastiques macroscopiques. Dans certaines situations, la quantité finale (à l'équilibre) de solvant prise par le polymère est si faible que les molécules diffusantes n'affectent pas significativement l'organisation locale (moléculaire) du polymère. Un exemple typique est celui du polyéthylène immergé dans l'eau dont la sorption à l'équilibre à température ambiante est de l'ordre de seulement 20 ppm. À l'opposé, la présence d'eau peut substantiellement changer les propriétés du polymère de telle façon que le mélange final

polymère-solvant soit tout à fait différent du polymère initial sec. Les systèmes de ce type incluent les polymères vitreux dans lesquels la pénétration d'eau induit la plastification, notamment une transition de l'état vitreux à l'état caoutchouteux, ainsi que les polymères hydrophiles faiblement réticulés qui peuvent gonfler de plusieurs fois leur volume dans un milieu aqueux.

Pour pouvoir concevoir des applications particulières utilisant de tels systèmes, il est essentiel d'analyser la relation entre la structure et les propriétés des hydrogels [69].

Un modèle théorique qui relie le degré de gonflement à l'équilibre d'un réseau hydrophile en milieu aqueux à la structure d'un réseau hydrophile neutre ayant des liens chimiques, a été proposé par Flory et Rehner [71].

II.3.1.1. Théorie de gonflement à l'équilibre pour les polymères hydrophiles neutres réticulés

Un réseau tridimensionnel d'un polymère hydrophile va gonfler au contact de l'eau, de même que l'eau se mélange spontanément avec un polymère analogue pour former une solution polymérique ordinaire. Le gel gonflé a des propriétés élastiques. Au fur et à mesure que l'eau est absorbée par le polymère, la structure se détend progressivement. Les chaînes entre les réticulations sont ainsi poussées à adopter des configurations allongées. Une force élastique se développe alors en opposition au processus de gonflement. Au fur et à mesure que le polymère gonfle, cette force augmente et la force thermodynamique de mélange diminue. À un certain point, les deux forces opposées deviennent égales et un état de gonflement à l'équilibre est alors atteint. Il faut noter, cependant, que la théorie de Flory du gonflement à l'équilibre des polymères hydrophiles par l'eau a plusieurs limites. En fait, le développement du modèle est basé sur deux suppositions très importantes.

Premièrement, la distance entre les extrémités des chaînes polymériques est beaucoup plus petite que la longueur totale de ces chaînes. Cependant, pour des degrés de réticulation très élevés, cette supposition n'est pas toujours valide à cause de l'extensibilité limitée des chaînes [69].

Deuxièmement, Flory considère dans son modèle que la réticulation a lieu en l'absence de diluant et que toutes les chaînes vont être incorporées au réseau. Il considère que les points de réticulation sont en moyenne tétra fonctionnels (les bouts de quatre

chaînes se rencontrent à chacun de ces points). Ainsi, les réticulations intramoléculaires ne sont pas considérées. Un calcul statistique approximatif a montré que le nombre relatif de ce genre de liens est comparativement faible quand la réticulation se produit en absence de solvant, mais qu'il augmente rapidement avec la dilution [71].

II.3.1.2. Théorie de gonflement à l'équilibre pour les gels physiques

Le modèle de Flory et Rehner s'applique seulement au gonflement à l'équilibre de gels neutres réticulés chimiquement. Dans le cas de gels physiques, alors qu'ils n'ont pas de liens de réticulation permanents et bien définis, le nombre d'interactions intermoléculaires (par exemple, des ponts d'hydrogène) responsables de la formation de gels peut tout de même être estimé en se basant sur la théorie d'élasticité du caoutchouc. Cette théorie suppose que les chaînes polymériques gardent assez de flexibilité pour que le réseau gélifié et la formation de jonctions puissent être traités comme un processus à l'équilibre. De plus, la méthode du gonflement à l'équilibre ne s'applique pas à un grand nombre de gels physiques à cause de la dissolution de la majorité de ces gels dans l'eau [70].

II.3.2. Méthodes de caractérisation du transport d'eau dans les polymères hydrophiles

Plusieurs approches ont été utilisées jusqu'à présent pour quantifier le gonflement et le mouvement des fronts de pénétration du solvant lors de l'hydratation de matrices polymériques vitreuses. Parmi ces nombreuses techniques, on peut citer l'utilisation de l'imagerie à résonance magnétique nucléaire pour caractériser les changements dimensionnels se produisant dans la couche gélifiée et le centre de comprimés à base d'hydroxypropylméthylcellulose. D'autre part, la sorption d'eau a été souvent mesurée par gravimétrie. De plus, la sorption d'eau et la force de gonflement ont été simultanément analysées mécaniquement à l'aide d'un appareil intégré à un système adapté aux mesures de la force [70].

Des techniques d'enregistrement vidéo ou photographiques ont été utilisées pour analyser les caractéristiques de gonflement de comprimés. Ces méthodes se basent souvent sur la présence d'un PA coloré dans la matrice qui permet d'établir le contraste nécessaire pour localiser l'évolution des fronts [71].

Les gradients de concentration de solvant (méthanol-iode) dans des matrices polymériques ont été mesurés sur des films de poly (méthylméthacrylate) à l'aide d'un microdensitomètre. D'autres techniques plus sophistiquées, telles que l'imagerie à RMN ont été adaptées pour permettre de suivre les gradients de concentration de solvant dans des matrices polymériques.

L'analyse d'image a été largement appliquée au domaine biomédical. Dans le domaine de la technologie pharmaceutique, elle est souvent utilisée pour une analyse de distribution de la taille et de la forme des particules. Cependant les avantages qu'offre cette technique, tels que la précision, la rapidité des temps d'acquisition, la manipulation simple et reproductible, n'ont pas été exploités pour tenter de caractériser les gradients de concentration de solvant et les phénomènes tridimensionnels de relaxation se produisant lors de la pénétration de solvant dans des matrices polymériques vitreuses.

II.4. Matrices hydrophiles à base de polysaccharides pour la libération prolongée de médicaments

Les caractéristiques essentielles des polymères hydrophiles dans les systèmes à libération contrôlée pour la voie orale ont été décrites il y a 40 ans déjà. Toutefois, les polymères hydrophiles polysaccharidiques demeurent très populaires dans la formulation de formes pharmaceutiques pour la libération prolongée de médicaments. Plusieurs types de polymères polysaccharidiques sont utilisables dans les systèmes à libération contrôlée. Parmi cette large gamme de polymères naturels ou semi-synthétiques, on trouve:

II.4.1. Les éthers de cellulose

L'excipient le plus étudié est l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). L'HPMC est un polymère hydrophile non ionique préparé par traitement de la cellulose provenant de la pulpe de bois ou des fibres de Cotton avec des produits alcalins et avec de l'oxyde de propylène. Le nombre de substituant par unité est connu par le degré de substitution (D.S.). Le nombre de substituant détermine les propriétés des différents produits de HPMC. La viscosité du polymère est utilisée comme indication de sa masse moléculaire, et une augmentation de la viscosité du polymère dans une formulation matricielle augmente la viscosité de la couche gélifiée [73].

L'avantage essentiel de formulations hydrophiles basées sur l'HPMC est l'indépendance de la libération du PA de variables telles que la force de compression, la taille des particules du PA et la nature des lubrifiants utilisés dans la compression. Alors que la force de compression a peu d'effet sur la vitesse totale de libération du médicament, elle peut influencer le stade initial d'hydratation de systèmes à base d'HPMC. L'augmentation de la porosité engendre une augmentation de la vitesse de pénétration d'eau, mais affecte peu la vitesse de gonflement et d'érosion des matrices [72].

La libération d'un PA soluble à partir de tels systèmes est contrôlée en général par l'érosion de la couche externe gélifiée ainsi que par la diffusion du PA dans la matrice hydratée. La formation d'une couche externe gélifiée au contact du milieu aqueux est un aspect essentiel pour ralentir la vitesse de libération de PA incorporés dans des matrices de HPMC.

Dans le cas de PA solubles, la diffusion est le mécanisme essentiel de libération. Dans certains cas où le PA est peu soluble, et en fonction du type de polymère, la vitesse de dissolution du PA peut agir comme étape limitante, et des profils de libération quasi-linéaires sont souvent obtenus [70].

Alors que la libération de PA est uniquement influencée par de l'HPMC à haut poids moléculaire, la solubilité du PA peut significativement influencer les propriétés de gélification de matrices d'HPMC. Une augmentation de la solubilité du PA cause une augmentation de l'épaisseur de la couche gélifiée et un raccourcissement de la durée de libération complète. D'autre part, la taille des particules de polymère et le taux d'hydroxyl-propoxyl influencent significativement la performance des comprimés à base d'HPMC. De plus, l'HPMC peut interagir avec certains médicaments affectant ainsi les propriétés physico-chimiques du PA. À titre d'exemple, l'interaction entre HPMC et l'acétazolamide améliore significativement la solubilité du médicament.

Les applications de l'HPMC dans la libération contrôlée de médicaments pharmaceutiques sont très variées. Parmi ces applications, les différents grades d'HPMC sont largement utilisés dans la formulation de systèmes matriciels simples ou à multicouches préparés par compression, ainsi que comme membranes perméantes dans des systèmes réservoirs préparés par double-compression ou par enrobage par évaporation de solvant.

La carboxyméthylcellulose sodique est le sel de sodium d'un polyéther carboxyméthyle de la cellulose. La préparation comprend la transformation de la cellulose en alcalicellulose par un traitement par la soude suivi par une réaction avec le monochloracétate de sodium. Le chlorure de sodium et le glycolate de sodium sont obtenus comme produits secondaires de cette étherification [70]. Selon la manière dont la réaction est conduite, différents degrés de substitution sont obtenus. La carboxyméthylcellulose sodique (CMCNa) est une poudre pratiquement blanche, granuleuse et hygroscopique. Ses propriétés d'hydratation sont influencées par le pH, la température ainsi que la présence d'électrolytes dans le milieu aqueux [69].

Des mélanges de CMCNa avec des éthers de cellulose non ioniques ont été préparés comme systèmes pour la libération contrôlée de médicaments. L'incorporation de PA dans des comprimés matriciels de HPMC:NaCMC a permis de moduler les cinétiques de libération en fonction du rapport HPMC:NaCMC [70].

L'hydroxypropylcellulose (HPC) et l'hydroxyéthylcellulose (HEC) sont d'autres éthers de cellulose non ioniques utilisés comme matrices polymériques pour la libération contrôlée de médicaments. La vitesse d'absorption d'eau diminue avec une augmentation de la viscosité de l'HEC, mais elle est relativement indépendante du pH du milieu. Alors que les comprimés à base d'HEC sont souvent préparés par compression directe, il n'en est pas de même pour l'HPC où la préparation de matrices pour la libération prolongée nécessite une étape de granulation humide.

II.4.2. Les amidons thermiquement modifiés

Le faible coût de ces produits a suscité un intérêt pour leur utilisation comme excipients pour matrices hydrophiles. Les amidons thermiquement modifiés sont généralement préparés à partir d'amidons, contenant de 0 à 75 % d'amylose, par gélatinisation directement suivie par un procédé de déshydratation thermique. La déshydratation thermique peut être effectuée par différentes techniques, telles que la lyophilisation, le séchage par nébulisation ou dispersion, ou l'extrusion.

Il a été démontré que les amidons prégélatinisés forment facilement des systèmes matriciels hydrophiles à un taux d'amidon de 50 %. En l'absence d'enzymes, différents amidons donnent des profils de libération pratiquement identiques. Cependant en présence de l'enzyme digestive α -amylase, différents profils de libération ont été obtenus avec des

amidons de différentes origines. D'autre part, le rapport amylose/amylopectine s'est avéré le facteur le plus important influençant les propriétés de gonflement et la vitesse de libération in-vitro de PA [69].

Une nouvelle génération de systèmes à libération contrôlée de médicaments, activée par le solvant, à base d'amidons pré-gélatinisés a été introduite par Te Wierik et al. Le produit, préparé par dégradation enzymatique suivie par la rétrogradation (précipitation) de l'amidon de pomme-de-terre, a une large surface spécifique et une bonne compressibilité. Des profils de libération constants de théophylline ont été réalisés même pour des taux d'incorporation de PA relativement élevés (jusqu'à 75-96). La force de compression, la géométrie du comprimé, les taux d'incorporation de PA ainsi que la présence d'excipients solubles influencent les profils de libération de PA (tels que l'acétaminophène, la théophylline et l'hydrochlorure de procaïne) à partir de ces systèmes [74].

II.4.3. Le chitosane

Le chitosane est le second plus abondant polysaccharide naturel après la cellulose [69]. Le chitosane, un polymère linéaire constitué d'unités de p-2-amino-2-déoxy-D-glucopyranose jointes les unes aux autres par des liaisons 1-4, est un polysaccharide cationique naturel, dérivé de la chitine par N-déacétylation. La chitine est isolée de la carapace de crustacés tels que les crabes et les crevettes.

Il a été démontré que le chitosane agit effectivement comme matrice hydrophile pour libération prolongée en milieu acide. Cependant, dans l'eau ou dans le jus intestinal simulé, les matrices de chitosane se désintègrent, causant une libération rapide de médicament. Ainsi, des granules à base de chitosane ont été conçus comme mini matrices flottantes à pH 1.2. Les propriétés de solubilité du chitosane dépendent du pH et sont dues à la présence de groupements amines libres dans le polymère.

L'inclusion d'un faible pourcentage d'acide citrique ou/et de carbomère a permis une libération soutenue quelles que soient les conditions du milieu et pour un faible taux de chitosane (en bas de 50 %). D'autre part, des hydrogels lyophilisés à base de chitosane-poly (oxyde d'éthylène) ont été conçus comme systèmes gonflables pH dépendants pour la libération localisée de médicaments au niveau de l'estomac. Ces systèmes, synthétisés par

réticulation du chitosane avec du poly (oxyde d'éthylène), gonflent environ dix fois plus dans le milieu gastrique acide (pH 1.2) que dans le fluide intestinal (pH 7.2) [70].

II.4.4. La gomme xanthane

La gomme xanthane est largement utilisée comme agent épaississant dans l'alimentation et a été nouvellement ajoutée à la liste des systèmes matriciels hydrophiles. Au niveau rhéologique, la gomme xanthane est très thixotrope et des résultats de libération *in-vitro* ont démontré une dépendance assez significative à la vitesse d'agitation dans le test de dissolution. D'autre part, la libération de PA à partir de matrices hydrophiles de xanthane est aussi influencée par la force ionique du milieu, surtout à de faibles forces ioniques [74].

L'interaction de la gomme xanthane avec les gommes galactomannanes est aussi connue depuis plusieurs années. Cette combinaison est utilisée pour préparer des matrices hydrophiles pour une libération contrôlée par voie buccale.

II.4.5. La gomme Guar

La gomme Guar est un galactomannane composé d'un galactose sur chaque unité de mannose, avec un rapport d'environ 2: 1 (mannose: galactose). Étant un produit naturel, la gomme Guar peut contenir, en plus du galactomannane (environ 80 %), une variété d'impuretés, y compris de l'eau (- 12 %) et des protéines (5 %). La gomme Guar s'hydrate et gonfle rapidement dans de l'eau froide formant une dispersion colloïdale visqueuse. Selon les informations produites par les manufacturiers de gomme Guar, sa masse moléculaire serait d'environ 1 à 2 millions.

Dans le domaine pharmaceutique, la gomme Guar est utilisée comme agent liant et délitant dans les comprimés, comme agent viscosifiant, ainsi que comme adjuvant pour la libération contrôlée de médicaments. La formation d'une couche gélifiée externe permet le prolongement de la durée de libération de PA à partir de matrices de gomme Guar. La couche gélifiée n'est pas, cependant, aussi épaisse que celle d'autres polymères hydrophiles, tels que l'hydroxypropylcellulose.

Les propriétés de gélification des matrices de gomme Guar sont affectées par la force ionique, la force de compression, le degré de branchement, le rapport polymère: PA

et la force de compression. D'autres polymères hydrophiles, tels que l'HPMC, sont souvent ajoutés à la gomme Guar pour améliorer les propriétés de contrôle de la libération [70].

II.4.6. L'amylose réticulé

L'amylose est un matériau polymérique ayant des applications très variées. Il représente la partie non ramifiée de l'amidon avec une masse moléculaire entre 100 000 et 500 000 Daltons. Il est formé d'unités d' -D-glucopyranose jointes les unes aux autres par des liaisons 1,4. Par précipitation sélective de l'amylose à partir de solutions ou de suspensions aqueuses d'amidon, il est possible d'obtenir de l'amylose purifié [75].

L'amylose réticulé a été introduit au début des années 90 sous le nom de contramid® comme matrice polymérique hydrophile pour la libération contrôlée de médicaments.

Le polymère est obtenu par la réticulation de l'amidon à haute teneur en amylose (environ 70% d'amylose p/p) avec des agents de réticulation, tels que l'épichlorhydrine et le trimétaphosphate trisodique (favorisé par la FDA et les organisations de santé comme agent de réticulation dans le domaine alimentaire) pour former une structure tridimensionnelle. Différents degrés de réticulation peuvent être obtenus en variant le rapport amylose/épichlorhydrine. Une description du mécanisme de réaction de l'épichlorhydrine et d'autres agents de réticulation avec l'amidon a été présentée par Roberts (1965) [76].

D'autre part, l'AR est un polymère semi-synthétique biodégradable; l' -amylase reconnaissant l'AR comme substrat, est capable d'hydrolyser les liaisons - 1,4. Ainsi, en incorporant l' -amylase au sein de matrices d'AR, il est possible de moduler le profil de libération de PA [77].

Les comprimés d'AR préparés par compression directe sont à l'état vitreux. Au contact du milieu aqueux, les matrices gonflent significativement et libèrent le PA graduellement en fonction du temps. La Libération peut se produire sur une longue durée de temps (jusqu'à 24 h) et les profils de libération sont souvent non Fickiens. Il a été observé que le temps de libération d'un PA diminuait avec le degré de réticulation des granules d'AR utilisés dans la préparation de la matrice hydrophile. En plus de son

utilisation comme matrice pour la libération contrôlée de médicaments, l'AR a été introduit comme agent liant et aussi délitant [76].

PROBLEMATIQUE

La pharmacocinétique du Tramadol, un puissant analgésique central, fait que cette molécule agit en un délai assez court. Comme tout analgésique central, les pics obtenus après chaque consommation induisent des effets secondaires et indésirables. Le recours à la conception d'une forme à libération prolongée en utilisant des polymères dont le rôle est de réguler la libération du principe actif devrait éviter les pics d'après consommation, et étaler dans le temps l'efficacité de cette molécule.

Les travaux faisant l'objet de ce mémoire se rapportent au domaine de la formulation des médicaments. Plus précisément, ces travaux concernent la formulation de comprimés contenant des granulés de chlorhydrate de tramadol à 100 mg comme principe actif et destiné à une administration par la voie orale permettant la libération prolongée du tramadol.

La libération prolongée du principe actif est contrôlée en utilisant deux polymères hydrophile appartenant à la famille des polysaccharides, il s'agit de :

- ◆ L'HydroxyPropylMethyl Cellulose (HPMC), et
- ◆ Le Galactomannane (Gomme Gaur).

Le présent travail divulgue le développement pharmaceutique de formulations à libération prolongée de Tramadol. Pour cela, une étude approfondie des ingrédients utilisés dans la forme prolongée sera réalisée.

Il sera procédé à la confection de comprimé de tramadol 100mg LP (Préparation de granulés, procédés de mélange des poudres ainsi que la granulation par voie humide et enfin la mise en comprimé).

Parallèlement à cela une étude complète (Identification, caractérisation et dosage) de tous les ingrédients utilisés sera réalisée. La qualité pharmaceutique du produit fini sera également étudiée (désagrégation, dissolution, dosage..).

Des études de comparaison seront enfin effectuées afin de déterminer la meilleure combinaison d'excipient, assurant le meilleur profil de cinétique de libération prolongée.

L'objet du présent chapitre est la description des matériaux et des diverses conditions et méthodes expérimentales qui ont été effectuées relatives au processus complet du développement pharmaceutique des formes à libération prolongée du tramadol dosé à 100mg, en utilisant des excipients qui sont des polymères hydrophile HPMC et Galactomannane.

Dans ce chapitre, des essais physico-chimiques et pharmacotechniques seront décrits ainsi que les études de dissolution qui ont été réalisées sur les comprimés fabriqués.

III.1. Présentation du principe actif

Le tramadol est un antalgique d'action centrale utilisé depuis 1977 en Allemagne ; il a été introduit très récemment en France. Son originalité pharmacologique qui le rattache en partie aux opiacés classiques justifie sa place dans l'arsenal thérapeutique, en particulier dans le domaine de la douleur aiguë, dont la douleur postopératoire, mais aussi dans celui des algies chroniques. Enfin, les différentes présentations thérapeutiques de la molécule rendent son utilisation clinique aisée tant par voie entérale que parentérale ainsi que par voie locorégionale.

Le tramadol est un analgésique central ayant une activité proche de celle de la codéine, cependant il est un analogue de celle-ci. On le classe dans la catégorie des analgésiques de type 2 selon la classification de L'OMS. Il agit sur le même type de récepteur que la morphine, c'est un agoniste des récepteurs morphiniques, il ne limite pas l'action d'autres morphiniques. Il peut entraîner une dépendance mais celle-ci semble plus faible que celle d'autres morphinomimétiques, tout en restant nettement supérieure aux analgésiques dits de type 1. Son rapport d'équi-analgésie avec la morphine est estimé à 1/11 [78].

III.1.1. Structures chimiques

Le chlorhydrate de tramadol se présente sous forme d'un mélange de deux énantiomères. (aminométhyl) cyclohexanol de configuration trans dont la chaîne (diméthylamino) méthyle semblerait mimer la pipéridine (cycle potentiel).

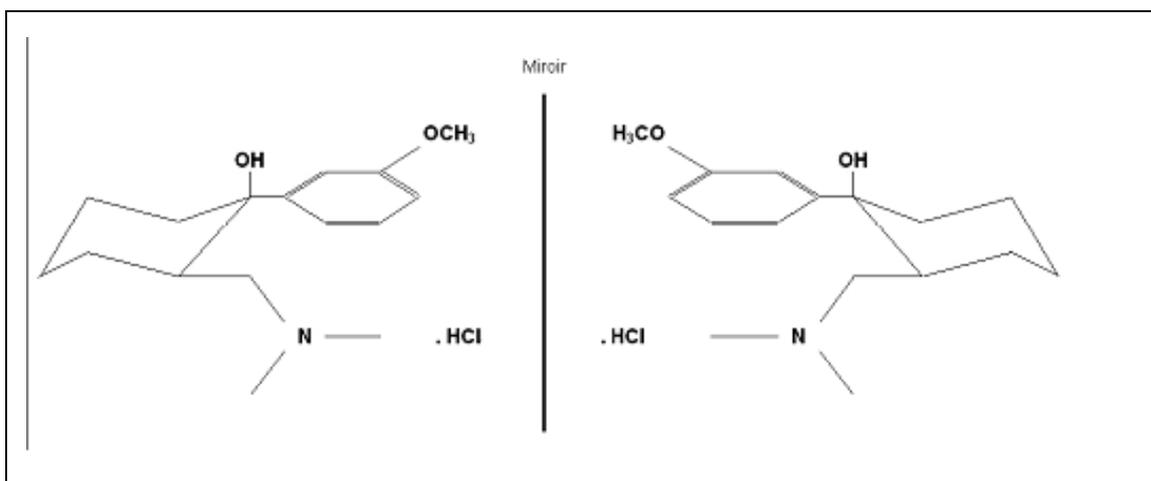


Figure 10: Structure chimique des deux énantiomères du chlorhydrate de tramadol [79].

(1RS, 2RS)= racémique utilisé sous forme de chlorhydrate;

Le métabolite M1 du tramadol (O-déméthyl tramadol) possède des propriétés antalgiques plus puissantes que la molécule mère. Les concentrations en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées [80].

III.1.2. Synthèse du Chlorhydrate de tramadol

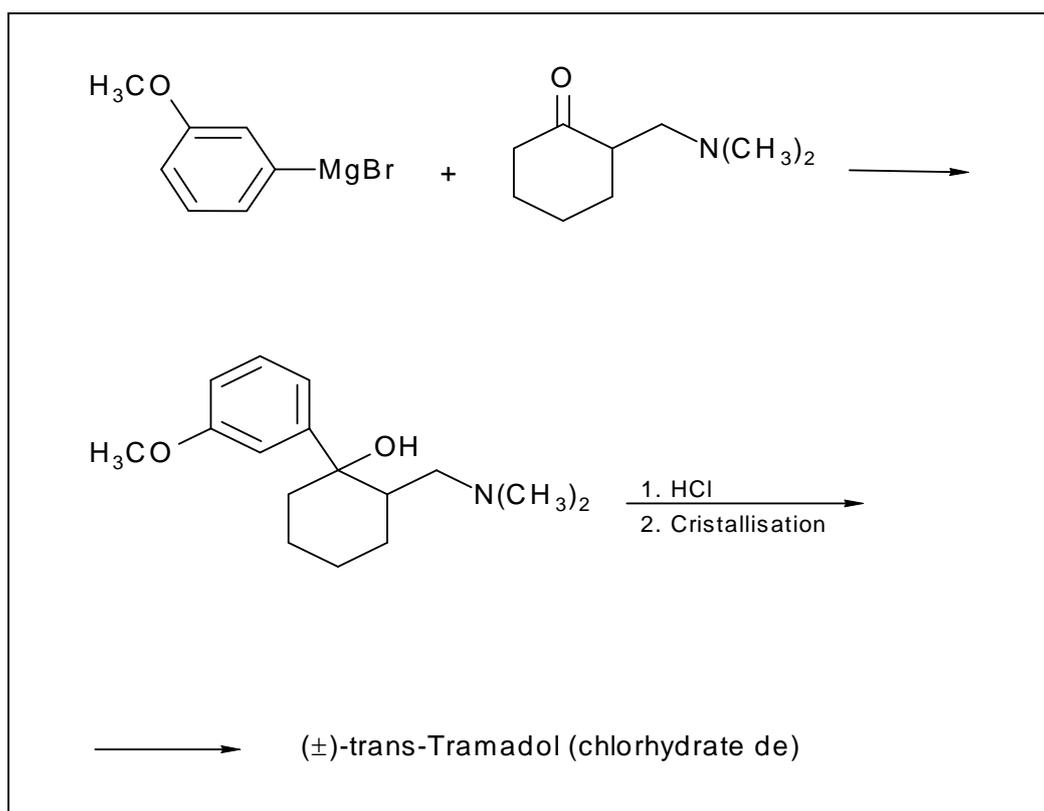


Figure 11: Schéma de synthèse du Tramadol Chlorhydrate.

Les différentes étapes de synthèse du Chlorhydrate de tramadol sont résumées comme suit :

- ✓ La réaction de Grignard du 3-méthoxyphényl-bromure de magnésium avec le 2-(diméthylaminométhyl)-cyclohexanone produit un mélange de cis-trans.
- ✓ Par cristallisation du dioxane / H₂O peut être obtenu du mélange de chlorhydrate la forme trans.
- ✓ Dédoublément des racémates avec l'acide dibenzoyltartarique.

III.1.3. Données pharmaceutiques

Dénomination chimique: Chlorhydrate de [2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)-cyclohexanol]

Formule brute : C₁₆H₂₅NO₂·HCL

Masse molaire : 299,84 g.mol⁻¹

Propriétés physico-chimiques :

➤ Solubilité :

Eau et méthanol : facilement soluble

Acétone : peu soluble

➤ pH : 5,0 - 6,2

➤ Chiralité : le chlorhydrate de tramadol est un mélange racémique qui contient des quantités égales d'énantiomères +et –

➤ Point de fusion : 180 - 184°C

Caractères organoleptiques :

Poudre cristalline blanche, pratiquement inodore.

Contrôle :

➤ Identification : confirmée par spectrométrie IR et chromatographie liquide haute performance (CLHP).

➤ Solvants résiduels : dosés par chromatographie gazeuse (dioxane ≤0,2 ppm ; acétone ≤0,2 % ; toluène ≤0,1 %).

➤ Recherche de impuretés : quantification par méthode CLHP et CCM (somme de toutes les impuretés issues du procédé de fabrication ou produit de dégradation 0,7 %).

➤ Dosage : par CLHP : Le produit doit contenir entre 98,5 – 101,5 % de principe actif, calculé par rapport à la substance desséchée.

III.1.4. Mécanismes d'action du Tramadol : effets morphiniques et mono-aminergique

Le chlorhydrate de tramadol est un antalgique de niveau II selon la classification de l'OMS.

C'est un antalgique à double action centrale [81], indiqué pour le soulagement de la douleur d'intensité moyenne à modérément forte :

- Une action opioïde centrale : c'est un agoniste opioïde faible (action sélective et prédominante sur les récepteurs μ)
- Une action mono-aminergique, par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Les propriétés individuelles et conjointes de ses deux énantiomères expliquent le double mécanisme d'action du tramadol [82] :

- ◆ L'énantiomère + a une forte affinité pour les récepteurs μ et est un inhibiteur puissant de la recapture synaptique de la sérotonine ;
- ◆ l'énantiomère - a une affinité moindre pour les récepteurs μ et est un inhibiteur puissant de la recapture synaptique de la noradrénaline (tableau 8).

Tableau 8 : Affinité de chacun des énantiomères du tramadol pour les sites de recaptures des monoamines et pour les récepteurs opioïdes [82].

Composants	Site de recapture des monoamines		Récepteurs opioïdes		
	Noradrénaline	Sérotonine	μ	δ	κ
Enantiomère +	2,51	0,53	1,3	62,4	54,0
Enantiomère -	0,43	2,35	24,8	213	53,5

Le mécanisme d'action binaire du tramadol peut expliquer sa meilleure tolérance par rapport aux opioïdes classiques avec une moindre incidence d'effets secondaires morphiniques (abus, dépression respiratoire notamment) [81].

La relation Enantiomère-Activité est résumée comme suit :

- Racémique dont les deux énantiomères possèdent des propriétés antalgiques:
 - l'énantiomère (+) affiné pour les R μ (10 fois moins puissant que la morphine);
 - l'énantiomère (-), peu affiné pour les R μ et inhibiteur de la recapture de la noradrénaline;
- Le métabolite O-déméthylé, beaucoup plus affiné pour les R μ .

III.1.5. Pharmacocinétique

Absorption

Le tramadol racémique est absorbé rapidement et presque entièrement après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75 % (jusqu'à 90 % après administrations répétées).

L'alimentation n'a pas d'effet significatif sur le pic des concentrations plasmatiques et le taux d'absorption du tramadol.

Le pic analgésique est atteint en 60 minutes et la durée d'action est de l'ordre de 6 heures. Une dose bolus supérieure à 100 mg accroît l'incidence des effets secondaires [83].

Distribution

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ($V_d = 203 \pm 40$ litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 % [83].

Métabolisme

Le tramadol est métabolisé de façon importante après administration par voie orale ; environ 30 % de la dose est excrétée sous forme inchangée alors que 60 % de la dose est éliminée sous forme de métabolites.

Il est métabolisé par O-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP2D6) en métabolite M1, et par N-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP3A) en métabolite M2. le métabolite M1 est ensuite métabolisé par N-déméthylation et conjugaison avec

l'acide glucuronique. La demi-vie plasmatique d'élimination du métabolite M1 est de 7 heures.

Le métabolite M1 possède des propriétés antalgiques plus puissantes que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du Tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées [83].

Elimination

Le Tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par voie rénale. Les demi-vies d'élimination moyennes $t_{1/2}$ du principe actif sont de 5,1/4,7 h {+tramadol/ - Tramadol}. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie est augmentée [83].

III.2. Présentation des excipients

III.2.1. L'Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC)

Les HPMC sont des polymères disponibles dans le commerce, parfaitement connus de l'homme du métier et habituellement utilisés dans le domaine de la formulation des médicaments. A toutes fins utiles, on précise que de tels polymères sont notamment commercialisés sous la marque Methocel™ (distribuée par des sociétés telles que Dow Chemical Co. et Colorcon).

L'HPMC est un dérivé cellulosique non toxique. Il est le plus souvent utilisé en raison de son important potentiel de gélification et de ses bonnes propriétés rhéologiques qui lui confèrent de meilleures caractéristiques de granulation (Figure 12) [2].

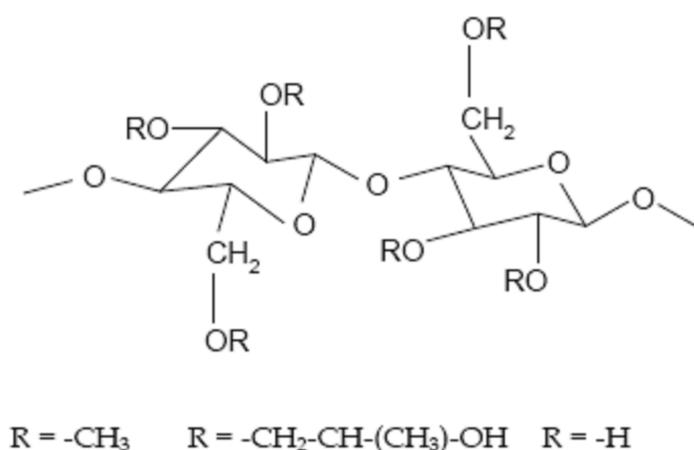


Figure 12 : Structure chimique de l'HPMC [47].

Les HPMC sont des éthers de propylène glycol de la méthylcellulose. Ce sont des produits semi-synthétiques obtenus à partir de celluloses extraites de pins du Canada.

Sur le plan chimique, les taux de substitution des fonctions alcooliques de la cellulose par des groupements Méthoxy (-OCH₃) et Hydroxypropoxy (-OCH₂ et -CHOHCH₃) varient selon les grades des HPMC. La distribution des groupements le long de la chaîne cellulosique s'effectue au hasard lors de la synthèse. L'HPMC se présente sous la forme de particules allongées. La taille des particules est donnée par la cellulose de départ, les conditions de la réaction d'éthérification et par le broyage et le tamisage final.

L'HPMC est majoritairement constituée, comme la cellulose, par un polymère linéaire présentant peu de ramifications (cross linkage). Plus la taille du polymère augmente, plus la viscosité en solution de l'HPMC croît.

Les HPMC utilisées dans la fabrication présentent une substitution de type 2208 : environ 22% de méthoxy et 8% d'hydroxypropoxy, des grades différents de viscosité : K4M (environ 4000 cps) et K15M (environ 15000 cps en solution à 2% dans l'eau), des distributions granulométriques (mesures par diffraction laser) variables.

Tableau 9 : Les spécifications physico-chimiques du fabricant DOW CHEMICAL pour les deux HPMC.

	K4M		K15M	
	min.	max.	min.	max.
Taux de méthoxy (%)	19.0	24.0	19.0	24.0
Taux d'hydroxypropoxy (%)	7.0	12.0	7.0	12.0
Viscosité (cps)	3000	5600	11250	21000
Refus sur tamis n°40 (425 µm)	< 1%			

Les HPMC de type 2208 sont utilisées pour formuler des spécialités pharmaceutiques présentant des cinétiques de libération contrôlées du principe actif.

Ce principe de libération est utilisé pour diminuer la fréquence des prises quotidiennes (meilleure compliance au traitement), réguler et maintenir un taux circulant dans le sang de principe actif tout au long de la journée (suppression des pics et des creux d'activité) et donc de fournir une meilleure efficacité.

Les substituants de la cellulose présentent des comportements antagonistes vis-à-vis de l'eau : les groupements hydroxypropoxy (HP) sont hydrophiles et favorisent la pénétration de l'eau. À l'inverse et dans une moindre mesure, les groupements méthoxy (MeO) sont hydrophobes.

Le principe de fonctionnement des comprimés à libération prolongée à base d'HPMC est le suivant :

Première phase : imprégnation d'eau de la couche externe du comprimé conduisant à la formation d'un gel d'HPMC autour du cœur du comprimé.

Deuxième phase : solubilisation du principe actif (cas des principes actifs solubles) dans la couche externe du gel.

Troisième phase : libération du principe actif dans le milieu environnant par diffusion (principes actifs solubles) ou par érosion du gel (principes actifs peu solubles ou insolubles).

Selon la formulation et les conditions opératoires de la dissolution, la première phase peut varier de 30 à 180 minutes. Lors de la dissolution du comprimé, les trois phases se déroulent concomitamment. L'épaisseur du gel reste constante lors du processus de libération ce qui se traduit par une libération linéaire du principe actif dans le temps.

Schématiquement, les comprimés se présentent sous la forme de couches superposées avec des propriétés différentes.

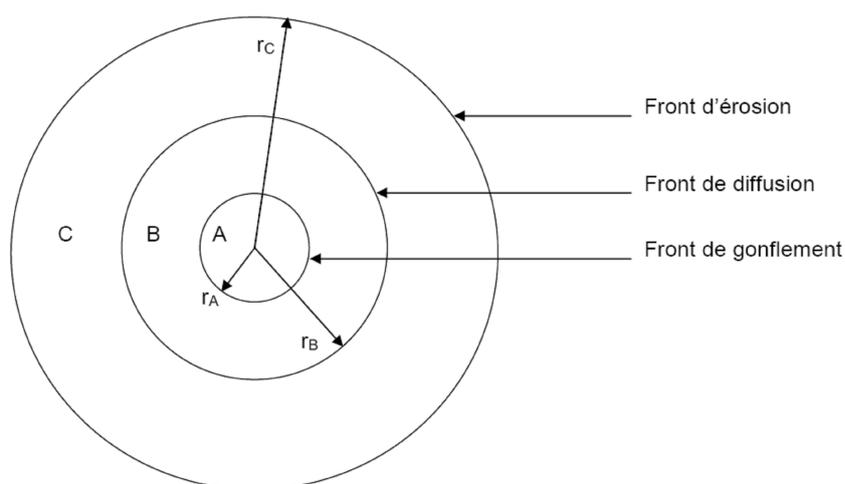


Figure 13 : Le principe de fonctionnement des comprimés à libération prolongée à base d'HPMC.

A : Partie solide du comprimé, polymère à l'état vitreux, principe actif non dissous

B : Partie gel, polymère imprégné plus ou moins compact, principe actif non dissous

C : Partie gel, polymère imprégné de moins en moins compact, principe actif dissous

Les positions relatives et absolues des différents fronts sont spécifiques de chaque formulation et dépendantes des caractéristiques des HPMC utilisées.

Les HPMC sont principalement utilisées dans le cadre des matrices hydrophiles avec des principes actifs solubles pour obtenir une bonne régulation de la libération du principe actif. Selon les publications, la proportion d'HPMC dans les formulations doit être supérieure à 20% ou 30% afin d'obtenir une cinétique de régulation régulière.

Les caractéristiques des HPMC influent théoriquement sur les dissolutions selon :

- ✓ une augmentation du taux de substitution en HP accélère la dissolution
- ✓ une augmentation de la viscosité se traduit par une augmentation de la force du gel donc par une diminution de la dissolution
- ✓ le taux de substitution en MeO n'a généralement pas d'influence
- ✓ les particules présentant des tailles moyennes inférieures à 70 microns fournissent des dissolutions plus lentes
- ✓ la présence de particules d'HPMC de tailles élevées fragilise le gel et augmente la dissolution.

Ces indications sont à relativiser car elles ont été tirées à partir de formulations mettant en jeu uniquement de l'HPMC (un seul grade à la fois) et du principe actif, des coupes granulométriques des constituants et des lots uniques de chaque constituant.

Par ailleurs, des publications récentes insistent sur la qualité du mélange des différents constituants à l'intérieur d'un comprimé afin d'obtenir un gel présentant des caractéristiques constantes durant toute la dissolution.

Enfin, il n'existe pas de publication sur les mécanismes régissant la dissolution de formulations contenant différents grades (viscosités) d'HPMC. Après plus de 20 ans, la compréhension des mécanismes régissant la cinétique de libération des matrices hydrophiles à base d'HPMC n'est toujours pas élucidée. Les nombreux modèles proposés semblent d'applications limitées et convenir plus à des formules expérimentales qu'industrielles.

Lors des tests, les comprimés sont plongés dans des ballons pour être dissous dans le milieu de dissolution (HCl N/100). Au bout de 4h, 8h et 16h, le pourcentage de principe actif dissous est relevé. Le test est réalisé sur 6 comprimés (niveau 1), s'il n'est pas valide l'échantillon est élargi à 12 comprimés (niveau 2) puis à 24 (niveau 3) [84].

L'acceptation du test sous forme algorithmique est la suivante :

Niveau 1 (6 comprimés testés) :

Si après 4 heures 6 des 6 comprimés sont dissous entre 17% et 27%

Et Si après 8 heures 6 des 6 comprimés sont dissous entre 35% et 55%

Et Si après 16 heures 6 des 6 comprimés sont dissous à plus de 75%

Alors le test est validé

Sinon nous passons au test de niveau 2

Tableau 10 : Récapitulatif du test d'acceptation de la dissolution [84].

Prélèvements au bout de	Niveau	Nombre (total) de comprimés testés	Critères d'acceptation		
			Sur les valeurs individuelles	sur la moyenne	
4h	N1	6	6 sur 6	17 - 27 %	-
	N2	+ 6 (12)	12 sur 12	7 - 37 %	17 - 27 %
	N3	+ 12 (24)	pas plus de 2 sur 24 en dehors de mais aucune unité	7 - 37 % > 47 %	17 - 27 %
8h	N1	6	6 sur 6	35 - 55 %	-
	N2	+ 6 (12)	12 sur 12	25 - 65 %	35 - 55 %
	N3	+ 12 (24)	pas plus de 2 sur 24 en dehors de mais aucune unité	25 - 65 % 15 - 75 %	35 - 55 %
16h	N1	6	6 sur 6	≥ 75 %	-
	N2	+ 6 (12)	12 sur 12	≥ 65 %	≥ 75 %
	N3	+ 12 (24)	pas plus de 2 sur 24 en dehors de mais aucune unité	< 65 % < 55 %	≥ 75 %

III.2.2. Le Galactomannane

Les galactomannanes sont des polysides (polymère d'ose) non ioniques extraits de l'albumen de graines de légumineuses dont ils constituent le glucide de réserve. La gomme de caroube est extraite des graines de caroubier (*Ceratonia siliqua*), qui est un arbre à feuillage persistant originaire de Syrie et d'Asie mineure, mais cultivé sur tout le littoral méditerranéen.

La gomme guar, qui n'est apparue qu'après la seconde guerre mondiale pour pallier une pénurie de caroube, provient des graines de guar (*Cyamopsis tetragonolobus*), plante annuelle initialement cultivée pour ses propriétés nutritives en Inde et au Pakistan et également produite aux Etats-Unis depuis 1950. Le composant qui lui confère ses caractéristiques physiques est le galactomannane, une fibre végétale soluble et acalorique.

Par rapport au caroubier, le guar présente trois avantages agronomiques :

- ✓ un temps de maturité plus réduit (un an au lieu de cinq) ;
- ✓ une taille de graines plus petite, qui permet une récolte mécanisée ;
- ✓ un rendement des graines plus élevé (50 % environ).

Le procédé de fabrication de ces gommes consiste à broyer les albumens des graines décortiquées pour obtenir la farine (95 % de galactomannane). La farine peut être commercialisée telle quelle ou après traitement(s).

Les galactomannanes sont des macromolécules constituées d'une chaîne principale d'unités D-mannopyranose liées en (1-4), portant des branchements latéraux constitués d'une seule unité D-galactopyranose liée en (1-6) à la chaîne principale. Les différents galactomannanes se distinguent par la proportion d'unités -D-galactopyranose présentes dans le polymère (Figure 14). Le rapport mannose/galactose (M/G) est de l'ordre de 2 pour la gomme guar, et de 4 pour la gomme de caroube, ce qui signifie que la molécule de guar possède en moyenne deux fois plus de branchements. Cependant, au sein d'un même échantillon, ce rapport peut varier selon les fractions. La connaissance du rapport M/G constitue un des moyens de caractériser l'échantillon bien qu'il n'informe pas sur la distribution statistique des résidus galactosyles sur la chaîne principale.

La masse moléculaire moyenne en poids M_p est déterminée directement par la diffusion de la lumière ou à partir de la viscosité intrinsèque en utilisant un étalonnage

selon Robinson et alii [85]; elle est de l'ordre de $1 - 2 \cdot 10^2$ moles par gramme pour le guar comme pour la caroube. Les galactomannanes ci-dessus (guar et caroube), qui dans l'eau forment des solutions macromoléculaires, ont à titre indicatif des viscosités intrinsèques :

- de l'ordre de 1 à 1,5 m²/Kg pour la caroube ;
- et pouvant varier de 0,2 à 2 m²/Kg dans le cas du guar.

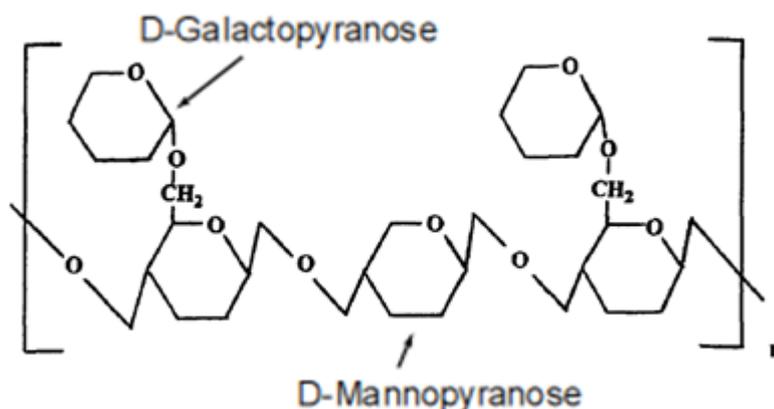


Figure 14 : Segment d'une molécule de gomme guar. La base du polysaccharide est composée d'unités de D-mannopyranose et les unités attachées sont du D-galactopyranose.

Le galactomannane est très utilisé dans l'industrie alimentaire comme émulsifiant, épaississant ou stabilisant.

Dans l'eau froide, le galactomannane s'hydrate aisément et gonfle, formant une dispersion colloïdale visqueuse. Le taux d'hydratation et la viscosité optimale qu'il peut atteindre sont fortement affectés par son poids et par la distribution de la taille des particules. Le galactomannane est capable de développer une très forte viscosité, même à de faibles concentrations.

Dans l'industrie pharmaceutique, il est utilisé sous forme solide comme désintégrant et liant [86], et comme agent de suspension, épaississant et stabilisant dans les suspensions orales et les pommades. Le galactomannane a été utilisé en thérapeutique dans le régime diabétique [87].

Comme désintégrant, le galactomannane a montré des capacités supérieures à la plupart des désintégrants utilisés, comme l'amidon de maïs, les celluloses ou le magnésium aluminium silicate.

A partir des études pour évaluer les caractéristiques physiques du galactomannane, il a été démontré qu'une augmentation de la quantité de galactomannane conduit à une diminution de ses capacités de désintégration [88], alors qu'une élévation de la température peut augmenter ses capacités de liaison [89]. Une solution à 1,5% en granulation humide est un bon liant, alors qu'à 10% dans un mélange à sec, le galactomannane est un bon désintégrant [90]. A 3% et 5% dans un mélange à sec, le galactomannane a montré des capacités de retarder la libération des principes actifs supérieures à celles d'un grand nombre d'excipients [91].

Le potentiel d'utilisation du galactomannane dans la libération prolongée a été étudié il y a bien longtemps par Baveja et autres en 1991 [92].

Khullar et autres (1998) ont examiné la façon par laquelle la gomme guar exerce son effet sur le processus de gonflement des matrices et la corrélation du comportement de gonflement avec le profil de libération des médicaments. Ils ont observé que comme tous les polymères gonflables, la gomme guar gonfle lorsqu'elle absorbe l'eau et l'épaisseur de la couche formée change en fonction du temps, produisant une parcelle de terrain linéaire entre la racine carrée du temps et le volume de comprimé. Ils suggèrent que le mécanisme de dégagement de drogue était essentiellement par un procédé de diffusion [93].

Une étude comparative de l'utilisation de différents polymères solubles dans l'eau comme agents retardant la libération de principes actifs a été réalisée dans la confection de comprimés de phénylpropanolamine (un sympathomimétique vasoconstricteur indiqué pour ses propriétés "décongestionnantes" des voies aériennes supérieures) [94]. Les polymères utilisés étaient: l'hydroxypropylmethylcellulose, le galactomannane, la pectine, le carrageenan et la carboxymethylcellulose sodique.

Dans ces différentes formulations, celle qui a allongé à plus de 8 heures la dissolution à T90 (temps auquel 90% du principe actif est libéré), est l'hydroxypropylmethylcellulose. Les comprimés préparés avaient une dureté et une friabilité très appréciable. Le galactomannane a donné une prolongation de la libération du principe actif très appréciable à un T90 de 5 heures avec des caractéristiques de dureté et de friabilité des comprimés acceptables.

Le galactomannane a également servi à libérer des médicaments au niveau du colon du fait qu'il est dégradé par la flore microbienne du gros intestin [95].

III.3. Méthodes utilisées

III.3.1. Mélange des poudres

Le mélange de poudres est une opération essentielle dans la production des médicaments. La qualité du mélange va conditionner d'emblée la qualité du produit fini. En effet, le mélange final doit être homogène puisqu'il va être divisé en plusieurs unités qui doivent renfermer la même quantité d'excipients et de principe actif.

L'opération de mélange a comme objectif l'obtention d'une répartition homogène des différents constituants.

Cet objectif comprend deux aspects essentiels [96] :

- D'une part, un aspect technologique car il faut aboutir à un mélange homogène quelles que soient les caractéristiques des constituants.
- D'autre part, un aspect thérapeutique car il convient de s'assurer que chaque unité de prise obtenue par la suite contient effectivement la quantité de principe actif définie.

Dans notre travail, on mélange dans un mélangeur de poudre constitué par le principe actif (100 mg), en l'occurrence le tramadol chlorhydrate et les différents constituants, à savoir l'HPMC ou galactomannane et éventuellement les autres excipients, à savoir le lactose et stéarate de magnésium.

III.3.2. Granulation par voie humide

La granulation permet de transformer des pulvérulents en agrégats solides plus ou moins denses et poreux appelés granulés.

Le but de la granulation est d'améliorer les propriétés du granulé par rapport à un simple mélange de poudres. La granulation présente un certain nombre d'avantages comme:

- ✓ Une meilleure homogénéité et une meilleure stabilité du mélange ;

- ✓ Une amélioration des propriétés rhéologiques : un meilleur écoulement du granulé et une meilleure dureté des futurs comprimés ;
- ✓ Une amélioration de la dissolution : la porosité du granulé favorise la désagrégation.

● Principe

Deux principes existent pour fabriquer un granulé : la voie sèche et la voie humide. Pour notre étude, nous nous intéressons uniquement à la voie humide.

Pour information la voie sèche permet d'obtenir un granulé par compactage puis par broyage ou par simple mélange de poudre.

La voie humide qui concerne notre produit, est la voie la plus souvent utilisée malgré le fait qu'elle soit plus difficile techniquement. En effet, elle permet d'obtenir un grain avec une meilleure cohésion.

Le principe de la voie humide est une adhésion entre les particules obtenues par pulvérisation soit d'une solution liante (agent liant + solvant), celle-ci se dépose à la surface des particules qui vont alors adhérer les unes aux autres. Après l'élimination du solvant par séchage, les particules restent liées pour former le granulé, le liant servant de ciment interparticulaire. Soit par pulvérisation d'un solvant seul, la cohésion entre particules est d'abord assurée par les forces existant entre les grains de solides et les gouttelettes de liquide de mouillage. Une certaine quantité de solide peut passer en solution dans cette eau interparticulaire. Lorsque celle-ci s'évapore, des ponts solides se créent entre les particules et renforcent la cohésion de l'édifice.

Dans notre travail, on a utilisé une solution liante pour la granulation.

III.3.3. Compression

La mise en forme de poudres par compression est un procédé largement utilisé dans de nombreux secteurs industriels.

En pharmacie, ce procédé présente un excellent rendement pour un investissement initial important, mais pour un coût d'entretien faible compte tenu du prix des poinçons et leur durée de vie. Les comprimeuses ont actuellement une capacité de production allant jusqu'à trois cents mille comprimés par heure. Cependant, compte tenu des propriétés des

poudres (ou mélange de poudres) qui sont très sensibles à la manutention, à la provenance ou à la manipulation, la réussite du procédé de compaction et la formation d'un comprimé conforme demande une compréhension des propriétés fondamentales des poudres. Ces propriétés, qui peuvent-être d'ordre physico-chimique et/ou mécanique, permettent d'expliquer comment une formulation pourrait se comporter en compaction.

Par ailleurs, la formation d'un comprimé non conforme ou l'arrêt de production suite à une mauvaise production de comprimés ne remet pas forcément en cause la formulation. Les paramètres du procédé tels que la vitesse de compaction, la forme du comprimé, l'état de la lubrification, les changements de température et d'humidité ou l'état de maintenance des outils de compression (matrices, poinçons) sont souvent responsables de perturbation de la production.

La poudre comprimée doit avoir des propriétés rhéologiques et mécaniques appropriées. Les adjuvants ont un rôle actif neutre mais permettent au mélange d'avoir ces propriétés.

Les adjuvants interviennent dans tous les processus de compression de poudres médicamenteuses :

- Masse adéquate, volume satisfaisant : diluant ;
- Force de compression faible, liaisons interarticulaires élevées : liant ;
- Fluidité de la poudre, faible adhérence aux parois des outils industriels, faible friction interne : lubrifiant ;
- Libération du principe actif aux endroits appropriés de l'organisme : désintégrant.

Les différentes phases de compression sont décrites comme suit :

Phase 1 : phase de tassement, l'air est chasser de la poudre, les particules sont rassemblées en un empilement idéalement optimal sans subir de contraintes.

Phase 2 : phase de compression, les particules subissent des déformations élastiques puis plastiques. Les zones de contacts interarticulaires augmentent, les particules se fragmentent.

Phase 3 : phase de décompression, le poinçon est écarté du mélange jusqu'à l'annulation de toutes les contraintes. C'est une phase d'expansion élastique du mélange.

Dans notre travail, on a utilisé les machines rotatives.

Les avantages des machines rotatives sont :

- La compression est progressive et elle s'exerce sur les deux faces du comprimé;
- le poinçon s'abaisse de manière à ce que la chambre de compression accepte un léger excès de grain puis dans un deuxième temps, il remonte pour éliminer cet excès. Ce procédé assure un remplissage plus régulier.
- le poinçon inférieur se rabaisse un peu pour que le poinçon supérieur entre en contact avec le grain au-dessous du niveau de la matrice. La dissémination de la poudre est alors moindre.

La cadence varie en fonction de la vitesse de rotation de la tourelle porte-outils (20 à 100 tr/min) et du nombre d'emplacements. Pour les rotatives les plus simples, le rendement horaire est de 20000 à 50000 comprimés.

III.4. Formulation pharmaceutique à base de l'Hydroxy propyl Methyl cellulose (HPMC)

III.4.1 Formule unitaire

Tableau 11 : formule unitaire pour un comprimé fini pesant 500 mg

	un comprimé	%
Principe actif		
Tramadol	100,0 mg	20,0 %
Excipients		
Amidon de maïs pré-gélatinisé	250,00 mg	50,0 %
Hydroxypropyl Methylcellulose	140,00 mg	28,0 %
Magnésium stéarate	5,00 mg	1,0 %
Povidone K-30	5,00 mg	1,0 %
	500,00 mg	100,0 %

III.4.2. Formule de fabrication

Quantités pour un lot de 1000 comprimés

Tableau 12 : formule de fabrication pour un lot de 1000 comprimés

Principe actif		
Tramadol	100,0 g	20,0 %
Excipients		
Amidon de maïs pré-gélatinisé	250,00 g	50,0 %
Hydroxypropyl Methylcellulose	140,00 g	28,0 %
Magnésium stéarate	5,00 g	1,0 %
Povidone K-30	5,00 g	1,0 %
	500,00 g	100,0 %

III.4.3. Schéma de fabrication de comprimé de Tramadol LP à base d'HPMC

Tableau 13 : Schéma de fabrication de comprimé de Tramadol LP à base d'HPMC

Chronologie des opérations		Appareil	Etape	Contrôle
Préparation du matériel et des matières premières			0	Contrôle du nettoyage. Vérification des pesées
Emottage du Tramadol + Amidon pré. + HPMC		Mélange: 15 à 20 min.	I	Poudre propice à la granulation, sans mottes
Préparation de la solution liante : → Povidone + Eau purifiée	↓ Mouillage par la solution liante. Granulation	Mélange : 5 min.	II	Temps de mouillage. Temps de malaxage
	↓ Séchage	Etuve. Température 60°C-70°C, 25 à 30 min.	III	← Enregistrement des températures
	↓ Transfert du granulé et calibrage	Tamis vibrant	IV	
Magnésium stéarate →	Lubrification, homogénéisation. ↓	Mélange 20 min.	V	Pesée des cuves par fraction de lot. Temps de mélange
Compression	Machine rotative Ø 12,0 épaisseur : 3,8 mm Dureté : 9 - 10 KN		VI	Caractères physiques du comprimé

III.4.4. Validation du procédé de fabrication

Etape 0 : Préparation du matériau et des matières premières

Vérification de la qualité du nettoyage, Vérification des pesées; conformité avec l'ordre de fabrication.

Etape I : Emottage de la matière première

Dans le mélangeur, introduire le tramadol, l'amidon de maïs pré-gélatinisé et l'hydroxy propyl Methyl cellulose.

Passer le mélange dans le tamis en utilisant une ouverture de maille de 1 mm. Le résultat est une poudre propice à la granulation.

Etape II : Granulation

Mouiller le tramadol préalablement broyé dans le mélangeur avec la solution liante :

- Povidone 0,695 kg 5,00 g
- Eau purifiée 0,900 l 11,00 ml

Laisser mélanger 5 minutes pour obtenir un grain.

Etape III : Séchage

Préparer un lit de papier filtre sur le grillage d'une étuve. Etaler le mélange sur le papier filtre en prenant soin de l'étaler en couche la plus fine possible de façon à favoriser le séchage complet.

Laisser sécher le granulé obtenu 25 à 30 minutes à température 60°C -70°C.

Etape IV : Calibrage et transfert

Le calibrage se fera en faisant passer le mélange sec à travers une grille de 1,6 mm.

Etape V : Lubrification - homogénéisation

Introduire le mélange dans le mélangeur et ajouter le stéarate de magnésium (5,0 g). La durée du mélange est de 20 minutes.

Etape VI : Compression

Le grain est comprimé sur machine rotative: équipée de poinçons, diamètre 12,0 mm, épaisseur 3,8 mm au poids de 500 mg (tenir compte du pourcentage d'eau ajouté qui va s'évaporer pendant l'étape de séchage).

● Spécifications de la machine rotative

Marque : Killian

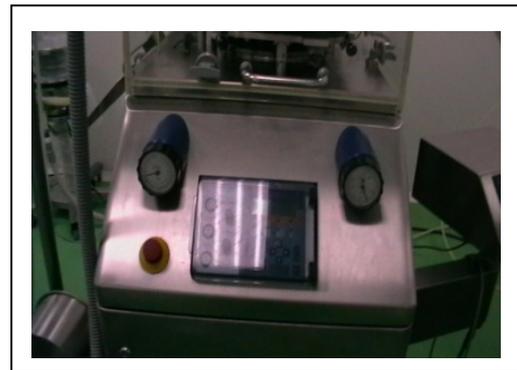
Type : IMA E150 plus

Cadence : 30 000 à 165 000 comprimés/heure

Diamètre minimum : 2 mm

Diamètre maximum : 20 mm

Compression : 10 tonnes



Poste de commande de la E150 plus montrant les manettes de réglage de la force de compression et du volume de charge de la chambre de compression

Figure 15 : Comprimeuse rotative IMA E150plus

III.5. Contrôle des matières premières

III.5.1. Contrôle du principe actif Tramadol (chlorhydrate de)

Tableau 14 : Spécifications du principe actif

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<u>CARACTERES</u>	
Aspect / Couleur	poudre cristalline blanche
Solubilité	facilement soluble dans l'eau et le méthanol, très peu soluble dans l'acétone
<u>IDENTIFICATION</u>	
Point de fusion	180°C – 184°C
Spectrophotométrie d'absorption I.R.	comparable au spectre de référence
CCM	correspond au chromatogramme de référence
Réaction des chlorures	positive
<u>ESSAIS</u>	
Aspect de la solution	limpide et incolore
Détermination du pH	5.0 – 6.2
Angle de rotation optique	- 0.10° à + 0.10°
Impureté E – CCM	≤ 0.2 %
Substances apparentées – CLHP	
– Impureté A	≤ 0.2 %
– Autres impuretés individuelles	≤ 0.1 %
– Total des impuretés	≤ 0.4 %
Métaux lourds	≤ 20 ppm
Teneur en eau	≤ 0.5 %
Cendres sulfuriques	≤ 0.1 %
<u>DOSAGE</u>	99.0 % - 101.0 %

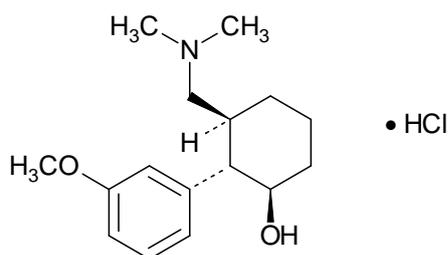


Figure 16 : Structure chimique du Tramadol chlorhydrate

$C_{16}H_{26}ClNO_2$ Mr 299,8

Définition

Chlorhydrate de (1R,2R)-2-(diméthylamino)méthyl]-1-(3méthoxyphényl)cyclohexanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

Caractères

Poudre cristalline blanche, facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone.

Identification

A. Point de fusion. Opérez selon la méthode décrite (voir annexe). Le point de fusion du chlorhydrate de tramadol est de 180°C à 184°C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge. Opérez selon la technique au bromure de potassium (voir annexe). Le spectre obtenu est comparable au spectre de référence chlorhydrate de tramadol SCR.

C. Chromatographie sur couche mince. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté E.

La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Réaction des chlorures

Réactifs

- Acide nitrique 2 N
- Solution de nitrate d'argent (4,25 g / 100 ml, à conserver à l'abri de la lumière)
- Solution d'ammoniaque 6 N

Mode opératoire

Dissolvez environ 30 mg de substance à examiner dans 1 ml d'eau, acidifiez avec de l'acide nitrique, et ajoutez 0,5 ml de solution de nitrate d'argent : un précipité blanc caillé soluble dans une solution d'ammoniaque apparaît.

En acidifiant la solution d'ammoniaque avec de l'acide nitrique, un précipité apparaît encore une fois.

Essais

Aspect de la solution

Opérez selon les méthodes décrites (voir annexe). Diluez 1 g de chlorhydrate de tramadol RCS dans 10 ml d'eau. La solution est limpide et incolore.

Détermination du pH

Opérez selon la méthode décrite (voir annexe). (100 mg/10 ml).

Le pH du chlorhydrate de tramadol est de 5 à 6,2.

Angle de rotation optique

L'angle de rotation optique est compris entre $-0,10^\circ$ et $+0,10^\circ$, déterminé avec la solution S.

Impureté E

2-diméthylaminométhyl-cyclohexane-1-one. On opère par chromatographie sur couche mince.

Réactifs

- ammoniaque concentrée R

- 2-propanol R
- toluène R

Substances de référence

- Chlorhydrate de tramadol RCS
- 2-[(diméthylamino)-méthyl]-cyclohexane-1-one hydrochloride (DMA-HCl)

Conditions de la chromatographie sur couche mince

Technique de séparation : ascendante

Couche d'absorption : plaque au gel de silice F254 pour CCM R prélavée avec du méthanol R.

Phase mobile : ammoniacale concentrée R, 2-propanol R, toluène R (1:19:80 V/V/V).

Dépôt : : 10 µl.

Solution à examiner (a)

Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de tramadol à examiner dans du méthanol R et complétez à 5 ml avec le même solvant.

Solution à examiner (b)

Prélevez 1 ml de solution à examiner (a) et complétez à 10 ml avec du méthanol R.

Solution témoin (a)

Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de tramadol SCR dans du méthanol R et complétez à 5 ml avec le même solvant.

Solution témoin (b)

Dissolvez 5 mg d'impureté E de tramadol SCR dans 5 ml de méthanol R. Prélevez 1 ml de solution et complétez à 10 ml avec du méthanol R.

Solution témoin (c)

Dissolvez 5 mg d'impureté A de tramadol SCR dans 1 ml de solution témoin (a).

Evaluation

Développez sur les 2/3 de la plaque. Saturer la plaque avec de l'ammoniaque concentrée R pendant 20 min. Introduisez de l'ammoniaque concentrée R dans l'un des réservoirs d'une cuve à double bac. Immédiatement avant le développement, introduisez la phase mobile dans l'autre réservoir. Placez la plaque dans la cuve en vous assurant que la couche de gel de silice soit orientée vers le milieu de la cuve.

Séchez à l'air (environ 60 minutes) et exposez la plaque aux vapeurs d'iode pendant 1 h ; examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Le chlorhydrate de tramadol (Rf d'environ 50) et le DMAC (Rf d'environ 15) apparaissent sous forme de taches marron.

La tache dans le chromatogramme de la solution à examiner A est semblable, quant à son Rf et sa couleur, à celle de la solution standard.

Limites : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a)

S'il apparaît une tache due à l'impureté E, elle n'est pas plus grande ni plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Pour la détermination semi-quantitative de la teneur en DMAC de la substance à examiner. La quantité de DMAC HCl est à 0,1 %.

Dosage

- Analyse titrimétrique (par titrage non-aqueux)

Réactifs

- – Acide acétique 98 % (m/m)
- – Solution d'acétate mercurique (3,19 g/100 ml d'acide acétique 98 %)
- – Acide perchlorique 0,1 N dans du dioxane (8,5 ml d'acide perchlorique à 70 %/1000 ml de dioxane)
- – Solution indicatrice de violet cristallisé (0,5 g/100 ml d'acide acétique à 98 %)

Mode opératoire

Dissolvez environ 200 mg d'échantillon, pesé précisément, dans 25 ml d'acide acétique. Ajoutez 5 ml de solution d'acétate mercurique.

Dissolvez 0,180 g de chlorhydrate de tramadol dans 25 ml d'acide acétique anhydre R et ajoutez 10 ml d'anhydride acétique R, puis titrez avec de l'acide perchlorique 0,1 M, en utilisant la solution indicatrice de violet cristallisé, jusqu'à apparition d'une coloration verte. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie.

1ml d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 29,98 mg de $C_{16}H_{26}ClNO_2$.

La teneur en chlorhydrate de tramadol doit être comprise entre 99 % et 101%.

III.5.2. Contrôle des matières additives

III.5.2.1. HYPROMELLOSE

Définition

L'ypromellose (hydroxypropylméthylcellulose) est une cellulose partiellement O-méthylée et O-(2-hydroxypropylée).

Caractères

Poudre ou granulés blancs, blanc jaune ou blanc gris, hygroscopiques après dessiccation, pratiquement insolubles dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol, dans l'éther et dans le toluène. L'hypromellose se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale.

Identification

- A. chauffez au bain marie, en agitant, 10 ml de solution S (voir essai). A une température supérieure à 50 °C, la solution devient trouble ou il se forme un précipité floconneux. La solution redevient limpide après refroidissement.
- B. A 10 ml de solution S, ajoutez 0,3 ml d'acide acétique dilué R et 2,5 ml d'une solution d'acide tannique R à 100g/l. Il se forme un précipité floconneux blanc jaune, soluble dans l'ammoniaque diluée R1.
- C. Dans un tube à essai d'une longueur de 160 mm environ, mélangez intimement 1g d'hypromellose avec 2 g de sulfate de manganèse R finement pulvérisé. Dans la partie supérieure du tube, introduire, sur 2 cm, une bandelette de papier filtre imprégné d'un mélange récemment préparé de 1 volume d'une solution de diéthanolamine R à 20% V/V et de 11 volumes d'une solution de nitroprussiate de sodium R à 50 g/l et dont le pH est ajusté à 9,8 environ par addition d'acide chlorhydrique 1M. Plonger le tube, sur 8 cm, dans un bain d'huile de silicone à 190-200°C. Le papier filtre se colore en bleu au cours des 10 min qui suivent. Effectuer un essai à blanc.

- D. Dissoudre complètement, sans chauffer, 0,2g d'hypromollose dans 15 ml d'une solution d'acide sulfurique R à 70% m/m. verser la solution en agitant dans 100 ml d'eau R glacée et compléter à 250 ml avec de l'eau R glacée. Dans un tube à essai, mélanger soigneusement, en refroidissant dans de l'eau glacée, 1 ml de la solution avec 8 ml d'acide sulfurique R ajoutés goutte à goutte. Chauffer au bain marie pendant 3 min exactement et refroidir immédiatement dans de l'eau glacée. Toujours à froid, ajouter prudemment 0,6 ml de solution de ninhydrine R2 et mélanger soigneusement. Laisser à 25 °C. il apparaît immédiatement une coloration rose qui vire au violet dans les 100 min qui suivent.
- E. Verser 1 ml de solution S sur une plaque de verre. Après évaporation de l'eau, il forme une mince pellicule.
- F. 0,2g d'hypromellose ne se dissout ni dans 10 ml de toluène R ni dans 10 ml d'éthanol R.

Essai

Solution S.

Dans 50g d'eau exempte de dioxyde de carbone R chauffée à 90°C, introduire en agitant une quantité d'hypromellose correspondant à 1,0g de substance desséchée. Laisser refroidir, puis ajuster la masse de la solution à 100g avec de l'eau exempte de dioxyde de carbone R. continuer à agiter jusqu'à dissolution complète.

Aspect de la solution.

La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J6 (procédé II, 2.2.2).

Détermination du pH. Le pH de la solution S est de 5,5 à 8,0.

Viscosité apparente.

Introduire tout en mélangeant, une quantité d'hypromellose correspondant à 6,00g de substance desséchée, dans 150g d'eau R chauffée à 90°C. Mélanger avec un agitateur à hélice pendant 10 min, placer le flacon dans un bain d'eau glacée, continuer à mélanger dans le bain d'eau glacée pendant 40 min jusqu'à dissolution complète. Ajuster la masse de la solution à 300g et centrifuger la pour éliminer les éventuelles bulles d'air. Ajuster la température de la solution à $20 \pm 0,1$ °C. Déterminer la viscosité à 20°C à l'aide d'un

viscosimètre à mobile tournant et à une vitesse de cisaillement de 10 s^{-1} . La viscosité apparente n'est pas inférieure à 75 % ni supérieure à 140 % de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Chlorures.

Prélever 1 ml de solution S et compléter à 15 ml avec de l'eau R. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (0,5%).

Métaux lourds.

1,0g d'hypermellose satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20ppm). Préparer le témoin avec 2 ml de solution à 10 ppm de plomb (pb) R.

Perte à la dessiccation.

Déterminée à l'étuve à 100-105°C sur 1,000g d'hypermellose, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 10,0 %.

Cendres sulfuriques.

Déterminées sur 1,0 g d'hypermellose, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 1,0% [97].

III.5.2.2. AMIDON PRÉGÉLATINISÉ

Amylum pregelificatum

Définition

L'amidon pré-gélatinisé est de l'amidon, à l'exclusion de l'amidon de blé, qui a été mécaniquement traité en présence d'eau à l'aide d'un procédé thermique ou non, pour rompre tout ou partie des grains d'amidon et qui a ensuite été desséché. Il ne contient aucune substance ajoutée mais peut être modifié pour le rendre compressible et améliorer ses caractéristiques de fluidité.

Caractères

Poudre blanche à blanc jaune qui gonfle dans l'eau froide.

Identification

A. Examinez au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux d'eau R et de glycérol R. L'amidon pré-gélatinisé présente des paillettes ou des grains irréguliers, translucides, de couleur blanche à blanc-jaune, dont la surface est irrégulière. Sous lumière polarisée (entre nicols croisés), des grains d'amidon présentant distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile peuvent être présents.

B. Dispersez 0,5 g d'amidon pré-gélatinisé dans 2 ml d'eau R sans chauffer et ajoutez 0,05 ml de solution d'iode R1. Il se développe une coloration violet-rouge à bleue.

Essai

Détermination du pH

Agitez 5,0 g d'amidon pré-gélatinisé avec 25,0 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R pendant 60 s et laissez reposer pendant 15 min. Le pH de la solution est de 4,5 à 7,0.

Fer

Agitez 0,75 g d'amidon pré-gélatinisé avec 15 ml d'acide chlorhydrique dilué R. Filtrez. Le filtrat satisfait à l'essai limite du fer (20 ppm).

Substances oxydantes

L'amidon pré-gélatinisé satisfait à l'essai des substances oxydantes.

Dioxyde de soufre

L'amidon pré-gélatinisé ne contient pas plus de 50 ppm de dioxyde de soufre.

Eléments étrangers

Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux d'eau R et de glycérol R, l'amidon pré-gélatinisé ne présente des fragments de membranes cellulaires ou de résidus cytoplasmiques qu'à l'état de traces.

Perte à la dessiccation

Déterminée à l'étuve à 130°C pendant 90 min sur 1,000 g d'amidon pré-gélatinisé, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 15,0 pour cent.

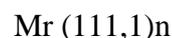
Cendres sulfuriques

Déterminé sur 1,0 g d'amidon pré-gélatinisé, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,6 pour cent.

Contamination microbienne

L'amidon pré-gélatinisé satisfait aux limites du nombre de germes aérobies viables totaux de 10^3 bactéries par gramme et de 10^2 moisissures et levures par gramme, déterminé par dénombrement sur plaques de gélose. L'amidon pré-gélatinisé satisfait à l'essai d'*Escherichia coli* [97].

III.5.2.3. POVIDONE K-30



Définition

La povidone est le poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidiny)éthylène] et consiste en polymères linéaires de la 1-vinylpyrrolidin-2-one. La povidone contient au minimum 11,5 pour cent et au maximum 12,8 pour cent d'azote, calculé par rapport à la substance anhydre. Les différents types de povidone se caractérisent par leur viscosité en solution, exprimée par la constante K. La constante K de la povidone n'est pas inférieure à 90,0 pour cent ni supérieure à 108,0 pour cent de la valeur nominale ou de la moyenne de l'intervalle nominal.

Caractères

Poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopiques, facilement solubles dans l'eau, dans l'alcool et dans le méthanol, peu solubles dans l'acétone, pratiquement insolubles dans l'éther.

Identification

- A. Examinez par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les deux substances après dessiccation à 105 °C pendant 6 h, en comparant avec le spectre obtenu avec la povidone SCR. Enregistrez le spectre avec 4 mg de povidone.
- B. A 0,4 ml de solution S1 (voir Essai), ajoutez 10 ml d'eau R, 5 ml d'acide chlorhydrique dilué R et 2 ml de solution de dichromate de potassium R. Il se forme un précipité jaune orangé.
- C. A 0,1 ml de solution S1, ajoutez 5 ml d'eau R et 0,2 ml d'iode 0,05 M. Il apparaît une coloration rouge.
- D. La povidone est facilement soluble dans l'eau R. [97]

Essai

Solution S

Dissolvez 1,0 g de povidone dans de l'eau exempté de dioxyde de carbone R et complétez à 20 ml avec le même solvant. Ajoutez la povidone à l'eau, par petites quantités, à l'aide d'un agitateur magnétique.

Solution S1

Dissolvez 2,5 g de povidone dans de l'eau exempté de dioxyde de carbone R et complétez à 25 ml avec le même solvant. Ajoutez la povidone à l'eau, par petites quantités, à l'aide d'un agitateur magnétique.

Aspect de la solution

La solution S est limpide (voir annexe) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B₆, JB₆ ou R₆ (voir annexe, Procédé II).

Détermination du pH (voir annexe)

Le pH de la solution S est de 3,0 à 5,0 pour la povidone dont la constante K n'est pas supérieure à 30. Le pH de la solution S est de 4,0 à 7,0 pour la povidone dont la constante K est supérieure à 30.

Métaux lourds

2,0 g de povidone satisfont à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2,0 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Teneur en eau (voir annexe)

Déterminée par semi-microdosage sur 0,500 g de povidone, la teneur en eau n'est pas supérieure à 5,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (voir annexe)

Déterminé sur 1,0 g de povidone, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

Dosage

Dans un matras à minéralisation, introduisez 100,0 mg de povidone (m mg), ajoutez 5 g d'un mélange de 33 g de sulfate dipotassique R, 1 g de sulfate de cuivre R et 1 g de dioxyde de titane R ainsi que trois billes de verre. Entraînez les parcelles solides adhérant au col du matras par lavage avec un peu d'eau R. Ajoutez 7 ml d'acide sulfurique R en le faisant couler le long des parois du matras puis mélangez par un mouvement circulaire. Obturez le matras de façon non hermétique, par exemple à l'aide d'une ampoule piriforme de verre soufflé, pour éviter une perte excessive d'acide sulfurique. Chauffez d'abord progressivement puis augmentez la température jusqu'à forte ébullition avec condensation d'acide sulfurique sur le col du matras. Prenez les précautions nécessaires pour éviter de surchauffer la partie supérieure du matras. Continuez à chauffer pendant 45 min. Refroidissez, dissolvez la partie solide en ajoutant avec précaution 20 ml d'eau R au mélange puis refroidissez encore et transvasez dans un appareil à distiller par entraînement à la vapeur. A l'aide d'un entonnoir, ajoutez 30 ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium R puis rincez soigneusement l'entonnoir avec 10 ml d'eau R et distillez immédiatement en faisant passer la vapeur dans le mélange. Recueillez 80 ml à 100 ml de distillat environ dans un mélange de 30 ml d'une solution d'acide borique R à 40 g/l, de 3 gouttes de solution de vert de bromocrésol et de rouge de méthyle R et d'un volume d'eau R suffisant pour que la partie terminale du réfrigérant plonge dans le mélange. Vers la fin de la distillation, abaissez le récipient collecteur pour que la partie terminale du réfrigérant soit au-dessus de la surface de la solution acide et lavez l'extrémité du réfrigérant avec un peu d'eau R. Titrez le distillat par l'acide sulfurique 0,025 M jusqu'à ce que la couleur de la solution passe du vert au violet-rouge gris pâle en passant par le bleu-gris pâle (n_1 ml d'acide sulfurique 0,025 M).

Renouvelez l'essai avec 100 mg de glucose R en remplacement de la povidone (n_2 ml d'acide sulfurique 0,025 M).

$$\text{Teneur pour cent en azote} = \frac{0,7004 (n_1 - n_2)}{m} \times 100$$

III.5.2.4. MAGNESIUM (STEARATE DE)

Définition

Le stéarate de magnésium est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras, principalement d'acide stéarique $[(C_{17}H_{35}COO)_2Mg ; M_r 591,3]$ et d'acide palmitique $[(C_{15}H_{31}COO)_2Mg ; M_r 535,1]$ et en moindre proportions d'autres acides gras. Il contient au minimum 4,0 pour cent et au maximum 5,0 pour cent de Mg (Ar 24,30), calculé par rapport à la substance desséchée. La fraction des acides gras contient au minimum 40,0 pour cent d'acide stéarique et la somme des acides stéarique et palmitique n'est pas inférieure à 90,0 pour cent.

Caractères

Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol.

Identification

- A. Le résidu obtenu dans la préparation de la solution S (voir Essai) présente un point de solidification égal ou supérieur à 53°C.
- B. Dissolvez 0,200 g du résidu obtenu dans la préparation de la solution S dans 25,0 ml du mélange de solvants prescrit. L'indice d'acide est de 195 à 210.
- C. 1,0 ml de solution S donne la réaction du magnésium.

Essai

Solution S

A 5,0 g de stéarate de magnésium, ajoutez 50,0 ml d'éther exempt de peroxydes R, 20,0 ml d'acide nitrique dilué R et 20,0 ml d'eau distillée R. Chauffez à reflux jusqu'à dissolution. Laissez refroidir. Dans une ampoule à décantation, séparez la couche aqueuse et agitez la couche étherée avec 2 fois 4,0 ml d'eau distillée R. Réunissez les phases aqueuses, lavez avec 15,0 ml d'éther exempt de peroxydes R et complétez la phase aqueuse

à 50,0 ml avec de l'eau distillée R (solution S). Evaporez la couche étherée à siccité et desséchez le résidu à 100-105°C. Le résidu sert aux identifications A et B.

Acidité ou alcalinité

Chauffez à ébullition pendant 1 min, en agitant continuellement, 1,0 g de stéarate de magnésium avec 20,0 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R.

Refroidissez et filtrez. A 10,0 ml du filtrat, ajoutez 0,05 ml de solution de bleu de bromothymol R1. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M ou d'hydroxyde de sodium 0,01 M.

Chlorures

Prélevez 0,5 ml de solution S et complétez à 15,0 ml avec de l'eau R. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation

Déterminée à l'étuve à 100-105°C sur 1,000 g de stéarate de magnésium, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 6,0 pour cent.

Contamination microbienne

Le stéarate de magnésium satisfait à une limite du nombre de germes aérobies viables totaux de 10^3 microorganismes par gramme, déterminé par dénombrement sur plaque de gélose. Le stéarate de magnésium satisfait à l'essai d'Escherichia coli.

Dosage

Magnésium

Dans une fiole conique de 250,0 ml, introduisez 0,500 g de stéarate de magnésium. Ajoutez 50,0 ml d'un mélange à volumes égaux de butanol R et d'éthanol R, 5,0 ml d'ammoniaque concentrée R, 3,0 ml de solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R, 30,0 ml d'acétate de sodium 0,1 M et 15,0 mg de mélange composé au mordant noir 11 R. Chauffez à 45-50°C jusqu'à dissolution complète et titrez par le sulfate de zinc 0,1 M jusqu'à virage du bleu au violet. Effectuez un titrage à blanc.

1 ml d'acétate de sodium 0,1 M correspond à 2,431 mg de Mg.

Composition en acides gras

Opérez par chromatographie en phase gazeuse.

Solution à examiner

Dans une fiole conique munie d'un réfrigérant à reflux, dissolvez 0,10 g de stéarate de magnésium dans 5,0 ml d'une solution méthanolique de trifluorure de bore. Chauffez à reflux pendant 10 min. Ajoutez 4,0 ml d'heptane R à travers le réfrigérant et chauffez à nouveau à reflux pendant 10 min. Laissez refroidir. Ajoutez 20,0 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium R. Agitez et laissez séparer les phases. Prélevez 2,0 ml environ de la phase organique et desséchez-la sur 0,2 g de sulfate de sodium anhydre R. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 10,0 ml avec de l'heptane R.

Solution témoin

Préparez la solution témoin selon les indications données pour la solution à examiner, en utilisant 50,0 mg d'acide palmitique SCR et 50,0 mg d'acide stéarique SCR au lieu du stéarate de magnésium.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne de silice fondue, d'une longueur de 30 m et d'un diamètre intérieur de 0,32 mm, à paroi intérieure recouverte d'un film de macrogol 20 000 R (épaisseur du film 0,5 μm),
- comme gaz vecteur, de l'hélium pour chromatographie R, à un débit de 2,4 ml/min,
- un détecteur à ionisation de flamme.

Injectez 1 μl de solution témoin. Lorsque le chromatogramme est enregistré dans les conditions prescrites, le temps de rétention du palmitate de méthyle par rapport au stéarate de méthyle est d'environ 0,88. L'essai n'est valable que si dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, la résolution entre les pics correspondant respectivement au stéarate de méthyle et au palmitate de méthyle n'est pas inférieure à 5,0.

Injectez 1 μl de solution à examiner. Calculez la teneur pour cent en acide palmitique et en acide stéarique à partir de la surface des pics correspondants du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner en utilisant le procédé dit « de normalisation » sans tenir compte du pic dû au solvant [97].

III.5.3. Contrôle du produit fini

Tableau 15 : Spécification du produit fini

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<u>CARACTERES</u>	
- Aspect / Couleur	Comprimés ronds, blancs, sécables
<u>IDENTIFICATION DU TRAMADOL</u>	
HPLC	Correspond au chromatogramme de référence
<u>ESSAIS</u>	
Masse moyenne	500,00 mg \pm 5 % (475,00 mg à 525,00 mg)
Uniformité de masse	
\pm 5 % du poids moyen (475,00 mg à 525,00 mg)	min 18/20
\pm 5-10 % du poids moyen (450,00 mg à 550,00 mg)	max 2/20
$> \pm$ 10% (< 450,0 mg et > 550,00 mg)	0
Dureté	> 50 Newton
Temps de désagrégation	\leq 15 min.
Friabilité	\leq 0,5 %
<u>DOSAGE</u>	
Tramadol Hcl	100 mg \pm 5 % (95 mg à 105 mg)

III.5.3.1. Description

Comprimés ronds, blancs, sécables.

III.5.3.2. Identification

Le chlorhydrate de tramadol est identifié par le temps de rétention obtenu au cours de son dosage par chromatographie liquide.

Le temps de rétention obtenu pour l'essai doit être équivalent à celui obtenu dans les mêmes conditions opératoires avec une substance de référence.

III.5.3.3. Essais

III.5.3.3.1. Masse moyenne

Peser 20 comprimés un à un. Calculer la masse moyenne.

La masse moyenne doit être comprise entre 527,78 et 583,34 mg.

III.5.3.3.2. Uniformité de poids

Peser 20 comprimés un à un. L'écart entre la masse de chaque comprimé pesé isolément et la masse moyenne ne doit pas dépasser 10 % et la masse de pas plus de 2 comprimés ne dépasse 20 %.

III.5.3.3.3. Dureté

Déterminer la dureté de 10 comprimés et calculer la moyenne, elle doit être supérieure à 50 Newton.



Figure 17 : Appareil de détermination de la dureté des comprimés.

III.5.3.3.4. Temps de désagrégation

Cet essai, décrit dans la Pharmacopée Européenne est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit. En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites ci-dessous, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- a) il n'y a plus de résidu sur la grille, ou
- b) s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.

● Mode opératoire

- Préparation des sucs gastriques artificiels :

Diluez 10 g de chlorure de sodium et 400 ml d'acide chlorhydrique 1 N dans de l'eau et portez au volume de 5 l.

Dans chacun des 6 tubes, introduisez un comprimé ou une capsule, puis un disque s'il est prescrit ; placez l'assemblage dans le vase cylindrique contenant le milieu liquide indiqué. Faites fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit. Ce temps écoulé, retirez l'assemblage et examinez l'état des comprimés ou des capsules. L'essai est satisfaisant si tous les échantillons sont désagregés.

Le temps de désagrégation ne doit pas être supérieur à 15 minutes.



Figure 18 : Appareil de mesure du temps de désagrégation

III.5.3.3.5. Friabilité

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

■ Mode opératoire

Dans le cas de comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 0,65 g, prélevez un échantillon de 20 comprimés ; dans le cas de comprimés de masse unitaire supérieure à 0,65g, prélevez 10 comprimés. Placez les comprimés sur un tamis n° 1 000 et éliminez les poussières libres au moyen d'air comprimé ou d'une brosse douce. Pesez précisément les comprimés et placez-les dans le tambour. Procédez à 100 rotations, puis sortez les comprimés du tambour. Éliminez les poussières libres comme indiqué précédemment. Si aucun des comprimés n'est fêlé, fissuré ou cassé, pesez-les au milligramme près.

En règle générale, l'essai est effectué sans répétition. Toutefois, si les résultats sont ambigus ou si la perte de masse est supérieure à 1 pour cent, répétez l'essai à 2 reprises et calculez la moyenne des 3 résultats. La perte de masse maximale considérée comme acceptable, pour la plupart des produits, est de 1 pour cent de la masse des comprimés soumis à l'essai.

Dans le cas des comprimés de diamètre égal ou supérieur à 13 mm, il peut apparaître des problèmes de reproductibilité liés à l'irrégularité du mouvement. Ajustez alors la position du tambour afin d'éviter l'agglutination des comprimés en position de repos, qui les empêche de tomber librement. En général, ce résultat peut être obtenu en inclinant le tambour de telle sorte que son axe forme un angle de 10° avec la base.

Expression des résultats

Le pourcentage de perte de masse des comprimés de tramadol ne doit pas dépasser 5% de la masse initiale.



Figure 19 : Appareil de détermination de la friabilité des comprimés

III.5.3.3.6. Test de dissolution des comprimés de Tramadol

Le test de dissolution est un outil important pour l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du médicament in vivo. Pour cela le test de dissolution doit être bien mené et maîtrisé.

La dissolution est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant.

Les essais de dissolution que nous sommes en mesure de vous proposer ont pour but de fournir des données probantes sur la vitesse de dissolution du principe actif dans les

différents comprimés formulés. Ils visent à déterminer la conformité des formes galéniques solides orales aux exigences de dissolution.

Ces études permettent de vérifier le profil de dissolution du principe actif vis-à-vis d'une digestion gastrique.

Lors de la détermination de la vitesse de dissolution de la substance active d'un comprimé, les aspects suivants sont à spécifier :

- ✓ composition, volume et température du milieu de dissolution ;
- ✓ vitesse de rotation des pales ;
- ✓ mode de prélèvement des échantillons du milieu de dissolution (temps, méthode et volume) ;
- ✓ méthode d'analyses.

Nous avons procédé selon la méthode de l'appareil à panier tournant, sur 6 comprimés. [97]

Au sein du laboratoire, les conditions générales sont les suivantes :

Appareillage : panier tournant

Vitesse du panier tournant : 100 tr / min

Bain d'eau thermostaté : température constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$



Figure 20 : Appareil de dissolution des comprimés (dissolutest)

Milieu de dissolution

Sucs gastriques artificiels :

Versez dans une fiole jaugée de 5 litres, 10 g de chlorure de sodium et 400 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M (pH 1.2), et complétez au volume avec de l'eau. Le volume des cuves est de 900 ml.

Un prélèvement est effectué à chaque heure jusqu'à la seizième heure. Il reste à doser le principe actif. Pour cela, nous proposons la méthode spectrophotométriques UV/Visible.

III.5.3.4. DOSAGE

Le dosage du chlorhydrate de tramadol est réalisé par méthode potentiométrique selon la monographie décrite dans la pharmacopée européenne.

Réactifs

- Acide acétique anhydre
- Anhydride acétique
- Solution d'acide perchlorique 0,1M

Solution à examiner

Pesez le contenu de 20 comprimés et calculez la masse moyenne.

Dans un bécher de 100 ml, dissoudre l'équivalent d'un comprimé, soit 500 mg, dans 50 ml d'acide acétique. Ajouter 10 ml d'anhydride acétique.

Titrez avec l'acide perchlorique 0,1M. Déterminez le point de fin de titrage.

1 ml d'acide perchlorique correspond à 29,98 mg de chlorhydrate de tramadol.

III.6. Formulation pharmaceutique à base de GALACTOMANNANE

III.6.1. Formule de fabrication 1 : 28% de galactomannane

La même formule de fabrication a été retenue en remplaçant l'hydroxypropylméthylcellulose par le galactomannane (GAL).

● Formule unitaire

Tableau 16 : formule unitaire pour un comprimé fini pesant 500 mg à base de Galactomannane à 28%

	un comprimé	%
Principe actif		
Tramadol	100,0 mg	20,0 %
Excipients		
Amidon de maïs pré-gélatinisé	250,00 mg	50,0 %
Galactomannane	140,00 mg	28,0 %
Magnésium stéarate	5,00 mg	1,0 %
Povidone K-30	5,00 mg	1,0 %
	500,00 mg	100,0 %

● Formule de fabrication

Tableau 17 : Formule de fabrication pour un lot de 1000 comprimés à base de Galactomannane à 28%

Principe actif		
Tramadol	100,0 g	20,0 %
Excipients		
Amidon de maïs pré-gélatinisé	250,00 g	50,0 %
Galactomannane	140,00 g	28,0 %
Magnésium stéarate	5,00 g	1,0 %
Povidone K-30	5,00 g	1,0 %
	500,00 g	100,0 %

III.6.2. Formule de fabrication 2 : 14 % de Galactomannane

● Formule unitaire

Tableau 18 : formule unitaire pour un comprimé fini pesant 500 mg à base de Galactomannane à 14%

	un comprimé	%
Principe actif		
Tramadol	100,0 mg	20,0 %
Excipients		
Amidon de maïs pré-gélatinisé	320,00 mg	64,0 %
Galactomannane	70,00 mg	14,0 %
Magnésium stéarate	5,00 mg	1,0 %
Povidone K-30	5,00 mg	1,0 %
	<hr/>	
	500,00 mg	100,0 %

● Formule de fabrication

Tableau 19 : Formule de fabrication pour un lot de 1000 comprimés à base de Galactomannane à 14%

	un comprimé	%
Principe actif		
Tramadol	100,0 g	20,0 %
Excipients		
Amidon de maïs pré-gélatinisé	320,00 g	64,0 %
Galactomannane	70,00 g	14,0 %
Magnésium stéarate	5,00 g	1,0 %
Povidone K-30	5,00 g	1,0 %
	<hr/>	
	500,00 g	100,0 %

III.6.3. Schéma de fabrication

Tableau 20 : Schéma de fabrication de comprimé de Tramadol LP à base de Galactomannane

Chronologie des opérations		Appareil	Etape	Contrôle
Préparation du matériel et des matières premières			0	Contrôle du nettoyage. Vérification des pesées
Emottage du Tramadol + Amidon pré. + GAL		Mélange: 15 à 20 min.	I	Poudre propice à la granulation, sans mottes
Préparation de la solution liante : → Povidone + Eau purifiée	↓ Mouillage par la solution liante. Granulation	Mélange : 5 min.	II	Temps de mouillage. Temps de malaxage
	↓ Séchage	Etuve. Température 60°C- 70°C, 25 à 30 min.	III	← Enregistrement des températures
	↓ Transfert du granulé et calibrage	Tamis vibrant	IV	
Magnésium stéarate →	Lubrification, homogénéisation. ↓	Mélange 20 min.	V	Pesée des cuves par fraction de lot. Temps de mélange
Compression	Machine rotative Ø 12,0 épaisseur : 3,8 mm Dureté : 9 - 10 KN		VI	Caractères physiques du comprimé

III.6.4. Spécification de la matière additive Galactomannane

Tableau 21 : Spécification du Galactomannane

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<u>DEFINITION</u>	La gomme Guar est obtenue grâce à l'endosperme de la semence de la plante Guar (cyamopsis tetragonolobus). Guar (E412) est utilisé comme liant, comme fibre alimentaire et comme stabilisateur dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique et technique.
<u>PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES</u> Consistance Couleur Odeur pH Gravité spécifique Solubilité dans l'eau Taille des particules (200 mesh, 75 microns) Perte à la dessiccation Galactomannane (contenu dans la gomme)	 Poudre fine à très fine Blanche à crémeuse Légère 6-8 0,7 kg/dm ² Soluble, formant une solution visqueuse ≥ 95 % ≤ 12 % ≥ 80 %

III.6.5. Contrôle de Galactomannane

Guar galactomannanum

Définition

Le galactomannane du guar est obtenu à partir des graines de *Cyamopsis tetragonolobus* par broyage de l'albumen suivi d'une hydrolyse partielle. Il se compose principalement de polyosides constitués de D-galactose et de D-mannose dans un rapport molaire de 1:1,4 à 1:2. Les molécules sont constituées par une chaîne principale linéaire de cycles mannopyranose liés par des ponts glycosidiques $-(1 \rightarrow 4)$, sur laquelle se greffent, par des ponts glycosidiques $-(1 \rightarrow 6)$, des cycles galactopyranose simples.

Caractères

Aspect : poudre blanc-jaune.

Solubilité : soluble dans l'eau froide et dans l'eau chaude, pratiquement insoluble dans les solvants organiques.

Identification

A. Mélangez 5 g de solution S (voir Essai) avec 0,5 ml d'une solution de tétraborate de disodium R à 10 g/L. Un gel se forme après quelques instants.

B. Chauffez 20 g de solution S dans un bain-marie pendant 10 min. Laissez refroidir. Ajustez à la masse initiale avec de l'eau R. La solution ne se gélifie pas.

C. Chromatographie sur couche mince :

Solution à examiner.

Dans un tube à centrifugation à paroi épaisse, introduisez 10 mg de galactomannane du guar. Ajoutez 2 ml d'une solution d'acide trifluoracétique R à 230 g/L. Agitez énergiquement pour dissoudre le gel formé, bouchez le tube et chauffez le mélange à 120 °C pendant 1 h. Centrifugez l'hydrolysate obtenu, transvasez avec précaution le surnageant limpide dans un flacon de 50 ml, ajoutez 10 ml d'eau R et évaporez à siccité sous pression réduite. Reprenez le résidu avec 10 ml d'eau R et évaporez à nouveau à

siccité sous pression réduite. Au film limpide obtenu, qui n'a pas d'odeur d'acide acétique, ajoutez 0,1 ml d'eau R, puis 1 ml de méthanol R. Centrifugez pour séparer le précipité amorphe. Recueillez le surnageant et, si nécessaire, complétez à 1 ml avec du méthanol R.

Solution témoin.

Dissolvez 10 mg de galactose R et 10 mg de mannose R dans 2 ml d'eau R, puis complétez à 10 ml avec du méthanol R.

Plaque : plaque au gel de silice G pour CCM R.

Phase mobile : eau R, acétonitrile R (15:85 V/V).

Dépôt : 5 µL, en bandes de 20 mm sur 3 mm.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Détection : pulvérisez du réactif à l'acide aminohippurique R et chauffez à 120 °C pendant 5 min.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente dans sa partie inférieure 2 bandes brunâtres nettement séparées dues au galactose et au mannose par ordre de R_F croissant. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 2 bandes dues au galactose et au mannose.

ESSAI

Solution S.

Humectez 1,0 g de galactomannane du guar avec 2 ml de 2-propanol R. Tout en agitant, complétez à 100 g avec de l'eau R et poursuivez l'agitation jusqu'à obtention d'une dispersion homogène. Laissez reposer pendant au moins 1 h. Si la viscosité apparente est inférieure à 200 mPa·s, utilisez 3,0 g de galactomannane du guar au lieu de 1,0 g.

pH. 5,5 à 7,5 pour la solution S.

Viscosité apparente. 75% à 140 % de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Humectez une quantité de galactomannane du guar correspondant à 2,00 g de substance desséchée avec 2,5 ml de 2-propanol R. Tout en agitant, complétez à 100,0 ml

avec de l'eau R. Après 1 h, déterminez la viscosité à 20 °C avec un viscosimètre rotatif et une vitesse de cisaillement de 100 s⁻¹.

Matières insolubles. Au maximum 7,0 %.

Dans un ballon de 250 ml, dispersez tout en agitant 1,50 g de galactomannane du guar dans un mélange de 1,6 ml d'acide sulfurique R et de 150 ml d'eau R. Pesez, puis placez le ballon dans un bain-marie et chauffez à reflux pendant 6 h. Ajustez à la masse initiale avec de l'eau R. Filtrez à chaud sur un filtre de verre fritté (160) taré. Lavez à l'eau R chaude et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 105 mg.

Protéines : au maximum 5,0 %.

Effectuez la détermination sur 0,400 g de galactomannane du guar, par dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique. Multipliez le résultat obtenu par 6,25.

Gomme adragante, gomme de sterculia, gélose, alginates et carraghénates. A une petite quantité de galactomannane du guar, ajoutez 0,2 ml de solution de rouge de ruthénium R récemment préparée. Examinés au microscope, les éléments figurés n'apparaissent pas rouges.

Perte à la dessiccation. Au maximum 15,0 %, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 5 h sur 1,000 g de galactomannane du guar.

Cendres totales. Au maximum 1,8 pour cent, déterminé sur 1,00 g de galactomannane du guar préalablement humecté avec 10 ml d'eau R.

Caractéristiques liées à la fonctionnalité

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient. Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais

d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour le galactomannane du guar utilisé comme viscosifiant ou liant. **Viscosité apparente** (voir Essai).

RESULTATS

IV.1. Résultats de contrôle du principe actif

Tableau 22 : Résultats de contrôle du principe actif

ANALYSES EFFECTUEES	RESULTATS	NORMES
<u>CARACTERES</u>	Conforme	Poudre cristalline blanche, facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone
<u>IDENTIFICATION</u>		
Point de fusion	180,5 °C	180 – 184°C
Spectrophotométrie I.R.	Conforme	Comparable au spectre de référence
C.C.M.	Conforme	Correspond au chromatogramme de référence
Réaction des chlorures	Conforme	Positive
Aspect de la solution	Conforme	Limpide et incolore
Détermination du pH	Conforme	5.8
Impureté E (CCM)	0,15 %	≤ 0,2 %
<u>DOSAGE</u> (par potentiométrie)	99,88 %	99,00 – 101,00 %

Spectroscopie ultra-violet

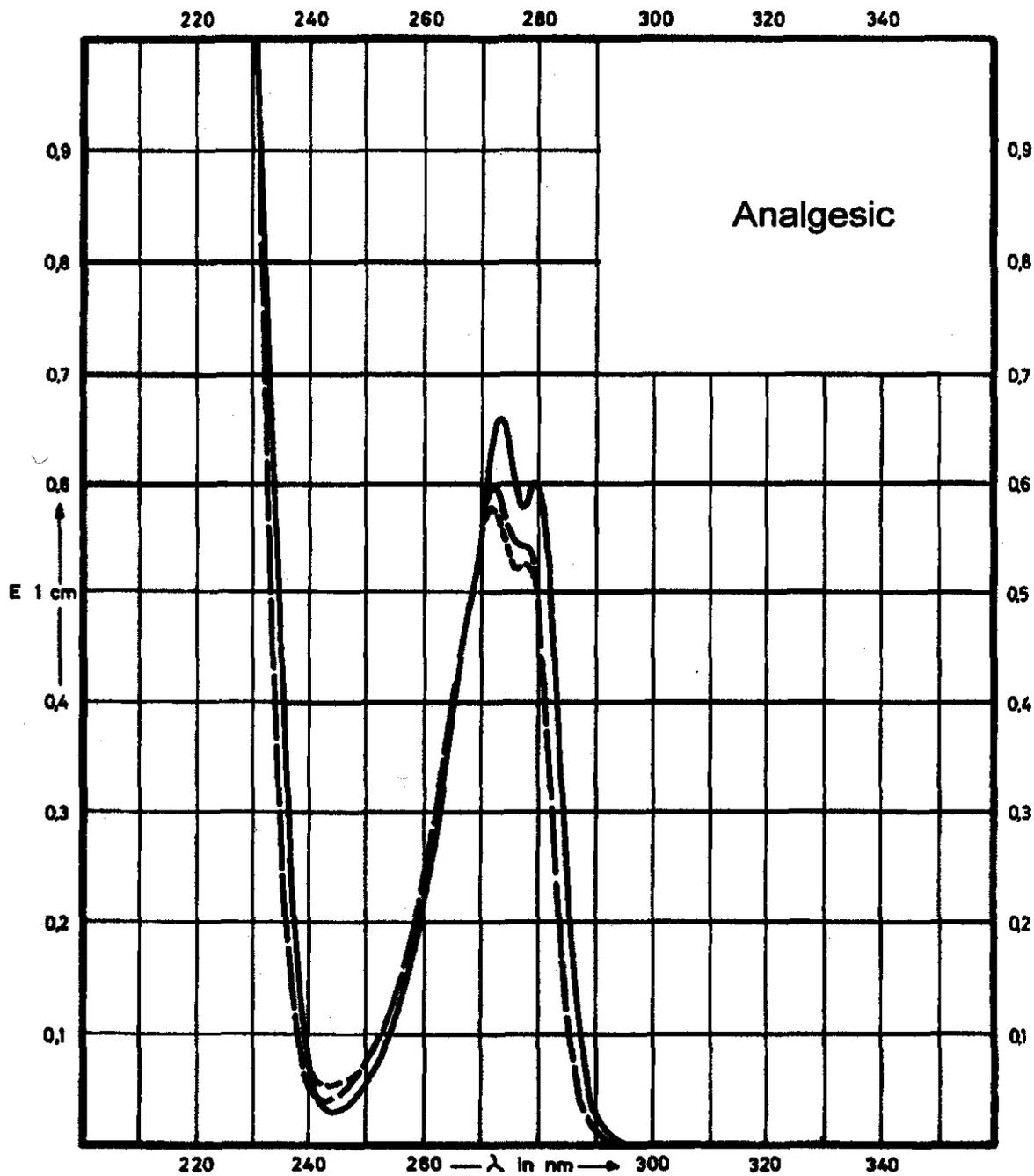


Figure 21 : Spectre ultra-violet du Tramadol Chlorhydrate

Spectrométrie infra-rouge

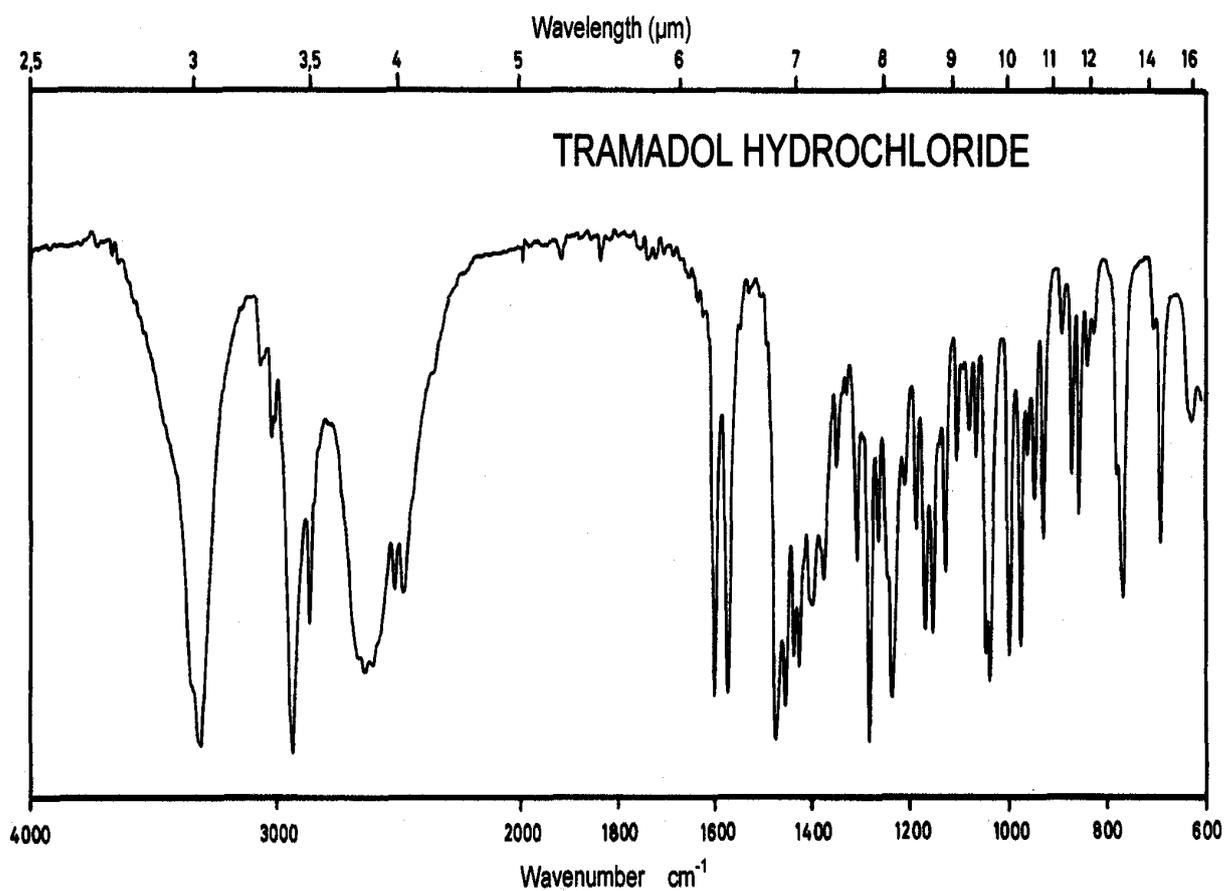


Figure 22 : Spectre infrarouge du Tramadol Chlorhydrate

IV.2. Résultats de contrôle des matières additives

IV.2.1. Hypromellose

Tableau 23 : Résultats du contrôle de l'HPMC

	RESULTATS	SPECIFICATIONS
<u>CARACTERES</u>		
Aspect	conforme	poudre blanche, ou sensiblement blanche, fine, fluide, légèrement hygroscopique
Solubilité	conforme	pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène
<u>IDENTIFICATIONS</u>		
Détermination du pH	conforme	satisfait à l'essai "Détermination du pH"
Suspension aqueuse	conforme	suspension qui sédimente après repos
Réaction d'iode	conforme	coloration bleu foncé
Réaction du sodium	conforme	positive
<u>ESSAIS</u>		
Détermination du pH	6,0	de 5,5 à 7,5
Perte à la dessiccation	6,0 %	≤ 10,0 %

IV.2.2. Galactomannane

Tableau 24 : Résultats du contrôle de Galactomannane

	RESULTATS	SPECIFICATIONS
<u>CARACTERES</u>		
Aspect	conforme	Poudre fine à très fine, Blanche à crémeuse
Solubilité	conforme	Soluble dans l'eau, formant une solution visqueuse. Pratiquement insoluble dans les solvants organiques.
<u>IDENTIFICATIONS</u>		
Formation de gel avec la solution de tétraborate de disodium R.	conforme	satisfait à l'essai A
<u>ESSAIS</u>		
Détermination du pH	6,2	de 5,5 à 7,5
Perte à la dessiccation	11,0 %	≤ 15,0 %
Viscosité apparente	conforme	75% à 140 % de la valeur indiquée sur l'étiquette

IV.2.3. AMIDON DE MAIS PREGELATINISE

Tableau 25 : Résultats du contrôle de l'amidon de maïs pré-gélatinisé

	RESULTATS	SPECIFICATIONS
<u>CARACTERES</u>		
Aspect	conforme	poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, insipide qui crisse sous la pression des doigts.
<u>IDENTIFICATION</u>		
Examen au microscope	conforme	présente le phénomène de la croix noire centrée
Réaction d'iode	conforme	positive (coloration bleu foncé)
<u>ESSAIS</u>		
Détermination du pH	6,5	4,5 - 7,0
Perte à la dessiccation	8 %	≤ 15 %
Cendres sulfuriques	0,1 %	≤ 0,6%

IV.2.4. POVIDONE-K30

Tableau 26 : Résultats du contrôle de la Povidone K30

	RESULTATS	NORMES
<u>CARACTERES</u>		
Aspect / Couleur	Conforme	Poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygro-scopiques
Solubilité	Conforme	facilement solubles dans l'eau, dans l'alcool et dans le méthanol, peu solubles dans l'acétone.
<u>IDENTIFICATION</u>		
Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Conforme	correspondant au spectre de référence
Réaction avec le dichromate de potassium	Conforme	positive (formation d'un précipité jaune orangé)
Réaction avec l'iode	Conforme	positive (coloration rouge)
Solubilité dans l'eau	Conforme	satisfait à l'essai
<u>ESSAIS</u>		
Détermination du pH	4,9	de 3,0 à 7,0
Teneur en eau	2,91 %	≤ 5,0 %
Cendres sulfuriques	0,09 %	≤ 0,1 %
<u>DOSAGE</u>		
Nitrogen	11,9 %	11.5 % - 12.8 %

IV.2.5. MAGNESIUM STEARATE

Tableau 27 : Résultats du contrôle de magnésium stéarate

	RESULTATS	NORMES
<u>CARACTERES</u>		
Aspect / Couleur	conforme	poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher
Solubilité	conforme	pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol
<u>IDENTIFICATION</u>		
Point de solidification du résidu	57.9°C	≥ 53°C
Indice d'acide	201.6	195 - 210
Réaction du magnésium	conforme	positive
<u>ESSAI</u>		
Acidité ou alcalinité	conforme	≤ 0.5 ml HCl 0.01 M ou ≤ 0.5 ml NaOH 0.01 M
Chlorures	0.07 %	≤ 0.1 %
Perte à la dessiccation	4.69 %	≤ 6.0 %
<u>DOSAGE</u>		
Magnésium	4.7 %	4.0 % - 5.0 %
Acide stéarique	> 40.0 %	≥ 40.0 %
Somme des acides stéarique et palmitique	> 90.0 %	≥ 90.0 %

IV.3. Résultats de contrôle du produit fini Tramadol Chlorhydrate LP 100 mg comprimé

IV.3.1. Résultats de contrôle du produit fini formulé à base d'HPMC

Le tableau ci-dessous représente les spécifications du produit fini, comprimé de Tramadol LP 100 mg formulé à base de l'hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC).

Tableau 28 : Résultats de contrôle du produit fini formulé à base d'HPMC

ANALYSES EFFECTUEES	RESULTATS	NORMES
<u>CARACTERES</u>		
Aspect / Couleur	Conforme	Comprimés ronds, blancs, sécables de 12mm de diamètre et de 3,4 mm d'épaisseur.
<u>IDENTIFICATION</u>		
Tramadol HCl – par CLHP	Conforme	correspond au chromatogramme de référence
<u>ESSAIS</u>		
Masse moyenne (par comprimé)	492,00 mg	500,00 mg \pm 5,0 % (475,00 mg– 525,00 mg)
> 500.0 mg \pm 10.0 % (450.0 – 550.0 mg)	0	max. 2
> \pm 20.0 % (< 450,0 mg et > 550,0 mg)	0	0
Perte à la dessiccation	3%	\leq 4.0 %
Dureté	135 Newton	> 50 Newton
Friabilité	0,4%	\leq 0,5 %
Temps de désagrégation	11,33 min	\leq 15 min.
Dissolution du tramadol HCl (sur 6 comprimés)		
après 4 heures.	17%	Entre 17 et 27%
après 8 heures.	65%	Entre 35 et 55%
après 16 heures.	91%	> 75%
<u>DOSAGE</u>		
Tramadol HCl (par comprimé)	98,30 mg	95,00 mg – 105,00 mg (100,00 mg \pm 5.0 %)

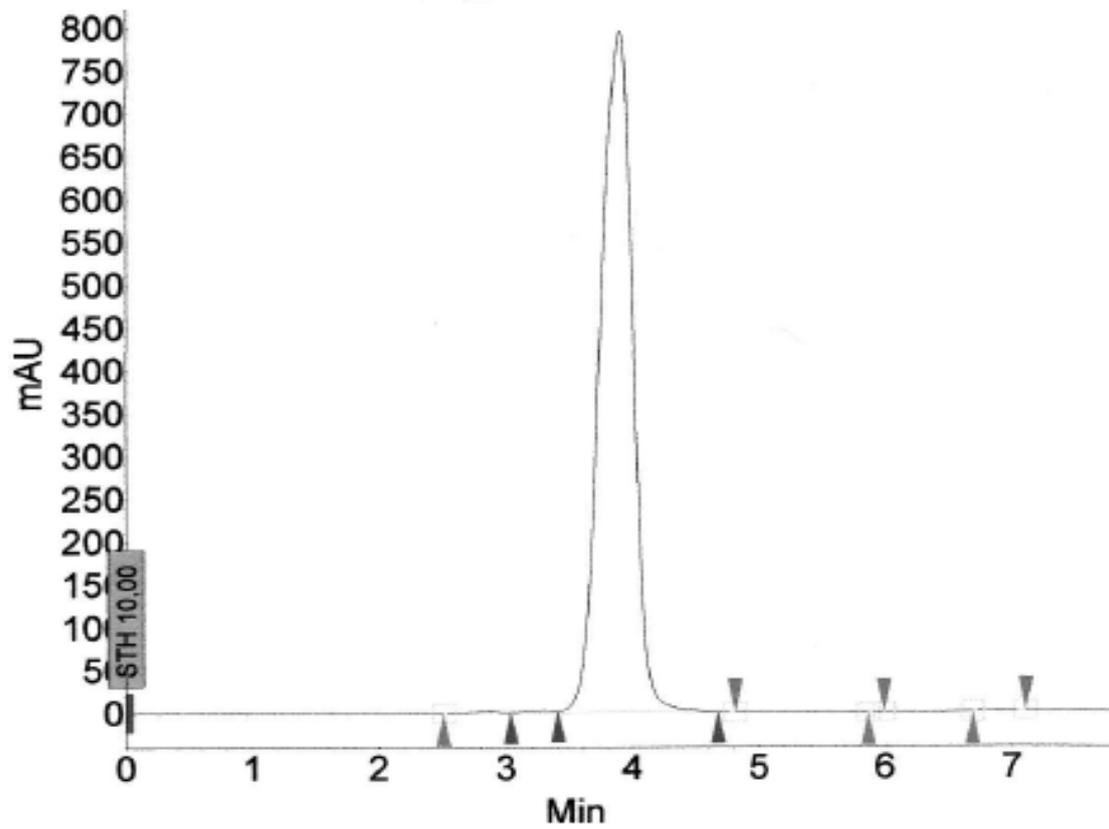


Figure 23 : Chromatogramme typique du dosage du tramadol HCl dans les comprimés.

IV.3.2. Résultats de contrôle du produit fini formulé à base de Galactomannane à 14%

- **Spécification du produit fini, comprimé de Tramadol LP 100 mg**

Tableau 29 : Résultats de contrôle du produit fini formulé à base de Galactomannane à 14%

ANALYSES EFFECTUEES	RESULTATS	NORMES
<u>CARACTERES</u>		
Aspect / Couleur	Conforme	Comprimés ronds, blancs, sécables de 12mm de diamètre et de 3,4 mm d'épaisseur.
<u>IDENTIFICATION</u>		
Tramadol HCl – par CLHP	Conforme	correspond au chromatogramme de référence
<u>ESSAIS</u>		
Masse moyenne (par comprimé)	489,00 mg	500,00 mg \pm 5,0 % (475,00 mg– 525,00 mg)
> 500.0 mg \pm 10.0 % (450.0 – 550.0 mg)	0	max. 2
> \pm 20.0 % (< 450,0 mg et > 550,0 mg)	0	0
Perte à la dessiccation	4%	\leq 4.0 %
Dureté	133 Newton	> 50 Newton
Friabilité	0,3%	\leq 0,5 %
Temps de désagrégation	10,5 min	\leq 15 min.
Dissolution du tramadol HCl (sur 6 comprimés)		
après 4 heures.	81%	Entre 17 et 27%
après 8 heures.	99%	Entre 35 et 55%
après 16 heures.	100%	> 75%
<u>DOSAGE</u>		
Tramadol HCl (par comprimé)	98,30 mg	95,00 mg – 105,00 mg (100,00 mg \pm 5.0 %)

IV.3.3. Résultats de contrôle du produit fini formulé à base de Galactomannane à 28%

- **Spécification du produit fini, comprimé de Tramadol LP 100 mg**

Tableau 30: Résultats de contrôle du produit fini formulé à base de Galactomannane à 28%

ANALYSES EFFECTUEES	RESULTATS	NORMES
<u>CARACTERES</u>		
Aspect / Couleur	Conforme	Comprimés ronds, blancs, sécables de 12mm de diamètre et de 3,4 mm d'épaisseur.
<u>IDENTIFICATION</u>		
Tramadol HCl – par CLHP	Conforme	correspond au chromatogramme de référence
<u>ESSAIS</u>		
Masse moyenne (par comprimé)	497,00 mg	500,00 mg \pm 5,0 % (475,00 mg– 525,00 mg)
> 500.0 mg \pm 10.0 % (450.0 – 550.0 mg)	0	max. 2
> \pm 20.0 % (< 450,0 mg et > 550,0 mg)	0	0
Perte à la dessiccation	3%	\leq 4.0 %
Dureté	134 Newton	> 50 Newton
Friabilité	0,4%	\leq 0,5 %
Temps de désagrégation	11,09 min	\leq 15 min.
Dissolution du tramadol HCl (sur 6 comprimés)		
après 4 heures.	37%	Entre 17 et 27%
après 8 heures.	95%	Entre 35 et 55%
après 16 heures.	100%	> 75%
<u>DOSAGE</u>		
Tramadol HCl (par comprimé)	98,30 mg	95,00 mg – 105,00 mg (100,00 mg \pm 5.0 %)

IV.4. Résultat des essais de dissolution

Selon la monographie de la pharmacopée des Etats-Unis [98], les temps cruciaux qui déterminent l'essai de dissolution du Tramadol à libération prolongée sont : 4, 8 et 16 heures. Néanmoins, dans notre essai nous avons procédé à un prélèvement toutes les heures, de la première à la seizième heure. Pour étayer nos résultats nous avons comparés les essais de dissolution obtenues avec nos différentes formulations et une spécialité du commerce Contramal LP.

● Présentation du Contramal LP

Comprimé du commerce : CONTRAMAL LP 100 mg, comprimé à libération prolongée

Nom et adresse du fabricant : Laboratoires Grünenthal, 100-102 rue de Villiers. 92309 Levallois-Perret CEDEX.

Pour un comprimé fini pesant 600,00 mg contenant :

Principe actif : Tramadol Chlorhydrate ;

Excipient : Hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté, talc, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171), propylèneglycol.

Pour rappel, les conditions dans lesquels le test de dissolution a été effectué sont comme suit :

Nous avons opéré selon la méthode de l'appareil à panier tournant, sur 6 comprimés.

Vitesse du panier tournant : 100 tr / min

Bain d'eau thermostaté : température constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Milieu de dissolution : Sucs gastriques artificiels 0.1M et le volume des cuves est à 900ml.

● **Rappel des formules unitaires de fabrication des comprimés soumis à l'essai**

1/ Comprimé développé de Tramadol 100 mg à libération prolongée (TRAMADOL HPMC) Pour un comprimé fini pesant 500,00 mg

	un comprimé	%
Principe actif		
Tramadol	100,0 mg	20,0 %
Excipients		
Amidon de maïs pré-gélatinisé	250,00 mg	50,0 %
Hypromellose	140,00 mg	28,0 %
Magnésium stéarate	5,00 mg	1,0 %
Povidone K-30	5,00 mg	1,0 %
	500,00 mg	100,0 %

2/ Comprimé développé de **Tramadol 100 mg à libération prolongée (TRAMADOL GAL)** Pour un comprimé fini pesant 500,00 mg

	un comprimé	%
Principe actif		
Tramadol	100,0 mg	20,0 %
Excipients		
Amidon de maïs pré-gélatinisé	250,00 mg	50,0 %
Galactomannane	140,00 mg	28,0 %
Magnésium stéarate	5,00 mg	1,0 %
Povidone K-30	5,00 mg	1,0 %
	500,00 mg	100,0 %

IV.4.1. Résultat des essais de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base d'HPMC

Tableau 31 : Pourcentage moyen de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base de HPMC

1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h
3%	5%	9%	17%	26%	34,5%	48%	65%	70%	76%	79%	81%	84%	86%	89%	91%

IV.4.2. Résultat des essais de dissolution du tramadol dans le CONTRAMAL 100 mg LP

Tableau 32 : Pourcentage moyen de dissolution du tramadol dans le CONTRAMAL 100 mg LP

1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h
5%	8%	16%	29%	42,5%	60%	75%	83%	87%	90%	93%	95%	97,5%	99,5%	100%	100%

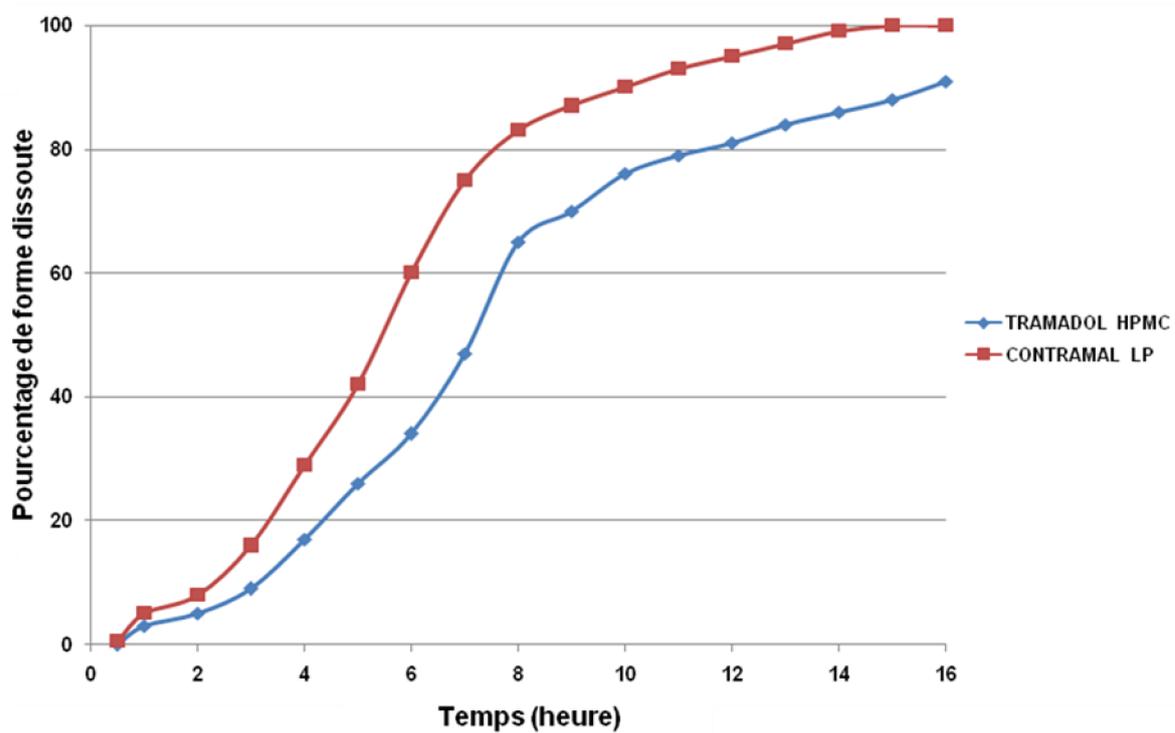


Figure 24 : Profil de dissolution du Tramadol à partir de la formule développée tramadol HPMC et une spécialité du commerce Contramal LP.

IV.4.3. Résultat des essais de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base de Galactomannane à 28%

Tableau 33 : Pourcentage moyen de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base de Galactomannane à 28%

1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h	13h
0%	12%	22%	37%	61%	83%	89%	95%	96%	98%	98%	100%	100%

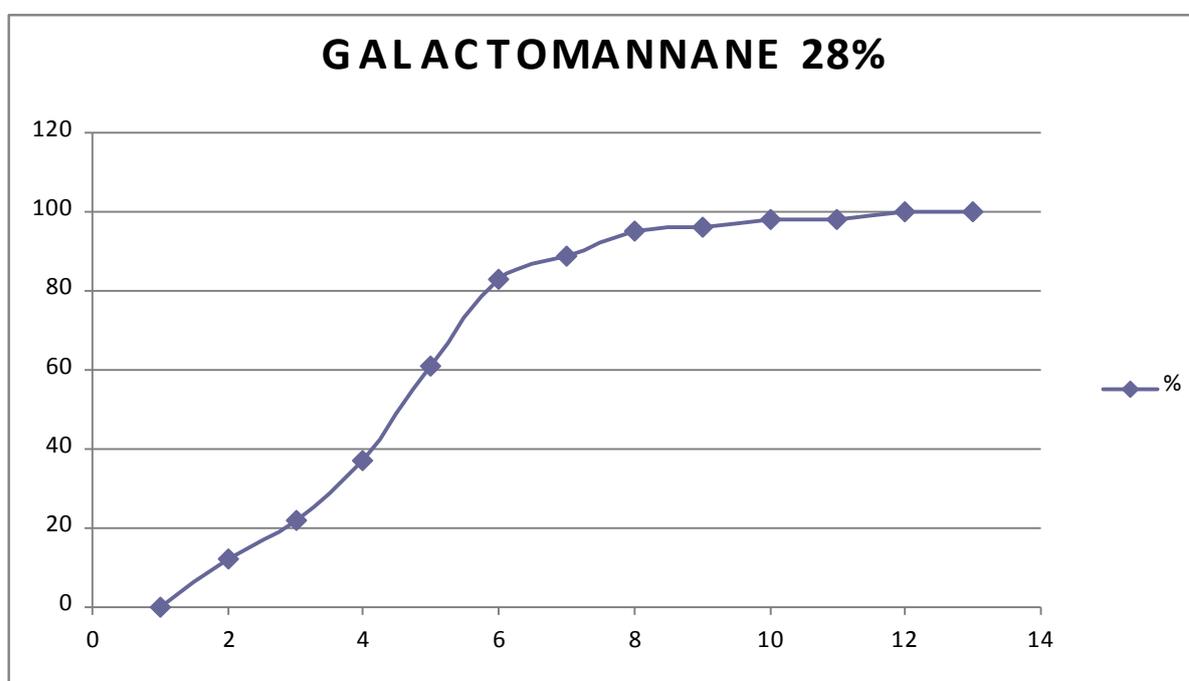


Figure 25 : Profil de dissolution du Tramadol à partir de la formule développée Tramadol-Galactomannane à 28%.

IV.4.4. Résultat des essais de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base de Galactomannane à 14%.

Tableau 34 : Pourcentage moyen de dissolution du tramadol dans la formulation développée à base de Galactomannane à 14%

1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h
15%	37%	66%	81%	92%	98%	98%	99%	100%	100%

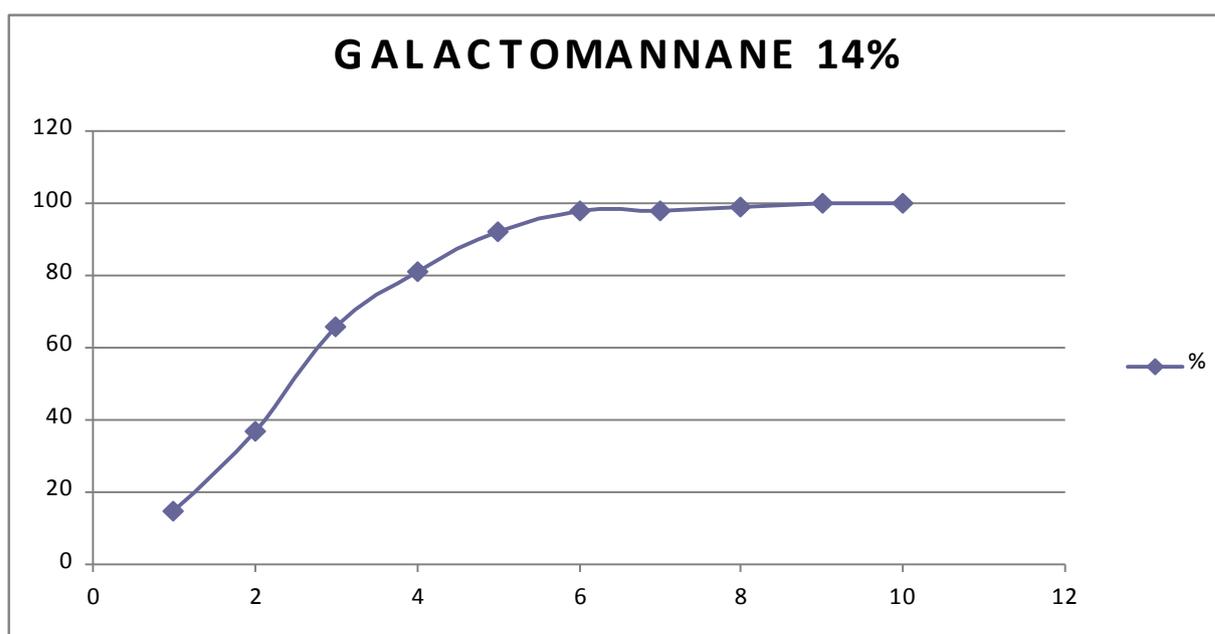


Figure 26 : Profil de dissolution du Tramadol à partir de la formule développée Tramadol-Galactomannane à 14%.

IV.5. Discussion des résultats obtenus à partir des essais de dissolution

En plus des tests physico-chimiques et pharmacotechniques décrits ci-dessus appliqué sur les comprimés que nous avons fabriqués à partir des différentes formulations développées avec le Tramadol. Nous avons étudié le test comparatif de la dissolution qui est un test décisif quant à la détermination de la qualité d'un produit pharmaceutique. Et donc, nous avons opté pour l'étude comparative des formulations développées avec le Tramadol par rapport à une formulation du commerce Contramal LP.

IV.5.1. Comparaison des profils de dissolution de Tramadol HPMC et Contramal LP

Une formulation à libération prolongée du Tramadol (PA) a été développée avec l'Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose (HPMC), un produit semi-synthétique qui permet la préparation de comprimés.

La formulation du commerce Contramal LP est une spécialité pharmaceutique dont l'agent prolongateur de libération est l'HPMC, elle est prise comme référence dans notre étude étant donné que sa fabrication a eu lieu dans des conditions optimales et que l'essai de dissolution confère des résultats les plus fiables possibles et un profil de dissolution idéal pour une libération prolongée de Tramadol.

L'HPMC est un agent gélifiant de haute viscosité assurant la libération prolongée du Tramadol, La rétention du PA est également favorisée par la formation d'une gangue gélatineuse épaisse.

L'imprégnation d'eau de la couche externe du comprimé conduit à la formation d'un gel d'HPMC autour du cœur du comprimé, ensuite vient la phase de solubilisation du principe actif dans la couche externe du gel et enfin la libération du principe actif dans le milieu environnant par diffusion.

La comparaison des profils de dissolution à partir des formulations développées par rapport à la formulation de référence permet d'apprécier l'effet des différentes combinaisons différentes d'excipients sur la vitesse de libération du Tramadol.

Comme nous pouvons le constater en observant la Figure 24. La libération du tramadol à partir du Tramadol HPMC s'est effectuée de façon lente au cours du temps, elle

s'est accélérée après 8 heures de test et la libération totale est atteinte au bout de 16h avec 91% de PA dissout.

En effet, durant l'essai de dissolution, le comprimé gonfle et commence à se dégrader lentement. A la fin de l'essai, des fragments de comprimés sont récupérés.

En revanche, La dissolution du tramadol à partir du Contramal LP est de 60% au bout de 6h contre 34,5% de tramadol dissout à partir de la formulation développée et la libération totale est atteinte au bout de 15h avec 100 % de PA dissout.

La libération du tramadol à partir du Contramal LP est plus régulière (de 6h à 15h : 60% à 100%) qu'avec la formulation développée (de 6h à 16h : 34,5% à 91%).

Le profil de dissolution du Tramadol à partir du Contramal LP représente un profil de référence, quant à l'efficacité de l'analgésie (concentrations analgésiques et le temps d'analgésie prolongé dans le temps).

La libération prolongée du principe actif à partir de la formulation développée s'explique par la couche gélifiée importante qui se forme par l'HPMC et l'amidon de maïs pré-gélatinisé qui possède des propriétés de gélification et de gonflement et qui se caractérise par une fonctionnalité multiple, apportant une efficacité liante et de bonnes propriétés de granulation en dispersion dans l'eau froide, tout en gardant ses propriétés désintégrant efficaces. Sa structure physique présente en outre une bonne compression, un bon écoulement ainsi que des propriétés autolubrifiantes qui permettent au formulateur de diminuer les niveaux de lubrifiants traditionnels comme le stéarate de magnésium.

D'autre part, la libération prolongée du Contramal LP s'explique par la combinaison d'excipients composés de l'HPMC et cellulose microcristalline possédant des fortes propriétés liantes et de formation de gel stable une fois dispersé dans l'eau.

IV.5.2. Comparaison des profils de dissolution de Tramadol GAL 14% et Contramal LP

Une formulation à libération prolongée du Tramadol (PA) a été développée avec le Galactomannane à une teneur de 14%, un produit naturel jouant le rôle d'un agent liant et viscosifiant dans la formulation des comprimés.

Comme nous pouvons le constater en observant la Figure 27. La libération du Tramadol à partir du Gal 14% s'est effectuée de façon très rapide, elle a atteint 81% au bout de 4h et la libération totale est atteinte au bout de 9h avec 100% de PA dissout.

La dissolution du Tramadol à partir du Contramal LP est de 60% au bout de 6h contre 98% de Tramadol dissout à partir de la formulation développée et la libération totale est atteinte au bout de 15h avec 100 % de PA dissout.

La comparaison du Tramadol Gal 14% par rapport à une spécialité du commerce Contramal LP dont l'agent prolongeant la libération est l'HPMC a permis de constater que la formulation de Tramadol avec le Gal à 14% est un mauvais candidat pour la libération prolongée du Tramadol.

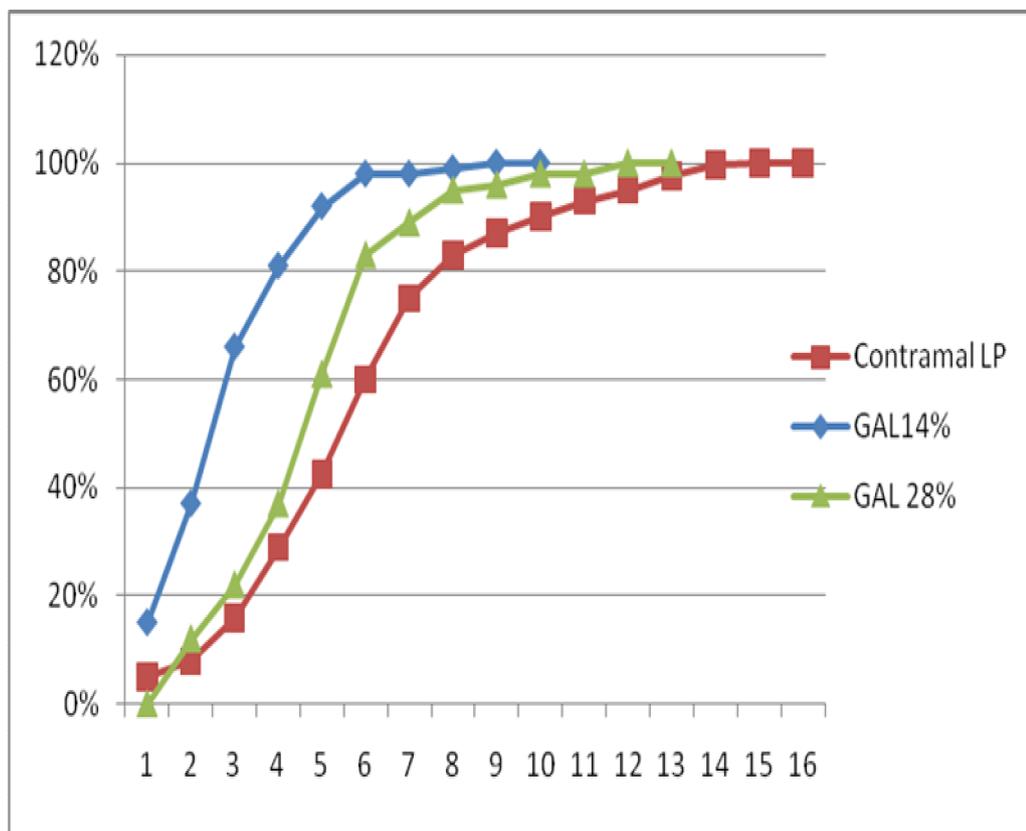


Figure 27 : comparaison des profils de dissolution du Tramadol Gal 14%, Gal 28% par rapport à Contramal LP.

IV.5.3. Comparaison des profils de dissolution de Tramadol GAL 28% et Contramal LP

La formulation à libération prolongée du Tramadol (PA) a été développée avec le Galactomannane à une teneur de 28%.

On constate en observant les courbes illustrant les profils de dissolution du Tramadol à partir des deux formulations (figure 27) que la dissolution du Tramadol à partir du Gal à 28% s'est effectuée de façon lente et prolongée au cours du temps, elle s'est accélérée après 6 heures de test avec 83% de PA dissout et la libération totale est atteinte au bout de 12h avec 100% de PA dissout.

Pour le Contramal LP, la dissolution s'est effectuée de façon régulière, à 8h, elle a atteint 83% de principe actif dissout contre 95% pour le Gal 28%.

La dissolution du tramadol est plus rapide avec le galactomannane qu'avec le Contramal : à 6 heures elle a dépassé 80% avec le GAL, mais a atteint 60% avec le Contramal. A partir de ce pourcentage, la libération à partir du Contramal est plus prolongée (de 6h à 13h : 60% à 97,5%) qu'avec le GAL (de 6h à 13h : 83% à 100% pour le Tramadol GAL développé) et donc le temps d'analgésie à partir du Contramal est plus rallongé.

On peut déduire d'après la comparaison du Tramadol GAL 28% par rapport au Contramal LP que la formulation développée avec le GAL 28% a donné de bons résultats de dissolution se rapportant à un profil de dissolution décrivant la libération prolongée du Tramadol.

IV.5.4. Comparaison des profils de dissolution de Tramadol GAL 14% et Tramadol Gal 28%

Une formulation à libération prolongée du Tramadol (PA) a été développée avec le Galactomannane, un produit naturel utilisé dans les comprimés comme agent liant, délitant et agent viscosifiant.

La comparaison des deux profils de dissolution du Tramadol à partir des deux formulations développées permet d'apprécier l'influence de la teneur en agents gélifiant qui est le galactomannane sur la vitesse de libération du Tramadol.

On constate en observant les courbes illustrant les profils de dissolution du tramadol à partir des deux formulation (figure 27) que la dissolution du tramadol à partir du Gal à 28% s'est effectuée de façon lente et prolongée au cours du temps, elle s'est accélérée après 6 heures de test avec 83% de PA dissout et la libération totale est atteinte au bout de 13h avec 100%.

La libération du tramadol est plus rapide à partir du Gal 14%, à 4 h, elle a dépassé 80%, mais n'a pas atteint 40% avec Gal à 28%.

On peut déduire alors que Gal à 28% assure un profil de libération prolongée plus intéressant. Cela s'explique par la formation d'une couche gélifiée externe qui permet le prolongement de la durée de libération du Tramadol et que l'épaisseur de cette couche gélifiée est proportionnelle à la teneur du Gal dans la formulation. Plus la teneur en agent viscosifiant qui est le Galactomannane est élevée, plus l'épaisseur de la couche gélifiée est grande et plus la libération du PA est prolongée.

Le fait que le Galactomannane ne se dissout pas dans l'estomac mais qu'il est dégradé par la flore microbienne du gros intestin est un bon privilège pour la libération du Tramadol qui continue à se prolonger jusqu'aux intestins.

IV.5.5. Comparaison des profils de dissolution de Tramadol Gal 28% et Tramadol HPMC

La comparaison des deux profils de dissolution du Tramadol à partir des deux formulations développées permet d'apprécier l'effet de l'HPMC ou le Galactomannane en tant qu'excipients prolongateurs de la libération des principes actifs sur la vitesse de libération du Tramadol.

On constate en observant les courbes illustrant les profils de libération du tramadol à partir des deux formulation (figure 28) que la libération du tramadol à partir du Gal à 28% s'est effectuée de façon rapide par rapport à l'HPMC, elle s'est accélérée après 6 heures de test avec 83% de PA dissout et la libération totale est atteinte au bout de 12h avec 100% de Tramadol dissout .

La dissolution du tramadol est plus lente avec l'HPMC : à 6 heures elle a atteint 34,5%, mais elle a dépassé 80% avec le GAL et la libération totale est atteinte au bout de 16h avec 91% de Tramadol dissout.

On peut déduire alors que la libération du Tramadol à partir de l'HPMC est plus lente qu'avec le Galactomannane, à partir du quel les concentrations analgésiques sont atteinte plus rapidement mais que le temps de libération à partir de l'HPMC est plus rallongée dans le temps assurant un temps d'analgésie pendant de bonnes heures, offrant ainsi un confort pour les patients.

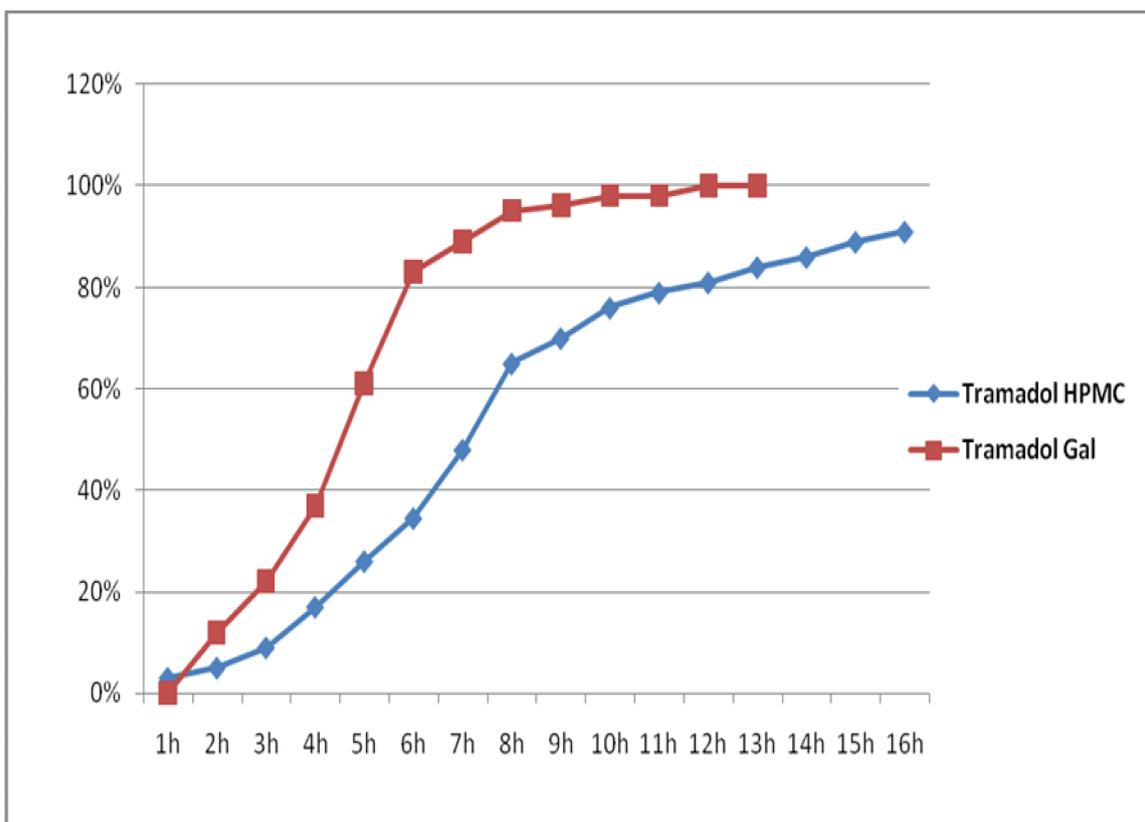


Figure 28 : comparaison des profils de dissolution du Tramadol HPMC par rapport à Tramadol Gal 28%.

IV.6. Discussion générale

La recherche d'excipients ayant les propriétés d'allonger le temps de libération des médicaments et donc de prolonger leur biodisponibilité dans l'organisme, est actuellement le souci majeur d'un grand nombre de laboratoires de recherche à travers le monde.

Un des challenges qui se présente aux concepteurs des produits pharmaceutiques et le contrôle de la libération de l'insuline et son utilisation par une voie entérale.

Nous avons expérimenté l'utilisation d'un produit naturel, la gomme guar dont le principal composé est le galactomannane, comme excipient prolongeant la libération de principes actifs.

Le principe actif que nous avons expérimenté est le tramadol, un puissant analgésique, mais également la cause de désagréments multiples dus aux pics de concentration qu'il peut atteindre dans le sang et qui peuvent devenir toxiques.

Les résultats que nous avons obtenus peuvent être considérés comme très encourageants, au vu des conditions expérimentales dans lesquelles ce travail a été fait.

Le galactomannane s'est avéré être une bonne alternative à l'hydroxy propyl methyl cellulose comme excipient retardant la dissolution du tramadol.

La dissolution du tramadol est plus rapide avec le galactomannane qu'avec l'HPMC : à 6 heures elle a dépassé 80% avec le GAL, mais n'a pas atteint 60% avec l'HPMC. A partir de ce pourcentage, la libération à partir du GAL est plus régulière (de 6h à 13h : 83% à 100%) qu'avec l'HPMC (de 6h à 13h : 34% à 84% pour le tramadol HPMC développé).

Si on se réfère à la cinétique du tramadol, le pic analgésique est atteint en 60 minutes et la durée d'action est de l'ordre de 6 heures.

On peut conclure donc qu'avec le GAL comme excipient prolongateur de la libération du tramadol, les concentrations analgésiques sont atteintes bien avant celles atteintes par l'HPMC. Le temps d'analgésie est par contre plus long avec l'HPMC qu'avec le GAL.

On peut constater alors qu'entre la prise de deux comprimés de Tramadol HPMC, les concentrations restent dans l'intervalle de la marge thérapeutique en maintenant les concentrations sériques constantes. Cependant, entre deux prises de Tramadol GAL et puisque l'arrivée au pic est plus rapide, il y a risque de cumul du Tramadol et donc le rapprochement vers une libération immédiate. Cela dit, l'intervalle de prises de comprimés de Tramadol GAL est plus court que celui du Tramadol HPMC.

L'arrivée au pic avec le Galactomannane plus rapidement qu'avec l'HPMC s'explique par le fait que la liaison Tramadol Galactomannane est une liaison physique qui se dissocie plus vite. Cette liaison est définie par un emprisonnement du Tramadol dans la gelée produite par le Galactomannane. Alors que la liaison forte du Tramadol- HPMC qui est une liaison chimique (liaison hydrogène) se dissout plus lentement, et donc permet une libération plus lente et plus prolongée dans le temps du Tramadol.

Conclusion générale

Cette étude nous a permis de mettre au point des formes orales à libération prolongée de Tramadol Chlorhydrate (Tramadol LP 100 mg comprimé) un puissant analgésique central.

L'utilisation du polymère naturel comme le Galactomannane et semi synthétique comme l'HPMC a permis de fabriquer des formes à libération prolongée qui devrait éviter les pics d'après consommation (diminuer les effets secondaires et indésirables) et étaler dans le temps l'efficacité de cette molécule (diminuer le nombre de prises quotidienne) .

Nous avons montré qu'avec l'utilisation de ces deux excipients, on a obtenu des profils pharmacocinétique adéquat à une libération prolongée (courbe étalée sur un intervalle de temps).

L'étude des cinétiques de dissolution obtenues avec les formes développées, permet de ranger le Galactomannane parmi les excipients assurant une libération prolongée du Tramadol.

L'étude comparative des différentes formulations développées avec une spécialité du commerce Contramal LP a fait ressortir les avantages du Galactomannane comme excipient prolongateur de la libération du Tramadol quant aux concentrations analgésiques atteintes bien avant celles atteintes par l'HPMC et donc agir sur la douleur précocement que l'HPMC et soulager ainsi les douleurs intenses des patients en leur assurant des concentration analgésiques maintenues dans le temps mais ce temps est moins court que celui de l'HPMC.

On peut conclure que l'incorporation des deux excipients dans une formulation à libération prolongée confère des résultats plus intéressants et donc fournir une meilleure efficacité. Chose qui a été prouvé avec un nombre de principes actifs.

Le Galactomannane étant un produit naturel, ayant une large application dans les industries alimentaires employé en tant qu'agent épaissement sous forme de gomme pour modifier la viscosité et la texture des aliments. Ainsi, le Galactomannane présente le caractère d'un excipient qui joue le rôle de liant et désintégrant dans les comprimés et comme agent viscosifiant avec la formation d'une couche gélifiée externe, il permet le

prolongement de la durée de libération des principes actifs. Cependant, la couche gélifiée n'est pas aussi épaisse que celle de l'HPMC.

Toutefois, avec les avantages que représente le Galactomannane étant un polysaccharide naturel, non-toxique, peu coûteux, biodégradable et librement disponible. Il peut occuper une place importante en technologie pharmaceutique, notamment dans les applications de libération prolongée des médicaments.

En conclusion, nous avons développé avec succès des formes pharmaceutiques capables de retenir le Tramadol tout en assurant une libération prolongée du principe actif, offrant ainsi d'excellentes perspectives.

Références bibliographiques

- [01] Felt O, Baeyens V, Zignani M, Buri P et Gurny R., 1999. Encyclopedia of controlled drug delivery. E. Mathiowitz ed., Wiley and sons, Inc., New York, 605-626.
- [02] Jonnathan Goole., 2008. Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles.
- [03] Blanchard., 1978. J.Gastrointestinal absorption. II. Formulation factors affecting bioavailability. Am. J. Pharm. 150, 132–151.
- [04] Serge Ferry., 2000. L'usage du médicament, Edition technique et documentation, 68-76.
- [05] James Swarbrick., 2007. Encyclopedia of pharmaceutical technology, third edition, Informa Healthcare USA, Inc. volume 1, 208-211.
- [06] Le Hir A., 2001. Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson.
- [07] Ludden, T.M., 1991. «Non-linear Pharmacokinetics», Clin Pharmacokinet, 429-446.
- [08] Maroni A. M.E., Zema L., Busetti C., Giordano F., Gazzaniga A., 2001. In vitro and in vivo evaluation of an oral system for time and/or site-specific drug delivery, J. Control. Release, 103-110.
- [09] Robinson.G.W.J.R., 2002. In: Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems, Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics, Ed.New York,501-528.
- [10] Pharmaco-médical.Org., 2007. Co-production de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, A.E.P. des Facultés de Médecine.
- [11] Shargel, L.; Yu, A.B.C., 1999. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 4th Ed.; McGraw-Hill Medical Publishing.
- [12] Richard A. Kendall and Abdul W. Basit.,2000. The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms, 39-41.

- [13] K., 2007. In: Biopharmacie et Biodisponibilité; Cours de Pharmacie Galénique et Biopharmacie, Université Libre de Bruxelles, p.66.
- [14] Robinson J.R.V.H. Lee V.H., 1987. In : Influence of Drug properties and routes of drug administration on the design of sustained and controlled release systems, Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 3-61
- [15] Dash A.K. et Cudworth II G.C., 1998. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 40: 1-12.
- [16] Danckwerts M. et Fassihi A., 1991. Implantable controlled release drug delivery systems: a review. Drug Development and Industrial Pharmacy 17: 1465-1502.
- [17] Judith Pommay et Héléne Bouvrais., 2006. Formulation, administration et libération des antidouleurs. Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes. 63-73.
- [18] Venkatraman S., Davar N., Chester A., Kleiner L., 2000. In : An overview of Controlled Release Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 431-463.
- [19] Raphael M. Ottenbrite.,2005.“Controlled-release Technology” in EPSE 2nd ed., Suppl. Vol., Virginia Commonwealth University. pp. 164–186.
- [20] Qiu Y., Zhang G., 2000. In: Research and development aspects of oral controlledrelease dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 465-504
- [21] Koch. H. P., 1991.Sci. Pharm. 59, 85.
- [22] Jantzen G.W., Robinson J.R., 2002. In: Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems, Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics, Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker, New York, 501-528.
- [23] Ritschel W. A., 1989. Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 1073.
- [24] Mayer, P. R., 1997.Control. Drug Delivery, 589.

- [25] Iskandar Moussa., 1998. Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amylose Réticulé: Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments. Thèse de doctorat, Université de Montréal.
- [26] Amsden and M. F. A. Goosen B. G., 1995. *AIChE J.* 41, 1972.
- [27] Langer R. et Peppas N.A., 1981. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials* 2: 201-214.
- [28] Venkatraman S., Davar N., Chester A., Kleiner L., 2000, In : An overview of Controlled Release Systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 431-463.
- [29] Hui H-W., Robinson J.R. Lee V.H., 1987, In : Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 373-432.
- [30] Welling P.G.; Dobrinska M.R., 1987, In: Dosing Consideration and Bioavailability Assessment of Controlled Drug Delivery Systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 253-291.
- [31] Hamdani J., Moës A.J., Amighi K., 2006. Development and in vitro evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization, *Int. J. Pharm.* 322, 96-103.
- [32] Cyril Désévaux., 2002. Thèse, Développement d'un implant solide biodégradable à base d'amidon réticulé à teneur élevée en amylose, pour la libération contrôlée d'un principe actif, 85-97.
- [33] Kiil S., Dam-Johansen K., 2003, Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements, *J. Control. Release* 90, 1-21.
- [34] Colombo P., Santi P., Bettini R., Brazel C.S., 2000, Drug Release from Swelling-Controlled Systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 183-209.

- [35] Dandelot M.P., 1990, Importance des lipases du tractus digestif sur la libération de substances incorporées dans les excipients glycéridiques. Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève en vue de l'obtention du grade de docteur en sciences pharmaceutiques.
- [36] Goole J., Vanderbist F., Amighi K., 2007. Development and evaluation of new multiple-unit levodopa sustained-release floating dosage forms, *Int. J. Pharm.* 334, 35-41.
- [37] Hamdani J., Moës A.J., Amighi K., 2002. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process, *Int. J. Pharm.* 245, 167-177.
- [38] Ingani H.M., Timmermans J., Moës A.J., 1987. Conception and in vivo investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit, *Int. J. Pharm.* 157-164.
- [39] Porter S.C., Hogan J.E., 1984. Tablet film-coating, *Pharm. Int.* 4, 122-127.
- [40] Schierholz J.M., 2001. Drug delivery devices to enhance performance and improve outcome. *Drug Delivery Systems & Sciences* 1: 52-56.
- [41] Dittgen M., Durrani M., et Lehmann K., 1997. Acrylic polymers. A review of pharmaceutical applications. *S.T.P. Pharma Sciences* 7: 403-437.
- [42] Gombotz W.R. et Pettit D.K., 1995. Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery. *Bioconjugate Chemistry* 6: 332-351.
- [43] Verma R.K., Krishna D.M., et Garg S., 2002. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* 79: 7-27.
- [44] Stevenson C.L., Theeuwes F., Wright J.C., 2000, In: *Osmotic Implantable Delivery Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 225-253.
- [45] Einmahl S., Capancioni S., Schwach-Abdellaoui K., Moeller M., Behar-Cohen F., et Gurny R., 2001. Therapeutic applications of viscous and injectable poly (ortho esters). *Advanced Drug Delivery Reviews* 53: 45-73.
- [46] Jagur-Grodzinski J., 1999. Biomedical application of functional polymers. *Reactive & Functional Polymers* 39: 99-138.

- [47] Langer R. et Peppas N.A., 1981. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials* 2: 201-214.
- [48] Peppas N.A., Little M.D., Huang Y., 2000. In: *Bioadhesive Controlled Release Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 255-266.
- [49] Singh N.B., Kim K.H., 2000. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, *J. Control. Release* 63, 235-259.
- [50] Langer R., 1990. New methods of drug delivery. *Science* 249: 1527-1533. Le Bail P., Morin F.G., et Marchessault R.H., 1999. Characterization of a crosslinked
- [51] Malgorzata Smola., 2008. Contribution à l'étude de la formulation et de l'analyse physicochimique de formulations pédiatriques microémulsionnées. Thèse de doctorat en Sciences Pharmaceutiques, université de Louis Pasteur.
- [52] Lobenberg et coll., 2000. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50, 3-12.
- [53] Baldrick.P., 2000. Pharmaceutical excipient development : the need for clinical guidance, *Regul.Toxicol. Pharmacol*, 32-210.
- [54] Shargel, L.; Yu, A.B.C., 1999. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4th Ed.; McGraw-Hill Medical Publishing, 208-226.
- [55] Palangio, M. et al., 2002. Extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or non-malignant pain, *J. Pain Symptom Manage.*, 23(5), 355.
- [56] Crowley. P, C. Martini., 2001. Drug – excipient interactions, *Pharmaceutical Techn. Europe*,26-34.
- [57] Dekar Souad., 2007. Influence de quelques principes actifs sur les propriétés physico-chimiques des glycérides hémissynthétiques ».thèse de Magister, université de Sétif.
- [58] Tsutsumi.Y et al., 1996. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1006- 1011.
- [59] Washington, N., Washington, C., and Wilson, C.G., 2001. *Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption*, 2nd ed., Taylor and Francis, London, 158.

- [60] Clarke, G.M., Newton, J.M., and Short, M.D., 1993. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density, *Int. J. Pharm.*, 114, 81.
- [61] Svan den Mooter, G., Maris, B., Samyn, C., Augustijns, P., and Kinget, R., 1997. Use of azo polymers for colon-specific drug delivery, *J. Pharm. Sci.*, 86, 1321–1327.
- [62] Angelova N. et Hunkeler D., 1999. Rationalizing the design of polymeric biomaterials. *Trends Biotechnol.* 17, 409-421.
- [63] Claude K.W.Friedli., 2002. *Chimie générale pour ingénieur*, presse polytechnique et universitaire romandes, 467- 486.
- [64] Ogura, T., Furuya, Y., and Matsuura, S., 1998. HPMC capsules — an alternative to gelatin, *Pharm. Technol. Eur.*, 10(11), 32.
- [65] Park, J.H., Ye, M.L., and Park, K., 2005. Biodegradable polymers for microencapsulation of drugs, *Molecules*, 10, 146–161.
- [66] Hunt, B.J. and James, M.I., 1993. *Polymer Characterisation*, Glasgow, London: Blackie Academic and Professional.
- [67] Doelker E., 1985. *Cinétique et mécanismes de la libération contrôlée à partir des systèmes polymériques*, Technique et Documentation (Lavoisier), Paris, 65-174.
- [68] Smith, D.M., Hua, D.W. and Earl, W.L., 1994. Characterization of porous solids. *MRS Bulletin*, 44-48.
- [69] Peppas NA. et Ségot-Chicq S., 1986. Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux IV. Systèmes à gonflement contrôlé, *S.T.P. Pharma*, 38-46.
- [70] Park K., Shalaby S.W. and Park H., 1993. *Biodegradable hydrogel for drug delivery*, Technomic publication, Pennsylvania, 1- 140.
- [71] Flory P.J. and Rehner J. Jr., Statistical mechanics of cross-linked polymer networks, fl.Swelling, *J. Chem. Phys.*, 521-526.
- [72] Melia CD., 1991. Hydrophilic matrix sustained release systems based on polysaccharide carriers, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 395-421.
- [73] Wade A. and Weller P.J., 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Second Edition, The Pharmaceutical Press, London.

- [74] Te Wierik G.H.P., Bergsma J., Arends-Scolte A.W., Boersma T., Eissens AC. and Lerk C.F., 1996. A new generation starch products as excipient in pharmaceutical tablets. starch products, Int. J. Pharm., 27-36.
- [75] Schulz W., Sklenar H., Hinrichs W. and Saenger W., 1993. The structure of the left-handed antiparallel amylose double helix: theoretical Studies, Biomaterials, 263-375.
- [76] Dumoulin Y., Clément P., Mateescu M.A. and Cartilier L., 1994. Cross-linked amylose as a bindeddisintegrant in compressed tablets. S.T.P. Pharma, 329-335.
- [77] Site internet: « www.Wikipédia.com », 2009. Initiation aux polymères, Sétif le 10/04/2010.
- [78] Lenaerts V., Dumoulin Y., Cartilier L. and Mateescu M., 1992. Cross-linked amylose tablets for controlled-release of drugs. Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 30-31.
- [79] Mullican WS et al, 2001. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codein/acetaminophen combination capsules for the management of chronic back pain : a comparative trial. Clinical therapeutics : 1429-1445.
- [80] Rhoda Lee C et al., 1993. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs, 313-340.
- [81] Raffa, RB., 2001. Pharmacology of oral combination analgesics : rational therapy for pain. J Clin Pharm Ther, 257-64.
- [82] Raffa RB et al. 1995. The mechanism(s) of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. Rev Contemp Pharmacother, 485-97.
- [83] Laboratoires Aventis. Résumé des Caractéristiques du Produit Ixprim®
- [84] Dareau Elodie., 2006. Modélisation de la dissolution d'une spécialité pharmaceutique stage de fin d'étude aux laboratoires Servier Industrie.
- [85] Robinson, G., Ross-Murphy, S.B., Morris, E.R., 1982. Viscosity-Molecular weight relationships, intrinsic chain flexibility and dynamic solution properties of guar Galactomannan" Carbohydrate research. 107, 17-32.
- [86] Wade, A. and Weller, P., 1994. Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London, UK).

- [87] Jenkins, D. et al., 1977. *Lancet* 2, 779–780.
- [88] Rudnic. E. M, C. T. Rhodes, J. F. Bavitz, and J. B. Schwartz., 1981. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 347-358.
- [89] Amin.M, M. 2. Iqbal, and N. A. Muzaffar., 1979. *J. Pharmacy*, 17-34.
- [90] Feinstein.W and A. J. Bartilucci., 1966. *J. Pharm. Sci.*, 332-334.
- [91] Elsabbagh. H. M, A. M. Sakr, and S. E. Abd-Elhadi., 1978. *Pharmazie*, 730-731.
- [92] Baveja, S.K., Rao, R.K.V., Arora, J., Mathur, N.K., Vinayak, V.K., 1991. Chemical investigations of some galactomannan gums as matrix tablets for sustained drug delivery. *Indian J. Chem*, 133–137.
- [93] Khullar, P., Khar, R., Agarwal, S.P., 1998. Evaluation of guar gum in the preparation of sustained-release matrix tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm*, 1095–1099.
- [94] Skinner, G.W. et al. 1997. *Pharm. Res*, 14.
- [95] Bayliss.C.E and A.P. Houston., 1986. Degradation of guar gum by faecal bacteria, *Appl. Environ. Microbiol*, 626–632.
- [96] Cartillier, L., 1987. Contribution à l'étude du mélange de poudres à principe actif cohésif et faiblement dosé.
- [97] Pharmacopée. Européenne. 4ème édition.
- [98] pharmacopée des Etats Unis.

1. Méthodes et réactifs utilisés dans la monographie

1.1 Méthodes utilisées dans la monographie

1.1.1 LIMPIDITE ET DEGRE D'OPALESCENCE DES LIQUIDES

Dans des tubes à essai identiques, de verre neutre, incolore et transparent, d'un diamètre intérieur de 15 mm à 25 mm et à fond plat, comparez le liquide à examiner et la suspension témoin préparée extemporanément et décrite ci-dessous, l'épaisseur de la couche étant de 40 mm. Cinq minutes après la préparation de la suspension témoin, examinez les liquides dans l'axe du tube sur fond noir en opérant à la lumière diffuse du jour.

La diffusion de la lumière doit être telle qu'elle permette de différencier facilement la suspension témoin I de l'eau R et la suspension témoin II de la suspension témoin I.

Un liquide est considéré comme limpide si sa limpidité correspond à celle de l'eau R ou du solvant utilisé dans les conditions opératoires indiquées ci-dessus ou si son opalescence n'est pas plus prononcée que celle de la suspension témoin I.

REACTIFS

Solution de sulfate d'hydrazine

Dissolvez 1,0 g de sulfate d'hydrazine R dans de l'eau R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Laissez reposer pendant 4 h à 6 h.

Solution d'hexaméthylènetétramine

Dans une fiole de 100 ml à bouchon rodé, dissolvez 2,5 g d'hexaméthylènetétramine R dans 25,0 ml d'eau R.

Suspension-mère d'opalescence

Prélevez 25,0 ml de solution de sulfate d'hydrazine. Introduisez-les dans la fiole contenant la solution d'hexaméthylènetétramine. Mélangez. Laissez reposer pendant 24 h. Cette suspension peut être conservée pendant 2 mois dans un récipient de verre à surface sans défaut. La suspension ne doit pas adhérer aux parois du récipient et doit être soigneusement mélangée avant l'emploi.

Etalon d'opalescence

Prélevez 15,0 ml de suspension-mère d'opalescence et complétez à 1000,0 ml avec de l'eau R. Cette suspension est préparée au moment de l'emploi et peut être conservée pendant 24 h au plus.

Suspensions témoins

Préparez les suspensions témoins d'après le tableau-1 ci-dessous. Mélangez et agitez avant l'emploi.

	I	II	III	IV
Etalon d'opalescence	5 ml	10 ml	30 ml	50 ml
Eau R	95 ml	90 ml	70 ml	50 ml

1.1.2 DEGRE DE COLORATION DES LIQUIDES

Pour apprécier le degré de coloration des liquides dans les teintes brun-jaune-rouge, utilisez l'un des 2 procédés ci-dessous, précisé dans la monographie.

Une solution est dite incolore si elle a l'aspect de l'eau R ou du solvant, ou si elle n'est pas plus colorée que la solution témoin B₉.

PROCEDE I

Dans des tubes à essai identiques, de verre neutre, incolore et transparent, d'un diamètre extérieur de 12 mm, comparez 2,0 ml du liquide à examiner à 2,0 ml d'eau R, de solvant ou de la solution témoin (voir tableaux des solutions témoins) prescrite dans la monographie. Appréciez les nuances à la lumière diffuse du jour par examen horizontal sur fond blanc.

PROCEDE II

Dans des tubes à essai identiques, de verre neutre, incolore et transparent, d'un diamètre intérieur de 15 mm à 25 mm et à fond plat, comparez le liquide à examiner à l'eau R, au solvant ou à la solution témoin (voir tableaux des solutions témoins) prescrite dans la monographie, l'épaisseur de la couche étant de 40 mm. Appréciez les nuances à la lumière diffuse du jour par examen dans l'axe du tube sur fond blanc.

REACTIFS

Solutions primaires

Solution jaune

Dissolvez 46 g de chlorure ferrique R dans 900 ml environ d'un mélange de 25 ml d'acide chlorhydrique R et de 975 ml d'eau R, puis complétez à 1000,0 ml avec le même mélange. Titrez et ajustez la solution à 45,0 mg de FeCl₃, 6H₂O par millilitre, par addition du même mélange acide. Conservez à l'abri de la lumière.

Titrage

Dans une fiole conique de 250 ml à bouchon rodé, introduisez 10,0 ml de la solution, 15 ml d'eau R, 5 ml d'acide chlorhydrique R et 4 g d'iodure de potassium R. Fermez la fiole, laissez reposer à l'obscurité pendant 15 min, puis ajoutez 100 ml d'eau R. Titrez l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1 M en présence de 0,5 ml de solution d'amidon R ajouté en fin de titrage.

1 ml de thiosulfate de sodium 0,1 M correspond à 27,03 mg de FeCl₃, 6H₂O.

Solution rouge

Dissolvez 60 g de chlorure de cobalt R dans 900 ml environ d'un mélange de 25 ml d'acide chlorhydrique R et de 975 ml d'eau R, puis complétez à 1000,0 ml avec le même mélange. Titrez et ajustez la solution à 59,5 mg de CoCl₂, 6H₂O par millilitre, par addition du même mélange acide.

Titration

Dans une fiole conique de 250 ml à bouchon rodé, introduisez 5,0 ml de la solution, 5 ml de solution diluée de peroxyde d'hydrogène R et 10 ml de solution d'hydroxyde de sodium R à 300 g/l. Faites bouillir doucement pendant 10 min, laissez refroidir, puis ajoutez 60 ml d'acide sulfurique dilué R et 2 g d'iodure de potassium R. Fermez la fiole et dissolvez le précipité en agitant doucement. Titrez l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1 M jusqu'à coloration rose, en présence de 0,5 ml de solution d'amidon R ajouté en fin de titrage.

1 ml de thiosulfate de sodium 0,1 M correspond à 23,79 mg de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Solution bleue

Dissolvez 63 g de sulfate de cuivre R dans 900 ml environ d'un mélange de 25 ml d'acide chlorhydrique R et de 975 ml d'eau R, puis complétez à 1000,0 ml avec le même mélange. Titrez et ajustez la solution à 62,4 mg de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ par millilitre, par addition du même mélange acide.

Titration

Dans une fiole conique de 250 ml à bouchon rodé, introduisez 10,0 ml de la solution, 50 ml d'eau R, 12 ml d'acide acétique dilué R et 3 g d'iodure de potassium R. Titrez l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1 M jusqu'à faible coloration brun clair en présence de 0,5 ml de solution d'amidon R ajouté en fin de titrage.

1 ml de thiosulfate de sodium 0,1 M correspond à 24,97 mg de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Solutions étalons

A partir des 3 solutions primaires, préparez 5 solutions étalons comme suit :

Tableau -1- Solutions témoins utilisées dans les procédés I et II

Solution étalon	Solution jaune	Solution rouge	Solution bleue	Acide chlorhydrique (10 g/l HCl)
B	3.0	3.0	2.4	1.6
JB	2.4	1.0	0.4	6.2
J	2.4	0.6	0	7.0
JV	9.6	0.2	0.2	0
R	1.0	2.0	0	7.0

A partir de ces 5 solutions étalons, préparez les solutions témoins suivantes (tableaux -2 à -6) :

Tableau -2 - Solutions témoins B

Solution témoin	Solution étalon B (ml)	Acide chlorhydrique (10 g/l HCl) (ml)
B ₁	75.0	25.0
B ₂	50.0	50.0
B ₃	37.5	62.5
B ₄	25.0	75.0
B ₅	12.5	87.5
B ₆	5.0	95.0
B ₇	2.5	97.5
B ₈	1.5	98.5
B ₉	1.0	99.0

Tableau -3 - Solutions témoins JB

Solution témoin	Solution étalon JB (ml)	Acide chlorhydrique (10 g/l HCl) (ml)
BY ₁	100.0	0.0
BY ₂	75.0	25.0
BY ₃	50.0	50.5
BY ₄	25.0	75.0
BY ₅	12.5	87.5
BY ₆	5.0	95.0
BY ₇	2.5	97.5

Tableau -4 - Solutions témoins J

Solution témoin	Solution étalon J (ml)	Acide chlorhydrique (10 g/l HCl) (ml)
Y ₁	100.0	0.0
Y ₂	75.0	25.0
Y ₃	50.0	50.5
Y ₄	25.0	75.0
Y ₅	12.5	87.5
Y ₆	5.0	95.0
Y ₇	2.5	97.5

Tableau-5 – Solutions témoins JV

Solution témoin	Solution étalon JV (ml)	Acide chlorhydrique (10 g/l HCl) (ml)
GY ₁	100.0	0.0
GY ₂	75.0	25.0
GY ₃	50.0	50.5
GY ₄	25.0	75.0
GY ₅	12.5	87.5
GY ₆	5.0	95.0
GY ₇	2.5	97.5

Tableau -6 - Solutions témoins R

Solution témoin	Solution étalon R (ml)	Acide chlorhydrique (10 g/l HCl) (ml)
R ₁	100.0	0.0
R ₂	75.0	25.0

R ₃	50.0	50.5
R ₄	25.0	75.0
R ₅	12.5	87.5
R ₆	5.0	95.0
R ₇	2.5	97.5

CONSERVATION

Pour le procédé I, les solutions témoins peuvent être conservées dans des tubes à essai scellés, de verre neutre, incolore et transparent, d'un diamètre extérieur de 12 mm, à l'abri de la lumière.

Pour le procédé II, préparez les solutions témoins immédiatement avant l'emploi, à partir des solutions étalons.

1.1.3 DETERMINATION POTENTIOMETRIQUE DU PH

Le pH est un nombre qui représente conventionnellement la concentration en ions hydrogène d'une solution aqueuse. Pour des raisons pratiques, sa définition est expérimentale. Le pH d'une solution à examiner s'exprime alors par rapport à celui d'une solution de référence (pH_s) suivant l'équation :

$$pH = pH_s - \left(E - \frac{E_s}{k} \right)$$

dans laquelle E est la tension, exprimée en volts, de la cellule renfermant la solution à examiner et E_s, la tension, exprimée en volts, de la cellule renfermant la solution de pH connu (pH_s).

Tableau -7 - Valeurs de k à différentes températures

Température °C	k
15	0.057 2
20	0.058 2
25	0.059 2
30	0.060 1
35	0.061 1

La détermination potentiométrique du pH est effectuée par mesure de la différence de potentiel entre 2 électrodes judicieusement choisies plongeant dans la solution à

examiner ; l'une de celles-ci est une électrode sensible aux ions hydrogène (le plus souvent, une électrode de verre) et l'autre une électrode de comparaison (par exemple, une électrode au calomel saturée).

APPAREIL

L'appareil de mesure est un voltmètre habituellement gradué en unités pH. Sa résistance d'entrée doit être au moins 100 fois supérieure à celle des électrodes utilisées et sa sensibilité doit être au minimum de 0,05 unité pH, soit au minimum 0,003 V.

MODE OPERATOIRE

Sauf avis contraire dans la monographie, effectuez toutes les mesures à la même température (20°C à 25°C). Le tableau-2 indique les valeurs de pH des quelques solutions tampons de référence préconisées pour l'étalonnage, en fonction de la température. Pour une éventuelle correction de température, il est recommandé de se conformer aux instructions du constructeur.

Calibrez l'appareil avec la solution tampon phtalate acide de potassium (étalon primaire) et une autre solution tampon de pH différent (de préférence une de celles figurant au tableau. Le pH d'une troisième solution tampon de pH intermédiaire lu sur l'échelle ne doit pas différer de plus de 0,05 unité pH de la valeur correspondant à cette solution. Plongez les électrodes dans la solution à examiner et effectuez la lecture dans les mêmes conditions que pour les solutions tampons.

En cas d'utilisation fréquente de l'appareil, effectuez le contrôle régulièrement. Dans le cas contraire, il est indispensable de l'effectuer avant chaque mesure.

Toutes les solutions à examiner et les solutions tampons de référence doivent être préparées au moyen d'eau exempte de dioxyde de carbone R.

Tableau -8 - Variation du pH des solutions tampons en fonction de la température

(1) Variation de pH pour une variation de 1°C

Température en °C	Tétraoxalate de potassium 0.05 M	Tartrate acide de potassium	Citrate mono-potassique 0.05 M	Phtalate acide de potassium 0.05 M	Phosphate monopotassique 0.025M + phosphate disodique 0.025M	Phosphate monopotassique 0.0087M + phosphate disodique 0.0303M	Tétraborate de disodium 0.01 M	Carbonate de sodium 0.025 M + bicarbonate de sodium 0.025 M
	$C_4H_3KO_8 \cdot 2H_2O$	$C_4H_5KO_6$	$C_6H_7KO_7$	$C_8H_5KO_4$	$KH_2PO_4 + Na_2HPO_4$	$KH_2PO_4 + Na_2HPO_4$	$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$	$Na_2CO_3 + NaHCO_3$
15	1.67		3.80	4.00	6.90	7.45	9.28	10.12
20	1.68		3.79	4.00	6.88	7.43	9.23	10.06
25	1.68	3.56	3.78	4.01	6.87	7.41	9.18	10.01
30	1.68	3.55	3.77	4.02	6.85	7.40	9.14	9.97
35	1.69	3.55	3.76	4.02	6.84	7.39	9.10	9.93
$\Delta pH^{(1)} / \Delta t$	+0.001	-0.0014	-0.0022	+0.0012	-0.0028	-0.0028	-0.0082	-0.0096

PREPARATION DES SOLUTIONS TAMPONS DE REFERENCE

Tétraoxalate de potassium 0,05 M

Dissolvez 12,61 g de $C_4H_3KO_8 \cdot 2H_2O$ dans de l'eau R et complétez à 1 000,0 ml avec le même solvant.

Tartrate acide de potassium saturé à 25°C

Agitez vigoureusement un excès de $C_4H_5KO_6$ avec de l'eau R à 25°C. Filtrez ou décantez. Préparation extemporanée.

Citrate monopotassique 0,05 M

Dissolvez 11,41 g de $C_6H_7KO_7$ dans de l'eau R et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant. Préparation extemporanée.

Phtalate acide de potassium 0,05 M

Dissolvez dans de l'eau R 10,13 g de $C_8H_5KO_4$, desséché au préalable à 110°C-135°C et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant.

Phosphate monopotassique 0,025 M + phosphate disodique 0,025 M

Dissolvez dans de l'eau R 3,39 g de KH_2PO_4 et 3,53 g de Na_2HPO_4 desséchés au préalable à 110°C-130°C pendant 2 h, puis complétez à 1000,0 ml avec le même solvant.

Phosphate monopotassique 0,0087 M + phosphate disodique 0,0303 M

Dissolvez dans de l'eau R 1,18 g de KH_2PO_4 et 4,30 g de Na_2HPO_4 desséchés au préalable à 110°C-130°C pendant 2 h, puis complétez à 1 000,0 ml avec le même solvant.

Tétraborate de disodium 0,01 M

Dissolvez 3,80 g de $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ dans de l'eau R et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant. Conservez à l'abri du dioxyde de carbone de l'air.

Carbonate de sodium 0,025 M + bicarbonate de sodium 0,025 M

Dissolvez 2,64 g de Na_2CO_3 et 2,09 g de $NaHCO_3$ dans de l'eau R, puis complétez à 1000,0 ml avec le même solvant.

1.1.4 POINT DE FUSION - METHODE AU TUBE CAPILLAIRE

Le point de fusion déterminé par la méthode au tube capillaire correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte passe à l'état liquide.

Si la monographie le prescrit, le même appareil et la même méthode seront utilisés dans la détermination d'autres facteurs tels que la formation du ménisque ou l'intervalle de fusion, qui caractérisent le comportement de fusion d'une substance.

APPAREILLAGE

L'appareillage est constitué par :

- un vase en verre approprié renfermant le liquide du bain (par exemple : eau, paraffine liquide ou huile de silicone) et un dispositif de chauffage approprié,
- un dispositif d'agitation mécanique convenable assurant une uniformité de la température du bain,
- un thermomètre adéquat gradué à intervalles ne dépassant pas 0,5°C muni d'une marque d'immersion. La gamme de températures visible du thermomètre n'est pas supérieure à 100°C,
- des tubes capillaires en verre à haute résistance thermique et exempt d'alcali, d'un diamètre intérieur de 0,9 mm à 1,1 mm, à paroi d'une épaisseur de 0,10 mm à 0,15 mm, scellés à une extrémité.

MODE OPERATOIRE

Sauf indication contraire, desséchez sous vide et sur gel de silice anhydre R pendant 24h, la substance finement pulvérisée. Dans un tube capillaire, introduisez-en une quantité suffisante pour former une colonne compacte d'une hauteur de 4 mm à 6 mm. Chauffez jusqu'à obtention d'une température d'environ 10°C inférieure au point de fusion présumé et réglez ensuite la vitesse de chauffage à environ 1°C par minute. Dès qu'une température de 5°C inférieure au point de fusion présumé est atteinte, introduisez correctement le tube capillaire dans l'appareil. Dans le cas du dispositif décrit ci-dessus, placez le tube capillaire de façon que son extrémité scellée se trouve à mi-hauteur du réservoir à mercure et que le repère d'immersion du thermomètre soit au niveau de la surface du liquide. Notez la température à laquelle la dernière particule passe à l'état liquide.

ETALONNAGE DE L'APPAREIL

L'appareil peut être étalonné en utilisant des substances de référence pour point de fusion telles que celles de l'Organisation Mondiale de la Santé ou d'autres substances appropriées.

1.1.5 SPECTROPHOTOMETRIE D'ABSORPTION DANS L'INFRAROUGE

Les spectrophotomètres infrarouges sont adaptés aux mesures du spectre dans la région de 4 000 cm⁻¹ à 670 cm⁻¹ (2,5 µm à 15 µm) ou éventuellement jusqu'à 200 cm⁻¹ (50 µm). Les spectrophotomètres à transformée de Fourier utilisent un rayonnement polychromatique. Ils effectuent le calcul du spectre dans le domaine de la fréquence à partir des données obtenues, par transformée de Fourier. Les spectrophotomètres munis d'un système optique susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région de mesure peuvent également être utilisés. Le spectre est généralement présenté en fonction de la transmittance, c'est-à-dire, le rapport de l'intensité du rayonnement transmise à celle du rayonnement incident.

L'absorbance (A) est définie comme étant le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance (T) :

$$A = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right)$$

$$T = I/I_0,$$

I_0 = intensité du rayonnement incident,

I = intensité du rayonnement transmis.

PREPARATION DE L'ECHANTILLON

Mesure par transmission ou par absorption. Préparez la substance en utilisant l'une des méthodes suivantes.

Liquides

Examinez un liquide sous la forme d'une pellicule maintenue entre 2 plaques (fenêtres) transparentes aux rayons infrarouges ou dans une cuve d'une longueur de parcours appropriée, également transparente aux rayons infrarouges.

Liquides ou solides préparés sous forme de solution

Préparez une solution dans un solvant approprié ; choisissez une concentration de solution et une longueur de parcours de cuve qui donnent un spectre satisfaisant. Généralement, de bons résultats sont obtenus avec des concentrations de 10 g/l à 100 g/l pour une longueur de parcours de 0,5 mm à 0,1 mm. L'absorption due au solvant doit être compensée par l'introduction dans le faisceau de référence d'une cuve semblable contenant le solvant utilisé.

Solides

Examinez un solide dispersé soit dans un liquide convenable (pâte), soit dans un solide (pastille d'halogénure). Lorsque la monographie l'indique, utilisez une pellicule de substance fondue entre 2 plaques transparentes aux rayons infrarouges.

(a) Pâte. Triturez une petite quantité de la substance à examiner avec un minimum de paraffine liquide R ou d'un autre liquide approprié ; 5 mg à 10 mg de substance à examiner suffisent généralement pour préparer une pâte adéquate. Comprimez la pâte entre 2 plaques transparentes aux rayons infrarouges.

(a)(b) Pastille. Triturez 1 mg à 2 mg de la substance à examiner avec 300 mg à 400 mg, sauf indication contraire, de bromure de potassium R ou de chlorure de potassium R finement pulvérisé et desséché. Ces quantités suffisent généralement pour préparer une pastille d'un diamètre de 13 mm et obtenir un spectre d'intensité satisfaisante. Broyez soigneusement le mélange, étendez-le uniformément dans une matrice spéciale et soumettez-le sous vide à une pression de 800 mPa environ ($8 \text{ t} \times \text{cm}^{-2}$). Plusieurs facteurs, par exemple un broyage insuffisant ou excessif, l'humidité ou d'autres impuretés dans le milieu de dispersion ou une pulvérisation insuffisante, peuvent provoquer la formation de pastilles imparfaites. Une pastille est rejetée lorsqu'un examen visuel révèle un manque d'uniformité dans la transparence ou lorsque la transmittance à 2000 cm^{-1} ($5 \mu\text{m}$) environ, en l'absence d'une bande d'absorption spécifique, est inférieure à 75 pour cent sans compensation.

Gaz

Utilisez une cellule transparente aux rayons infrarouges permettant l'examen de l'échantillon gazeux sur une longueur de parcours optique d'environ 100 mm. Après avoir éliminé l'air de la cellule, reliez celle-ci à l'aide d'un tube adducteur approprié au récipient contenant le gaz à examiner, ajustez le contenu de la cellule à une pression appropriée au moyen d'un robinet à boisseau ou d'une vanne à aiguille.

Si nécessaire, ajustez le contenu de la cellule à la pression atmosphérique en faisant appel à un gaz transparent aux rayons infrarouges (par exemple l'azote R ou l'argon R). En vue de pallier les interférences d'absorption dues à l'eau, au dioxyde de carbone ou à d'autres gaz atmosphériques, effectuez la mesure par référence à une cellule identique soit vide de tout gaz, soit remplie d'un gaz transparent aux rayons infrarouges.

Mesure par réflexion multiple. Dans certains cas précisés dans la monographie, préparez la substance en utilisant l'une des méthodes suivantes.

Solutions. Dissolvez la substance dans le solvant approprié et dans les conditions décrites dans la monographie; évaporez la solution sur une plaque de bromiodure de thallium ou d'une autre substance appropriée.

Solides

Déposez la substance en assurant un contact homogène sur une plaque de bromiodure de thallium ou d'une autre substance appropriée.

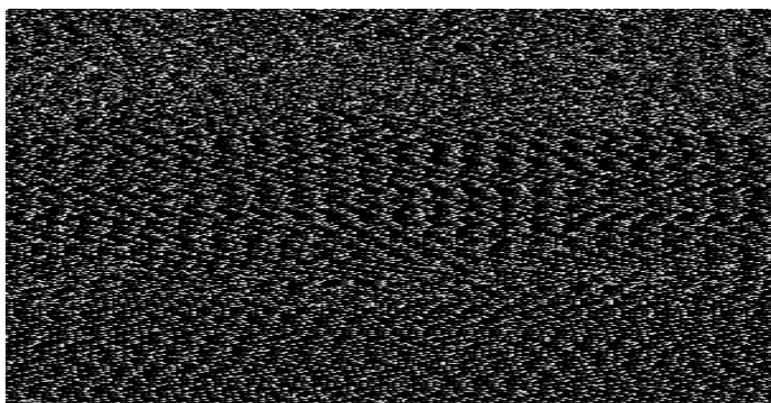
IDENTIFICATION AU MOYEN DE SUBSTANCES DE REFERENCE

Préparez la substance à examiner et la substance de référence de la même façon et enregistrez les spectres entre $4\ 000\text{ cm}^{-1}$ et 670 cm^{-1} ($2,5\ \mu\text{m}$ à $15\ \mu\text{m}$) dans les mêmes conditions opératoires. Les minimums de transmission (maximums d'absorption) du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en dimensions relatives à ceux du spectre obtenu avec la substance de référence (SCR).

Lorsque l'examen à l'état solide révèle des écarts dans la position des minimums de transmission (maximums d'absorption), traitez la substance à examiner et la substance de référence dans les mêmes conditions de façon qu'elles cristallisent ou se présentent sous la même forme, ou opérez comme prescrit dans la monographie, puis enregistrez les spectres.

IDENTIFICATION AU MOYEN DE SPECTRES DE REFERENCE

Contrôle du pouvoir de résolution. Enregistrez le spectre d'un film de polystyrène d'une épaisseur de 0,04 mm. La différence x (figure -1) entre le pourcentage de transmittance au maximum de transmission A à $2\ 870\text{ cm}^{-1}$ ($3,48\ \mu\text{m}$) et celui au minimum de transmission B à $2\ 849,5\text{ cm}^{-1}$ ($3,51\ \mu\text{m}$) doit être supérieure à 18. La différence y entre le pourcentage de transmittance au maximum de transmission C à $1\ 589\text{ cm}^{-1}$ ($6,29\ \mu\text{m}$) et celui au minimum de transmission D à $1\ 583\text{ cm}^{-1}$ ($6,32\ \mu\text{m}$) doit être supérieure à 12.



Nombre d'onde cm^{-1}

Figure -1 - Exemple d'un spectre de polystyrène utilisé pour contrôler le pouvoir de résolution.

Vérification de l'échelle des nombres d'onde

La vérification de l'échelle des nombres d'onde peut être effectuée à l'aide d'un film de polystyrène qui présente des minimums de transmission (maximums d'absorption) aux nombres d'onde (en cm^{-1}) indiqués dans le tableau -1.

Minimums de transmission (et tolérances admises) d'un film de polystyrène
3060.0 (± 1.5) cm^{-1}
2849.5 (± 1.5) cm^{-1}
1942.9 (± 1.5) cm^{-1}
1601.2 (± 1.0) cm^{-1}
1583.0 (± 1.0) cm^{-1}
1154.5 (± 1.0) cm^{-1}
1028.3 (± 1.0) cm^{-1}

Tableau -1 - Minimums de transmission (et tolérances admises) d'un film de polystyrène

MODE OPERATOIRE

Préparez la substance à examiner conformément aux directives accompagnant le spectre de référence et enregistrez le spectre de la substance à examiner dans les mêmes conditions opératoires que celles dans lesquelles le contrôle du pouvoir de résolution a été effectué. Sur le spectre de la substance à examiner, enregistrez les bandes du polystyrène à $2849,5 \text{ cm}^{-1}$ ($3,51 \mu\text{m}$), à $1601,2 \text{ cm}^{-1}$ ($6,25 \mu\text{m}$) et à $1028,3 \text{ cm}^{-1}$ ($9,72 \mu\text{m}$). Comparez les 2 spectres et les bandes du polystyrène indiqués ci-dessus. Par référence à la position des bandes du polystyrène, les positions des bandes significatives sur le spectre de la substance à examiner et le spectre de référence doivent correspondre sur l'échelle des nombres d'onde à 0,5 pour cent près. Les dimensions relatives des bandes doivent être concordantes sur les 2 spectres.

IMPURETES DANS LES GAZ

La recherche des impuretés par cette méthode nécessite l'utilisation d'une cellule transparente au rayonnement infrarouge permettant l'examen du gaz sur une longueur de parcours optique appropriée (par exemple 1 m à 20 m). Remplissez la cellule suivant le procédé indiqué à la rubrique «gaz». Procédez à la détection et à la détermination quantitative des impuretés en suivant les instructions données dans la monographie spécifique.

1.1.6 CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE

PRINCIPE

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériau approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre, de métal ou de plastique. Les solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avant le développement. La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions ou sur une combinaison de ces mécanismes et elle s'effectue par migration (développement) de solutés (solutions d'analytes) à travers la couche mince (phase stationnaire) dans un solvant ou un mélange de solvants approprié (phase mobile).

APPAREILLAGE

Plaques

La chromatographie s'effectue avec des plaques préfabriquées, conformes à la description figurant sous -Réactifs.

Préconditionnement des plaques

Il peut être nécessaire de laver les plaques avant la séparation. Cette opération peut être effectuée par migration d'un solvant approprié. Les plaques peuvent aussi être imprégnées par des procédés tels que le développement, l'immersion ou la pulvérisation. Au moment de leur utilisation, les plaques peuvent être activées si nécessaire, par chauffage à l'étuve à 100°C-105°C pendant 1 h.

Une cuve à chromatographie à fond plat ou à double bac, en matière transparente et inerte, de dimensions appropriées aux plaques utilisées et munie d'un couvercle assurant une fermeture étanche. Pour le développement horizontal, la cuve sera munie d'un bac pour la phase mobile et d'un dispositif permettant de guider la phase mobile vers la phase stationnaire.

Des micropipettes, microseringues, capillaires calibrés jetables ou tout autre dispositif adapté au dépôt correct des solutions.

Un dispositif de détection de fluorescence permettant de mesurer la fluorescence directe ou l'inhibition de fluorescence.

Des réactifs de visualisation permettant de détecter les taches séparées, par pulvérisation, exposition aux vapeurs ou immersion.

MODE OPERATOIRE

Procédé vertical

Tapissez les parois de la cuve à chromatographie avec du papier filtre. Versez dans la cuve à chromatographie une quantité de phase mobile suffisante par rapport au volume de la cuve pour obtenir, après imprégnation du papier filtre, une hauteur de liquide adaptée aux dimensions de la plaque. Pour la saturation de la cuve, replacez le couvercle et laissez reposer à 20°C-25°C pendant 1h. En l'absence d'indications spécifiques dans la monographie, la séparation s'effectue dans une cuve saturée.

Déposez le volume prescrit des solutions en portions suffisamment petites pour obtenir des bandes ou des taches circulaires placées à une distance appropriée du bord inférieur et des côtés de la plaque. Les dépôts sont placés à une distance minimale de 10 mm les uns des autres, sur une ligne parallèle au bord inférieur de la plaque.

Lorsque le solvant des solutions déposées est évaporé, déposez la plaque dans la cuve, placez-la en position aussi verticale que possible, les dépôts restant toujours au-dessus du niveau de la phase mobile. Refermez la cuve à chromatographie et maintenez-la à une température de 20°C-25°C, à l'abri de la lumière du soleil. Retirez la plaque lorsque la phase mobile a parcouru la distance prescrite. Séchez et procédez à la visualisation des chromatogrammes comme prescrit.

Dans le cas d'une chromatographie bidimensionnelle, séchez les plaques après le premier développement et effectuez un second développement dans une direction perpendiculaire à celle du premier développement.

Procédé horizontal

Déposez le volume prescrit des solutions en portions suffisamment petites pour obtenir des taches circulaires de 1 à 2 mm de diamètre, ou des bandes de 5 mm à 10 mm sur 1 mm à 2 mm, placées à une distance appropriée du bord inférieur et des côtés de la plaque. Les dépôts sont placés à une distance minimale de 5 mm les uns des autres, sur une ligne parallèle au bord inférieur de la plaque. Lorsque le solvant des solutions déposées est évaporé, ajoutez une quantité suffisante de phase mobile dans le bac de la cuve à l'aide d'une seringue ou d'une pipette, posez horizontalement la plaque dans la cuve et raccordez le dispositif permettant de guider la phase mobile conformément aux instructions du fabricant. Si la monographie le prescrit, développez les plaques en commençant simultanément par les deux extrémités. Fermez la cuve et maintenez la température à 20°C-25°C. Retirez la plaque lorsque la phase mobile a parcouru la distance indiquée dans la monographie. Séchez et procédez à la visualisation des chromatogrammes comme prescrit.

Dans le cas d'une chromatographie bidimensionnelle, séchez les plaques après le premier développement et effectuez un second développement dans une direction perpendiculaire à celle du premier développement.

ESTIMATION VISUELLE

Identification

Comparez visuellement la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin, en comparant la coloration, les dimensions et le facteur de rétention (R_f) respectifs des deux taches.

Le facteur de rétention (R_f) est défini comme étant le rapport de la distance entre le point de dépôt et le sommet de la tache d'une part et de celle parcourue par le front du solvant depuis le point de dépôt, d'autre part.

Vérification du pouvoir de séparation aux fins d'identification

Normalement, les résultats obtenus par l'essai de performance décrit sont suffisants. Dans des cas particuliers seulement, un critère de performance supplémentaire est prescrit par la monographie.

Essai des substances apparentées

Comparez visuellement la/les tache(s) secondaire(s) du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner soit aux taches correspondantes du chromatogramme obtenu avec la solution témoin contenant la/les impureté(s), soit à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin, préparée à partir d'une dilution de la solution à examiner.

Vérification du pouvoir de séparation. Les exigences relatives à la vérification du pouvoir de séparation sont prescrites dans les monographies spécifiques.

Vérification du pouvoir de détection

Le pouvoir de détection est considéré comme satisfaisant si la tache ou la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin la plus diluée est nettement visible.

MESURES QUANTITATIVES

Les exigences relatives à la résolution et à la séparation sont prescrites dans les monographies spécifiques.

Les substances répondant à l'exposition aux rayons UV-Vis séparées par chromatographie sur couche mince peuvent être directement déterminées sur une plaque à condition d'utiliser un appareillage approprié. Examinez la plaque en mesurant la réflectance ou la transmittance du faisceau incident, tout en déplaçant la plaque ou le dispositif de mesure. De la même manière la fluorescence peut être mesurée à l'aide d'un système optique approprié. Les substances contenant des radionucléides peuvent être quantifiées de trois manières différentes : soit directement, en déplaçant la plaque ou un compteur approprié l'un par rapport à l'autre (voir « préparations radiopharmaceutiques »), en découpant les plaques en bandes, puis en mesurant la radioactivité sur chacune des bandes à l'aide d'un compteur approprié ou encore en grattant la phase stationnaire, en la dissolvant dans un mélange pour scintillation adéquat et en mesurant la radioactivité à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

APPAREILLAGE

L'appareillage permettant la mesure directe sur la plaque comporte :

- un dispositif pour le positionnement exact et la reproduction précise du volume de substance déposée sur la plaque,
- un dispositif mécanique permettant de déplacer la plaque ou le dispositif de mesure autour de l'axe des x ou de l'axe des y,
- un enregistreur et un intégrateur approprié ou un ordinateur,
- pour les substances répondant à une exposition aux rayons UV-Vis : un photomètre avec une source de lumière, un système optique capable de générer une lumière monochromatique et une cellule photoélectrique de sensibilité adéquate sont

utilisés pour mesurer la réflectance ou la transmittance. De plus, lors d'une mesure de fluorescence, un filtre monochromatique pour sélectionner une région spectrale spécifique de la lumière émise est nécessaire.

– pour les substances contenant des radionucléides : un compteur adéquat pour la mesure de la radioactivité. L'intervalle de linéarité du compteur doit être vérifié.

MODE OPERATOIRE

Préparez la solution de la substance à examiner (solution à examiner) selon les indications données dans la monographie et, si nécessaire, préparez les solutions témoins de la substance à déterminer en utilisant le même solvant que dans la solution à examiner. Déposez le même volume de chaque solution sur la plaque et développez.

Substances répondant à une exposition aux rayons UV-Vis. Préparez et déposez pas moins de trois solutions témoins de la substance à examiner, dont les concentrations encadrent la valeur attendue dans la solution à examiner (environ 80, 100 et 120 pour cent). Pulvériser le réactif prescrit, si nécessaire, puis enregistrez la réflectance, la transmittance ou la fluorescence des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et les solutions témoins. A l'aide des résultats obtenus, déterminez la quantité de substance dans la solution à examiner.

Substances contenant des radionucléides. Préparez et déposez une solution à examiner contenant environ 100 pour cent de la valeur attendue. Déterminez la radioactivité en fonction de la longueur du parcours et notez la radioactivité dans chaque pic en résultant, sous forme de pourcentage de la quantité de radioactivité totale.

Sauf indication contraire, les résultats de la détermination ne sont pas valables si la résolution (R_s) entre les différents pics mesurés dans le chromatogramme est inférieure à 1,0.

La **résolution** (R_s) est calculée à l'aide de l'expression :

$$R_s = \frac{1,18(z_b - z_a)}{b_{0,5a} + b_{0,5b}}$$

$$z_b > z_a$$

z_b , z_a distances le long de la ligne de base entre le point de dépôt de l'échantillon et les perpendiculaires abaissées à partir des maximums des deux pics adjacents, en millimètres,

$b_{0,5a}$, $b_{0,5b}$ largeur des pics à mi-hauteur, en millimètres.

Si l'essai limite des impuretés est effectué par photométrie, le rapport signal/bruit (S/N) est un paramètre important pour la détermination de la limite de détection.

Le **rapport signal/bruit** (S/N) est calculé à l'aide de l'expression :

$$\frac{S}{N} = \frac{2H}{h}$$

H = H = hauteur du pic correspondant au composé en question dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin prescrite, mesurée à partir du maximum du pic jusqu'à la base du signal observé sur une distance égale à 20 fois la largeur à mi-hauteur,

h = h = amplitude maximale du bruit du fond dans un chromatogramme obtenu après dépôt d'un blanc et observée sur une distance égale à 20 fois la largeur à mi-hauteur du pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin prescrite et à équidistance du point où se trouverait ce pic.

1.1.7 CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE

La chromatographie liquide est un procédé de séparation où la phase mobile est un liquide et où la phase stationnaire, contenue dans une colonne, est constituée par un solide de fine granulométrie ou par un solide imprégné d'un liquide ou par un solide sur lequel des groupes organiques ont été greffés.

La chromatographie liquide est fondée sur des phénomènes d'adsorption, de partage, d'échange d'ions ou d'exclusion.

APPAREILLAGE

Il est constitué généralement par un système de pompage, un injecteur (seringue ou vanne d'injection), une colonne à chromatographie, un détecteur et un enregistreur. La phase mobile, délivrée à partir d'un ou de plusieurs réservoirs, circule généralement sous l'effet d'une pression à travers la colonne à un débit constant et passe à travers le détecteur.

La température de la colonne à chromatographie est maintenue constante. La composition de la phase mobile prescrite peut, soit rester constante pendant toute la durée de la chromatographie (élution isocratique), soit varier selon un programme défini (gradient d'élution).

Le système de détection utilisé doit permettre de déterminer les quantités de substances présentes dans l'effluent. Il est basé le plus souvent sur la spectrophotométrie d'absorption ; la réfractométrie différentielle, la fluorimétrie, la combustion et des méthodes électrochimiques sont également utilisées.

MODE OPERATOIRE

Conditionnez la colonne avec la phase mobile indiquée. Préparez la solution de la substance à examiner et la ou les solutions témoins prescrites. Les solutions doivent être exemptes de particules solides. A l'aide des solutions témoins, procédez aux réglages appropriés de l'appareil et déterminez les quantités à injecter pour obtenir une réponse satisfaisante. Vérifiez la répétabilité des réponses en effectuant de nouvelles injections et, le cas échéant, déterminez le nombre de plateaux théoriques.

Injectez les solutions et enregistrez les chromatogrammes qui en résultent. Vérifiez la répétabilité des réponses en effectuant de nouvelles injections. Déterminez la surface des pics ou, si le facteur de symétrie calculé comme indiqué ci-dessous est compris entre 0,80 et 1,20, les hauteurs des pics correspondant aux composants à déterminer. Lorsqu'on fait appel à un gradient d'élution, déterminez la surface des pics. Lorsqu'un étalon interne est utilisé, vérifiez qu'aucun pic de la substance à examiner n'est masqué par celui de l'étalon interne.

A partir des valeurs obtenues, calculez le taux du ou des composants à déterminer. Dans certains cas, calculez le pourcentage d'un ou de plusieurs constituants de la substance à examiner en déterminant la surface du ou des pics correspondants par rapport à la surface totale de tous les pics, à l'exclusion des pics correspondant aux solvants ou aux réactifs utilisés (procédé dit « de normalisation »). L'emploi d'un amplificateur à large échelle et d'un intégrateur automatique est alors souhaitable.

Le facteur de symétrie d'un pic peut être calculé à partir de l'expression :

$$\frac{b_{0,05}}{2A}$$

largeur du pic au vingtième de sa hauteur,

0,05

distance entre la perpendiculaire abaissée du maximum du pic et le bord d'entrée au vingtième de sa hauteur.

Les résultats de la détermination ne sont valables que si la résolution entre les pics mesurés sur le chromatogramme est supérieure à 1,0, sauf indication contraire.

La résolution (R_s) peut être calculée à l'aide de la formule suivante :

$$R_s = \frac{1,18(t_{Rb} - t_{Ra})}{b_{0,5a} + b_{0,5b}} \quad ; t_{Rb} > t_{Ra}$$

t_{Rb} et t_{Ra} désignent respectivement les distances, en millimètres, sur la ligne de base entre le point d'injection et les perpendiculaires abaissées des maximums de deux pics contigus,

$b_{0,5a}$ et $b_{0,5b}$ désignent les largeurs des pics à mi-hauteur, en millimètres.

Le nombre de plateaux théoriques (n) peut être calculé à partir des données obtenues dans des conditions isocratiques à l'aide de la formule suivante :

$$n = 5,54 \left(\frac{t_R}{b_{0,5}} \right)^2$$

t_R distance, en millimètres, sur la ligne de base entre le point d'injection et une perpendiculaire abaissée du maximum du pic étudié,

largeur, en millimètres, du pic à mi-hauteur.

0,5

Le coefficient de distribution massique D_m (ou facteur de capacité) est défini comme suit :

$$D_m = \frac{\text{quantité de substance dissoute dans la phase stationnaire}}{\text{quantité de substance dissoute dans la phase mobile}} = K \times \frac{V_s}{V_m}$$

coefficient de distribution à l'équilibre,

volume de la phase stationnaire,

s

volume de la phase mobile.

m

Le coefficient de distribution massique d'un composant peut être déterminé à partir du chromatogramme à l'aide de l'expression :

$$D_m = \frac{t_R - t_{R'}}{t_{R'}}$$

R distance, en millimètres, sur la ligne de base entre le point d'injection et une perpendiculaire abaissée du maximum du pic correspondant au composé étudié,

R' distance, en millimètres, sur la ligne de base entre le point d'injection et une perpendiculaire abaissée du maximum du pic correspondant à un composé non retenu.

Le rapport signal/bruit (S/N) est calculé à l'aide de l'équation :

$$S / N = \frac{2H}{h_n}$$

hauteur du pic correspondant au composé concerné dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin prescrite,

n valeur absolue de la fluctuation la plus grande du bruit de fond par rapport à la ligne de base dans un chromatogramme obtenu avec une injection à blanc, observée sur une distance égale à 20 fois la largeur à mi-hauteur du pic dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin prescrite et située de part et

d'autre de l'endroit où ce pic serait observé.

1.1.8 CENDRES SULFURIQUES

Chauffez au rouge un creuset de silice ou de platine pendant 30 min. Laissez refroidir dans un dessiccateur, puis pesez. Dans le creuset, introduisez la substance à examiner et ajoutez 2 ml d'acide sulfurique dilué R. Chauffez au bain-marie, puis prudemment sur une flamme nue, en élevant progressivement la température jusqu'à 600°C environ. Continuez l'incinération jusqu'à disparition des particules noires. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes d'acide sulfurique dilué R, puis chauffez et incinérez comme précédemment. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes de solution de carbonate d'ammonium R, évaporez le liquide et incinérez prudemment. Laissez refroidir et pesez. Recommencez l'incinération par période de 15 min jusqu'à masse constante.

1.1.9 DOSAGE DE L'EAU

SEMI-MICRODOSAGE

L'appareil est constitué par une fiole de titrage de 60 ml environ, munie de 2 électrodes de platine, d'un tube d'admission pour l'azote, d'un bouchon s'adaptant à l'extrémité d'une burette et d'un tube d'admission d'air protégé par un agent de dessiccation. La prise d'essai est introduite par un tube latéral muni d'un bouchon rodé. Pendant le titrage, l'agitation est assurée à l'aide d'un agitateur magnétique ou par barbotage d'azote sec.

Le terme de la réaction est déterminé par ampérométrie. Un circuit approprié constitué par un potentiomètre de 2000 Ω environ relié à une pile de 1,5 V permet d'appliquer un potentiel variable. Ce potentiel est ajusté de façon à laisser passer un courant initial faible par les électrodes de platine connectées en série à un microampèremètre. L'aiguille du microampèremètre dévie à chaque addition de réactif, puis revient immédiatement à sa position initiale. Le terme de la réaction est indiqué par une déviation persistant pendant 30 s au moins.

Utilisez le réactif iodosulfureux R après en avoir déterminé l'équivalent en eau. Les solutions et réactifs utilisés doivent être maintenus anhydres et préservés de l'humidité atmosphérique pendant le dosage ou une quelconque manipulation. Le réactif iodosulfureux R est conservé à l'abri de la lumière, de préférence dans une bouteille munie d'une burette automatique.

Des réactifs iodosulfureux, commercialement disponibles, ont une composition qui diffère souvent de celle du réactif iodosulfureux R par le remplacement de la pyridine par divers composés basiques. L'emploi de ces réactifs doit être précédé d'une validation permettant, dans chaque cas envisagé, de vérifier la stœchiométrie et l'absence d'incompatibilité entre la substance étudiée et le réactif.

Sauf indication contraire, utilisez le procédé A.

PROCEDE A

Dans la fiole de titrage, introduisez 20 ml environ de méthanol anhydre R ou le solvant prescrit dans la monographie. Ajoutez le réactif iodosulfureux R jusqu'à virage ampérométrique. Introduisez rapidement dans la fiole la prise d'essai, agitez pendant 1 min, puis titrez par le réactif iodosulfureux R jusqu'à virage ampérométrique.

PROCEDE B

Dans la fiole de titrage, introduisez 10 ml environ de méthanol anhydre R ou le solvant prescrit dans la monographie. Ajoutez le réactif iodosulfureux R jusqu'à virage ampérométrique. Introduisez rapidement dans la fiole la prise d'essai de la substance dans un état de division convenable, puis un volume, exactement mesuré, de réactif iodosulfureux R suffisant pour avoir un excès de 1 ml environ, ou utilisez le volume prescrit dans la monographie. Laissez reposer la fiole bouchée à l'abri de la lumière pendant 1 min ou pendant le temps prescrit dans la monographie, en agitant de temps à autre. Titrez l'excès de réactif iodosulfureux R par le méthanol anhydre R, ou par un autre solvant prescrit dans la monographie, additionné d'une quantité d'eau R connue voisine de 2,5 g/l, jusqu'à retour au courant initial faible.

1.2 REACTIFS

Acétone

C_3H_6O ; (Mr 58,08)

Liquide limpide, volatil, incolore, miscible à l'eau, à l'alcool et à l'éther; les vapeurs sont inflammables.

L'acétone est la propan-2-one.

Acétonitrile

C_2H_3N ; (Mr 41,05) ; [75-05-8] / Cyanure de méthyle ; Ethanenitrile.

Liquide limpide, incolore, miscible à l'eau, à l'acétone, à l'éther et au méthanol.

d_{20}^{20} : voisine de 0,78.

n_D^{20} : voisin de 1,344.

Une solution d'acétonitrile à 100 g/l est neutre au papier tournesol.

Intervalle de distillation (2.2.11). 95 pour cent au minimum distille de 80°C à 82°C.

L'acétonitrile utilisé en spectrophotométrie satisfait en plus à l'essai suivant :

Transmittance minimale (2.2.25): 98 pour cent de 255 nm à 420 nm, l'eau R étant utilisée comme liquide de compensation.

Acétonitrile pour chromatographie

L'acétonitrile utilisé en chromatographie satisfait en plus aux essais suivants:

Transmittance minimale (2.2.25): 98 pour cent à partir de 240 n l'eau R étant utilisée comme liquide de compensation.

Pureté minimale (2.2.28): 99,8 pour cent.

Amidon soluble

[9005-84-9] Poudre blanche.

Préparez une solution à 20 g/l dans l'eau R chaude.

La solution est tout au plus légèrement opalescente et reste fluide après refroidissement.

Amidon (Solution d')

Triturez 1,0 g d'amidon soluble R avec 5 ml d'eau R et versez, en agitant continuellement, dans 100 ml d'eau R bouillante à laquelle ont été ajoutés 10 mg d'iodure mercurique R.

Effectuez l'essai de sensibilité avant chaque emploi du réactif.

Essai de sensibilité. A un mélange de 1 ml de solution d'amidon et de 20 ml d'eau R, ajoutez 50 mg environ d'iodure de potassium R et 0,05 ml de solution d'iode R1. La solution est bleue.

Ammoniaque concentrée

Ammoniaque (solution concentrée d')

NH_3 ; (Mr 17,03)

Liquide limpide, incolore, très caustique, miscible à l'eau et à l'alcool.

La solution concentrée d'ammoniaque contient au minimum 25,0 pour cent m/m et au maximum 30,0 pour cent m/m d'ammoniac.

Ammonium (acétate d')

$\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_2$; (Mr 77,1) ; [631-61-8]

Cristaux incolores, très déliquescents, très solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Conservation en récipient étanche.

Ammonium (carbonate d')

[506-87-6] ; Mélange en proportions variables de bicarbonate d'ammonium (NH_4HCO_3 ; Mr 79,1) et de carbamate d'ammonium ($\text{NH}_2\text{COONH}_4$; Mr 78,1).

Masses blanches, translucides, lentement solubles dans 4 parties d'eau environ. L'eau bouillante décompose le carbonate d'ammonium.

Le carbonate d'ammonium libère au minimum 30 pour cent m/m de NH_3 (Mr 17,03).

Dosage. Dissolvez 2,00 g de carbonate d'ammonium dans 25 ml d'eau R. Ajoutez lentement 50,0 ml d'acide chlorhydrique 1 M et titrez par l'hydroxyde de sodium 1 M en présence de 0,1 ml de solution de méthylorange R.

1 ml d'acide chlorhydrique 1 M correspond à 17,03 mg de NH_3 .

Conservation à une température inférieure à 20°C.

Solution de carbonate d'ammonium

Solution à 158 g/l.

Ammonium (thiocyanate d')

NH_4SCN ; (Mr 76,1) ; [1762-95-4]

Cristaux incolores, déliquescents, très solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool.

Conservation en récipient étanche.

Ammonium (thiocyanate d') 0,1 M

Dissolvez 7,612 g de thiocyanate d'ammonium R dans de l'eau R et complétez à 1 000,0 ml avec le même solvant.

Argent (nitrate d')

AgNO₃ ; (Mr 169,9)

Poudre cristalline blanche ou cristaux transparents incolores, très solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool.

Le nitrate d'argent contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent de AgNO₃.

Argent (nitrate d') 0,1 M

Dissolvez 17,0 g de nitrate d'argent R dans de l'eau R et complétez à 1 000,0 ml avec le même solvant.

Détermination du titre. Dissolvez 0,100 g de chlorure de sodium RV dans 30 ml d'eau R. Titrez par la solution de nitrate d'argent et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 ml de nitrate d'argent 0,1 M correspond à 5,844 mg de NaCl.

Chlorhydrique (acide) concentré

HCl ; (Mr 36,46) ; [7647-01-0]

Liquide limpide et incolore, fumant à l'air, miscible à l'eau. La densité relative est voisine de 1,18.

L'acide chlorhydrique concentré contient au minimum 35,0 pour cent m/m et au maximum 39,0 pour cent m/m de HCl.

La densité relative est voisine de 1,18.

Cuivre (Sulfate de)

CuSO₄, 5H₂O ; [7758-99-8]

Sulfate de cuivre pentahydraté.

Poudre bleue, ou cristaux bleu foncé, lentement efflorescents, très solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

Dioxane

C₄H₈O₂ ; (Mr 88,1) ; [123-91-1] / 1,4-Dioxane

Liquide limpide incolore, miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques.

d_{20}^{20} : voisine de 1,03.

Point de solidification: 9°C à 11°C.

Eau: maximum 0,5 pour cent.

Ne jamais distiller si le dioxane ne satisfait pas à l'essai des peroxydes.

Peroxydes. Dans une éprouvette à bouchon rodé d'une capacité de 12 ml et d'un diamètre de 1,5 cm environ, introduisez 8 ml de solution amidonnée d'iodure de potassium R. Remplissez entièrement avec le dioxane à examiner, agitez fortement et abandonnez à l'abri de la lumière pendant 30 min. Il ne se développe aucune coloration.

Le dioxane utilisé pour la scintillation liquide doit être d'un degré analytique approprié.

Eau exempte de dioxyde de carbone

[7732-18-5]

Faites bouillir de l'eau R pendant quelques minutes, laissez refroidir à l'abri de l'air et conservez dans les mêmes conditions.

Eau purifiée

H₂O ; (Mr 18,02)

Liquide limpide, incolore, inodore et insipide.

L'eau purifiée est une eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

CH₂O₂ ; (Mr 46,03) ; [64-18-6]

Contient au minimum 98,0 pour cent m/m de CH₂O₂.

Liquide incolore, corrosif, miscible à l'eau et à l'alcool.

d_{20}^{20} : voisine de 1,22.

Hydrazine (Sulfate d')

H₆N₂O₄S ; [10034-93-2]

Cristaux incolores, assez solubles dans l'eau froide, solubles dans l'eau chaude à 50°C, facilement solubles dans l'eau bouillante, pratiquement insolubles dans l'alcool.

Arsenic : 1,0 g satisfait à l'essai limite A de l'arsenic (1 ppm).

Cendres sulfuriques : Maximum 0,1 pour cent.

Hydrogène (Solution concentrée de peroxyde d')

Hydrogène (Peroxyde d') solution à 30 %

La solution de peroxyde d'hydrogène à 30 pour cent contient au minimum 29,0 pour cent m/m et au maximum 31,0 pour cent m/m de H₂O₂ (Mr 34,01). Un volume de cette solution correspond à 110 fois environ son volume d'oxygène. Elle peut être additionnée d'un stabilisant approprié.

Liquide incolore, limpide.

Hydrogène (Peroxyde d') solution à 3 pour cent

La solution de peroxyde d'hydrogène à 3 pour cent contient au minimum 2,5 pour cent m/m et au maximum 3,5 pour cent m/m de H₂O₂ (Mr 34,01). Un volume de cette solution correspond à 10 fois environ son volume d'oxygène. Elle peut être additionnée d'un stabilisant approprié. Elle est liquide, incolore et limpide.

Iodosulfureux (Réactif)

L'appareil, qui doit être sec et fermé pendant la préparation, se compose d'un ballon rond, à 3 tubulures, de 3000 - 4000 ml muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un tube à dessiccation. Mélangez 700 ml de pyridine anhydre R avec 700 ml d'éther monométhyle de l'éthylèneglycol R; ajoutez en agitant 220 g d'iode R finement

pulvérisé et séché au préalable sur du pentoxyde de diphosphore R; continuez d'agiter jusqu'à complète dissolution (30 min environ). Refroidissez à -10°C et introduisez en agitant, aussi rapidement que possible, 190 g de dioxyde de soufre R liquide. La température ne doit pas dépasser 30°C . Refroidissez.

Titre de la solution: dans une fiole de titrage, ajoutez 20 ml environ de méthanol anhydre R et procédez au dosage de l'eau en titrant par le réactif iodosulfureux jusqu'au point de fin de titrage. Introduisez dans la solution, sous une forme appropriée, la quantité adéquate d'eau R et effectuez à nouveau la détermination de l'eau. Calculez l'équivalent en eau en milligrammes par millilitre de réactif iodosulfureux.

Equivalent minimal d'emploi: 1 ml de réactif iodosulfureux doit correspondre à 3,5 mg de H_2O .

Etablissez le titre du réactif au moment de l'emploi en opérant à l'abri de l'humidité.

Conservation en récipient sec.

Magnésium

Mg ; [7439-95-4]

Ruban, tournures, fil ayant l'éclat de l'argent, ou poudre grise.

Mercurique (Chlorure) HgCl_2

Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores ou blancs, ou masses cristallines lourdes, solubles dans l'eau, dans l'éther et dans le glycérol, facilement solubles dans l'alcool.

Le chlorure mercurique contient au minimum 99,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent de HgCl_2 , calculé par rapport à la substance desséchée.

Méthanol

CH_4O ; (Mr 32,04) ; [67-56-1]

Liquide limpide et incolore, inflammable, miscible à l'eau et à l'alcool.

$$d_{20}^{20} : 0,791 \text{ à } 0,793.$$

Eb: 64°C à 65°C .

Méthanol anhydre

Traitez 1 000 ml de méthanol R par 5 g de magnésium R. Amorcez, si nécessaire, la réaction par addition de 0,1 ml de solution de chlorure mercurique R. Lorsque le dégagement de gaz a cessé, distillez et recueillez le distillat dans un récipient sec, à l'abri de l'humidité.

Eau : maximum 0,3 g/l.

Méthyléthylcétone

$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$; (Mr 72,1) ; [78-93-3] / Ethylméthylcétone / 2-Butanone

Liquide limpide et incolore, inflammable, très soluble dans l'eau, miscible à l'alcool et à l'éther.

d_{20}^{20} : voisine de 0,81.

Eb : 79°C à 80°C.

Nitrique (acide)

HNO₃ ; (Mr 63,0) ; [7697-37-2].

Contient au minimum 63,0 pour cent m/m et au maximum 70,0 pour cent m/m de HNO₃.

Solution limpide, pratiquement incolore, miscible à l'eau.

d_{20}^{20} : 1,384 à 1,416. Une solution à 10 g/l, fortement acide, donne la réaction des nitrates.

Nitrique (acide) 1 M

Dissolvez 96,6 g d'[acide nitrique R](#) dans de l'[eau R](#) et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant.

Détermination du titre. Dissolvez 1,000 g de [carbonate de sodium RV](#) dans 50 ml d'[eau R](#). Ajoutez 0,1 ml de [solution de méthylorange R](#) et titrez par l'acide nitrique jusqu'à début du virage au jaune-rouge. Chauffez à ébullition pendant 2 min. La solution devient jaune. Refroidissez et titrez jusqu'à coloration jaune-rouge.

1 ml d'[acide nitrique 1 M](#) correspond à 53,00 mg de Na₂CO₃.

Potassium (Bromure de)KBr

Le bromure de potassium contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent de KBr, calculé par rapport à la substance desséchée.

Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau et dans le glycérol, peu solubles dans l'alcool.

Le bromure de potassium utilisé pour la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge satisfait également à l'essai suivant :

Une pastille de 2 mm d'épaisseur préparée à partir de la substance préalablement desséchée à 250°C pendant 1 h, présente un seuil pratiquement linéaire dans l'intervalle de 4000-620 cm⁻¹. Elle ne présente aucun maximum dont l'absorbance est supérieure à 0,02 au-dessus du seuil, à l'exception de ceux dus à l'eau à 3440 cm⁻¹ et à 1630 cm⁻¹.

Potassium (Chlorure de) KCl

Le chlorure de potassium contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent de KCl, calculé par rapport à la substance desséchée.

Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'éthanol.

Le chlorure de potassium utilisé pour la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge satisfait également à l'essai suivant :

Une pastille de 2 mm d'épaisseur préparée à partir de la substance préalablement desséchée à 250°C pendant 1 h, présente un seuil pratiquement linéaire dans l'intervalle de 4000-620 cm⁻¹. Elle ne présente aucun maximum dont l'absorbance est supérieure à 0,02 au-dessus du seuil, à l'exception de ceux dus à l'eau à 3440 cm⁻¹ et à 1630 cm⁻¹.

Potassium (Iodure de)KI

Poudre blanche ou cristaux incolores, très solubles dans l'eau, facilement solubles dans le glycérol, solubles dans l'alcool.

L'iodure de potassium contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent de KI, calculé par rapport à la substance desséchée.

Sodium (hydroxyde de) 1 M

Dissolvez 42 g d'hydroxyde de sodium R dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 1 000,0 ml avec le même solvant.

Détermination du titre. Titrez 20,0 ml de la solution d'hydroxyde de sodium par l'acide chlorhydrique 1 M en présence de l'indicateur prévu pour le dosage dans lequel l'hydroxyde de sodium 1 M est utilisé.

S'il est prescrit d'employer des solutions exemptes de carbonate, préparez-les comme suit : dissolvez de l'hydroxyde de sodium R à une concentration de 400 g/l à 600 g/l dans de l'eau R et laissez reposer. Prélevez le liquide limpide surnageant en évitant l'introduction de dioxyde de carbone. Diluez avec de l'eau exempte de dioxyde de carbone R jusqu'à la molarité voulue. La solution satisfait à l'essai suivant : titrez 20,0 ml d'acide chlorhydrique de même molarité par la solution d'hydroxyde de sodium, en présence de 0,5 ml de solution de phénolphthaléine R. Ajoutez au moment du virage la quantité d'acide nécessaire pour faire disparaître la coloration rose, puis ramenez la solution à 20 ml par ébullition. Ajoutez pendant l'ébullition la quantité d'acide nécessaire pour faire disparaître la coloration rose qui ne réapparaît pas pendant une ébullition prolongée. Le volume d'acide utilisé n'est pas supérieur à 0,1 ml.

1 ml d'hydroxyde de sodium 1 M correspond à 49,04 mg de H₂SO₄.

Sulfurique (acide)

H₂SO₄ ; (Mr 98,1) ; [7664-93-9]

Contient au minimum 95,0 pour cent m/m et au maximum 97,0 pour cent m/m de H₂SO₄.

Liquide caustique, incolore, de consistance huileuse, très hygroscopique, miscible à l'eau et à l'alcool, avec un fort échauffement

d_{20}^{20} : 1,834 à 1,837.

La solution à 10 g/l, fortement acide, donne les réactions des sulfates.

Aspect de la substance. L'acide sulfurique est limpide et incolore.

Sulfurique dilué (Acide)

Contient 98 g/l de H₂SO₄.

A 60 ml d'eau R, ajoutez 5,5 ml d'acide sulfurique R. Laissez refroidir et complétez à 100 ml avec le même solvant.

Dosage. Dans une fiole à bouchon rodé contenant 30 ml d'eau R, introduisez 10,0 ml d'acide sulfurique dilué. Titrez par l'hydroxyde de sodium 1 M en présence de 0,1 ml de solution de rouge de méthyle R.

1 ml d'hydroxyde de sodium 1 M correspond à 49,04 mg de H₂SO₄.

: المواد المساعدة مثل البلمرات تستعمل لإنتاج الأدوية المتميزة بالتحريز الممدد لعنصرها الفعال. يستعمل مبدأ التحريز الممدد للتقليل من مقدار الأخذة اليومية للدواء، وكذا تنظيم و إبقاء نسبة من العنصر الفعال تسير في الدم على مدى كل اليوم و بالتالي التموين بفعالية أفضل. الهدف من هذه الدراسة هو إنتاج صيغ متميزة بالتحريز الممدد لعنصرها الفعال و المتعلقة بمسكن للألام فعال "تخمادول كلور هيدرات"، فلهذا تم استعمال اثنان من البلمرات المحبة للماء "الهيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز " " لتشكيل وتطوير أقراص على التخمادول بكمية 100 .

خصائص الانتفاخ و التجميد المتعلقة بهذه المواد المساعدة تمكن من التمديد في تحريز التخمادول عبر طبقة مجمدة و المتكونة بعد تشبعه ، سمك هذه الطبقة متناسب مع لزوجة الجمد و المتعلقة بكمية فاعل تمديد التحريز. نتائج المتحصل عليها من خلال تجارب التذويب المطبقة على الأقراص المنتجة بالقالاقتومان و بمقارنتها مع تلك المنتجة بالهيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز، يمكن أن نستنتج بأن استعمال القالاقتومان كمادة مساعدة للتحريز الممدد لتخمادول ينتج عنه الوصول المسبق إلى التركيز المسكن للألام قبل الصيغة المستعملة بالهيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز، لكن ه ه الأخيرة تمدد أكثر لوقت اللازم ، ذلك ما يخول لنا القول بان القالاقتومان له إمكانيات عالية فيما يخص الدور الذي يلعبه في التحريز الممدد لتخمادول و خاصة كونه مادة طبيعية تنتمي إلى عائلة متعدد السكريات و بالتالي غير سام، غير باهظ ، قابل للتفسخ و وفرته كبيرة. التحريز الممدد- - البلمر متعدد السكريات- تخمادول كلور هيدرات- الهيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز- - تجارب التذويب.

Résumé: Des excipients comme les polymères sont utilisées pour formuler des spécialités pharmaceutiques présentant des cinétiques de libération prolongée du principe actif.

Ce principe de libération est utilisé pour diminuer la fréquence des prises quotidiennes, réguler et maintenir un taux circulant dans le sang de principe actif tout au long de la journée et donc de fournir une meilleure efficacité.

Le but du présent travail a été de concevoir des formulations à libération prolongée d'un puissant analgésique centrale, Chlorhydrate de Tramadol.

Pour cela, deux polymères hydrophiles ont été utilisés pour le développement de comprimés de Tramadol LP à 100mg, l'Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) et Galactomannane.

Les propriétés de gonflement et gélification de ces excipients permettent de prolonger la libération du Tramadol à travers la couche gélifiée formée après hydratation. L'épaisseur de cette couche est proportionnelle à la viscosité du gel qui est relative à la teneur en agent prolongateur de libération.

D'après les résultats des tests de dissolution du Galactomannane comparés à ceux obtenus avec l'HPMC, on a constaté qu'avec le GAL comme excipient prolongateur de la libération du tramadol, les concentrations analgésiques sont atteintes bien avant celles atteintes par l'HPMC mais le temps d'analgésie est par contre plus long avec l'HPMC qu'avec le GAL. Cela nous permet de penser que le Galactomannane s'avère être une bonne alternative pour l'HPMC étant donné que le Galactomannane est un polysaccharide naturels et donc non-toxique, peu coûteux, biodégradable et librement disponible.

Mots clés: libération prolongée, excipient, polymère polysaccharidique, tramadol chlorhydrate, l'hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), Galactomannane, test de dissolution.

Abstract: Excipients like polymers are used to formulate medical products presenting the kinetics of release prolonged of the active ingredient.

This principle of release is used to decrease the frequency of the daily catches, to control and maintain a rate circulating in the blood of active ingredient throughout the day and thus to provide a better effectiveness.

The goal of this work was to conceive formulations with release prolonged of a powerful analgesic power station, Chlorhydrate of Tramadol.

For that, two absorbent polymers were used for the development of compressed of Tramadol LP to 100mg, Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) and Galactomannane.

The properties of gelling agent and swelling of these excipients make it possible to prolong the release of Tramadol through the gelled layer formed after hydration. The thickness of this layer is proportional to the viscosity of the gel which relates to the content of agent extension cable of release.

According to the results of the tests of dissolution of Galactomannane compared with those obtained with the HPMC, one noted that with the GAL as excipient extension cable of the release of the tramadol, the concentrations analgesics are reached well before those reached by the HPMC but the time of analgesia is on the other hand longer with the HPMC than with the GAL. That enables us to think than Galactomannane proves to be a good alternative for the HPMC since Galactomannane is a polysaccharide natural and thus not-poison, inexpensive, biodegradable and freely available.

Key words: prolonged release, excipient, polymer polysaccharidic, tramadol hydrochlorate, the hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), Galactomannane, test of dissolution.