

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abderrahmane Mira de Bejaia

Faculté de Technologie  
Département de Génie des Procédés

**Mémoire de fin de cycle**

**En vue de l'obtention du diplôme Master en Génie des Procédés**

**Option : Sciences et Technologie du Médicament**

## **Thème**

**Optimisation de quelques  
paramètres de lyophilisation d'un  
anti-inflammatoire à base du  
diclofénac sodique**

**Réalisé par :**

**M<sup>lle</sup> Mellahi Dihia**

**M<sup>lle</sup> Soualmi Tassadit**

**Encadreurs :**

**M<sup>me</sup> BOUCHAL Fatiha**

**M<sup>me</sup> AYACHI Nabila**

**Membres de jury :**

**M<sup>r</sup> REZGUI Farouk**

**M<sup>me</sup> BOUCHERBA Nawel**

**Président du Jury**

**Examinatrice**

***Promotion Juin 2015***

# Remerciements

*Nous remercions Dieu pour nous avoir donné le courage et la volonté de réaliser ce travail.*

*Nous remercions chaleureusement notre promotrice M<sup>me</sup> BOUCHAL.F pour l'aide qu'elle nous a apporté et pour son encouragement à finir notre travail.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre Co-promotrice M<sup>me</sup> AYACHI.N maitre assistante à la faculté de médecine à Blida d'avoir encadré ce travail et pour son exigence intellectuelle, ses encouragements et surtout sa patience et sa disponibilité.*

*Un grand remerciement à tous les membres du laboratoire de pharmacie galénique du centre de recherche et de développement (CRD) du groupe Saidal particulièrement à M<sup>elle</sup> Bouchra à qui nous a beaucoup encouragé et aidé à finir notre travail.*

*Nos remerciements vont également la directrice de CRD Saidal qui nous a permis d'effectuer notre stage.*

*Nos remerciements vont aussi membres de jury qui feront l'honneur de juger notre travail.*

*Nos remerciements vont également au chef du département M<sup>r</sup> KETRANE.R, ainsi qu'à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.*

*Enfin, à tous ceux qui nous ont aidés pour atteindre notre objectif.*

# Dédicaces

*Je remercie le bon dieu de nous avoir donnée la volonté pour accomplir  
ce travail que je dédie tout d'abord*

*A mes très chers deux parents qui m'ont toujours soutenu durant toutes mes  
longues années des études et leurs sacrifices pour mon bien être, que dieu me les  
garde.*

*A mon frère adorable zidane et mon cousin abdellah*

*A mes très chères sœurs : zahoua, sonia, nissa, tafsuyt, kahina,*

*A mes oncles, mes tantes et mes cousines, mes cousins et à toute ma grande  
famille paternelle et maternelle.*

*A ma binôme tassadit et toute sa famille.*

*A mes chers (es) amis (es) : mes camarades.*

Mellahi Dihia

# Dédicaces

*J'ai le grand honneur de dédier ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers :*

*Je remercie le bon dieu de nous avoir donnée la volonté pour accomplir ce travail  
que je dédie tout d'abord.*

*A mes très chers parents qui m'ont toujours soutenu durant toutes mes longues  
années des études et leurs sacrifices pour mon bien être, que dieu me les garde.*

*A celle qui a donné sa vie pour nous et m'a soutenue dans toutes les épreuves de  
ma vie, ma très chère mère que Dieu me la garde.*

*A mes chers frères : rochdine, lotfi, lekhel*

*A mes très chères sœurs : chabha, habiba, mounia*

*A ma cousine Hayat et tout sa Famille sortant basma et Lydia*

*A mes oncles, mes tantes et mes cousines, mes cousins et à toute ma grande  
famille paternelle et maternelle*

*A ma binôme Dilia et sa famille.*

*A tous mes amis (es) surtout Aida, Hassiba, Isabina, B sabrina  
Karima, Nassia, zayna, samra, Salima, ainsi qu'à tous mes camarades.*

*Soualmi Tassadit*



# Sommaire

# *Sommaire*

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Liste des abréviations**

**Introduction générale ..... 01**

## ***PARTIE THEORIQUE***

### **Chapitre I : Les formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale et les lyophilisats oraux**

**Introduction ..... 02**

**I.1. Les formes pharmaceutiques solides orales ..... 02**

**I.2. Les formes à libération accélérée ..... 05**

**I.3. Les lyophilisats oraux ..... 06**

**I.3.1. Définition et caractéristiques des lyophilisats oraux ..... 06**

**I.3.2. Exemples de lyophilisats oraux ..... 07**

### **Chapitre II : Les Anti- inflammatoires**

**Introduction ..... 08**

**II.1. Définition de l'inflammation et de la réaction inflammatoire ..... 08**

**II.2. Les anti- inflammatoires ..... 08**

**II.2.1. Les anti- inflammatoires stéroïdiens (les corticoïdes) ..... 08**

**II.2.2. Les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ..... 09**

**II.2.2.1. Propriétés pharmacologiques des AINS ..... 11**

**II.2.2.2. Mécanisme d'action des AINS ..... 12**

**II.2.2.3. Pharmacocinétique des AINS ..... 13**

**II.2.2.4. Classification des AINS ..... 15**

## Chapitre III : La lyophilisation

<b>Introduction</b> .....	18
<b>III.1.</b> Historique .....	18
<b>III.2.</b> Définition de la lyophilisation .....	18
<b>III.3.</b> Principe de la lyophilisation .....	19
<b>III.4.</b> Procédé de la lyophilisation.....	19
<b>III.5.</b> Le lyophilisateur .....	21
<b>III.5.1.</b> Principales parties d'un lyophilisateur.....	22
<b>III.5.2.</b> Principe de fonctionnement d'un lyophilisateur.....	23
<b>III.5.3.</b> Paramètres critiques du procédé de la lyophilisation.....	24
<b>III.6.</b> Avantages et inconvénients de la lyophilisation.....	25
<b>III.7.</b> Le produit à lyophiliser.....	26
<b>III.8.</b> Appareils de la lyophilisation .....	27
<b>III.9.</b> Applications de la lyophilisation .....	29

## *PARTIE PRATIQUE*

### Chapitre VI : Matériel et Méthodes

<b>Introduction</b> .....	30
<b>IV.1.</b> Matières premières et matériel utilisés .....	30
<b>IV.1.1.</b> Matières premières .....	30
<b>IV.1.2.</b> Appareillage .....	34
<b>IV.1.3.</b> Verrerie et petits matériels de laboratoire .....	35
<b>IV.2.</b> Préparation des lyophilisats .....	35
<b>IV.3.</b> Contrôle des lyophilisats.....	38
<b>IV.3.1.</b> Contrôle pharmaco technique .....	38
<b>IV.3.2.</b> Caractérisation biopharmaceutique du lyophilisats .....	39
<b>IV.3.2.1.</b> Choix et préparation du milieu de dissolution .....	39
<b>IV.3.2.2.</b> Méthode de dosage du PA par spectrophotométrie UV-Visible.....	39
<b>IV.3.2.3.</b> Réalisation du test de dissolution.....	41

## **Chapitre V : Résultats et discussion**

<b>V.1.</b> Caractérisation de la spécialité de référence Votrex® .....	42
<b>V.1.1.</b> Renseignements sur la spécialité de référence .....	42
<b>V.1.2.</b> Caractérisation biopharmaceutique de la spécialité de référence .....	42
<b>V.2.</b> Contrôle pharmaco technique du lyophilisat .....	44
<b>V.2.1.</b> Aspect du comprimé .....	44
<b>V.2.2.</b> Mesure de la masse moyenne .....	46
<b>V.2.3.</b> Mesure de l'humidité résiduelle .....	47
<b>V.2.4.</b> Mesure de temps de désagrégation ... ..	48
<b>V.2.5.</b> Mesure de la dureté.....	49
<b>V.3.</b> Etude de la cinétique de la dissolution du lyophilisat .....	52
<b>V.4.</b> Effet du solvant sur la dissolution du lyophilisat .....	57
<b>V.5.</b> Conclusion.....	58

<b>Conclusion générale</b> .....	59
----------------------------------	----

### **Références bibliographiques**

### **Annexes**

**Annexe 1 : Matériel utilisé**

**Annexe 2 : Résultats du test de dissolution**



# *Liste des figures*

## **Chapitre I : Les formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale et les lyophilisats oraux**

<b>Figure I.1 :</b> Différentes formes de comprimés .....	13
---	----

## **Chapitre II : Les anti-inflammatoires**

<b>Figure II.1 :</b> Mécanisme d'action des anti-inflammatoires .....	17
<b>Figure II. 2 :</b> Structure chimique du diclofénac sodique .....	17

## **Chapitre III : La lyophilisation**

<b>Figure III.1 :</b> Schéma d'un lyophilisateur pilote .....	21
<b>Figure III.2 :</b> Principe de fonctionnement d'un lyophilisateur .....	24
<b>Figure III.3 :</b> Lyophilisateur « Lyo –san » .....	27
<b>Figure III.4 :</b> Lyophilisateur de paillasse « Crios » .....	27
<b>Figure III.5 :</b> Lyophilisateur pilote .....	28

## **Chapitre IV : Matériel et méthodes**

<b>Figure IV.1 :</b> Courbe d'étalonnage du PA dans une solution tampon $\text{Na}_3 \text{PO}_4$ à pH 6.8 .....	40
--	----

## **Chapitre V : Résultats et discussion**

<b>Figure V.1 :</b> Profil de dissolution du produit de référence Votrex® à 50 mg .....	43
<b>Figure V.2 :</b> Profil de dissolution des comprimés Lyoc à différentes proportions en excipients (Cas du solvant aqueux) .....	54
<b>Figure V.3 :</b> Profil de dissolution des comprimés Lyoc à différentes proportions en excipients (Cas du solvant eau-éthanol) .....	55
<b>Figure V.4:</b> Effet du solvant sur la dissolution des différentes formulations du lyophilisat oral à base du diclofénac sodique (pourcentage de dissolution à 30min) .....	57

# *Liste des tableaux*

## **Chapitre II : Les anti-inflammatoires**

<b>Tableau II.1</b> : Principaux AIS et leurs posologies. ....	09
<b>Tableau II.2</b> : Principaux AINS et leurs posologies. ....	10

## **Chapitre IV : Matériels et méthodes**

<b>Tableau IV.1</b> : Propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique. ....	31
<b>Tableau IV.2</b> : Caractéristiques physico-chimiques du mannitol. ....	32
<b>Tableau IV.3</b> : Propriétés physico-chimiques du Hydroxypropylcellulose. ....	33
<b>Tableau IV.4</b> : Propriétés physico-chimiques de l'éthanol. ....	34
<b>Tableau IV.5</b> : Composition quantitative des formulations (cas du solvant aqueux).....	36
<b>Tableau IV.6</b> : Composition quantitative des formulations (cas du solvant eau / éthanol). ....	37
<b>Tableau IV.7</b> : Absorbance des étalons en fonction de la concentration. ....	40

## **Chapitre V : Résultats et discussions**

<b>Tableau V.1</b> : Présentation de la spécialité de référence Votrex <sup>®</sup> , comprimé à 50 mg. ....	42
<b>Tableau V.2</b> : Pourcentage de DCFNa dissout en fonction de temps de la spécialité de référence Votrex <sup>®</sup> , comprimé à 50 mg. ....	43
<b>Tableau V.3</b> : Aspect des comprimés formulés avec le solvant aqueux. ....	46
<b>Tableau V.4</b> : Aspect des comprimés formulés avec le solvant eau-éthanol. ....	45
<b>Tableau V.5</b> : Masse du comprimé Lyoc formulé avec le solvant aqueux. ....	46
<b>Tableau V.6</b> : Masse du comprimé Lyoc formulé avec un mélange de solvants (eau-éthanol).47	
<b>Tableau V.7</b> : Humidité résiduelle des comprimés formulés avec le solvant aqueux. ....	47
<b>Tableau V.8</b> : Humidité résiduelle pour les comprimés formulés avec eau-éthanol. ....	48
<b>Tableau V.9</b> : Temps de délitement du comprimé Lyoc avec le solvant aqueux. ....	48
<b>Tableau V.10</b> : Temps de délitement du comprimé Lyoc avec le solvant (eau – éthanol). ....	49
<b>Tableau V.11</b> : Dureté du comprimé Lyoc formulé à base du solvant aqueux. ....	50
<b>Tableau V.12</b> : Dureté du comprimé Lyoc formulé à base du solvant (eau-éthanol). ....	50
<b>Tableau V.13</b> : Pourcentage du diclofénac sodique dissous en fonction de temps (Cas du solvant aqueux). ....	53
<b>Tableau V.14</b> : Pourcentage du diclofénac sodique dissous en fonction de temps (Cas du solvant mélange eau-éthanol). ....	53

## Liste des abréviations

**A.I.S** : Anti-inflammatoires stéroïdiens

**A.I.N.S** : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

**COX** : Cyclo-oxygénase

**DCFNa** : Diclofénac sodique

**Fe** : Formulation à base du solvant eau

**Fo** : Formulation à base de solvant organique (eau-éthanol)

**HPC** : Hydroxy Propyl Cellulose

**Hr** : Humidité résiduelle

**IR** : Infrarouge

**PA** : Principe Actif.

**PGs** : Prostaglandines

**UV-Visible** : Ultra-violet Visible.

# Introduction générale

## Introduction générale

---

L'administration des médicaments peut se faire par plusieurs voies, mais la plus connue et la plus empreinte est la voie orale.

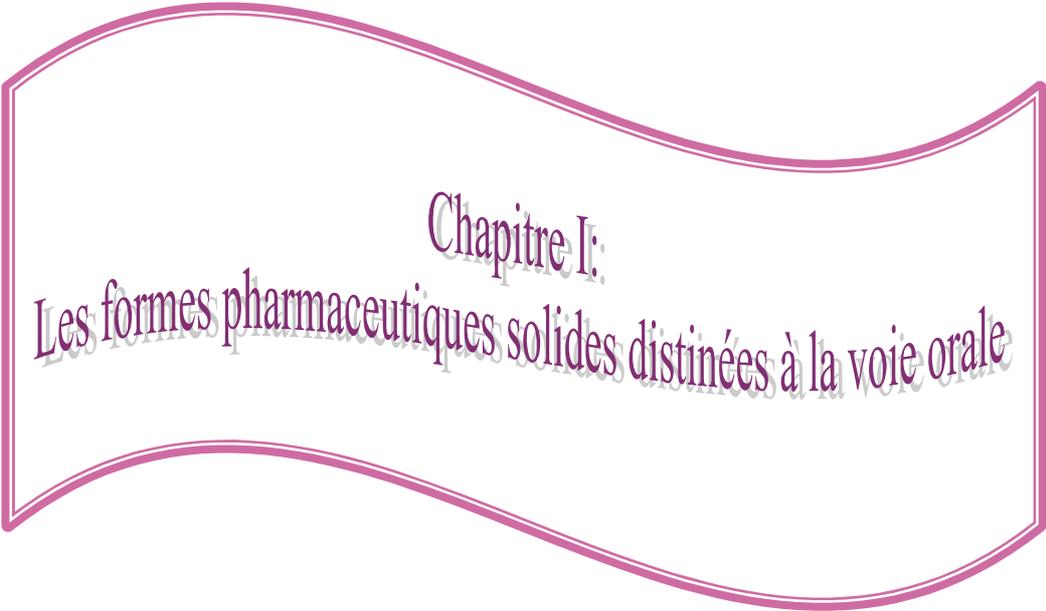
Actuellement, le comprimé est la forme la plus répandue et la mieux acceptée en raison de ses nombreux avantages. C'est une forme qu'on peut reproduire et administrer facilement à tout moment. Lors de son administration par voie orale le principe actif contenu dans cette forme peut voir son activité thérapeutique diminuée ou ralentie dans le temps et ce en raison du problème de libération à partir de sa matrice ou de sa mauvaise dissolution liée à une solubilité insuffisante ou nécessitant des conditions particulières. Pour tous ces arguments, nous avons tenté d'améliorer la solubilité donc la biodisponibilité d'un principe actif anti-inflammatoire à travers la formulation d'un lyophilisat oral connu pour sa libération rapide de principe actif en raison de l'hydrophilie de cette forme.

L'objectif de notre travail est l'amélioration de la solubilité d'un principe actif ; le diclofénac sodique, peu soluble dans l'eau à l'aide d'une formulation à base de deux (02) excipients ; le mannitol qui sert de matrice et l'hydroxypropylcellulose (HPC) comme agent liant. Cette formulation a été préparée par la méthode de lyophilisation en utilisant deux types de solvant ; aqueux (l'eau) et organique (eau - éthanol).

Dans la première partie, nous présenterons une revue bibliographique concernant les axes principaux de ce projet : les formes pharmaceutiques solides orales, les lyophilisats oraux, les anti-inflammatoires, et la lyophilisation.

La deuxième partie est consacrée à l'expérimentation qui comporte deux chapitres : Matériel et méthodes et Résultats et discussion puis nous terminerons par une conclusion générale.

# Partie théorique



Chapitre I:  
Les formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale

# Chapitre I : Les formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale et les lyophilisats oraux

---

## Introduction

Parmi les formes orales solides, le lyophilisat oral est une forme galénique originale qui a tout à fait leur place dans l'arsenal thérapeutique actuel. Il possède, en effet, les avantages des formes solides (dosage unitaire de principe actif, aspect du comprimé, facilité d'utilisation,...etc.) tout en possédant les caractéristiques de biodisponibilité d'une forme liquide (rapidité d'action). Le lyophilisat oral apporte de par ses avantages une nouveauté par rapport aux formes traditionnelles du fait qu'il se dissout immédiatement dans la bouche [1].

## I.1. Les formes pharmaceutiques solides orales

### Les poudres orales

Les poudres orales sont des préparations constituées des particules solides, sèches, libres et plus ou moins fines. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients, si nécessaire, de colorants autorisés par l'autorité compétente et d'aromatisants. Les poudres sont généralement administrées avec l'eau ou par un liquide approprié dans certains cas. Elles peuvent aussi être avalées telles quelles. Elles sont obtenues à partir de drogues végétales ou animales ou de substances chimiques naturelles ou synthétiques [2].

### Les pilules

Les pilules sont des préparations de consistance solide de forme habituelle sphérique et de masse généralement comprise entre 0,1g et 0,5g, contenant chacune une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs qui peuvent être solides, liquides ou pâteux ou le plus souvent additionnées à des substances auxiliaires choisies pour amener le mélange à la consistance voulue [2]. Cette forme n'est pratiquement pas utilisée de nos jours, car on préfère employer les poudres directement mises en gélules, par exemple les contraceptifs oraux. En effet ce sont des formes qui présentent une meilleure biodisponibilité [2, 3].

# Chapitre I : Les formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale et les lyophilisats oraux

---

## Les Granulés

Les granulés se présentent soit sous forme de préparation uni-dose soit sous forme de préparation multi-doses. Chaque dose d'une préparation multi-doses est administrée au moyen d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. Chaque dose de granulés est conditionnée sous forme unitaire et présentée en récipient individuel, par exemple un sachet-dose ou un flacon.

Les granulés sont des préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudres d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations. Les granulés sont destinés à la voie orale. Certains granulés sont avalés tels quels, d'autres sont croqués ou dissous ou désagrégés dans l'eau ou d'autres liquides appropriés avant l'administration.

Les granulés contiennent une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients et, si nécessaire, de matières colorantes autorisées par l'autorité compétente et d'aromatisants [2]. Plusieurs catégories de granulés peuvent être distinguées :

- Les granulés enrobés ;
- Les granulés non enrobés ;
- Les granulés effervescents ;
- Les granulés à libération modifiée ;
- Les granulés gastro-résistants.

## Les tablettes

Les tablettes sont des saccharolés de consistance solide destinés à se désagréger lentement dans la cavité buccale. Leur utilisation est facile, elles se présentent le plus souvent sous forme de petits parallélépipèdes pesant environ 1g. Elles sont généralement composées de saccharose à forte proportion, d'une substance agglomérante telle que la gomme arabique ou la gomme adragante, d'un ou plusieurs principes actifs, et éventuellement de substances auxiliaires telles que les colorants et les aromatisants [2,3].

# Chapitre I : Les formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale et les lyophilisats oraux

---

## Les pastilles

Les pastilles sont des saccharolés de consistance solide destinées à se désagréger lentement dans la cavité buccale. Elles se présentent le plus souvent sous forme hémisphérique et pèsent généralement entre 1g et 3g. Elles sont généralement composées de saccharose en forte proportion, d'une substance auxiliaire agglomérante telle que la gomme arabique ou la gomme adragante, d'un ou de plusieurs principes actifs, et éventuellement de substance auxiliaires telles que les colorants et les aromatisants [2].

## Les capsules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variable ; contenant généralement une dose unitaire de substances actives. L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par l'addition, par exemple, de glycérol, de sorbitol ou d'autres excipients tels que les agents tensioactifs, les conservateurs antimicrobiens, les edulcorants, les colorants autorisés par l'autorité compétente et les aromatisants [2]. Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées :

- Les capsules à enveloppe dure ou gélules ;
- Les capsules à enveloppe molle ;
- Les capsules à libération modifiée ;
- Les capsules gastro-résistantes ;
- Les cachets.

## Les comprimés

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage, la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans l'eau avant l'administration. Enfin, certains doivent séjourner dans la bouche pour libérer le principe actif [2].

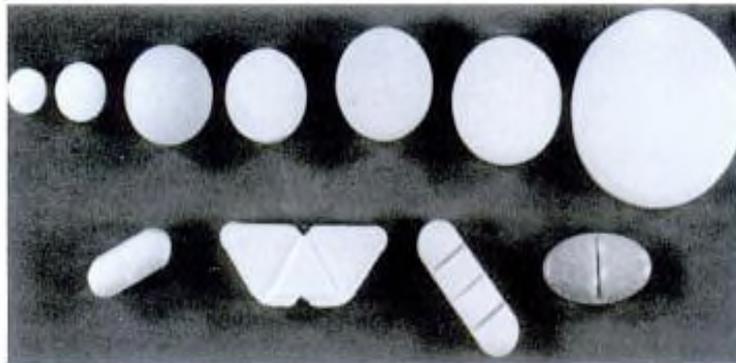
# Chapitre I : Les formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale et les lyophilisats oraux

---

Plusieurs catégories de comprimés peuvent être distinguées [2]:

- Les comprimés enrobés ;
- Les comprimés non enrobés ;
- Les comprimés effervescents ;
- Les comprimés solubles ;
- Les comprimés dispersibles ;
- Les comprimés orodispersibles ;
- Les comprimés à libération modifiée ;
- Les comprimés gastro -résistants.

Ces comprimés peuvent se présenter sous différentes formes (cf. **Figure I.1**)



**Figure I.1** : Différentes formes de comprimés

## I.2. Les formes à libération accélérée

Les formes à libération accélérée sont des préparations dont la vitesse de libération du principe actif est plus rapide que celle d'une forme à libération conventionnelle destinée à la même voie. Elles présentent donc une vitesse d'absorption accrue [2].

Les lyophilisats oraux font partie des formes à libération accélérée au même titre que les comprimés effervescents, les comprimés solubles et dispersibles. Les comprimés à libération accélérée sont formulés de façon à obtenir un temps de désagrégation court. Leur but est essentiellement de faciliter la prise du médicament, en cas de problème de déglutition par exemple. Leur intérêt est qu'ils soient très hydrophiles, donc facilement solubles ou dispersibles dans l'eau. Ils ont donc une grande rapidité d'action [3].

# Chapitre I : Les formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale et les lyophilisats oraux

---

## I.3. Les Lyophilisat oraux:

### I.3.1. Définition et caractéristiques des lyophilisats oraux

Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées soit à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans l'eau avant l'administration [1]. Les lyophilisats oraux sont obtenus par cryodessiccation (lyophilisation). Ce procédé comprend des étapes de division en doses unitaires, de congélation, de sublimation et de dessiccation, à partir de préparations généralement aqueuses, liquides ou semi-solides. Leur fabrication est plus onéreuse et leur mise au point est plus délicate que celle du comprimé obtenu par compression [1].

Le lyophilisat oral est un comprimé solide poreux contenant un ou plusieurs principes actifs, solubles ou non dans l'eau, dispersés au sein d'un support constitué de substances auxiliaires qui lui confèrent des caractéristiques physiques particulières sur les quelles repose son intérêt. Sa forme est déterminée par le moule dans lequel il a été produit. Son administration se fait par voie orale après addition d'une quantité d'eau qui le dissout ou le disperse instantanément. Elle peut se faire aussi par voie sublinguale [1].

Le lyophilisat oral présente plusieurs avantages à savoir :

- Masse compacte et poreuse ;
- Faible humidité résiduelle, en général (1 à 5%) ;
- Grande avidité pour l'eau : lyophile ;
- Biodisponibilité accrue.

Parmi les laboratoires pharmaceutiques réalisant le développement de lyophilisats oraux, on peut citer :

- Céphalon (Lafon), France : Lyoc®
- Scherer DDS, New Jersey : Zydis®
- Janssen, Belgique : Quicklet®

# Chapitre I : Les formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale et les lyophilisats oraux

---

## I.3.2. Exemples de lyophilisats oraux

Le lyophilisat oral apporte des avantages pratiques réels notamment ; la facilité de prise avec un délitement immédiat dans de l'eau ou immédiatement dans la bouche. Ce qui garantit une bonne observance des traitements et un meilleur résultat thérapeutique particulièrement, en la pédiatrie, en neuropsychiatrie et en cancérologie ;

D'autre part, sa rapidité d'action et son efficacité accrue par optimisation des paramètres pharmacocinétiques, son utilisation s'est développée pour certaines classes thérapeutiques :

- Les analgésiques (ex. Paralyoc®) ;
- Les antispasmodiques (ex. Spasfon Lyoc®) ;
- Les anti-inflammatoires (ex. Feldène®, Piroxicam Beral®, Proxalyoc®) ;
- Les anti-diarrhéiques (ex. Lopéramide Lyoc®) ;
- Les antihistaminiques (ex. Allergeron Lyoc®) ;
- Les antiémétiques (ex. Mottilium®, Vogalène Lyoc®, Zophren®) ;
- Les antimigraineux (ex. Dihydroergotoxine RPG®, Seglor Lyoc®, Migrof®) ;
- Les antiulcéreux (ex. Pepdine®, Ulfon Lyoc®) ;
- Les antihypertenseurs (ex. Rénitec®) ;
- Les anti-vertigineux (ex. Tanganil Lyoc®).



## Chapitre II: Les anti-inflammatoires

# Chapitre II : Les anti-inflammatoires

---

## Introduction :

Les médicaments anti-inflammatoires sont considérés comme la classe thérapeutique la plus prescrite au monde. Son utilisation est très fréquente chez l'homme dans de nombreux domaines de la pathologie puisqu'ils sont indiqués dans les affections les plus bénignes. Ils forment une classe de médicaments hétérogènes du point de vue chimique et homogènes du point de vue effets indésirables. Leur principal mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [4, 5].

### II.1. Définition de l'inflammation et de la réaction inflammatoire

L'inflammation est un processus général de défense et d'adaptation de l'organisme à toute agression tissulaire de diverses natures : infections; traumatismes mécaniques; traumatismes chimiques, troubles métaboliques; brûlures; ...etc. Parfois, ce processus de défense de l'organisme évolue de façon anormale et entraîne des effets inflammatoires ; rougeur, douleur, chaleur et tuméfaction (œdème). Le déclenchement et le déroulement de cette inflammation sont gouvernés par des réflexes nerveux et surtout par des médiateurs chimiques endogènes : amine et peptides vaso-actifs, prostaglandines ; auxquelles on oppose des médicaments dits anti-inflammatoires [5, 6, 7].

### II.2. Les anti- inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoire sont exagérés par rapport à la cause initiale : maladie rhumatismale, les réactions immunitaires exagérées, les dégénérescences cartilagineuses des articulations...etc. Les médicaments utilisés dans les affections inflammatoires peuvent être regroupés en différentes classes [8].

#### II.2.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (les corticoïdes)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont des dérivés de la cortisone qui s'opposent à la perméabilité capillaire (réduction de l'œdème). 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 [9].

## Chapitre II : Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires stéroïdiens présentent quelques effets secondaires, à savoir :

- \* Effets immunosuppresseurs ;
- \* Effets gastro-intestinal (production d'HCl) ;
- \* Effets sur l'équilibre l'hydro - minéral (rétention d'eau).

Les principaux anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ainsi que leurs posologies sont regroupés dans le **tableau II.1** suivant :

**Tableau II.1:** Les principaux AIS et leurs posologies

DCI	Spécialités	Doses	
		d'attaque/24h	Dose d'entretien/24h
<b>Hydrocortisone</b>	Hydrocortisone®	150 - 300 mg	50 - 75 mg
<b>Prednisone</b>	Cortancyl®	40 - 60 mg	5 - 20 mg
<b>Prednisolone</b>	Solupred®	20 - 60 mg	5 - 20 mg
<b>Méthyl prednisolone</b>	Médrol®	32 - 48 mg	4 - 16 mg
<b>Triamcinolone</b>	Kenacort®	10 - 20 mg	-
<b>Dexaméthasone</b>	Décadron®	4 - 6 mg	0,5 - 1 mg
<b>Bétaméthasone</b>	Célestene®	4 - 6 mg	0,5 - 2 mg
<b>Paraméthasone</b>	Dilar®	16 - 24 mg	2 - 8 mg
<b>Cortivazol</b>	Diaster®	2 - 4 mg	0,5 - 1 mg

### II.2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS) sont Considérés comme la classe thérapeutique la plus prescrite au monde, ils regroupent les substances qui diminuent la réaction inflammatoire de l'organisme et ne sont pas apparentées à des hormones (stéroïdes). Ils forment une classe de médicament hétérogène du point de vue chimique, comprenant plus d'une trentaine de produits appartenant à plus de cinq familles différentes. Ils sont par contre homogènes du point de vue de leurs effets indésirables, ce qui permet de les regrouper sous la même définition.

## Chapitre II : Les anti-inflammatoires

Ces médicaments ont en commun les effets suivants [9] :

- \*Des effets anti-inflammatoires ;
- \*Des effets antipyrétiques ;
- \*Des effets analgésiques ;
- \*Des effets anti agrégeant plaquettaires.

Les principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que leurs posologies sont regroupés dans le **tableau II.2** suivant [11]:

**Tableau II.2:** Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et leurs posologies

Les groupes chimiques	DCI	Spécialités	Posologie/j Adulte
<b>Indoliques</b>	Indométacine	Indocid®	50 - 200 mg
	sulindac	Dolcidium®	200 - 400 mg
<b>Salicylés</b>	Acide acétique salicylique	Aspirine®	3 - 6 g
	Acide salicylate de lysine	Aspégic®	
<b>Pyrazolés</b>	Phénylbutazone	Phénylbutazone®	200 - 600 mg
		Butazolidine®	
		Carudol®	
		Megazone®	
<b>Oxicams</b>	Piroxicam	Feldène®	20 - 40 mg
	Ténoxiam	Tilcotil®	20 mg
<b>Propioniques</b>	Ibuprofene Kétoproféne	Brufène®	1,2 - 2,4 mg
		Fenalgie®	150 - 300 mg
		Profenid®	
<b>Dérivés de l'acide phényl acétique</b>	Diclofenac	Voltarène®	100 - 200 mg
<b>Anthranilique</b>	Etodolac	Lodine®	0,4 g
	Acide nifrumique	Nifluril®	0,5 - 1 g
	Acide méfénamique	Ponstyl®	1 - 1,5 g

## Chapitre II : Les anti-inflammatoires

---

### II.2.2.1. Propriétés pharmacologiques des AINS :

Nous mentionnerons surtout les propriétés qui ont été mises en évidence chez l'Homme. Certaines sont communes à tous les AINS et d'autres sont spécifiques à une classe de médicaments. D'une manière générale tous les AINS ont en commun un certain nombre de propriétés pharmacologiques plus ou moins liées à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases : il s'agit des propriétés - anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques, et anti-agrégant plaquettaire, avec le risque commun de toxicité gastroduodénale plus ou moins forte, induction d'un bronchospasme chez les sujets prédisposés et diminution de la défense infectieuse de l'organisme.

#### **Action anti-inflammatoire :**

Pour l'action anti-inflammatoire, on distingue deux types d'action, l'un sur les phénomènes précoces et l'autre sur les phénomènes tardifs [4]:

- *Action sur les phénomènes précoces :*

L'action sur les phénomènes précoces est principalement constituée de deux phases :

Phase vasculaire : les AINS inhibent l'augmentation de la perméabilité capillaire. L'action sur les différents médiateurs (histamines, kinines, Peroxydes, thromboxanes, prostaglandines) est très complexe.

Phase cellulaire: les AINS inhibent la migration des polynucléaires et les monohistiomacrophages.

- *Action sur les phénomènes tardifs :*

Les AINS ont un pouvoir anti-inflammatoire limité et en particulier, ils ne peuvent pas empêcher la formation du tissu de granulation.

#### **Action sur les algies :**

Les AINS sont de bons antalgiques sur les douleurs d'intensité modérée surtout si celles-ci sont inflammatoires. Contrairement aux Morphiniques, leur action sur les algies profondes est modeste. Ils diffèrent cependant entre eux par le rapport entre les doses anti-inflammatoires et antalgiques. Ce rapport est au moins égal à deux pour la plus part des AINS mais il est proche de l'unité pour l'Indométacine, la Phénylbutazone et le Piroxicam qui ne doivent pas être prescrits seuls [4].

## Chapitre II : Les anti-inflammatoires

---

### **Action antipyrétique :**

Les AINS diminuent la fièvre mais ne provoquent pas l'hypothermie. Ils augmentent la thermolyse en induisant une vasodilatation périphérique qui provoque la transpiration. De plus ils sont antipyrétiques par action sur les centres hypothalamiques. Il est probable que cette action antipyrétique soit liée à l'inhibition des prostaglandines synthétases, en particulier la diminution de la synthèse des PGE-1 (prostaglandines E-1) dont on connaît les propriétés pyrogènes. Mais bien qu'ils soient tous antipyrétiques, seuls l'Aspirine, et l'Ibuprofène peuvent être utilisées dans cette indication. Chez l'enfant le Paracétamol est préférable aux AINS.

### **Action sur l'agrégation plaquettaire :**

A l'exception des sels de l'acide salicylique, tous les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes par inhibition de la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub> (TXA-2). La durée de l'effet est à rapprocher de la durée de vie de ces médicaments dans l'organisme, à l'exception de l'Aspirine dont l'effet est beaucoup plus prolongé [4].

### **II.2.2.2. Mécanisme d'action des AINS**

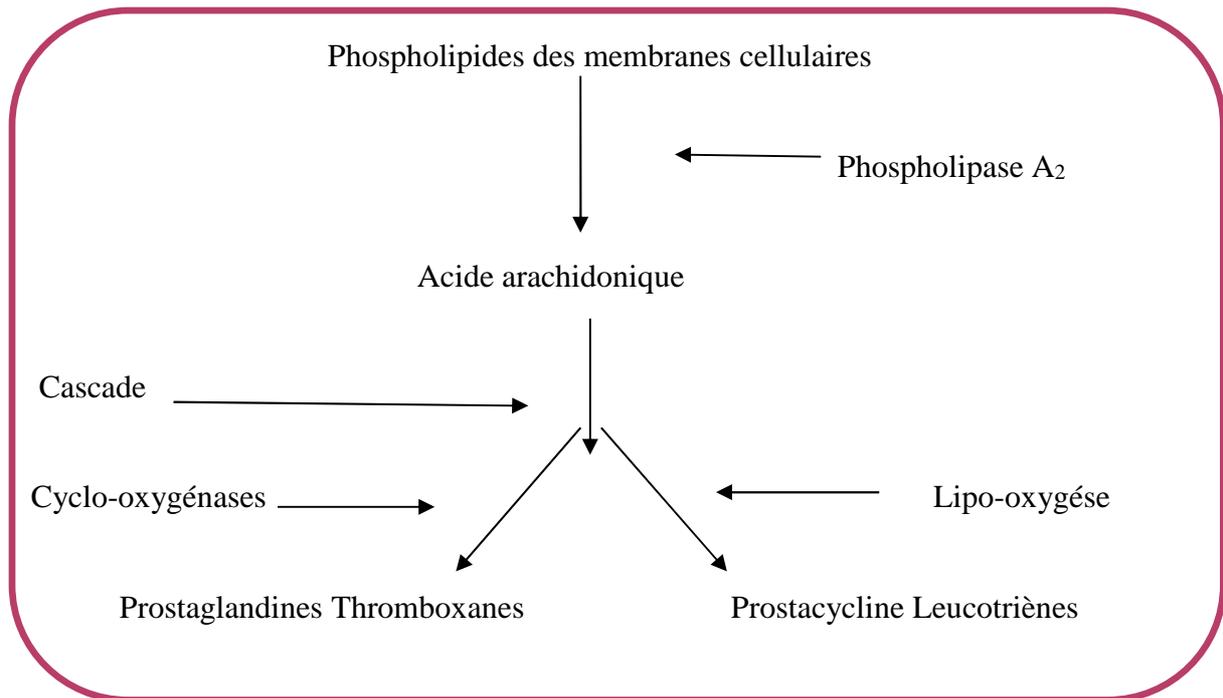
La pharmacologie des AINS a beaucoup évolué au cours de la dernière période tant sur le plan de la synthèse de nouveaux médicaments que sur celui de la découverte de leur mode d'action. ces mécanismes d'action sont :

#### **Inhibition de la synthèse des prostaglandines**

Les eicosanoïdes se forment à partir des phospholipides de la membrane cellulaire. Une enzyme, la phospho-lipase A<sub>2</sub>, provoque la formation d'acide arachidonique, suivie de réactions en cascade. Dans ce processus complexe, interviennent deux enzymes clés, la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase. La première est à l'origine de la formation des prostaglandines et du thromboxane A<sub>2</sub>, la seconde des leucotriènes et de la prostacyline [11].

Le schéma ci-dessous (cf. figure II.1) montre le mécanisme d'action des anti-inflammatoires [11].

## Chapitre II : Les anti-inflammatoires



**Figure II.1:** mécanisme d'action des anti-inflammatoires

Le principal mécanisme d'action des AINS passe par une diminution de la synthèse des prostaglandines en inhibant la cyclo – oxygénase (COX) enzyme clef de la biotransformation de l'acide arachidonique en prostaglandines. Cela explique donc leur action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique. En effet les prostaglandines [12]:

- \*Modifient la perméabilité vasculaire et exercent une activité chimiotactique sur les leucocytes ;
- \*Agissent sur les récepteurs nociceptifs et sur les structures centrales impliquées dans le contrôle de la douleur ;
- \*Agissent sur le centre hypothalamique de la thermorégulation.

### II.2.2.3. Pharmacocinétique des AINS :

Les AINS sont en général des acides faibles, de pka compris entre 2 et 5. Ce sont des molécules relativement liposolubles. La pharmacocinétique des AINS comporte successivement les étapes suivantes : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination (ADME).

## Chapitre II : Les anti-inflammatoires

---

- **Absorption :**

Comme des acides faibles, les AINS sont complètement et rapidement absorbés par le tractus digestif après administration peros (bonne résorption digestive). Ils apparaissent très rapidement dans le plasma, et leur Cmax (concentration maximale) est atteinte au bout de 2 à 6 heures en moyenne. Pour les formes à délitement retardé (formes entériques), le temps pour Cmax est d'environ 6 heures. Pour les Pyrazolés l'absorption dépend du sujet dans une même population normale ; la Cmax conditionne l'activité anti-inflammatoire (elle est atteinte pour une dose de 10 mg/kg de poids corporel).

- **Distribution :**

Les AINS ont un faible volume apparent de distribution : (0,1 l/kg de poids corporel). La distribution dans les différents compartiments de l'organisme est rapide en général, elle est due à leur forte fixation à l'albumine plasmatique environ 50 à 90%. Ainsi leur fraction libre Pharmacologiquement active est faible : souvent moins de 1% de leur concentration totale. Cette forte fixation aux protéines plasmatiques rend compte également de leur interaction avec d'autres substances qui partagent les mêmes sites de fixation anticoagulants oraux : (sulfamides hypoglycémiant, méthotrexate, anti vitaminés K) dont la fraction libre est augmentée. Sous formes libres, les AINS traversent la barrière placentaire et passent également dans le lait maternel et plus ou moins rapidement à travers la barrière hématoencéphalique. Leur demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques heures sauf pour Les oxicams où elle est d'environ 48 heures [4].

- **Métabolisme (ou Biotransformation) :**

Le métabolisme des AINS est généralement hépatique. Ce métabolisme aboutit à la formation de produit inactif. Cependant certains métabolites sont doués d'une activité anti-inflammatoire (oxyphenbutazone pour la phénylbutazone). De plus, dans l'espoir de réduire leur toxicité digestive, certains AINS sont administrés sous forme de pro médicament inactif (sulindac®, fenbuféne®) [4, 5].

- **Elimination :**

La plupart des AINS sont éliminés par les reins sous forme active et de métabolites. Certains ont en outre une excrétion biliaire avec un cycle hépatique (indométacine, diclofenac, piroxicam). La demi-vie plasmatique des AINS conditionne le rythme d'administration [4] :

## Chapitre II : Les anti-inflammatoires

---

\*Les AINS à demi-vie longue (supérieur à 24 H: pyrazolés, piroxicam) une seul fois par jour ;

\*Les AINS à demi-vie courte (la plupart des propioniques) en 3 prises quotidiennes ;

\*Les AINS à demi- vie intermédiaire (12 à 18 H) sont donnés en une ou deux prises par jour.

### II.2.2.4.Classification des AINS :

En marge de l'Aspirine centenaire depuis quelques années, c'est au début des années 50 qu'apparurent les premiers AINS : avec la Phénylbutazone en 1952. Depuis chaque décennie vit apparaître une nouvelle classe :

- En 1965 : l'Indométacine et ses dérivés Indoliques ;
- En 1974 : l'Ibuprofène et ses dérivés Propioniques ;
- En 1982 : le Piroxicam et la famille des Oxicams.

Il faut savoir qu'aucune classification chimique n'a d'intérêt résultant de conséquence pratique. Une classification en fonction de l'inhibition des cyclo-oxygénases de type-1 et type-2 pourra être mise en place quand les données suffisantes seront requises. Nous proposons seulement une représentation des grandes familles Chimiques [4].

#### ➤ Les Salicylés :

L'Aspirine est le chef de file des salicylés. C'est un antalgique anti-inflammatoire. La composante anti-inflammatoire de l'Aspirine® n'apparaît qu'à des doses fortes, supérieures aux doses habituellement utilisées comme antalgiques : (0,5 – 3 g/jour). L'action antalgique s'exerce uniquement sur des douleurs peu intenses. Dès la dose de 100 mg/jour l'aspirine inhibe l'agrégation des plaquettes par blocage irréversible des cyclo-oxygénases. En conséquence il est contre indiqué dans les troubles de l'hémostase, qu'ils soient congénitaux (hémophilie...) ou acquis (traitement anticoagulant, insuffisance hépato-cellulaire). Aux faibles doses l'uricémie est augmentée par diminution de la sécrétion tubulaire rénale ; alors qu'elle est diminuée aux fortes posologies par augmentation de son excrétion rénale.

## Chapitre II : Les anti-inflammatoires

---

### ➤ **Les Pyrazolés :**

Ils sont représentés par la Phénylbutazone et L'Oxyphènebutazone retiré du marché en France. Chez l'homme quelque soit le dérivé pyrazolé, il est préférable que le traitement soit de courte durée (15 jours au maximum) car les administrations à long terme conduisent très souvent à des accidents secondaires.

### ➤ **Les Indoliques :**

Actuellement le chef de file est l'Indométacine qui est un puissant anti-inflammatoire dont les effets antalgiques s'observent aux mêmes doses que l'effet anti-inflammatoire. Utilisée dans le traitement symptomatique des arthrites chroniques à la dose moyenne de 150 à 750 mg/24 h uniquement chez l'adulte, et dans la spondylarthrite ankylosante. Elle est utilisée pour réduire la fermeture néonatale du Canal artériel dans l'attente ou en remplacement de la chirurgie.

### ➤ **Les Propioniques :**

Ce vaste groupe comprend : l'Ibuprofène, Ketoprofène, Naproxène, l'Acide tiaprofénique, Pirprofène,...etc. Actuellement quatre Dérivés sont commercialisés (Ibuprofène, Ketoprofène, Naproxène et L'Acide tiaprofénique. Comme tous les AINS, ces médicaments sont susceptibles d'avoir une action sur le tractus digestif, l'appareil rénal, le système des prostaglandines en l'inhibant.

Leurs propriétés anti-inflammatoires sont supérieures à celles des Pyrazolés et Indoliques. L'acide tiaprofénique n'agit que sur les phases précoces de l'inflammation aigue, il est principalement utilisé comme antalgique. L'Ibuprofène, le Ketoprofène et le Naproxène ont des activités très voisines sauf que le Ketoprofène et le Naproxène sont plus anti-inflammatoires que l'Ibuprofène. Leur action antipyrétique n'est pas utilisée en thérapeutique.

### ➤ **Les Dérivés Anthraniliques:**

Les deux fénamates sont : l'acide niflumique (Nifluril®) et l'acide mefénamique (Postyl®). Les actions anti-inflammatoires sont nettement inférieures à celles des Pyrazolés, Indoliques et Propioniques. Leur action antalgique est utilisée en thérapeutique, mais l'action antipyrétique n'est pas utilisée.

## Chapitre II : Les anti-inflammatoires

### ➤ Les Oxicams:

Ce sont le Piroxicam et le Tenoxicam. Ce sont des anti-inflammatoires efficaces, à demi-vie longue (1 à 3 jours), c'est-à-dire que plusieurs jours sont nécessaires, à posologies constantes pour atteindre le plateau des concentrations plasmatiques moyennes. Ils sont donc indiqués dans le traitement des pathologies inflammatoires chroniques et ne constituent pas le traitement de première intention des affections douloureuses et/ou inflammatoires aiguës. Chez les personnes âgées, les AINS à demi-vie plus courte sont préférés aux Oxicams [4].

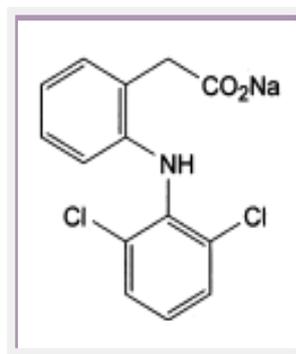
### ➤ Les dérivés de l'Acide phénylacétique :

Représentés par le Diclofenac (Voltarène®) et le Fentiazac (Fenta®), les dérivés de l'acide phénylacétique possèdent une activité et une efficacité anti-inflammatoire dans les arthrites chroniques similaires à celle de l'aspirine ou de l'Indométacine avec une tolérance digestive meilleure. Des rares cas d'hépatites ictériques, d'apparition tardive ont été décrits.

Le diclofénac de sodium est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques. Il est prescrit en cas de douleurs liées à des inflammations articulaires, à de l'arthrose ou en cas de sciatique. Il possède les propriétés suivantes :

- activité antalgique ;
- activité antipyrétique ;
- activité anti-inflammatoire ;
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

La structure chimique du diclofénac de sodium est donnée par la figure II.2. Il est administré par diverses voies à savoir ; la voie orale, la voie injectable, la voie cutanée et la voie rectale.



**Figure II .2 :** Structure chimique du diclofénac de sodium



# Chapitre III: La lyophilisation

## Chapitre III : La lyophilisation

---

### Introduction

La lyophilisation est une technique industrielle qui a connu un grand succès durant les cinquante dernières années et le domaine de ses applications ne cesse de s'étendre. C'est une cryodessiccation (freeze drying) c'est-à-dire une dessiccation par sublimation d'un système préalablement congelé. Cette technique s'avère la plus adaptée pour les produits sensibles à la chaleur tels que le plasma, les vaccins, les sérums, les antibiotiques, les hormones, les vitamines, et les préparations enzymatiques. La lyophilisation s'est largement développée pendant et après la guerre mondiale dans le domaine des produits sanguins ainsi que dans l'industrie alimentaire, elle s'est ensuite étendue aux produits pharmaceutiques pour stabiliser et conserver les produits chimiques ou biologiques qui présentent des risques de détérioration à la chaleur [13, 14].

### III.1. Historique

La lyophilisation est une méthode de conservation des aliments. Selon certaines sources, les Indiens des Andes auraient été les premiers à utiliser un procédé semblable à celui qui est connu aujourd'hui. Ces Indiens produisaient plusieurs variétés de pommes de terre et ils les conservaient en les immergeant dans l'eau glacée puis en les laissant se déshydrater grâce à l'altitude et au soleil. Effectivement, à une altitude élevée, la pression partielle de la vapeur d'eau est très faible, car l'air est très sec et très froid. L'eau s'évapore donc à plus basse température qu'à une altitude normale. Le froid intense congèle donc les aliments en surface puis le soleil chaud provoque le séchage. Ils avaient donc une lyophilisation de surface. Ce serait, en quelque sorte, la méthode rudimentaire de la lyophilisation [13, 14].

### III.2. Définition de la lyophilisation

La lyophilisation est une opération de déshydratation à basse température et à basse pression qui consiste à éliminer principalement par sublimation, la majeure partie du solvant contenu dans un produit. Par abaissement de l'activité de solvant, les vitesses de réactions chimiques ou biochimiques peuvent alors être fortement ralenties et, par conséquent, une conservation à long terme du produit est possible. Dans leur grande majorité, les formulations pharmaceutiques destinées à être lyophilisées sont des solutions aqueuses. Dans ce cas, l'eau est typiquement le seul solvant qui doit être éliminé par sublimation puis par désorption.

## Chapitre III : La lyophilisation

---

Cependant, il existe des cas où la lyophilisation à partir d'un solvant organique ou d'un mélange d'eau et de Co-solvant organique présente de nombreux avantages par rapport à la lyophilisation à partir d'un milieu aqueux, notamment lorsque le principe actif destiné à être stabilisé est quasi insoluble dans l'eau [15].

### III.3. Principe de la lyophilisation

La lyophilisation consiste en l'élimination progressive de l'eau du produit préalablement congelé (phase solide) par passage à la phase vapeur, sans passer par la phase liquide. Ce changement d'état s'appelle La sublimation [16].

La lyophilisation consiste aussi à ôter l'eau d'un produit liquide, pâteux ou solide, à l'aide de la surgélation puis une évaporation sous vide de la glace sans la faire fondre. Le principe de base est que lorsqu'on réchauffe de l'eau à l'état solide à très basse pression, l'eau se sublime, c'est-à-dire qu'elle passe directement de l'état solide à l'état gazeux. La vapeur d'eau (ou de tout autre solvant) quitte le produit et on la capture par congélation à l'aide d'un condenseur, ou piège froid. Cette technique permet de conserver à la fois le volume, l'aspect et les propriétés du produit traité. Elle peut avoir lieu naturellement (séchage en montagne), ou plus rapidement, dans un lyophilisateur.

### III.4. Procédé de la lyophilisation:

La lyophilisation, aussi appelée séchage à froid, est un procédé qui consiste à retirer l'eau d'un produit afin de le rendre stable à la température ambiante et de faciliter sa conservation. On distingue trois phases majeures dans un cycle de lyophilisation [16] :

- **La congélation**, où les produits sont réfrigérés à des températures de l'ordre de -20 °C à -80 °C. L'eau se transforme alors en glace ;
- **La dessiccation primaire** sous vide, qui consiste à sublimer la glace libre (interstitielle), donc sans effet d'ébullition (pas d'eau en phase liquide) ;
- **La dessiccation secondaire**, qui permet d'extraire par désorption les molécules d'eau piégées à la surface des produits séchés.

A la fin du cycle, le produit ne contient plus que 1% à 5% d'eau, ce qui est extrêmement faible.

## Chapitre III : La lyophilisation

---

Il faut toutefois noter qu'il y a parfois une étape préliminaire à la lyophilisation, soit la réduction en poudre ou purée des aliments et des médicaments. De plus, il existe un principe de base qui dit que plus le rapport surface/volume, est grand, plus un produit chauffera et séchera plus efficacement. En réduisant le produit en purée ou en poudre et en le plaçant en couche mince sur une plaque, le temps de séchage est réduit, diminuant simultanément le coût d'énergie relié au séchage [16, 17].

### 1. La Congélation

Cette première étape consiste à congeler les produits pour que l'eau ou le solvant qu'ils contiennent soit transformée en glace. La température doit rester plus basse que  $-20\text{ °C}$  tout au long du processus de lyophilisation.

### 2. La Dessiccation primaire ou sublimation

L'étape suivante permet la sublimation de la glace. La sublimation est un principe physique simple. C'est le passage d'une substance de l'état solide à l'état gazeux directement. On dessèche donc le produit en le mettant sous vide : la glace devient de la vapeur et elle est récupérée.

### 3. Dessiccation secondaire ou séchage final

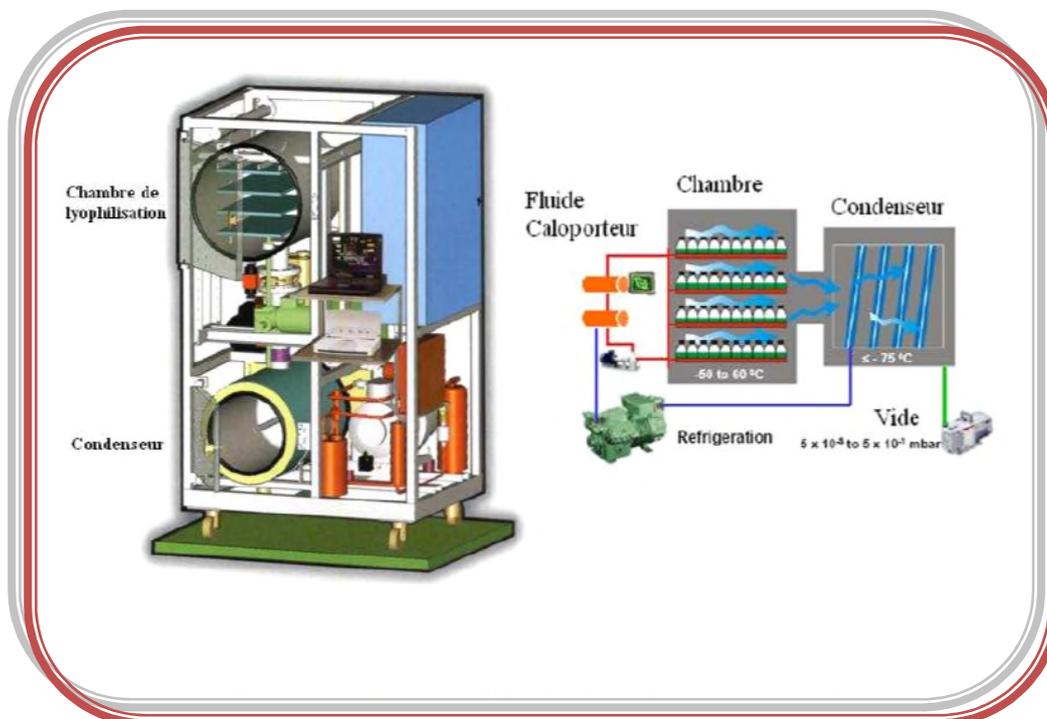
Cette dernière étape débute lorsque toute la glace est sublimée. Les produits sont alors séchés. La température s'élève spontanément une fois que toute l'eau a été sublimée. Une température variant entre  $-20$  et  $-70\text{ °C}$  pendant deux à six heures permet d'amener une humidité résiduelle entre 2 et 8 % [16, 17].

## Chapitre III : La lyophilisation

### III.5. Le lyophilisateur:

En général, un lyophilisateur est composé de deux parties : une chambre de lyophilisation avec des étagères à température contrôlée par le fluide caloporteur (sublimation) ou réfrigérant (congélation) et un condenseur pour séparer la vapeur d'eau à des températures très basse variantes entre  $-50^{\circ}\text{C}$  et  $-80^{\circ}\text{C}$  (**figure III.1**). Les deux chambres sont reliées par un tube de gros diamètre pour assurer le passage de la vapeur d'eau, le tube est parfois équipé d'une vanne à fermeture rapide. Une pompe à vide ou plusieurs en série sont présentes afin d'assurer le vide dans tout le système. Le produit à lyophiliser est introduit sous forme de solution aqueuse dans des flacons spécialement conçus pour la lyophilisation.

Les flacons sont posés sur les différentes étagères et sont munis de bouchons qui permettent le passage de la vapeur d'eau de l'intérieur du flacon vers la chambre de lyophilisation. Puis, l'eau qui est sublimée durant la phase de dessiccation primaire, est condensée sur les parois froides du condenseur dans la chambre de condensation [13].



**Figure III.1:** Schéma d'un lyophilisateur pilote

## Chapitre III : La lyophilisation

---

Plusieurs variables opératoires (température d'étagères, pression de la chambre, vitesse de congélation) sont à déterminer précisément afin d'assurer les bonnes propriétés d'usages du produit lyophilisé appelé lyophilisat (porosité, aspect, couleur, etc.) [13].

### III.5.1. Principales parties d'un lyophilisateur

Le lyophilisateur comprend quatre principaux composants : une pompe à vide, une enceinte réfrigérée, un condenseur et un panneau de commande.

Les caractéristiques prescrites de chaque composant sont indiquées ci-après :

#### **La pompe à vide**

La pompe à vide extrait l'air et la vapeur d'eau de l'enceinte. Sa plus importante caractéristique est donc le degré de vide qu'elle peut créer, plus particulièrement aux basses températures, où la pression de vapeur de la glace décroît. Le débit (nombre de litres d'air et de vapeur d'eau extraits par minute) est également très important, car il permet de régler la vitesse de l'extraction.

#### **L'enceinte réfrigérée**

C'est dans l'enceinte réfrigérée que l'on place l'objet à sécher. Ainsi, la taille de l'enceinte détermine les objets qui peuvent y être traités. Pour traiter des objets de grande taille, on peut agrandir une petite enceinte au moyen d'un ajout bien isolé. Les meilleures enceintes sont en acier inoxydable, métal qui ne rouille pas et qui est facile à nettoyer et à désinfecter après le séchage d'objets couverts de moisissures. Certains lyophilisateurs sont dotés d'étagères chauffantes dans l'enceinte de réfrigération. Ils servent souvent dans l'industrie de l'alimentation et de la pharmacie.

#### **Le condenseur**

Le condenseur retient la vapeur d'eau qui se sublime des produits gelés lorsqu'ils sèchent. Il en existe deux types : le condenseur à réfrigération mécanique, ou celui à piège de condensation refroidi par du méthanol/de la glace sèche ou de l'azote liquide.

## Chapitre III : La lyophilisation

---

Si le deuxième type est moins coûteux sur le plan de l'équipement, il faut le surveiller et l'entretenir tous les jours, ce qui augmente les frais d'exploitation. Le condenseur à réfrigération mécanique est donc un meilleur choix.

Les condenseurs doivent être en acier inoxydable et construits de façon à offrir la plus grande surface possible pour la formation de la glace. Ils peuvent être dotés d'un faisceau de tubes pour le frigorigène disposés à l'intérieur du tambour, ou comporter des tubes de frigorigène isolés, fixés sur la paroi extérieure du tambour. Comme il est plus facile d'enlever le bouchon de glace si les tubes sont à l'extérieur du tambour, cette configuration est préférable [18].

### III.5.2. Principe de fonctionnement d'un lyophilisateur:

Le principe de fonctionnement d'un lyophilisateur peut être schématisé comme suit (**figure III.2**) :

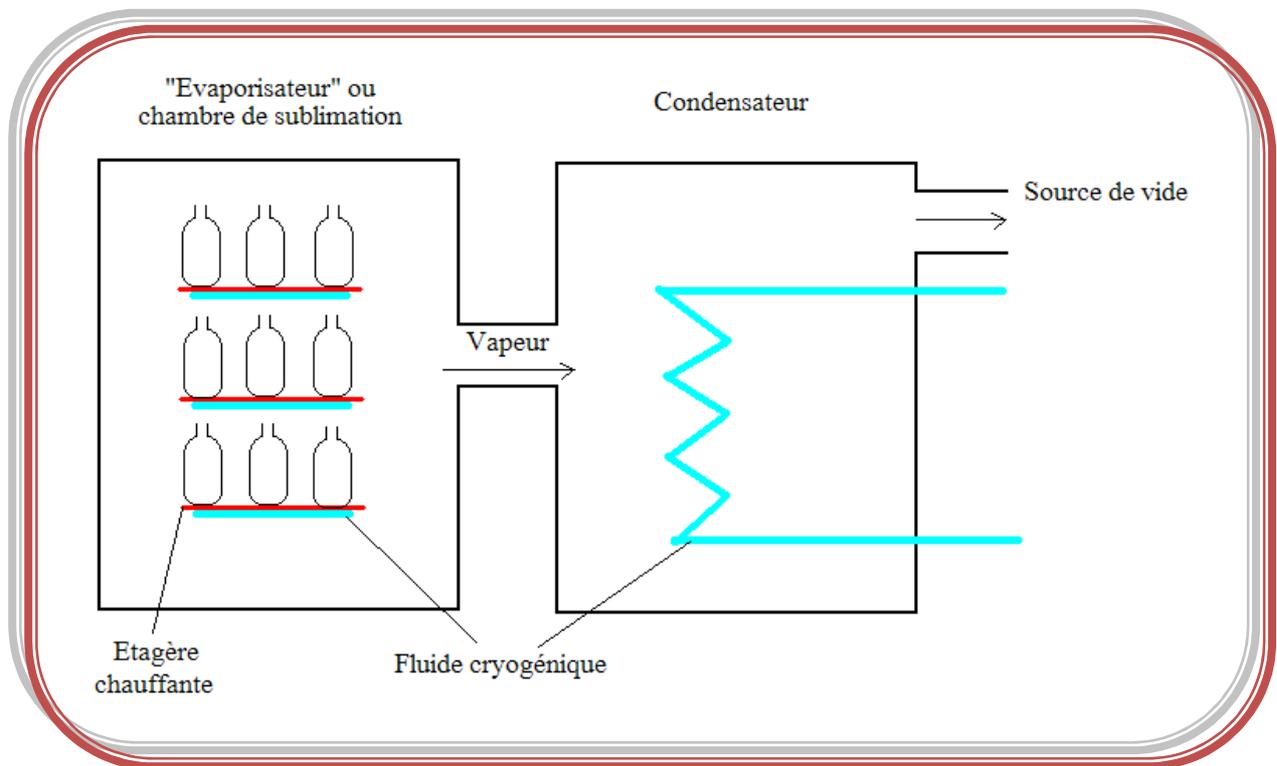
Soit deux enceintes A qui est la chambre de sublimation (vaporisateur) et B qui est le condensateur relié par un large tubulaire où passe la vapeur. L'enceinte A est refroidie à une température  $T_A$  de telle sorte que le produit à dessécher soit congelé. B est amené à une température  $T_B$  encore plus basse.

$$T_B < T_A \implies \text{la tension de vapeur B} < \text{la tension de vapeur de A} \implies P_B < P_A$$

Cette différence de tension de vapeur entre les deux enceintes est le moteur de lyophilisation. Elle provoque le déplacement de la vapeur de A vers B où elle se transforme en glace. Ceci jusqu'à ce que toute la glace de A se retrouve en B en ne laissant qu'un résidu sec en A. L'ensemble peut être mis sous vide ce qui facilite le déplacement de la vapeur [19, 20].

En A, il y a sublimation de la glace: c'est l'enceinte de sublimation ou évaporateur. En B il y a le condenseur de la vapeur en glace qui joue le rôle de piège à vapeur.

## Chapitre III : La lyophilisation



**Figure III.2:** Principe de fonctionnement d'un lyophilisateur

### III.5.3. Paramètres critiques du procédé de la lyophilisation

Lors de la lyophilisation d'un produit, il est important de suivre les paramètres critiques du procédé ; à savoir :

- la température des produits à lyophiliser car selon la rapidité de descente en température, les produits peuvent se comporter différemment et s'altérer ;
- le taux d'humidité résiduel dans l'enceinte, qui indique la fin des différentes phases de dessiccation ;
- la pression, variant suivant la phase de dessiccation entre  $5 \cdot 10^{-3}$  mbar et  $5 \cdot 10^{-1}$  mbar ;
- le temps, afin de calculer les vitesses de descente en température, ainsi que les durées des phases de dessiccation.

## Chapitre III : La lyophilisation

---

### III.6. Avantages et Inconvénients de la lyophilisation

Les avantages de la lyophilisation sont comme suit [17, 21] :

- La lyophilisation de la solution est une technique permettant l'amélioration de la solubilité et de la dissolution du principe actif peu ou pas soluble ;
- Les produits lyophilisés gardent leurs propriétés propres en leur ajoutant de l'eau ou un autre solvant, ceux-ci peuvent être reconstitués facilement et très rapidement et se retrouver ainsi sous la forme d'une solution prête à l'emploi. Il n'est nullement nécessaire de les refroidir pendant leur stockage, ce qui permet de réduire les frais de conservation et facilite leur maniement ;
- Le but de la lyophilisation est aussi d'obtenir un produit facilement soluble dans l'eau et qui, après addition d'eau, présente les mêmes caractéristiques que le produit d'origine ;
- Le fait que le séchage soit effectué à l'état congelé sous des températures très basses rend possible le séchage de molécules sensibles à l'élévation de température, par exemple, de l'albumine, qui reste cependant soluble dans l'eau. De même, la plupart des autres composés chimiques ne subiront aucune modification qualitative ou quantitative.

Néanmoins, quelques inconvénients doivent être pris en considération ; à savoir :

- C'est une méthode très coûteuse. Il faut environ 1500 kWh d'énergie pour éliminer une tonne d'eau. De plus, les installations (dont le lyophilisateur) sont très dispendieuses ;
- A cause des coûts, la généralisation aux produits courants est impossible. Cependant, la lyophilisation est utile pour certains produits pharmaceutiques, pour les aliments qui composent les repas pour les randonnées pédestres ainsi que pour la nourriture des astronautes ;
- Dans le cas des aliments, il faut faire attention à la conservation de ces produits lyophilisés, car ils captent facilement l'humidité de l'air. Il faut souvent utiliser des emballages à atmosphère contrôlée (sous vide). On peut traiter les aliments qui sont en gros morceaux, mais ils nécessitent trop d'énergie à produire, donc leur vente est très coûteuse. La lyophilisation est donc limitée aux aliments en poudre ou en très petits morceaux [22, 23 et 24].

## Chapitre III : La lyophilisation

---

### III.7. Le produit à lyophiliser

Le type de produit et son contenant conditionnent énormément le processus de la lyophilisation et par là, la structure de la machine qui réalisera l'opération. Après lyophilisation, le produit obtenu est appelé lyophilisat, ou cake. Le produit à lyophiliser peut être en vrac (bulk) dans des grands bacs, en flacon, ou encore en blister (conditionnement sous membrane plastifiée) [17].

#### Produit en vrac

Pour les produits liquides ou pâteux, on utilise de grands bacs en inox posés sur les étagères de congélation. Les bacs ont le défaut de ne jamais être parfaitement plats et donc de ne toucher l'étagère qu'en quelques points. La plupart de l'énergie de l'étage est donc transmise au bac puis au produit par radiation, ce qui représente une très petite partie de l'énergie à fournir au liquide caloporteur. De plus, il n'est pas toujours facile d'instrumenter les lots pour suivre le processus : le risque de décollement des sondes de température est important. Pour pallier ce risque, il faudra donc multiplier les capteurs et donc compliquer l'informatique et la mécanique de la machine, où il faudra utiliser une méthode de contrôle globale de la vapeur d'eau résiduelle. En revanche, ce système de stockage permet de lyophiliser des centaines de kilos de produit par cycle [17]. Pour les produits solides (bois mouillé, papier, plantes...), ils sont soit posés directement sur étagère si leur poids le permet, soit dans une enceinte à parois réfrigérantes.

#### Flacons

Les flacons sont généralement en verre, matière qui présente un faible taux de dégazage sous vide. Ils sont équipés de bouchons spéciaux, qui ne dégazent pas, qui laissent passer les gaz pendant la lyophilisation et qui assurent l'étanchéité après bouchage. Ces flacons sont posés directement sur les étagères d'inox. Le transfert thermique est meilleur que pour le vrac et on peut éviter les problèmes de décollage des capteurs à thermocouple ou PT100, en les assujettissant aux bouchons si une telle méthode est utilisée. Par contre, le volume de produit sera plus faible qu'en vrac et la manipulation des flacons avant et après lyophilisation peut demander beaucoup de main d'œuvre ou des machines de manutention coûteuses, sans compter les risques de casse ou de contamination humaine.

## Chapitre III : La lyophilisation

---

### Blisters

Il s'agit de bacs de plastique thermoformé. Le produit (si possible très pâteux) est placé dans de petites alvéoles. Le temps de lyophilisation est alors très court. Par contre le remplissage et la manipulation des blisters doit être automatisée pour ne pas renverser le produit [17].

### III.8. Appareils de la lyophilisation

La lyophilisation est à la fois une technique de conservation alimentaire et une technique de laboratoire et de pharmacie. Il existe par conséquent deux sortes d'équipements [14]:

Dans les industries chimiques et pharmaceutiques, les quantités à traiter sont minimes et les appareils sont donc de petite taille (une fraction de m<sup>3</sup> de plateau). Les considérations du coût étant souvent secondaires. Tandis que dans l'industrie alimentaire, les quantités à traiter sont beaucoup plus importantes, et les appareils sont donc de grande taille, avec une qualité comparable mais des prix bien modiques. Quelques exemples de lyophilisateurs sont donnés ci-dessous :

#### Lyophilisateur « Lyo-san »

Le lyophilisateur « Lyo-san » est constitué d'un réservoir cylindrique muni de tablettes dans lesquelles les produits à lyophiliser sont déposés. Les portes ont jusqu'à 6 cm d'épaisseur pour résister à la pression causée par la mise sous vide pour sublimer [16].



Figure III.3: Lyophilisateur conçu par lyo-san

## Chapitre III : La lyophilisation

---

### 2. Lyophilisateur de paillasse « CRIOS »:

Le lyophilisateur de paillasse « CRIOS » est principalement constitué des éléments suivants (**Figure III.4**) :

- \*Piège à  $-50^{\circ}\text{C}$  ;
- \*Plateaux chauffants permettant la chaleur nécessaire à la sublimation du produit à lyophiliser
- \*Evaporateur serpentin en acier inox 316 ;
- \*Orifice d'écoulement pour faciliter le dégivrage du piège.



....  
**Figure III.4:** Lyophilisateur de paillasse « CRIOS »

### 3. Lyophilisateur pilote:

Les caractéristiques importantes d'un lyophilisateur pilote sont (**Figure III.5**) la surface, la capacité de son piège adaptée à cette surface et la température du piège ( $-85^{\circ}\text{C}$ ) afin d'avoir de piéger les solvants non aqueux et d'obtenir des pressions [20].



**Figure III.5:** Lyophilisateur pilote

## Chapitre III : La lyophilisation

---

### III.9. Applications de la lyophilisation

Les applications de la lyophilisation sont très nombreuses, on peut citer [19] :

1. La conservation des substances médicamenteuses fragiles ; à savoir :

\*Produits d'origine biologique : les protéines, sucres, protides et colloïdes ;

\*Produits d'origine humaine : le plasma humaine, produits de fractionnement du sang ;

\*Produits d'origine animale : les sérums, de nombreux antigènes, des enzymes...etc. ;

\*Produits d'origine végétale : extrait de plantes médicinales, vitamines, sucs de fruits.

2. La conservation des greffons d'origine humaine ou animale tels que l'os, les fragments de peau, la cornée, les cartilages et les artères.

3. La conservation de la matière vivante : pour le moment la conservation d'organisme vivant à l'état lyophilisé est limitée aux microorganismes, bactérie et virus, certains vaccins, ainsi que les ferments lactiques délivrés en poudres;

4. L'application à la technologie pharmaceutique pour :

\*Assurer la conservation d'un produit qui serait instable en solution;

\*Dessécher sans les faire fondre, les produits dont le point de fusion est très bas;

\*Avoir un produit poreux facile à remettre en solution ou en suspension

5. La conservation des produits alimentaires tels que le café, les légumes et le potage.



# Partie pratique



# Chapitre IV: Matériel et Méthodes

### Introduction:

Le but de notre étude est d'améliorer la biodisponibilité du diclofénac sodique, principe actif peu soluble dans l'eau et ce par le procédé de la lyophilisation.

Le choix de notre principe actif a été fait sur la base des critères suivants:

- Molécule présentant un problème de solubilité dans l'eau. Avec sa porosité, la forme lyophilisat améliore la libération du principe actif, facilite sa solubilisation et augmente ainsi sa biodisponibilité ;
- Le principe actif choisi appartient à la famille des «dérives de l'Acide phénylacétique». C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien analgésique et antipyrétique. Il exerce son action anti-inflammatoire en inhibant la courte durée des fonctions plaquettaires et inhibition de la synthèse des prostaglandines.

### IV.1 .Matières premières et matériel utilisé

#### IV.1.1.Matières premières

Les matières premières utilisées sont comme suit :

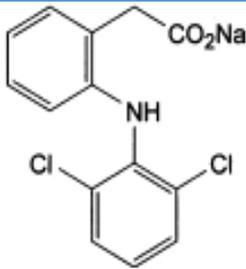
- Diclofénac sodique ;
- Mannitol ;
- Hydroxypropylcellulose (HPC) ;
- Ethanol ;
- Acide chlorhydrique (HCl à 0.1N) ;
- Tri basic phosphate de sodium ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ;132,07g) ;
- Eau distillée.

#### Principe actif :

Les propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique sont résumées dans le tableau suivant tableau **IV.1** ci-dessous [25, 26].

## Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Tableau IV.1: Propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique [25, 26]

Formule brute	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
Formule chimique	[2-[(2,6 Dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium
Formule développée	
Classe chimique	Dérives de l'acide phénylacétique
Classe thérapeutique	Anti-inflammatoire
Poids moléculaire	318,1 g/mol
Point de fusion	environ 280 °C
Caractères organoleptiques	Poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique
Solubilité	Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'acétone
Conservation et stockage	En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

### Les excipients:

#### **Le mannitol:**

Le mannitol ou 1, 2, 3, 4, 5,6-hexanehexol ( $C_6H_{14}O_6$ ) est un polyol (sucre - alcool); c'est un produit similaire au xylitol ou au sorbitol. Cependant, le mannitol a tendance à perdre un ion hydrogène en solution aqueuse, ce qui acidifie la solution. Il est utilisé comme:

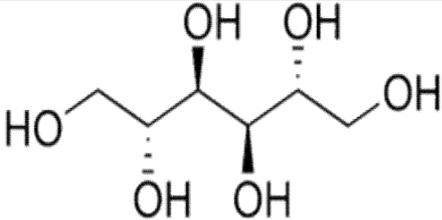
- Diluant ;
- Plastifiant ;
- Edulcorant ;
- Agent de tonicité ;
- Agent thérapeutique.

## Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Le mannitol est également utilisé pour empêcher l'épaississement dans une solution aqueuse des suspensions antiacides de l'hydroxyde d'aluminium. Il est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques et des aliments, principalement utilisé en tant que diluant (10 à 90% en poids/poids), dans les formulations de comprimés où il est de valeur particulière car il est non hygroscopique [27].

Dans les préparations lyophilisées, le mannitol (20 à 90% en poids/poids) est utilisé comme un transporteur pour produire un gâteau homogène rigide améliorant l'aspect du bouchon lyophilisé [27]. Le tableau IV.2 résume les caractéristiques physicochimiques du mannitol.

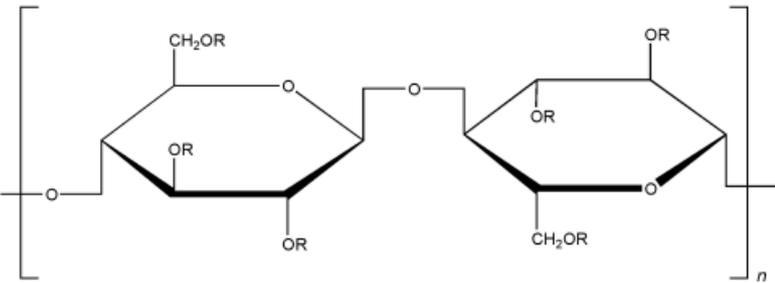
**Tableau IV.2:** Caractéristiques physico-chimiques du mannitol [27]

Formule brute	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>
Formule chimique	1, 2, 3, 4, 5, 6 - hexanehexol
Formule développée	
Poids Moléculaire	182,17g/mol
Point de fusion	166 C à 168 °C
Solubilité	Soluble dans l'eau (216 g/l à 25 °C)
Caractères organoleptiques	Poudre blanche, inodore, poudre cristalline, non hygroscopique
Conservation et stockage	Stocké dans un récipient bien fermé dans un endroit frais et sec.

### L'hydroxypropylcellulose (HPC) :

Le HPC est un éther de cellulose dans lequel une partie des groupes hydroxyles en les répétant (unités de glucose) ont été hydroxypropylé en utilisant l'oxyde de propylène pour former les groupes  $-OCH_2CH(OH)CH_3$ . C'est une poudre blanche légèrement jaunâtre, inodore, insipide et hygroscopique après dessiccation. Il est utilisé dans le domaine pharmaceutique, comme un agent de désintégration, et pour les produits par voie orale, principalement dans la fabrication des comprimés en tant que liant, et aussi comme un film de revêtement [27]. A noter que l'hydroxypropylcellulose peut contenir au maximum 0,6 pour cent de silice ( $SiO_2$ ). Les propriétés physico-chimiques de l'hydroxypropylcellulose [27, 28] sont récapitulées dans le tableau IV.3 ci-dessous.

**Tableau IV.3.** Propriétés physico-chimiques de l'hydroxypropylcellulose [27, 28]

Formule chimique	Cellulose, 2-hydroxypropyl ether
<b>Formule développée</b>	<p>R est un H ou un <math>[CH_2CH(CH_3)O]_m</math></p> 
<b>Poids Moléculaire</b>	50 000 – 1 250000 g/mol
<b>Solubilité</b>	<p>Soluble dans l'eau froide, dans l'acide acétique glacial, dans l'éthanol anhydre, dans le méthanol, dans le propylène glycol et dans un mélange de 10 parties de méthanol et de 90 parties de chlorure de méthylène en donnant des solutions colloïdales, assez soluble ou peu soluble dans l'acétone suivant le degré de substitution, pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'éthylène glycol et dans le toluène.</p>
<b>Caractères organoleptiques</b>	Granulés blancs ou poudre blanche jaunâtre, hygroscopiques après dessiccation.

## Chapitre IV : Matériel et Méthodes

### L'eau :

L'eau est l'excipient ou le véhicule le plus utilisé en pharmacie. Dans notre étude, nous avons utilisé l'eau distillée (pH= 6 – 7).

### L'éthanol:

L'éthanol est à 96% (v/v) selon la monographie de la pharmacopée européenne, le tableau IV.4 suivant résume ses physico-chimiques.

**Tableau IV.4 :** Propriétés physico-chimiques de l'éthanol [27, 28]

<b>Formule brute</b>	<b>C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O</b>
<b>Formule développée</b>	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -OH
<b>Poids d'ébullition</b>	Environ 78 °C
<b>Solubilité</b>	Miscible à l'eau et au chlorure de méthylène. L'éthanol à 96 % brûle avec une flamme bleue, sans fumée
<b>Caractères organoleptiques</b>	Liquide incolore, limpide, volatile, inflammable et hygroscopique
<b>Conservation</b>	A l'abri de la lumière.

### IV.1.2. Equipements et appareillage utilisés

Les différents équipements et appareillage utilisés dans notre étude pour l'ensemble des essais de formulation et de contrôle réalisés sont comme suit (cf. **Annexe 1**) :

- Balances analytique ;
- Plaque chauffante ;
- Agitateur magnétique ;
- Agitateur à hélice ;
- Lyophilisateur ;

- Dissolu test ;
- pH-mètre ;
- Spectrophotomètre UV-visible ;
- Tamis de 500  $\mu\text{m}$  ;
- Dessiccateur à IR ;
- Duromètre ;
- Appareil de désagrégation (ou appareil de délitement).

### IV.1.3. Verrerie et petits matériels de laboratoire

- Bêchers de capacité: 100 ml, 150 ml ,200 ml ,250 ml ;
- Eprouvettes de 25 ml, 100 ml, 1000 ml ;
- Spatules, pissettes, barreaux magnétiques, tubes à essais, entonnoirs, papier absorbant;
- Papier aluminium, para film ;
- Fioles de 25 ml ;
- Pipette de 2ml ;
- Seringues de 5ml;
- Blisters ;

### IV.2. Préparation des lyophilisats

Les lyophilisats ont été préparés à partir d'une pâte constituée d'un mélange d'excipients : le mannitol et le HPC, qui une fois introduit dans les alvéoles sera desséché à l'aide d'un lyophilisateur. Deux types de formulation ont été étudiées: des formulations à base d'un solvant aqueux ; l'eau et des formulations à base d'un mélange de solvants (aqueux et organique) ; eau-éthanol.

Toutes les matières premières utilisées ont été tamisées à travers un tamis de 500 $\mu\text{m}$ , avant leur formulation.

### Cas du solvant aqueux Eau :

La composition quantitative de chaque formulation est donnée par le tableau **IV.5** ci-dessous.

**Tableau IV.5** : Composition quantitative des formulations (cas du solvant aqueux)

Formulation	Mannitol (g)	HPC (g)	PA (g)	Eau (ml)
Fe1	8	1	1	20
Fe2	10	1	1	20
Fe3	12	1	1	20
Fe4	8	2	1	20
Fe5	10	2	1	20
Fe6	12	2	1	20

Les étapes de préparation du comprimé lyophilisat à base d'un solvant aqueux sont comme suit :

- Peser les quantités du mannitol, de l'HPC et du PA pour chaque essai selon les proportions indiquées sur le tableau **IV.5** ;
- Faire dissoudre la quantité pesée du PA dans 10 ml d'eau sous agitation pendant 2 à 3 min ;
- Préparer le mélange physique des deux excipients mannitol et HPC puis le rajouter à la solution du PA préparée ;
- Ajouter 10 ml d'eau au mélange obtenu sous d'une mousse et continuer l'agitation pendant 5 à 6 min jusqu'à l'obtention d'une pâte fluide homogène ;
- A l'aide d'une spatule, remplir les blisters avec le mélange final ;
- Réaliser la congélation du mélange introduit dans les blisters pendant 1 heure;
- Le produit congelé est lyophilisé dans un lyophilisateur, de marque «VirTis» sous les conditions opératoires suivantes :
  - Pression de la congélation : 700 Torr ;
  - Température du piège :- 60 à - 62 °C ;
  - Pression de vide : 300 mtorr ;
  - Durée de dessiccation : 04 heures ;
- Conserver les comprimés préparés dans du para film.

## Chapitre IV : Matériel et Méthodes

### Cas du solvant eau / éthanol :

La composition quantitative de chaque formulation est donnée par le tableau **IV.6** ci-dessous.

**Tableau IV.6** : Composition quantitative des formulations (cas du solvant eau / éthanol)

Formulation	Mannitol (g)	HPC (g)	PA (g)	Eau (ml)	Ethanol (ml)
<b>Fo1</b>	8	1	1	16	4
<b>Fo2</b>	10	1	1	16	4
<b>Fo3</b>	12	1	1	16	4
<b>Fo4</b>	8	2	1	16	4
<b>Fo5</b>	10	2	1	16	4
<b>Fo6</b>	12	2	1	16	4

Les étapes de préparation du comprimé lyophilisat à base d'un mélange de solvants (eau / éthanol) sont comme suit :

- Mélanger les deux (02) solvants selon les proportions indiquées sur le tableau **IV.6** pour chaque préparation ;
- Peser les quantités du mannitol, de l'HPC et du PA pour chaque préparation ;
- Verser la quantité du PA dans un bécher;
- Ajouter 10 ml du mélange (eau - éthanol) au mélange tout en mélangeant l'ensemble à l'aide d'une spatule et on met dans un agitateur pendant 2-3 min;
- Rajouter les 10 ml de mélange de solvant et les quantités de mannitol et le HPC et continuer d'agiter le mélange pendant 5-6 min jusqu'à l'obtention d'une pâte;
- A l'aide d'une spatule, remplir les blisters avec la pâte;
- Le produit congelé est lyophilisé dans un lyophilisateur, de marque « Vir Tis » sous les conditions opératoires suivantes:
  - Pression de la congélation: 700 Torr
  - Température du piège: -60 à -62°C;
  - Pression : 300 m torr;
  - Durée de dessiccation: 4 heures ;
- Conserver les comprimés préparés avec un para film.

### IV.3. Contrôle des lyophilisats

#### IV.3.1. Contrôle pharmaco technique

##### **La masse du comprimé :**

Pour chaque essai, la masse du comprimé est déterminé par la moyenne de trois (03) comprimés à l'aide d'une balance analytique.

##### **Humidité résiduelle :**

L'essai est destiné à déterminer l'humidité résiduelle d'un échantillon d'une poudre ou un grain, d'une façon empirique. Elle peut être appréciée au toucher mais en général il faut avoir recours à des méthodes de mesure plus précises tout en restant rapide. L'essai est réalisé à l'aide d'une balance à infrarouge, en utilisant une masse totale de comprimés d'environ 3,5g (nombre de comprimés = 20).

##### **Résistance à la rupture d'un comprimé (dureté) :**

L'appareil est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. Le comprimé est placé entre les mâchoires. La résistance à la rupture d'un comprimé est mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

##### **Essai de désagrégation ou Essai de délitement:**

Dans notre cas, l'essai de désagrégation est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à résister à la désagrégation. Il est réalisé sur six (06) comprimés selon la monographie de la Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition et ce dans un dispositif de délitement normalisé où chaque comprimé est placé dans chaque tube. Le comportement des comprimés est observé en fonction du temps.

### IV.3.2. Caractérisation biopharmaceutique du lyophilisat

#### IV.3.2.1. Choix et préparation de milieux de dissolution

La méthode du test de dissolution est réalisée selon la monographie de l'USP30-NF25. Le milieu de dissolution in vitro utilisé pour notre étude est un milieu physiologique intestinal de pH 6,8. Le milieu de dissolution est préparé à base d'une solution tampon triphosphate dihydraté selon le protocole suivant:

- Faire dissoudre 132,07 g de triphosphate dihydraté ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ) dans 750 ml d'eau distillée ;
- Préparer une solution d'acide chlorhydrique (HCl à 0,1N) à partir d'une solution concentrée à 12N ;
- Mélanger les 750 ml de la solution tampon avec 2,25 litres de HCl 0.1N
- Ajuster le pH de la solution obtenue à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 12N jusqu' à l'obtention d'un pH de valeur 6,8.

#### IV.3.2.2.Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie UV-Visible:

Selon l'USP30-NF25, la longueur d'onde maximale du diclofénac sodique est fixée à 276 nm.

##### **Etablissement de la courbe d'étalonnage:**

Pour déterminer l'absorbance d'une solution ayant une concentration équivalente 0,06 mg/ml en diclofénac sodique, nous avons établi une courbe d'étalonnage à l'aide de 07 standards (0,005 mg/ml à 0,06 mg/ml).

##### Préparation des solutions standards :

La solution mère a été préparée comme suit:

- Peser 06 mg de diclofénac sodique;
- Faire dissoudre la pesée du PA dans 100 ml d'eau distillée sous agitation dans une fiole de 100 ml jusqu'à la dissolution totale du diclofénac sodique ;
- À partir de cette solution mère, préparer des dilutions de façon à obtenir des solutions filles de 0,06; 0,05; 0,04; 0,03; 0,02; 0,01; 0,00 5mg/ml.

## Chapitre IV : Matériel et Méthodes

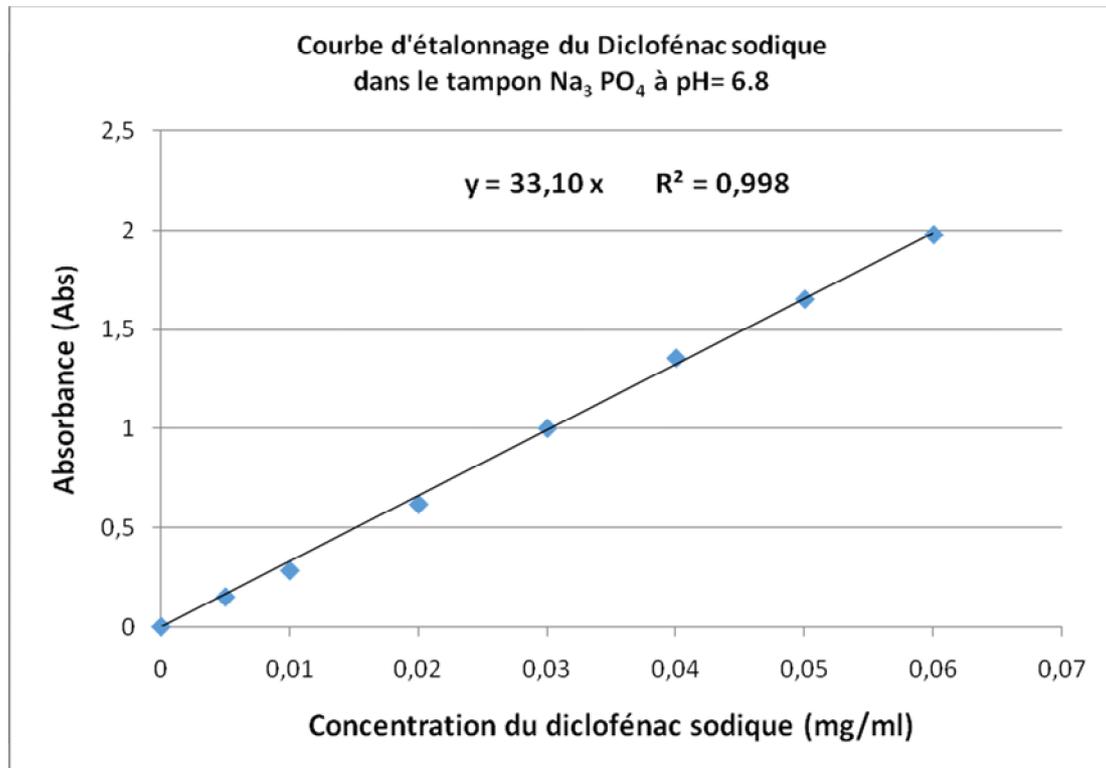
### Analyse par UV-visible :

Afin de déterminer l'absorbance de l'étalon, les solutions filles ont été dosées en utilisant un spectrophotomètre UV-visible à 276 nm. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV.7 ci-dessous.

**Tableau IV.7 :** Absorbance des étalons en fonction de la concentration

Concentration de la solution filles (mg/ml)	0	0.005	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06
Absorbance	0	0.15	0.283	0.619	1.003	1.358	1.656	1.982

La figure IV.1 illustre la courbe d'étalonnage du diclofénac sodique dans une solution tampon  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  à 6.8.



**Figure IV.1 :** Courbe d'étalonnage du PA dans une solution tampon  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  à pH 6.8

### IV.3.2.3. Réalisation du test de dissolution

Les comprimés lyophilisats préparés sont caractérisés par un test de dissolution. Le protocole opératoire est le suivant:

- \* Allumer le dissolu test ;
- \* Régler la température à 37°C puis mettre en marche le système de chauffage et laisser stabiliser ;
- \* Régler l'agitation à 50 tour/min ;
- \* Remplir chaque bac de dissolu test par 500ml du milieu de dissolution préalablement préparé ;
- \* Quand la température atteint 37°C, introduire dans chaque bac le comprimé à analyser (préalablement pesée) et déclencher immédiatement l'agitation ;
- \* Pour chaque bac, effectuer des prélèvements toutes les 15 minutes, à l'aide d'une seringue de 5ml et réaliser le dosage de principe actif à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible ;
- \* Remettre après chaque prélèvement, le volume prélevé par un même volume du milieu de dissolution.



# Chapitre V: Résultats et discussion

### V.1. Caractérisation de la spécialité de référence

#### V.1.1. Renseignements sur la spécialité de référence

Les caractéristiques de la spécialité de référence prélevées à partir de la notice du médicament sont données résumés dans le tableau V.1 suivant :

**Tableau V.1:** Présentation de la spécialité de référence Votrex<sup>®</sup>, comprimé à 50 mg

Nom commercial	Votrex <sup>®</sup> à 50 mg
DCI	Diclofénac sodique
Excipients	Croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, dioxyde de silicone colloïdale, stéarate de magnésium, talc purifié, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, laque sicopharm marron, laque de quinoleine jaune, carmellose sodique, émulsion de siméthicone, acide méthacrylique copolymère.
Dosage	50 mg
Forme pharmaceutique	Comprimé gastro-résistant
Voie d'administration	Voie orale
Présentation	Etui de 20 comprimés
N° lot	79002
Date de péremption	Mars 2017

#### V.1.2. Caractérisation biopharmaceutique de la spécialité de référence

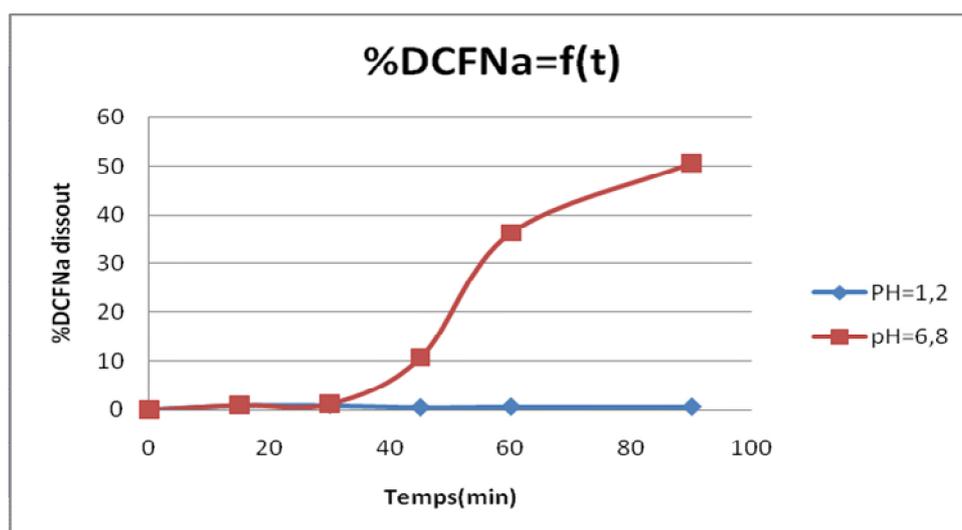
Afin de comparer notre produit fini (Lyophilisat oral à base du diclofénac sodique) formulé au niveau du laboratoire de Pharmacie Galénique du CRD / Sidal, nous avons caractérisé le produit de référence Votrex<sup>®</sup>, comprimé gastro-résistant à 50 mg par un test de dissolution dans les mêmes conditions opératoires que le lyophilisat. La masse moyenne de la pesée du comprimé du produit Votrex<sup>®</sup> utilisée pour le test de dissolution est de 0.204 g. Les résultats expérimentaux obtenus pour les absorbances sont données en **annexe 2**. Les résultats obtenus par calcul pour le taux de dissolution du DCFNa sont regroupés dans le **tableau V.2** suivant :

## Chapitre V : Résultats et Discussion

**Tableau V.2** : Pourcentage du DCFNa dissout en fonction de temps du produit de référence Votrex<sup>®</sup>, comprimé gastro-résistant à 50 mg

Temps (min)	% DCFNa à pH= 1,2	% DCFNa à pH= 6,8
0	0	0
15	0,951	1,01
30	0,951	1,24
45	0,475	10,7
60	0,618	36,3
90	0,594	50,6

Le profil de dissolution du produit de référence Votrex<sup>®</sup> est donnée par la **figure V.1** suivante :



**Figure V.1** : Profil de dissolution du produit de référence Votrex<sup>®</sup> comprimé gastro-résistant à 50 mg

### Observations :

Dans les premières 30 minutes de l'essai de la dissolution, le pourcentage du DCFNa du produit Votrex<sup>®</sup>, comprimé gastro-résistant à 50 mg est presque nul aussi bien au milieu acide qu'au milieu basique. A partir de 30 min, le pourcentage de la dissolution reste toujours nul dans le milieu acide car c'est un comprimé résistant au milieu gastrique, par contre, dans le milieu basique (pH=6,8) qui est un milieu intestinal, le pourcentage du DCFNa augmente pour atteindre 50% vers 90 min.

### V.2. Contrôle pharmaco technique du lyophilisat

#### V.2.1. Aspect du comprimé

##### *Cas du solvant eau*

Les résultats obtenus pour l'aspect du lyophilisat (ou comprimé Lyoc®) formulé à l'aide du solvant aqueux sont présentés dans le tableau V.3 suivant :

**Tableau V.3:** Aspect des comprimés formulés avec le solvant aqueux

Formulation	Illustration du comprimé	Aspect
Fe1		Bon aspect
Fe2		Bon aspect
Fe3		Très bon aspect
Fe4		Bon aspect
Fe5		Très bon aspect
Fe6		Bon aspect

## Chapitre V : Résultats et Discussion

### Cas du solvant eau-éthanol :

Les résultats obtenus pour l'aspect du comprimé Lyoc formulé à l'aide du solvant eau-éthanol sont présentés dans le tableau V.4 suivant :

**Tableau V. 4 :** Aspect des comprimés formulés avec le solvant eau-éthanol

Formulation	Illustration du comprimé	Aspect
Fo1		Aspect acceptable
Fo2		Très bon aspect
Fo3		Très bon aspect
Fo4		Bon aspect
Fo5		Mauvais aspect
Fo6		Très mauvais aspect

### Observations et Interprétation des résultats :

Pour les deux types de solvants (eau ou eau – éthanol), les comprimés obtenus par les essais fe3, fe5, fo2 et fo3 (cf. **Tableaux V.3** et **V.4**) présentent un très bon aspect par rapport aux autres formulations. Ceci peut être dû aux proportions du mannitol (10 à 12 g) relativement élevées dans ces essais. La différence obtenue dans l'aspect des formulations ayant les mêmes proportions en excipients est probablement due aux propriétés physico-chimiques de la substance active dans chaque solvant utilisé [29,30].

### V.2.2. Mesure de la masse moyenne

#### Cas du solvant eau :

Les résultats obtenus pour la mesure de la masse du lyophilisat formulé avec le solvant aqueux sont présentés dans le tableau **V.5** suivant :

**Tableau V.5 :** Masse du comprimé Lyoc formulé avec le solvant aqueux

Formulation	Masse (g)
Fe1	0.220
Fe2	0.188
Fe3	0.109
Fe4	0.239
Fe5	0.194
Fe6	0.300

#### Cas du solvant eau-éthanol:

Les résultats obtenus pour la mesure de la masse du comprimé sont récapitulés dans le tableau **V.6** suivant :

**Tableau V.6 :** Masse du comprimé Lyoc formulé avec un mélange de solvants (eau-éthanol)

<b>Formulation</b>	<b>Masse (g)</b>
<b>Fo1</b>	0,233
<b>Fo2</b>	0,366
<b>Fo3</b>	0,266
<b>Fo4</b>	0,266
<b>Fo5</b>	0,300
<b>Fo6</b>	0,433

### **Observations et interprétations des résultats :**

Nous observons que la masse des comprimés formulés avec un solvant aqueux ou un mélange de solvants (eau – éthanol) n'est pas uniforme. Ceci est probablement dû au remplissage manuel. En effet, la masse la plus élevée est obtenue pour les formulations (fo6 et fo6) dans lesquelles les quantités du mannitol et d'HPC sont plus importantes que celles des autres formulations. Aussi, nous pensons que le mannitol en tant qu'excipient de charge, avec sa concentration élevée dans les formulations, permet d'avoir une masse plus élevée.

### **V.2.3. Mesure de l'humidité résiduelle**

#### Cas de solvant eau

Les résultats de l'humidité résiduelle obtenus pour les différentes formulations sont présentés dans le tableau **V.7** suivant :

**Tableau V.7:** Humidité résiduelle des comprimés formulés avec le solvant aqueux

<b>Formulation</b>	<b>Humidité résiduelle (%)</b>
Fe1	2,58
Fe2	2,63
Fe3	2,73
Fe4	3,49
Fe5	2,07
Fe6	1,65

## Chapitre V : Résultats et Discussion

### Cas de solvant (eau-éthanol):

Les résultats de l'humidité résiduelle obtenus pour les différentes formulations sont présentés le tableau V.8 suivant :

**Tableau V.8:** Humidité résiduelle pour les comprimés formulés avec eau-éthanol

Formulation	Humidité résiduelle (%)
Fo1	6,09
Fo2	3,52
Fo3	3,61
Fo4	5,88
Fo5	3,31
Fo6	2,43

### **Observations et interprétations des résultats :**

Nous observons que l'humidité résiduelle des comprimés formulés avec le solvant aqueux est plus faible que celle des comprimés formulés à l'aide d'un mélange de solvants (eau-éthanol) Ceci est probablement dû à l'hygroscopicité des comprimés formulés à l'aide du solvant contenant de l'éthanol. D'après la bibliographie, le lyophilisat aqueux présente des pores de forme sphérique alors que le lyophilisat organique présente des pores dont la morphologie s'identifie facilement à des dendrites [13].

### **V.2.4. Mesure du temps de désagrégation (ou Test de délitement)**

#### Cas de solvant (eau):

Les résultats obtenus pour le temps de délitement sont présentés dans le tableau V.9.

**Tableau V.9:** Temps de délitement du comprimé Lyoc avec le solvant aqueux

Formulation	Temps de délitement	Norme [27]
Fe1	38 secondes	< 03 min
Fe2	01 min 28 secondes	< 03min
Fe3	40 secondes	< 03min
Fe4	26 min	< 03min
Fe5	20 min 41secondes	< 03]min
Fe6	36 min	< 03min

## Chapitre V : Résultats et Discussion

### Cas de Solvant (eau-éthanol):

Les résultats obtenus pour le temps de délitement sont présentés dans le tableau V.10.

**Tableau V.10:** Temps de délitement du comprimé Lyoc avec le solvant (eau - éthanol)

Formulation	Temps de délitement	Norme [27]
Fo1	5 min 05 secondes	< 03 min
Fo2	4 min	< 03min
Fo3	3 min 30 secondes	< 03min
Fo4	47 min	< 03min
Fo5	17min 45 secondes	< 03min
Fo6	15 min 40secondes	< 03min

### Observations et interprétations des résultats :

Nous observons que dans le cas des formulations à base de solvant aqueux, le temps de délitement des trois premiers essais (fe1, fe2, fe3), répond bien à la norme exigée par la Pharmacopée Européenne [27]. En revanche, le temps de délitement des trois autres essais (fe4, fe5, fe6) n'est pas conforme puisqu'il dépasse de loin 03 minutes. Ceci est probablement dû à la quantité plus élevée d'HPC contenue dans ces derniers essais, pouvant résister à la désagrégation. Par contre, dans le cas des formulations à base de solvant (eau-éthanol), toutes les formulations présentent un temps de désagrégation supérieur à la norme exigée. Ceci est probablement dû à la texture du comprimé Lyoc qui est plus spongieuse, comparée à celle des formulations à base du solvant aqueux. Ce qui leur permet de résister plus à la désagrégation [31].

### V.2.5. Mesure de la dureté

L'essai de résistance à la rupture (ou dureté) des comprimés est réalisé selon les indications de la Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition [27]. Les valeurs des mesures de la dureté effectuées sur les comprimés Lyoc formulés à base du solvant aqueux et du mélange de solvants (eau – éthanol) figurent dans les tableaux V.11 et V.12 suivant :

## Chapitre V : Résultats et Discussion

---

### Cas de Solvant (eau):

Les résultats obtenus pour le test de dureté des comprimés formulés à l'aide du solvant aqueux sont présentés dans le tableau V.11.

**Tableau V.11:** Dureté du comprimé Lyoc formulé à base du solvant aqueux

<b>Formulation</b>	<b>Dureté</b>
<b>Fe1</b>	1,5
<b>Fe2</b>	0,6
<b>Fe3</b>	0,4
<b>Fe4</b>	1,6
<b>Fe5</b>	1,8
<b>Fe6</b>	3,2

### Cas de Solvant (eau-éthanol):

Les résultats obtenus pour le test de dureté des comprimés formulés à l'aide du solvant aqueux sont présentés dans le tableau V.11.

**Tableau V.12:** Dureté du comprimé Lyoc formulé à base du solvant (eau-éthanol)

<b>Formulation</b>	<b>Dureté</b>
<b>Fo1</b>	0,4
<b>Fo2</b>	-
<b>Fo3</b>	0,4
<b>Fo4</b>	0,4
<b>Fo5</b>	0,9
<b>Fo6</b>	1,0

### Observations et interprétations:

Les résultats de la résistance à la rupture obtenus sont satisfaisants. Nous remarquons que la dureté de toutes formulations à base du solvant (eau-éthanol) est plus faible que celles à base du solvant aqueux à l'exception de la formulation Fo3 qui est similaire à la formulation Fe3. Pour les deux types de solvants, la dureté la plus élevée a été obtenue pour la formulation F6 (Fe6 et Fo6).

Pour chaque solvant, la différence de la dureté observée entre les différentes formulations [(Fo1 à Fo6) et (Fe1 à Fe6)] est due aux différentes quantités du mannitol et d'HPC contenues dans chaque formulation :

- Les formulations Fe1 et Fe4 contenant la même concentration en mannitol (8 g) ont presque la même dureté (1.5 / 1.6) même si l'HPC a doublé dans Fe4 (de 1 à 2 g). En revanche, quand la quantité du mannitol augmente de 10 à 12g en maintenant la quantité d'HPC constante (2 g), la dureté de la formulation Fe6 devient le double de celle de Fe5 ;
- Apriori, la diminution de la quantité du mannitol dans les essais réalisés avec le solvant aqueux fait diminuer la valeur de la dureté car la dureté de la formulation Fe3 (avec 12 g de mannitol) devient le quart de celle de la formulation Fe4 qui contient que 8 g de mannitol même si la quantité d'HPC a doublé dans cette dernière formulation ;
- Dans les essais réalisés avec le mélange de solvants (eau – éthanol), l'augmentation de la quantité du mannitol fait augmenter la valeur de la dureté (formulations F03, F04 et F05).

Les comprimés obtenus par les formulations (Fo5 et Fo6) ont une consistance plus spongieuse par rapport aux formulations (Fe5 et Fe6). Ce qui leur donne une faible dureté.

La dureté élevée obtenue pour les formulations fe6 et fo6 peut être due à la présence du mannitol avec un pourcentage élevé dans ces dernières. Ce qui permet d'offrir une résistance mécanique appropriée au comprimé Lyoc [29].

Les résultats obtenus indiquent que le mannitol a un impact important sur les propriétés du lyophilisat oral préparé (aspect, dureté). Il est bien connu que le mannitol possède une structure cristalline après lyophilisation lui donnant ainsi la dureté nécessaire et un très bon aspect (joli gâteau sans fissures et déchirures) [29].

### V.3. Etude de la cinétique de la dissolution du lyophilisat

Pour l'ensemble des essais de formulation par la lyophilisation à base d'un solvant aqueux et d'un mélange de solvants (eau-éthanol), les prélèvements des échantillons sont réalisés sur une période de temps de 90 min à partir du milieu de dissolution (pH= 6,8) simulé au milieu intestinal, puis caractérisés par spectrophotométrie UV-Visible pour déterminer le pourcentage du diclofénac sodique dissous.

Pour la représentation graphique du profil de dissolution en fonction du temps, les absorbances (cf. **Annexe 1**) sont converties en pourcentage massique du DCFNa dissous.

D'après la loi de Beer Lambert  $Abs = \epsilon * L * C$

Avec :

$\epsilon$  : Coefficient d'adsorption relatif;

L : Longueur de la cellule utilisée (cm);

C : Concentration de l'élément à doser.

Sachant que pour le même composée on a:

$$Abs_1 = \epsilon * L * C_1 \text{ et } Abs_2 = \epsilon * L * C_2$$

$$\text{Alors, } (C_1/C_2) = (Abs_1/Abs_2)$$

Donc  $\% \text{ DCFNa} = (Abs_1/Abs_2) * 100$

Avec  $Abs_2 = Abs_{max}$

Le pourcentage de dissolution du diclofénac sodique dissous en fonction de temps est présenté dans les tableaux (**V.13** et **V.14**) suivants :

## Chapitre V : Résultats et Discussion

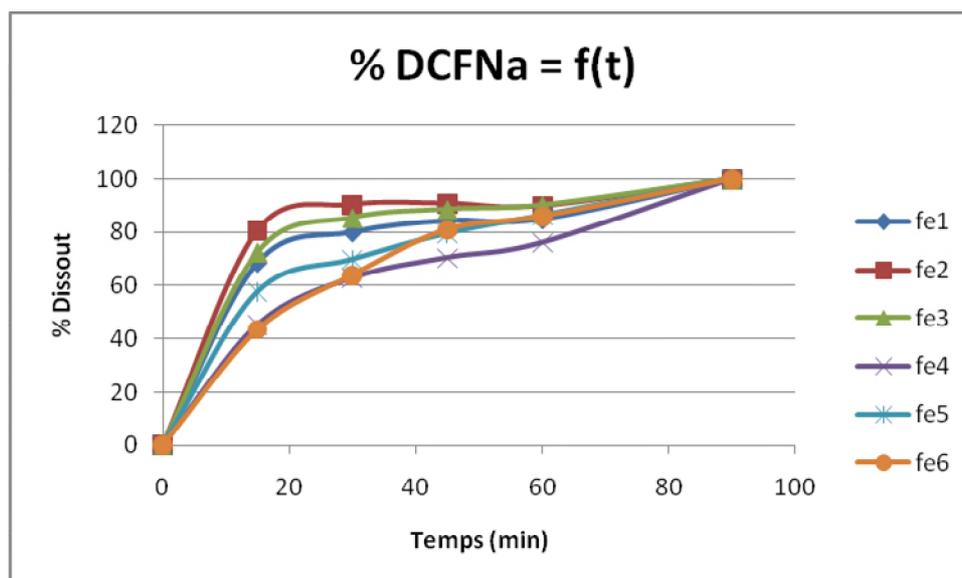
**Tableau V.13 :** Pourcentage du diclofénac sodique dissous en fonction de temps  
(Cas du solvant aqueux)

% DCFNa Temps (min)	Fe1	Fe2	Fe3	Fe4	Fe5	Fe6
0	0	0	0	0	0	0
15	68,600	80,688	72,569	45,264	57,767	43,440
30	79,951	90,269	85,352	62,921	69,834	63,978
45	84,178	90,718	90,146	70,465	79,487	80,967
60	84,782	89,82	88,548	76,083	86,274	85,913
<b>90</b>	100	100	100	100	100	100

**Tableau V.14 :** Pourcentage du diclofénac sodique dissout en fonction de temps  
(Cas du solvant mélange eau-éthanol)

% DCFNa Temps (min)	Fo1	Fo2	Fo3	Fo4	Fo5	Fo6
0	0	0	0	0	0	0
15	50,539	63,138	97,508	32,127	36,254	46,963
30	77,753	91,340	100,622	51,765	55,477	88,653
45	88,48	99,939	100,60	69,853	67,42	93,927
60	94,312	100,66	99,911	83,031	81,978	94,094
<b>90</b>	100	100	100	100	100	100

Dans le but d'évaluer les performances d'utilisation du procédé de la lyophilisation avec la variation de la composition quantitative des différentes formulations utilisées avec deux types de solvants, l'ensemble des valeurs obtenues pour le pourcentage du DCFNa dissous est présenté sous forme graphique (**Figures V.2 et V.3**)



**Figure V.2 :** Profil de dissolution des comprimés Lyoc à différentes proportions en excipients (cas du solvant aqueux)

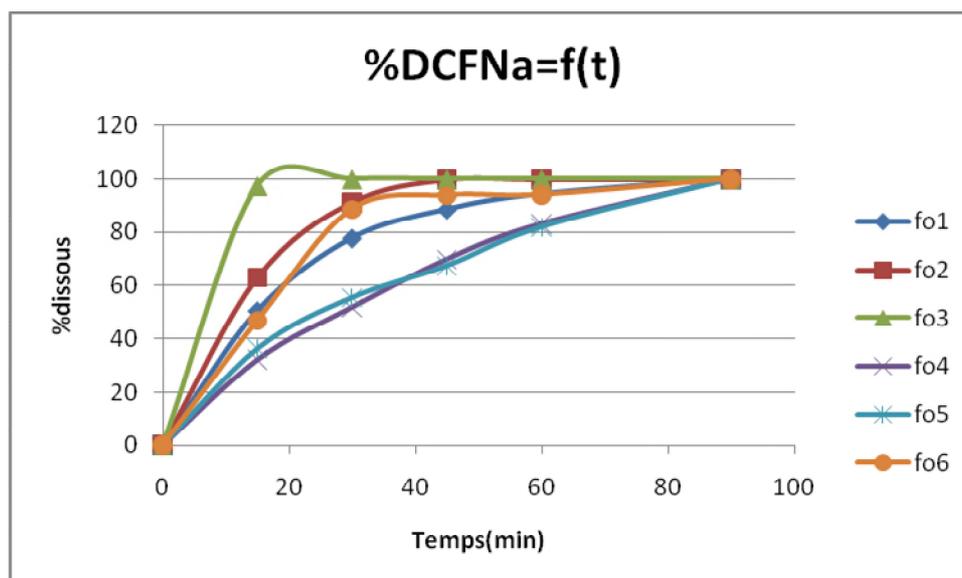
### Observations et Interprétations des résultats :

Les courbes obtenues peuvent être divisées en trois parties principales :

- Partie 1 (0 à 30 min) : augmentation du % DCFNa dans le milieu de dissolution pour toutes les formulations ;
- Partie 2 (30 à 60 min) : Apparition d'un palier qui atteint un % DCFNa dissous de 85 – 90 % les formulations fe1, fe2 et fe3 ;
- Partie 3 (60 à 90min): une augmentation de % DCFNa dissous vers 100% pour toutes les formulations.

Nous observons sur la figure **V.2**, une augmentation exponentielle pour la formulation fe6. Le profil de la dissolution de cette dernière est légèrement différent des autres formulations, en particulier fe1, fe2, fe3 et fe5 qui présentent un palier à 30 min. Aussi, nous observons dans le cas des formulations fe2 et fe3 que l'augmentation de la quantité du mannitol utilisée fait diminuer le pourcentage du DCFNa dissous. Tandis que pour les formulations fe1 et fe3, il se produit le phénomène inverse même si la quantité d'HPC reste constante dans ces trois formulations. Par contre quand on fait augmenter la quantité d'HPC, le pourcentage du DCFNa dissous diminue. L'ordre global de la dissolution des différentes formulations est comme suit :

$$\mathbf{fe2 > fe3 > fe1 > fe5 \geq fe6 \geq fe4}$$



**Figure V.3:** Profil de dissolution des comprimés Lyoc à différentes proportions en excipients (cas du solvant eau-éthanol)

### Observations et interprétations des résultats :

Nous observons sur la figure V.3, une augmentation exponentielle claire pour la formulation (fo1 et fo2). Par contre pour la formulation fo3, la dissolution du PA est rapide car elle atteint les 100% au bout de 15 min.

A noter qu'avec le solvant eau-éthanol, nous obtenons une meilleure cinétique de libération pour les formulations f 2 et f 3 comparées à celles préparées à l'aide du solvant aqueux (fo2 meilleure que fe2 et fo3 meilleure que fe3).

Aussi, la figure V.2. montre deux paliers, l'un à partir de 30 min pour (fo3 et fo6) qui atteint un % de PA d'environ 98 à 100 % et l'autre à partir de 45 min pour fo2 qui atteint un % de PA de 100%.

L'allure des courbes de dissolution des formulations fo2, fo3 et fo6 deviennent proches à partir de 30 min. La dissolution de ces formulations (fo2, fo3 et fo6) est meilleure comparée à celle des formulations fo4 et fo5

## Chapitre V : Résultats et Discussion

---

Pour la même quantité de HPC, l'augmentation de la quantité du mannitol dans les essais fait augmenter le taux de dissolution du DCFNa à l'exclusion des formulations Fo4 et Fo5 qui restent très proches. L'ordre de dissolution est comme suit :

$$fo3 > fo2 > fo1 \quad \text{et} \quad fo6 > fo5 \approx fo4$$

De même, pour la même quantité de mannitol, l'augmentation de la quantité de HPC fait aussi augmenter le taux de dissolution du DCFNa. L'ordre de dissolution est comme suit :

$$fo1 >> fo4$$

$$fo2 >>> fo5$$

$$fo3 > fo6$$

L'ordre global de la dissolution est comme suit : **fo3 >> fo2 > fo6 ≥ fo1 >> fo5 ≈ fo4**

Les meilleurs taux de dissolution du DCFNa ont été obtenus avec la formulation **fo2** dans le cas du solvant aqueux et avec la formulation **fo3** dans le cas du solvant eau – éthanol.

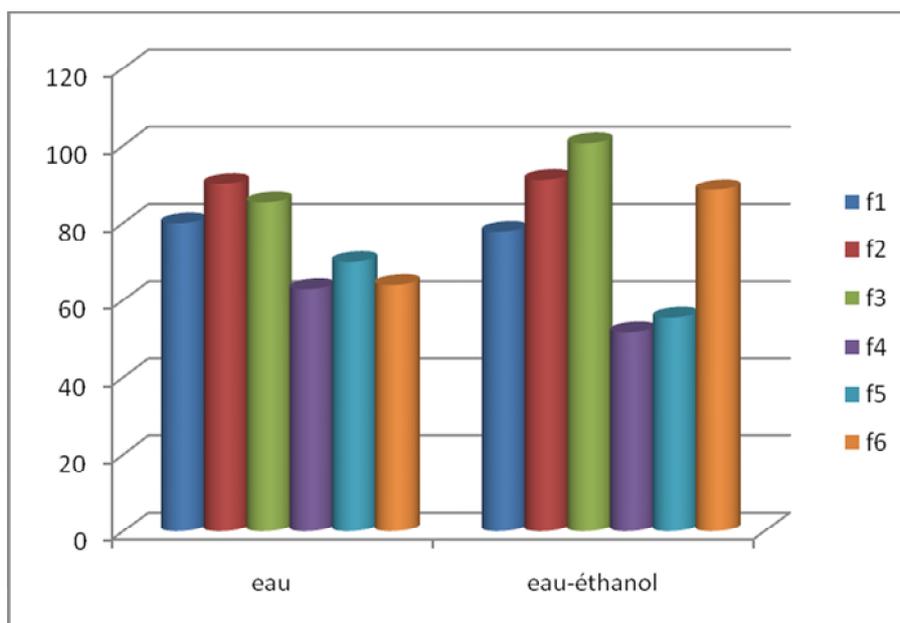
L'amélioration du taux de dissolution du comprimé Lyoc formulé dans notre étude par rapport au comprimé gastro-résistant Votrex ® est probablement due à la porosité des comprimés lyoc permettant d'augmenter la vitesse de dissolution du DCFNa, à la mouillabilité ainsi qu'à la réduction de la taille des particules formées par le procédé de la lyophilisation [30, 32].

La comparaison du pourcentage de dissolution du DCFNa entre la spécialité de référence et les comprimés lyocs préparés montre clairement que la dissolution dans un milieu intestinal (pH= 6.8) des comprimés lyocs est de loin meilleure que celle de la spécialité de référence. Ceci permettra d'améliorer la biodisponibilité du DCFNa.

A noter que l'amélioration de la biodisponibilité de plusieurs principes actifs tel que l'ibuprofène par le procédé de la lyophilisation a été obtenue dans plusieurs travaux de recherche antérieurs [13, 29, 30, 31 et 32].

### V.4. Effet du solvant sur la dissolution du lyophilisat

Afin de mettre en évidence l'effet du solvant sur la formulation du comprimé Lyoc à base du DCFNa, nous avons représenté sous forme graphique (figure V.4) le pourcentage de dissolution du DCFNa dissout à 30 min pour l'ensemble des essais réalisés pour chaque solvant (eau ou eau – éthanol).



**Figure V.4 :** Effet du solvant sur la dissolution des différentes formulations du lyophilisat oral à base du diclofénac sodique (pourcentage de dissolution à 30min)

D'après la **figure V.4**, les formulations à base du solvant (eau - éthanol) apparaissent meilleures que celles à base du solvant aqueux. L'utilisation du solvant (eau – éthanol) a donc permis d'augmenter la taille (diamètre) des pores. Par conséquent, le pourcentage de la dissolution du DCFNa est augmenté par le phénomène de capillarité [30, 32].

### V.5. Conclusion

Après avoir préparé les différentes formulations d'un lyophilisat oral à base du DCFNa avec différentes compositions quantitatives en excipients (mannitol et HPC), nous avons procédé à une caractérisation quantitative et qualitative du produit fini (test de dissolution, dureté, humidité résiduelle et temps de désagrégation).

Les résultats du test de dissolution montrent que le procédé de la lyophilisation améliore la solubilité du DCFNa. Ainsi, cette méthode de préparation de comprimés Lyoc permet d'avoir une libération accélérée par rapport à la spécialité de référence étudiée (Votrex®, comprimé gastro-résistant à 50 mg).

Aussi, l'utilisation du solvant aqueux permet d'obtenir de meilleures propriétés pharmaco-techniques par rapport au solvant eau - éthanol. En revanche, l'utilisation de ce dernier permet d'obtenir de meilleures propriétés biopharmaceutiques par rapport au solvant eau seul.



# Conclusion générale

## Conclusion générale

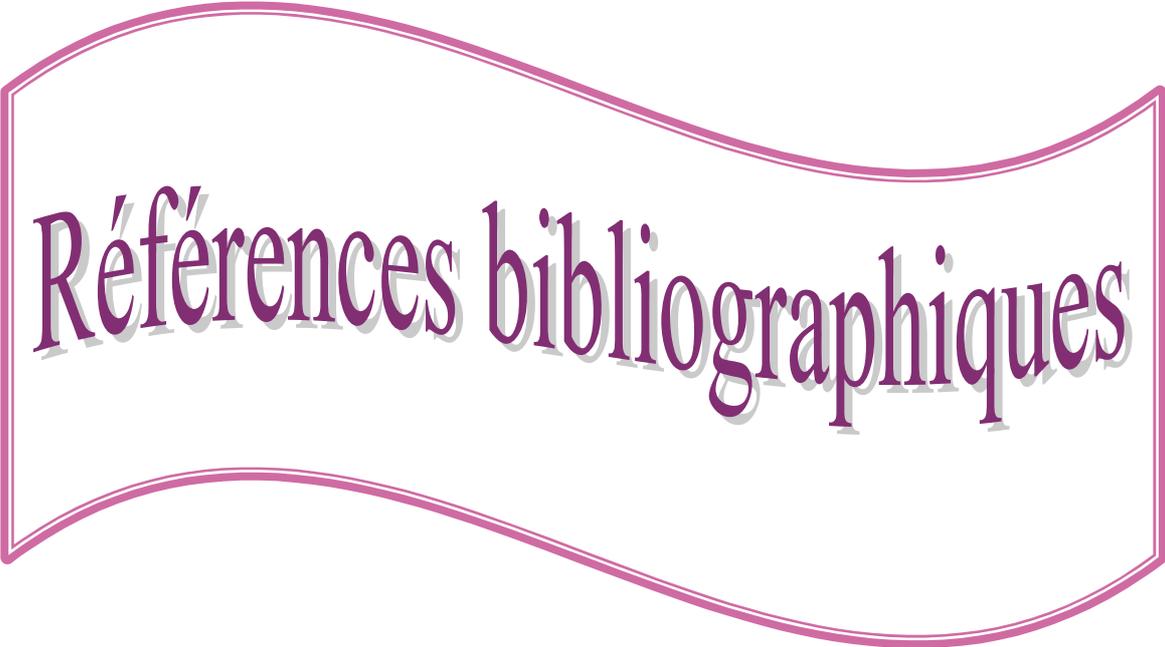
---

L'objectif principal de notre travail consiste à optimiser les paramètres de la lyophilisation d'une forme pharmaceutique afin d'améliorer la solubilité d'un principe actif peu soluble dans l'eau, le diclofénac de sodium.

D'après notre étude nous concluons que la variation des quantités en excipients utilisés (mannitol et HPC) et le type de solvant (eau ou eau – éthanol) affectent considérablement les paramètres pharmaco techniques et pharmacocinétiques du lyophilisat; à savoir : la dureté, le taux d'humidité résiduelle, le temps de désagrégation et la vitesse de dissolution.

L'utilisation d'une quantité élevée du mannitol en présence d'un mélange de solvant eau – éthanol (20 % d'éthanol) permet d'augmenter la vitesse de dissolution du lyophilisat oral à base du DCFNa.

Enfin, la comparaison du pourcentage de dissolution du DCFNa entre la spécialité de référence Votrex®, comprimé gastro-résistant et le lyophilisat préparé montre clairement que la dissolution du lyophilisat est de loin meilleure que celle de la spécialité de référence. Ce qui permettra d'améliorer la biodisponibilité du DCFNa.



# Références bibliographiques

## Références bibliographiques

---

[1] : Meiserrym Kessaissia, Elodie Lego, «Formulation et procédés de fabrication des Lyocs» ; Lyon I ; **2007**.

[2] : J. Aiache, E. Beyssac, J. M .Cardot, V .Hoffrant, R .Renoux, «Initiation à la connaissance du médicament», édition Masson, 5<sup>ème</sup> éd, **2008**; 447pages.

[3] : Olivier Allo, Pascale Blanc, Marie–Ange Dalmasso, «Pharmacie Galénique BP» ,2<sup>ème</sup> édition; **2005**, 132 pages.

[4] : Cisse Mohamed Ibrahim, «Utilisation des associations anti inflammatoires antalgiques dans le service de chirurgie orthopédique et de traumatologie à l’Hôpital Gabriel Touré (HGT) », thèse de doctorat, Université de Bamako, **2004 – 2005**, 58 pages.

[5] : Alpha Haidara, « Analyse de la prescription d’antibiotique dans les centres de santé communautaire (CSCOM) du District de Bamako, thèse de Pharmacie, Bamako FMPOS, **2003**,56 pages.

[6] : **COHEN(YVES)**, YVESCOHEN «Abrégé de pharmacologie», édition Masson, 6<sup>ème</sup> éd. Paris, 1986, 440 pages.

[7] : Gentillini. Médecine tropicale. Ed Médecine sciences Flammarion, Paris, **1993**, 928 pages,.

[8] : Babany G., Pessayre « Deshépatites dues aux nouveaux anti- inflammatoire non stéroïdiens».Pastro enterol.Clin.Biol, **1984**, pages 523-572.

[9] : LüllmannH., Mohr K., Ziegler A.Atlas « Pharmacologie de poche » .Edition Flammarion Medicine- Sciences, Paris, **1991**, 338 pages.

[10] : Michel Bourrin, Michel Lievre, Hervé Allain «Cours de Pharmacologie», édition Marketing, **1993**.

[11] : Jacques Dangoumau, et al ; «Pharmacologie générale »; édition **2006**.

## Références bibliographiques

---

[12]: Brooks P. «Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2», *Rheumatology*, 38,779-788p, **1999**.

[13] : Eni Bogdani, « Etude expérimentale et optimisation du procédé de la lyophilisation de l'ibuprofène en milieu organique ». Université de Lyon, 168 pages, **2011**.

[14] : Association pour la promotion industrie agriculture (apria) «La lyophilisation des produits agricoles », tome 1,197pages, Aout **1966**.

[15] : COSADOCA - Consortium de sauvetage du patrimoine documentaire en cas de catastrophe« préparation des documents à la lyophilisation», 2005.

[16] : Véronique Fournier « lyophilisation », Université de Laval.

[17] : Encyclopédie Wikipédia, «la lyophilisation»

[18] : Lide, D.R. (dir.) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 79<sup>ème</sup> édition, Boca Raton, Boston, Londres, New York, Washington (DC), CRC Press, **1999**, p. 6-7.

[19]: K.-H.Fromming, «cyclodextrine Eine Neue Hilfsstoffgruppe mit zukunft» ,*Deutsche Apotheker Zeitung*, **1987**, 41, p.2040-2044.

[20] : *Technologie en Génie chimique (Anglart-kazamierczak) Tome 2 et 3*.

[21] : M. Jug et al. « Influence of cyclodextrin complexation on piroxicam gel formulations», *Acta Pharm.* **55 (2005)** p.223–236.

[22] : *Encyclopédie universelle* **2007**.

[23] : Pierre Mafart «Génie industriel alimentaire, les procédés physiques de conservation», tome1, technique et documentation, Lavoisier.

## Références bibliographiques

---

[24] : M.Marin et F.Reni, «Lyophilisation », technique de l'ingénieur F3240.

[25] : Ouvrage de référence pharmaceutique «USP30NF25»

[26] : Ouvrage de référence pharmaceutique «Pharmacopée Britannique » **2009**

[27] : Ouvrage de référence pharmaceutique «Pharmacopée Européenne » 6<sup>ème</sup> édition, tome 2, **2008**.

[28] : Ouvrage de référence pharmaceutique «Hand book of pharmaceutical excipients», 6<sup>ème</sup> édition, **2009**.

[29] : Roula safar, Wassim abdelwahed, Mustafa f. chehna, Ghania degobertb, and Hatem fessib« preparation and characterization of new oral lyophilizates containing a non steroidal anti inflammatory drug», p 108-114, Faculty of Pharmacy, Lyon university, **2011**.

[30] : Dixit Mudit,KulKarni parthasarathi keshavarao,Panner selvam,syed Mohsin ali,«preparation and characterization of freez dried crystals of Ibuprofen»,faculty of pharmacy, university of india, p.255-258, **2011**.

[31] : Hoda Tayebi and Seyed Alireza Mortazavi« Formulation and Evaluation of a Novel Matrix-Type Orally Disintegrating Ibuprofen Tablet», university of Tahan,Iran, Journal of Pharmaceutical Research, 10 (3):p 469-479, **2011**.

[32] : Simone Schrank, Aden Hodzic, Andreas Zimmer, Benjamin J. Glasser, Johannes Khinast, and Eva Roblegg,«Ibuprofen-Loaded Calcium Stearate Pellets : Drying-Induced Variations in Dosage Form Properties» , p 686-698, **2012**.



# Annexes

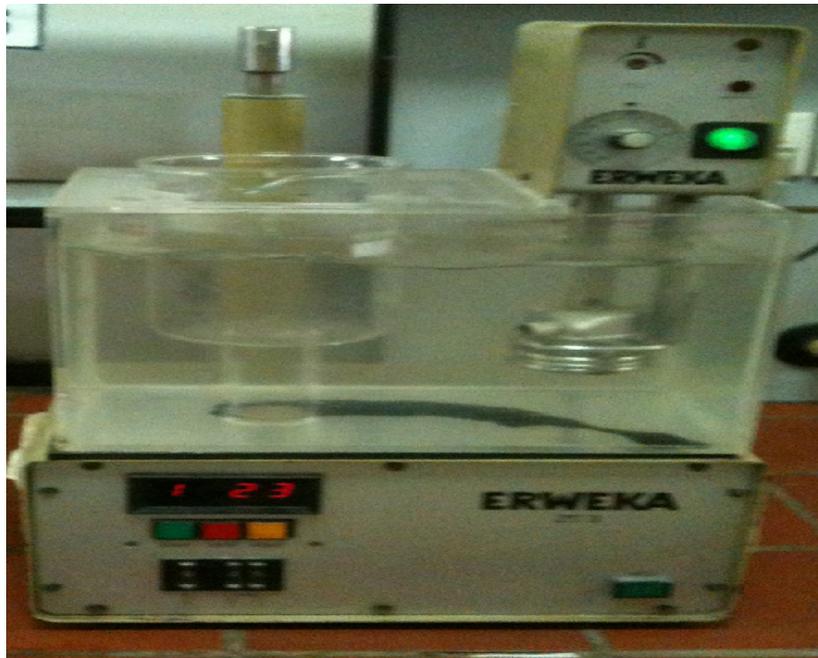
## Annexe 1 : Matériel utilisé

---



**Dissolu test.**

**Marque «Pharma test PTWS300»**



**Temps de désagrégation**

**Marque «ERWEKA»**

## Annexe 1 : Matériel utilisé

---



**Lyophilisateur.**

**Marque «Vir Tis»**

## Annexe 1 : Matériel utilisé

---



**Balance analytique.**

Marque «Sartorius LP6205»



**Spectrophotomètre UV**

Marque «Perkin Elmer»

## Annexe 1 : Matériel utilisé

---

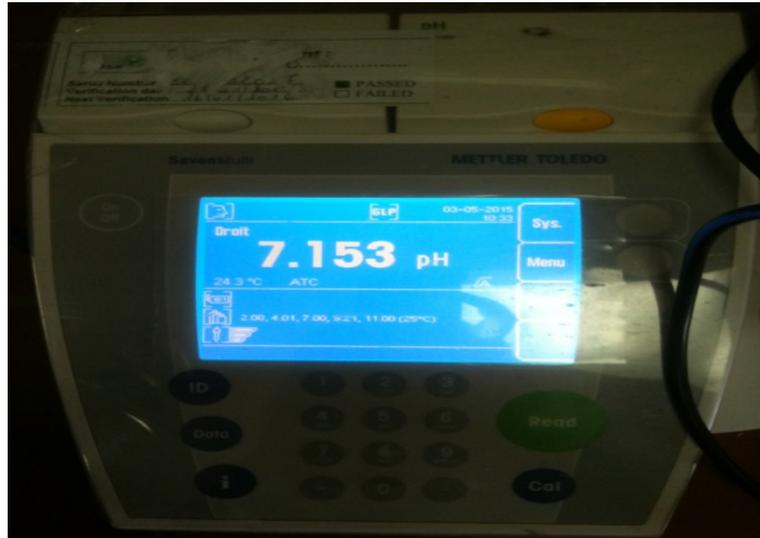


**Dessiccateur Infra-Rouge**

**Marque «Precisa »**

## Annexe 1 : Matériel utilisé

---



**pH-mètre**

**Marque «Mettler Toledo»**



**Agitateur à hélice**

**Marque «IKA -WERK»**

## Annexe 1 : Matériel utilisé

---



**Agitateur Magnétique**  
**Marque «IKA WERK»**



**Duromètre**  
**Marque «Pharma test»**

## **Annexe 2 : Résultats du test de la dissolution**

### **1. Valeurs d'absorbances du diclofénac sodique**

#### **1.1. Cas du solvant eau**

<b>Temps (min)</b> <b>Formulation</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>60 min</b>	<b>90 min</b>
<b>Fe1</b>	0.568	0.662	0.697	0.702	0.828
<b>Fe2</b>	0.539	0.603	0.606	0.600	0.668
<b>Fe3</b>	0.545	0.641	0.677	0.665	0.751
<b>Fe4</b>	0.282	0.392	0.439	0.474	0.623
<b>Fe5</b>	0.383	0.463	0.527	0.572	0.663
<b>Fe6</b>	0.404	0.595	0.753	0.799	0.930

#### **1.2. Cas du solvant eau-éthanol**

<b>Temps (min)</b> <b>Formulation</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>60 min</b>	<b>90 min</b>
<b>Fo1</b>	0.702	1.081	1.229	1.310	1.389
<b>Fo2</b>	1.052	1.519	1.662	1.674	1.663
<b>Fo3</b>	1.096	1.131	1.142	1.123	1.124
<b>Fo4</b>	0.373	0.601	0.811	0.964	1.161
<b>Fo5</b>	0.513	0.785	0.954	1.160	1.415
<b>Fo6</b>	0.843	1.591	1.686	1.689	1.795

## **Annexe 2 : Résultats du test de la dissolution**

### **2. Valeurs de la concentration du Diclofinac sodique**

#### **2.1. Cas du solvant eau**

<b>[C] du DCFNa Temps (min)</b>	<b>Fe1</b>	<b>Fe2</b>	<b>Fe3</b>	<b>Fe4</b>	<b>Fe5</b>	<b>Fe6</b>
<b>0</b>	0	0	0	0	0	0
<b>15</b>	0.0175	0.0166	0.0168	0.0090	0.0120	0.0126
<b>30</b>	0.0203	0.0185	0.0197	0.0123	0.0144	0.0183
<b>45</b>	0.0213	0.0186	0.0207	0.0137	0.0163	0.230
<b>60</b>	0.0215	0.0184	0.0204	0.0147	0.0176	0.0244
<b>90</b>	0.0252	0.0205	0.0229	0.0191	0.0203	0.0282

#### **2.2. Cas du solvant eau-éthanol**

<b>[C] du DCFNa Temps (min)</b>	<b>Fo1</b>	<b>Fo2</b>	<b>Fo3</b>	<b>Fo4</b>	<b>Fo5</b>	<b>Fo6</b>
<b>0</b>	0	0	0	0	0	0
<b>15</b>	0.0215	0.0319	0.0332	0.0117	0.0159	0.0257
<b>30</b>	0.0327	0.0458	0.0342	0.0185	0.0239	0.0479
<b>45</b>	0.0371	0.0500	0.0346	0.0247	0.0290	0.0507
<b>60</b>	0.0395	0.0504	0.0340	0.0293	0.0351	0.0508
<b>90</b>	0.0419	0.0500	0.0340	0.0351	0.0427	0.0540

## Annexe 2 : Résultats du test de la dissolution

---

### 3. Valeurs d'absorbances de la spécialité de référence Votrex®

Temps (min)	Absorbance (Abs)	
	Milieu acide pH=1,2	Milieu basique pH=6,8
0	0	0
15	0,01	0,012
30	0,01	0,02
45	- 0,006	0,338
60	-0,0012	1,2
90	-0,002	1,683

## **Résumé :**

L'objectif de notre étude était l'optimisation des paramètres de lyophilisation d'une forme pharmaceutique à base de diclofénac sodique préparée avec deux types de solvant ; aqueux et organique (20% en éthanol et 80% en eau) avec variation des quantités des excipients (HPC et mannitol) .

Une étude comparative approfondie a été réalisée pour les formulations; menée sur les propriétés du produit lyophilisat (Aspect, Humidité résiduelle, Délitement, Dissolution).

On a observé que l'augmentation de la quantité de mannitol influe sur l'aspect, la dureté et la cinétique de la dissolution du diclofénac sodique. L'utilisation du solvant (eau –éthanol) permet d'avoir une meilleure dissolution du diclofénac sodique par rapport à celle obtenue avec le solvant aqueux.

La comparaison entre le comprimé gastro-résistant Votrex® et le lyophilisat oral préparé, permet de conclure que le procédé de préparation du comprimé influe sur la cinétique de libération du diclofénac sodique.

En fin la solubilité et la dissolution du diclofénac sodique et par conséquent sa biodisponibilité peut s'améliorer par la lyophilisation en utilisant un mélange de solvants (eau-éthanol) et une quantité importante en mannitol.