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

UNIVERSITE DE MEDEA
Faculté des Sciences et de la technologie
Département de Génie des Procédés et Environnement

MEMOIRE DE MASTER

Réalisé par : Mr. Yahiaoui Mohamed

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Génie des Procédés
Option : Procèdes Pharmaceutiques

Thème

Modélisation et simulation de la cinétique de libération contrôlée d'un principe actif

La soutenance aura lieu le **26/05/2016** devant le jury compose de:

M. BENKORTBI Othmane	**MCA, Université de Médéa, Algérie**	**Président**
Mlle. KHAOUANE Latifa	**MCB, Université de Médéa, Algérie**	**Examinateur**
M. LAIDI Maamar	**MCA, Université de Médéa, Algérie**	**Encadreur**
M. HANINI Salah	**Professeur, Université de Médéa, Algérie**	**Co-encadreur**

Promotion : 2015/2016

Remerciements

Avant tout, je remercie ***"ALLAH"*** *pour tout le courage et la force qu'il m'a donné pour faire ce travail.*

J'exprime ma gratitude au Dr. Mr ***Laid Mamaar*** *pour l'intérêt qu'j a porté à mon travail, pour ses conseils judicieux.*

Mes remerciements spéciaux vont au professeur Mr : ***Hanini Salah*** *mon* ***Co-Promoteur*** *de mémoire pour sa gentillesse, pour ses conseils et de m'avoir guidé pas à pas dans mon travail.*

Je remercie Mr. ***OTHMANE Benkortbi*** *pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury.*

Je remercie également Mlle ***KHAOUANE Latifa*** *d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Je remercie toute ma famille pour leur soutien permanent et surtout mes parents,

J'adresse mes remerciements également à tous les membres de l'Université de Médéa, enseignants chercheurs, techniciens et ingénieurs avec qui j'ai eu le plaisir de travailler durant mes études universitaires.

Enfin, je remercie, tous mes amis et mes collègues, toutes les personnes qui m'ont encouragé et soutenu de prés ou de loin durant la réalisation de ce travail.

Merci à tous

Dédicace

Grâce à dieu tout puissant, je dédie ce modeste travail à toutes les personnes qui m'ont aidé de prés ou de loin à la réalisation de ce mémoire

Plus particulièrement :

A mes très chers parents, tout mon respect et affection en témoignage de leur soutien, sacrifice, patience, ainsi que pour leurs conseils et orientations dans ma vie.
A tous mes enseignants et à ma promotion de ***"Procédé Pharmaceutique ".***
A tout mes amis.
A tous ceux qui me sont chers et à ceux qui ont contribué à ma formation.

SOMMAIRE

Dédicace

Remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale 1

Résume

Chapitre I: La cinétique de libération contrôlée des principes actifs

1. Formes a libération contrôlée 2

1.1. Historique 2

2. Définition des principes actifs 2

3. Différents groupes des principes actifs 3

3.1. Poly phénols 3

3.1.1. Encapsulation d'un principe actif 3

3.1.2. Biocompatibilité et furtivité 3

4. Mode de libération d'un principe actif 4

4.1. Libération immédiate d'un principe actif 4

4.2.Libération prolongée d'un principe actif 4

5. Mécanismes de libération des principes actifs 5

5.1. Diffusion du principe actif 5

6.Cinétique de libération des principes actifs 5

- La libération rapide aux temps courts 6

- La cinétique d'ordre zéro 6

- La cinétique bi-phasique 6

- La cinétique de premier ordre 7

7. Tensioactif 7

8. Formes à libération modifiée 8

8.1. Libération prolongée ou contrôlée 8

8.2. Définitions des systèmes de délivrance des médicaments 11

9.Généralités sur les formes matricielles 12

9.1. Classification des matrices 13

9.2. Les Matrices Inertes 14

9.2.1. Les matrices minérales 16

9.2.2. Les matrices plastiques 16

9.2.3. Les matrices hydrophiles 17

9.2.4.Les Matrices érodables 18

9.2.1.Les matrices lipidiques 18

9.2.2.Les matrices hydrophiles 19

10.Intérêts et limites des formes à libération prolongée 19

10.1. Avantages 19

10.2. Inconvénients 20

11.Les domaines d'application 20
12.Intérêts 21

Chapitre II : Contribution 1 : Modélisation de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tension actif (Brij ®700), anionique, pH1, T ambiante.

1- Introduction 22
2- Modèle du premier ordre et modèle du premier ordre modifié 22

3-Modèle d'Hixon Crowell 24

4- Modèle d'Higuchi 26

5- Modèle de korsmeyer-Peppas 28

-Résultats et discussions 29
-Conclusion 29

Chapitre II : Contribution 2 : Modélisation de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tension actif (Brij ®78), anionique, pH1, T ambiante.

1- Introduction 31
2- Modèle du premier ordre et modèle due premier ordre modifié 31

3-Modèle d'Hixon Crowell 33

4- Modèle d'Higuchi 35

5- Modèle de korsmeyer-Peppas 37

-Résultats et discussions 38
- Conclusion 39

Chapitre II : Contribution 3 : Modélisation de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tension actif (Tween ®80), anionique, pH1, T ambiante.

1- Introduction 40

2- Modèle du premier ordre et modèle du premier ordre modifié 40

3-Modèle d'Hixon Crowell 42

4- Modèle d'Higuchi 44

5- Modèle de korsmeyer-Peppas 46

-Résultats et discussions 47
-Conclusion 48
Coclusiouction générale 49

Références Bibliographiques

Liste des figures :

Chapitre I : La cinétique de libération contrôlée des principes actifs

Figure 1 : Profils pharmacocinétiques libération :(a)immédiate, (b) prolongée 5
Figure 2 : Représentation des différents facteurs influancait de libération du principe actif 6
Figure 3 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique 9

Figure 4 : Représentation du profil de libération prolongée. 9
Figure 5 : Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif. 10
Figure 6 : Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte. 15
Figure 7 : Représentation d'une matrice hydrophile : Mécanisme de libération du principe actif. 17
Figure 8 : Matrice érodable (libération par érosion du principe actif). 18

Chapitre II : Contribution 1 : Modélisation de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tensioactif (Brij ®700), anionique, pH1, T ambiante.

Figure 1 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®700), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 1 et l'expérience, b) entre le modèle 1 modifié et l'expérience. 23
Figure 2 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®700), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 2 et l'expérience, b) entre le modèle 2 modifié et l'expérience. 25
Figure 3 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®700), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 3 et l'expérience, b) entre le modèle 3 modifié et l'expérience. 27
Figure 4 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®700), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 4 et l'expérience, b) entre le modèle 4 modifié et l'expérience. 28-29
Figure 5 : Comparaison statistique entre les 4 modèles et l'expérience de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®700), anionique, pH1, Tambiante. 30

Chapitre II : Contribution 2 : Modélisation de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tensioactif (Brij ®78), anionique, pH1, T ambiante.

Figure 1 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 1 et l'expérience, b) entre le modèle 1 modifié et l'expérience. 32

Figure 2 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 2 et l'expérience, b) entre le modèle 2 modifié et l'expérience. 34

Figure 3 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 3 et l'expérience, b) entre le modèle 3 modifié et l'expérience. 36

Figure 4 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 4 et l'expérience, b) entre le modèle 4 modifié et l'expérience. 37-38

Figure 5 : Comparaison statistique entre les 4 modèles et l'expérience de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante. 39

Chapitre II : Contribution 3 : Modélisation de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tensioactif (Tween ®80), anionique, pH1, T ambiante.

Figure 1 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Tween ®80), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 1 et l'expérience, b) entre le modèle 1 modifié et l'expérience. 41

Figure 2 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Tween ®80), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 2 et l'expérience, b) entre le modèle 2 modifié et l'expérience. 43

Figure 3 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Tween ®80), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 3 et l'expérience, b) entre le modèle 3 modifié et l'expérience. 45

Figure 4 : Comparaison de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Tween ®80), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 4 et l'expérience, b) entre le modèle 4 modifié et l'expérience. 46-47

Figure 5 : Comparaison statistique entre les 4 modèles et l'expérience de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Tween ®80), anionique, pH1, Tambiante. 48

Liste des tableaux

Chapitre II : Contribution 1 : Modélisation de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tension actif (Brij ®700), anionique, pH1, T ambiante.

Tableau 1: Paramètres statistiques du premier modèle. 23

Tableau 2: Paramètres statistiques d'Hixon Crowell **.** 24

Tableau 3: Paramètres statistiques d'Higuchi. 26

Tableau 4: Paramètres statistiques du modèle de korsmeyer-Peppas. 28

Tableau 5: résumé des paramètres statistiques utilisés. 29

Chapitre II : Contribution 2 : Modélisation de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tension actif (Brij ®78), anionique, pH1, T ambiante.

Tableau 1: Paramètres statistiques du premier modèle. 32

Tableau 2: Paramètres statistiques d'Hixon Crowell **.** 33

Tableau 3: Paramètres statistiques d'Higuchi. 35

Tableau 4: Paramètres statistiques du modèle de korsmeyer-Peppas. 37

Tableau 5: résumé des paramètres statistiques utilisés. 38

Chapitre II : Contribution 3 : Modélisation de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tension actif (Tween ®80), anionique, pH1, T ambiante.

Tableau 1: Paramètres statistiques du premier modèle. 41

Tableau 2: Paramètres statistiques d'Hixon Crowell **.** 42

Tableau 3: Paramètres statistiques d'Higuchi. 44

Tableau 4: Paramètres statistiques du modèle de korsmeyer-Peppas. 46

Tableau 5: résumé des paramètres statistiques utilisés. 47

Résume :

Le but de ce travail est la proposition et le test de quatre modèles pour la libération contrôlée du principe actif" pyrène" en présence de différentes natures de tensions actives (Brij ®**700**, Brij®**78** et Tween ®**80**) et sous l'influence du pH et la température.

Les résultats montrent que le modèle quatre capable de modéliser la cinétique de libération de pyrène en présence des tensions actives citées et sous l'effet de température et de pH.la cinétique de quatrième ordre reflète une libération idéale et totalement contrôlée et correspond a la majorité des profils observes lors de la libération de principes actifs.la comparaison entre les données estimées par le modèle quatre et les données expérimentales donne un coefficient de corrélation de l'ordre de 0.9560 et une erreur relative absolue moyenne de l'ordre de 4.19%.

Mots clés : cinétique de libération, principe actif, tension active.

Summary:

The purpose of this work is the proposal and testing of four models for the controlled release of the active ingredient " pyrene" in the presence of different kinds of active tension(Brij ®**700**,Brij®**78** et Tween ®**80**) and under the influence of pH and temperature.

Results show that model four is capable of modeling the pyrene release kinetics in the presence of the cited active tension and under the temperature and pH effect. The comparison between the data estimated by the model four and the experimental data gives a correlation coefficient of about 0,5960and a mean absolute relative error of about 4,19%.

Keywords: kinetics of release, of drays active ingredient, active tension.

Le terme de principe actif désigne une substance qui possède des propriétés thérapeutiques. Cette substance n'est pas obligatoirement chimiquement pure. Elle peut être composée de plusieurs isomères.

On trouve des principes actifs dans certaines plantes et, bien sûr, surtout dans les médicaments. Ils en sont même le composant essentiel. Pourtant, ils ne représentent qu'un faible pourcentage de leurs compositions, face notamment au poids des ingrédients inertes que l'on appelle les excipients.

Il existe plusieurs manières de synthétiser des principes actifs à l'échelle industrielle :

- Ceux-ci peuvent tout d'abord être extraits de sources naturelles, une technique intéressante notamment lorsque les substances actives sont relativement complexes.
- Les principes actifs les plus simples sont généralement synthétisés par voie chimique. L'hémi synthèse désigne une méthode de synthèse de principes actifs hybrides.Un précurseur de la substance d'intérêt est extrait d'une source naturelle puis transformé chimiquement.
- Le génie génétique enfin, offre une nouvelle possibilité. En insérant un gène codant pour une protéine dans une bactérie, par exemple.

De nos jours, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes galéniques. La modification des technologies de libération doit être un profit pour le patient. Les mécanismes sont directement impliqués au pH du milieu ainsi qu'au temps de libération.

L'objectif principal de notre étude est de proposer des modèles mathématiques pour modéliser la cinétiques (Modèle du premier ordre et modèle du premier ordre modifié. Modèle d'Hixon Crowell ., Modèle d'Higuchi ., Modèle de korsmeyer-Peppas).

Le premier chapitre définit les Formes à libération contrôlée. ; Différents groupes des principes actifs. ; Mode de libération d'un principe actif. ; Cinétique de libération de principes actifs. ; Les Matrices Inertes.

Le second chapitre, concerne la modélisation de la cinétique de libération du principe actif en faisant une comparaison entre quatre modèles de la littérature et quatre modèles proposés par nous même. La comparaison doit être faite en utilisant deux paramètres statistiques qui sont : le coefficient de corrélation et l'erreur relative absolue moyenne.

Enfin, une conclusion générale qui synthèse l'ensemble des résultats obtenus dans ce travail et des respectives ment de recherche pour la continuité de mémoire.

1. Formes à Libération Contrôlée

1 .1. Historique :

Dans son sens le plus général, le concept de libération soutenue ou contrôlée de principes actifs existe depuis des décennies. Les premières applications commerciales de cette technologie dans le domaine pharmaceutique ont débuté dans les années cinquante; il y a près de 30 ans que "US. Food and Drug Administration (FDA)" a publié des réglementations sur les produits à libération contrôlée (Chien, 1992; Baker, 1992).

Le terme "libération soutenue" a été constamment utilisé pour décrire les formes pharmaceutiques formulées pour prolonger la libération d'un agent thérapeutique. D'autre part, le terme "libération contrôlée" implique une prédiction et reproductibilité de la cinétique de libération d'un PA (Chien, 1992). Le terme "libération contrôlée" a, cependant, été souvent utilisé pour référer à une libération soutenue. Pour cette raison les deux expressions, "libération soutenue" et "libération contrôlée" seront utilisées dans un contexte général tout au long de ce manuscrit. La fondation d' "Alza Corporation" par Alex Zaffaroni dans la fin des années 60 a donné à la technologie un dynamisme décisif. En effet, Alza se consacre essentiellement au développement de nouveaux systèmes pour la libération contrôlée de médicaments (Zaffaroni, 1981). Les produits qu'Aiza a développé dans les quinze années consécutives ont stimulé toute l'industrie pharmaceutique. [1].

2. Définition des principes actifs :

Le principe actif c'est une molécule contenu dans une drogue végétale ou dans une préparation à base de drogue végétale et utilisé pour la fabrication des médicaments (Pelt, 1980). Cette molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'homme où l'animale, elle est issue de plantes fraîches ou séchées, nous pouvons citer comme des parties utilisées: les racines, écorces, sommités fleuries, feuilles, fleurs, fruits, ou encore les graines (Benhamou, 2012).

Les plantes contienant des métabolites secondaires peuvent être considérées comme des substances indirectement essentielles à la vie des plantes par contre aux métabolites primaires qu'ils sont les principales dans le développement et la croissance de la plante, les métabolites secondaires participent à l'adaptation de la plante avec l'environnement, ainsi à la tolérance contre les chocs (lumière UV, les insectes nocifs, variation de la température …) (Sarni-Machado et Cheynier, 2006). [2].

Ces composés sont des composés phénoliques, des terpènes et stéroïdes et des composés azotés dont les alcaloïdes.

3. Différents groupes des principes actifs :

3 .1.Poly phénols :

Les poly phénols ou composés phénoliques forment une grande classe de produits chimiques qui on trouve dans les plantes au niveau des tissus superficiels, ils sont des composés photochimiques poly hydroxylés et comprenant au moins un noyau aromatique à 6carbones. Ils se subdivisent en sous classe principales; les acides phénols, les flavonoïdes, les lignines, les tanins... (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006, 2006).

Comme ces molécules constituent la base des principes actifs que l'on trouve chez les plantes, elles ont un rôle principal à la vie de plante :

- à la défense contre les pathogènes.
- principalement les moisissures et les bactéries phytopathogènes et la protection contre les rayonnements UV.
- sachant que tous les composés phénoliques absorbent les rayonnements solaires (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006, 2006). [2].

3.1.1. Encapsulation d'un principe actif :

Le vecteur doit être capable d'encapsuler le principe actif améliorant de ce fait sa solubilité et sa biocompatibilité. Ce principe actif peut être de nature différente : un agent d'imagerie médicale, un brin d'ADN, un anticancéreux ou bien encore un vaccin.

L'encapsulation a également d'autres avantages. En effet, cela va protéger le principe actif du milieu extérieur et éviter ainsi sa désactivation et son élimination par le système immunitaire. De manière manifeste, un bon système de vectorisation doit montrer une excellente solubilité dans l'eau. [3].

3.1.2. Biocompatibilité et furtivité :

Le vecteur de médicament ne doit présenter aucune toxicité propre. Il ne doit avoir aucune influence sur les cellules saines avant et après la libération du principe actif et doit pouvoir s'éliminer soit par voie rénale soit par bio-assimilation au terme de son action. Le vecteur de médicament est considéré comme bio-assimilable lorsque lui et/ou ses produits de dégradations peuvent être absorbés par l'organisme sans provoquer de lésion.

Le vecteur doit passer inaperçu auprès du système immunitaire afin de ne pas être éliminé du système sanguin. Cela permet d'augmenter son temps de circulation dans l'organisme et ainsi d'augmenter son efficacité. [3].

4. Mode de libération d'un principe actif :

La libération du principe actif in vitro dans différents milieux caractéristiques permet d'évaluer le comportement des nanoparticules après administration. Les études de libération sont confrontées à des difficultés liées à la nature du principe actif et de sou vecteur de ce faite, il existe deux modes de libération :

4.1. Libération immédiate d'un principe actif :

Dans le cas d'une libération immédiate, le principe actif est disponible très rapidement en grande quantité, mais son action est très courte et sa concentration diminue rapidement (Figure 1-a). Ce type de libération peut être nature et est observé dans le cas de principes actifs adsorbés à la surface des particules lorsque les interactions principe actif – polymère ne sont très fortes que dans le cas de nanoparticules poreuses. Il peut également être provoqué (déclenché) par un stimulus physique ou chimique.

4.2. Libération prolongée d'un principe actif :

La libération prolongée est aujourd'hui un axe majeur de recherche pour l'industrie pharmaceutique En effet, si certaines douleurs chroniques peuvent être soulagées en un laps de temps assez court, d'autres douleurs plus sévères nécessitent un traitement par des molécules agissants plus lentement et pendant plus long temps. Il s'agit donc de disposer d'un médicament à libération prolongée dans le temps. Après avoir atteint un plateau, la concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement (Figure 1-b).

Ce type de libération peut être contrôlé. Il offre ainsi la possibilité de libérer le principe actif de manière contrôlée dans l'espace ce qui augmente sa biodisponibilité et limite ses effets secondaires. De plus, il permet de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action du principe actif.

Dans les deux cas, la libération dépende de nombreux paramètres : voie d'administration, propriétés physico-chimiques du principe actif (sa solubilité dans le milieu externe, son coefficient de partage entre les phases, pH du milieu et des volumes de dilution utilisés pour la mesure), mais surtout de la formulation utilisée (propriétés des particules :taille, structure de la particule, nature et épaisseur de la membrane) puisqu' un même principe actif peut se retrouver dans des vecteurs à libération immédiate ou prolongée.

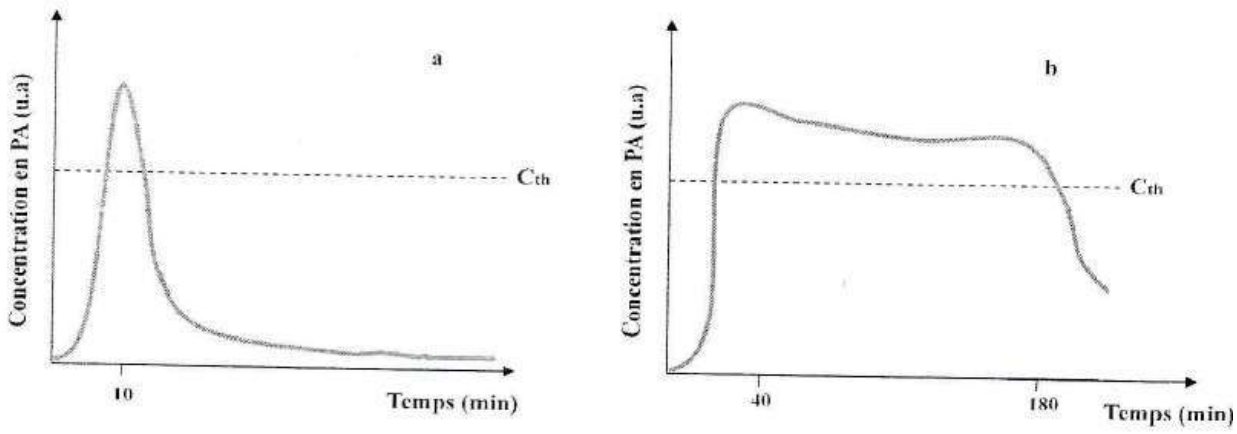


Figure 1 : Profils pharmacocinétiques libération :(a)immédiate, (b) prolongée.
C_{th} : Concentration thérapeutique[4].

5. Mécanismes de libération des principes actifs :

Généralement, la libération de principes actifs à partir des systèmes polymériques biodégradables à base de polyesters, destinés à la voie parentérale, se fait par deux phénomènes principaux : la diffusion des principes actifs en fonction du gradient de concentration et la dégradation des polymères [5].

5.1. Diffusion du principe actif :

Ce phénomène correspond à la migration du principe actif en fonction du gradient de concentration et ce à travers la membrane polymérique (cas de nano capsules) ou de la matrice macromoléculaire (cas des noosphères) (figure 2a).Au cours du temps, le volume de la matrice reste constant mais le volume mort sans principe actif augmente. La diffusion peut avoir lieu à travers les pores et les cavités remplis d'eau en parallèle /ou en séquence. Il faut noter que dans ces systèmes, le processus de diffusion au cours du temps peut être accéléré par une perméabilité /porosité plus importante du système en cours d'érosion .En effet la diffusion et l'érosion sont deux phénomènes interconnectés. Ceci peut être mis en évidence soit par une libération constante du principe actif ou par une augmentation de la libération de ce dernier **[6]**.

6. Cinétique de libération des principes actifs :

D'un point de vue chimique, la dégradation du polymère est un phénomène complexe et multifactoriel. Plusieurs facteurs peuvent donc l'affecter en donnant naissance à différents profils de libération du principe actif (figure 2). Parmi ces facteurs on peut citer : la composition chimique de la matrice, la masse molaire du polymère, la morphologie et la taille

de la matrice et logiquement, la nature du milieu dans lequel la dégradation a lieu (P H, enzymes …).

In vivo (par voie parentérale), d'autres facteurs environnementaux ou intrinsèques au système de délivrance peuvent aussi modifier la libération du principe actif. On peut citer :

- Les barrières physiologiques naturelles s'opposant à la diffusion du principe actif telles que la viscosité liée aux fluides biologiques ou au tissu conjonctif.
- Le partage du principe actif au niveau du site d'application.
- Le volume des fluides présents au site d'injection.

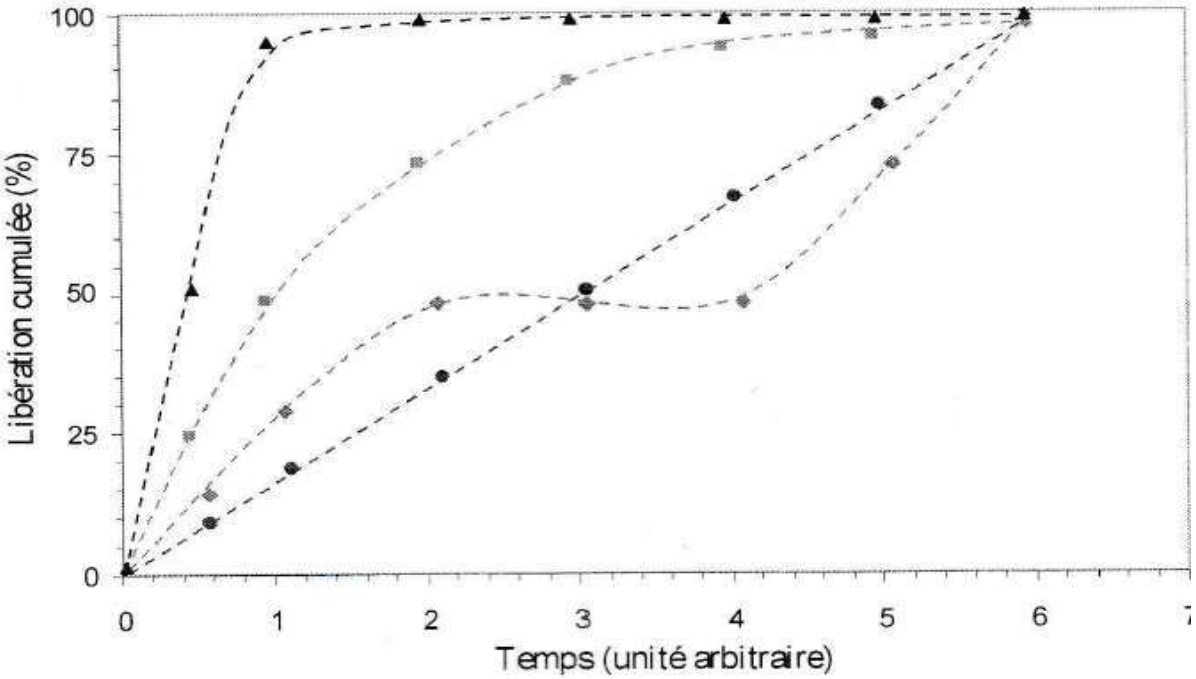


Figure 2 : Représentation des différents facteurs influancait de libération de principe actif Effet de libération rapide (▲), cinétique d'ordre zéro (▪), cinétique bi-phasique (◊), cinétique de premier ordre(•), [7].

La libération rapide aux temps courts : couramment appelé "brust effect", elle caractérise une libération immédiate du principe actif. En effet, au début de la libération, la vitesse est rapide puis elle se ralentit. Le vecteur n'est donc pas efficace pour une libération contrôlée/prolongée. , Ceci peut être attribué à sa morphologie (présence de pores et de cavités) et/ou à la distribution hétérogène du principe actif dont les interactions avec la surface du polymère ne sont pas très fortes [8].

La cinétique d'ordre zéro : elle reflète une libération idéale et totalement contrôlée.

La cinétique bi-phasique : elle indique un mode de libération généralement dépendant de la dégradation de la matrice. La première phase correspond à la diffusion du principe actif

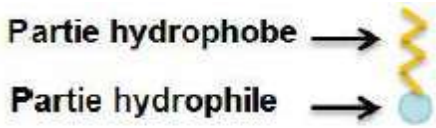
localisé au voisinage de la surface. La deuxième phase reflète la libération du principe actif se logeant plus loin de la surface et ce après la dégradation de la matrice.

La cinétique de premier ordre : elle correspond à la majorité des profils observés lors de la libération de principes actifs encapsulés dans les nanoparticules.

7. Tensioactif :

Le tensioactif, molécule amphiphile, comporte deux parties de polarités différentes. Une partie apolaire, hydrophobe, généralement « lipophile », constituée le plus souvent d'une ou de plusieurs chaînes hydrocarbonées. Son caractère lipophile augmente avec le nombre de carbones constituant la chaîne et diminue avec le nombre de liaisons insaturées.

La deuxième partie polaire, hydrophile, présente une affinité pour l'eau et est constituée d'un ou de plusieurs groupements polaires ioniques ou non ioniques (Larpent 1995).



Les tensioactifs sont classés suivant la nature de
La tête polaire : **ionique** (anionique, cationique et Zwitterionique) et **non ionique**.

- ✓ Les tensioactifs **ioniques** : a) les anioniques comprennent un groupement ionique chargé négativement et sont les tensioactifs les plus employés industriellement (propriétés détergentes); b) Les cationiques comprennent un groupement ionique chargé positivement (Exemple : sels d'ammonium quaternaire) ; c) Les tensioactifs zwitterioniques comportent deux groupements l'un anionique et l'autre cationique qui se neutralisent entre eux au pH isoélectrique (Exemples : bétaïnes et sulfobétaïnes).
- ✓ Les tensioactifs non ioniques : leur partie hydrophile est constituée par des groupements fonctionnels non chargés tels que : alcool, éther, ester, amide. Ils sont essentiellement polyfonctionnels (Larpent 1995): polyéthers (tensioactifs poly éthoxylés) ou polyols (dérivés de sucres).

La non-ionicité de cette catégorie de tensioactifs les rend compatibles avec la plupart des autres tensioactifs, ils présentent aussi l'avantage de ne pas être sensibles à la présence d'électrolytes. Certains présentent une très faible toxicité, ce qui permet leur utilisation dans les domaines agroalimentaire, pharmaceutique et cosmétique.

Le rôle du tensioactif est double. Sa présence facilite le phénomène de dispersion au cours de l'émulsif cation. En effet, en abaissant la tension inter faciale (le gradient de pression de Laplace), le tensioactif diminue l'énergie nécessaire à fournir au système pour la rupture de

la surface entre les deux phases. Il permet, d'autre part, la stabilisation du système dispersé en inhibant les phénomènes de dégradation (Brochette 1999). La tension inter faciale σ, qui traduit le travail minimal réversible permettant d'accroître la surface d'un incrément, est une constante du système ternaire (phase huileuse / tensioactif / phase aqueuse) et représente ainsi une caractéristique importante pour la formulation des émulsions. [9].

8. Formes à libération modifiée :

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

Comme il a été dit précédemment l'intensité et la vitesse de libération et l'intensité et la vitesse de dissolution sont les facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption ; ils constituent le principe même de la conception des formes à libération prolongée **[**10-11].

La modification de la libération peut résulter de caractéristiques voulues (excipients, processus de fabrication...) allant dans le sens de l'allongement de la libération ou de son raccourcissement par rapport à la libération immédiate.

En accord avec la Pharmacopée Européenne [12], on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des " comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives ".

Ils comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle [12]. Sous l'expression " forme à libération modifiée " (modified release dosage forms), on distingue les formes à libération retardée (delayed release dosage forms) qui retardent la libération et les formes à libération ralentie (extended release dosage forms) qui prolongent ou ralentissent la libération [11- 15].

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

8.1. Libération prolongée ou contrôlée :

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

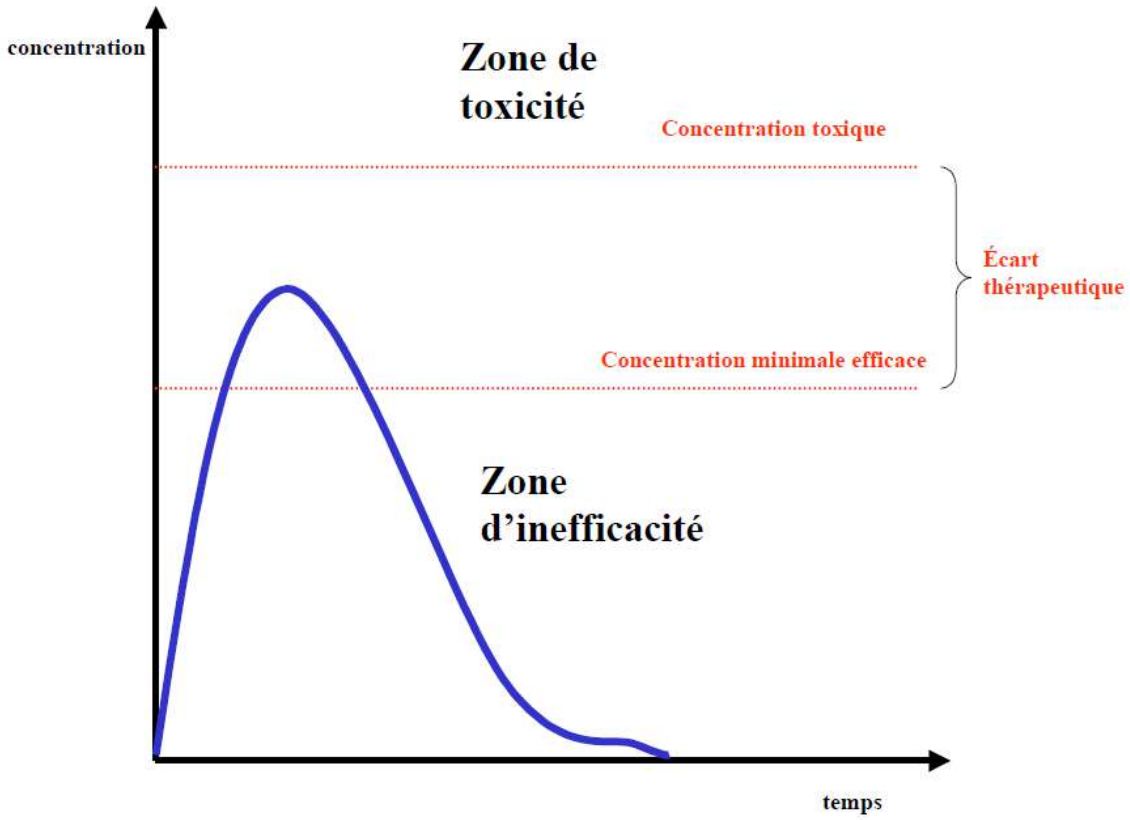


Figure 3 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique (figure adaptée selon les références [13, 14]).

La figure 4 représente le profil de libération prolongée d'un principe actif à partir d'une forme monolithique.

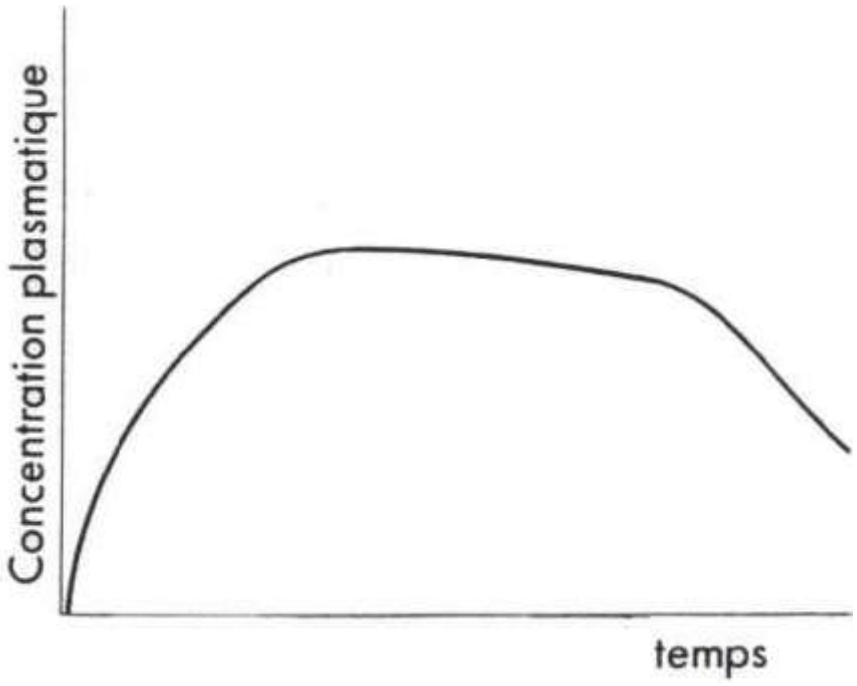


Figure 4 : Représentation du profil de libération prolongée.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

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

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro [15, 16], indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée [17].

La figure 5 représente les différents profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée.

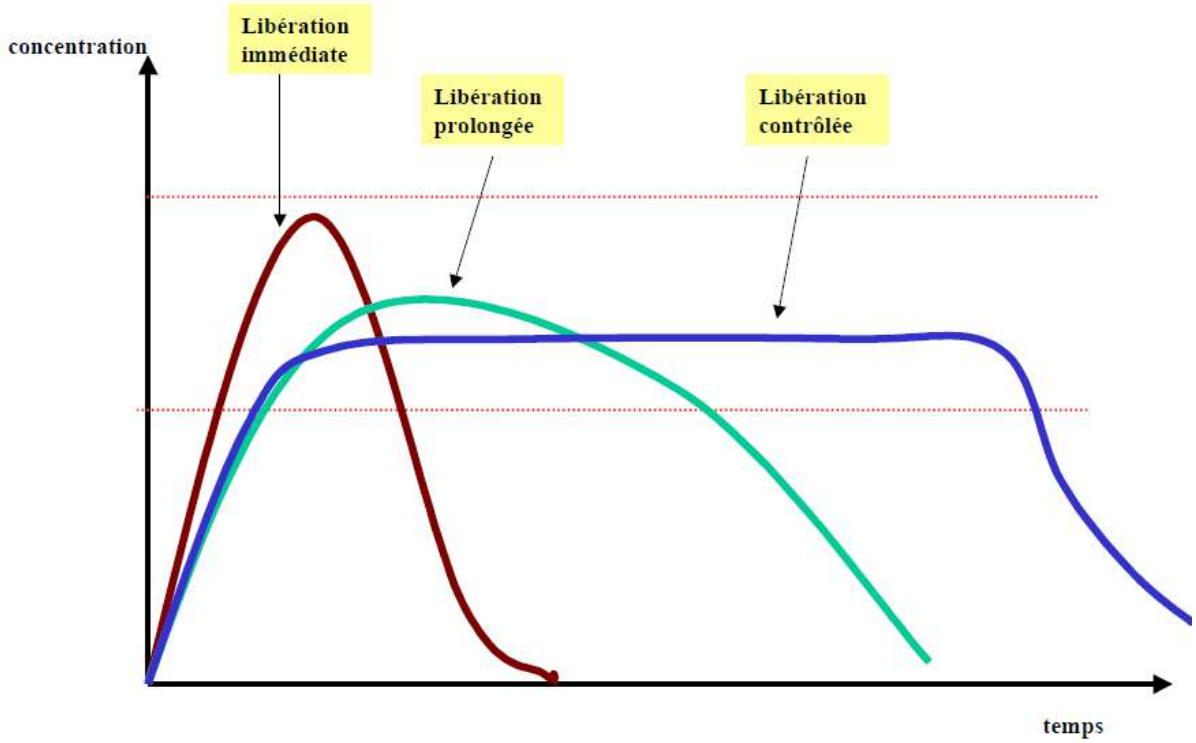


Figure 5 : Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.

Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants [18-19].

Les avantages de la libération contrôlée sont nombreux:

- La réduction des prises journalières.
- Accroissement du confort du malade.

- Amélioration de l'observance du traitement.
- Diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.

8.2. Définitions des systèmes de délivrance des médicaments :

Les formes à libération contrôlée ou soutenue au départ ont été désignées de différentes façons : nouveaux systèmes thérapeutiques, dispositifs à libération contrôlée, médicaments du futur ou de l'an 2000, formes modernes de délivrance des principes actifs. Ces termes recouvrent l'ensemble de la nouvelle génération des formes galéniques issues de la révolution de la fin des années 1960 qui a fait suite à une profonde évolution liée à l'apport des sciences fondamentales et aux progrès de la technologie [20- 21].

En effet la pharmacie galénique, a été progressivement " pénétrée " par les progrès des sciences fondamentales d'abord physico-chimiques, puis biologiques. Cette évolution, par le biais des concepts de la biopharmacie a apporté une nouvelle dimension à la pharmacie galénique dont l'aboutissement à été marqué par le développement de nouvelles formes pharmaceutiques capables d'assurer aux médicaments une meilleure maîtrise de la vitesse de libération du principe actif à partir de son support galénique puis de la maîtrise de sa distribution dans l'organisme. Ce qui lui confère l'un ou les deux aspects de contrôle de la libération et/ou de la spécificité du site d'action.

La définition qui convient pour désigner ces nouveaux systèmes thérapeutiques est celle de " systèmes de délivrance des médicaments " représenté par le sigle SDM qui provient de l'expression anglo-saxon " drug delivery systèmes " représenté par le sigle DDS [20].

Notons quand même, qu'en réalité ce que délivrent les SDM est un " principe actif " aujourd'hui dénommé " substance active " et non un " médicament " (entité comprenant généralement outre une ou plusieurs substances actives, un ou plusieurs excipients et un conditionnement) malgré cette restriction c'est le sigle SDM qui a été retenu.

Doivent être considérés comme SDM (Systèmes de Délivrance des Médicaments) " toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce a la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme, de la substance pharmacologique ment active ".

De plus doit être ajouté à ce domaine, tout système capable de favoriser l'observance des patients.

Les SDM comprennent :

- pratiquement toutes les formes pharmaceutiques sauf, notamment, les comprimés simples, les gélules simples et les solutions injectables, formes dites parfois conventionnelles.
- un certain nombre de dispositifs médicaux tels, par exemple, les stylos injecteurs programmés pour un mode de délivrance appropriée, les ciments osseux conçus pour libérer un antibiotique selon une cinétique donnée, les endoprothèses pharmaco-actives, etc.

9. Généralités sur les formes matricielles :

Le terme matrice a été utilisé la première fois par Wiegand et Taylor [22], pour désigner un système décrit par Campbell et Theivagt [23] l'année précédente. Il s'agissait d'une préparation à base d'un principe actif (méthyle-sulfate d'hexocyclium) incorporé dans un plastique physiologiquement inerte. Le principe actif était libéré à raison de 46% de la première heure, 36% des trois suivantes et la totalité vers la huitième heure.

C'est T. Higuchi [24] qui a mis l'accent sur cette forme en 1963 en faisant référence à une revue antérieure de Lazarus et Cooper [25].

En première approche, une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient. On l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices [26]. Notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral.

Le principe actif peut être dissous à l'état moléculaire ou dispersé à l'état particulaire dans le support matriciel. Il peut y avoir un équilibre entre ces deux états du principe actif dans des proportions dépendant de sa solubilité dans le support matriciel.

En ce qui concerne le comportement des matrices formées en contact avec le milieu, c'est leur résistance à la désagrégation qui semble en premier responsable de la prolongation de la libération du principe actif. Donc un système matriciel ne doit pas se désagréger. Par contre, son volume peut augmenter par gonflement en contact avec le milieu ou peut encore diminuer par érosion en fonction de la nature de l'agent matriciel [27-28].

Les matrices peuvent être destinées à toutes les voies principales d'administration. Mais c'est pour la voie orale qu'elles sont les plus utilisées. Le mode de libération du principe actif à partir de la matrice dépend de sa nature : il peut intervenir par diffusion, par érosion ou par gonflement. Il arrive aussi que deux mécanismes interviennent simultanément.

" Les matrices sont donc des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes et formant un réseau destiné à piéger le principe actif d'une manière uniforme et résistant à la désagrégation ". Elles sont surtout monolithiques (comprimés, capsules), mais aussi multi-particulaires (granulés, mini-granules, microsphères et mini-comprimés).

Les matrices sont caractérisées par la présence d'une dose unique du principe actif, l'effet initial étant obtenu par dissolution rapide du principe actif en surface. Sa libération se fait ensuite par épuisement progressif de la matrice.

9.1. Classification des matrices :

La classification des matrices peut se baser sur différents critères tels que leur structure, leurs comportement dans les milieux ou liquides digestifs, le mécanisme de libération du principe actif, la cinétique de libération du principe actif ou encore la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés.

La classification la plus simple est celle donnée en fonction de la structure de la matrice [29]. On peut distinguer deux types :

- les matrices homogènes formées d'une phase continue non poreuse dans laquelle le principe actif diffuse.
- les matrices hétérogènes dont les particules du polymère sont entourées d'un réseau de canalicules. La libération a lieu par dissolution du principe actif dans le liquide baignant les pores.

Selon, D. Lefort des Ylouses et C. Brossard [30], les matrices à libération prolongée sont des formes qui permettent une diffusion lente et continue des principes actifs tout au long du tube digestif, ils les ont classés en cinq catégories :

- les matrices minérales.
- les matrices hydrophobes.
- les matrices hydrophiles.
- les matrices plastiques inertes.
- les matrices plastiques à base d'agents d'enrobage.

La classification qui a été le plus souvent citée par plusieurs auteurs, est celle qui est basée sur la nature de l'agent matriciel. Selon la nature de l'agent matriciel, les matrices sont classées en trois catégories :

- les matrices inertes.
- les matrices hydrophiles.
- les matrices lipidiques.

P. Buri [48], a proposé une classification basée sur la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés dans la préparation des matrices en prenant en considération des informations sur le processus de contrôle de la libération. Il donne la classification suivante :

- les matrices minérales.
- les matrices hydrophiles.
- les matrices inertes.
- les matrices lipidiques.
- les matrices biodégradables non lipidiques.

Enfin, la classification qui est retenue ici, est celle rapporté par C. Brossard [31] ; elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs.

Selon cette classification on peut distinguer trois grandes catégories de matrices :
Les matrices inertes

- matrices minérales
- matrices plastiques
- Les matrices hydrophiles
- Les matrices érodables
- matrices lipidiques
- matrices polymériques

9.2. Les Matrices Inertes :

Les matrices inertes, appelées également insolubles ou de façon parfois incorrecte plastiques, sont constituées d'un support insoluble formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif.

Elles sont caractérisées par le fait qu'elles ne subissent pas de modification de forme lors du transit gastro-intestinal [30-32].

Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse qui est un élément structurel de la forme galénique (squelette insoluble) et à un mécanisme de libération du principe actif indépendant des conditions extérieures et donc très peu influencé par les variables physiologiques.

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

La libération du principe actif à partir de la matrice se fait d'abord par la libération plus ou moins importante d'une dose initiale de surface ensuite par l'épuisement graduel de la matrice en principe actif la libération peut être schématisée en trois étapes :

- pénétration par capillarité du fluide environnant ou des liquides digestifs à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le réseau poreux de la matrice.
- dissolution progressive du prince actif.
- diffusion lente de la solution vers l'extérieur le long des canalicules de la matrice poreuse.

Parmi ces trois étapes qui ont lieu de façon concomitante, la dernière constitue le plus souvent l'étape contrôlant la cinétique de libération comme le décrit Higuchi pour les matrices dites granulaires ou hétérogènes.

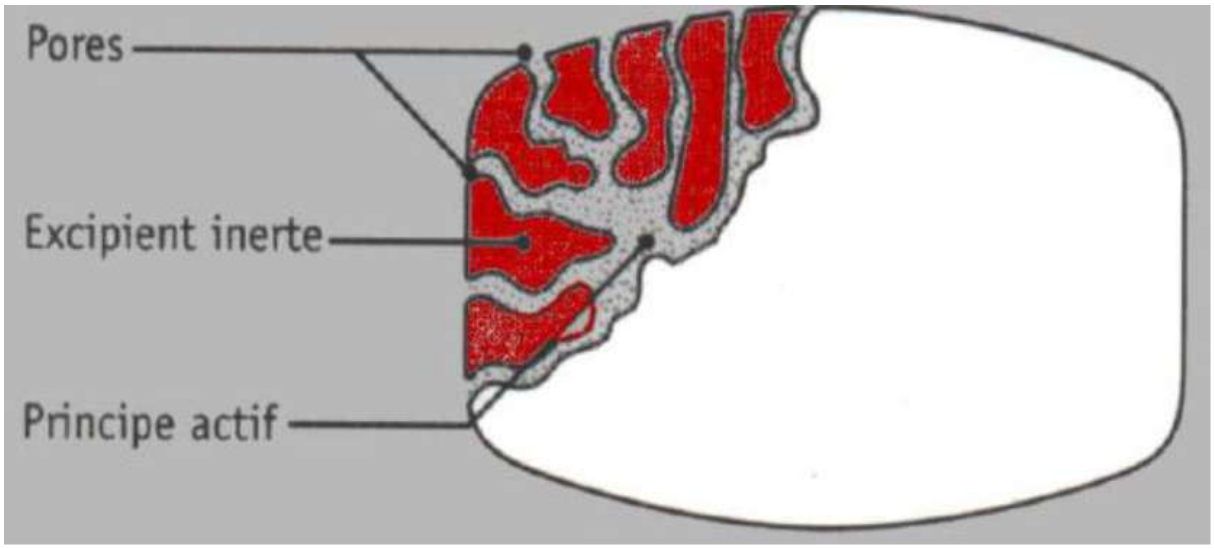


Figure 6 : Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte.

Il important de noter que la dose initiale de surface qui est libérée par dissolution rapide du principe actif est directement disponible, ce qui assure un début d'action immédiate.

Ensuite, la libération se poursuit par dissolution et diffusion continuelles le long des canalicules à l'intérieur du support jusqu'à épuisement de la matrice. Elle devra donc conserver son intégrité tout au long du processus.

En fonction de la nature de l'excipient insoluble constituant le réseau poreux, deux types de matrices inertes peuvent êtres distinguées : les matrices minérales et les matrices plastiques.

9.2.1. Les matrices minérales :

Les matrices minérales d'emploi assez rare, sont généralement constituées d'un excipient pulvérulent d'origine minérale en forte proportion, le ciment. Ce dernier assure l'inclusion du principe actif par durcissement au cours de la formation de la matrice. Les matrices minérales sont composées d'au moins de deux éléments structurels :

1- Un excipient pulvérulent d'origine minérale qui représente l'agent matriciel : il peut s'agir par exemple de sulfate de calcium et de phosphate de calcium anhydres ou de talc. Ils donnent en présence d'eau un hydrate de consistance dure. Des silicates mixtes d'aluminium et de magnésium ainsi que le talc peuvent être également employés.

2- Un liant afin de permettre la formation du squelette de la matrice tel que l'éthyl cellulose ou la poly vinlpyrrolidone. Ce liant permet la cohésion de la matrice.

La technique de fabrication la plus employée des matrices minérales est la granulation voie humide suivie de la compression. Ce type de matrices est peu développé.

9.2.2. Les matrices plastiques :

Les matrices plastiques sont essentiellement composées de polymères thermoplastiques insolubles qui doivent répondre à des critères plus spécifiques. Ces polymères doivent être totalement inertes, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal, non réactifs avec le principe actif et les autres adjuvants.

Ils doivent pouvoir former après compression une structure poreuse, mais cohérente et de plus ne pas présenter de toxicité, notamment celle qui serait liée aux additifs utilisés lors de leur synthèse qui peuvent être extraits en contact des sucs digestifs et qui peuvent ainsi être susceptibles de créer des irritations gastriques. Parmi les polymères utilisés on peut citer :

- l'éthyl cellulose.
- les copolymères méthacryliques (Eudragit insolubles).
- les chlorures et acétate de polyvinyle….

Les procédés de préparation des matrices plastiques ne font pas appel à des technologies particulières ; ce sont des technologies classiques de préparation des comprimés.

Les matrices plastiques sont fabriquées le plus souvent par compression directe, effectuée après simple mélange du polymère avec le principe actif et les adjuvants de fabrication, ou encore par granulation par voie humide quand la compression directe n'est pas possible. Elles sont rarement fabriquées par granulation par voie sèche.

La plupart de ces polymères sont employés à des concentrations de 40 à 80% du poids du comprimé. La proportion du polymère nécessaire à l'obtention des matrices est en général plus faible lorsque la granulation humide est pratiquée au lieu de la compression directe.

Parmi les paramètres de formulation qui influencent la vitesse de libération, on peut citer :

- le procédé de granulation et de compression.
- la nature et la granulométrie du polymère et du principe actif.
- la nature et la concentration des adjuvants.
- la concentration du véhicule inerte.

La vitesse de libération du principe actif à partir des matrices plastiques dépend essentiellement en plus des caractéristiques propres du principe actif, de la mouillabilité du polymère, ainsi que de la porosité et de la tortuosité du support du constituant de la matrice.

9.2.3. Les matrices hydrophiles :

Les matrices hydrophiles sont des comprimés à libération prolongée constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Elles se distinguent donc des précédentes par le fait qu'elles gonflent après hydratation par les liquides digestifs en raison de la présence du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes.

Au contact de l'eau ou des liquides digestifs, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension et traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif.

Le principe actif est libéré par diffusion après sa dissolution.

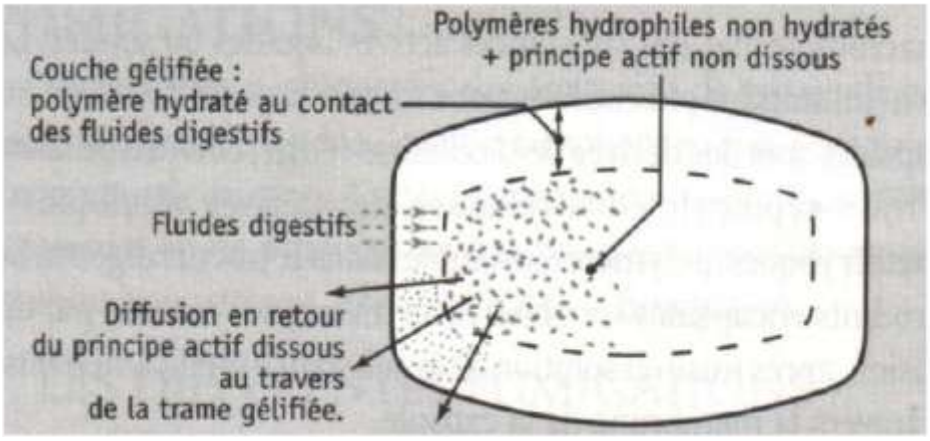


Figure 7 : Représentation d'une matrice hydrophile : Mécanisme de libération du principe actif.

Donc après dissolution du principe actif, celui-ci diffuse à travers la barrière gélifiée vers l'extérieur de la matrice. Au cours du transit gastro-intestinal, comme il a été dit précédemment, la matrice hydratée gonfle progressivement, ne se désagrège pas mais peut s'éroder partiellement.

9.2.4. Les Matrices érodables :

Les matrices érodables se différencient des matrices inertes et hydrophiles par le simple fait qu'elles subissent une certaine érosion lors de leur transit gastro-intestinal. Cette érosion est due à la composition de la matrice, c'est-à-dire la nature de l'agent matriciel qui subit l'action des enzymes et/ou du pH des sucs digestifs.

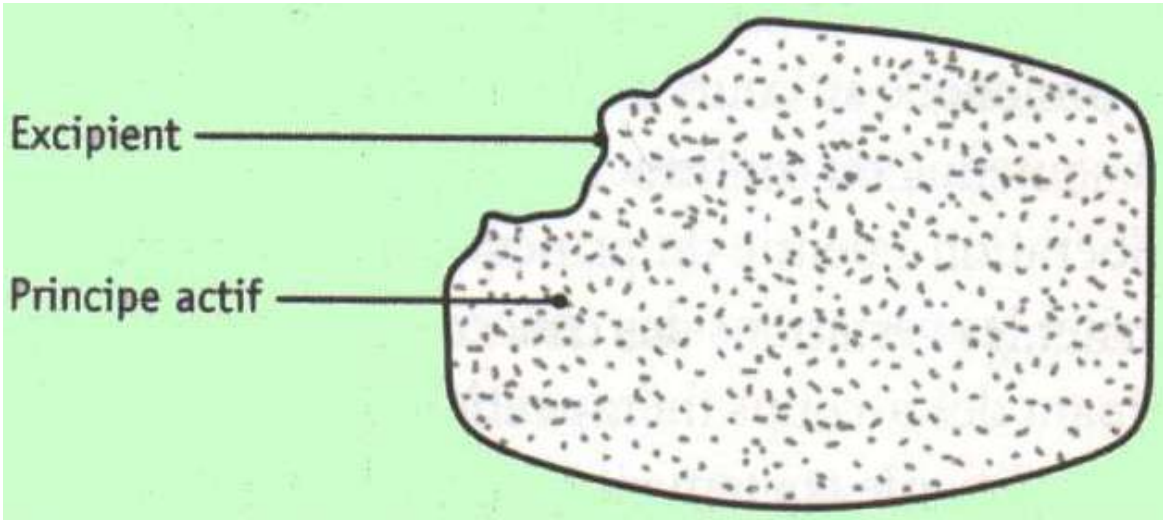


Figure 8: Matrice érodable (libération par érosion du principe actif).

En fonction de la nature de celui-ci on distingue deux catégories de matrices à érosion lente, ce sont les matrices lipidiques et les matrices polymériques.

9.2.1. Les matrices lipidiques :

Les matrices lipidiques, improprement appelées matrices hydrophobes ou encore cireuses, sont des matrices constituées de corps gras qui subissent une érosion lente due à l'action de la lipase pancréatique.

La libération du principe actif à partir de la matrice dépend de la composition enzymatique des liquides digestifs. La nature des corps gras constituant la matrice, peut aussi avoir une influence sur la vitesse et le lieu de l'érosion.

Les différentes substances lipidiques utilisées sont surtout des glycérides dont certains sont utilisés comme lubrifiants dans la fabrication des comprimés conventionnels, des acides et alcools gras (acide stéarique, alcool stéarylique) et des cires (cires blanche et de carnauba).

9.2.2. Les matrices hydrophiles :

Les comprimés à matrices hydrophiles sont des formes à libération prolongée et sont constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Ils ont la propriété de gonfler au contact de l'eau ou des liquides digestifs. Ils sont encore appelés matrices hydrophiles comprimées, matrices hydro-colloïdales, systèmes de libération contrôlée par gonflement ou encore comprimés matriciels gonflables [33-34].

Les matrices hydrophiles se distinguent par le fait qu'elles gonflent après hydratation par le milieu ou les liquides digestifs en raison du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. Dans un premier temps, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension par gonflement et elle traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger.

La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif. Le principe actif est libéré par diffusion au fur et à mesure après sa dissolution par le milieu au sein de la matrice. Plusieurs principes actifs ont fait l'objet de formulation de type matrices hydrophiles [35, 36, 37-38].

Le procédé des matrices hydrophiles est intéressant en raison de la technologie simple de fabrication, celle de la fabrication des comprimés conventionnels donc qui ne demande pas de nouveaux investissements et de leur coût peu élevé.

10. Intérêts et limites des formes à libération prolongée :

Ces formes galéniques, présentent, sans toujours les réunir tous à la fois, plusieurs avantages par rapport aux formes conventionnelles [39].

10.1. Avantages :

1. Diminution du nombre de prises quotidiennes d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure compliance chez le patient.
2. Maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficaces pour, des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, la libération continuant pendant la période nocturne.

3. Diminution voir suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.
4. Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées faisant suite à chaque dose administrée. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées [40-41].

10.2. Inconvénients :

A côté de ces avantages, il ne faut cependant pas négliger de considérer certains inconvénients :

1. Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.
2. Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
3. Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.
4. Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle.
5. Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.

Cette énumération montre bien que toute substance médicamenteuse ne doit pas systématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée [40-41].

11. Les domaines d'application :

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

- Les molécules avec un temps de demi-vie plasmatique supérieur à 8h n'ont aucun intérêt à être incorporées dans une forme à libération prolongée car elles sont présentes dans l'organisme durant une période suffisante pour entrainer naturellement une action prolongée ;

- Les PA faiblement solubles dans l'eau. Une faible solubilité freine le processus de dissolution, et par conséquent, l'absorption du PA.
- Les molécules présentant un premier passage hépatique saturable verront leur biodisponibilité diminuer.
- Les PA dont la stabilité est fortement dépendante du pH, des réactions enzymatiques et de la flore microbienne.
- Les PA nécessitant un dosage important sont considérés comme de mauvais candidats pour la libération prolongée.
- Lorsqu'il n'existe pas de relation entre la concentration plasmatique en PA et son effet thérapeutique [42].

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

Ces technologies ont permis de développer de nombreuses formes galéniques par voie orale à administration d'une ou deux fois par jour (permettant ainsi d'éviter les pics plasmatiques). Une libération prolongée est beaucoup plus pratique pour le patient et favorise une meilleure observance aux traitements et peut également réduire les effets secondaires indésirables. Cette stratégie de libération continue du principe actif est préférée pour la libération des principes actifs à marge thérapeutique étroite. Les systèmes avec une cinétique de libération d'ordre zéro semblent supérieurs parce qu'ils maintiennent une concentration stable de médicament dans le sang.

12. Intérêts :

Le taux de libération du médicament peut changer en fonction des liaisons entre le PA et le polymère (par exemple, ester, amide, uréthane et), la formulation (par exemple : poudre, hydrogel, enrobage, microsphère), et la composition chimique du polymère (par exemple, squelette non bioactif ou molécule liante). Grâce à des modifications chimiques simples, le taux de libération du PA peut potentiellement être affiné de quelques jours à plusieurs mois, en fonction de l'application souhaitée et nécessaire [43-44].

1. Introduction :

Dans la littérature de nombreux modéles théorique ou empirique sont décrits et la plus part d'entre eux prenant en compte les phénomenes physico-chimiques tels que les processus de transfert de masse par diffusion et ou par réaction chimiques. Le processus de transfert de masse par diffusion est souvent décrit par la deuxieme loi de diffusion de Fick **[6]**.

Dans notre étude, nous avons proposé quatre modéles pour la prédction du mécanisme dominant la libération de pyréne à partir de particule de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1,Tambiante. Les modeles proposés sont dérivés des modéles théorique/ou empirique suivant réspectivemment: le modéle du premier ordre, le modéle d'Hugchi, le modéle d'Hixon Crowell et modele de Korsmeyer .

Cenitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante.

2. Modèle du premier ordre et modèle du premier ordre modifié :

Ce modele a été appliqué pour la première fois en 1969 par Gibaldi et Feldman pour étudier la dissolution des médicaments à libération (voir tableau 1) **[45]**. Ce dernier est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique galénique pour décrire la libération à partir des matrices encapsulant des médicaments solubles dans l'eau **[45-46]**.

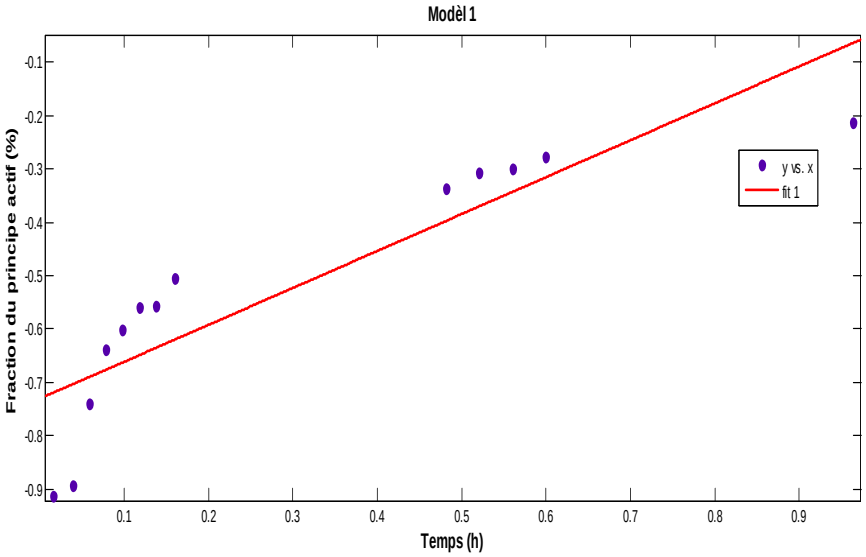
Dans ce travail, un autre modèle dérivé de premier modèle a été proposé, les paramètres caractérisant le modèle ont été optimisés par l'algorithme de Levenberg-Marquardt. Cet algorithme se trouve dans le logiciel MatLab sous l'outil *cftool*.

La validation des deux modèles a été réalisée en calculant quelques paramètres statistiques (coefficient de détermination et l'erreur relative absolue moyenne). Le modèle optimisé est obtenu avec une erreur proche de zéro et un coefficient de corrélation proche de l'unité.

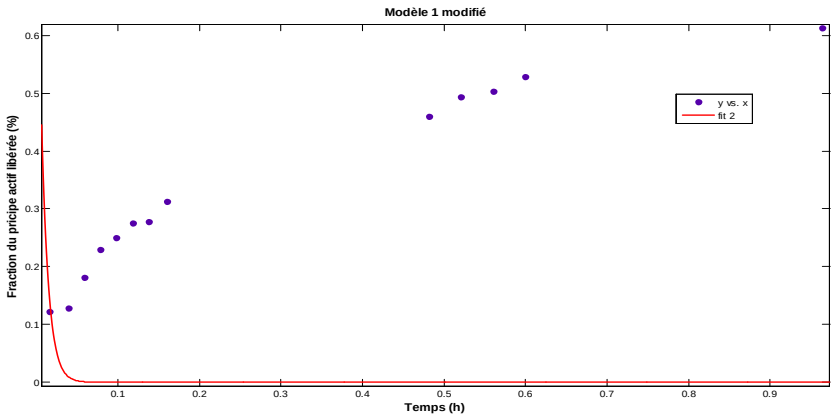
La présentation graphique des données expérimentales selon le modèle 1 est linéaire avec une pente égale à $k_1/2.303$ et un coefficient de corrélation de l'ordre de 0. 7810. Tandis que le modèle 1 modifié ne suit jamais les données expérimentales, ce qui explique que le premier modèle est le plus robuste en comparaison au premier modèle modifié dans le cas de la modélisation de la cinétique de libération du pyrène (voir figure 1 et 2).

Tableau 1: Paramètres statistiques du premier modèle

Modèles	Equations	Coefficients (with 95% confidence bounds)	SSE	R^2 R^2-Ajusté	RMSE
Modèle 1	$logQ_t - logQ_0 = K_1 \frac{t}{2.3}$ $\boldsymbol{Q_t}$: représente la quantité du principe actif libéré au temps t $\boldsymbol{Q_0}$: est la quantité initiale du principe actif dans la solution (elle est souvent égale a 0). **K_1**: est la constante de vitesse du premiere du premier order exprimée en unite de temps^{-1}.	$Log(Q_0)$= -0.7306 K_1= 1.592	0.1419	0.7810 0.7611	0.1136
Modèle 1 modifié	$\frac{Q_t}{Q_0} = 10^{\frac{K1}{2.3}} \frac{t}{t_\infty}$	K_1=-116.9	1.7760	/	0.3847



-a-



-b-

Figure 1: Comparaison de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 1 et l'expérience, b) entre le modèle 1 modifié et l'expérience.

3. Modèle d'Hixon Crowell :

En 1931, d'Hixon et Crowell**[47]**. ont proposé une éqaution qui décrit la libération des principes actifs à partir des systémes ou la géométrie reste constante mais la surface change et le diamétre diminue. Cette équation découle du fait que la surface des particules est proprtionnelle à la racine cubique de leur volume. Ce modèle s'applique généralement aux produits pharmaceutiques à posologie comme les comprimés ou la dissolution se fait selon les plans (couches) couvrant directement le principe actif .De ce fait, les dimensions d'un comprimé diminuent proportionnellement de tel le sorte que la géométrie initiale reste constante au cours du temps**[48]**.

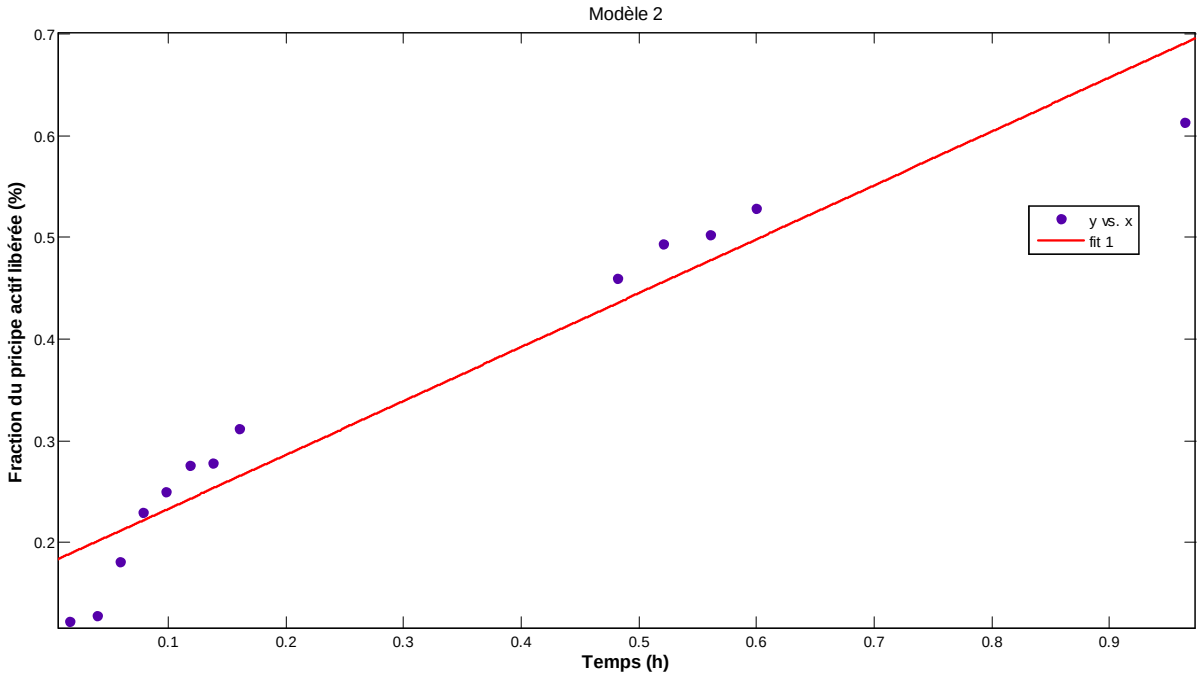
Dans ce travail, un autre modèle dérivé de modèle d'Hixon Crowell à été proposé, les paramètres de ce modèle ont été déterminés graphiquement et représentés dans le tableau 2.

Pour étudier la cinétique de libération de tels systèmes, les données expérimentales de libération peuvent être tracées sous forme de la racine cubique du pourcentage libéré en fonction du temps.

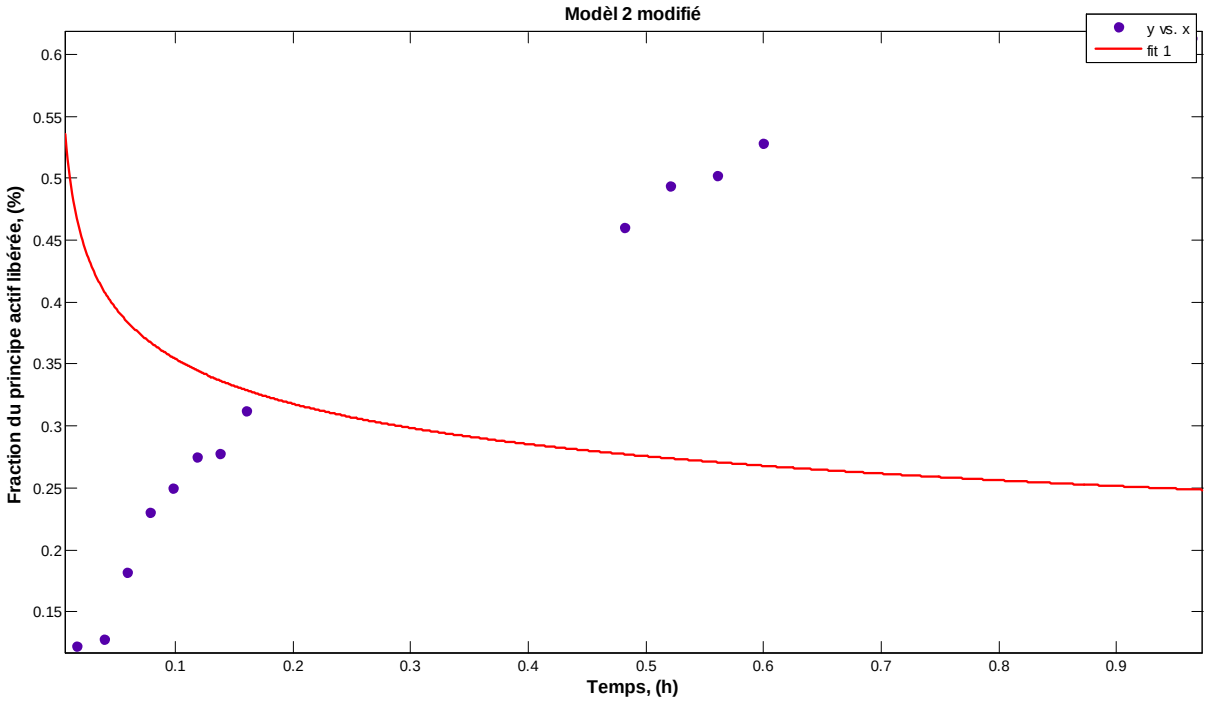
Tableau 2: Paramètres statistiques d'Hixon Crowell

Modèles	Equations	Coefficients (with 95% confidence bounds)	SSE	R^2 R^2-Ajusté	RMSE
Modèle 2	$Q_0\,^{1}/_{3} - Q_T\,^{1}/_{3} = K_s t$ $\boldsymbol{Q_0}$: représente la quantité du principe actif initialement introduite dans le vecteur. **K_s**: est une constante incorporant volume-surface du vecteur.	K_s = -0.5299 $Q_0^{1/3}$ = 0.1802	0.0248	0.9234 0.9165	0.04726
Modèle 2 modifié	$\frac{Q}{Q_0} = (1 - K_s \frac{t}{t_\infty})^{\frac{1}{n}}$ t_∞:temps final	K_s = 0.008654 n = 1.353e+004	1.7760	/	0.4018

D'après les résultats de tableau 1, il est clairement que le modèle d'Hixon Crowell est le plus performant en comparaison au même modèle modifié. Les résultats de comparaison des deux modèles par rapport à l'expérience ont été tracés sur la figure 2.



-a-



-b-

Figure 2 : Comparaison de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 2 et l'expérience, b) entre le modèle 2 modifié et l'expérience

4. Modèle d'Higuchi:

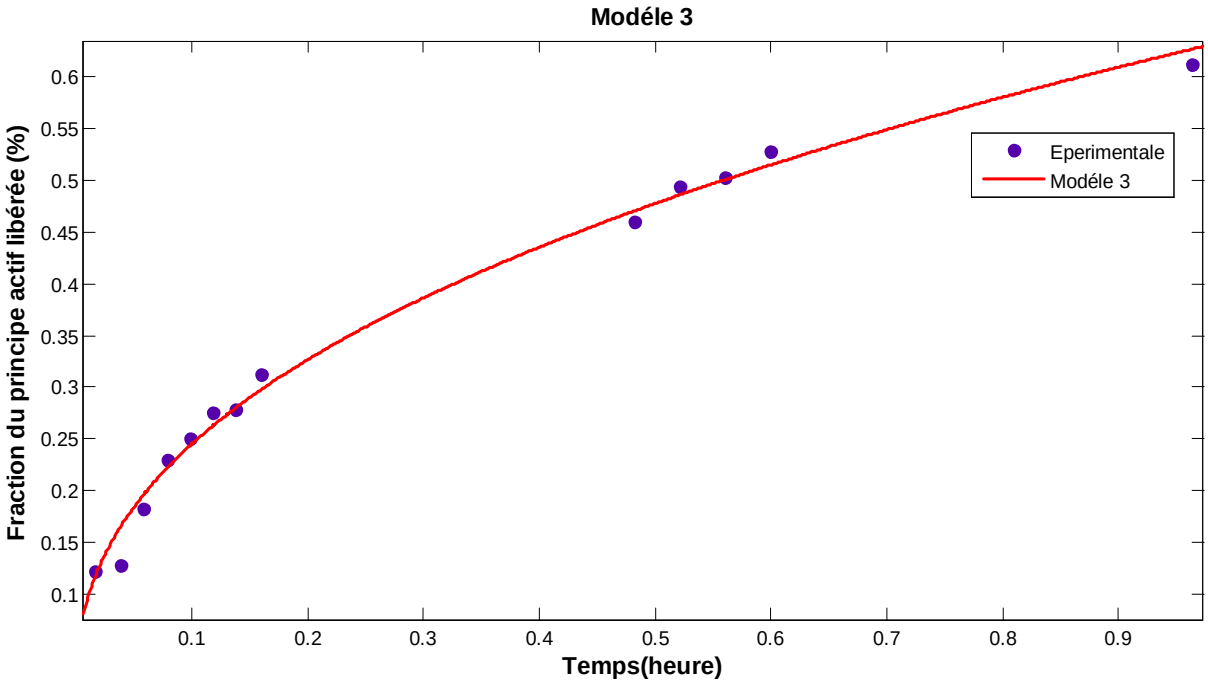
Le premier modèle mathématique capable de décrire la libération d'un médicament soluble ou peu soluble dans l'eau à partir d'un système matriciel semi-solide, a été proposé par Higuchi en 1961**[49]**. Initialement conçu pour les systèmes de structure plane, ce modèle a été vite étendu à d'autres géométries et d'autres systèmes poreux **[50]**. Ce modèle est basé sur certaines hypothèses dont les plus importants sont :

- La concentration initaile du médcament au sein de la matrice est beacoup plus élvée que sa solubilité dans le milieu de libération .
- La diffusion d'un médicament aura lieu selon une seule dimension.
- Les particules de médicaments doivent être beaucoup plus que l'épaisseur du système support.
- La dissolution et le gonflement de la matrice sont négligeables.
- La diffusion du principe actif est considérée comme constante.
- De parfaites conditions d'écoulement sont toujours atteintes dans le milieu libération.

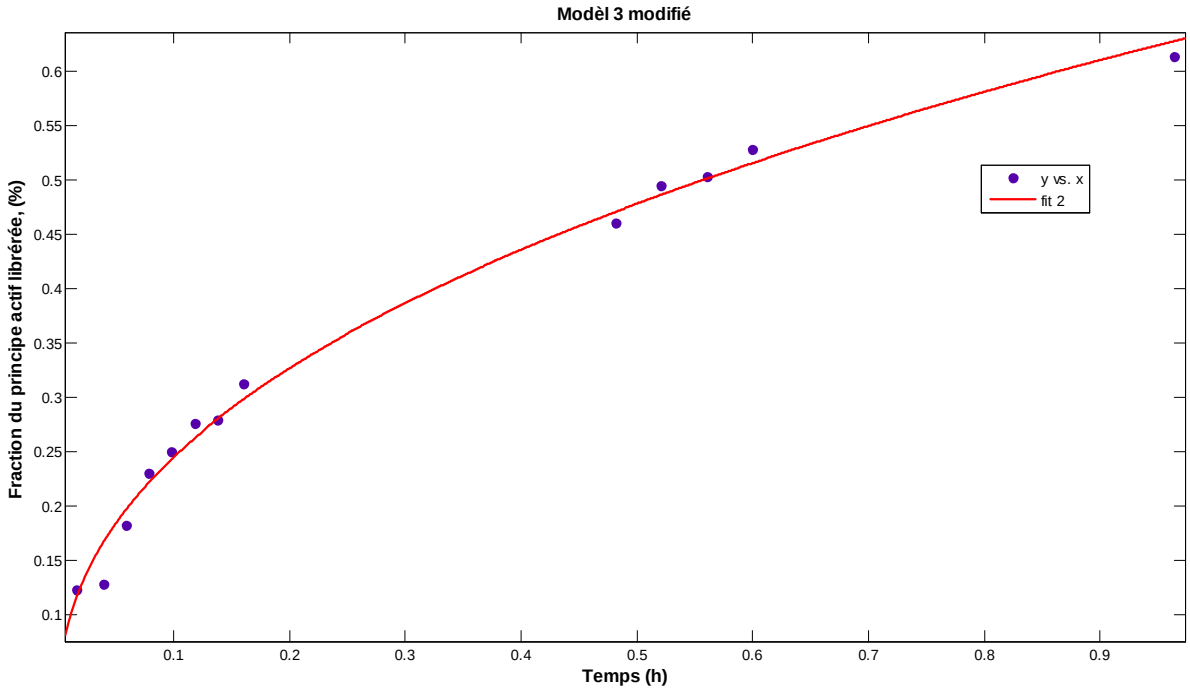
Le modèle est donné par l'équation simplifiée dans le tableau 3. L'équation simplifiée d'Higuchi, peut être utilisée pour décrire la libération d'un médicament à partir de différentes formes pharmaceutiques dont le principe actif est soluble dans l'eau **[49-50]**. ll suffit de tracer le pourcentage (%) du principe actif libéré exprmé talement en fonction de la racine carré du temps **[49]**.

Tableau 3: Paramètres statistiques d'Higuchi

Modèles	**Equations**	**Coefficients (with 95% confidence bounds)**	**SSE**	**R^2 R^2-Ajusté**	**RMSE**
Modèle 3	$Q = k_H\, t^{0.5}$ $\boldsymbol{Q_0}$: quantité du principe actif libéré à l' instant t par unité de surface. $\mathbf{k_H}$: constante de dissolution d'Higuchi.	k_H=0.6815	0.01157	0.964 0.964	0.03105
Modèle 3 modifié	$Q/Q_\infty = k_H \left(\frac{t}{t_\infty}\right)^{\frac{1}{n}}$	k_H = 0.637 n = 2.406	0.002774	0.9914 0.9906	0.01588



-a-



-b-

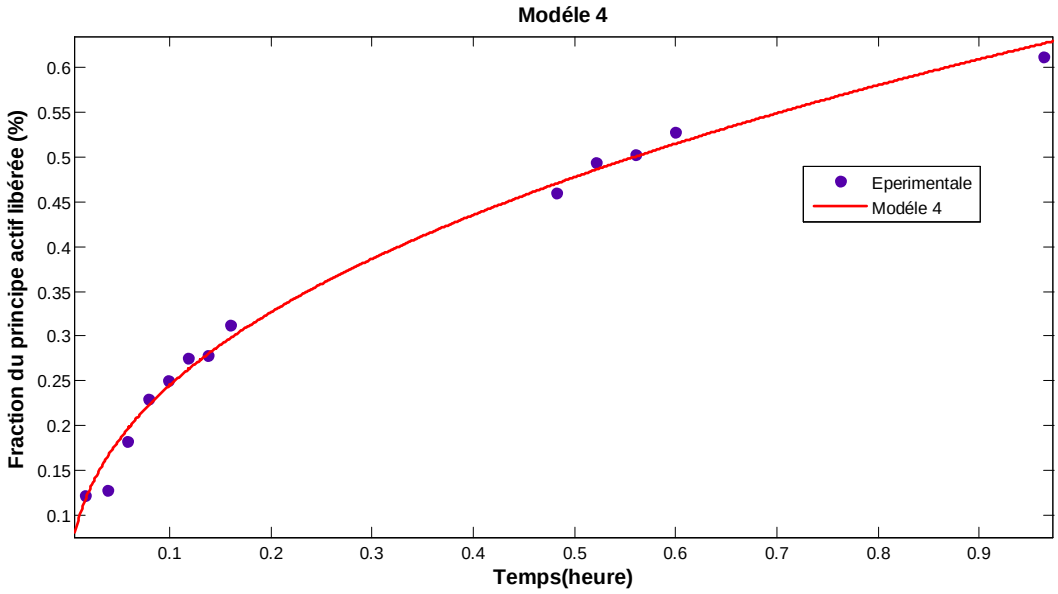
Figure 3 : Comparaison de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 3 et l'expérience, b) entre le modèle 3 modifié et l'expérience.

5. Modèle de korsmeyer-Peppas:

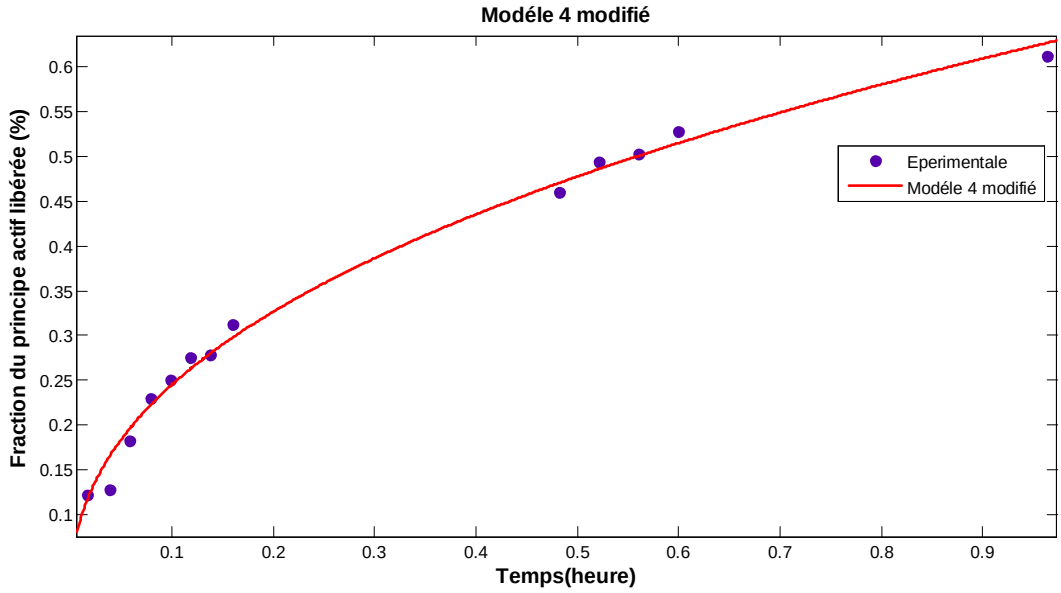
Il a été proposé en 1983 par korsmeyer et al. **[51]**. ce modèle est généralement utilisé pour décrire une libération dominée par le phénomène de diffusion. ll est exprimé par l'expression qui se trouve dans le tableau 4**.**

Tableau 4: Paramètres statistiques du modèle de korsmeyer-Peppas

Modèles	Equations	Coefficients (with 95% confidence bounds)	SSE	R^2 R^2-Ajusté	RMSE
Modèle 4	$\frac{M_t}{M_\infty} = 12.54\ t^{0.4156}$ $\frac{M_t}{M_\infty}$: est la fraction du principe libéré au temps t. **k** :est la constante de vitesse de la libération. **n** : représente l'exposant de libération.	K = 0.1254 n = 0.4156	0.0028	0.9914 0.9906	0.01588
Modèle 4 modifié	$\frac{M_t}{M_\infty} = 0.6371\ (\frac{t}{t_\infty})^{0.4156}$	K = 0.6371 n = 0.4156	0.0028	0.9914 0,9906	0.01588



-a-



-b-

Figure 4 : Comparaison de la cinétique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante. a) entre le modèle 4 et l'expérience, b) entre le modèle 4 modifié et l'expérience.

Résultats et discussions

Le choix du meilleur modèle est basé sur la valeur du coefficient de corrélation (R^2), obtenu après traçage des résultats expérimentaux selon les équations correspondantes aux modèles étudiés.

Tableau 5: résumé des paramètres statistiques utilisés

Modèles	**R^2-Ajusté**	**RMSE**
Modèle 1 (**Brij ®78**)	0.7611	0.1136
Modèle 1 modifié	/	0.3847
Modèle 2 (**Brij ®78**)	0.9165	0.0472
Modèle 2 modifié	/	0.4018
Modèle 3 (**Brij ®78**)	0.9640	0.0310
Modèle 3 modifié	0.9906	0.0159
Modèle 4 (**Brij ®78**)	0.9906	0.0159
Modèle 4 modifié	0,9906	0.0159

On voit clairement à partir du tableau 5 que les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le modèle de korsmeyer-Peppas modifié (voir figure 5).

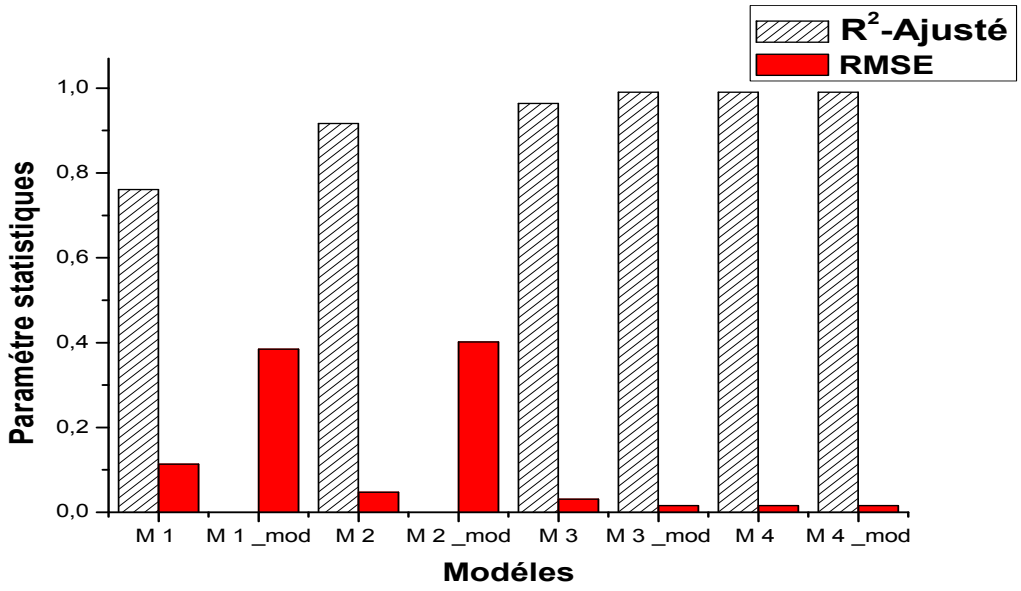


Figure 5 : Comparaison statistique entre les 4 modèles et l'expérience de la cénitique de libération de pyrène en fonction de tensionactif (Brij ®78), anionique, pH1, Tambiante.

Conclusion :

Les résultats trouvés dans ce cas montrent la supériorité du modèle 4 en comparaison avec les autres modèles testés avec un coefficient de corrélation de l'ordre de 0.9906 et une erreur de 0.0159.

La recherche dans le domaine des systèmes à libération contrôlée, est en pleine effervescence. Les systèmes développés dans le futur répondront de plus en plus à la demande d'une libération constante du principe actif sur de longues périodes de temps pour un traitement prolongé chez les patients atteints des maladies.

Dans ce travail quatre modèles de littérature ont été testés à fin de modéliser la cinétique de libération du principe actif en présence des tensions actifs. De plus quatre modèles dérivés des quatre modèles de la littérature ont été proposés.

Le premier modèle est du premier ordre et son modèle proposé (modifié)

Le second est **d'Hixon Crowell** et son modèle proposé (modifié)

Le troisième est **d'Higuchi** et son modèle proposé (modifié)

Le quatrième est de **korsmeyer-Peppas** et son modèle proposé (modifié)

Les quatre modèles ont été appliqués pour tester :

1. La cinétique de libération de pyrène en fonction de tensioactif (Brij ®700), anionique, pH=1, Température ambiante.
2. La cinétique de libération de pyrène en fonction de tensioactif (Brij ®78), anionique, pH=1, Température ambiante.
3. La cinétique de libération de pyrène en fonction de tensioactif (Tween ®80), inerte, pH=1, Température ambiante.

Les paramètres de ces modèles (k, n) ont été déterminés en utilisant l'interface d'optimisation de Matlab (cftool) et la performance de chaque modèle a été testée en utilisant des mesures statistiques. La base de données expérimentales a été saisie directement de la littérature.

Les résultats trouvés montres et que le quatrième modèle proposé est le performant en comparaison avec les autres modèles dans tous les cas testés. Ce modèle a été trouvé avec un coefficient de corrélation de l'ordre 0.96% et une erreur de 0.014%.

Références Bibliographiques

[1] Iskandar M, (1998) "Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amylose Réticulé: Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments", Thèse de doctorat. Université de Montréal, Canada.

[2] Chakou F. Z, Medjoudja Kenza,(2014) ," Etude bibliographique sur la phytochimie " Mémoire de Licence, Université Kasdi Merbah, Ouargla.

[3] Hespel Louise, (2013) "Nouveaux Systèmes Micellaires Intelligentsa Partir D'huile de Lin **:** Synthèse, Comportements Physico-chimiques et Encapsulation" Thèse de doctorat. Institut National Des Sciences Appliquées De Rouen.

[4] Pommay J et Bouvaris H,(2006)"Formulation ,administration et libération des ant-douleurs". Le MiDiFABs.,5,pp.59-74.

[5] Arifin D.Y., Lee, L.Y.; Wang C .H,(2006)"Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres; Implications to drug delivery system. Advanced Drug Delivery Reviews., 58, pp.1274-1325.

[6] Faisant N., Siepmann J., Benoit J.P, (2002)"PLGA-based microparticules: Elucidation of mechanisms and a new simple mathematical model quantifying drug release". European Journal of Pharmaceutical Science., 15, pp.355-366.

[7] Wu M,(2007)"Synthèse de nanoparticules à propriétés de surface contrôlées par polymérisation en mini émulsion pour la vectorisation de molécules actives".Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorainne, Nancy Université, France.

[8] Yeo Y.et Partk K, (2004)"Control of encapsulation efficiency and initial burst in polymeric micro particle systems" .Arch.Pharma.Res. 27(1), pp.1-12.

[9] Fersadou Hala, (2011)" Etude De La libération De Principes Actifs Depuis Les Emulsions Concentrées : Caractérisation et Modélisation. Institut National Polytechnique de Lorraine.

[10] Shargel, L. and B.C. Yu Andrew, Biopharmaceutics, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technologies, Third Edition. p. 208-227.

[11] Capan, Y., (1984) "Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée", in Sci. Techn.Pharm., Vigot (Editions): Paris. p. 43-47.

[12] Pharmacopée Européenne 6éme édition, deqm, editor. 2010, conseil de l'Europe(Strasbourg).

[13] A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, and D. Brossard, (2009) "Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galenique:bonne pratique de fabrication des médicaments"", Masson: Paris. P. 275-288

[14] Uchizono, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmaco dynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, Mc Graw Hill. p. 1-39.

[15] Usp30nf 25 U.S.P. Conventions, Editor. 2007.

[16] P. Buri(1985), Introduction, in Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Médical, Tec & Doc Lavoisier: Paris. p. 3-4.

[17] Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert,(2001) Pharmaceuticals, Controlled Release of, in Encyclopedia of Physical Science and Technology, Academic Press: New York. p. 791-803.

[18] Chien Yie, W. and S. Lin, Drug Delivery: Controlled Release, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. p. 1082-1103.

[19] S. Segot-Chicq, E. Teillaud, and N. A. Peppas,(1985) Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. Intérêt et applications, in S.T. P. Pharma. p. 25-36.

[20] Puisieux, F., M. Seiller, and J.P. Devissaguet, (2006) Les systèmes de délivrance des médicaments : un réel Progress pour la thérapeutique. Annales Pharmaceutiques Françaises, 64(4): p. 219-259.

[21] Hoffman, A.S., (2008) the origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. Journal of Controlled Release,. 132(3): p. 153-163.

[22] G. Wiegand, J.T.,(1959) An exponential expression for in vitro release from sustained release Preparations. in Drugs standarts.

[23] DJ. Campbell, J.T.,(1958)"Determination of drug release from gradual release preparations". in Drugs standarts.

[24] Chaibva, F.A., S.M.M. Khamanga, and R.B. Walker, Swelling, erosion and drug release characteristics of salbutamol sulfate from hydroxyl propyl methylcellulose-based matrix tablets. Drug Development and Industrial Pharmacy. **0**(0): p. 1-14.

[25] J. Lazarus, J.C., Mechanism of sustained-action medication; theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices Journal pharmaceutical science 1961. 50: p.715.

[26] P. Buri,(1987)"Définition et classification des systèmes matriciels". in S. T. P. Pharma. p. 193-199.

[27] Sriamornsak, P., et al.,(2007)" Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior". European Journal of Pharmaceutics and

Biopharmaceutics, 67(1): p. 211-219.

[28] S. R. Parakh, A. V. Gothoskar, and M. T. Karad, (2003) A novel method for the study of water absorption rates by swell able matrices, in Pharmaceutical Technology. p. 40-48.

[29] Buri, P., (1981) "Emploi des Polymères Pour la Fabrication des Matrices Hydrophiles et Insolubles": Genève. p. 1-30.

[30] Brossard, D.L.D.Y.e.C., (1976)" Matrices à action prolongée in R Science et techniques Pharmaceutiques". p. 341-345.

[31] Brossard., (2000)"les formes galéniques orales matricielles in Actualités Pharmaceutiques". p. 46-48.

[32] J. L. Salomon and E. Doelker, Formulation des comprimes à libération prolongée I. Matrices inertes, in Pharm. Acta Helv. 1980. p. 174-182.

[33] Sai Cheong Wan, L., P. Wan Sia Heng, and L. Fun Wong, Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. International Journal of Pharmaceutics, 1995.116(2): p. 159-168.

[34] Paolo Colombo, P.S., Ruggero Bettini, Christopher S. Brazel and Nicholas A. Peppas, drug Release from Swelling-Controlled Systems in Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, D.L. Wise, Editor. 2000, Marcel Dekker, Inc.: New York. Basel. p. 183-209.

[35] Chaibva, F.A., S.M.M. Khamanga, and R.B. Walker, Swelling, erosion and drug release characteristics of salbutamol sulfate from hydroxyl propyl methylcellulose-based matrix tablets. Drug Development and Industrial Pharmacy. **0**(0): p. 1-14.

[36] Chattaraj, S.C. and S.K. Das,(1996)" Effect of Formulation Variables on Dissolution Profile of Diclofenac Sodium from Ethyl- and hydroxyl propyl methyl Cellulose Tablets". Drug development and Industrial Pharmacy, 22(7): p. 555-559.

[37] Gil, E.C., et al., (2006)" Development and optimization of a novel sustained-release dextran tablet Formulation for propranolol hydrochloride". International Journal of Pharmaceutics, 317(1):p. 32-39.

[38] Roberts, M., et al,(2007)" Influence of ethanol on aspirin release from hypromellose matrices".International Journal of Pharmaceutics. 332(1-2): p. 31-37.

[39] R. Gendle et al, (2009) "Paramètres requises pour système à libération prolongée de médicaments", pp. 68-87.

[40] R.K. Khar et S.P. Vyas, (2002)"diffusion contrôlée de médicament", pp. 1-50.

[41] D.M. Brahmanker et S.B. Jaiswal,(1995) "Bio pharmaceutics and Pharmacokinetics", 1ère édition, Vallabh Prakashan, pp.347-352.

[42] Y. Karrout,(2008) " Innovative drug delivery systems for colon targeting ", Berlin, Freie Universidad Berlin, Diss., 2008.

[43] M. J. Miles, V. J. Morris, P. D. Orford, et S. G. Ring,(1985) " The roles of amylose and amylopectin in the gélation and retro gradation of starch ", Carbohydr. Res., vol. 135, no 2, p.271-281.

[44] H. N. Englyst et G. T. Macfarlane,(1986) " Breakdown of resistant and readily digestible starch by human gut bacteria ", J. Sci. Food Agric., vol. 37, no 7, p. 699–706.

[45] Kalam M.A; Humayun M.et al,(2007) " Release Kinetics of modified Pharmaceutical dosage forms: a review".Continental J. Pharmaceutical Sciences, 1, pp.30-35.

[46] Suvakanta D ; Padala N. et al,(2010) " Chowdhury kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems".Acta Poloniae Pharmaceutical Drug Research.67 (3), pp.217-223.

[47] Hixon A.w; Crowell J.H,(1931)"Dependence of reaction velocity upon surface and agitation .Ind.Eng.Chem. 23, pp.923-931.

[48] Chen S; Zhu J; Cheng J.Pharmacie.2007, 62,907.

[49] Chattaraj, S.C. and S.K. Das,(1996) Effect of Formulation Variables on Dissolution Profile of diclofenac Sodium from Ethyl- and hydroxyl propyl methyl Cellulose Tablets. Drug development and Industrial Pharmacy, 22(7): p. 555-559.

[50] Grassi M; Grassi G.Curr. Drug Deliv .2005, 2, 97.

[51] Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker EM, Buri P, Peppas NA,(1983)"Mechanisms of Solute release from porous hydrophilic polymers".Int. J.Pharm, 15, pp.25-35.