

République algérienne démocratique et populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
Université a. Mira de Bejaia



Faculté de Technologie  
Département de Génie des procédés

## Mémoire EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE Master

Domaine : Science et Technologie Filière : Génie des Procédés  
Spécialité : Génie Pharmaceutique

Présenté par

**BELKADI Youcef & ALLAL Syfal**

*Thème*

**Etude et modélisation de la dissolution du diclofénac de sodium**

Soutenue le 06/07/2022

Devant le jury composé de :

| Nom et Prénom               | Grade |                      |               |
|-----------------------------|-------|----------------------|---------------|
| Mr. AZZOUG Moufok           | MCA   | Université de Bejaia | Président     |
| Mr. HAMMOU Tewfik           | MAA   | Université de Bejaia | Examineur     |
| Mr. FATMI Sofiane           | MCA   | Université de Bejaia | Encadrant     |
| Mr.BENSLIMANE<br>Abdelhakim | MCA   | Université de Bejaia | Co- Encadrant |

Année Universitaire : 2021/2022

## **Remerciements**

**Nous exprimons toute notre gratitude à nos encadrant Mr FATMI Sofiane,  
Mme TAOUZINET Lamia, Mr BENSLIMANE Abdelhakim et pour les  
efforts fournis, les conseils prodigués, ainsi que pour leurs patiences et leurs  
persévérances**

**Nous tenons à remercier tous les membres de jury pour avoir accepté de  
juger notre travail**

**Toute notre gratitude et nos remerciements vont aux personnels, ingénieurs  
et techniciens du laboratoire de Génie Pharmaceutique en particulier Mme  
AMRANI,**

**Nous tenons à remercier tous ceux qui nous aidé à élaborer ce travail de  
prés ou de loin**

## **Dédicaces**

**Avec mes sentiments de gratitude les plus profonds, je dédie ce travail aux deux êtres qui me sont les plus chers au monde Ma mère et Mon père ;**

**Qui m'ont toujours soutenu, encouragé et qui ont tout fait pour assurer le bon déroulement de mes études J'espère être à la hauteur de leurs espérances**

**De simples mots ne suffiront jamais à exprimer toute la fierté que j'éprouve en étant leurs fils ;**

**Mes sœurs, qui n'ont pas cessé de m'épauler, me conseiller depuis mon jeune âge**

**A tous ceux qui ont attribué de près ou de loin pour la réalisation de ce modeste travail**

**( SYFAL )**

## **Dédicaces**

**Je dédie ce modeste travail à mes chers parents, ma mère et mon père, pour l'éducation qu'ils m'ont prodiguée avec tous les moyens et au prix de tous les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard, pour leur patience, Leur amour et leurs encouragements.**

**Que ce travail leur apporte joie et fierté**

**A mes chères sœurs Amina, Nesrine et Hana**

**A mes beaux-frères Bilal et Tarek**

**A mes chers neveux Serine et Ilyane**

**Mes grands-parents, mes oncles et mes tantes en particulier Berkana et Abdeslam qui sont partis si tôt que dieu les accueille dans son vaste paradis**

**A mes cousins et toute ma famille**

**À tous mes enseignants, particulièrement Mr Fatmi celui qui m'a orienté vers cette spécialité lors des portes ouvertes.**

**Mes amis En particulier Adem, Aida, Katia, Wafa que je remercie pour leurs soutiens.**

**(YOUCEF)**

# Sommaire

# SOMMAIRE

**Liste des abréviations.**

**Liste des tableaux.**

**Liste des figures.**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>  | <b>01</b> |
| I.1. Définition d'un médicament .....   | 02        |
| I.2. Les différentes présentations des médicaments (formes pharmaceutiques) ..... | 02        |
| I.2.1. Les comprimés.....   | 03        |
| I.2.2. Les gélules.....   | 03        |
| I.2.3. Les sirops.....  | 04        |
| I.2.4. Les suspensions.....   | 04        |
| I.2.5. Les pommades.....  | 04        |
| I.2.6. Les collyres.....  | 04        |
| I.2.7. Les préparations injectables .....   | 04        |
| I.2.8. Les ampoules .....   | 04        |
| I.3. Les différentes voies d'administrations d'un médicament... ..                | 05        |
| I.4. Les généralités sur le système de délivrance des médicaments.....            | 05        |
| I.4.1. Forme à libération modifiée .....  | 06        |
| I.4.2. Libération prolongée ou contrôlée .....                                    | 07        |
| I.5. Inflammation.....  | 08        |
| I.5.1 Définition d'une inflammation.....  | 08        |
| I.5.2. Facteurs déclenchant de l'inflammation .....                               | 09        |
| I.5.3 Classification de l'inflammation .....                                      | 09        |
| I.6. Anti-inflammatoire.....  | 13        |
| I.6.1. Définition des anti-inflammatoires.....                                    | 13        |
| I.6.2. Classification des anti-inflammatoires .....                               | 13        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>II. LE DICLOFENAC DE SODIUM .....</b>                      | <b>16</b> |
| II.1. Définition.....   | 16        |
| II.2. Structure chimique du diclofénac sodique .....          | 16        |
| II.3. Propriétés physico-chimiques.....                       | 17        |
| II.4. Propriétés pharmacodynamiques.....                      | 17        |
| II.5. Propriétés pharmacocinétiques.....                      | 18        |
| II.6. Utilisation thérapeutique .....                         | 19        |
| II.7. Effets secondaires.....                                 | 21        |
| II.8. Interactions médicamenteuses.....                       | 22        |
| II.9. Posologie et administration... ..                       | 22        |
| II.10. Travaux réalisés sur le diclofénac sodique.....        | 23        |
| <br>  |           |
| <b>III. LA MODELISATION.....</b>                              | <b>24</b> |
| III.1. Introduction.....                                      | 24        |
| III.2. Définition de la simulation et de la modélisation..... | 24        |
| III.3. Modèle et modélisation.....                            | 25        |
| III.4. Facteurs influençant le choix du modèle.....           | 26        |
| III.5. Objectifs des modèles mathématiques .....              | 26        |
| III.6. Application de la modélisation .....                   | 26        |
| III.7. Les modèles mathématiques .....                        | 27        |
| III.7.1. Modèle de diffusion .....                            | 28        |
| III.7.2. Modèle d'ordre zéro .....                            | 30        |
| III.7.3. Modèle de premier ordre .....                        | 31        |
| III.7.4. Modèle de Higuchi .....                              | 31        |
| III.7.5. Modèle de Korsmeyer Peppas .....                     | 32        |
| III.7.6. Modèle de Hixson Crowell.....                        | 33        |
| III.7.7. Modèle de Weibull .....                              | 34        |

|   |           |
|---|-----------|
| III.7.8. Modèle de Baker Lonsdale .....                                 | 35        |
| III.7.9. Modèle de Hopfenberg .....                                     | 35        |
| III.7.10. Modèle de Gompertz.....                                       | 36        |
| <b>IV. MATERIELS ET METHODES .....</b>                                  | <b>37</b> |
| IV.1. Matériels .....   | 37        |
| IV.1.1. La forme médicamenteuse.....                                    | 37        |
| IV.1.2. Les produits chimiques.....                                     | 37        |
| IV.1.3. Appareillage .....  | 37        |
| IV.2. Méthodes.....   | 37        |
| IV.2.1. Préformulation et établissement de fiche technique produit..... | 37        |
| IV.2.1.1. Détermination de la taille des comprimés.....                 | 37        |
| IV.2.1.2. Détermination de la taille des granulés .....                 | 37        |
| IV.2.1.3. Détermination de la masse unitaire des granulés .....         | 38        |
| IV.2.1.4. Dosage unitaire des comprimés et gélules.....                 | 38        |
| IV.3.1. Le protocole .....  | 38        |
| IV.2.2. Test de dissolution selon la Pharmacopée Européenne 22.....     | 38        |
| IV.2.2.1. Préparation de la solution tampon phosphate pH 7.5.....       | 38        |
| IV.2.2.2. Préparation de la phase mobile .....                          | 38        |
| IV.2.2.3. Conditions opératoires de la quantification par HPLC .....    | 38        |
| IV.2.2.4. Test de dissolution.....                                      | 39        |
| IV.2.2.5. Courbe d'étalonnage .....                                     | 39        |
| IV.2.3. Simulation et modélisation mathématique .....                   | 39        |
| <b>V. RESULTATS ET DISCUSSIONS.....</b>                                 | <b>40</b> |
| V.1. Préformulation.....  | 40        |
| V.2. Courbe d'étalonnage.....   | 40        |
| V. 3. Dosage unitaire.....  | 41        |
| V.3.1 Résultats .....   | 41        |

|  |    |
|--|----|
| V.3.2. Discussions .....   | 41 |
| V.4. Test de dissolution .....   | 42 |
| V.4.1. Résultats .....   | 42 |
| V.4.2. Discussions .....   | 43 |
| V.5. Détermination du model de diffusion à l'aide de modèles semi-empiriques .....   | 43 |
| V.5.1. Résultats .....   | 44 |
| V.5.2. Interprétations.....  | 44 |
| V.6 Simulation de la diffusion du diclofénac sodique dans un comprimé et dans un granulé à l'aide du logiciel COMSOL 5.1 ..... | 45 |
| V.6.1. Choix du maillage.....  | 45 |
| V.6.2. Résultats de la simulation sur le logiciel COMSOL .....   | 45 |
| V.6.3. Etude paramétrique.....   | 46 |

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| <b>CONCLUSION .....</b> | <b>50</b> |
|-------------------------|-----------|

**Références bibliographiques.**

**Annexes.**

## Liste des abréviations

**AGE** : Produits de glycation avancée

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien

**AIS** : Anti-inflammatoire stéroïdien

**AUC** : Aire sous la courbe

**BCS** : Classification des produits biopharmaceutiques

**CP** : Comprimé

**Gél** : Gélule

**HPLC** : Chromatographie liquide haute performance

**LED** : Lupus érythémateux disséminé

**PBPK** : Modèle pharmaceutique physiologique

**PGE** : Prostaglandine

**PR** : Polyarthrite rhumatoïde

**SNC** : Système nerveux central

**USP** : Pharmacopée américaine

## Liste des tableaux

**Tableau 1.** Les différentes familles des AINS

**Tableau 2.** Paramètres physicochimiques du diclofénac sodique

**Tableau 3.** Volumes utilisés pour la préparation de la courbe d'étalonnage.

**Tableau 4.** Dimensions des comprimés.

**Tableau 5.** Dimensions des microgranulés.

**Tableau 6.** Masse moyenne d'une microgranule de chaque gélule

**Tableau 7.** Dosage unitaire des comprimés et gélules à 100 mg

**Tableau 8.** Pourcentage de dissolution du diclofénac sodique

**Tableau 9.** Valeurs calculées de :  $R^2$ ,  $K_0$  et  $n$  pour les quatre modèles étudiés

**Tableau 10.** Valeurs des paramètres d'une microsphère réelle

**Tableau 11.** Valeurs des paramètres utilisées pour prédire les profils de concentration.

**Tableau 12.** Valeurs des paramètres utilisés pour la prédiction des profils de concentration

**Tableau 13.** Valeurs de paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentrations.

## Liste des figures

**Figure 1.** Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

**Figure 2.** Représentation du profil de libération prolongée.

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

**Figure 4.** La réaction inflammatoire schématisée.

**Figure 5.** Représentation chimique du diclofénac sodique.

**Figure 6. :** Courbe d'étalonnage du diclofénac sodique.

**Figure 7.** Cinétique de dissolution des quatre formes galéniques en fonction du temps.

**Figure 8.** Profils de la concentration en fonction du rayon à l'intérieur de la microsphère pour des temps différents d'application.

**Figure 9.** Profils de la concentration en fonction de 'r' pour des différentes valeurs de  $C_0$ .

**Figure 10.** Profils de la concentration en fonction du rayon pour des coefficients de diffusion différents ( $D=0.001, 0.002, 0.01, 0.02, 0.04$ ).

**Figure 11 :** Profils de la concentration en fonction de différentes valeurs du rayon.

# Introduction générale

Dans l'industrie pharmaceutique, le test de dissolution est un élément important pour le contrôle qualité et l'évaluation des performances des produits médicamenteux. Son importance réside dans le fait qu'un médicament avant qu'il soit absorbé et disponible dans la circulation systémique, il doit tout d'abord être libéré de sa forme galénique.(1)

Les tests de dissolution in vitro traitent non seulement des questions de contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques, mais en plus jouent un rôle important dans l'orientation du développement de nouveaux produits. Ils sont utilisés aujourd'hui dans une grande variété d'applications pour aider à identifier les formulations qui produiront les meilleurs résultats dans les études cliniques, pour évaluer la qualité d'une formulation de lot à lot afin de libérer des produits sur le marché et pour étudier la stabilité des produits pharmaceutiques.

En effet, les formulations à libération modifiée amènent les ingénieurs et les pharmaciens à travailler ensemble dans le but commun de réaliser des produits de plus en plus efficaces.(1)

A cette fin, l'utilisation de la modélisation mathématique s'avère très utile car cette approche permet, dans le meilleur des cas, de prédire la cinétique de libération avant que les systèmes de libération se soient réalisés. Le plus souvent, elle permet de prédire certains paramètres physiques importants, tels que le coefficient de diffusion du médicament et de recourir à l'ajustement du modèle sur les données expérimentales de libération.(2)

Dans ce travail, nous avons étudié la cinétique de dissolution du diclofénac sodique (différents dosages et différentes formes galéniques) d'une manière conventionnelle. De plus, nous avons modélisé la dite cinétique par des modèles semi-empiriques (Ordre Zéro, premier ordre, Higuchi et Korsmeyer-Peppas) et à l'aide d'un modèle général de diffusion en utilisant un logiciel « COMSOL 5.1 ».

# CHAPITRE I

Le médicament

## Introduction

Le marché pharmaceutique constitue à lui seul un enjeu majeur. En 2003, la consommation mondiale à pratiquement atteint 500 milliards de dollars U.S en progression de 9% par rapport à l'année précédente. Le développement s'inscrit dans une évolution logique de l'accès d'un plus grand nombre de population aux soins médicaux, alors que la croissance de l'économie et plus particulièrement celle des pays en voie de développement ne suit pas la même courbe de croissance. Cette contradiction tend à être corrigée par les politiques nationales de santé volontaires, qui favorisent de plus en plus l'utilisation des médicaments génériques.(3) L'industrie pharmaceutique algérienne, est confortée à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences internationales en matière de recherche et de développement de leurs objectifs, la fabrication de médicament de dernière génération capable de prendre en charge les pathologies les plus fréquentes, et ce à moindre cout, tout en respectant les critères d'efficacité, de qualité, de sécurité et de tolérance.(4) L'élaboration d'un médicament est une tâche très prolongée, 10 à 15 ans séparent sa conception de sa commercialisation. On admet que pour 10000 molécules synthétisées et subissant des tests élémentaires in-vitro et in-vivo chez un animal, une vingtaine entreront en préclinique (cinétique et toxicologique), 10 feront l'objet de premiers essais chez l'homme (phase 1), 5 seront testés dans des indications spécifiques (phase 2). (5)

### I.1 Définition d'un médicament

Un médicament, est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes..(6)

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (7).

### I.2 Les différentes présentations des médicaments (formes pharmaceutiques)

La forme pharmaceutique d'un médicament ou forme galénique est la présentation physique du médicament.

Une forme galénique du nom de Claude Galien sert à désigner la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les principes actifs et les excipients pour former un médicament

La manière de prendre le médicament est la voie d'administration.(8)  
Les formes pharmaceutiques des médicaments existantes sont :

### **I.2.1 Les comprimés**

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ces dernières sont constituées du ou des principes actifs additionnés ou non d'excipients tels que diluants, liants, désagrégeant, lubrifiants, colorants et aromatisants. Les comprimés sont généralement lisses, ronds, à faces planes ou convexes pouvant porter une barre de sécabilité et un sigle. Ils sont nus ou enrobés. La majeure partie des comprimés est destinée à la voie orale.

La plupart des comprimés sont destinés à être absorbés tels quels par voie orale, mais certains doivent être d'abord dissous ou désagregés dans l'eau ou dans la bouche. D'autres doivent séjourner dans la bouche pour y exercer une action locale ou permettre la résorption directe du principe actif.(8)

La pharmacopée distingue plusieurs catégories de comprimés oraux :

- Comprimés non enrobés ;
- Comprimés enrobés ;
- Comprimés effervescents ;
- Comprimés solubles ;
- Comprimés dispersibles ;
- Comprimés à délitement buccal ;
- Comprimés gastrorésistants ;
- Comprimés à libération modifiée.

### **I.2.2 Les gélules**

Ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.

**I.2.3 Les sirops**

Ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.

**I.2.4 Les suspensions**

Ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.

**I.2.5 Les pommades**

Ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).

**I.2.6 Les collyres**

Ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.

**I.2.7 Les préparations injectables**

Ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire).

**I.2.8 Les ampoules**

Médicament liquide contenu dans une ampoule scellée en verre. Ces ampoules sont soit buvables (ex : vitamines, oligo-éléments...), soit injectables à l'aide d'une seringue et d'une aiguille.

L'injection est sous-cutanée, intra-musculaire ou intraveineuse.

### I.3 Différentes voies d'administration d'un médicament

- voie orale ou per os
- voie intra-veineuse : sur une veine périphérique ou centrale
- voie sub-linguale : vers les veines linguales et maxillaires internes puis la veine jugulaire externe et la veine cave supérieure
- voie rectale : vers les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes.
- voie sous-cutanée : généralement sur l'abdomen
- voie cutanée ou trans-dermique
- voie intra-musculaire : quadrant supéro-externe du fessier ou deltoïde, dans un organe ou in situ : intra-oculaire.
- voie nasale (sprays) ou oculaire (collyres)
- voie inhalé

### I.4 Généralités sur les systèmes de délivrance des médicaments :

Jusqu'à vers les années 1960 la pharmacie s'intéressait essentiellement à la substance active. La forme pharmaceutique n'était alors considérée que comme une simple présentation de cette dernière et personne n'envisageait vraiment qu'elle puisse intervenir dans l'activité thérapeutique du médicament.

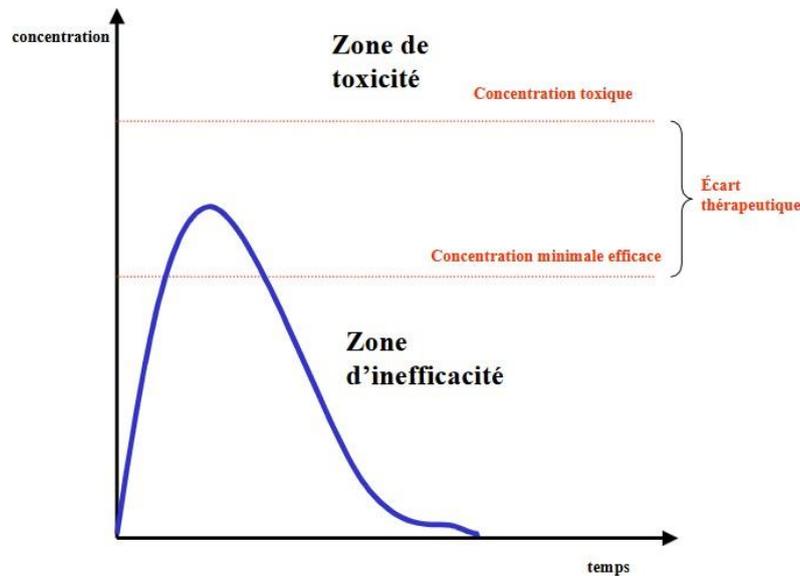
C'est J.-G. Wagner, en 1960, qui le premier, passant en revue les différentes formes pharmaceutiques, a précisé pour chacune d'elles, la nature des facteurs pouvant influencer la « mise à la disposition de l'organisme » de la substance active et donc les effets biologiques du médicament.

Ceci a conduit à la définition de la biodisponibilité et de la bioéquivalence et enfin des formes à disponibilité modifiée(9)

Pour qu'il y ait l'effet thérapeutique recherché, il faut que le principe actif parvienne au niveau plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique correspondant à une fourchette de concentrations données comme le montre (la figure 1)(4) :

- la limite inférieure représentant la concentration minimale efficace pour éviter une inefficacité ou une activité insuffisante.

- la limite supérieure représentant la concentration maximale toxique à partir de laquelle existe le risque d'effets indésirables voire de toxicité.



**Figure 1:** Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

#### I.4.1 Formes à libération modifiée

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

Comme il a été dit précédemment l'intensité et la vitesse de libération et l'intensité et la vitesse de dissolution sont les facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption ; ils constituent le principe même de la conception des formes à libération prolongée. La modification de la libération peut résulter de caractéristiques voulues (excipients, processus de fabrication...) allant dans le sens de l'allongement de la libération ou de son raccourcissement par rapport à la libération immédiate.(10)

En accord avec la Pharmacopée Européenne, on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. »

Ils comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle » (11).

Sous l'expression « forme à libération modifiée » (modified release dosage forms), on distingue les formes à libération retardée (delayed release dosage forms) qui retardent la libération et les formes à libération ralentie (extended release dosage forms) qui prolongent ou ralentissent la libération.(12)

Les formes à libération modifiée sont celles dont la vitesse de libération est modifiée par rapport à la vitesse de libération immédiate ou conventionnelle.

#### I.4.2 Libération prolongée ou contrôlée

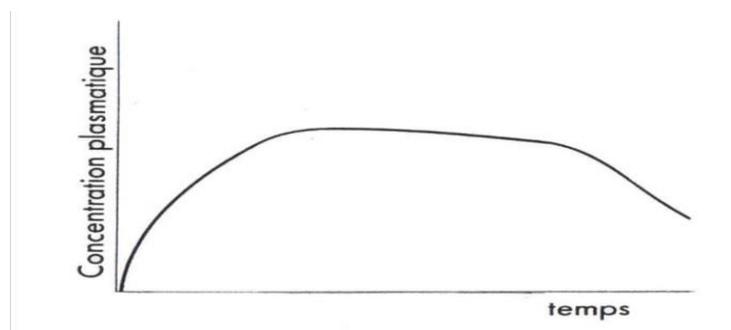
La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi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

La figure2 représente le profil de libération prolongée d'un principe actif à partir d'une forme monolithique.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

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

- La durée de cette libération est étalée dans le temps.

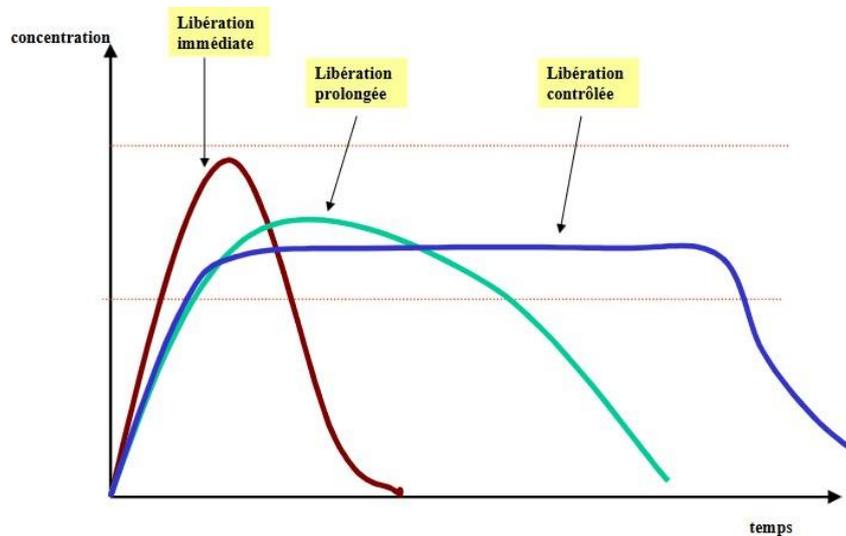


**Figure 2 :** Représentation du profil de libération prolongée.

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre

zéro] (13), indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée(14)

La figure 3 représente les différents profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée



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

Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants.(15)

Les avantages de la libération contrôlée sont nombreux:

- La réduction des prises journalières.
- Accroissement du confort du malade.
- Amélioration de l'observance du traitement.
- Diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.

## I.5 Inflammation

### I.5.1 Définition d'une inflammation

L'inflammation est l'une des réactions protectrices les plus fondamentales et les plus prononcées de l'organisme. Depuis les temps anciens jusqu'à aujourd'hui, les modèles complexes et divers de développement de l'inflammation et leur rôle dans diverses maladies ont attiré l'attention des chercheurs.(16)

L'inflammation est une réponse adaptative du système immunitaire à un dysfonctionnement des tissus ou à un déséquilibre homéostatique. Ce dysfonctionnement peut être lié à une infection, c'est-à-dire une bactérie, un virus, un parasite ou encore un champignon. Des agents physiques comme le froid, les radiations, un traumatisme ou encore un agent chimique, peuvent être une cause. Il y a aussi les corps étrangers exogènes ou endogènes qui peuvent entraîner une réaction inflammatoire. (17)

### **I.5.2 Facteurs déclenchant l'inflammation**

Les facteurs qui déclenchent les phénomènes inflammatoires peuvent être très divers :

- Eléments physiques, comme la chaleur (brûlure), le froid (gelure), les rayonnements ionisants, qui vont entraîner des lésions tissulaires et la libération de produits de dégradation comme le collagène.
- Eléments solides exogènes ou endogènes, comme les pathogènes microbiens, un dard d'insecte ou des microcristaux (cristaux d'urate), des produits chimiques (acide, base, toxique), des produits biologiques (toxines, produits de dégradation tissulaire), des composés issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxiques, cytokines).

Quelle que soit la nature de stimulants, les manifestations de la réponse inflammatoire seront les mêmes. C'est l'intensité des manifestations et leur durée qui changent et conditionnent les effets bénéfiques ou délétères de la réaction inflammatoire. (18)

### **1.5.3 Classification de l'inflammation**

#### **a. Inflammation aiguë**

L'inflammation aiguë se caractérise par quatre principaux symptômes. (17)

#### **La douleur**

La douleur est un des principaux symptômes de l'inflammation. Elle est liée à la libération de bradykinine et d'histamine à l'endroit où des signaux de danger sont détectés. Celles-ci stimulent les voies nociceptives du système nerveux, ce qui entraîne la douleur.

#### **La rougeur et l'œdème**

Le phénomène de rougeur est lié à l'apparition d'une congestion active. Il s'agit d'une vasodilatation artériolaire et capillaire qui a lieu de manière locale. Cette vasodilatation va

entraîner une augmentation de la pression hydrostatique, et des médiateurs chimiques vont entraîner une augmentation de la perméabilité des petits vaisseaux, ce qui aboutit au passage dans le tissu conjonctif interstitiel d'un exsudat constitué d'eau et de protéines plasmatiques. Ces phénomènes entraînent la formation d'un œdème inflammatoire. On a alors un gonflement des tissus, ce qui comprime les terminaisons nerveuses et est responsable de la sensation de douleur.

Cet œdème a quatre fonctions principales.

- Il entraîne un apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense
- Il dilue les toxines accumulées dans la lésion
- Il limite le foyer inflammatoire en formant une barrière de fibrine, ce qui évite la diffusion des micro-organismes infectieux.
- Il ralentit le courant circulatoire par hémococoncentration, ce qui favorise la diapédèse leucocytaire.

### **La Fièvre**

La fièvre est une augmentation de la température corporelle à 38°C et plus. Elle est induite par des médiateurs lipidiques notamment les prostaglandines 2 (PGE2) et les cytokines, qui vont envoyer un message à l'hypothalamus, lui-même responsable de la thermorégulation. Cette fièvre peut avoir un effet bénéfique lors d'infections invasives sévères, d'ailleurs il a été observé que des infections graves non fébriles étaient associées à une augmentation de la mortalité.

L'inflammation aiguë peut être divisée en trois grandes phases :

- Une phase vasculaire immédiate, de l'ordre de la minute, caractérisée par des modifications de la micro-circulation locale.
- Une phase cellulaire : consécutive à la mobilisation de nombreuses cellules. Cette mobilisation cellulaire va permettre l'élimination des micro-organismes pathogènes et des tissus lésés.
- Une phase de résolution et de cicatrisation qui, en quelques jours, verra la restauration des tissus.

**b. Inflammation chronique**

L'inflammation chronique est également appelée inflammation lente et à long terme, qui dure pendant des périodes prolongées de plusieurs mois à plusieurs années. En général, l'ampleur et les effets de l'inflammation chronique varient selon la cause de la blessure et la capacité de l'organisme à réparer et à surmonter les dommages. Cet article passe en revue l'inflammation chronique. (19)

**L'inflammation chronique peut résulter des facteurs suivants**

Échec de l'élimination de l'agent à l'origine d'une inflammation aiguë, comme les organismes infectieux, notamment *Mycobacterium tuberculosis*, les protozoaires, les champignons et autres parasites qui peuvent résister aux défenses de l'hôte et rester dans les tissus pendant une période prolongée.

L'exposition à un faible niveau d'un irritant particulier ou d'une matière étrangère qui ne peut être éliminée par dégradation enzymatique ou phagocytose dans l'organisme, y compris des substances ou des produits chimiques industriels qui peuvent être inhalés sur une longue période, par exemple la poussière de silice.

Trouble auto-immun dans lequel le système immunitaire reconnaît un composant normal de l'organisme comme un antigène étranger et attaque les tissus sains, donnant lieu à des maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux disséminé (LED).

Un défaut dans les cellules responsables de la médiation de l'inflammation entraînant une inflammation persistante ou récurrente, comme les troubles auto-inflammatoires (fièvre méditerranéenne familiale).

Des épisodes récurrents d'inflammation aiguë. Cependant, dans certains cas, l'inflammation chronique est une réponse indépendante et non une séquelle de l'inflammation aiguë, par exemple des maladies comme la tuberculose et la polyarthrite rhumatoïde.

Les inducteurs inflammatoires et biochimiques provoquent un stress oxydatif et un dysfonctionnement mitochondrial tels que la production accrue de molécules radicalaires, de produits finaux de glycation avancée (AGE), de cristaux d'acide urique (urate), de lipoprotéines oxydées, d'homocystéine, etc. (19)

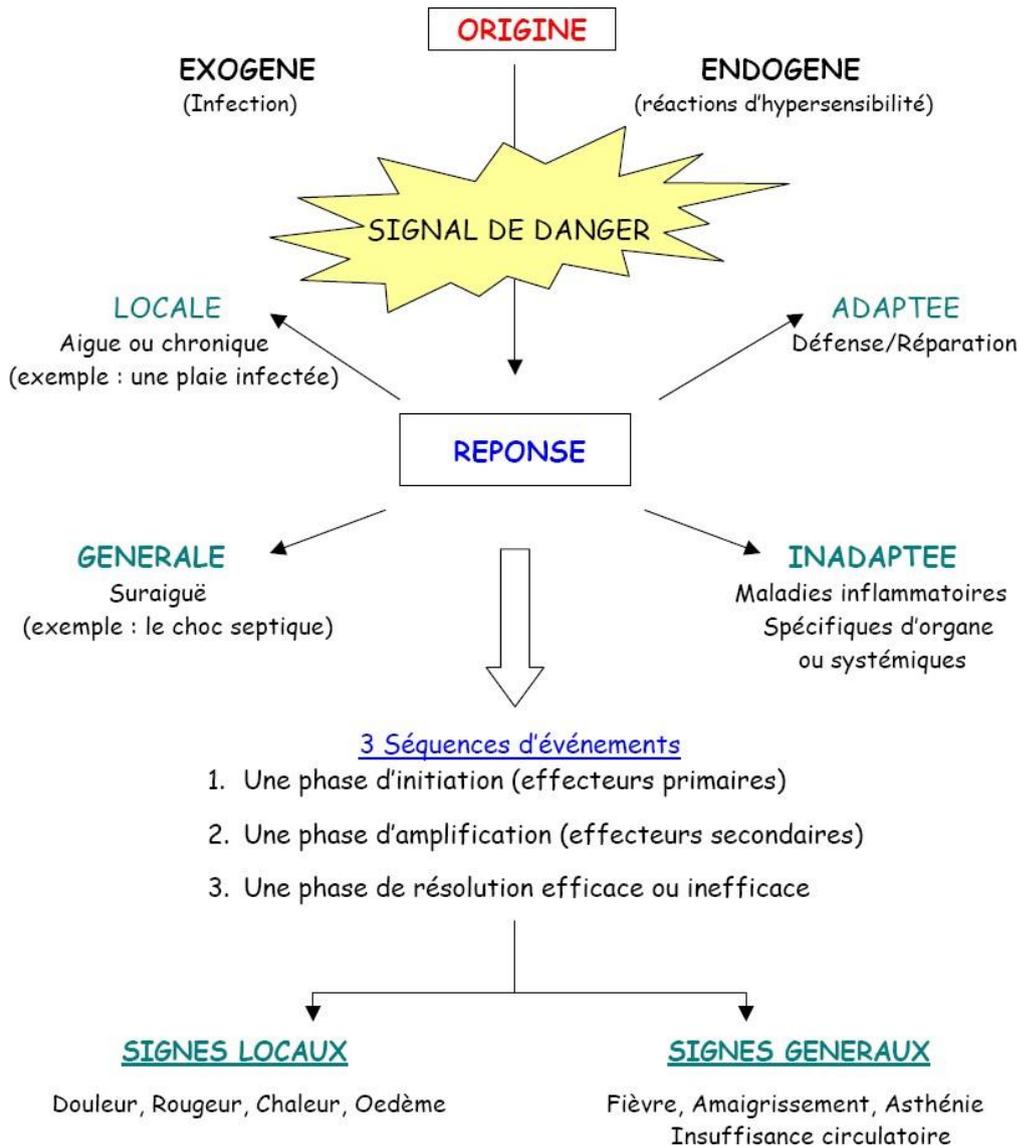
### Types d'inflammation chronique

Prolifération non spécifique : Caractérisée par la présence d'un tissu de granulation non spécifique formé par l'infiltration de cellules mononucléaires (lymphocytes, macrophages, plasmocytes) et la prolifération de fibroblastes, de tissu conjonctif, de vaisseaux et de cellules épithéliales, par exemple, un polype inflammatoire de type nasal ou cervical et un abcès pulmonaire.

Inflammation granulomateuse : Type spécifique d'inflammation chronique caractérisé par la présence de lésions nodulaires distinctes ou de granulomes formés avec une agrégation de macrophages activés ou de ses cellules dérivées appelées cellules épithélioïdes généralement entourées de lymphocytes. Les macrophages ou les cellules épithélioïdes à l'intérieur des granulomes fusionnent souvent pour former des cellules de Langhans ou des cellules géantes telles que les cellules géantes à corps étranger, d'Aschoff, de Reed-Sternberg et de tumeur. Il en existe deux types :

Les granulomes formés à cause d'un corps étranger ou d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T sont appelés granulomes à corps étranger, par exemple, la silicose.

Le granulome formé à la suite d'une infection chronique est appelé granulome infectieux, comme dans le cas de la tuberculose et de la lèpre. (19)



**Figure 4 :** La réaction inflammatoire schématisée(20)

**I.6. Anti-inflammatoire**

**I.6.1 Définition des anti-inflammatoires**

Sont des médicaments destinés à contrôler l’excès de réaction spécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l’inflammation à la phase chronique [15], ils sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoire sont exagérés par rapport à la cause initiale : maladie rhumatismale, les réactions immunitaires exagérées. .(21)

**I.6.2 Classification des anti-inflammatoires**

Ils sont regroupés en deux grandes catégories :

**a. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes) :**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immune

Elles empêchent l'activation de la phospholipase A2 qui libère l'acide arachidonique et inhibent la production des facteurs chimiotactiques et la libération d'histamine ..(21)

**b. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments qui bloquent la formation des prostaglandines, les substances responsables de l'inflammation. Ce sont des médicaments efficaces, mais ils ont parfois une image faussement rassurante. En réalité, ce ne sont pas des médicaments anodins.(22)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une classe de médicaments étendue, comprenant de nombreuses molécules telles que l'ibuprofène. Ils agissent en bloquant la formation des prostaglandines, les substances responsables de l'inflammation. Ils ont des propriétés antalgiques (contre la douleur), antipyrétiques (contre la fièvre) et à doses plus élevées anti-inflammatoires .(22)

Les AINS sont regroupés en plusieurs familles chimiques qui possèdent certaines particularités qui sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau 1** : Les différentes familles des AINS (6)

| Famille   | DCI                     | SPÉCIALITÉS  |
|---|-------------------------|--|
| <b>1. Anti-Inflammatoires Salicylés</b>   | Acide Acétylsalicylique | ASPÉGIC, ASPIRINE,                                   |
| <b>2. Anti-Inflammatoires Indoliques</b>  | Indométacine            | INDOCID, CHRONO-INDOCIDE.                            |
|   | Sulindac                | ARTHROCINE   |
| <b>3. Anti-Inflammatoires Propioniques</b><br>(Dérivés De L'acide Arylcarboxyliques ) | Kétoprofène             | PROFENID, KETOPROFENE, KETUM, FLEXEN.                |
|   | Dexkétoprofène          | KETESSE  |
|   | Ibuprofène              | IBUPROFENE, XYDOL, ADVIL, SPIFEN, SAPROFEN, SAPOFEN. |
|   | Naproxène               | APRANAX, NOPAIN, NAPROSYNE                           |
|   | Flurbiprofène           | XYDOL GYN, MENODIS, CEBUTID                          |
|   | Alminoprofène           | MINALFENE  |
|   | Diclofenac De Sodium    | VOLTARENE, VOLTUM, DICLOFENAC                        |
|   | Diclofenac De Potassium | RAPIDUS  |
| <b>4. Anti-Inflammatoires Oxicams</b>   | Piroxicam               | PIROXICAM, FELDENE, CYCLADOL, PRIXAM, FRADENE.       |
|   | Ténoxicam               | TILCOTIL   |
|   | Méloxicam               | MOBIC, MELOXICAM.                                    |
| <b>5. Anti-Inflammatoires Anthraniliques</b><br>(= Fénamates)                         | Acide Nuflirique        | NIFLURIL, NIFLUMENE, NIFLUGEL.                       |
| <b>6. Anti-Inflammatoires Inhibiteurs Sélectifs De La Cox-2</b>                       | Célécoxib               | CELEBREX, CELECOXIB, INIBREX.                        |
|   | Parécoxib               | DYNASTAT   |
|   | Etoricoxib              | ARCOXIA  |
| <b>7. Anti-Inflammatoires Pyrazolés</b>   | Phénylbutazone          | BUTAZOLIDINE (arrêt de commercialisation en 2012)    |

**Remarque**

L'acide acétylsalicylique (aspirine) ne possède des propriétés anti-inflammatoires qu'à fortes doses.

**Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont quatre propriétés principales, qui sont (17) :

- L'effet anti-inflammatoire.
- L'effet antalgique.
- L'effet antipyrétique.
- L'effet antiagrégant plaquettaire.

# CHAPITRE II

Le diclofénac de sodium

## II.1 Définition

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dont l'efficacité a été avérée suite à de nombreux essais cliniques, préconisé dans le traitement des rhumatismes douloureux et inflammatoires et de certaines affections non rhumatismales. Le premier agent anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) approuvé qui est un dérivé de l'acide phénylacétique. Il est disponible sous plusieurs formes d'administration qui peuvent être administrées par voie orale, rectale ou intramusculaire. De manière pratique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées ou chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Le médicament a une demi-vie d'élimination relativement courte, ce qui limite le potentiel d'accumulation du médicament.

Son administration intervient par voie intramusculaire, il est au moins comparable, et souvent supérieur, à de nombreuses associations narcotiques et spasmolytiques dans les coliques rénales et biliaires.

Une vaste expérience clinique a été acquise avec le diclofénac, établissant clairement son profil de sécurité. Il est bien toléré par rapport aux autres AINS et produit rarement des ulcérations gastro-intestinales ou d'autres effets secondaires graves.

Le diclofénac peut donc être considéré comme l'un des rares AINS de "premier choix" dans le traitement des états douloureux et inflammatoires aigus et chroniques.(23)

## II.2 Structure chimique de diclofénac de sodium

La structure chimique de diclofénac sodique (sel) est [2- (2,6-dichloroanilino) phényl] acétate  $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$

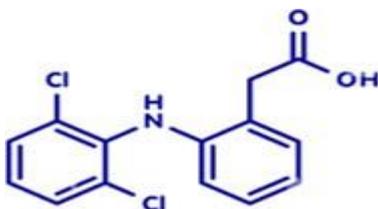


**Figure 5 :** Représentation chimique du diclofénac sodique

### II.3 Propriétés physico-chimiques

Selon le système de classification des produits biopharmaceutiques (BCS) telle que défini par la FDA, le Diclofénac de sodium appartient à la CLASSE II, caractérisé par une haute perméabilité et une faible solubilité. Quelques propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium sont données par le tableau suivant (24)

**Tableau 2 :** Paramètres physicochimiques du diclofénac sodique

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| DCI                                   | Diclofénac de sodium   |
| IUPAC                                 | [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium   |
| Formule chimique brute                | C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>  |
| Formule chimique développée           |   |
| Pka                                   | 4,0 ± 0,2 à 25°C dans l'eau  |
| Masse molaire                         | 318,1 g/mole   |
| Solubilité (15 c° à 25 C°)            | -Soluble dans l'éthanol à 96% (10 à 30 ml / 1g du Diclofénac)<br>-Assez soluble dans l'eau (30 à 100 ml / 1g du Diclofénac)<br>- Peu soluble dans l'acétone (100 à 1000 ml / 1g du Diclofénac) |
| Point de fusion                       | 280°C avec décomposition   |
| Aspect                                | Poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique   |
| Absorption maximale dans l'UV visible | <b>276 +- 2</b>  |

### II.4 Propriétés pharmacodynamiques

Le diclofénac supprime l'inflammation aiguë et chronique, la douleur et l'hyperthermie dans divers modèles animaux. Dans ces modèles, le médicament s'est généralement révélé plus puissant, poids pour poids, que l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène et la phénylbutazone, moins puissant que le piroxicam et similaire à l'indométhacine. L'index thérapeutique (rapport

entre l'irritation gastro-intestinale et la dose thérapeutique) du diclofénac est généralement bon chez l'animal, mais varie par rapport aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) selon le modèle utilisé. Cependant, des études contrôlées chez des sujets sains montrent que les doses thérapeutiques habituelles de diclofénac provoquent moins de dommages gastro-intestinaux que l'aspirine, la féprazone, l'indométhacine et le naproxène mais plus que le fenclofénac.

On pense généralement que l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, et la plupart de ses autres effets pharmacologiques, sont liés à son inhibition de la synthèse des prostaglandines. Le diclofénac est un puissant inhibiteur de la cyclo-oxygénase *in vitro* et *in vivo*, diminuant ainsi la synthèse des prostaglandines, de la prostacycline et des produits de la thromboxane. Ceci se traduit chez l'animal et chez l'homme *in vivo* par une réduction des concentrations de diverses prostaglandines dans l'urine, la muqueuse gastrique et le liquide synovial lors d'un traitement par le diclofénac. En outre, comme d'autres AINS, le diclofénac est un puissant inhibiteur réversible de la phase secondaire de l'agrégation plaquettaire induite. Cependant, le diclofénac aux doses thérapeutiques habituelles a peu d'effet sur le temps de saignement chez l'homme. Le médicament affecte également la fonction des leucocytes polymorphonucléaires, réduisant ainsi la chimiotaxie, la production de superoxyde et la production de protéases.(23)

### **II.5 Propriétés pharmacocinétiques**

Le diclofénac est absorbé rapidement et efficacement après une administration conventionnelle par voie orale, rectale ou intramusculaire. Après administration intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 10 à 30 minutes. Avec la formulation à enrobage entérique, les concentrations maximales sont atteintes après 1,5 à 2,5 heures, puis retardées par l'alimentation jusqu'à 2,5 à 12 heures. Après l'administration d'une dose unique de 50 mg de ces formulations, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de diclofénac inchangé sont de 0,7 à 1,5 mg/litre. Aucun pic de concentration clair n'est trouvé après une dose unique de 100 mg de diclofénac à libération prolongée, bien que la concentration moyenne soit d'environ 0,1 mg/l à 2 heures. Les concentrations plasmatiques maximales et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps sont liées de façon linéaire à la dose dans la plage de 25 à 150 mg, quelle que soit la voie d'administration, et aucune accumulation ne se produit après des doses répétées.

Comme les autres AINS, le diclofénac est fortement ( $\geq 99,5\%$ ) lié aux protéines. Le volume total moyen de distribution est de 0,12 à 0,17 L/kg et celui du compartiment central est de 0,04 L/kg. Le médicament pénètre efficacement dans le liquide synovial enflammé où des concentrations élevées sont maintenues par rapport aux concentrations plasmatiques. Le diclofénac et ses métabolites traversent le placenta chez les animaux, et de petites quantités peuvent être retrouvées dans le lait maternel des femmes.

Le diclofénac subit un important métabolisme de premier passage et seulement 60 % du médicament atteint la circulation systémique sous forme inchangée après administration orale. Il est éliminé principalement par métabolisme hépatique et excrétion urinaire et biliaire ultérieure des conjugués glucuronide et sulfate des métabolites. Le principal métabolite chez l'homme est le 4'-hydroxydiclofénac, qui possède une activité anti-inflammatoire négligeable par rapport à la molécule mère ; la quantité excrétée dans l'urine représente 20 à 30 % de la dose et celle dans la bile 10 à 20 %. Chez les volontaires sains, la clairance plasmatique moyenne du diclofénac est de 16 L/h, et la demi-vie moyenne d'élimination de la phase terminale est de 1,1 à 1,8 heures. La demi-vie moyenne d'élimination après une dose radiomarquée est d'environ 30 heures pour le traceur.

L'âge et l'insuffisance rénale ou hépatique ne semblent pas avoir d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques du diclofénac inchangé, bien que les concentrations des métabolites puissent être augmentées par une insuffisance rénale sévère.(23)

### **II.6 Utilisation thérapeutique**

Le diclofénac, à raison de 75 à 150 mg par jour, administré par voie orale ou rectale, a été testé et étudié suite à de nombreux essais cliniques contrôlés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrose et de spondylarthrite ankylosante, ce qui a été conclu à travers les résultats enregistrés est une efficacité analgésique et anti-inflammatoire similaire aux doses thérapeutiques habituelles d'autres AINS, par ex. l'acémétacine, l'aspirine, le carprofène, le diflunisal, le fenclofénac, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométhacine, l'indoprofène, l'isoxicam, le kétoprofène, l'acide méfénamique, le naproxène, le piroxicam, la proglumétacine, la proquazone, le sulindac et l'acide tiaprofénique. Comme on pouvait s'y attendre dans un si grand nombre de comparaisons, des différences statistiquement significatives ont été trouvées pour certains paramètres d'évaluation, mais ces différences n'avaient aucune interprétation clinique. Dans ces essais contrôlés, l'efficacité a généralement été examinée sur plusieurs semaines à plusieurs mois. L'efficacité à plus long terme (jusqu'à

plusieurs années) a été confirmée par des études non comparatives portant sur plusieurs milliers de patients. La plupart des améliorations sont survenues au cours des six premiers mois, et une réponse "excellente à bonne" a été observée chez 60 à 90 % des patients. Une fois l'amélioration obtenue avec 150 mg de diclofénac par jour, la posologie peut généralement être réduite à 100 mg par jour sans perte d'efficacité.

Le diclofénac 75 à 150 mg par jour administré par voie orale ou intramusculaire semble efficace dans le traitement de la goutte aiguë et est aussi efficace que la phénylbutazone 600 mg par jour et l'indométacine 150 mg par jour. Dans une seule étude, le diclofénac 2 à 3 mg/kg/jour témoigne d'une meilleure efficacité et d'une meilleure tolérance que l'aspirine 50 à 100 mg/kg/jour chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile.

Le diclofénac 75 à 150 mg par jour, administré par voie orale, rectale ou intramusculaire, est un agent analgésique et anti-inflammatoire efficace dans le traitement de diverses affections rhumatismales (p. ex. tendinite, bursite, sciatique, myalgie) et de blessures aiguës des tissus mous (p. ex. foulures, entorses). Il est également efficace pour traiter les signes et les symptômes de la dysménorrhée. Le diclofénac est aussi efficace, et parfois supérieur, aux doses thérapeutiques habituelles d'autres AINS tels que l'acide flufénamique, l'ibuprofène, l'indométhacine, le kétoprofène, le naproxène et le piroxicam. Le début de l'analgésie était souvent plus rapide avec le diclofénac.

Le diclofénac (administré par voie orale, rectale ou intramusculaire en doses uniques de 50 à 100 mg ou jusqu'à 150 mg par jour) est un agent analgésique efficace dans des cas tels que les douleurs dentaires ou de chirurgie mineure, les douleurs post-partum et les maux de tête. Il est au moins aussi efficace que les doses thérapeutiques habituelles d'AINS (par exemple l'indométhacine) et d'analgésiques narcotiques [par exemple l'oxycodone, la dihydrocodéine et le paracétamol (acétaminophène), la pentazocine, la péthidine], mais il est dépourvu des effets sur le SNC associés aux narcotiques. Là encore, le début de l'analgésie a souvent été noté comme étant plus rapide avec le diclofénac.

Le diclofénac administré par voie intramusculaire à raison de 50 à 100 mg procure une analgésie rapide et de longue durée chez les patients souffrant de coliques rénales ou biliaires. Il est au moins aussi efficace, voire supérieur, à de nombreuses associations de narcotiques et de spasmolytiques [par exemple péthidine 100 mg, hyoscine (scopolamine) butylbromide 20 mg]. Même lorsque les analgésiques narcotiques présentent une efficacité similaire, le diclofénac possède une tolérance supérieure, étant dépourvu d'effets significatifs sur le SNC.

Le diclofénac administré par voie orale, rectale et intramusculaire à raison de 0,25 à 0,5 mg/kg chez l'enfant et de 50 à 150 mg chez l'adulte est un agent antipyrétique efficace, mais il doit être utilisé avec prudence chez les patients en soins intensifs dont la fonction rénale ou circulatoire est compromise, car une oligurie ou un choc circulatoire peuvent rarement survenir.(23)

### **II.7 Effets secondaires**

Le profil de tolérance du diclofénac est bien établi, car une grande expérience a été acquise avec ce médicament dans la pratique clinique. Les effets secondaires surviennent généralement au cours des 6 premiers mois de traitement, et ils ne sont pas plus fréquents chez les personnes âgées. Comme pour les autres AINS, les problèmes gastro-intestinaux sont les effets les plus fréquents, suivis des symptômes mineurs du SNC et des réactions allergiques ou locales.

Le diclofénac est bien toléré comparé aux autres AINS, et aucun autre agent de cette classe ne semble avoir un profil d'effets secondaires clairement supérieur à celui du diclofénac. L'aspirine produit des effets gastro-intestinaux plus fréquents et plus graves que le diclofénac, et les acouphènes et la perte d'audition ne sont qu'extrêmement rarement associés au diclofénac. L'indométhacine produit clairement plus d'effets sur le SNC que le diclofénac, et les plaintes gastro-intestinales sont également un peu plus fréquentes avec l'indométhacine. La tolérance du diclofénac semble similaire à celle d'autres AINS couramment utilisés tels que l'ibuprofène, le kétoprofène et le naproxène.(23)

On distingue aussi d'autres effets, à savoir (25):

- Ulcère de l'estomac ou du duodénum, notamment en cas de traitement à dose élevée, de prise prolongée et chez la personne âgée. Exceptionnellement : hémorragie du tube digestif (vomissements sanglants, selles noires ou plus souvent pertes de sang imperceptibles, responsables de l'apparition d'une anémie) ;
- Réaction allergique : crise d'asthme, choc anaphylactique ;
- Eruption cutanée, urticaire, démangeaisons. Exceptionnellement : photosensibilisation, allergie cutanée gravissime (éruptions bulleuses), complication infectieuse en cas de varicelle ;
- Hypertension artérielle, œdèmes ;

- Rétention d'eau pouvant aggraver une insuffisance cardiaque ;
- Insuffisance rénale, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque, de déshydratation ou de traitement par diurétique,
- Maux de tête, étourdissements. Plus rarement : somnolence ou au contraire insomnie, irritabilité, tremblements. Exceptionnellement : troubles de la vue, bourdonnements d'oreille ;
- Augmentation des transaminases, hépatite (rare) ;
- Très rares anomalies de la numération formule sanguine ;
- Les AINS en général sont susceptibles de diminuer la fertilité chez les femmes, notamment en cas de traitement chronique

### II.8 Interactions médicamenteuses

Le diclofénac ne semble pas interagir avec les anticoagulants oraux, l'or parentéral, la pénicilline, la chloroquine, l'azathioprine, la prednisolone, le céfadroxil, la doxycycline, la codéine et les hypoglycémifiants oraux. L'absorption du diclofénac est retardée mais sans aucun effet néfaste sur l'étendue globale de l'absorption. Les concentrations plasmatiques du diclofénac sont diminuées par l'administration concomitante d'aspirine. Le diclofénac diminue la clairance du lithium, et les concentrations plasmatiques de lithium peuvent devenir toxiques lors de l'administration concomitante. Il est probablement déconseillé d'administrer le diclofénac, ou tout autre AINS, avec le triamterène ou le méthotrexate de plus il s'avère que le diclofénac augmente les concentrations plasmatiques de la digoxine.(23)

### II.9 Posologie et administration

La posologie initiale des comprimés conventionnels ou entérosolubles de diclofénac est de 150 mg par jour en 2 ou 3 prises fractionnées avec les repas, et chez la plupart des patients, le contrôle thérapeutique peut être maintenu avec 100 mg par jour. Chez les enfants, la posologie est de 2 à 3 mg/kg/jour. Le diclofénac peut être utilisé dans les affections rhumatismales telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la spondylarthrite ankylosante, la tendinite et la bursite, et dans d'autres affections inflammatoires ou douloureuses telles que les foulures et les entorses, la dysménorrhée, les douleurs dorsales, la sciatique et les douleurs postopératoires. Une formulation à libération prolongée peut être administrée une fois par jour, et les suppositoires peuvent être administrés une ou deux fois

par jour. Le diclofénac 75 mg en intramusculaire peut être administré pour le soulagement urgent de la douleur aiguë telle que la colique rénale ou biliaire. Une dose supplémentaire peut être administrée après 30 minutes si nécessaire, mais comme pour l'administration orale, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 150 mg.

Le diclofénac n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 mois, et seulement lorsque cela est indispensable chez les femmes enceintes ou allaitantes. De ce fait une surveillance étroite doit être instauré de même pour ceux ayant des antécédents médicaux en l'occurrence les maladies gastro-intestinale. (23)

### II.10 Travaux réalisés sur le diclofénac sodique

Atsushi Kambayashi *et al.* ont caractérisé le profil de dissolution du diclofénac, à partir d'une forme posologique commerciale à enrobage entérique à unités multiples : des capsules Diclo-Puren®, et ont développé un modèle prédictif pour son profil pharmacocinétique oral. La méthode des palettes a été utilisée pour obtenir les profils de dissolution de cette forme posologique dans des milieux bioréactifs, l'exposition aux conditions gastriques simulées étant variée afin de simuler le comportement de vidange gastrique des granulés.

La théorie de Noyes-Whitney modifiée a ensuite été ajustée aux données de dissolution. Un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) pour les formes de dosage à unités multiples a été obtenue à l'aide du logiciel STELLA® et couplé aux profils de dissolution bioréactifs afin de simuler les profils de concentration plasmatique du diclofénac de la capsule Diclo-Puren® à l'état de jeûne et de nourriture chez l'homme. La cinétique de vidange gastrique pertinente pour les granulés à unités multiples a été incorporée dans le modèle PBPK en mettant en place une population virtuelle de patients pour tenir compte des variations physiologiques de la cinétique de vidange. En utilisant une dissolution bioréaliste *in vitro* couplée à une modélisation et une simulation PBPK *in silico*, il a été possible de prédire le profil plasmatique de cette formulation à unités multiples de diclofénac après administration orale à l'état de jeûne et de nourriture. Cette approche pourrait être utile pour prédire la variabilité des profils plasmatiques d'autres médicaments logés dans des formes posologiques à unités multiples.

# CHAPITRE III

Modélisation

### III.1 Introduction

Lorsqu'une nouvelle forme de dosage solide est développée, il est très important d'étudier la libération ou la dissolution du médicament. Le site quantitatif des valeurs obtenues dans les taux de dissolution ou de libération est plus facile lorsque des formules mathématiques sont utilisées pour décrire le processus. La modélisation mathématique permet d'optimiser la conception d'un dispositif thérapeutique afin de fournir des informations sur l'efficacité de divers modèles de libération. (26)

Ces dernières années, la libération/dissolution des médicaments à partir de formes de dosage pharmaceutiques solides a fait l'objet de développements scientifiques intenses et profitables. Chaque fois qu'une nouvelle forme de dosage solide est développée ou produite, il est nécessaire de s'assurer que la dissolution du médicament se produit de manière appropriée. L'industrie pharmaceutique et les autorités d'enregistrement se concentrent aujourd'hui sur les études de dissolution des médicaments. L'analyse quantitative des valeurs obtenues lors des tests de dissolution/libération est plus facile lorsque l'on utilise des formules mathématiques qui expriment les résultats de la dissolution en fonction de certaines des caractéristiques de la forme de dosage. Dans certains cas, ces modèles mathématiques sont dérivés de l'analyse théorique du processus en cours. Dans la plupart des cas, le concept théorique n'existe pas et certaines équations empiriques se sont avérées plus appropriées. La dissolution du médicament à partir de formes de dosage solides a été décrite par des modèles cinétiques dans lesquels la quantité dissoute de médicament ( $Q$ ) est une fonction du temps de test,  $t$  ou  $Q=f(t)$ . Certaines définitions analytiques de la fonction  $Q(t)$  sont couramment utilisées, telles que les modèles d'ordre zéro, de premier ordre, de Hixson-Crowell, de Weibull, de Higuchi, de Baker-Lonsdale, de Korsmeyer-Peppas et de Hopfenberg. D'autres paramètres de libération, tels que le temps de dissolution ( $t_{x\%}$ ), le temps de dosage ( $t_{x \text{ min}}$ ), l'efficacité de dissolution (ED), le facteur de différence ( $f_1$ ), le facteur de similitude ( $f_2$ ) et l'indice de Rescigno ( $\xi_1$  et  $\xi_2$ ) peuvent être utilisés pour caractériser les profils de dissolution/libération des médicaments.(27)

### III.2 Définition de la simulation et de la modélisation

La simulation est l'un des outils d'aide à la décision les plus efficaces à la disposition des concepteurs et des gestionnaires des systèmes complexes. Elle consiste à construire un modèle d'un système réel et à conduire des expériences sur ce modèle afin de comprendre le comportement de ce système et d'en améliorer les performances.

L'approche " systémique " des problèmes est aujourd'hui fondamentale ; elle s'attache à évaluer la performance " globale " du système étudié plutôt que celle de chacune de ses composantes. En effet, l'optimisation " locale " de celles-ci peut conduire à un comportement sous-optimal de l'ensemble à cause de leurs interactions.

Une composante réalise une fonction spécifique. La manière dont elle réalise cette fonction et dont elle se comporte vis à vis des autres composantes détermine le comportement global du système et son efficacité d'ensemble. C'est pourquoi, la première étape de la modélisation est de préciser quel(s) critère(s) de performance on cherche à optimiser. Il n'y a pas un seul modèle d'un système réel donné : il peut être représenté de différentes manières, en fonction de l'objectif que l'on s'est fixé (la modélisation de certaines composantes, comme par exemple les sources d'énergie peut être, selon les cas, inutile ou indispensable). Le meilleur modèle est celui qui est à la fois simple et cohérent avec l'objectif.(28)

### III.3 Modèle et modélisation

En génie des procédés, le modèle mathématique est un excellent moyen de capitaliser de la connaissance et peut être considéré comme un vecteur essentiel du transfert de connaissances acquises en recherche vers les unités opérationnelles et décisionnelles. Il permet de pouvoir comprendre les phénomènes physiques, chimiques et biologiques mis en jeu pour mieux concevoir, optimiser, faire fonctionner, contrôler, faire évoluer les procédés de transformation de la matière.

L'utilisation des mathématiques pour fournir un lien rigoureux, systématique et quantitatif entre les phénomènes moléculaires et microscopiques d'une part et les performances macroscopiques du procédé a toujours été ancrée dans les principes pédagogiques et de recherche en génie des procédés depuis les efforts pionniers des années 1960. Avec l'augmentation des performances de l'outil informatique et les avancées en mathématiques appliquées, la modélisation a pris une importance considérable en génie des procédés dans les années 1980.

Les modèles peuvent être utiles dans toutes les phases d'ingénierie : de l'étape de recherche et développement du procédé, et pour les études économiques. Dans la mesure du possible, l'activité de modélisation et le développement du procédé doivent donc se faire de manière simultanée. Ainsi, différents modèles sont de nos jours développés aux pour répondre aux divers objectifs recherchés lors de chaque étape du cycle de vie du procédé :

- Lors de la phase de développement pour démontrer une idée sur une base quantitative avant de l'appliquer au procédé.

- Lors de la phase de conception pour le dimensionnement de l'installation, la sélection des conditions opératoires (réduction des coûts de recherche et développement par diminution du nombre d'expériences).
- Lors de l'évaluation des modifications d'une unité existante.
- Préalablement à la phase opératoire pour l'optimisation et le contrôle du procédé, l'entraînement d'opérateurs.
- Lors de la phase opératoire pour régler les problèmes de fonctionnement (dépannages d'installation), les études de sécurité (29)

#### III.4 Facteurs influençant le choix du modèle

Le choix du modèle mathématique approprié dépend fortement de la classe de médicament, de l'excipient utilisé, de la concentration du médicament et des excipients dans le dispositif d'administration et de la géométrie du dispositif d'administration (30)

#### III.5 Objectifs des modèles mathématiques

- Conception d'un nouveau système d'administration basé sur l'expression générale de libération des médicaments.
- Prédiction du taux de libération et du comportement de diffusion du médicament à travers les polymères afin d'éviter des expériences excessives.
- Optimisation de la cinétique de libération.
- Le mécanisme physique de transport du médicament est déterminé par la comparaison des données de libération avec les modèles mathématiques.
- La prédiction de l'effet des paramètres de conception, à savoir la forme, la taille et la composition sur le taux global de libération de médicaments.
- Prévoir avec précision le profil de libération des médicaments et améliorer l'efficacité thérapeutique globale et l'innocuité de ces médicaments. (31)

#### III.6 Application de la modélisation

Alternative à une stratégie de type essais-erreurs, la modélisation a montré toute son importance dans différents domaines : médecine, nucléaire, aéronautique, météorologie...

La modélisation est pratiquée dans toutes les disciplines scientifiques mais également dans d'autres disciplines : économie, finances, sciences humaines... Dans tous les cas, il s'agit de construire une représentation la plus proche possible du fonctionnement d'un système réel afin d'en analyser le comportement ou de réagir à un comportement. Un modèle est une structure formalisée utilisée pour rendre compte d'un ensemble de phénomènes qui possèdent entre eux certaines relations. Suivant les disciplines, le formalisme peut être différent et on distingue le modèle vivant (modèle « animal » pour la médecine, la pharmacie, miniaturisation pour l'étude des écoulements...) du modèle virtuel pour lequel le formalisme est mathématique. En génie des procédés, le terme « modèle » se réfère à un ensemble d'équations mathématiques construit sur la base de données expérimentales acquises sur le système réel et permettant de représenter les relations entre les sorties et les entrées du système.(29)

### III.7 Les modèles mathématiques

La dissolution du médicament est un test important utilisé pour évaluer la libération du médicament dans les formes de dosage solides et semi-solides. Ce test est développé pour la quantification de la quantité et l'étendue de la libération du médicament des formes de dosage. Les valeurs obtenues à partir de l'étude de dissolution peuvent être analysées quantitativement en utilisant différentes formules mathématiques. Parce que les changements qualitatifs et quantitatifs dans une formulation peuvent modifier la libération du médicament et les performances in vivo, le développement d'outils qui facilitent le développement de produits en réduisant la nécessité des études biologiques est toujours souhaitable. Ainsi, des modèles mathématiques peuvent être développés. Ce site développement nécessite la compréhension de tous les phénomènes qui affectent la cinétique de libération des médicaments et cela à une valeur très importante dans l'optimisation de la formulation.

Le modèle peut être considéré comme une "métaphore mathématique de certains aspects de la réalité". Pour cette généralité, la modélisation mathématique est largement employée dans différentes disciplines. Les méthodes dépendantes du modèle sont basées sur différentes fonctions mathématiques, qui décrivent le profil de dissolution. Une fois qu'une fonction adéquate a été sélectionnée, les profils de dissolution sont évalués en fonction des paramètres du modèle dérivé.

Certains des modèles mathématiques empiriques et semi-empiriques peuvent être classés comme suite :

### III.7.1 Modèle de diffusion

La diffusion est définie comme le processus de transfert de masse de molécules individuelles d'une substance, provoqué par un mouvement moléculaire aléatoire et associé à un gradient de concentration. Le transfert du soluté peut être réalisé par une simple perméation moléculaire ou par un mouvement à travers les pores et les canaux.

La diffusion concerne la tendance des molécules solutés à s'échapper. Le phénomène de diffusion peut être observé si une gouttelette de colorant est placée dans le bécher de l'eau. Les molécules de colorant ont tendance à diffuser dans toute l'eau et à donner la couleur uniforme. Les molécules de colorant sont dans l'état du mouvement aléatoire continu avec la probabilité égale de se déplacer dans n'importe quelle direction.

Il y a plus de molécules de colorant à la source que la solution en vrac mise initialement, de sorte que les molécules diffusent loin de leur source.

À l'équilibre, lorsqu'il existe une couleur uniforme dans tout le bécher de l'eau, les molécules de colorant sont uniformément réparties et aucun autre mouvement net n'est observé.

Le même cas est observé dans notre corps pour la diffusion des molécules des médicaments qui est bien expliquée par la loi de diffusion de Fick. (32)

#### a. Première loi de Fick

La première loi de Fick constitue l'équation fondamentale de diffusion de molécules, elle s'applique aussi bien au gaz, liquides et aux solides.

Dans un système monodimensionnel, considérant le flux de particule d'une certaine espèce, les particules peuvent être des molécules, des atomes, des défauts ponctuel, des électrons libres, des trous électronique, etc. Soit  $C(x, t)$  leur concentration, exprimée en nombre de particules ou leur nombre d'atomes par unité de volume.

Lorsque la concentration des particules contenue dans un milieu varie d'un point à un autre, ces particules se déplacent des zones où leur concentration est forte vers les zones où leur concentration est faible ; on dit alors que les particules se diffusent dans le milieu.

On admet alors qu'il s'établit un flux de particules (écoulement de particule) dans le sens descendant le gradient, et ce flux est proportionnel au gradient correspondant.

La première et la deuxième loi de Fick sont basées sur l'hypothèse d'une diffusion d'état stable à travers une barrière. La première loi stipule que le flux du soluté traversant une section transversale unitaire dans un temps unitaire est proportionnel au gradient de concentration traversant la barrière.

$$J = Aj = -AD = \frac{\partial c}{\partial x} \dots\dots\dots 1$$

Où

- J est le flux total,
- A est la surface à travers laquelle la diffusion se produit,
- j est le flux par unité de surface, x est la distance
- D est le coefficient de diffusion.

Dans certains cas, comme la diffusion dans des solutions diluées, D peut être raisonnablement considéré comme constant, tandis que dans les solutions concentrées D peut dépendre de la concentration.

La première loi de Fick affirme que les fortes pentes de concentration entraîneront une diffusion rapide, alors qu'aucune diffusion ne se produira lorsque le gradient de concentration est complètement plat. Dans les coordonnées cylindriques et sphériques la forme de la loi de Fick pour la diffusion radiale est :

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x} J \dots\dots\dots 2$$

Le signe négatif dans l'équation ci-dessus signifie que la diffusion se produit dans la direction opposée à la concentration croissante. Cela signifie que la diffusion se produit dans le sens de la concentration décroissante du diffusant et donc le flux est toujours positif. Cette équation est un processus de premier ordre parce que le taux dépend de la concentration d'une espèce chimique. Cette loi décrit le transfert de molécules d'une zone de concentration supérieure à une zone de concentration inférieure. La diffusion passive n'exige pas que l'énergie soit ajoutée au système. Ce processus est responsable du mouvement de la plupart des molécules dans le corps.

### **b. Deuxième loi de Fick**

La première loi de Fick est un énoncé mathématique concis ; cependant, elle n'est pas directement applicable pour résoudre la plupart des problèmes pharmaceutiques. La deuxième loi de Fick présente une équation plus générale et utile pour résoudre la plupart des problèmes de diffusion. Elle est dérivée de la première loi de Fick. Pour les situations d'état instable, où la concentration change avec le temps, nous utilisons la deuxième loi de Fick, qui suppose un D constant et des limites constantes. La deuxième loi de Fick stipule que le taux de changement de concentration dans un volume à l'intérieur du champ de diffusion est

proportionnel au taux de changement de gradient de concentration spatiale à ce point dans le champ ; la constante de proportionnalité est le coefficient de diffusion et représentée comme

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \dots \dots \dots 3$$

L'équation (3) est la représentation générale de la 2ème loi de la Fick. La deuxième loi de diffusion stipule donc que le changement de concentration avec le temps dans une région particulière est proportionnel au changement de gradient de concentration à ce point.

La représentation de la 2ème loi de la Fick en coordonnées cartésiennes est représentée par :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \dots \dots \dots 4$$

Où les coordonnées x, y et z représentent exactement la position des espèces diffusantes dans l'espace.

**III.7.2 Modèle d'ordre zéro**

L'ordre zéro décrit le système où le taux de libération du médicament est indépendant de sa concentration. L'équation est :

$$C = C_0 - k_0t$$

Où,

- C = Quantité de médicament libérée ou dissoute (en supposant que la libération se produit rapidement après la dissolution du médicament).
- C0 = Quantité initiale de médicament en solution (elle est généralement nulle)
- K0= Constante de vitesse d'ordre zéro
- t = temps

Pour l'étude de la cinétique de libération, le graphique a tracé se fait avec la relation entre la quantité cumulative de médicaments libérés et le temps.

**Applications**

Cette relation peut être appliquée pour décrire la dissolution des médicaments de plusieurs types de forme pharmaceutique à libération modifiée comme dans le cas de certains systèmes

transdermiques ainsi que des comprimés matriciels avec des médicaments faiblement solubles sous formes enrobées, ou les systèmes de libération contrôlés par osmose , etc.

Ces modèles sont importants dans certaines classes de médicaments destinés, par exemple, à l'administration d'antibiotiques, au maintien de la tension cardiaque et artérielle au contrôle de la douleur et aux antidépresseurs.(31)

### III.7.3 Modèle de premier ordre

Ce modèle est utilisé pour décrire l'absorption et l'élimination de certains médicaments, bien qu'il soit difficile de comprendre le mécanisme sur la base théorique. La libération du médicament qui suit la cinétique du premier ordre peut être exprimée par l'équation :

$$\log C = \log C_0 - \frac{kt}{2.303}$$

Où,

- C<sub>0</sub>=Concentration initiale du médicament
- K=Constante de premier ordre
- t=temps

Les données obtenues sont tracées sous forme de logarithme du pourcentage cumulé de médicaments en fonction du temps restant, ce qui donne une ligne droite avec une pente = K/2,303.

### Applications

Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution des médicaments dans des formes pharmaceutiques telles que celles contenant des substances solubles dans l'eau dans des matrices poreuses.(31)

### III.7.4 Le Modèle de Higuchi

Higuchi a publié probablement la plus célèbre et la plus souvent utilisée équation mathématique pour décrire la libération des médicaments des systèmes matriciels. Ce modèle est souvent applicable aux différents systèmes géométriques et poreux.

Le modèle étendu est fondé sur l'hypothèse suivante :

- La concentration initiale du médicament dans la matrice est beaucoup plus élevée que la solubilité du médicament.
- La diffusion du médicament se produit seulement dans une seule dimension (l'effet des bords négligeables).
- Les particules de médicaments sont beaucoup plus petites que l'épaisseur du système.

- Le gonflement de la matrice et la dissolution sont négligeables.
- Diffusivité constante des médicaments.

Dans l'environnement de libération, ou les conditions parfaites du puits sont maintenues.

L'équation de base du modèle d'Higuchi est :

$$C = [D(qt - C_s)C_s]^{1/2}$$

Où,

- C = quantité totale de médicaments libérés par unité de surface de la matrice [mg/cm<sup>2</sup>]
- D=coefficient de diffusion du médicament dans la matrice [cm<sup>2</sup>/hr]
- qt = quantité totale de médicament dans une unité de volume de matrice [mg/cm<sup>3</sup>].
- C<sub>s</sub>=solubilité dimensionnelle du médicament dans la matrice polymère [mg/cm<sup>3</sup>]
- t=temps [hr]

Les données obtenues ont été tracées en pourcentage cumulé de libération de médicaments par rapport à la racine carrée de temps.

### Application

En utilisant ce modèle, on étudie la dissolution de médicaments à partir de plusieurs formes pharmaceutiques à libération modifiée comme certains systèmes transdermiques et comprimés matriciels avec des médicaments solubles dans l'eau.(30)

#### III.7.5 Modèle de KorsmeyerPeppas

Korsmeyer et al (1983) ont établi une relation simple qui décrit la libération d'un médicament à partir d'un système polymérique. Pour illustrer le mécanisme de la libération de médicaments, les premiers 60 % des données de libération de médicaments ont été ajustés dans le modèle de Korsmeyer-Peppas.

$$\frac{C_t}{C_\infty} = kt^n$$

Où,

- C<sub>t</sub>/C<sub>∞</sub>=fraction de la libération de drogue au moment "t".
- K : la constante de vitesse.

Une forme modifiée de cette équation a été développée pour ajuster le temps de retard (l) au début de libération du médicament à partir de la forme pharmaceutique.

$$\frac{C_{(t-l)}}{C_\infty} = a(t - l)^n$$

Lorsqu'il y a possibilité d'effet de rupture, cette équation devient...

$$\frac{C_t}{C_\infty} = at^n + b$$

En l'absence de temps de latence ou d'effet de rupture, les valeurs "l" et "b" seraient nulles et seul "at<sup>n</sup>" est utilisé. Ce modèle mathématique, également connu sous le nom de "loi de puissance", a été utilisé très fréquemment pour décrire la libération de médicaments à partir de différentes formes pharmaceutiques à libération modifiée.

Plusieurs processus simultanés sont pris en compte dans ce modèle :

- Diffusion de l'eau dans la tablette.
- Gonflement du comprimé à l'entrée de l'eau.
- Formation d'un gel.
- Diffusion du médicament et du produit de remplissage hors du comprimé.
- Dissolution de la matrice polymère.
- Les hypothèses suivantes ont été faites dans ce modèle.....
- L'équation générique est applicable aux petites valeurs de "t" ou aux termes courts et à la partie de la courbe de libération, où  $C_t/C_\infty < 0,6$  ne doit servir qu'à déterminer l'exposant "n".
- Délivrance de médicaments de manière unidimensionnelle.
- Le rapport entre la longueur du système et son épaisseur doit être au moins égal au tracé fait par le logarithme du pourcentage cumulé de libération de médicament par rapport au logarithme du temps.

### Application

Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution du médicament à partir de plusieurs types de formes pharmaceutiques à libération modifiée, comme dans le cas de certains systèmes transdermiques et de comprimés matriciels contenant des médicaments hydrosolubles.(30)

### III.7.6 Modèle de Hixson-Crowell

Le modèle décrit la libération de la dose à partir du système, où il y a un changement de la surface et du diamètre de la particule ou du comprimé. Il est possible de dériver une équation pour une poudre de médicament contenant des particules de taille uniforme qui exprime la vitesse de dissolution basée sur la racine cubique des particules. L'équation est :

$$C_0^{1/3} - C_t^{1/3} = K_{HC}t$$

Où,

- $C_t$  = quantité de médicament libérée dans le temps "t".
- $C_0$  = quantité initiale de médicament dans le comprimé.
- $K_{HC}$  = constante de vitesse pour l'équation de Hixson-Crowell.

Lorsque ce modèle est utilisé, on considère que le taux de libération est limité par le taux de dissolution des particules de médicament et non par la diffusion qui pourrait se produire à travers la matrice polymère.

Ce modèle est utilisé pour décrire le profil de libération en gardant à l'esprit que la surface des particules des médicaments diminue au cours de la dissolution.

Le tracé peut se réaliser avec la relation entre la racine cubique du pourcentage de médicament restant dans la matrice par rapport au temps.

### Application

Cette expression s'applique aux formes pharmaceutiques telles que les comprimés, où la dissolution se produit dans des plans parallèles à la surface du médicament si les dimensions du comprimé diminuent proportionnellement, de telle sorte que la forme géométrique initiale reste constante toute le temps.(30)

### III.7.7 Modèle de Weibull

Weibull a introduit une équation empirique générale qui est très appliquée à la dissolution ou à la libération de médicaments à partir de formes pharmaceutiques.

Ce modèle a été décrit pour différents processus de dissolution comme l'équation :

$$C = C_0 \left[ 1 - \exp \left( -\frac{(t-T)^b}{a} \right) \right]$$

Où,

- $C$  = quantité de médicament dissous en fonction du temps "t".
- $C_0$  = quantité totale de médicament libérée.
- $T$  = temps de latence mesuré en fonction des paramètres du processus de dissolution.
- $a$  = paramètre d'échelle qui décrit la dépendance temporelle.
- $b$  = forme de la courbe de dissolution.

En raison qu'il s'agit d'un modèle empirique, qui n'élimine aucune base cinétique, mais qui présente certaines lacunes et certaines limites, comme.....

- Il n'y a pas de base cinétique qui non seulement décrit, mais aussi caractérise de manière adéquate les propriétés cinétiques de dissolution des médicaments.
- Il n'y a pas un seul paramètre lié à la vitesse de dissolution intrinsèque du médicament.
- Elle est limitée pour l'établissement de corrélations in vivo/in vitro.

### Application

Il est plus utile pour comparer les profils de libération de médicaments de type matriciel.(26)(27)

### II.7.8 Modèle de Baker Lonsdale

Ce modèle est une forme modifiée du modèle Higuchi, développé par Baker et Lonsdale (1974). Il décrit la libération du médicament à partir d'une matrice sphérique. Selon l'équation :

$$F_1 = \frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{C_t}{C_\infty} \right)^2 \right] \frac{C_t}{C_\infty} = kt$$

Où,

- $C_t$  = quantité de médicament libérée au moment "t".
- $C_\infty$  = quantité de médicament libérée à un moment infini.
- $K$  = constante de libération, qui correspond au graphique lorsqu'il est tracé comme,  $\left[ \frac{d(C_t)}{C_\infty} \right] \frac{dt}{dt}$  par rapport à la racine de l'inverse du temps.

### Applications

Ce modèle est utilisé pour la linéarisation des données de libération de plusieurs formulations de microcapsules ou de microsphères. (27)(30)

### III.7.9 Modèle de Hopfenberg

Ce modèle a été conçu pour corréler la libération des médicaments à partir des surfaces érodées des polymères, de sorte que la surface reste constante pendant le processus de dégradation. La fraction cumulative de médicament libérée au temps "t" a été décrite comme :

$$\frac{C_t}{C_\infty} = 1 - \left[ 1 - \frac{kt}{C_L} \right]^n$$

Où,

- $K_0$ =constante d'ordre zéro, décrivant la dégradation des polymères (processus d'érosion superficielle)
- $CL$ =chargement initial de la drogue dans le système.
- $a$ =la demi-épaisseur du système (c'est-à-dire le rayon d'une sphère ou d'un cylindre)
- $n$ =exposant qui varie avec la géométrie,  $n=1, 2, 3$  (géométrie plate, cylindrique et sphérique, respectivement.)

L'hypothèse de ce modèle est que l'étape limitant le taux de libération du médicament est l'érosion de la matrice elle-même et que la résistance à la diffusion est dépendante du temps (interne ou externe), la matrice érodée ne l'influence pas.

### Applications

Ce modèle a été utilisé pour identifier les mécanismes de libération à partir des sphères huileuses optimisées en utilisant les données dérivées du profil composite, qui a montré la cinétique de libération bi phasique spécifique au site.(26)(32)(33)

#### III.7.10 Modèle de Gompertz

Le profil de dissolution in vitro est souvent décrit par un modèle exponentiel simple connu sous le nom de "modèle de Gompertz" exprimé par l'équation :

$$C_{(t)} = C_{\max} \exp[-\alpha e^{-\beta \log t}]$$

Où,

- $C_t$  = pourcentage dissous au temps  $t$  divisé par 100.
- $C_{\max}$ = dissolution maximale.
- $\alpha$  = détermine la proportion non dissoute au temps  $t = 1$ , décrite comme paramètre d'emplacement ou d'échelle.
- $\beta$  = taux de dissolution par unité de temps.

Ce modèle a une augmentation progressive au début et dirigé lentement vers la dissolution maximale asymptotique.

### Application

Ce modèle est utile pour comparer le profil de libération des médicaments ayant une bonne solubilité et un taux de libération intermédiaire.(26)(32)

# CHAPITRE IV

Matériels et méthodes

## IV.1. Matériels

### IV.1.1. La forme médicamenteuse

Nous avons choisi d'étudier l'impact de : La forme (géométrie) et la concentration sur la cinétique de libération et par conséquent la diffusion du Diclofénac Na à libération prolongée (LP). Pour cela, notre choix est porté sur :

Deux types de comprimés LP (75mg et 100 mg) et deux types de gélules LP (75mg et 100 mg).

### IV.1.2. Les produits chimiques

- ✓ Le dihydrogénophosphate de sodium  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .
- ✓ Le dihydrogénophosphate de potassium  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .
- ✓ L'acide chlorhydrique  $\text{HCl}$ .
- ✓ L'acide phosphorique  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .
- ✓ Le méthanol  $\text{CH}_3\text{OH}$ .

### IV.1.3. Appareillage

- ✓ Pour la quantification nous avons utilisé une HPLC Dionex ultimate 3000 (thermo) à détecteur UV-Visible contenant une pompe quadratique et un système de dégazage intégré.
- ✓ Des agitateurs réglés à une vitesse de 60 tr/min.
- ✓ Une balance de précision.
- ✓ PH-mètre.
- ✓ La verrerie (bêcher, pipette, fioles, erlenmeyer).

## IV.2. Méthodes

### IV.2.1 Préformulation et établissement de fiche technique produit

#### IV.2.1.1. Détermination de la taille des comprimés

La mesure du diamètre des comprimés (mesure effectuée sur 10 comprimés) a été effectuée à l'aide d'un pied à coulisse.

#### IV.2.1.2. Détermination de la taille des granulés

La détermination de la taille des granules a été effectuée à l'aide d'un microscope optique à faible grossissement (x4) couplé à une caméra intégrée et contenant une lame graduée pour mesure dans une boîte pétrie. Cette mesure a été effectuée sur dix (10) micro-granules pour les deux dosages de diclofénac Na.

La lecture est réalisée avec le logiciel IMAGE J (**annexe 1**).

#### IV.2.1.3. Détermination de la masse unitaire des granulés

A l'aide d'une balance de précision, on a déterminé la masse d'une microgranule de chaque gélule en passant par les étapes suivantes :

- ✓ Peser 10 microgranulés de trois gélules de chaque dosage.
- ✓ Calcul de la moyenne de la masse des 10 microgranulés.
- ✓ Calcul de la masse individuelle d'un microgranulé.

#### IV.2.1.4. Dosage unitaire des comprimés et gélules

Il a été réalisé sur un comprimé et une gélule à 100 mg de PA.

Chaque comprimé ou gélule a été dissous dans une fiole de 200 ml contenant de la phase mobile à l'aide d'une agitation à 60 tr/mn pendant 1h. Une dilution de 1/100 a été réalisée dans le même solvant. La quantification du diclofenac a été effectuée à l'aide de l'HPLC (voir test dissolution).

### IV.2.2. Test de dissolution selon la Pharmacopée Européenne 22

#### IV.2.2.1. Préparation de la solution tampon phosphate pH 7.5

Dans un cristallisateur de 4000 ml, on dissout 35.6 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  et on ajuste le pH à 7.5 avec de l'acide phosphorique.

Le test de dissolution a été effectué dans 900 ml du tampon phosphate pH 7.5.

#### IV.2.2.2. Préparation de la phase mobile

a- Préparation de la solution tampon phosphate pH 2.5.

On dissout 3.9g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dans 500 ml d'eau distillée et on ajuste le PH à 2.5 avec de l'acide chlorhydrique.

b- Phase mobile

Dans un erlenmeyer de 3000 ml sur un agitateur, on mélange 2000 ml de méthanol et les 500 ml de la solution tampon déjà préparée (rapport : **méthanol 80%, tampon 20%**).

#### IV.2.2.3. Conditions opératoires de la quantification par HPLC

- Phase mobile : méthanol 80%, tampon phosphate pH 2.5 20%
- Débit : 1.5 ml/min.
- Longueur d'onde :  $\lambda = 254$  nm.
- Phase stationnaire : colonne gel de silice C18, 15 cm.
- Volume d'injection 20  $\mu\text{L}$ .
- Temps de rétention : 6.5 min

**IV.2.2.4. Test de dissolution**

Neuf cent (900) ml du milieu du tampon phosphate pH 7.5 ont été versés dans des bacs de 1000 ml, ces derniers ont été mis sous agitation (60tr/mn). Dans chaque bac, il a été mis un comprimé ou une gélule (gélule 75mg, gélule 100mg, comprimé 75mg et comprimé 100mg). Des prélèvements de la solution ont été effectués à: 1h, 5h, 10h, 16h et 24h. Chaque solution prélevée est diluée à 1/20 avec la phase mobile. La quantification a été réalisée par HPLC.

**IV.2.2.5. Courbe d'étalonnage**

La solution mère (S1, 0.375 mg/ml) a été préparée en utilisant du diclofenac pur (ampoule injectable). Effectivement, dans une fiole de 200 ml on introduit 3 ml de diclofénac sodique injectable (75 mg/3 ml) puis on ajuste au trait de jauge avec la phase mobile. Les solutions filles ont été préparées selon les conditions résumées dans le tableau 3.

**Tableau 3 :** Volumes utilisés pour la préparation de la courbe d'étalonnage.

| Solution      | S2                             | S3                           | S4                           | S5                           | S6                           |
|---------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Préparation   | 5ml de S1<br>+<br>195ml de P.M | 2ml de S2<br>+<br>1ml de P.M | 2ml de S2<br>+<br>2ml de P.M | 2ml de S2<br>+<br>3ml de P.M | 2ml de S2<br>+<br>4ml de P.M |
| Concentration | 0.009375                       | 0.00625                      | 0.004687                     | 0.00375                      | 0.003125                     |

La quantification a été réalisée par HPLC.

**IV.2.3. Simulation et modélisation mathématique**

La simulation et modélisation a été faite en utilisant le logiciel COMSOL 5.1. Les étapes de la création d'un projet de modélisation sont présentées en annexe 3.

Ainsi, les étapes de travail sont résumées d'une manière succincte ci-dessous :

- ✓ Lancer le logiciel.
- ✓ Choisir un modèle vierge.
- ✓ Définition des paramètres (concentration initiale, coefficient de diffusion et rayon des granulés).
- ✓ L'ajout d'un composant 2D axisymétrique.
- ✓ Le choix de la géométrie cercle.
- ✓ Choisir le maillage extrêmement fin.
- ✓ Définir les temps d'études de 1h, 24h, 48h, 72h.
- ✓ Lancer la simulation.
- ✓ Tracer les graphes dans L'Excel.

# CHAPITRE V

Résultats et discussions

### V.1. Préformulation

Afin de récolter des informations sur les comprimés et gélules à étudier, nous avons effectué des essais de préformulation, à savoir mesurer la taille (diamètre) des comprimés et gélules, et la masse de ces derniers. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 4, 5 et 6.

**Tableau 4:** Dimensions des comprimés.

| Dimension   | CP 75 mg | CP 100 mg |
|-------------|----------|-----------|
| Rayon (m)   | 0.004    | 0.0045    |
| Hauteur (m) | 0.004    | 0.004     |

**Tableau 5 :** Dimensions des microgranulés.

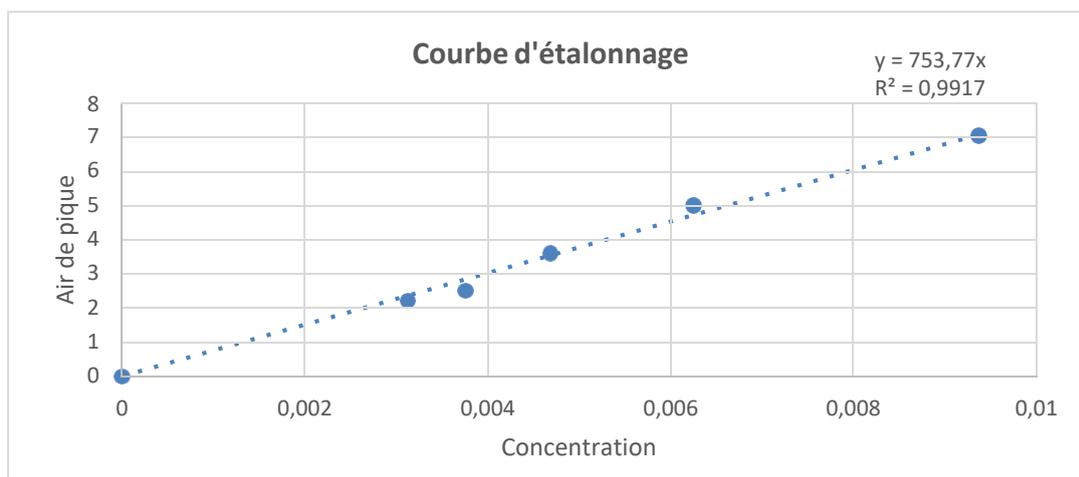
| Dimension               | Gél 75mg | Gél 100 mg |
|-------------------------|----------|------------|
| Rayon ( $\mu\text{m}$ ) | 683.19   | 566.94     |

**Tableau 6:** Masse moyenne d'une microgranule de chaque gélule.

| Médicament | Granulés de la Gel 75 mg | Granulés de la Gel 100 mg |
|------------|--------------------------|---------------------------|
| Masse (mg) | 1.0167                   | 1.2867                    |

### V.2. Courbe d'étalonnage

Afin de pouvoir quantifier la quantité de Diclofenac sodique (DCS) présente dans les comprimés et gélules (dosage unitaire), ainsi que celle diffusée dans le milieu de dissolution (Test de dissolution), Nous avons en premier lieu tracé la courbe d'étalonnage (figure 6). Elle permet de mettre en évidence une relation linéaire entre les aires sous la courbe (AUC) et la concentration du diclofénac sodique.



**Figure 6 :** Courbe d'étalonnage du diclofénac sodique

L'équation de la droite de régression est :  $y = 753,77x$  et le coefficient de corrélation  $R^2$  est satisfaisant puisqu'il est égal à 0,9917 (très proche de 1).

### V. 3. Dosage unitaire

#### V.3.1 Résultats

Afin de vérifier le dosage et la bonne répartition du principe actif dans les différentes formes galéniques étudiées, nous avons dosé par HPLC la quantité du DCS dans les comprimés et gélules à 100 mg. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7 :** Dosage unitaire des comprimés et gélules à 100 mg

| Médicament | Taux de DCS (%) |
|------------|-----------------|
| CP 100 mg  | 85.57           |
| Gél 100 mg | 89.56           |

#### V.3.2. Discussions

La pharmacopée européenne, ainsi que la monographie spécifique au DCS indique que le dosage unitaire est satisfaisant ou conforme si et seulement si le taux de DCS est compris entre (85-115%). Indiquant ainsi, une bonne répartition du PA dans la forme galénique.

Ce résultat confirme que les formes étudiées sont conformes à la réglementation, mais mieux encore, il démontre la répartition homogène du PA dans les différentes unités du même lot. Ainsi, dans notre travail de simulation et de modélisation, le résultat obtenu pourra donc être généralisé sur tout le lot.

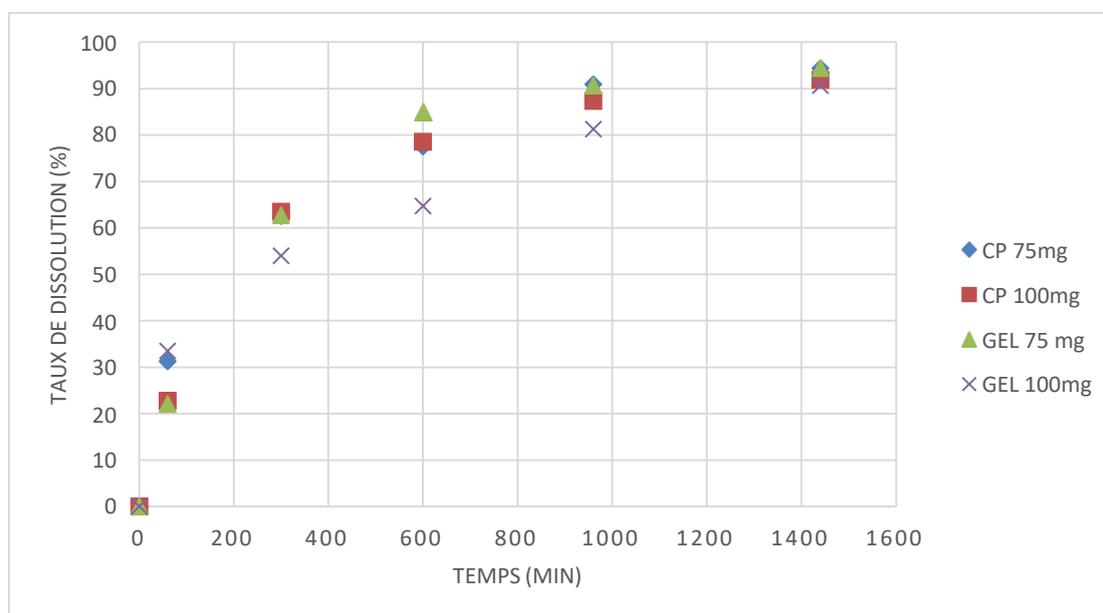
## V.4. Test de dissolution

### V.4.1. Résultats

Le tableau 8 résume les résultats de la dissolution du diclofénac Na sous deux formes galéniques et à deux dosages. Le test de dissolution a été réalisé en adéquation avec les directives de la monographie spécifique du DCS de l'USP (annexe 4). Chaque valeur représente le pourcentage de dissolution du DCS dans chaque forme galénique. Ces résultats nous ont permis de tracer le profile réel (dans un milieu artificiel) de dissolution du DCS.

**Tableau 8:** Pourcentage de dissolution du diclofénac sodique.

| Temps (mn) | Taux de dissolution (%) |          |          |           | Normes de l'USP(%) |
|------------|-------------------------|----------|----------|-----------|--------------------|
|            | CP 75mg                 | CP 100mg | Gél 75mg | Gél 100mg |                    |
| 0          | 0                       | 0        | 0        | 0         | 0                  |
| 60         | 31,24                   | 22,76    | 22,04    | 33,50     | 15% - 35%          |
| 300        | 62,50                   | 63,43    | 62,69    | 53,95     | 45% - 65%          |
| 600        | 77,47                   | 78,52    | 84,84    | 64,69     | 65% - 85%          |
| 960        | 90,88                   | 87,32    | 90,61    | 81,25     | 75% - 95%          |
| 1400       | 94,32                   | 91,86    | 94,39    | 90,62     | NLT > 80%          |



**Figure 7:** Cinétique de dissolution des quatre formes galéniques en fonction du temps.

#### V.4.2. Discussions

On remarque que le taux de dissolution au bout de 60 mn est respectivement 31.24%, 22.76%, 22.03% et 33.49 %, après quelques heures (240 mn), on remarque une augmentation des pourcentages de dissolution qui atteint les : 62.49%, 63.68%, 53.94% et 53.94%. Après 10h du début de la dissolution, les pourcentages arrivent à 77.47%, 78.51%, 84.83% et 64.69%. Puis un pourcentage de 90.87%, 87.32%, 90.61% et 81.25% à 16h et enfin une légère augmentation après 24h pour atteindre les pourcentages de 94.32%, 91.85%, 94.38% et 91,62%.

- Malgré la réalisation de la dissolution à l'aide de bac et d'agitateurs au lieu d'un dissolutes normé, les résultats répondent aux normes exigées par la monographie USP, indiquant sans équivoque que les quatre formes étudiées sont des formes à libération prolongée.

On remarque aussi, que les profils de dissolution de nos médicaments sont presque superposables, cela peut indiquer la présence des mêmes excipients d'une manière générale, La légère différence pourrait être du, à leurs probable variation d'une formulation à une autres.

Ainsi, le choix de travailler sur des formulations à libération prolongée est très important pour la suite de notre travail, car pour modéliser et simuler la diffusion du PA à travers la forme galénique et à l'intérieur du milieu de dissolution, il est préférable d'avoir une cinétique de relargage progressive.

#### V.5. Détermination du model de diffusion à l'aide de modèles semi-empiriques

Afin de déterminer le model de diffusion ainsi que les phénomènes mis en jeu qui représentent le mieux le relargage du DCS à travers les différentes matrices (formes galéniques), les données de dissolution du PA en fonction du temps ont été extraites, et chaque modèle semi-empirique à savoir : Ordre zéro, Premier ordre, Higuchi et Korsemeyer-Peppas a été étudié. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 9.

## V.5.1. Résultats

Tableau 9 : Valeurs calculées de :  $R^2$ ,  $K$  et  $n$  pour les quatre modèles étudiés ;

|                  |       | CP 75 mg | CP 100 mg | Gél 75 mg | Gél 100 mg |
|------------------|-------|----------|-----------|-----------|------------|
| Ordre Zéro       | $K_0$ | 0.084    | 0.082     | 0.085     | 0.077      |
|                  | $R^2$ | 0.873    | 0.865     | 0.864     | 0.903      |
| Premier Ordre    | $K_1$ | 0.002    | 0.002     | 0.002     | 0.002      |
|                  | $R^2$ | 0.943    | 0.908     | 0.917     | 0.957      |
| Higuchi          | $K_h$ | 2.862    | 2.795     | 2.894     | 2.599      |
|                  | $R^2$ | 0.974    | 0.968     | 0.966     | 0.983      |
| Korsmeyer-Peppas | $K$   | 9.651    | 7.853     | 7.560     | 8.436      |
|                  | $R^2$ | 0.995    | 0.985     | 0.981     | 0.998      |
|                  | $N$   | 0.320    | 0.384     | 0.358     | 0.326      |

PS : La modélisation a été faite à partir des données en utilisant le logiciel Excel et son solveur avec les quatre modèles, l'ordre zéro, le premier ordre, Higuchi et Korsmeyer-Peppas .

## V.5.2. Interprétations

On remarque d'après les résultats obtenus que le modèle qui décrit le mieux la dissolution du PA de nos quatre médicaments est le modèle de Korsmeyer-Peppas, ou le  $R^2$  est respectivement 0.995, 0.985, 0.981 et 0.998.

Avec des coefficients de diffusivités  $n$  inférieur a 0.5.

Le modèle de Korsmeyer-Peppas décrit la libération du médicament comme un processus de diffusion basé sur la loi de Fick, et peut donc être utilisé pour décrire la dissolution de médicaments à partir de diverses posologies et formes pharmaceutiques à libération prolongée, comme dans le cas de certains systèmes matriciels contenant des médicaments hydrosolubles.

Par ailleurs, les constantes de vitesse du modèle Korsmeyer-Peppas , indiquent clairement que lorsqu'on utilise une base hydrophile, la diffusion est accélérée. (34)

Ce résultat est probablement lié à certaines caractéristiques du polymère employé dans les médicaments : L'éthyl cellulose et le macrogol, qui favorisent la libération du médicament principalement par le mécanisme de diffusion (35)

## V.6 Simulation de la diffusion du diclofénac sodique dans un comprimé et dans un granulé à l'aide du logiciel de calcul aux éléments finis

Il existe de nombreux logiciels d'excellente qualité qui permettent de résoudre un ensemble de problèmes physiques. Dans notre travail, nous avons utilisé le logiciel de calcul aux éléments finis qui est un logiciel de simulation numérique basé sur la méthode des éléments finis, qui permet de simuler de nombreux phénomènes physiques.

### V.6.1. Choix du maillage

Le choix du maillage est une étape majeure d'une simulation numérique. De ce fait, pour choisir le maillage adéquat à notre simulation, nous avons réalisé une série de simulations en utilisant des géométries à différents maillages allant d'extrêmement grossier jusqu'à extrêmement fin.

D'après les résultats obtenus, on remarque que la concentration se stabilise lorsqu'on applique le maillage extrêmement fin. Cela nous a permis de choisir ce dernier comme le maillage adéquat.

### V.6.2. Résultats de la simulation sur le logiciel de calcul aux éléments finis

Le tableau ci-dessous représente les valeurs réelles d'une microsphère tirés à partir d'une étude qui a été faite par Contreras *et al.* (36).

Effectivement, Comme nous n'avons pas pu déterminer le coefficient de diffusion du DCS dans notre étude, et pour pouvoir comparer les résultats de notre simulation, nous avons préféré d'utiliser des données de travaux de simulation par MATLAB publiés et par conséquent vérifiées (36).

**Tableau 10:** Valeurs des paramètres d'une microsphère (36)

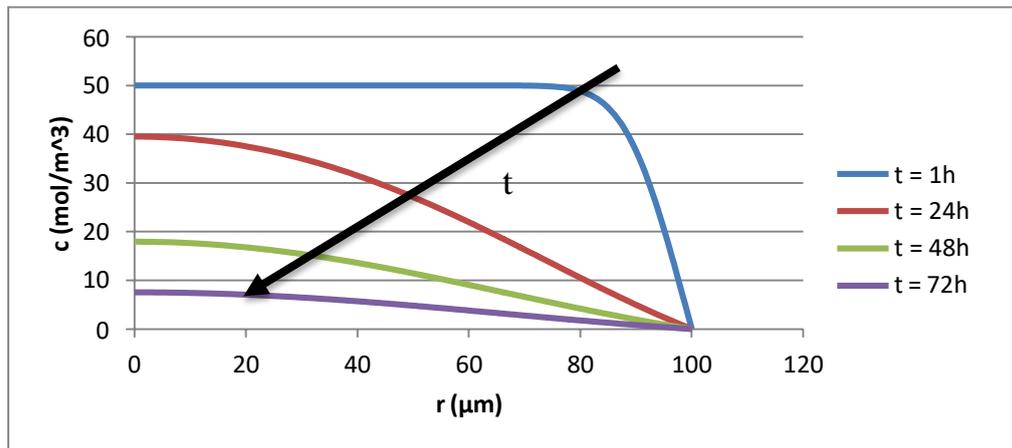
| Paramètre                | Variable | Valeur                        |
|--------------------------|----------|-------------------------------|
| Coefficient de diffusion | D        | 0.01 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ |
| Rayon de la microsphère  | R        | 100 $\mu\text{m}$             |
| Concentration initiale   | $C_0$    | 100 $\text{mol}/\text{m}^3$   |

#### - Simulation de la diffusion de DCS à différents temps

La figure 8 représente le profil de concentration en fonction du rayon à des temps différents (1h, 24h, 48h et 72h) à l'intérieur de la microsphère.

On remarque que la concentration à l'intérieur de la microsphère pour des endroits spécifiques diminue avec le temps en raison de la diffusion du PA dans le milieu de dissolution.

On remarque aussi que les concentrations sont maximales, à chaque instant, en s'approchant du centre ( $r=0$ ). Comme nous avons imposé une condition à la limite au niveau de la surface de la microsphère ( $r=R$ ), la concentration à cet emplacement est égale à zéro pendant tout au long du processus (passage immédiat dans le milieu de dissolution, grâce à l'agitation).



**Figure 8:** Profils de la concentration en fonction du rayon à l'intérieur de la microsphère pour des temps différents d'application

### V.6.3. Etude paramétrique

Afin de comprendre et de simuler l'influence de quelques paramètres à savoir : la concentration initiale, le coefficient de diffusion et le diamètre des particules, nous avons effectué plusieurs simulations en variant dans chaque étude un seul des dits paramètres.

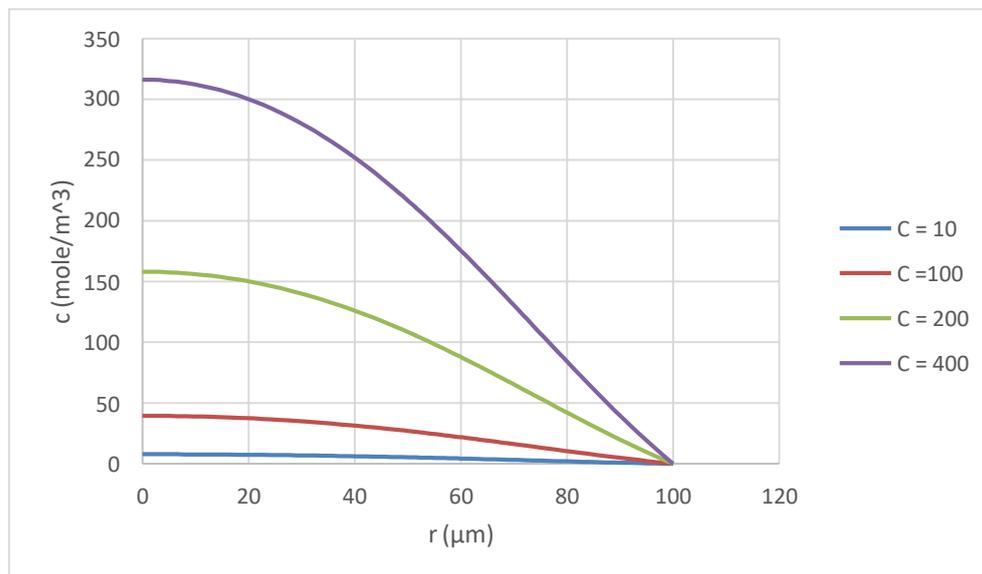
#### Influence de la concentration

Dans le but d'étudier l'influence de la concentration des principes actifs sur le phénomène de diffusion, on a réalisé des simulations avec des différentes valeurs de concentrations initiales  $C_0$  et en fixant les autres paramètres. Le tableau 11 ci-dessous montre les valeurs utilisées pour obtenir la prédiction de la concentration dans la microsphère.

**Tableau 11:** Valeurs des paramètres utilisées pour prédire les profils de concentration.

|  |           |
|--|-----------|
| Coefficient de diffusion [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ]  | $D=0.01$  |
| Rayon de la microsphère [ $\mu\text{m}$ ]              | $R=100$   |
| Concentrations initiales utilisée [ $\text{mol/m}^3$ ] | $C_0= 10$ |
|  | $C_0=50$  |
|  | $C_0=200$ |
|  | $C_0=400$ |

La concentration du principe actif est un paramètre expérimental important à prendre en compte. L'augmentation de la concentration n'a pas ou très peu d'effet sur la **tendance diffusion et par conséquent le coefficient de diffusion (car la matrice responsable de la gestion de relargage du PA est inchangée)**. Par contre, on remarque que ce paramètre affecte la vitesse de déplacement des molécules car la diffusion pour les petites concentrations ( $C_0=10$  et  $C_0=50$  mole/ $m^3$ ) libère plus rapidement les PA par rapport à des concentrations initiales importantes ( $C_0=200$  et  $C_0=400$  mole/ $m^3$ ). Ce résultat, peut s'expliquer par le fait que le coefficient de diffusion reste fixe, ainsi une petite quantité prendra moins de temps à être libérée.



**Figure 9** : Profils de la concentration en fonction de 'r' pour des différentes valeurs de  $C_0$ .

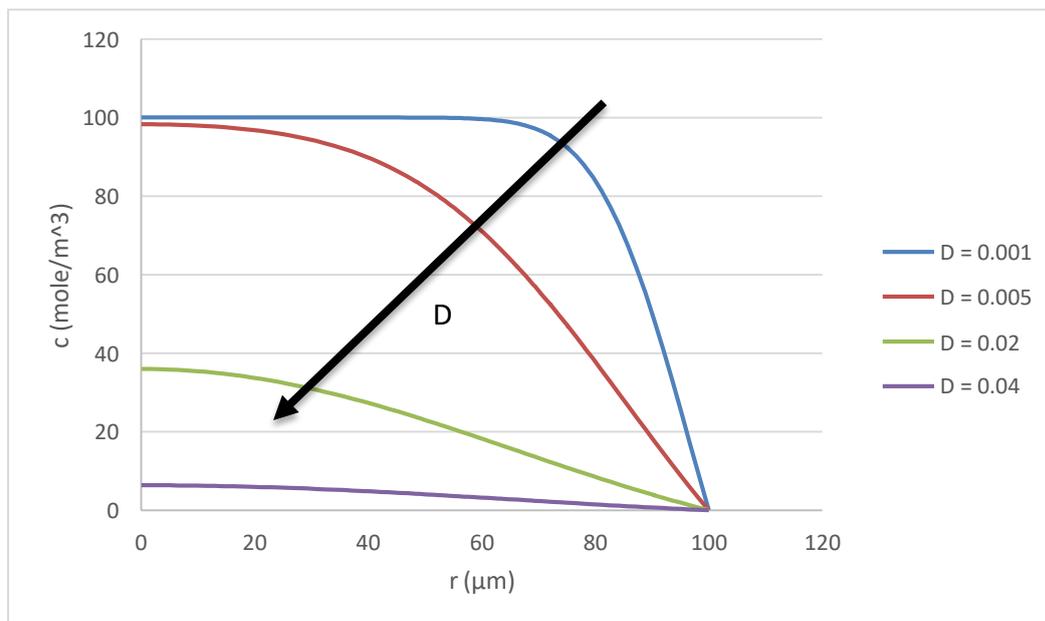
#### - Influence du coefficient de diffusion

Dans cette partie on a étudié l'influence du coefficient de diffusion en variant ce dernier et en fixant les autres paramètres. Le tableau 12 représente les valeurs du coefficient de diffusion exploitées lors de la simulation.

**Tableau 12 :** Valeurs des paramètres utilisés pour la prédiction des profils de concentration

|   |            |
|---|------------|
| Concentration initiale [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]    | $C_0= 100$ |
| Rayon de la microsphère [ $\mu\text{m}$ ]             | $R=100$    |
| Coefficient de diffusion [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] | $D=0.001$  |
|   | $D=0.005$  |
|   | $D=0.02$   |
|   | $D=0.04$   |

La concentration des PAs dans tout les endroits à l'intérieur de la microsphère est plus petite lorsque le coefficient de diffusion utilisé est plus élevé pour des prévisions ( $D=0.02$ ,  $D=0.04$ ), ce résultat peut s'expliquer par le fait que plus le coefficient de diffusion augmente, plus le flux de diffusion à son tour augmente, conduisant ainsi à un relargage du PA plus rapide dans le milieu de dissolution.



**Figure 10:** Profils de la concentration en fonction du rayon pour des coefficients de diffusion différents ( $D=0.001, 0.002, 0.01, 0.02, 0.04$ ).

#### - Influence du rayon de la microsphère sur la diffusion

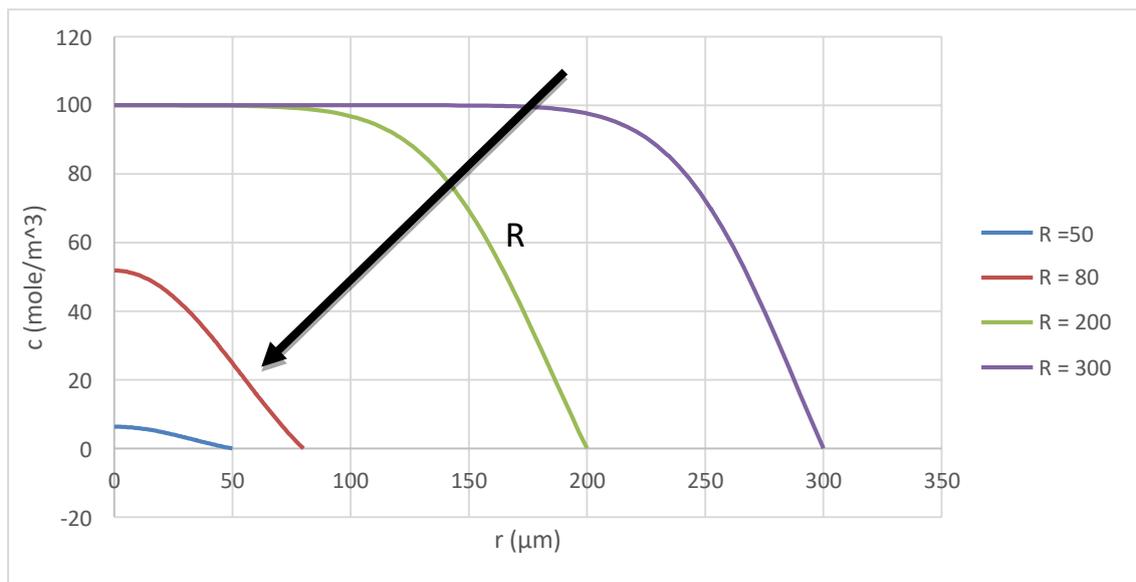
En suivant le même principe, on varie les valeurs du rayon de la microsphère et on fixe les autres paramètres.

**Tableau 13** : Valeurs de paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentrations.

|   |            |
|---|------------|
| Concentration initiale [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]    | $C_0= 100$ |
| Coefficient de diffusion [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] | $D=0.01$   |
| Rayon de la microsphère [ $\mu\text{m}$ ]             | $R=50$     |
|   | $R=80$     |
|   | $R=200$    |
|   | $R=300$    |

Lorsqu'on utilise des petites valeurs du rayon de la microsphère ( $R=50 \mu\text{m}$ ,  $R=80 \mu\text{m}$ ), la concentration reste toujours basse, contrairement à la microsphère avec des rayons plus grands ( $R= 200 \mu\text{m}$ ,  $R= 300 \mu\text{m}$ ), on voit que la concentration est très élevée et garde sa valeur initiale en s'approchant du centre.

Cette différence est attendue car la taille accrue de la microsphère signifie que la longueur du trajet de diffusion est augmentée et ainsi le gradient de concentration et le taux de transport de masse sont diminués.

**Figure 11** : Profils de la concentration en fonction de différentes valeurs du rayon

# Conclusion et perspectives

Dans ce travail, nous avons étudié la cinétique de libération du diclofénac sodique à libération prolongée à travers deux formes galéniques différentes (comprimés et gélules) et à deux dosages différents (75 et 100 mg). Par suite, nous avons déterminé le model semi-empirique (Ordre zéro, Premier ordre, Higuchi et Korsmeyer-Peppas) qui décrit le mieux le phénomène de dissolution obtenu. En dernier, nous avons utilisé un logiciel de simulation et modélisation logiciel de calcul aux éléments finis afin d'étudier l'influence de certains paramètre (concentration, rayon, et coefficient de diffusion) sur la libération prolongée d'une microsphère de diclofénac Na.

Les résultats de la dissolution ont prouvé sans équivoque que les comprimés et les gélules étudiés sont des formes à libération prolongée.

Il a été retrouvé que le modèle de Korsmeyer-Peppas est celui qui décrit le mieux le phénomène de libération du diclofénac sodique pour les deux formes aux deux dosages étudiés.

L'étude de la diffusion du principe actif dans une microsphère nous a permis d'analyser numériquement la répartition de la concentration dans le temps et dans l'espace d'une microsphère tout en prédisant l'influence de la variation de la concentration, rayon, et coefficient de diffusion sur le déplacement du PA dans et à l'extérieur de la microsphère.

A la lumière des résultats obtenus dans ce présent travail, des perspectives très intéressantes peuvent être explorée dans le future à savoir :

- Calculer le coefficient de diffusion du DCS à l'aide de la constante de Korsmeyer-Peppas,
- Simuler par logiciel de calcul aux éléments finis et MATLAB les données de cinétique de libération obtenue,
- Etendre ce principe de simulation à des études de bioéquivalences et les valider.

# Références bibliographiques

## Références bibliographiques

1. Guide de l'Ultra propreté. Baronas, Ph. France- Belgique –Suisse : s.n., 2006.
2. Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments. Hir, Le. Paris : s.n., 2001.
3. Le médicament de l'an 2000. Marcel (G.- A.), et Garnier M. Paris : s.n., 1987.
4. Principe de la recherche du médicament . (G.-A.), Gagnault. Paris : s.n., 1982.
5. Généralité sur la pharmacologie et les médicaments. Gouraud, A. 2012.
6. ABBOU, Melle. Généralités sur les médicaments. Bejaia : Académie des sciences Alimentaires et Biologiques, 2021.
7. DALTON JAMES, T. and YATES CHARLES R. Bioavailability of Drugs and Bioequivalence. s.l. : Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.
8. SHARGEL, L. and B.C. Yu ANDREW. Biopharmaceutics, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. s.l. : Third Edition. p. 208-227.
9. PHARMACOPEE EUROPEENNE 6ème édition. Conseil de l'Europe (Strasbourg) : DEQM, Editor, 2010.
10. CAPAN, Y. Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée ,in Sci.Techn. Pharm. Paris : Vigot Editions, 1984.
11. P, BURI. Introduction, in Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique Biopharmaceutique et Medical. Paris : TEC & DOC Lavoisier p. 3-4, 1985.
12. SANTUS G., BAKER R. W., and A.M. ROBERT. Pharmaceuticals, Controlled Release of, in Encyclopedia of Physical Science and Technology. New York : Academic Press p. 791-803, 2001.
13. CHIEN YIE W., and LIN S. Drug Delivery: Controlled Release, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. s.l. : Third Edition. p. 1082-1103.
14. Molecular and Cellular Mechanisms of Inflammation. D. V. Kuprash<sup>1, 2\*</sup> and S. A. Nedospasov<sup>1,2</sup>. 2016.
15. Automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens étude de terrain en officine et. Giusi, TUCCIO. 2018.
16. Frédéric Batteux, Bernard weill. Réaction inflammatoire. 2003.
17. Pahwa R1, Bansal,Jialal. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 10 avril 2018.
18. ZERBATO, Méline. Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C. 2010.

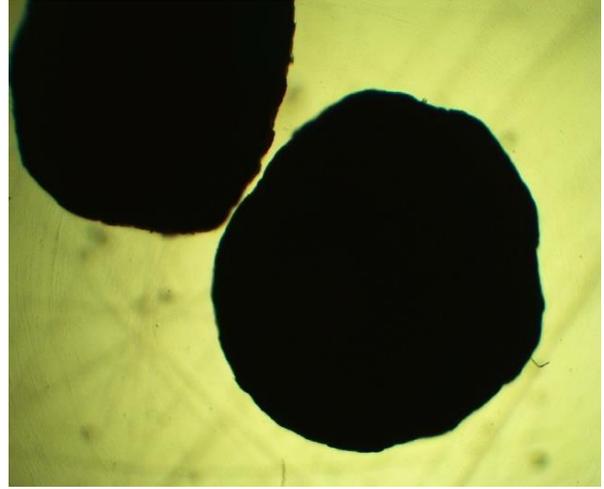
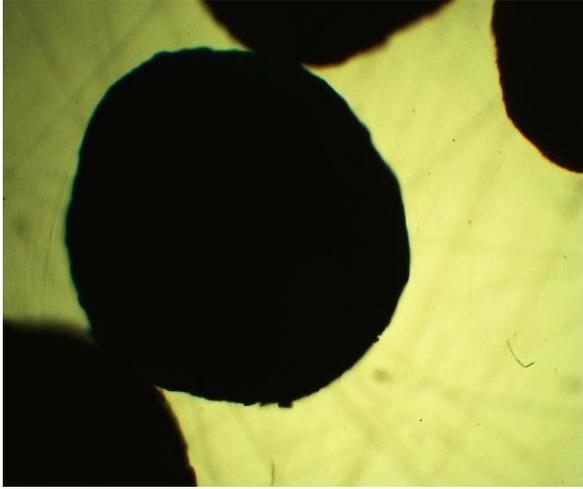
19. MELLAHI.D, SOUALMI.T. Optimisation de quelques paramètres de lyophilisation d'un anti-inflammatoire à base du diclofénac sodique. Bejaia : Université de Bejaia, 2015.
20. LÜLLMANN.H, MOHR.K,ZIEGLER.A. atlas de poche de Pharmacologie. Paris : s.n., 1991.
21. George, VIDAL.L et. dictionnaire des spécialités pharmaceutiques. Paris : s.n., 1914.
22. A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Phannacokinetic. Sorkin, Peter A. Todd and Eugene M. 1988.
23. 40-NF35, Ouvrage de référence USP.
24. Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinées hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans dstructures cationiques et anioniques.Application à des biomolécules. SAMRA, AMAMRA. FACULTE DES SCIENCES DE L'INGENIEUR,UNIVERSITE FERHAT ABBAS-SETIF : s.n., 06/07/2009.
25. Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. Ramteke K.H.\*1, Dighe P.A\*1., Kharat A. R1., Patil S.V. Moshi, Pune, India : s.n., 2014.
26. Modeling and comparison of dissolution profiles. Paulo Costa, Jose Manuel Sousa Lobo. Porto,Portugal : s.n., 7 July 2000.
27. Introduction à la Modélisation et à la Simulation. Saint-Etienne : École nationale supérieure des mines de Saint-Étienne,.
28. Opérations unitaires. Génie de la réaction chimique. Modélisation en génie des procédés . [En ligne] [www.techniques-ingenieur.fr](http://www.techniques-ingenieur.fr). 42328z.
29. KINETIC MODELING AND DISSOLUTION PROFILES. HUSSAIN LOKHANDWALA, ASHWINI DESHPANDE \*. shirpur (Dhule),Maharashtra, India : s.n., 2013.
30. Mathematical models for drug release characterization: a review,. Hina Kouser Shaikh et al. s.l. : School of Pharmacy, Swami Ramanand Teerth Marathwada University,, 2015.
31. MATHEMATICAL MODELS USED IN THE DRUG RELEASE STUDIES. BIBEK SINGH MAHAT, M. PHARM STUDENT. KATHMANDU UNIVERSITY DHULIKHEL, NEPAL : s.n., 1 ST YEAR, 1 ST SEMESTER, BATCH OF 2009.
32. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery system. Suvakanta Dash. 67: 217-223, Acta Polonia Pharmaceutica-drug research, : s.n., 2010; .
33. LIMOUSIN, Vincent. s.l. : Association INTERCHIMIE 99, Mars 1998.
34. Colombo, P., Bettini, R., Massimo, G., Catelani, P. L., Santi, P., and Peppas, N, A. Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. s.l. : Journal of pharmaceutical sciences, 1995. 84: p. 991997..

35. all, Contreras. F &. « Drug release profiling of microspheres ». s.l. : BENG 221, 2014.

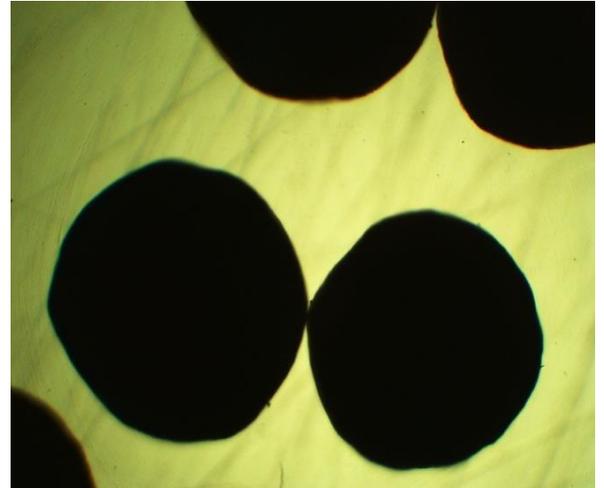
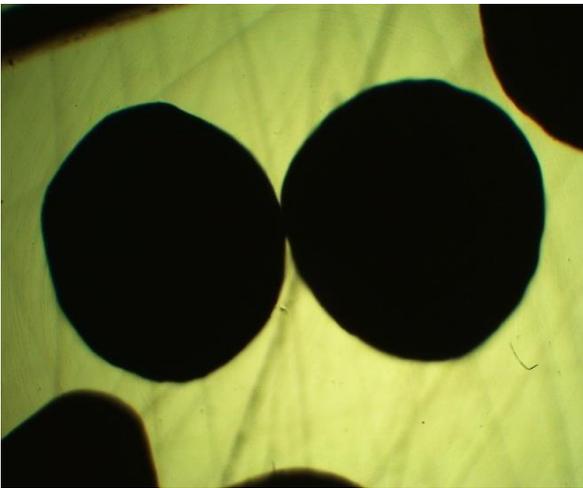
36. Effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens et automédication : quel est l'impact dans le temps d'un outil d'information écrite sur les connaissances des patients. NEANT, Raphaël. Dijon : s.n., 23 juin 2017.

# Annexes

## Annexe 1



**Photos des micros granules de la gélule 75 mg traité par le logiciel image j**



**Photos des micros granules de la gélule 100 mg traité par le logiciel image j**

## Annexe 2

### Diclofenac Sodium Extended-Release Tablets

#### DEFINITION

Diclofenac Sodium Extended-Release Tablets contain NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of diclofenac sodium ( $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ ).

#### IDENTIFICATION

- A.** The retention time of the diclofenac peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the Assay.
- B.** The UV (190–400 nm) spectrum of the diclofenac peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the Assay.

#### ASSAY

##### PROCEDURE

**Solution A:** 0.7708 g/L of ammonium acetate in water.

Adjust with acetic acid to a pH of 5.3. Pass through a suitable filter of 0.2- $\mu$ m pore size.

**Solution B:** Acetonitrile

**Mobile phase:** See Table 1.

Table 1

| Time (min) | Solution A (%) | Solution B (%) |
|------------|----------------|----------------|
| 0.00       | 70             | 30             |
| 0.50       | 70             | 30             |
| 8.50       | 5              | 95             |
| 10.00      | 5              | 95             |
| 10.01      | 70             | 30             |
| 14.00      | 70             | 30             |

**Diluent:** Acetonitrile and water (50:50)

**Standard solution:** 0.2 mg/mL of USP Diclofenac Sodium RS in *Diluent*

**Sample solution:** Nominally 0.2 mg/mL of diclofenac sodium in *Diluent* prepared as follows. Transfer a suitable portion of diclofenac sodium to a suitable volumetric flask from NLT 20 finely powdered Tablets. Add *Diluent* equivalent to 70% of the flask volume. Dissolve with the aid of sonication for 25 min at 45° and fill with *Diluent* to volume. Pass the solution through a suitable filter of 0.22- $\mu$ m pore size.

[NOTE—Protect the *Standard solution* and *Sample solution* from light.]

#### Chromatographic system

(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)

**Mode:** LC

**Detector:** UV 280 nm. For *Identification test B*, use a photo-diode array detector.

**Column:** 10-cm  $\times$  2.0-mm; 1.9- $\mu$ m packing L1

**Column temperature:** 35°

**Flow rate:** 0.3 mL/min

**Injection volume:** 1  $\mu$ L

#### System suitability

**Sample:** *Standard solution*

[NOTE—See Table 2 for relative retention times.]

#### Suitability requirements

**Tailing factor:** NMT 1.2

**Relative standard deviation:** NMT 2.8%

#### Analysis

**Samples:** *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the percentage of the labeled amount of diclofenac sodium ( $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ ) in the portion of Tablets taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

$r_U$  = peak response of diclofenac from the *Sample solution*

$r_S$  = peak response of diclofenac from the *Standard solution*

$C_S$  = concentration of USP Diclofenac Sodium RS in the *Standard solution* (mg/mL)

$C_U$  = nominal concentration of diclofenac sodium in the *Sample solution* (mg/mL)

**Acceptance criteria:** 90.0%–110.0%

#### PERFORMANCE TESTS

##### DISSOLUTION (711)

###### Test 1

**Medium:** 0.05 M phosphate buffer, pH 7.5; 900 mL

**Apparatus 2:** 50 rpm; use wire sinkers.

**Times:** 1, 5, 10, 16, and 24 h

**Detector:** UV 276 nm

**Standard solution:** USP Diclofenac Sodium RS in *Medium*

**Analysis:** Pass portions of the solution under test through a suitable filter. Dilute with *Medium*, if necessary, to a concentration similar to that of the *Standard solution*.

**Tolerances:** See Table 2.

Table 2

| Time (h) | Amount Dissolved |
|----------|------------------|
| 1        | 15%–35%          |
| 5        | 45%–65%          |
| 10       | 65%–85%          |
| 16       | 75%–95%          |
| 24       | NLT 80%          |

The percentages of the labeled amount of diclofenac sodium ( $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ ) dissolved at the times specified conform to *Acceptance Table 2* in (711).

**Test 2:** If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP *Dissolution Test 2*.

**Medium, Apparatus 2, and Analysis:** Proceed as directed for *Dissolution Test 1*.

**Times:** 1, 2, 4, 6, and 10 h

**Tolerances:** See Table 3.

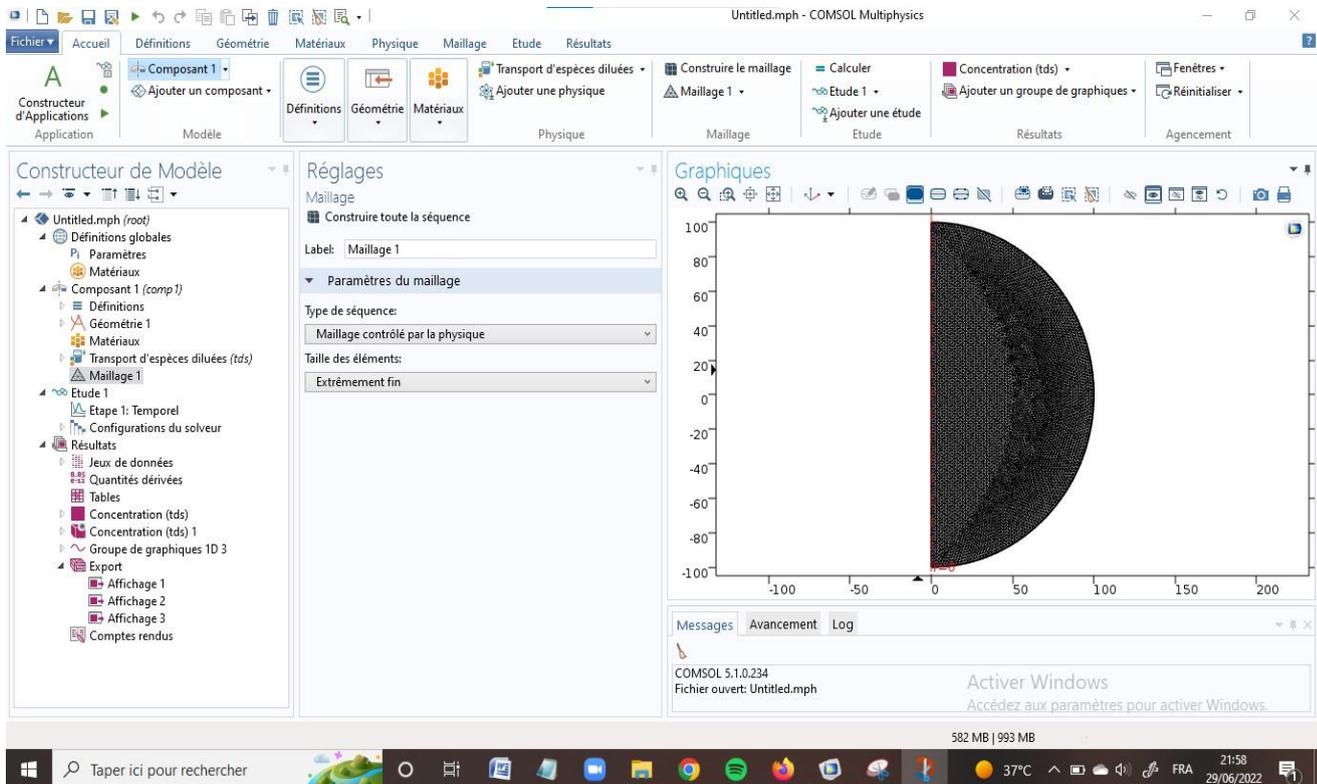
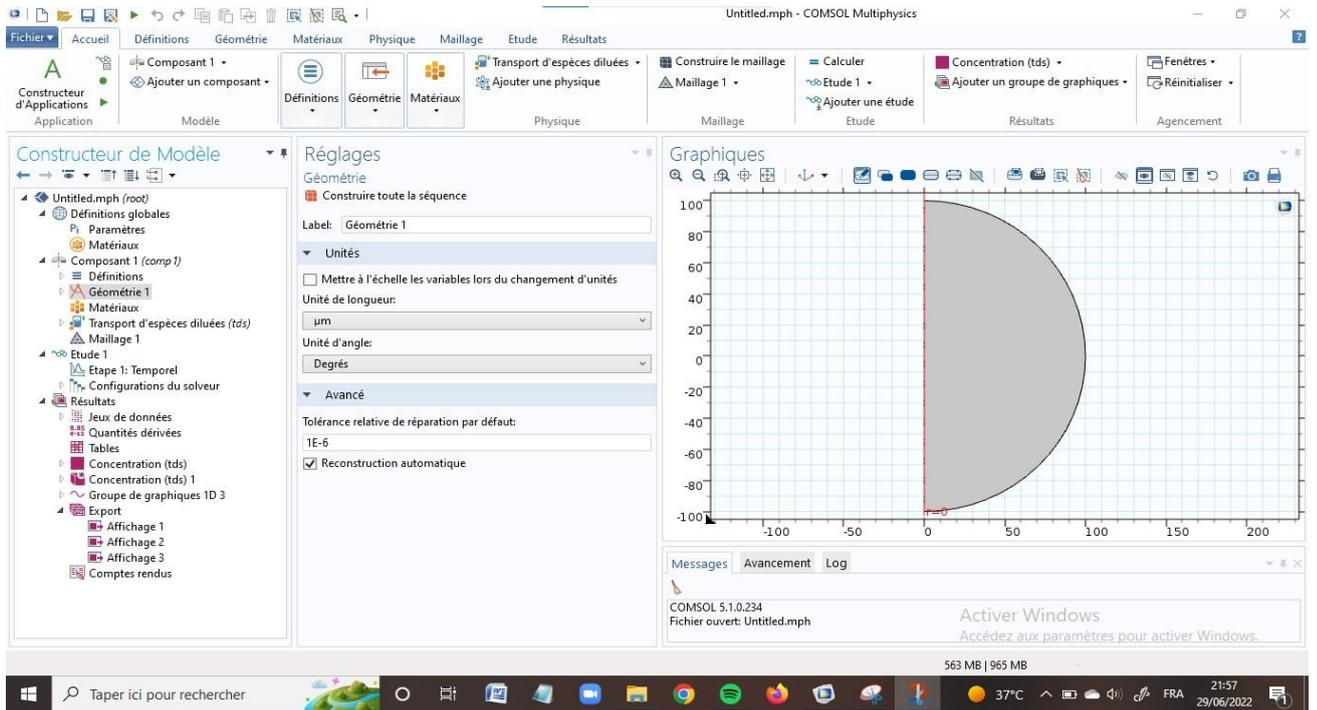
Table 3

| Time (h) | Amount Dissolved |
|----------|------------------|
| 1        | NMT 28%          |
| 2        | 20%–40%          |
| 4        | 35%–60%          |
| 6        | 50%–80%          |
| 10       | NLT 65%          |

The percentages of the labeled amount of diclofenac sodium ( $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ ) dissolved at the times specified conform to *Acceptance Table 2* in (711).

**Test 3:** If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP *Dissolution Test 3*.

# Annexe 3



Untitled.mph - COMSOL Multiphysics

Fichier Accueil Définitions Géométrie Matériaux Physique Maillage Etude Résultats

Concentration (tds) 1

Évaluer selon la normale Direction de la ligne de coupe  
Premier point pour la ligne de coupe Ligne de coupe normale à la surface  
Second point pour la ligne de coupe Premier point pour la normale au plan de coupe

Image 3D Animation Export

Construcuteur de Modèle

- Untitled.mph (root)
  - Définitions globales
    - Paramètres
    - Matériaux
  - Composant 1 (comp 1)
    - Définitions
    - Géométrie 1
      - Matériaux
    - Transport d'espèces diluées (tds)
      - Maillage 1
  - Etude 1
    - Étape 1: Temporel
      - Configurations du solveur
      - Solution 1
    - Résultats
      - Jeux de données
      - Vues
      - Quantités dérivées
      - Tables
      - Concentration (tds)
        - Concentration (tds) 1
      - Groupe de graphiques 1D 3
      - Export
        - Affichage 1
        - Affichage 2
        - Affichage 3
        - Comptes rendus

Réglages

Groupe de graphiques 3D

Afficher

Label: Concentration (tds) 1

Données

Jeu de données: Revolution 2D 1

Temps (h): 1

Titre du graphique

Réglages du graphique

Vue: Automatique

Afficher les arêtes du jeu de données

Afficher les arêtes du jeu de données

Couleur: Noir

Référentiel: Référentiel matériau (r, phi, z)

Légende de couleurs

Format de nombre

Emplacement de la fenêtre graphique

Graphiques

Temps=1 h Surface: Concentration (mol/m<sup>3</sup>)

Messages Avancement Log

COMSOL 5.1.0.234  
Fichier ouvert: Untitled.mph

617 MB | 1020 MB

Taper ici pour rechercher

Untitled.mph - COMSOL Multiphysics

Fichier Accueil Définitions Géométrie Matériaux Physique Maillage Etude Résultats

Construcuteur d'Applications

Composant 1

Ajouter un composant

Définitions Géométrie Matériaux

Physique

Transport d'espèces diluées

Ajouter une physique

Maillage

Maillage 1

Calculer

Etude 1

Ajouter une étude

Résultats

Groupe de graphiques 1D 3

Ajouter un groupe de graphiques

Fenêtres

Réinitialiser

Agencement

Construcuteur de Modèle

- Untitled.mph (root)
  - Définitions globales
    - Paramètres
    - Matériaux
  - Composant 1 (comp 1)
    - Définitions
    - Géométrie 1
    - Transport d'espèces diluées (tds)
      - Maillage 1
  - Etude 1
    - Étape 1: Temporel
      - Configurations du solveur
      - Solution 1
    - Résultats
      - Jeux de données
      - Vues
      - Quantités dérivées
      - Tables
      - Concentration (tds)
        - Concentration (tds) 1
      - Groupe de graphiques 1D 3
      - Export
        - Affichage 1
        - Affichage 2
        - Affichage 3
        - Comptes rendus

Réglages

Paramètres

| Nom | Expression   | Valeur                  | Description   |
|-----|--------------|-------------------------|---------------|
| D   | 0.01[um^2/s] | 1E-14 m <sup>2</sup> /s | Diffusion     |
| R   | 100[um]      | 1E-4 m                  | Rayon         |
| C0  | 50[mole/m^3] | 50 mol/m <sup>3</sup>   | Concentration |

Graphiques

Graphique sur ligne: Concentration (mol/m<sup>3</sup>)

Messages Avancement Log

COMSOL 5.1.0.234  
Fichier ouvert: Untitled.mph

348 MB | 924 MB

Taper ici pour rechercher