REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En chimie

Spécialité
Normes et contrôle de qualité

Par :

Etudiant 1 : FRENDI Aldjia
Etudiant 2 : GHELAM Fadhila

Thème :

Contribution à l'étude de la cinétique de libération de l'oxacilline sodique encapsulée

Soutenue publiquement le : .08 /06 /2017., Devant le jury composé de :

Dr. Lefnaoui Sonia	Grade : MCA	Université de Médéa	Président
Dr.YahoumMalheMadiha	Grade : MCB	Université de Médéa	Examinateur
Dr. Rebouh Samia	Grade : MCB	Université de Médéa	Encadreur

Année universitaire 2016/2017

ملخص

الهدف من هذا العمل هو مراقبة جودة المضاد الحيوي أوكساسلين الصوديوم في شكل مغلفة . وللقيام بذلك استخدمت عديد من الاختبارات التقنية الدوائية للتحقق من مطابقة العينات المدروسة وبالتالي تقييم حركية تحرير كبسولة الصوديوم أوكساسيلين.لإنشاء مقارنة سليمة تم اختيار مضاد حيوي آخر الاموكسيسيلين وخضوعه بالضبط لنفس الاختبارات والإجراءات التحليلية.

الكلمات المفتاحية : مضاد حيوي ,الاوكساسلين ,الاموكسسلين ,المغلفة , حركية التحرير.

Résumé

L'objectif de ce travail est de contrôler la qualité d'un antibiotique l'oxacilline sodique sous la forme encapsulée. Pour ce faire plusieurs tests pharmaco techniques ont été utilisés pour vérifier la conformité des échantillons étudiés et pour évaluer ainsi la cinétique de libération de l'oxacilline sodique gélule. Afin d'établir une comparaison valable un autre antibiotique celui de l'amoxicilline a été choisi et a subit exactement les mêmes tests et procédés analytiques.

Les mots clés : Antibiotique, Oxacilline, Amoxicilline, gélule, Cinétique de libiration.

Abstract

The aim of this work is to control the quality of oxacillin sodium antibiotic in the encapsulated form. In order to do this, several pharmacotechnical tests are been used to verify the conformity of the studied samples and thus to evaluate the release kinetic of oxacillin sodium capsule. In order to establish a valid comparison another antibiotic which is the amoxicillin was chosen and underwent exactly to the same analytical tests and procedures.

Keyword: Antibiotic, Oxacillin, Amoxicilline, Capsule, Release kinetic.

Remerciements

Nos grands remerciements s'adressent à ALLAH le tous puissant qui nous a donné la

Patience et le courage pour accomplir ce travail.

Nous remercions très vivement notre promotrice M ᵐᵉ REBOUH Samia pour avoir accepté de diriger ce travail malgré ses multiples responsabilités. Sa bonne volonté et ses conseils

Pratiques nous ont beaucoup inspirés.

Nous adressons encore nos remerciements aux membres de jury pour avoir accepté de Juger ce travail

Nous tenons à remercier toute l'équipe de Saidal et l'université Yahia Fares de Médéa qui nous ont aidé avec tous les moyens disponibles pour réaliser ce projet.

Nous remercions, toutes les personnes qui nous ont encouragé et soutenu de prés ou de loin durant la réalisation de ce travail.

Dédicace

A ma très chère mère

Source d'amour, de bonheur et de douceur

A celui qui est digne de respect et de gratitude,

A mon très cher père, symbole de sacrifice et de courage

Tu as su te montrer patient, compréhensif et encourageant. Je t'offre en guise de Reconnaissance ce travail qui, sans ton aide, ta générosité infinie, tes encouragements n'aurait vu le jour.

Nulle dédicace ne pourrait exprimer mes sentiments et mon profond attachement.

A ceux que tous les sentiments de gratitudes,

de respect et de reconnaissance ne suffisent

Pour récompenser leure sacrifices

A mes beau frères ***Hamza et ZOUBIRE, DALILA, NASSIRA, NAWALLE, YASMINE***

A mon adorable amis et ***ZAHRA****,* ***AICHA , ALDJA , DJAMILLA, NADIA, ATIKA, AMIRA, HEZIA, ZAKIA , RADIA. Avec*** *les quelle j'ai partagé des bonne souvenir.*

A **tous** ceux que j'aime et qui ont une pensée pour moi.

FADHILA

Dédicaces

**Je tiens à dédier mon travail du fond du cœur à ceux que j aime :*

A ma mère

A mon adorable mère qui est toujours présente est continue de lettre pour faire mon bonheur.

Merci pour tes prières adressés leternel .merci pour la profonde affection et les efforts déployés pour les bases de mon édication.

Merci…merci mille fois ma mère.

A la lumière de ma vie, a toi mon père

Tu as su te montrer patient, compréhensif et encourageant. Je t'offre en guise de

Reconnaissance ce travail qui, sans ton aide, ta générosité infinie, tes encouragements

N'aurait vu le jour

,.

A mes très chère sœurs ***Fatima, lwiza, Zineb et Imane****.*

.

A le support de ma vie, mes très chers frères ***lakhdar et Hakim et Ahmed et***

AZIZ

A mes adorable amis ***Naima , Wahiba, Fatiha , Khadija****, Fadhila* ***et Fatima et Hassina ; Siham avec*** *les quelle j'ai partagé des bonne souvenir.*

ALDJIA

Sommaire

Liste des tableaux	A
Liste de figure	B
Liste d'abréviation	C
Introduction Générale	1
Chapitre I : Les Antibiotuque	
I.1 Introduction	3
I.2 Les β-Lactamine	3
I.2.1 Définition	4
I.2.2 Classification des β-Lactamines.	4
I.2.3 Pensâmes.	4
I.2.4 Céphèmes	4
I.2.5 Céphalosporine.	4
I.2.6 Céphalosporines de première génération	4
I.2.7 Céphalosporines de troisième génération	4
I.2.8 Céphalosporines de quatrième génération.	4
I.2.9 Mécanisme d'action des β-Lactamines5	5
I.2.10 Pénétration des β-lactamines dans les bactéries	6
I.2.11 Cible des β-lactamine	6
I.3 Les aminosides.	6
I.3.1 Définition	6
I.3.2 Classification des aminosides	6
I.4 Les quinolones	7
I.4.1 Définition	7
I.4.2 Classification des quinolones	7
I.4.3 Mécanisme d'action des quinolones	8
I.5.1 Classification des β-lactamases	8
I.5.2 Classification structurale de Ambler	8
I.5.3 Classification fonctionnelle de Bosh-Jacoby-Medeiros	9
I.5 .4 Les principales familles des antibiotiques	9
I.5.5 Les ß - lctamines	9
I.5.6 Glycopeptides	9

I.5.7 Aminosides	9
I.5.8 Macrolides	9
I.5.9 Quinolones	10
I.6. Amoxicilline	12
I.7 Spectre d'activité antibactérienne	12
I. 7.1 Résistance aux Bêtalactamines	13
I.8 Oxacilline sodique	13
I.8.1 Définition	13
I.8.2 Spectre d'activité antibactérienne	13
I.8.3 Pharmacocinétique	13
I.8.4 Conditions particulières de conservation	14
I.8.5 Formes galéniques de l'oxacilline	14
Chapitre II : les formes pharmaceutique à libiration modifié	
II.1 Introduction et historique	15
II.2 Formes a libération modifiée.	15
II.3 Les systèmes à libération modifié.	16
II. 3.1 Introduction	16
II.3.2 Intérêts et limites des formes à libération prolongée.	16
II.3.2.1 Avantages	16
II.3.2.2 Inconvénients	17
II.4 Système LADMER et prolongation de l'action	17
II.4.1 Action au niveau de la libération	17
II. 4. 2 Action au niveau de l'absorption.	18
II. 4. 3 Action au niveau de la distribution	18
II. 4.4 Action au niveau de l'élimination	18
II. 5 Facteurs à prendre en compte pour la formulation d'une forme à libération modifiée.	18
II.5.1 Propriétés physico-chimiques du principe actif	19
II.5.1.1 Solubilité dans l'eau.	19
II.5.1.2 Stabilité du principe actif.	20
II.5.2.3 Absorption	22
II. 5.2.4 Métabolisme	22
II. 5.2.5 Distribution	23
II.5.2.6 Durée d'action	23

II.5.2.7 Effets secondaire et indox thérapeutique	24
II.6 Les formes à libération modifiée	26
II.6.1 Les formes à libération accélérée.	26
II .6.1.1 Les lyophilisats oraux	26
II .6.1. Les comprimés	26
II.6.1.2.1 Les comprimés solubles	26
II.6.1.2.2. Les comprimés dispensables	26
II.6.1.2.3. L es comprimés orodispersibles.	26
II.6.2 Les forme à libération différée (les comprimés gastrorésistants)	27
II.6.3 Les formes à libération prolongée (Les matrices)	28
II.6.3.1 Les matrices inertes.	29
II .6.3.2 Les matrices hydrophiles	30
II.6.3.3 Les matrices érodablés .	30
II.6.4 Les formes à libération contrôlée	31
II.6.4.1 Systèmes à libération contrôlée par diffusion.	32
II.6.4.1.1 Le système réservoir (à membrane)	32
II.6.4.1.2 Le système matriciel (monolithique).	33
II.6 4.2 Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique	34
II.6.4.2.1 Le système biodégradable	36
II. 6.4.2.2 Le système à chaînes polymères greffées	39
II.6.4.3 Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant	39
II .6.4.3.1 Le système à gonflement.	39
II.6.4.3.2 Le système à pression osmotique (pompe osmotique)	41
II.6.5 Les forme à libération ciblée (Clonique)	43
II.6.6 Les systèmes à résidence gastrique prolongée	43
II. 6. 6.1 Les formes pharmaceutiques flottantes	43
II. 6. 6.2 Les systèmes à densité élevée (> 1,4)	44
II. 6.6.3 Les systèmes gonfl	44
II. 6.4 Les systèmes bioadhésifs	44
II.7. Conclusion.	44
Etude expérimentale	
III.1 Introduction	45

III.2 Présentation des principes actifs	45
III.2.1 Diffinition des PA oxacilline	45
III.2.2 proprieté chimique et phisique d'oxacilline	45
III.2. Diffinition des PA d'amoxicilline	46
III.2.4 propriété phisique des PA d'amoxicilline	46
III.2.5 Matirial et produite	47
III.3.présentation des méthodes de teste et de contrôle	48
III.3.1 test de variation de point	48
III.3.2 méthode de dosage idométrique	48
III.3. 2.1 diffinition l'iodométrie	48
III.3.2.2 principe l'iodométrie	48
III. 3.2.3 Définition des produites et préparation	49
III . 3.2.3.1 L'iode	49
III .3.2.3.2 L'acide chlorhydrique (Hcl)	49
III. .3.2.3.3 Préparation thiosulfate	49
III. .3.2.3.4 Préparation d'une solution d'acide chlorhydrique(Hcl) par dilution d'une solution commerciale	49
III.3.1.1 Préparation du standard	50
III.3.1.2 Préparation de l'échantillon	51
III. 3.1.3 Procédure du dosage iodométrique	51
III. 3.1.3.1 Inactivation et titrage	51
III. 3.1.3.2 Détermination à blanc	51
III. .3.1.3.3 Calcul	51
III. 3.2 Test de Délitement (désagrégation)	52
III. .3.3 Test de Dissolution	52
III .3.3.1 Principe du test	52
III .3.3.2 Intérêt en pré-formulation	52
III. .3.4 Test de dosage de principe actif (détermination de point d'équivalence pour calcule le titre)	53
III.4 Application des tests pour les deux antibiotiques	54
III.4.1 Remplissage	54
III.4.1.1 Les formules de calcul	54
III.4.1.2 Les calculs	55

III. .4.1.3 Interprétation et discussion	56
III. .4.2 Test de dissolution des gélules des antibiotiques	56
III. .4.2.1 Conditions opératoires	56
III. .4.2.2 Préparation de la solution standard	57
III. .4.2.3 Préparation de la solution échantillon	57
III .4.2.4 Formule du calcul	57
III.4.2.5 Le calcul	58
III. .4.2.6 Interprétation	58
III.4.3 Dosage des principes actifs : amoxicilline et oxacilline	59
III. .4.3.1 Préparation de la solution standard	59
III. .4.3.2 Préparation de la solution échantillon	59
III. 4.3.3 La Méthode de dosage des principes actifs : amoxicilline et oxacilline	59
III. .4.3.4 Formule de calcul 60	60
III. .4.3.5 La différence entre oxacilline et amoxicilline	61
III. .4.4 Test de délitement de l'amoxicilline et de l'oxacilline	62
III. 4.4.1 Condition opératoires	62
III.4.4.2 Méthode	62
III.4.4.3 Détermination des temps de délitements d'amoxicilline et d'oxacilline	62
III4.4.3 Résultat et interpritation	63
III. 5 La cinétique de dissolution	63
III.5.1 La cinétique de dissolution de l'amoxicilline	63
III.5.2 La cinétique de dissolution de l'oxacilline sodique	64
III.5.3 Interprétation	66
III. 6 Détermination de l'ordre de la cinétique de libération	66
III.6.1 Vérification de la première hypothèse (vitesse d'ordre zéro)	66
III. 6.2 Vérification de la deuxième hypothèse (vitesse d'ordre 1)	66
III.7 Conclusion	68
Conclusion générale	70
Référence bibliographique	

LISTE DES TABLEAUX

Liste de Tableau	**Le Titre**	**La page**
Tableau .I.1	Familles d'antibiotiques	**11**
Tableau .I.2	Profil de résistance de S. aureus aux antibiotique	**12**
Tableau III.1	Propriétés chimique et physique d'oxacilline	**46**
Tableau III.2	: propriétés chimique d'amoxicilline	**46**
Tableau III.3	Matériels utilisés pour les tests d'Amoxicilline et oxacilline.	**47**
Tableau III.4	Produits utilisés	**47**
Tableau III.5	Pois moyen des 20 gélule en gramme	**56**
Tableau III.6	La différence entre l'amoxicilline et l'oxacilline sodique	**57**
Tableau III.7	Résultat de dissolution de l'amoxicilline et de l'oxacilline	**59**
Tableau III.8	Les pesé des standards et des échantillons d'amoxicilline et d'oxacilline	**60**
Tableau III.9	**la** méthode de dosage de principe actif amoxicilline et oxacilline	**60**
Tableau III.10	La différence entre l'oxacilline et l'amoxicilline	**61**
Tableau III.11	valeur de calcul Eq et le titre	**62**
Tableau III.12	Comparaison du dosage entre l'oxacilline et l'amoxicilline	**62**
Tableau III.13	résultats du temps de délitement des gélules d'oxacilline et d'amoxicilline	**64**
Tableau III.14	Résultats de la cinétique de dissolution de l'oxacilline sodique	**65**
Tableau III.15	Résultats de la cinétique de dissolution de l'amoxicilline	**66**
Tableau III.16	Résultats donnant les valeurs de Ln Q en fonction de temps	**68**
Tableau III.17	Les valeurs donnant ln Q en fonction de temps	**68**

Liste des figure

LISTE DE figure	Le titre	La Page
Figure.I.1.	Diversité des antibiotiques de type -lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs	**5**
Figure.I.2.	Schéma réactionnel de l'ouverture du cycle b-lactame	**8**
Figure.II.3.	Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libration lente.	**25**
Figure.II.4.	Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente, approche par cumulation.	**28**
Figure.II.5.	Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.	**29**
Figure.II.6.	Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile.	**29**
Figure.II.7.	Schéma de la libération à partir d'une matrice éroda le.	**31**
Figure.II.8.	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir	**33**
Figure.II.9.	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par le système matriciel.	**35**
Figure.II.10.	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système biodégradable	**35**
Figure.II.11.	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec 10le système à chaînes polymères greffées.	**36**
Figure.II.12.a.	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (a).	**38**
Figure.II.12.b.	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par	**38**
Figure.II.13.	Classification des systèmes à résidence gastrique prolongée	**40**
Figure.III.1.	Structure chimique de l'oxacilline	**45**
Figure.III.2.	Structure chimique de l'amoxicilline	**46**
Figure.III.3.	Appareil teste dissolution	**54**

Figure.III.4.	Profile de dissolution des gélules d'oxacilline sodique en fonction de temps	**66**
Figure.III.5.	Profile de dissolution des gélules d'amoxicilline en fonction de temps	**67**
Figure.III.6	Courbe donnont ln Q en fonction de temps pour les gélules d'oxacilline	**69**
Figure.III.7.	Courbe donnont ln Q en fonction de temps pour les gélules d'amoxicilline	**70**

Liste d'abréviation

ARN	Adénosine nucléaire	6
ADN	adénosine désoxyde nucléaire	7
C_{Std}	Concontration du stendard de référence en mg /ml	59
C^0	Degré celsius	46
DO (ech)	Densités optique de la substence à examiner	59
DO(std)	Densités optique du stendard de référence	59
F	Formulation	46
LADMER	Libération, absorption, distribution, métabolisme, excrétion, réponse thérapeutique	16
E_q	Equation	36
Eq	L'equivalent de stendarde de référence en mg/ ml	61
M	Lamasse molaire	46
min	Minute	46
pVd	Polyvinylpyrrolidone K30	26
PH	Potentiel d'Hydrogène	27
PLGA	Poly (acide lactique-co-acide	34
PCL	Poly (_-caprolactone	34
Pk_a	Constant d'acidité	35
Puis (std)	Puissance d'Amoxicilline trihydratée mg/mg du standard de référence	59
SDM	Système de délivrence du médicament	25
T	Le temps	64
Vd	Volume de distribution	25
Q%	Quantité libéré du principe actif dans le produit pharmaceutique	59
Pesée (ech)	pesée de l'chantillon exprimée en mg.	61
ΔV	Diffirence de volume entre l'actif et l'inactif.	61
K_e	Constent de vitesse	68
Ln	Logarithme	
I	l'iode	49
Hcl	l'acide chlorhydrique	49
$\mathbf{S_2O_3^{2}}$	Thiosulfate	49
V	Volume	57

Introduction générale

Introduction générale

La pharmacie galénique est la science et l'art de préparer, de conserver, et de présenter les médicaments. Actuellement, ce terme concerne la totalité des médicaments contenant un principe actif qui nécessite une mise en forme galénique pour son administration. Cette forme existait sous plusieurs présentations mises sur le (s) marché (s) national et/ou international **[1].**

L'objectif de l'industrie pharmaceutique est l'amélioration des propriétés des médicaments produits, ce qui reflète l'importance de ces derniers pour la santé publique. Il est à noter que le développement et la création de nouvelles préparations médicamenteuses, dépendent de plusieurs paramètres y compris les propriétés du principe actif, cette molécule doit - par conséquent- conserver ses propriétés thérapeutiques pendant la cascade : depuis la mise au point jusqu' à la cible [1**].**

Parmi les matières galénique actives mises sous formes galéniques en Algérie , les antibiotiques, qui sont des substances particulières dans l'arsenal pharmaceutique par leur origine et leur mode d'action. Le terme antibiotique désigne une substance d'origine microbienne qui, à très faible dose empêche la croissance d'autres microorganismes ou les détruit, utilisée dans les pathologies diverses du nouveau-né au vieillard **[2].**

Il existe de nombreuses voies d'administration des antibiotiques et des principes actifs (PA) en générale : les plus trensportent sont, la voie entérale (orale, rectale, sublinguale) et la voie parentérale (injectable). Grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation, la voie orale est la voie d'administration des PA la plus utilisée. Elle présente des avantages tels que la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux **[3].**

La phase d'absorption des PAs est intimement liée à la phase de libération de sa formulation galénique et de dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. Ainsi la phase de libération et celle de dissolution sont les facteurs limitant la phase d'absorption. Ces facteurs limitant sont les outils de la conception des formes à libération modifiée. La vitesse de libération du PA de la forme galénique peut être accélérée, retardée, ou ciblée par rapport à la libération immédiate grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents**. [4,5].**

Les gélules sont utilisées dans la pharmacie depuis les années Gras**.** Ce sont des préparations uni doses qui permettent de délivrer une quantité précise de principe actif. Ces formes sont

intéressantes pour masquer le goût ou l'odeur désagréable de certains principes actifs. L'uniformité du contenu des gélules passe avant tout par une bonne homogénéité du mélange de poudre pharmaceutique. L'encapsulation est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédé déterminé un principe actif dans une autre matière inactive afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité **[2].**

Dans le contexte où s'inscrit notre travail, nous avons tenté d'atteindre l'objectif, qui consiste à appliquer plusieurs tests pharmaco techniques pour contrôler la qualité des principes actifs "oxacilline sodique" et "Amoxicilline", caractérisées par la suite par une cinétique de libération qui dépend de plusieurs tests.

A cette fin, Nous posons de suivre le plan d'étude suivant :

Une partie bibliographique divisée en deux chapitres :

- le premier chapitre donne des notions de bases sur les antibiotiques, leurs classifications, ainsi que les principales familles existantes.
- le second chapitre présent les forme à libération modifie : accéléré, modifiée, prolongée et contrôlée), ainsi que l'intérêt et la limite des fromes à libération prolongé pour le paramètre biologique du principe actif.
- Une partie expérimentale, consistant en premier lieu à présenter les méthodes appliquées ainsi que le matériel utilisé, et en deuxième lieu à montrer les résultats établis à l'issu de ce travail.
- Enfin une conclusion générale et des perspectives achèveront l'étude.

Chapitre I: les antibiotiques

I.1 Introduction

L'ère moderne de la chimiothérapie débuta avec les travaux du médecin allemand Paul EHRLICH (1854-1915).EHRLICH pensa qu'une substance chimique ayant une toxicité sélective, qui tuerait les agents pathogène et non les cellules humaines, pourrait être efficace dans le traitement des maladies**[6]**. À partir de sa contribution, d'autres scientifiques ont recherché des composés pouvant être utilisés comme agents chimio thérapeutiques. Les médicaments appelés sulfamide sont des agents chimio thérapeutique qui ont été découverts par Gerhard DOMAGK dans les années 1930 en suivant l'approche pionnière de Paul EHRLICH**[7]**. L'histoire de la découverte et du développement de la pénicilline, le premier antibiotique à usage thérapeutique, est complexe et fascinante. La pénicilline fut réellement découverte en 1896 par un étudiant français en médecine, âge de 21 ans, Ernest DUCHESNE, mais son travail fut oublié et la pénicilline fut redécouverte et portée à l'attention des scientifiques par le médecin écossais, Alexander FIEMING**[6]**. En1928, Fleming constat que les staphylocoques dorés qu'il avait ensemencés sur une gélose nutritive ne se sont pas développés à proximité d'une moisissure de type Pénicillium qui avait souillé une culture ; il a émet l'hypothèse que le Pénicillium sécrète une substance qui tue ou inhibe le développement des staphylocoques. C'est par hasard, qu'il a ainsi découvert la pénicilline**[8].**

Les antibiotiques sont des substances élaborées par des micro-organismes, ou des substances synthétiques, qui sont bactériostatiques ou bactéricides à dose faible. Leurs cibles d'activité sont des structures moléculaires spécifiquement bactériennes. Elles ont donc une toxicité sélective pour les cellules procaryotes et une toxicité faible pour les cellules eucaryotes **[9].**

I.2 Les β-Lactamines

1.2.1 Définition

Les bêtalactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes. Cette famille, qui regroupe les pénicillines, les céphalosporines, les carbapenems et les monobactams, est caractérisée par la présence constante du cycle bêta lactame associé à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les propriétés pharmacocinétiques et le spectre d'activité des différents produits. La grande variété de leurs modes d'administration, leur large

spectre d'activité antibactérien associé à une action bactéricide, une bonne diffusion tissulaire, une bonne tolérance et un faible nombre d'interactions médicamenteuses expliquent leur popularité et l'importance de leur utilisation, seules ou en associations **[10].**

I.2.2 Classification des β-Lactamines

I.2.3 Pensâmes

Pénicilline G, pénicillines M, pénicilline A, pénicilline V, carboxy-pénicilline et uréidopénicillines [**10].**

I.2.4 Céphèmes

Céphamycines : Les principales molécules sont lacéfoxitine et le céfotétan qui sont rattachées, du fait de leurs propriétés, aux céphalosporines de deuxième génération. Elles sont caractérisées par un radical a-méthoxy en 16positio 7. Ce radical protège le noyau b-lactame de l'hydrolyse par les b-lactamases, mais est responsable d'un effet inducteur intense sur les céphalosporinases chromosomiques **[11].**

I.2.5 Céphalosporines

Les céphalosporines ont pour noyau commun l'acide 7 amino céphalosporinique. Leur classification repose sur leur spectre d'activité de plus en plus large que sur leur structure chimique commune **[12].**

I.2.6 Céphalosporines de première génération

Il existait plus d'une dizaine céphalosporines dites de première génération mais certaines ne sont plus commercialisées. Exemple : Céfaclor, Céfadroxil, Céfalexine, Céfalotine, Céfatrizine, Céfazoline, Céfradine.

Céphalosporines de deuxième génération :

Les céphalosporines de deuxième génération comprennent la céfuroxime, le céfamandole et la céfoxitine. Elles sont caractérisées par une meilleure résistance aux ß-lactamases et un spectre d'action plus large, une activité à faible concentration, une bonne diffusion tissulaire **[13].**

I.2.7 Céphalosporines de troisième génération

Exemple : Céfotaxime - ceftazidime – ceftriaxone – céfopérazone **[12].**

I.2.8 Céphalosporines de quatrième génération

Restent actives chez les enterobactéries ayant acquis une résistance aux C3G par hyperproduction d'une céphalosporinases, inactives en cas de bétalactamases à spectre étendu.

Exemple : Cefepime, Cefpirome **[14] (voir figure. I.1).**

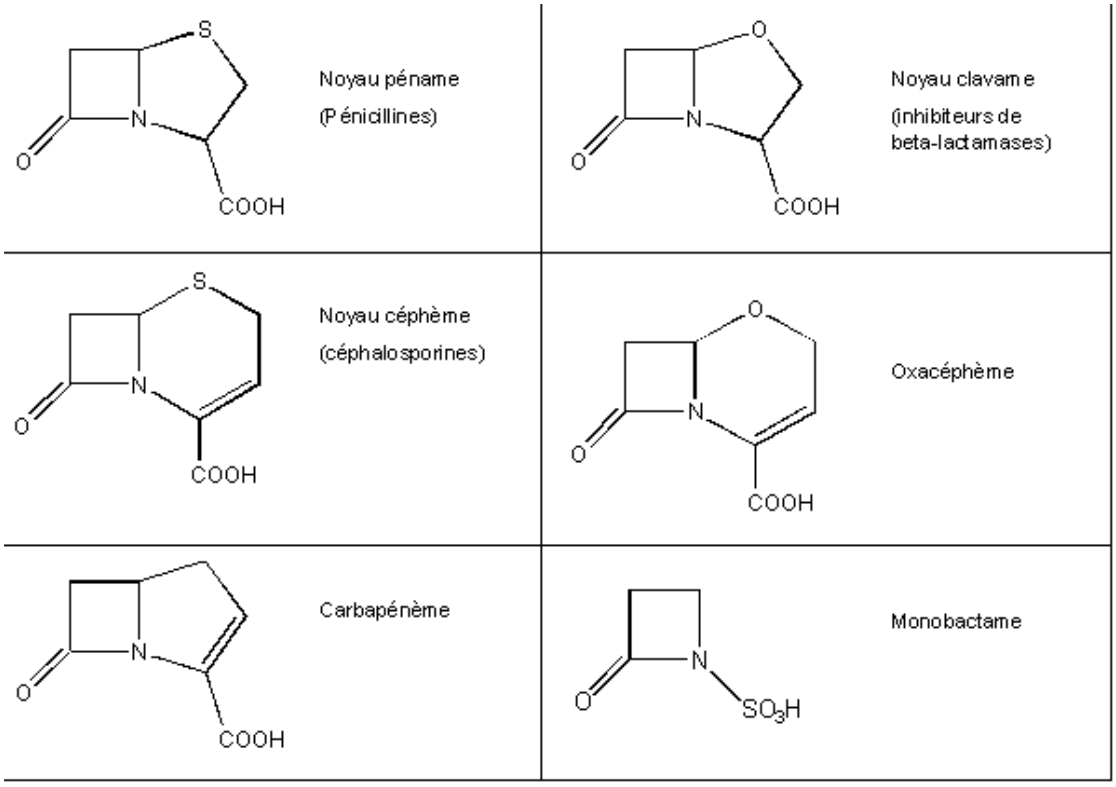


Figure I.1. Diversité des antibiotiques de type -lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs **[15].**

1.2.9 Mécanisme d'action des β-Lactamines

Le peptidoglycane est un polymère réticulé fait de chaines de glycanes reliées par des peptides. Ses précurseurs sont synthétisés dans le cytoplasme et assemblés à l'extérieur de la membrane cytoplasmique. Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe simultanément des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane **[16].**

I.2.10 Pénétration des β-lactamines dans les bactéries

Les β-lactamines sont des acides relativement forts et franchissent parfois difficilement les membranes bactériennes.

Pour les bactéries à Gram négatif il existe une « membrane externe », située à l'extérieur du peptidoglycane et la pénétration est conditionnée par des protéines « les porines » dont l'assemblage délimite les pores ou point de pénétration **[17].**

I.2.11 Cible des β-lactamine

Protéines liant les pénicillines (PLP)

Les β-lactamines se fixent sur les PLP à la place du dipeptide d'alaline avec lequel elles présentent une analogie structurale. Cette fixation bloque la synthèse du peptidoglycane et de ce fait la croissance bactérienne. La bactéricide est obtenue avec l'activation du système enzymatique de la muréine hydrolase qui provoque l'éclatement de la bactérie.

I.3 Les aminosides

I.3. 1 Définition

Les aminoglycosides sont des molécules polaires et polycationiques. Leur structure de base commune comporte un **aminocyclitol** (cycle à 6 chaînons avec des groupements amines), auquel se lient par des ponts glycosidiques 2 (ou exceptionnellement 3 dans la néomycine) **[18].**

I.3.2 Classification des aminosides

Ils sont divisés en trois classes :

- Les déoxystreptamines bisusbstituées 4-5 qui comprennent: Néomycine B ou C, Paromomycine, Lividomycine A ou B, Ribostamycine, Framycétine.
- Les déoxystreptamines bisubstituées 4-6 qui comprennent: Kanamycines A, B, C et dérivés, Amikacine, Tobramycine, Dibékacine, Gentamicine, Sisomycine, Nétilmicine.
- Les autres : Streptomycine, Streptidine, Spectinomycine **[19].**
- Les aminosides agissent au niveau du ribosome bactérien et perturbent la synthèse protéique **[20].**

La pénétration des aminosides à l'intérieur de la bactérie se fait en 3 étapes :

- La première étape est un passage passif permet la traversée de la membrane externe (pour les Gram -) via les porines, puis la traversée du peptidoglycane (Gram + et -). Les aminosides se concentrent alors au niveau de la membrane cytoplasmique **[21].**

- La deuxième étape requiert une énergie métabolique délivrée par un gradient entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule et cette étape peut être bloquée par mutation. Elle peut également être perturbée, si les conditions strictes exigées par la production d'énergie oxydatif pour le transport des aminosides ne sont pas respectées. Ceci explique la sensibilité réduite des anaérobies aux aminosides, et la diminution d'activité des aminosides sur les anaérobies facultatifs (entérobactérie) en cas d'infection en relative (foyer profond) **[22].**

- La troisième et dernière étape est rapide, Les aminosides se fixent sur le ribosome et provoquent la fixation d'un ARNt incorrect sur l'ARNm, ce qui perturbe la reconnaissance codon-anticodon et induit la synthèse de protéines erronées.
- Un effet supplémentaire induit par l'incorporation de protéines anormales est l'altération de la membrane cytoplasmique. Cela se traduit par une action bactéricide rapide et puissante [**23].**
- ²I.4 Les quinolones

I.4.1 Définition

Les quinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique, qui dérivent d'acides carboxyliques hétérocycliques diversement substitués. Toutes les quinolones actuelles présentent une structure bicyclique, avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4. Les fluoroquinolones, ainsi appelées car contenant un atome de fluor en position 6, dérivent de la quinoléine **[23].**

I.4.2 Classification des quinolones

- Quinolones de première génération (a. nalidixique)
- Quinolones de deuxième génération (ofloxacine ,ciprofloxacine, lévofloxacine,…)
- Quinolones de troisième génération (trovafloxacine, gémifloxacine, moxifloxacine)
- Quinolones de quatrième génération : des fluoroquinolones (garénoxacine) **[24].**

I.4.3. Mécanisme d'action des quinolones

Le mécanisme d'action de cette classe pharmacologique consiste en une inhibition de l'ADN gyrase, topoisomérase II bactérienne composée de deux sous-unités A et deux sous-unités B et de la topoisomérase IV. Ces enzymes sont essentielles à la réplication et à la transcription de l'ADN bactérien; l'inhibition par les quinolones du complexe ADN

bactérien - enzymes empêche le «surenroulement» de l'ADN, le relâchement de l'ADN «surenroulé» et entraîne la séparation de la double chaîne hélicoïdale de l'ADN. Les quinolones sont spécifiques à l'ADN bactérien et exercent une activité bactéricide pendant la phase de multiplication et de repos des bactéries **[25].**

I.5 β-lactamases

Les β-lactamases constituent toujours le principal mécanisme de la résistance naturelle et acquise aux β-lactamines, en particulier chez les bactéries à Gram négatif

[26] hydrolysant le pont amide du cycle b-lactame pour donner un acylenzyme qui sera ensuite dégradé en acide inactif **[27].**

SC réactionnel de l'ouverture du cycle b-lactame **[27**] (**voire fugure.II.2.)**

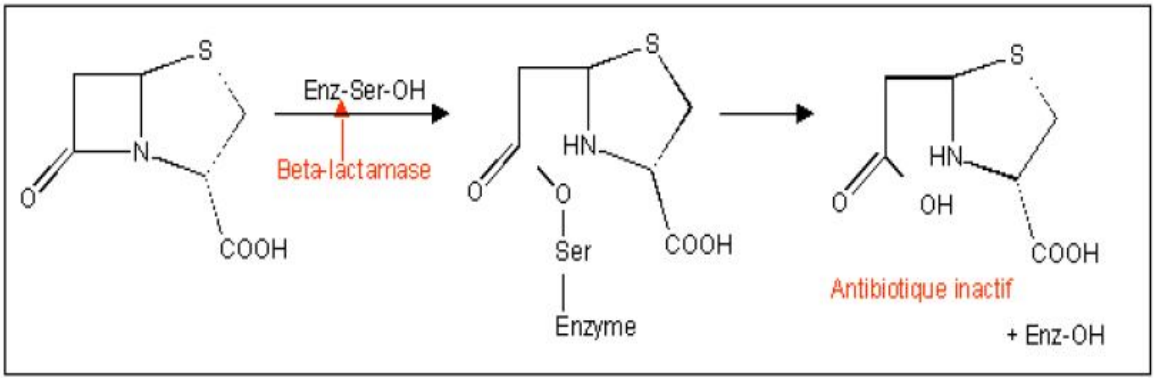


Figure.I.2. Schéma réactionnel de l'ouverture du cycle b-lactame

I .5.1 Classification des β-lactamases

Actuellement deux classifications s'imposent

I.5.2 Classification structurale de Ambler

Proposée en 1980, cette première classification dite structurale, est basée sur la structure primaire de l'enzyme, notamment du le site actif. Elle individualise quatre classes moléculaires A, C et D (appelées sérines enzyme) et B (dont les enzymes comportent deux atomes de zinc au niveau de leur site actif). -la classe A correspond aux pénicillinases et aux β-lactamases chromosomiques ou plasmatiques sensibles à l'acide clavulanique.

- la classe B comprend les métalloenzymes, inhibés par l'EDTA. - la classe C inclut les céphalosporinase résistantes à l'acide clavulanique habituellement chromosomiques.
- la classe D regroupe les Oxacillinases **[28].**

I.5.3 Classification fonctionnelle de Bosh-Jacoby-Medeiros

I.5.4 Les principales familles des antibiotiques

On a 5 grandes familles des antibiotiques :

I.5.5 Les ß - lactamines

- Les bêtalactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus utilisée en antibiothérapie. Ils représentent une vaste famille d'antibiotiques bactéricides qui possèdent comme structure de base le cycle bêta-lactame qui regroupe : Les pénames 1= S: Pénicilline qui comportent plusieurs groupes : Pénicilline G (voie parentérale) et V (voie orale), Pénicilline M (méticilline), Pénicilline A aminopénicilline), Carboxy-pénicillines (ticarcilline) à usage hospitalier, Uréido-pénicillines (pipéracilline) et Amidino-pénicillines (pivmécillinam) **[29]**.
- Les céphems 1=S : qui comportent plusieurs groupes : Céfalotine, Céfuroxime, céfamandole, Céfotaxime, ceftriaxone, Céfépimeetbcefpirome
- Les carbapénèmes:pénams 1= C, Imipénème et monobactams **[30]**

I.5.6 Glycopeptides

Les antibiotiques importants que renferme cette famille sont la Vancomycine et la Teicoplanine. Ces deux molécules n'agissent que sur les bactéries à Gram positif en inhibant la synthèse du peptidoglycane et donc la croissance des bactéries **[31]**.

I.5.7 Aminosides

Leur structure est à base de sucres aminés Les principales molécules sont : Streptomycine, Gentamicine, Netilmicine, Tobramycine, Amikacine. Est un antibiotique bactéricide. Ils se fixent de façon irréversible sur le ribosome des bactéries et inhibent la traduction en provoquant des erreurs de lecture de l'ARN messager **[32]**.

I.5.8 Macrolides

Les antibiotiques macrolides sont caractérisés par le cycle lactone relié aux molécules de sucres .Il y a une grande variété d'antibiotiques macrolides, le plus connu est l'érythromycine. Il est un inhibiteur de synthèse de protéine au niveau de la sous-unité 50S du ribosome (bactériostatiques) **[33]**.

I.5.9 Quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides à large spectre, on distingue les antibiotiques de :

- 1ère génération : Acide nalidixique ;
- 2ème génération : fluoroquinolones : Norfloxacine, Ofloxacine, Ciprofloxacine ;
- 3ème génération : Lévofloxacine, Moxifloxacine.

Ils sont très efficaces contre les bactéries entériques comme *E. coli* et Klebsiellapneumoniaeet contre Haemophilus, Neisseria, Pseudomonas aeruginosa et d'autres bactéries pathogènes Gram négatives, ainsi que les Gram positives telles que Staphylococcus aureus, Sreptococcus pyogenes et Mycobacterium tuberculosis. Ils sont utilisés dans le traitement des infections du système urinaire **[34].**

Tableau .I.1 Familles d'antibiotiques **[35]**

GROUPE	SOUS GROUPE	MOLUCULES
PENAMES	1PINICILINES 2 Oxapinames 3- Méthoxypénames	PG, A, M CLAVAMS Témocilline
CEPHEMS	1 Céphalosporines 2- Céphamycines 3- Oxacephèmes	C1G,C2G,C3G,C4G Latamoxef Impanel
PENEMS		
MONOBACTAM		Aztreonam

Tableau .I.2 Profil de résistance de S. aureus aux antibiotique(35)

Antibiotiques	Taux de Résistance	Antibiotiques	Taux de résistance Antibiotiques
Pénicilline G	85,7%	**Rifampicine**	**0%**
Oxacilline	**12%**	Kana/ Amikacine	9,7%
Céfalotine	12%	**Gentamicine**	**0%**
Erythromycine	15.6%	Tobramycine	6,1%
Lincomycine	7%	**Cotrimoxazole**	**0%**
Pristinamycine	**0%**	Fosfomycine	3,7%
Ofloxacine	7.7%	Tétracyclines	37%

I.6 Amoxicilline

L'amoxicilline est un antibiotique du groupe des aminopénicillines, de la famille des béta lactamines. Son mode d'action antibiotique passe par le blocage de la synthèse des parois bactériennes. Certaines bactéries sécrètent des enzymes, les béta-lactamases, qui inactivent l'action de l'amoxicilline. Cette action peut être restaurée par l'association de l'amoxicilline à un inhibiteur des béta-lactamases, l'acide clavulanique, qui annule l'action de ces enzymes. **. [36]**

I.7 Spectre d'activité antibactérienne

Lorsque différents antibiotiques sont testés sur des bactéries, on obtient des concentrations critiques d'antibiotiques qui séparent les souches en trois catégories (sensibles, intermédiaires et résistantes à l'antibiotique) et ainsi donne le spectre d'action du traitement. Dans le cas de ce traitement, les concentrations critiques sont :

- Souches sensibles : concentrations < 4 mg/l
- Souches intermédiaires : concentrations entre 4 mg/l et 16 mg/l
- Souches résistantes : concentrations > 16 mg/l

I.7.1 Résistance aux Bêta-lactamines

Les Bêta-lactamines peuvent perdre leurs efficacités du fait de l'apparition d'une résistance des bactéries

Il y a trois mécanismes principaux :

- Par hydrolyse enzymatique du noyau bêta lactame par les béta-lactamases: ces enzymes, produites par certaines bactéries, hydrolysent et inactivent les Bêta-lactamines par ouverture du cycle bêta lactame, la synthèse de ces enzymes est codée soit par les chromosomes, soit par les plasmides. La sécrétion peut être constitutive ou induite ;
- Par modification des sites cibles (PLP): c'est le principal mécanisme pour les staphylocoques résistants **à** la méticilline et pour les pneumocoques résistants à la pénicilline ;
- Par réduction de la perméabilité des membranes des bactéries GRAM -, par altération de certaines porines, résultant en l'incapacité pour l'antibiotique à pénétrer jusqu'à sa cible **[32].**

I.8 Oxacilline sodique

I.8.1 Définition

L'Oxacilline est un ATB bactéricide de la famille des Bêta-lactamines, du groupe des pénicillines M semi-synthétiques résistantes à la pénicillinase **[37]**

I.8.2 Spectre d'activité antibactérienne

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes. Ex. Oxacilline (staphylocoques) : S = 2 mg/l et R > 2 mg/l.

Il est en principe active sur :

- Espèces sensibles : Aérobies à GRAM + : Staphylococcus métis, Sreptococcus pyogenes ; Anaérobies : Clostridium perfringens.

- Espèces résistantes : Staphylococcus métis-R*.La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier **[37].**

I.8.3 Pharmacocinétique

- **Absorption**

L'administration de l'oxacilline peut se faire par la voie orale et par la voie injectable. Par voie orale, la biodisponibilité est de 41 % en raison de la biotransformation hépatique de l'oxacilline **[38].**

- **Distribution**

- Par voie IM, une dose de 500 mg permet l'obtention d'un taux sérique maximal de 11 mg/ml, après 30 mn ;
- Par voie IV lente, la même dose donne 43 mg/ml après 5 mn ;
- La liaison aux protéines est d'environ 90 % ;
- La demi-vie est de l'ordre de 30 mn (par voie injectable) ;
- L'oxacilline diffuse rapidement dans la plupart des tissus de l'organisme et notamment le liquide amniotique et le sang fœtal **[37].**

- **Biotransformation**

L'oxacilline est métabolisée à 45 % environ, probablement dans le foie **(38)**

- **Excrétion**

L'oxacilline s'élimine surtout par la voie urinaire **[37].**

I. 8.4. Conditions particulières de conservation

Après mise en solution, l'oxacilline est stable à la température ambiante pendant 4 h dans les solutions glucosée et salée isotoniques **[39].**

I.8. 5 Formes galéniques de l'oxacilline

L'oxacilline existe sous plusieurs formes pharmaceutiques, on cite :

- Forme gélule ;
- Forme injectable ;
- Solution buvable **[40].**

Chapitre II :

les formes pharmaceutiques à libration modifie

II.1 Introduction et historique

Jusque vers les années1960 la pharmacie s'intéressait essentiellement à la substance active. La forme Pharmaceutique n'était alors considérée que comme une simple présentation de cette dernière et Personne n'envisageait vraiment qu'elle puisse intervenir dans l'activité thérapeutique du médicament.

C'est J.-G. Wagner, en1960, qui le premier, passant en revue les différentes formes pharmaceutiques, a Précisé pour chacune d'elles, la nature des facteurs pouvant influencer la « mise à la disposition de L'organisme » de la substance active et donc les effets biologiques du médicament.

Ceci a conduit à la définition de la biodisponibilité et de la bioéquivalence et enfin des à disponibilité modifiée **[41].**

Pour qu'il y ait l'effet thérapeutique recherché, il faut que le principe actif parvienne au niveau Plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique correspondant à une Fourchette de concentrations données comme le montre la figure 2-1 [**42**,**43**] .

- la limite inférieure représentant la concentration minimale efficace pour éviter un inefficacité ou Une activité insuffisante, et
- la limite supérieure représentant la concentration maximale toxique à partir de laquelle existe le risque d'effets indésirables voire de toxicité.

II.2 Forme pharmaceutique a libération modifié

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 **[44**,**45].**

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 **[46],** 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 active

II.3 Les systèmes à libération modifié

II.3.1 Introduction

Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients) est un système de délivrance du principe actif (drug delivery system desanglosaxons)qui suit les étapes classiques du système LADMER **[47**,**48].**

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement.

Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées **[49**, **50**, **51].**

II.3.2 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 **[51].**

II.3. 2 .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 voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d 'absorption.

II.3.2 .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. 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 oud '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 **[52**, **53].**

II.4 Système LADMER et prolongation de l'action

Pour expliquer l'essor du développement des formes à libération prolongée, il faut en premier lieu revenir sur le devenir du médicament après administration dans l'organisme, devenir défini comme l'ensemble des phénomènes auquel se trouve soumis la forme pharmaceutiqueaprès son introduction dans l'organisme **[54].**

II .4.1 Action au niveau de la libération

Les modifications à ce niveau portent sur les cinétiques de libération du principe actif.

Lavitesse d'absorption intrinsèque du principe actif doit être plus rapide que la libération qui devient alors le facteur limitant, contrôlant ainsi l'arrivée du principe actif au site d'absorption.

Divers moyens chimiques ou galéniques sont utilisés pour modifier la libération.

II.4. 2 Action au niveau de l'absorption

La phase d'absorption peut être modifiée en changeant les caractéristiques physicochimiques du principe actif ou par l'adjonction de substances au niveau de la forme galénique.

Cette technique s'applique aux formes qui ne sont pas destinées à la voie intra vasculaire [**55**].

II .4. 3 Action au niveau de la distribution

La phase de distribution du principe actif est dépendante de l'affinité relative de lamolécule pour chaque tissu et du flux sanguin.

La molécule se distribue sans réelle distinctionentre les cibles biologiques spécifiques où elle doit exercer son action thérapeutique et denombreux autres sites sans intérêt pour la thérapeutique mais pour lesquels le principe actif présente une affinité.

Afin de modifier la distribution du principe actif et l'amener vers l'organe ou la cellule Cible, le principe actif peut être associé à un vecteur qui a pour mission d'accroître son affinité pour la cible à atteindre. Les vecteurs médicamenteux sont ainsi capables de modifier les facteurs qui déterminent la distribution dans l'organisme. Le principe actif est masqué par le vecteur et la phase de distribution n'est plus gouvernée par le principe actif lui-même mais parles caractéristiques de taille, de liposolubilité et de cytotropisme du vecteur qui lui est associé **[56, 57].**

II. 4.4 Action au niveau de l'élimination

Les phases de méta bolisation et d'excrétion qui constituent l'élimination peuvent être ralenties par l'adjonction de substances associées au principe actif introduites ou non dans la forme galénique **[58].**

II.5 Facteurs à prendre en compte pour la formulation d'une forme à libération modifiée

Le choix d'une formulation ne se fera donc qu'après avoir pris connaissance des principales propriétés intrinsèques du principe actif considéré pouvant être classés de la façon suivante :

- Propriétés physico-chimiques : solubilité dans l'eau, coefficient de partage, stabilité, pKa,

Poids moléculaire, polymorphisme,

- Paramètres biologiques : liaison aux protéines, dose active, absorption, métabolisme, distribution, durée d'action (laquelle est fonction de la vitesse d'élimination), effet ssecondaires.L'état physiologique et pathologique des patients tout comme le rythme circadien devra également être pris en considération **[59,60 ,61]**

II.5.1 Propriétés physico-chimiques du principe actif

II.5.1.1 Solubilité dans l'eau

D'après la loi de Noyes et Whitney, la vitesse de dissolution d'une substance est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution. , la vitesse de dissolution constitue très souvent la phase limitante de l'absorption du principe actif, particularité qui est mise à profit pour prolonger sa durée d'action. La solubilité du principe actif joue donc, à ce niveau, un rôle important.

Dans tous lessystèmes mettant en jeu un mécanisme de diffusion pour libérer le principe actif (matricesnon érodables, formes à enrobage barrière), l'élément «clé » du processus de libérationest la concentration en principe actif dissous **[61**, **62**, **63].**

Dans ces conditions, une libération satisfaisante ne peut être obtenue avec dessubstances peu solubles.

a-Toute fois, une solution peut être envisagée à ce problème enrecherchant des conditions d'amélioration de la solubilité du principe actif. Cet effet anotamment été exploité, par exemple, en incluant dans un support cellulosique, uncomplexe polyvinylpyrrolidone-drotavérine, complexe qui augmente fortement la solubilité du principe actif en milieu intestinal.

De même, on a pu programmer la libération de la vincamine, pourtant très peu soluble aux pH physiologiques intestinaux, en améliorant sa solubilité par création d'un micro-environnement acide à l'intérieur d'une matrice hydrophile.

C'est un procédé qui peut s'avérer particulièrement utile pour les substances médicamenteuses dont la solubilité se réduit en milieu intestinal sous l'effet de l'élévation progressive du pH. Lorsqu'on ne peut pas améliorer la dissolution du principe actif par une méthode appropriée, on se trouve donc dans une impasse avec les formes mettant en jeu un mécanisme de diffusion.

Ainsi, faut-il orienter la formulation de la forme à libération prolongée vers d'autres types de préparations, comme par exemple une matrice érodable ou une forme à enrobage désintégrable.

Une dépendance nette de la solubilité du principe actif vis-à-vis du pH, dans la gamme physiologique, constitue toujours une source de difficultés lors du développement de formes à libération prolongée.

Si la substance est très peu soluble en milieu acide et qu'elle est incorporée dans une matrice indéformable, son temps d'apparition dans le sang sera largement dépendant de la durée de rétention de la forme en milieu gastrique.

Cette durée, très variable, risque de rendre aléatoire le contrôle rigoureux de l'intervalle de temps entre les administrations successives. Si c'est en milieu intestinal que la substance présente une solubilité très faible, le risque d'une biodisponibilité médiocre est accru .Dans ce cas, il existe deux alternatives : augmenter la solubilité par un moyen approprié ou recourir au développement d'une forme bioadhésive gastrique, si la dissolution en milieu gastrique est plus favorable **[63,64, 65.66].**

II.5.1.2 Stabilité du principe actif

Certains principes actifs subissent une dégradation plus ou moins importante dans l'estomac ou l'intestin sous l'action du pH environnant ou des enzymes.

Si l'on excepte les processus saturables, nombre de ces dégradations sont directement proportionnelles à la quantité de principe actif dissous dans le milieu **[67].**En ne libérant que progressivement le principe actif tout au long de son parcours dans le tube digestif, les formes à libération prolongée n'exposent qu'une faible partie du principe actif à une dégradation éventuelle [**68].**

II.5.1.3 Constante d'acidité (Pka)

Dans l'hypothèse où seule la fraction non ionisée du principe actif est absorbable, l'incidence du pKa de la substance sera particulièrement complexe dans le cas des formes à libération prolongée destinée à la voie orale, le pH s'élevant progressivement dans le tube digestif. En effet, lorsqu'on souhaite établir une vitesse constante d'absorption pendant plusieurs heures, il faudra alors que la forme galénique libère le principe actif à une vitesse telle que sa fraction non ionisée soit constante au niveau des sites successifs d'absorption, ce qui est pratiquement irréalisable.Ainsi, les acides forts et les bases fortes sont sources de problèmes majeurs **[60,69].**

II.5. 2 Paramètres biologiques du principe actif

II.5.2.1 Liaison aux protéines

La capacité du principe actif de se lier aux protéines peut en conditionner l'activité.

En effet, seule la fraction de principe actif libre pourra exercer une activité pharmacologique .La liaison aux protéines plasmatiques est un paramètre important, surtout en cas de comédication pouvant modifier cette liaison protéique et provoquer un surdosage par ralentissement de son élimination.

De même, la fixation du principe actif à des protéines gastro-intestinales comme les mucines, en particulier, est un facteur de réduction de biodisponibilité [**59,63].**

II.5.2.2 Dose active/administrée

La dose à administrer peut constituer un obstacle difficilement surmontable pour la mise enforme de préparations conventionnelles à libération prolongée comme des comprimés ou des gélules.

Prenons l'exemple d'une substance dont le temps de demi-vie biologique est voisin d'une heure, avec une dose active de l'ordre du gramme.

La dose initiale sera de 1 g, mais la dose d'entretien devra être d'au moins 8 g pour maintenir les concentrations plasmatiques à un niveau constant pendant 12 heures. La dose totale à administrer sera donc de 9 g, ce qui dépasse naturellement les limites de poids admissible pour la réalisation de formes sèches traditionnelles (comprimés ou gélules), d'où la nécessité de recourir à d'autres types de préparations décrites comme des formes innovantes [**70**].

II.5.2.3 Absorption

Le concept le plus simple de prolongation de durée d'action consiste à compenser l'élimination globale du principe actif par l'apport d'une quantité bio disponible équivalente, produite par une dose d'entretien, et ceci dès que les concentrations d'équilibre atteintes dans l'organisme correspondent à l'effet thérapeutique souhaité. Ceci suppose que la vitesse d'absorption du principe actif amené par la dose d'entretient reste constante pendant tout le processus de libération **[67].**Cette vue est évidement idéalisée, car nombreux sont les paramètres capables d'interférer sur l'absorption du principe actif tout au long du transit gastro-intestinal. Parmi ces paramètres, retenons notamment la vitesse de transit, la dégradation chimique ou métabolique dumédicament, les liaisons protéiques, la complexation (en particulier par les sels biliaires), le pH régissant la dissociation de la molécule, les variations des surfaces d'absorption, les réactions enzymatiques lors du transfert à travers la paroi intestinale (premier passage membranaire). Il suffirait que parmi ces paramètres, quelques conditions défavorables soient réunies, pour empêcher tout contrôle de l'absorption du médicament car, en

pratique, il est impossible de programmer une dissolution qui tienne compte d'autant de facteurs. La spécificité d'un site d'absorption peut constituer un autre obstacle à la réalisation de formes à libération prolongée.

C'est le cas pour la riboflavine dont l'absorption s'effectue spécifiquement dans les première sport ions de l'intestin grêle et qui ne présente aucun avantage à être incorporée à des formes à libération modifiée (c'est d'ailleurs le même problème avec les sels de fer) **[59].**

Un élément qui mérite d'être mis en exergue est le temps nécessaire à la forme pharmaceutique pour atteindre les sites intestinaux comme le colon où l'absorption devient généralement faible et donc incomplète. Durant ce laps de temps qui peut être estimé, en moyenne, entre 6 et 8 heures, la totalité du principe actif devrait être libérée. Ce temps moyen permet une estimation des valeurs minimales des vitesses de libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique. Les substances qui présentent elles-mêmes une constante d'absorption intestinale faible doivent être évitées dans ce type de forme puisqu'une libération prolongée limiterait encore leur biodisponibilité **[61,65].**

II.5.2.4 Métabolisme

Il existe deux situations dans lesquelles le métabolisme pourrait restreindre le champ d'application des formes à libération modifiée.

La première est celle où la substance active est capable de jouer le rôle d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique lors d'administration chronique, si bien qu'il serait impossible de maintenir les concentrations dans l'organisme à un niveau constant sauf par un ajustement de la dose (cas de la carbamazépine **[71].**

La seconde situation est créée par la possibilité de saturation d'un processus hépatique qui rendrait la biodisponibilité de la substance dépendante de la dose administrée. En cas de libération lente de la substance active, la saturation du processus pourrait n'être jamais atteinte, de telle sorte que la molécule serait entièrement métabolisée et qu'une diminution de biodisponibilité en résulterait. Ce cas a été observé avec des formes à libération lente d'alprenolol **[72].**

II.5.2.5 Distribution

La distribution du principe actif dans l'organisme, sa fixation éventuelle au niveau tissulaire ou sur les protéines plasmatiques, l'intensité de ses liaisons, conditionnent sa vitesse d'élimination et par conséquent sa durée d'action.

Lorsque le devenir du médicament dans l'organisme s'intègre dans un modèle pharmaceutique à un compartiment, le milieu tissulaire est en équilibre immédiat avec le milieu plasmatique :

Les vitesses d'apparition et d'élimination du principe actif aux deux niveaux coïncident. Dans ce cas, la distribution du principe actif peut être schématiquement représentée par son volume de distribution (Vd) :

V d = Dose/Concentration plasmatique (équation*)

Paramètre dont la signification est plus d'ordre mathématique que physiologique. Il n'est pas Rare, en effet, de calculer des volumes de distribution aberrants par rapport au volume corporel car en fonction de l'équation*, le volume de distribution correspond au volume de sang/liquide qu'il faut pour expliquer les concentrations observées en fonction de la dose administrée.

Dans d'autres cas, l'équilibre entre les concentrations plasmatiques et tissulaires n'est atteint que lentement : c'est le cas des substances s'intégrant dans un modèle à deux compartiments ou plus **[60**, **66**, **73].**

II.5.2.6 Durée d'action

Le temps de demi-vie biologique du principe actif est évidemment le premier critère à envisager avant le développement d'une forme à libération prolongée. En effet, les substances qui présentent un temps de demi-vie élevé ont peu d'intérêt à être incorporées à de telles formes (orales ou parentérales) puisque une forme conventionnelle permettra d'obtenir la durée de l'activité thérapeutique requise **[74].**

Ce sont les principes actifs dont les temps de demi-vie sont inférieurs à 6 heures qui constituent les candidats idéaux pour la formulation de formes à libération modifiée, car le rapport de dose initiale et de dose d'entretien qu'ils exigent reste favorable à leur mise en forme, même s'ils se prescrivent à doses relativement élevées.

Par exemple, dans le cas d'une substance présentant un temps de demi-vie de 4 heures et se prescrivant à la dose de 325 mg, la dose totale de médicament que contiendrait une forme sera de 1g pour obtenir un effet continu sur 12 heures **[70**].

II.5.2.7 Effets secondaires et index thérapeutique

De l'énumération des avantages des formes à libération modifiée, il est apparu clairement que la réduction des effets secondaires au niveau systémique comme au niveau local constitue une des applications les plus intéressantes

Cet avantage sera spécialement apprécié avec les substances qui présentent un index thérapeutique faible : théophylline, quinidine, propranolol, sels de lithium. **[68].**

Le ralentissement de la vitesse d'absorption, contrôlé par la vitesse de libération et de dissolution du principe actif, permet d'atténuer l'effet de pic observé au niveau des concentrations plasmatiques, effet souvent lié à l'apparition des effets secondaires. Cet effet sera bénéfique aussi bien dans le cas de principes actifs à administration ponctuelle **(figure.II.3)** qu'avec des principes actifs qui nécessitent des prises répétées pour atteindre dans le sang une concentration minimale thérapeutique **(figure.II.3).** Dans ce dernier cas, la libération contrôlée du principe actif permet de réduire l'amplitude de l'effet « pics et vallées » (appelé aussi l'indice de fluctuation) et de réduire ainsi l'incidence d'effets secondaires **[74].**

Les paramètres qui viennent d'être discutés indiquent clairement qu'une connaissance préalable et précise des caractéristiques physico-chimiques et biologiques du principe actif est une condition indispensable à la décision de développer une nouvelle forme à action prolongée.

D'autre part, le devenir du médicament dans l'organisme est soumis aux influences de tant de paramètres, qu'il peut paraître improbable, à partir d'une forme administrée par voie extravasculaire ou même intravasculaire, d'atteindre un contrôle rigoureux des concentrations en principe actif au niveau de l'organe cible. Ces multiples influences expliquent d'ailleurs la variabilité souvent élevée entre les différents sujets dans les courbes de concentrations plasmatiques (variabilité interindividuelle). Néanmoins, bien étudiées, ces formes ont le motd'approcher, à défaut d'atteindre, un profil thérapeutique idéalisé et de contribuer grandement à l'efficacité du traitement et au confort du malade **[70** ; **75].**

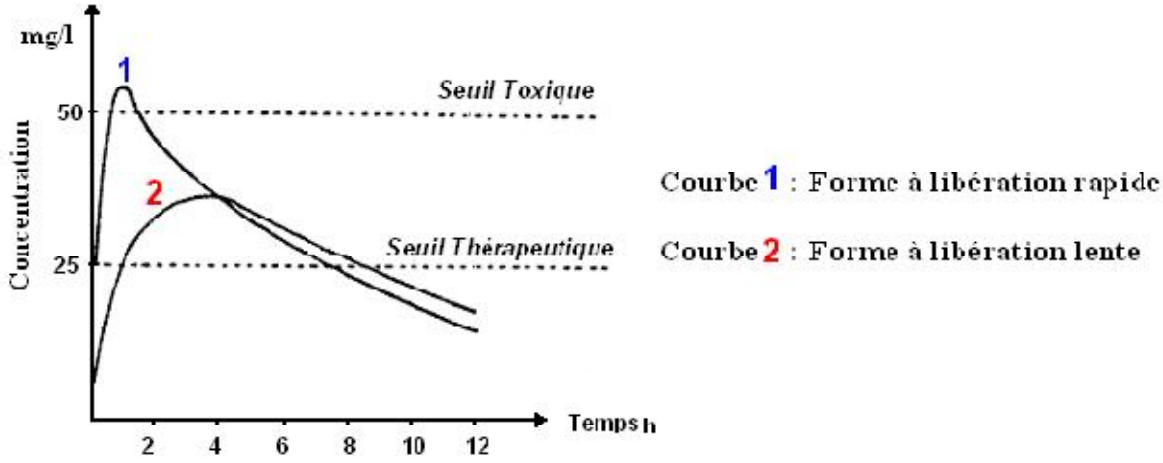


Figure.II.3. Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à Libiration lente.

II.6 Les formes à libération modifiée

Elles font partie des systèmes de délivrance des médicaments **(SDM)** qui englobent toute Forme ou dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme de la substance pharmacologiquement active **[76].**

Toutes ces formes sont rendues possibles grâce aux progrès réalisés dans la granulation et à la disponibilité d'une gamme de polymères ayant différentes propriétés physico-chimiques **[67].**

II.6.1 Les formes à libération accélérée

Quand on souhaite une action aussi rapide que possible par exemple pour les antalgiques, les comprimés à libération accélérée, bien que d'aspect classique, doivent être dissous ou dispersés dans de l'eau avant administration ou en présence de salive. Ils présentent donc, en complément des avantages des comprimés conventionnels, une biodisponibilité comparable à celle des formes liquides. La première solution est venue des comprimés effervescents dans les années soixante **[77].**

II.6. 1.1 Les lyophilisats oraux

Ce sont des comprimés caractérisés par une masse compacte ou granuleuse lyophile, de structure généralement poreuse obtenus par sublimation de l'eau après congélation de préparations aqueuses, liquides ou pâteuses, qui contiennent un ou plusieurs principes actifs.

De formulation et d'obtention délicate, ils se dissolvent ou se dispersent très rapidement au contact de l'eau. De plus, ils peuvent être utilisés par voie sublinguale (contact immédiat avec la salive sans apport d'eau extérieur). C'est un procédé français des années 80 ; on les nomme « lyocs » **[77**, **78].**

II.6.1.2 Les comprimés

II.6.1.2.1. Les comprimés solubles

Comprimés non enrobés ou comprimés pelliculés destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence de substances auxiliaire ajoutées lors de la fabrication de comprimé [**79**].

II.6.1.2.2. Les comprimés dispersibles

Comprimés destinés à être dispersés dans l'eau avant administration en donnant une dispersion homogène. L'essai de désagrégation se fait dans l'eau à **15-25** C^0 en moins de 3 minutes.

Les particules dispersées doivent être assez fines pour passer à travers un tamis de maille maximale de710 μm **[78].**

II.6.1.2.3. L es comprimés orodispersibles

Ce sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés (Imodium®, Motilium Dafalgan®). Leur formulation basée sur l'introduction de « superdésintégrants »_ $dérivés amylacé, cellulosique ou de PVP réticulés) qui accélèrent la dissolution ou la dispersion du principe actif par éclatement du comprimé lors de son contact avec l'eau ou avec la salive **[77].**

II.6.2 Les forme à libération différée (les comprimés gastrorésistants)

Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à l'action du suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc gastrique (Videx®:protection contre une dégradation du principe actif à pH acide, Salazopyrin®: protection de l'estomacen cas d'intolérance ou traitement au long cours (arthrite rhumatoïde)) [**78**].

On distingue ceux qui sont obtenus en recouvrant des comprimés d'un revêtement gastrorésistant (comprimés entériques) et ceux qui sont réalisés par compression de granulés (ou particules) ayant déjà subi un enrobage gastro résistant. Les premiers doivent

répondre à l'essai de désagrégation et les seconds doivent subir un essai approprié pour démontrer que la libération du ou des principes actifs se fait dans des conditions satisfaisantes [**77**].

Les substances d'enrobages sont telles que le comprimé ne se délite que dans l'intestin. En général parce que le principe actif serait détruit sous l'action du suc gastrique. Elles doivent être insolubles dans le suc gastrique c'est-à-dire en milieu chlorhydrique mais se dissoudre en milieu neutre ou légèrement alcalin.

L'enrobage le plus classique est réalisé avec l'acétophtalate de cellulose.

Celui-ci est utilisé en solution (à 15% environ) dans l'acétone, l'alcool éthylique ou isopropylique ou encore l'acétate d'éthyle.

Il est de préférence appliqué sur le noyau partiellement enrobé de façon à ce que les angles soient déjà suffisamment arrondis, le film devant être régulier et de résistance uniforme sur toute sa surface. La solution d'acétophtalate de cellulose dans un solvant organique est en générale pulvérisée dans la turbine. Acoté de l'acétophtalate de cellulose on utilise actuellement de plus en plus le phtalate d'hypromellose et des résines méthacryliques, polymères comportant aussi des fonctions acides libres **[79].**

Pour les enrobages entériques la pharmacopée prescrit un essai de résistance en milieu acide. La technique est celle de l'essai de désagrégation mais l'eau est remplacée par une solution chlorhydrique 0,1N. Sauf exception, au bout de 2h à 3h, aucun des six comprimés ne doit présenter de signes de désagrégation. La solution acide est alors remplacée par une solution tampon aux phosphates à pH 6,8. Un disque est introduit dans chaque tube. Au bout de 60 min tous les comprimés doivent être désagrégés **[80].**

II.6.3 Les formes à libération prolongée (Les matrices)

Elles sont destinées à prolonger l'action de molécules à demi-vie courte ou à réduire un pic de concentration plasmatique important et précoce source d'effets indésirables. Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices **[77].**

« Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament ». La matrice comporte des canalicules où se trouve emprisonné le principe actif.

La libération du principe actif hors de la matrice se déroule en trois phases :

- Pénétration des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice,
- Dissolution du principe actif par les liquides digestifs,

- Diffusion de la solution de principe actif de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux [**79].**

- Selon la nature du support et le mécanisme de libération, on distingue

II.6.3.1 Les matrices inertes

Elles sont composées de supports indéformables qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles **[80].**

Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse **(figure.II.4)** (squelette insoluble) et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques.

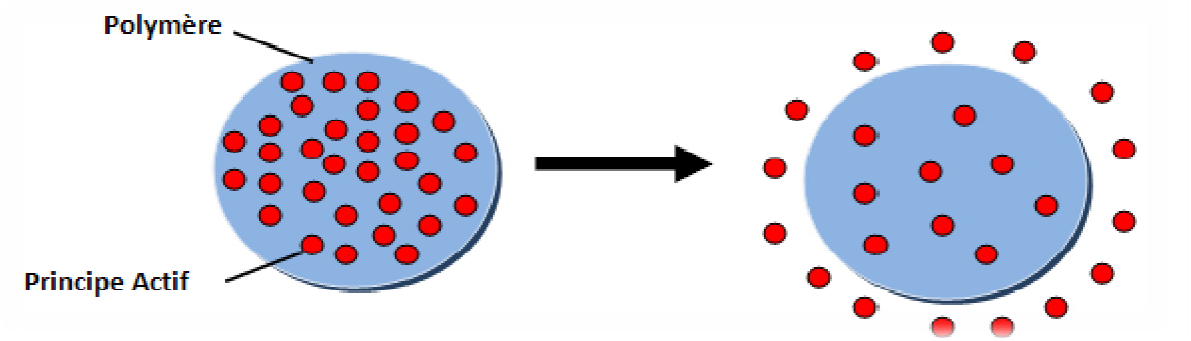


Figure.II.4 . Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte

En fonction de la nature de l'excipient, on distingue**:**

• Les matrices minérales: composées d'un excipient minéral.

• Les matrices plastiques: composées d'un polymère thermoplastique **[77].**

II.5.3.2 Les matrices hydrophiles

Elles ont la propriété de gonfler après hydratation par les liquides digestifs. L'excipient utilisé est un polymère hydrophile qui au contact de l'eau gonfle et forme une barrière gélifiée **(figure. II.5)** qui s'oppose à la libération rapide du principe actif **[77,78, 81]**

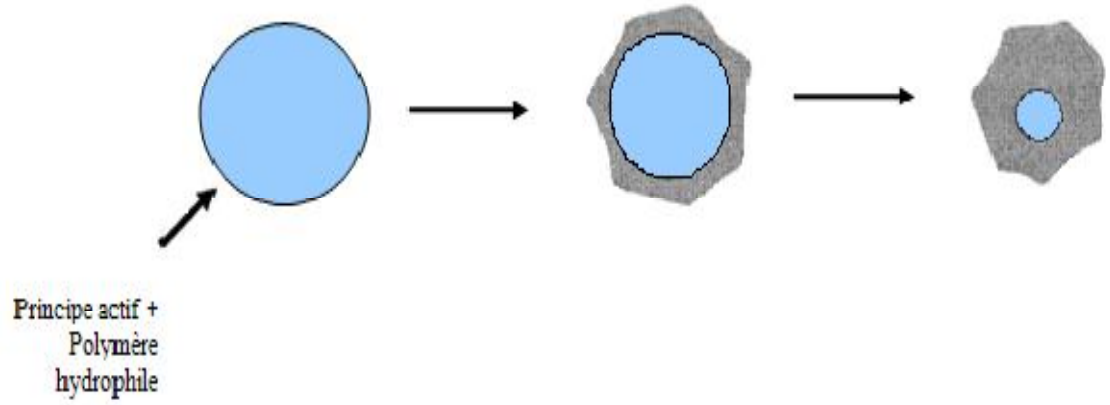


Figure.II.5. Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile

II.5.3.3 Les matrices érodables

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastrointestinal sous l'action des enzymes sou de pH. On distingue :

• Les matrices lipidiques ou hydrophobes: constituées de corps gras (glycérides, acides ,alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.

• Les matrices polymériques : composées par un polymère de solubilité pH dépendante (acétophtalate de cellulose, phtalate de l'hydroxypropylméthylcellulose, sels minéraux insolubles polyvinylpyrrolidone, acétate de vinyle).

La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice.

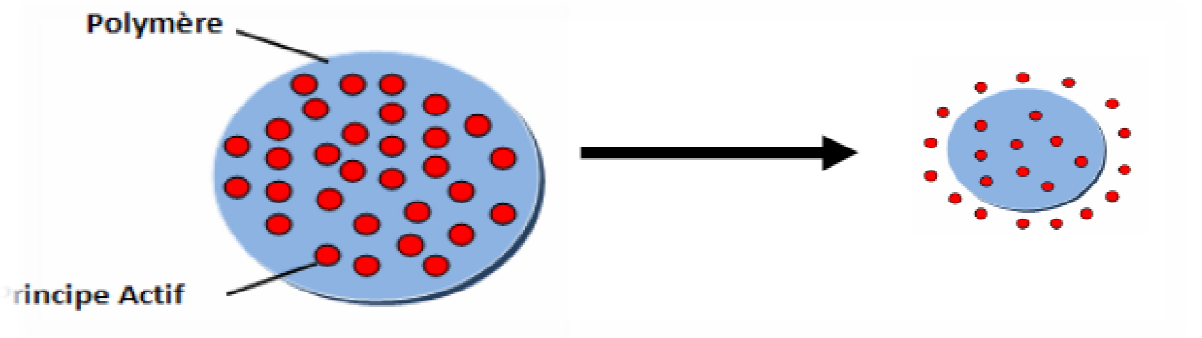


Figure.II.6. Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable

Les classes thérapeutiques concernées sont les antihypertenseurs,

Les anti-inflammatoires

Les antiasthmatique, les analgésiques. Ces matrices contiennent une dose unique de principe actif **[77 ,81]**

II.6.4 Les formes à libération contrôlée

II.6.4.1 Systèmes à libération contrôlée par diffusion

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi lessystèmes à libération contrôlée **[82].** Le principe actif migre de l'intérieur vers la surface de la forme galénique puis dans le fluide environnant de l'hôte [**83**]. En général, ces systèmes s'appliquent à des molécules de petite taille et ne sont pas biodégradables [**84**]

II.6.4.1.1 Le système réservoir (à membrane)

Le principe actif compacté est situé au centre du système (noyau), entouré d'une membrane polymérique perméable **(Figure.II.6) [84,85].** La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse [**82**]. L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif [**86].**

Ces systèmes ont le grand avantage d'approcher une cinétique de libération d'ordre zéro (transport de type cas II), où la vitesse de diffusion est constante **[82].** Ceci s'applique notamment à un système réservoir saturé en principe actif afin d'obtenir un équilibre en gradient de concentration entre les interfaces interne et externe de la membrane pendant une certaine période **[82,87].**Par contre, ce système n'est généralement pas biodégradable, nécessitant une seconde chirurgie pour son retrait. Les membranes ne fonctionnent généralement pas pour la libération à long terme de grandes molécules. De plus, ce système est souvent plus onéreux à concevoir queles autres. Enfin, en cas de perte de contrôle comme par exemple une fuite du système par rupture de membrane la situation peut devenir grave parce que toute la quantité de principe actif est subitement libérée dans l'hôte, phénomène communément appelé « dose dumping » [**84**,**85].**L'application médicale la plus connue du système réservoir, est Norplant® de Wyeth-Ayerst. Il s'agit d'un implant flexible de six tubes de silicone (diamètre : 2.4 mm; longueur:34mm), contenant chacun 36mg de levonorgestrel, qui, après administration intradermique dans l'avant-bras chez la femme, permet une contraception pour une période de 5 – 6 ans [**84,86].**D'autres systèmes réservoir avec une membrane d'acétate d'éthylène vinyle, ont

été mis au point, notamment par Alza Corporation, comme Ocusert® (pilocarpine) pour application locale dans le

Cul-de-sac conjonctif de la paupière inférieure dans le traitement du glaucome (durée d'activité : 1 semaine) ou comme Progestasert® ;(Progestérone) administré par voie utérine comme progestatif (durée d'activité : 1 an) **[82,83].** Mais finalement, pour des raisons de risque de « dose dumping », le système réservoir est devenu un choix moins populaire dans le domaine de la libération contrôlé **[84].**

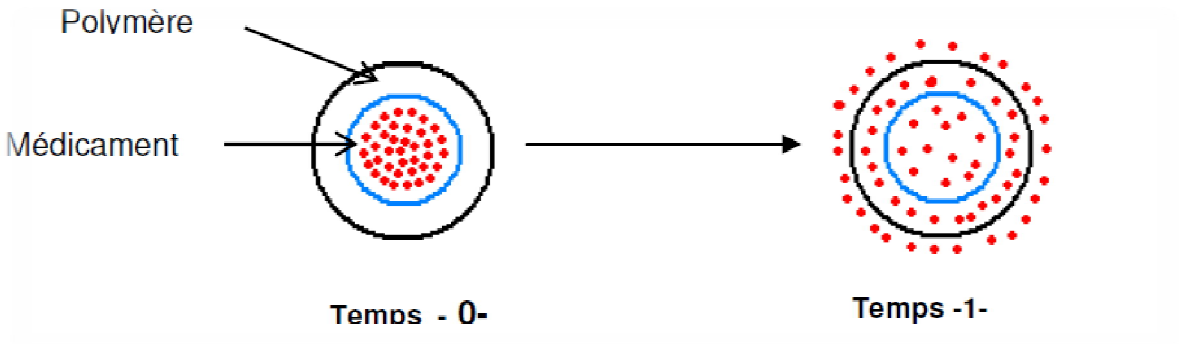


Figure.II. 7. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par. diffusion avec le système réservoir.

II.6.4.1.2 Le système matriciel (monolithique)

Le principe actif est distribué de manière uniforme à travers la masse du polymère solide **(Figure.8).** Comme pour le système réservoir, la diffusion du principe actif à travers le polymère est le facteur limitant **[83,85 ,88].**

Cette distribution uniforme du principe actif par rapport au polymère est simple de conception, rendant ainsi ce système peu onéreux à fabriquer **[82].**

Par contre, la cinétique de libération obtenue n'est pas d'ordre zéro.

Elle est caractéristique d'un mécanisme de dissolution – diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps. Plus la concentration initiale de principe actif est élevée, plus sa libération est grande **[84,88].** En fait, la quantité de principe actif libérée est proportionnelle à la racine carré du temps, qui correspond à un transport de type Fickien (cas I). La diminution de la vitesse de libération du principe actif en fonction du temps s'explique de la façon suivante **[82,83].**

Au début, c'est le principe actif proche de la surface qui est libéré avec une courte distance à parcourir pour sortir. Ensuite, c'est le principe actif en profondeur qui prend

plus de temps pour sortir à cause d'un plus long trajet tortueux à accomplir à travers la matrice polymère.

Pour approcher la cinétique d'ordre zéro avec un système matriciel, il faut compenser la distance croissante de diffusion à travers la matrice, par une surface croissante de libération du principe actif [**82**, **85**].

Le système matriciel n'étant pas biodégradable, son utilisation est limitée en médecine humaine par la réticence des patients à subir une seconde chirurgie, même mineure, pour le retrait. Par contre, ce système peu onéreux connaît un succès dans l'utilisation de la libération contrôlée d'hormones chez les animaux de production, chez qui il n'est nullement nécessaire de retirer l'implant. Compudose® d'Eli Lilly est un exemple de système matriciel cylindrique à base de silicone contenant de l'oestradiol, autour d'un noyau de polymère inerte. Après implantation sous-cutanée au niveau de l'oreille, ce système prolonge la libération d'oestradiol pendant environ 3 mois par rapport à un implant obtenu par simple compression de l'hormone. Il en découle une amélioration du taux de croissance et de l'efficacité alimentaire chez les bovins de boucherie **[84,86].**

Une autre application médicale de ces systèmes non dégradables, très répandue en médecine vétérinaire, est le contrôle du cycle de reproduction chez les animaux de production avec la synchronisation de l'oestrus. Jusqu'à maintenant, les deux types de systèmes utilisés sont à base de silicone ou de polyuréthane contenant un progestagène **[89].**

On retrouve d'une part les dispositifs vaginaux (éponge, spirale) comme Syncro-Mate (polyuréthane et acétate de fluorogestone), et d'autre part les implants auriculaires comme Hydron®(silicone et acétate de fluorogestone).

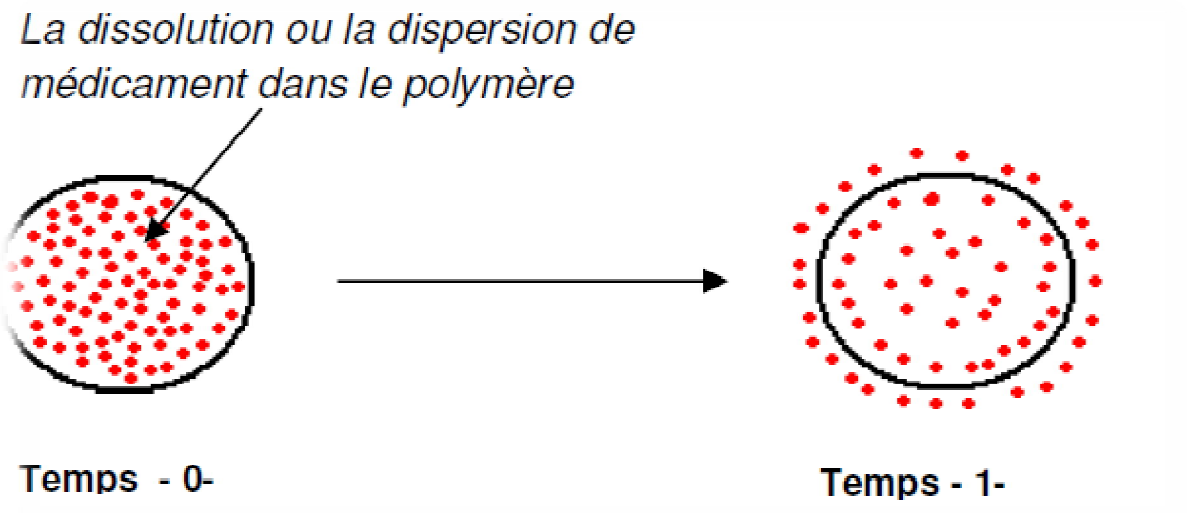


Figure.II.8. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par le Système matriciel.

II.6. 4.2 Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique

II.6.4.2.1 Le système biodégradable

Tout comme dans le système matriciel, le principe actif est idéalement distribué de façon uniforme au sein du polymère. Cependant, le polymère disparaît avec le temps par le phénomène de dégradation – érosion **(Figure. II.9)** et le principe actif est libéré.

La dégradation peut s'effectuer selon trois mécanismes principaux qui sont le plus souvent combinés ensemble **[82,85, 90,91].**

- Polymères hydrosolubles insolubilisés par des réticulations dégradables (Exemple : polysaccharides). Ce mécanisme est très utile pour un principe actif peu hydrosoluble ou macromoléculaire.
- Polymères non hydrosolubles solubilisés par hydrolyse, ionisation ou protonation des groupements fonctionnels greffés sur les chaînes macromoléculaires. Ce mécanisme est principalement utilisé dans les formes orales et topiques.
- Polymères non hydrosolubles solubilisés par clivage des chaînes macromoléculaires en petites molécules hydrosolubles (exemples : PLGA, PCL, POE). Ce mécanisme est le plus utile pour l'implantation.

Un système biodégradable a l'avantage majeur d'éviter une seconde chirurgie dispositifs vaginaux (éponge, spirale) comme Syncro-Mate (polyuréthane et acétate de Tout comme dans le système matriciel, le principe actif est idéalement distribué de façon uniforme au

sein du polymère. Cependant, le polymère disparaît avec le temps par le phénomène de dégradation – érosion (Figure 8) et le principe actif est libéré. La dégradation peut s'effectuer selon trois mécanismes principaux qui sont le plus souvent combinés ensemble **[82,85, 90, 91].**

- Polymères hydrosolubles insolubilisés par des réticulations dégradables

Il faut éviter que la dégradation du polymère altère la libération contrôlée. Les polymères biodégradables sont généralement hydrophiles avec une dégradation – érosion de masse additionnelle à celle de surface et de surcroît, le principe actif est libéré par diffusion **[85, 86,90].**

Pour obtenir une cinétique d'ordre zéro, il faut que la libération du principe actife, se fasse uniquement par érosion de surface, avec un implant dont la géométrie permet de conserver cette surface constante dans le temps **[82, 84,85].** La tablette très mince ou la sphère avec un noyau inerte enrobé de principe actif sont deux solutions pour remédier au changement de surface de libération à cause l'érosion. Les POE ont un avenir très prometteur dans ce domaine parce qu'ils sont hydrophobes et s'approchent donc de la situation idéale d'une cinétique d'ordre zéro grâce à une libération du principe actif exclusivement par érosion de surface **[89,92, 93].**

Un système biodégradable peut aussi être de type réservoir. Il est biodégradable par pur aspect pratique (pas de seconde chirurgie pour le retrait), et il fonctionne suivant un mécanisme de diffusion.

De type réservoir ou de type matriciel, la dégradation du matériau doit être suffisamment lente pour laisser le mécanisme de diffusion agir jusqu'à épuisement du principe actif **[84,85].**

Les systèmes biodégradables ont un intérêt particulier dans le traitement du cancer parce que des concentrations élevées de principe actif toxique sont nécessaires localement **[84,85].**Unimplant PLGA (diamètre : 1mm ; longueur : 3 – 6 mm) contenant un agoniste de LHRH, a été commercialisé sous le nom de Zoladex® par Astra Zeneca pour le traitement du cancer de la prostate **[83,90].** Le traitement de la douleur notamment dans le cas du cancer et de l'arthrite, est devenu une autre application biomédicale intéressante pour les systèmes biodégradables **[82].**En médecine vétérinaire, des microsphères PLA contenant de la progestérone et del'oestradiol ont été développées sous forme de produit injectable par voie intramusculaire (Luta mate Plus) pour une libération de 12 – 14 jours dans le but de contrôler l'ovulation chez la jument **[89].**

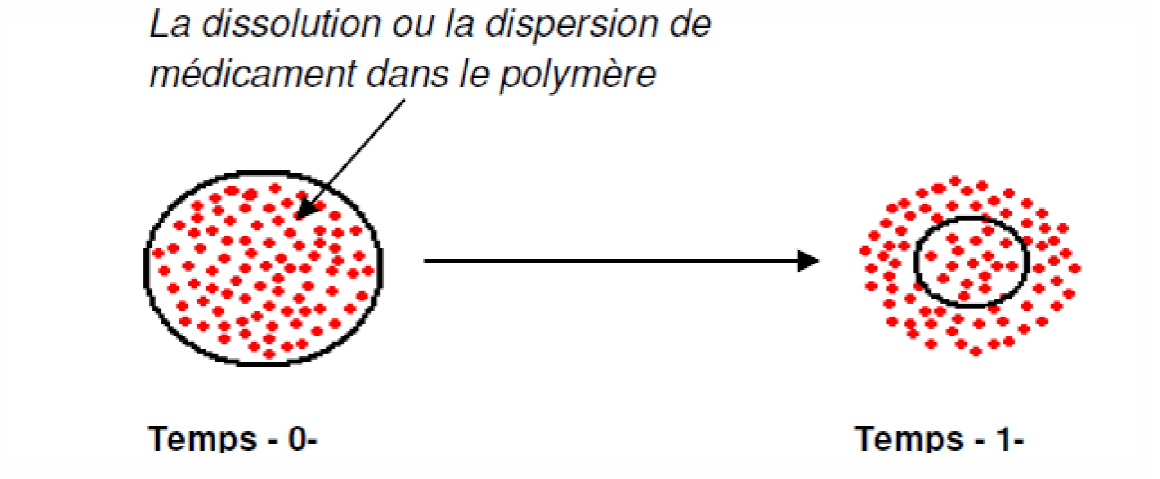


Figure.II.10. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par. Réaction chimique avec le système biodégradable

II.6.4.2.2 Le système à chaînes polymères greffées

Le principe actif est greffé à la chaîne polymère par liaison chimique, pour en être libéré par clivage hydrolytique ou enzymatique **(Figure.II.11).** Les chaînes polymères solubles sont plus utilisées dans les formes de ciblage de cellules, alors que les insolubles le sont dans les formes à libération contrôlée à long terme. La chaîne polymère peut être biodégradable ou non **[82].**

Dans ce cas, on peut attribuer le terme de pro-médicament au principe actif fixé qui devient actif lorsqu'il est libéré du polymère **[94].**

L'atout majeur d'un système à chaînes polymères greffées est sa capacité d'accepter une charge élevée en principe actif **(80%)** quand la solubilité de ce dernier le permet. Cette Caractéristique est intéressante avec un polymère coûteux dont la proportion est habituellement de **70–90%** dans les autres types de systèmes [**82**].

Le risque d'un tel système est une réaction d'hypersensibilité parce que le principe actif couplé à la chaîne polymère peut être perçu comme une haptène, alors que ni le polymère, ni le principe actif seul ne causent de complications **[82**].

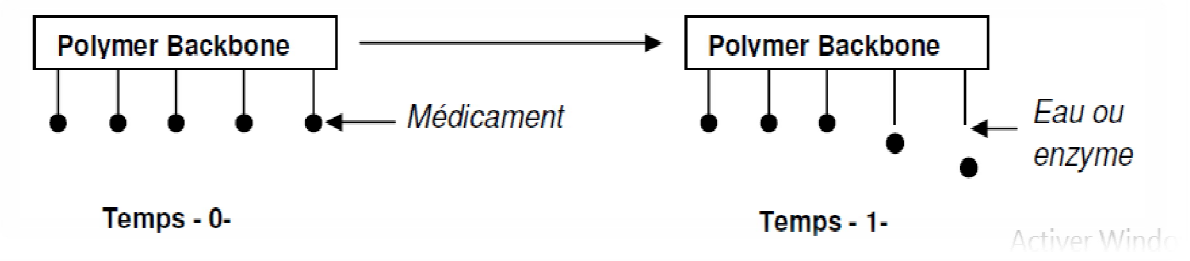


Figure.II.11. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif Par réaction chimique avec le système à chaînes polymères Greffées.

II.6.4.3 Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant

L'exposition de ces systèmes à un solvant, déclenche la libération du principe actif **[88].**

II.6.4.3.1 Le système à gonflement

Le principe actif est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. Avec l'entrée du solvant, le polymère solide à l'état vitreux, gonfle. La température de transition vitreuse diminuant, le polymère passe à l'état caoutchouteux pour ressembler à un gel. Il se crée ainsi un front de séparation gel – solide qui progresse vers le centre du système **(Figure.II.12-a).** Avec la relaxation macromoléculaire associée à la transition à l'état caoutchouteux, le principe actif est alors capable de diffuser vers l'extérieur **[82,95].**

Le système à gonflement est particulièrement intéressant pour la libération de protéines parce qu'il est le seul type à laisser diffuser ces molécules de masse molaire élevée, grâce aux canaux de fluide présents dans la matrice à l'état de gel **[90].** Le système à gonflement typique est l'hydrogel, polymère trèshydrophile, qui absorbe le solvant en grande quantité.

Methocel® (dérivé de cellulose) de Dow Chemical ou Eudragit® (polymère acrylique) de Röhm Pharma **[83,84]** sont des exemples d'hydrogels.

La diffusion du principe actif dans la phase caoutchouteuse est généralement de type fickien lorsque le système a atteint son équilibre de gonflement (gonflement limité).

Cependant, si cet équilibre n'est pas atteint (gonflement continu), la diffusion est de type anormal, voire même de type cas II (cinétique d'ordre zéro) quand le front de séparation avance à une vitesse constante **[82].** Quel que soit le type de diffusion, la vitesse de libération du principe actif est proportionnelle à celle de la pénétration du solvant dans la

matrice polymère **[84,85].** À la différence des systèmes de libération contrôlée par diffusion, le système à gonflement a l'avantage de donner un type de libération indépendant des propriétés du principe actif. Il n'est pas nécessaire ainsi, d'établir une nouvelle formulation pour un principe actif ayant des propriétés différentes **[82].** Le système à gonflement peut tout de même être considéré comme un système matriciel particulier **[87].**

Comme variante en infiltrant le polymère, le solvant peut provoquer, sous l'action de la pression osmotique, l'ouverture de pores par où s'échappe le principe actif **(Figure.II.12-b) [88**].

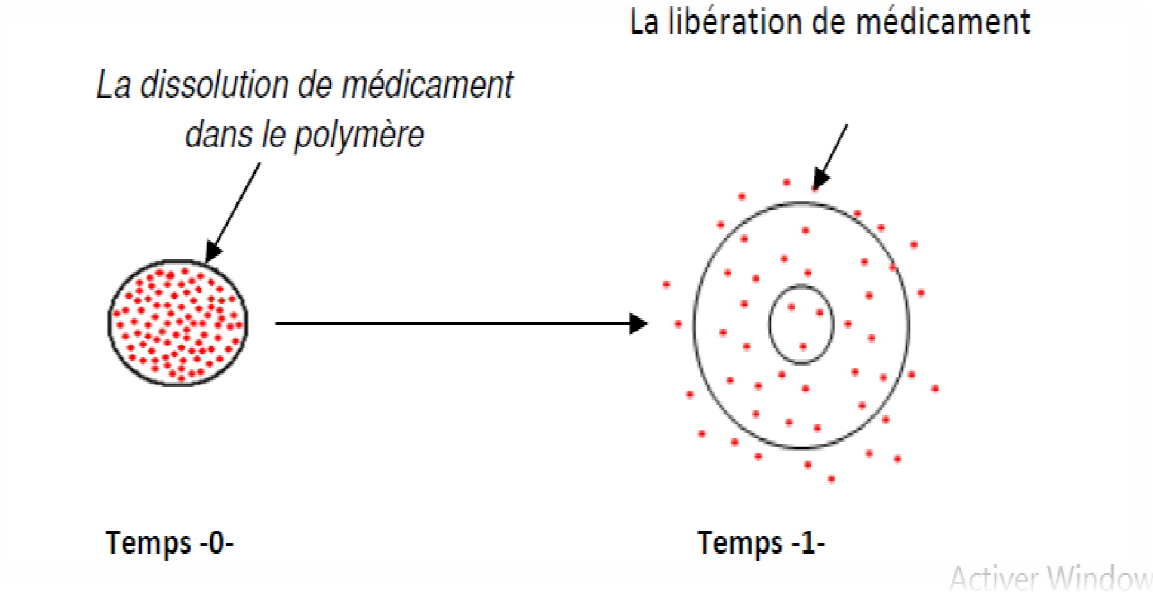


Figure.II.12-a. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement **(a).**

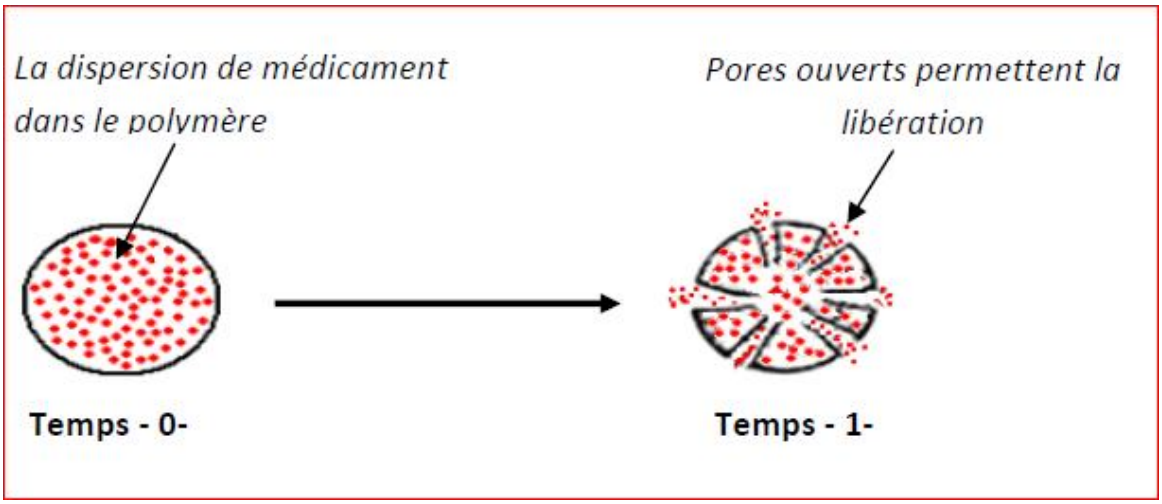


Figure.II.12-b. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif Par activation par le solvant avec le système à gonflement (**b**).

II.6.4.3.2 Le système à pression osmotique (pompe osmotique)

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif **[96].**

Développée par Alza Corporation, la pompe osmotique est un système réservoir avec une membrane d'une part semi-perméable qui ne laisse que rentrer le solvant et d'autre part dotée d'un micro-orifice par lequel est expulsé le principe actif dissous **(Figure.II.13)** [**84,96].**

La pompe osmotique peut être considérée comme un cas particulier de système réservoir [**87].**

Ce système permet une libération constante du principe actif avec une cinétique d'ordre zéro (type cas II) jusqu'à la fin de la libération **[84**, **85**, **86].** Les facteurs qui déterminent la vitesse de libération avec une pompe osmotique sont la solubilité du principe actif, la pression osmotique de la formulation dans le réservoir, l'orifice de sortie et les propriétés de la membrane semi-perméable .L'eau pénètre dans la pompe à une vitesse bien déterminée qui dépendessentiellement de la perméabilité de la membrane et de la pression osmotique dans le réservoir **[96].**

Il se forme alors une solution saturée de principe actif qui est libérée à une vitesse contrôlée en partie par la taille de l'orifice. Environ 60 à 80 % de la quantité totale du principe actif est libéré à une vitesse constante. En effet, dans la plupart des cas, une période de 30 à 60 minutes est observée avant d'atteindre une cinétique de libération

d'ordre zéro. Cette période correspond au temps nécessaire pour l'hydratation de la pompe osmotique **[96].** La pompe osmotique a aussi l'avantage d'éviter l'effet de décharge initiale, observé avec les autres systèmes **[84]** et elle fonctionne notamment avec des molécules moyennement hydrosolubles.

Telle que décrite précédemment, cette technologie a été commercialisée par Alza Corporation pour une utilisation par voie orale sous l'appellation OROS® (Alza Corporation).

La première pompe osmotique orale a été développée il y a 25 ans et depuis, de nombreuses variantes ont été mises au point ultérieurement pour répondre à la demande dans le domaine de la libération contrôlée. Par exemple, OROS® Push-Pull System a été développé pour la libération de molécules fortement ou faiblement hydrosolubles.

Un implant basé sous le principe de la pompe osmotique a aussi été mis au point par Alza Corporation sous le nom commercial de DUROS® pour permettre une libération continue et constante sur une durée d'un mois à un an. Cette pompe osmotique miniature est constituée d'un cylindre creux en titane pour protéger l'agent thérapeutique préalablement placé dans un compartiment. Après implantation, l'eau des tissus pénètre par une extrémité à travers une membrane semi-perméable dans une chambre osmotique qui se met à gonfler pour pousser un petit piston en direction du compartiment contenant le principe actif. Ce dernier sort à travers un orifice à l'autre extrémité du cylindre, sous la pression du piston. La longueur du cylindre dépend des besoins thérapeutiques selon la quantité d'agent et la durée d'action nécessaires. Une première application approuvée de cette technologie est l'implant Viadur, commercialisé récemment aux États Unis par Bayer.

Après implantation sous-cutanée dans l'avant-bras chez l'Homme, Viadur (longueur : 44 mm diamètre : 4 mm) permet la libération systémique d'un peptide (leuprolide) sur une période d'unan pour le traitement palliatif du cancer avancé de la prostate. La technologie DUROS® est encore en cours de développement pour le contrôle de la douleur (arthrite, cancer) avec dusufentanil (libération systémique sur 3 mois) et de l'hydromorphone (libération localisée à lamoelle épinière). La technologie de la mini-pompe osmotique implantable a aussi été développée pour usage vétérinaire. Ce système peut être implanté en région sous-cutanée ou intra-péritonéalechez différentes espèces animales permettant la libération d'un agent incluant peptides et protéines sur une période d'un jour à un an **[96].**

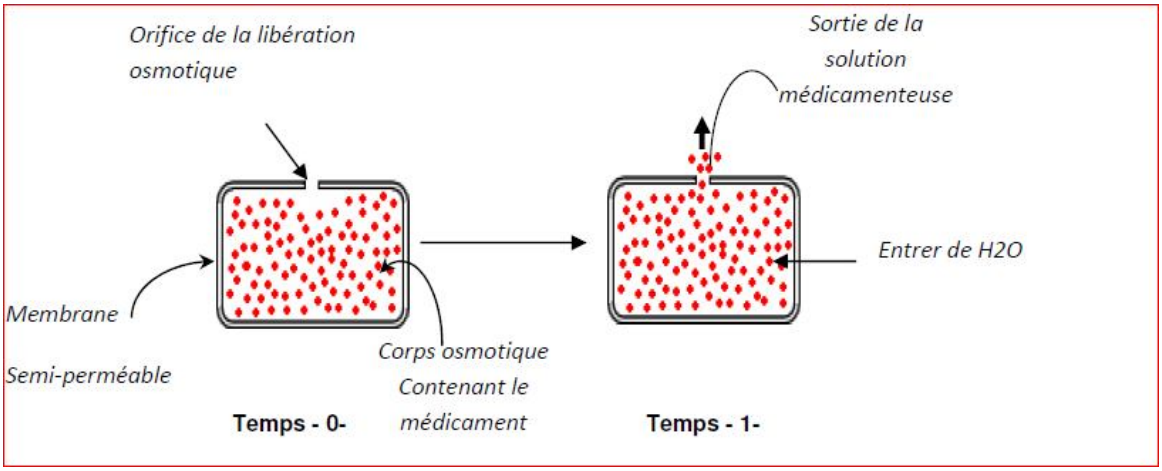


Figure.II.13. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec la pompe osmotique.

II.6.5 Les forme à libération ciblée (Colonique)

L'intestin grêle est le site principal pour l'absorption du médicament mais on peut avoir intérêt à provoquer cette absorption au niveau du colon, parce que: Au niveau du colon, l'activité protéolytique est réduite, cela épargne les principes actifs qui y sont sensibles, le traitement topique des carcinomes et des maladies inflammatoires de l'intestin nécessite une grande concentration de principe actif à ce niveau là. On y arrive de deux manières:

1. En utilisant des enrobages à dissolution pH dépendante (acétophtalate de cellulose, Eudragit L).

2. En utilisant des enrobages à dissolution dépendante du temps (pompe osmotique) Les

- Avantage thérapeutique: maintien d'un niveau plasmatique stable du principe actif pendant une période prolongée;
- Réduction des effets secondaires et amélioration de la tolérance (pas de pics de concentration aigus) ;
- Confort et compliance du patient (diminution de la fréquence des prises) ;
- Réduction du coût des soins médicaux **[97].**

Néanmoins, on ne peut éviter des variabilités interindividuelles importantes en raison de la variabilité du transit gastro-intestinal selon les individus (âge, sexe, pathologie, ...) ou de l'alimentation.

D'où l'idée de trouver des formes résidant plus longtemps dans l'estomac bien sûr lorsque le principe actif n'est pas dégradé en milieu acide ou qu'il n'est pas susceptible de provoquer une irritation gastrique **[98].**

II.6.6 Les systèmes à résidence gastrique prolongée

Ces systèmes font grandement améliorer la pharmacothérapie de l'estomac par la libération locale de médicaments, conduisant à des concentrations élevées en médicaments (carbonate de calcium : anti-acide) à la muqueuse gastrique (l'éradication d'Helicobacter pylori dans le tissu sous-muqueux de l'estomac), permettant de traiter les ulcères de l'estomac et du duodénum, la gastrite et oesophagite et de réduire le risque de cancer gastrique **[98].**

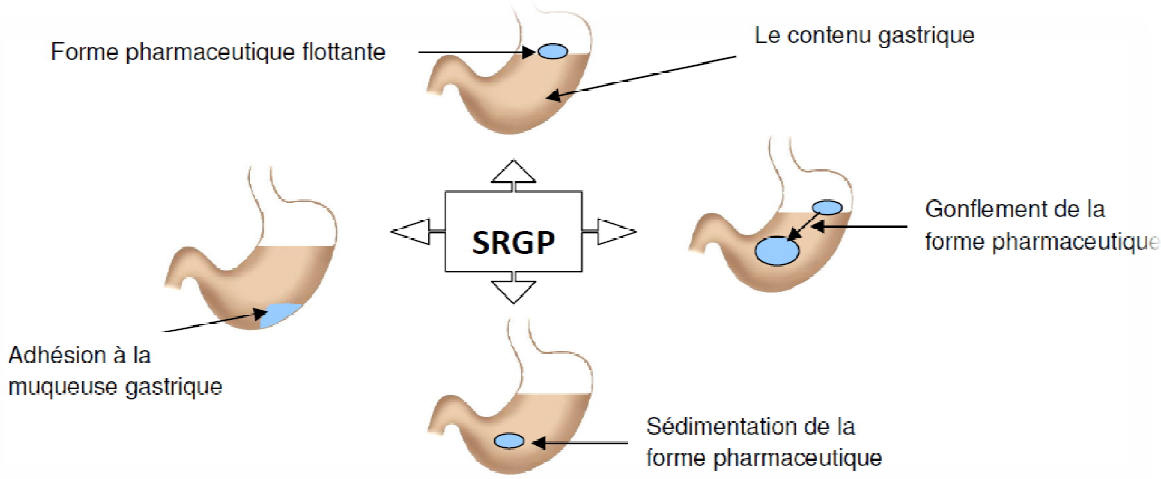


Figure.II.14. Classification des systèmes à résidence gastrique prolongée **[33].**

II.6. 6.1 Les formes pharmaceutiques flottantes

Les systèmes flottants (polycarbonate, Eudragit S®, acetate de cellulose, alginate de calcium, agar…) ont une densité apparente inférieure à la densité du fluides gastriques (-1,004 $g.cm^{-3}$) et ainsi rester soutenue dans l'estomac sans affecter le taux de vidange gastrique pendant une période prolongée de temps. Bien que le système est flottant sur le contenu de l'estomac **(voir fig.II.14),** le médicament est libéré lentement à la vitesse voulue du système. Après la libération de médicament, le système résiduel est vidé de l'estomac. Il en résulte une augmentation de tonneaux de jauge brute et un meilleur contrôle des fluctuations de la concentration plasmatique du médicament **[80].**

II.6. 6.2 Les systèmes à densité élevée (> 1,4)

La sédimentation a été utilisée comme un mécanisme de rétention pour les pellets quisont suffisamment petits pour être conservés dans les crêtes ou les plis du corps gastrique près de la région du pylore, qui est la partie de l'organe avec la position la plus basse en position debout **(voir fig.II.14).** Les granules denses (environ 3g.cm-3) qui ont pris au piège dans les replis, ont également la tendance à résister aux mouvements péristaltiques de la paroi gastrique. Avec les pellets, le temps de transit gastro-intestinal peut être prolongé d'une moyenne de 5,8 à 25 heures, en fonction de la densité. Les excipients couramment

Utilisés pour augmenter la densité des matériaux jusqu'à 1.5-2.4 g.cm-3 sont : le sulfate de baryum, oxyde de zinc, dioxyde de titane, poudre de fer, etc. **[77,97].**

II.6.6.3 Les systèmes gonflants

Formes pharmaceutiques solides gonflant au contact des fluides digestifs jusqu'à atteindre une taille supérieure au diamètre d'ouverture du pylore (**voir fig.II.14**). L'augmentation de la taille peut résulter:

- Du gonflement d'hydrogels, formulés sous forme de matrices;
- Du gonflement d'agents osmotiques (sucres) ou hydrocolloïdes inclus dans un

Système réservoir enrobé par un polymère perméable et élastique.

II. 6.4 Les systèmes bioadhésifs

Formes pharmaceutiques collées à la surface de la muqueuse digestive par l'intermédiaire du mucus **(voir fig.II.14**). Toutes ces formes font encore l'objet de nombreuses études et essais pour des résultats peu convaincants **[77,80 ,97].**

II.9 Conclusion

Parmi les différentes voies des médicaments, la voie orale est la plus utilisée. Mais elle Présente certains inconvénients qui limitent son utilisation :

• Sensibilité de la muqueuse gastrique à certains principes actifs.

• Dégradation de certains principes actifs par les sucs digestifs.

• Conditions de prises parfois très contraignantes, surtout pour les molécules à demivie brève et à marge thérapeutique étroite.

Pour remédier à ces problèmes, les galénistes ont pu mettre au point des formes Pharmaceutiques particulières dites « formes à libération modifiée ».

D’autres formes libèrent le principe actif par fractions et de manière échelonnée dans le temps. Ils’agit des comprimés biphasiques, comprimés multicouche et chronules où sont juxtaposés des centaines de micro granules.

Pour obtenir une libération continue, d’autres systèmes sont utilisés. Ce sont essentiellement les systèmes matriciels.

Certaines formes très récentes ont été développées pour améliorer les performances de leursprécédentes.

Ce sont les systèmes osmotiques, les systèmes hydrodynamiques, les systèmes bioadhésifs et les systèmes flottants.

Les formes orales à libération modifiée, ont permis d’éviter les problèmes d’irritation de la muqueuse et de dégradation de certains principes actifs. Elles ont également permis d’améliorer La voie orale n’offre que peu de possibilités en matière de prolongation de la durée d’action.

Les profils de libération et par conséquent les profils plasmatiques, tout en diminuant le nombre de prises. Ce qui augmente le confort du patient et améliore son observance au traitement. Une Mais avec la facilité et les différents avantages qu’elle présente, elle restera voie de choix même dans le futur.

Chapitre III :

Etude exprimental

III.1 Introduction

La partie expérimentale a été réalisée au niveau du laboratoire contrôle qualité de la filiale ANTIBIOTICAL-Saïda de Médéa

Dans le contexte ou sanscrit notre travail nous avons tenté d'atteindre un objectif, qui consiste à contrôler les qualités pharmaco techniques et cinétiques de la forme encapsulée de deux différents antibiotiques : l'oxacilline sodique et l'amoxicilline.

III.2 Présentation des principes actifs

III.2.1 Définition de PA oxacilline

L'oxacilline est un ATB bactéricide de la famille des Bêtalactamines, du groupe des pénicillines M semi-synthétiques résistantes à la pénicillinase

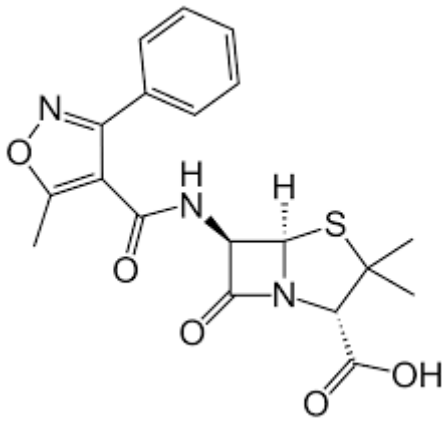


Figure III.1 Structure chimique de l'oxacilline

III.2.2 Propriétés chimique d'oxacilline

La formule chimique, la masse molaire et le pKa de l'oxacilline sont présentés dans le tableau III.2.

Tableau III.1 : propriétés chimique d'oxacilline

Propriétés chimiques	
Formule brute	C_{19} H_{21} N3 O_5S (isomère)
Masse molaire	403.452g/mol

III.2.3 Définition de l'amoxicilline

L'amoxicilline est un antibiotique du groupe des amino-pénicillines, de la famille des béta-lactamines. Son moded'action antibiotique passe par le blocage de la synthèse des parois bactériennes. Certaines bactéries sécrètent des enzymes, les béta-lactamases, qui inactivent l'action de l'amoxicilline. Cette action peut être restaurée par l'association de l'amoxicilline à un inhibiteur des bétalactamases, l'acide clavulanique, qui annule l'action de ces enzymes.

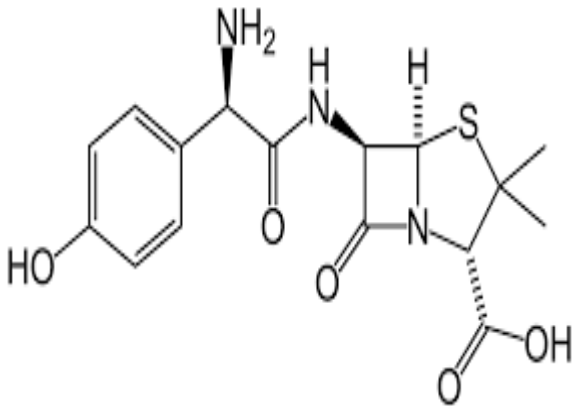


Figure III.2 Structure chimique de l'amoxicilline

III.2.4 Propriétés chimique et physique d'amoxicilline

La formule chimique, sa masse molaire et le pKa de l'amoxicilline sont présentés dans le **tableau III.2.**

Tableau III.2 : Propriétés chimique et physique d'amoxicilline

Propriétés chimique		**Propriétés physique**	
Formule brute	$C_{16}\ H_{19}\ N_3\ O\ _5S$	T fusion	$194C^0$
Masse molaire	365.404 g/mol	Solubilité	3430 mg l^{-1} eau à25 C^0
pK_a	2.8	Pesions de vapeur saturent	$4.69.10^{-17}$ mm Hg à 25 C^0

III.2.5 Matériels et produits

III.2.5.1 Matériels

Toutes les manipulations ont été réalisées en utilisant des équipements résumés dans les tableaux **III.3** et **III.4**.

Tableau III.3 : L'agrège utilisé pour les tests d'Amoxicilline et oxacilline.

Matériels	**Marques**
Balance	KERAS220-4N (d=0.1) mg
Spectrophotomètre UV-VIS	Perkin Elmer
Dissolu test	Storax AT.7ID-NR : 16887
Appareil de désagrégation	
Agitateur magnétique	
Fioles jaugées de 20 ml et 100ml	20 ml et 100ml
Éprouvette de 1000 ml	1000 ml
Pipette jaugée de 5 ml, 4mlet 20ml	5ml, 4 ml et 20 ml
Pipette graduée de 5 ml	5 ml

III.2.5.2 Produits utilisés

Tableau III.4 : Produits utilisés

Nomes	**Formule chimique**	**Rôle**
Amoxicilline	C_{16} H_{19} N_3 O $_5$S	PA
Oxacilline	C_{19} H_{21} N3 O_5S	PA
Hydroxyde de sodium	NaOH	Solution 0.1N
Acide chloridrique	HCL	Solution Aqueuse 1N
Iode	I_2	
L'amidon		Indicateur coloré
Thiosulfate de sodium	SO_3	Dosage 0.01N

III.3 Présentation des méthodes de test et de contrôle

Des techniques d'analyse sont exploités pour contrôler la conformité des formes gélules de l'oxacilline sodique et de l'amoxicilline y compris la variation de poids (remplissage) la détermination du titre et le test de dissolution ; délitement et d'agrégation. D'autre part l'étude de la cinétique de libération du principe actif a été réalisée par la technique spectroscopique UV-VISIBLE. Les résultats des tests effectués sur les substances à examiner ont été en parallèle évalués pour voir s'ils répondent aux limites d'acceptation.

III.3.1 Test de variation de poids

Le test consiste à mesurer le poids de vingt gélules avant et après leur vidange de la poudre contenant le PA. Puis calculer le poids moyen selon les formules données prochainement.

III.3.2Méthode de dosage iodométrique

La méthode suivante décrit le dosage de la plupart des substances antibiotiques pénicilliniques pharmacopées et leurs formes de dosage pourles quelles le titrage iodométrique et applicable.

III.3.2.1 Définition de l'iodométrie

L'idométrique est une méthode indirecte de dosage d'oxydoréduction (assiappeléen retour).

III.3.2.2 Principe d'iodométrie

Le couple redox mis en jeu est I_2/I^- en présence d'un oxydant les ions incolores sont oxydés en I_2 de couleur brune.

$$2I^- \longrightarrow I_2+2è \quad \text{……(III.1)}$$

L'iode étant très peu soluble il faut impertive veut lui le ajouter un excès de I- qui forme un équilibre avec I_2 Pour I_3 très soluble

$$I^-+2I \longrightarrow I_3 \quad \text{……..(III.2)}$$

L'iode librée est ensuite dosée par du thiosulfate

$$2S_2O_3^- \longrightarrow S_4O_3^{+2} \quad \text{.....…….. (III.3)}$$

Le bilan de la réaction est

$$I_2 \longrightarrow 2I^- \quad \text{……..…… (III.4)}$$

$2SO_3^{-2}$ ⟶ $2I^-$ distiller……..…… (III.5)

Procéder à l'analyse par la méthode iodométrique

$2SO_3^{-2}$ ⟶ $S_4O_6^{-2}+2e$……..…….. (III.6)

$I_2+2S_2O_3^{-2}$ ⟶ $2I^-+S_4O_6^{-2}$……... (III.7)

Est alors aisé de remonter à la concentration de l'oxydant initial. La zone de virage (passage du jaune claire dus à$\mathbf{I_2}$ à l'incolore) est mise en évidence grâce à l'ajout de quelque gouttes (3 à 4) d'empois d'amidon qui prend un teint bleuté ou également utilises du thiodene qui passe du jaune pâle à l'incolore.

III.3.2.3 Définition des produites et préparation

III. 3.2.3.1 L'iode

L'iode est un oligo-élément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. L'iode permet à notre corps de fabriquer puis d'utiliser les hormones thyroïdiennes qui assurent le bon développement de notre organisme. L'iode joue un rôle majeur dans la croissance du fœtus mais aussi à l'adolescence et, chez la femme, à la ménopause. Un manque d'iode se traduit par la fatigue, la dépression et la prise de poids. On le trouve dans le poisson, les produits laitiers et les légumes verts.

III.3.2.3.2 L'acide chlorhydrique (Hcl)

Acide chlorhydrique ou solution aqueuse de Chlorure d'hydrogène est un acide fort de formule chimique Hcl. Son apparence est incolore. Il est utilisé comme réactif chimique

III.3.2.3.3 Préparation thiosulfate

Thiosulfate (autrefois dit hyposulfite) est un ion qui a pour formule $\mathbf{S_2O_3^{2-}}$. Pour le faire intervenir, le composé habituel est le thiosulfate de sodium. Autrefois produit par exemple en France sous le nom d'hyposulfite par Rhodia sur son site Rhodia opération SAS (Nord), il a été utilisé pour la fixation des épreuves photographiques par Victor Plumier au XIX^e siècle, comme antidote à certains biocides, ou à certaines armes chimiques telles que le chlore utilisé lors de la Première Guerre mondiale.

L'atome de soufre central est au nombre d'oxydation +5 et celui de l'atome périphérique est au nombre -1. Le nombre d'oxydation des trois atomes d'oxygène est -2**.[99]**

On remarque que 5 -1 + 3*(-2) est bien égal à -2.

On dit que l'ion thiosulfate se dismute car il apparaît dans deux couples différents en tant que réducteur dans un couple et oxydant dans l'autre couple.

$S_2O_3^{2-}$ (aq) / S (s) et SO_2 (aq) / $S_2O_3^{2-}$(aq)

$S_2O_3^{2-}$ (aq) + 2 H^+ (aq) = S (s) + SO_2 (aq) + H_2O (l)

La réaction de dis mutation de l'ion thiosulfate en milieu acide est une transformation lente. La solution devient peu à peu opaque.

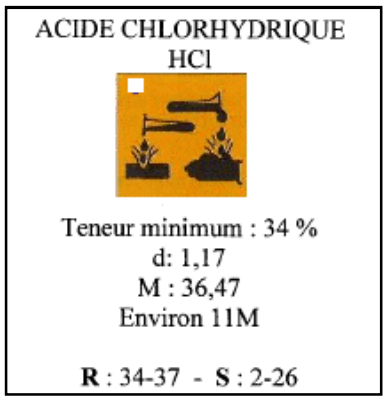
Le thiosulfate peut être oxydé, par exemple par le diode pour former l'ion tétra thionate ($S_4O_6^{2-}$)[1].

III.3.2.3.4 Préparation d'une solution d'acide chlorhydrique(Hcl) par dilution d'une solution commerciale

On désire préparer une solution molaire d'acide chlorhydrique à partir d'une solution commerciale à **34 % en masse**.

Une solution molaire est une solution de concentration molaire C = 1 mol/L

Quel volume V_0 de la solution mère doit-on prélever pour préparer 100 ml de solution molaire?



Il faut au préalable déterminer la concentration c_0 de la solution mère.

La densité de la solution commerciale est : **d = 1,17**.

1 litre de solution commerciale a une masse de 1,17 kg.

34 % en masse d'acide chlorhydrique pour un flacon de 1,17 kg.

La masse m_F d'acide chlorhydrique contenue dans le flacon est : $m_F = 0{,}34\ 1170 = 397{,}8$ g

La masse molaire M_{Hcl} de l'acide chlorhydrique est : $M_{Hcl} = M_H + M_{Cl}$

M_{Hcl}= 36,47 mol/L

Le nombre de mole n' contenu dans le flacon est :

$n_F = \frac{m'}{M_{HCL}}$ $n_F = \frac{397,8}{36,47}$ $n_F \approx 10,91$ mol

La concentration c_0 de la solution mère est donc : $c_0 = 10,91$ mol.L^{-1}

Le volume V = 100 mL d'acide chlorhydrique que l'on doit préparer contiendra un nombre de mole n tel que : $n = C \cdot V$ $n = 1 \times 0,1 = 0,1$ $n = 10^{-1}$ mol

Ce nombre de mole est apporté par un volume V_0 de la solution mère tel que :

$V_0 = \frac{n}{c_0}$ $V_0 = \frac{10^{-1}}{10,91}$ $V_0 \approx 9,17\ 10^{-3}$ L

III.3.3 Préparation du standard

- Dissoudre dans le solvant spécifié dans le tableau du solvant et des concentrations finales ; une Quantité du standard de référence USP spécifiée dans la monographie individuelle et précisément pesé diluer quantitativement avec le même solvant afin d'obtenir une solution de concentration connue approximativede celle spécifiée dans le tableau **III.5**
- Pipeter 2 ml de cette solution dans chaque une des deux fioles coniques munies de bouchons de 125 ml

III.3.2 Préparation de l'échantillon

- Dissoudre dans le solvant spécifié dans le tableau des solvants et des concentrations finales une quantité exactement pesée de la substance à examiner et diluer quantitativement avec le même solvant afin d'obtenir une solution à concentration final proche de celle indiquée dans le tableau
- Pipeter 2 ml de cette solution de chaque une des deux fioles conique de 125 ml menée de bouchon

III.3.3 Procédure du dosage iodométrique

III.3.3.1 Inactivation et titrage

- Ajouter aux 2 ml de la préparation de standard de l'échantillon respectivement 2 ml d'hydroxyde de sodium 1 N agiter puis laisser reposer pendent 15 minutes.
- Àchaque fiole ajouter 2 ml d'acide chlorhydrique 1.2 N ajouter 10 ml d'iode 0.01 N Vs, vers la fin du titrage ajoutte d'iodure d'amidon pestille Ts et continuer jusqu'à disparition de la coloration bleu,

III.3.3.2 Calcul

Calculer en microrgamme (ou unités) l'équivalent (f) de chaque ml de thiosulfate de sodium 0.01N consommé par la préparation standard selon la formule suivante :

$$(2CP)(B-I)\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(III.8.)$$

C : concentration du standard de référence dans la préparation standard en mg/ml.

P : puissance du standard de référence en mg ou en unités par mg.

B : volume de thiosulfate de sodium 0.01N consommé dans l'inactivation et titrage

III.3.2 Test de Délitement (désagrégation)

C'est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules (gélule) à se désagréger dans un temps prescrit dans un milie liquide.

III.3.3 Test de Dissolution

C'est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant ; il est destiné à déterminer le taux de la libération du principe actif dans le produit pharmaceutique.

Formes solides qui peuvent subir les tests de dissolution sont: comprimés, capsules, gélules, poudres, granulés, ovules, suppositoires, pastilles.

III.3.3.1 Principe du test

- Déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes galéniques.
- Estimer la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.
- Garantir une qualité uniforme des formes solides.

III.3.3.2 Intérêt en pré-formulation

- Connaitre la solubilité du principe actif en développement ce qui aide à l'optimisation de la formule et du procédé de fabrication.
- En control de routine assurer la qualité et les performances des produits pharmaceutiques (reproductibilité inter lot)

- Étude d'équivalence in vitro : comparaison des profils de dissolution entre princeps et générique
- Étude pharmacocinétique : Identification et quantification du devenir du principe actif Équipements: Pour déterminer la vitesse de dissolution du principe actif des formes solides, nous proposons Dissolu mètre est de marque:



Figure.III.3. Appareil pour test dissolution.

III.3.4 Test de dosage de principe actif (détermination de point d'équivalence pour calcule le titre)

Au cours d'un dosage, l'objectif principal est de repérer l'équivalence. Il existe de nombreuses possibilités. L'équivalence peut être repérée par :

- un changement de couleur du milieu réactionnel ou d'un indicateur coloré que l'on a introduit dans le milieu réactionnel (variation dans le spectre d'absorption de la solution) ;
- une variation brusque du pH ;

Le point d'équivalence est à déterminer avec des mesures précises de grandeurs physiques directement liées à la composition de la solution. Lorsque ces données sont sous formes de graphiques, l'équivalence correspond à un point d'inflexion de la courbe (le second lorsque l'ion est dioritique, pour les ions triprotiques, il existe deux points

III.4 Application des tests pour les deux antibiotiques

III.4.1 Remplissage

Le poids individuel de 2 au plus des 20 gélules peut s'écarter du poids moyen plus de 7.5% ; mais le poids individuels d'aucune gélule ne doit s'écarter de plus de 15% du poids moyen.

III.4.1.1 Les formules de calcul

- **La formule de titre en mg/ gel**

Titre (mg/gel)= $\frac{T\% * Pm(mg)}{100}$ ……………………………………….**(III.9)**

- La formule de P_{moy}-.$P_{moy-max}$.$P_{moy-min}$

$P_{moy} = \frac{Pmoy1+pmoy2}{2}$ ……………………………………………………… **(III.10)**

- $P_{moy-max} = \frac{Pmoymax-pmoy}{pmoy}$ ………………………………………………….(**III.11**)

$P_{moy-min} = \frac{Pmoy\ min-pmoy}{pmoy}$ ……………………………………..**(III.12)**

III.4.1.2 Les calculs

Tous les calculs et les résultats des mesures de poids sont donnés dans le tableau **III.5**

Tableau III. 5 : Poids moyen des 20 gélules en gramme.

Amoxicilline	**Oxacilline**
Valeur de poids 1	Valeur de poids 1
0.5974g 0.5835g 0.5751g 0.5955g 0.6003g 0.5736g 0.5873g 0.5773g 0.5775g 0.5178g	0.5719g 0.6113g 0.5871g 0.5832g 0.6049g 0.6228g 0.550g 0.6067g 0.6054g 0.5723g
P_{moy1}=0.57853	P_{moy1}=0.59157g
Valeur de poids 2	Valeur de poids 2
0.5885 0.5896 0.5887 0.575 0.6067 0.5979 0.581 0.6039 0.5988 0.5886	0.5982 0.6097 0.6015 0.5742 0.5823 0.5798 0.6081 0.6206 0.6212 0.6115
P_{moy2}=0.59187	P_{moy2} ==0.53974

Dans le tableau ci-après **(tableau III.6)** on va présenter une petite comparaison entre les résultats de l'uniformité de masse et le titre entre les deux antibiotiques étudiés.

Tableau III.6 : La différence entre $_{Pmoy}$ et le titre l'amoxicilline et l'oxacilline sodique

La différence	Amoxicilline	Oxacilline
P_{moy}	585.2 mg/gel	565.655 mg/gel
Limite	limite(445.75à634.25)mg/gel	Limite (464.25à656.82)mg/gel
$P_{moy\ max}$	3.6739%	101.024 %
$P_{moy\ min}$	-11.51%	-27.49 %
Titre (mg/gel)	586.83856 mg/gel	465.93 mg/gel
Limite	Limite (450à600)mg/gel	Limite (450à600)mg/gel

III.4.2 Test de dissolution des gélules des antibiotiques

On rappelle que la méthode de dissolution consiste à révéler le taux de dissolution par spectrophotomètre UV –VIS.

III.4.2.1 Conditions opératoires

Milieu **:** l'eau distillée

Volume **:** 900ml.

Vitesse d'agitation **:** 100tr/min.

Température **:** 37±0.5c

Blanc : l'eau distillée

Longueur d'onde **:** 272 nm pour l'amoxicilline et 235nm pour l'oxacilline.

Type d'agitation : Basket.

Temps d'agitation : 45minutes.par l'oxacilline, et60 min par l'amoxicilline pour test de dissolution .

III.4.2.2 Préparation de la solution standard

- Peser 55 mg de standard de référence Amoxicilline trihydraté dans une fiole jaugée de 100ml.
- Peser 22 mg de standard de référence oxacilline trihydraté dans une fiole jaugée de 100ml.
- Dissoudre et compléter avec de l'eau distillée. Tous les produite amoxicilline et L'oxacilline

  Prélever de la solution précédente d'amoxicilline 5 ml dans une fiole de 20 ml et compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.
- Prélever de la solution précédente d'oxacilline 2 ml dans une fiole de 20 ml et compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.

III.4.2.3 Préparation de la solution échantillon

Le test et réalisé sur **6**gélules.

- Mettre une gélule pleine dans une basket et l'immerger dans le vase de dissolutest contenant 900 ml de l'eau distillée.
- Après 60 minutes avec l'amoxicilline et 45 min avec l'oxacilline d'gittation prélever du vase une quantité de la solution puis filtrer à l'aide d'un filtre wattman de 0.45 ùm .
- Prélever du filtrat 5ml dans une fiole de 20 ml et compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant. De l'amoxicilline
- Prélever du filtrat 2ml dans une fiole de 50 ml et compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.de l'oxacilline
- Lire les densités optiques de la solution finale du standard et échantillon dans le spectrophotomètre.

III.4.2.4 Formule du calcul

- **Formule de calcul Q% d'amoxicilline**

$$Q\% = \frac{DO(ech)}{DO(std)} * C(std) + \frac{900}{titrethéorique\left(\frac{mg}{gel}\right)} * \frac{20}{5} * puis(std) * 100 \text{.....} \textbf{(III.13)}$$

❖ **Formule de calcul Q% d'oxacilline**

$$Q\% = \frac{DO(ech)}{DO(std)} * C(std) + \frac{900}{titrethéorique\left(\frac{mg}{gel}\right)} * \frac{50}{2} * puis(std) * 100 \text{.....} \textbf{(III.14)}$$

DO(ech) : Densités optique de la substance à examiner.

DO (std) : Densités optique du standard de référence.

Puis (std) : Puissance d'Amoxicilline trihydratée mg/mg du standard de référence.

C std : Concentration du standard de référence en mg /ml.

Q% : Quantité libéré du principe actif dans le produit pharmaceutique.

III.4.2.5 Le calcul

Tableau III.7 : Résultat de dissolution de l'amoxicilline et de l'oxacilline

	Amoxicilline	Oxacilline
$DO_{standard}$	0.349 0.351	0.711 0.723
$DO_{échantillon}$	0.378 0.377 0.379 0.380 0.381 0.382	0.886 0.872 0.884 0.779 0.793 0.785
DO_{moystd}	0.350	0.717
DO_{moyech}	0.379	0.833
Q%	**92.048%**	**102.56%**

III.4.2.6 Interprétation

- Le temps t=60 min c'est le temps nécessaire pour libéré complètement le principe actif Amoxicilline
- Le temps t= 45min c'est le temps nécessaire pour libéré complètement le principe actif Oxacilline

L'oxacilline est libéré complètement dans un temps inférieur à celui nécessaire pour la libération complète de l'amoxicilline

III.4.3 Dosage des principes actifs : amoxicilline et oxacilline

III.4.3.1 Préparation de la solution standard

- Peser 100 mg d'amoxicilline trihydratée standard de référence dans une fiole jaugée de 100ml
- Peser 106 mg d'oxacilline sodique standard de référence dans une fiole jaugée de 100ml
- Dissoudre et compléter avec de l'eau distillée.
- Procéder à l'analyse par la méthode iodométrique.

III.4.3.2 Préparation de la solution échantillon

- Peser 120 mg de l'échantillon d'amoxicilline dans une fiole jaugée de 100 ml.
- Peser 125mg de l'échantillon d'oxacilline dans une fiole jaugée de 100 ml
- Dissoudre et compléter avec de l'eau distillée.

Les pesées des standards et des échantillons d'amoxicilline et d'oxacilline sont donnés dans le tableau **III.8**

Tableau III.8 : Les pesés des standards et des échantillons d'amoxicilline et d'oxacilline

	Amoxicilline	Oxacilline
Pesé standard	100.1mg	106.7mg
Pesé échantillon	120.3mg	125.3mg

III.4.3.3 La Méthode de dosage des principes actifs : amoxicilline et oxacilline

Tableau.9 la méthode de dosage de principe actif amoxicilline et oxacilline

Standard	Échantillon
4ml standard	4ml Échantillon
4ml NaOH	4ml NaOH
Ajoute 2 gouttes de phénolphtaléine	Ajoute 2 gouttes de phénolphtaléine
(indicateur coloré)	(indicateur coloré)
Après 15min	**Après 15 min**
Ajoute 20 ml de Hcl	Ajoute 4 ml de Hcl
Ajoute 20mlde iode	Ajoute 20mld'iode
Après 15 min	**Après 15 min**
On titre par le thiosulfate	On titre par thiosulfate
On ajoute quelque goutte de l'amidon	On ajoute quelque goutte de l'amidon

Inactif

Standard	Échantillon
4mlstandard	4 ml Échantillon
Après 15 min	**Après 15 min**
Ajoute 1 ml de Hcl	Ajoute 1ml Hcl
20 ml d'iode	20 ml d'iode
Après 15 min	**Après 15 min**
On ajoute quelque goute d'indicateur coloré	On ajoute quelque goutte d'indicateur coloré
On titre avec thiosulfate	On titre avec thiosulfate

Tableau III.10 La différence entre l'oxacilline et l'amoxicilline.

	Volume standard			Volume échantillon		
	Actif	Inactive	$\Delta Vstd$	Actif	Inactive	ΔVech
Amoxicilline	13.5ml	20.5ml	7ml	11.9ml	20.5ml	8.6
Oxacilline	13.2ml	20ml	6.8	12.2ml	19.6ml	7.4

III.4.3.4 Formule de calcul

- **La formule d'équation**

$$\boldsymbol{Eq = \frac{pesée(std)*puiss(std)*4}{\Delta v*100}} \text{.....(III.15)}$$

Puiss (std) : puissance du standard de référence exprimée en mg /mg.

De Pesée (std) : pesée du standard de référence exprimée en mg

Δv : La diffirence des volumes entre l'actif et l'inactif

- **La formule de titre**

$$\textbf{Titre(\%)} = \frac{\Delta V*100*100*Eq}{pesée(ech)*4} \text{.....(III.16)}$$

Pesée (ech) : pesée de l'chantillon exprimée en mg.

ΔV: Diffirence de volume entre l'actif et l'inactif.

Eq : l'équivalent de standard de référence en mg /ml.

Tableau III.11 : valeur de calcul **Eq** et le titre

	Amoxicilline	Oxacilline
Eq	0.48722388	0.55789036
Titre%	87.07%	82.37%
Limitez de titre	Limite (80.5-88.97)%	Limite (77.79-85.98)%

III.4.3.5 La différence entre oxacilline et amoxicilline

Les valeurs trouvées lors du dosage des deux antibiotiques sont présentées dans le tableau **III.12.**

Tableau III.12 Comparaison du dosage entre l'oxacilline et l'amoxicilline

La différence	Amoxicilline	Oxacilline
$\Delta VStd$	ΔV = 7 ml	ΔV = 6.8 ml
ΔVech	ΔV = 8.6ml	ΔV = 7.4ml
Eq	0.48722388	0.55789036
Titre%	**87.07%**	**82.37%**

-

- La différence de volume entre l'amoxicilline et l'oxacilline

Le volume nécessaire pour doser l'oxacilline (noté lors de point de changement de la couleur)$\Delta Vstd$ = 6.8 ml et $\Delta Vech$ = 7.4ml tandisque pour l'amoxicilline $\Delta Vstd$ = 7 ml Et $\Delta Vech$ = 8.6ml.

III.4.4 Test de délitement de l'amoxicilline et de l'oxacilline

III.4.4.1 Condition opératoires

Volume : 600 ml d'eau distillée.

Température : 37±2c.

Nombre de gélules à tester :6 gélules.

III.4.4.2 Méthode

- Introduire un volume indiqué de l'eau distillée dans le vase.
- Équilibrer le milieu de dissolution à 37±0.5°C et retirez le thermomètre.
- Introduire une gélule dans chacun des six tubes en verre.
- Placer chaque disque dans chacun des six tubes en verre.
- Mettre en marche l'appareil.
- Dès que les gélules sont complètement désagrégées stopper l'appareil et noter le temps du délitement.

III.4.4.3 Détermination des temps de délitements d'amoxicilline et d'oxacilline

Les résultats des tests effectués sur six échantillons de gélules est donné dans le tableau **III.13**.

Tableau III.13 : résultats du temps de délitement des gélules d'oxacilline et d'amoxicilline

Temps (min)	AMOXICILLINE	OXACILLINE
1	22min	15 min
2	22min	16 min
3	23min	17 min
4	20min	19 min
5	19min	15min
6	20min	14 min
T_{moy}	21 min	16 min

III.4.4.3 Résultat et interprétation

- Le temps **21min** c'est le temps nécessaire pour désagrégées complètement les gélules de l'amoxicilline.
- Le temps **16min** c'est le temps nécessaire pour désagrégées complètement les gélules de l'oxacilline
- Le temps amoxicilline > de temps délitement l'oxacilline

Cet essai est destiné à la détermination du temps de désintégration des comprimés dans un milieu liquide sous agitation, on peut conclure d'après les résultats que la désintégration est plus rapide chez les gélules d'oxacilline. Le temps de délitement est noté lorsqu'il n y a plus de résidu solide, c'est-à-dire lorsque le résidu n'est constitué que d'une masse molle, ne comportant pas d'agrégats palpables.

III.5 La cinétique de dissolution

III.5.1 La cinétique de dissolution de l'amoxicilline

Les résultats de la cinétique de dissolution de l'oxacilline sodique sont mentionnés dans le tableau **III.14**

Tableaux III.14 Résultats de la cinétique de dissolution de l'oxacilline sodique

T	0	10	15	20	30	35	40	45
Do1	0	0.511	0.608	0.703	0.722	0.772	0.773	0.793
Q_1	0	64.67	76.94	88.97	91.37	97.70	97.83	100.36
DO_2	0	0.514	0.607	0.733	0.772	0.773	0.798	0.792
Q_2	0	62.71	74.062	89.19	94.19	94.31	97.36	100.25
DO_3	0	0.508	0.514	0.607	0.704	0.780	0.790	0.791
Q_3	0	61.71	62.71	74.062	85.89	95.17	96.39	100.22
DO_4	0	0.509	0.608	0.703	0.722	0.772	76.94	0.793
Q_4	0	64.67	76.94	88.97	91.37	97.70	97.83	100.36
DO_5	0	0.509	0.607	0.705	0.733	0.772	0.773	0.793
Q_5	0	62.10	74.062	86.02	89.19	94.19	94.31	100.36
DO_6	0	0.514	0.611	0.705	0.733	0.770	0.798	0.892
Q_6	0	62.71	74.55	86.02	89.43	94.19	97.48	98.58

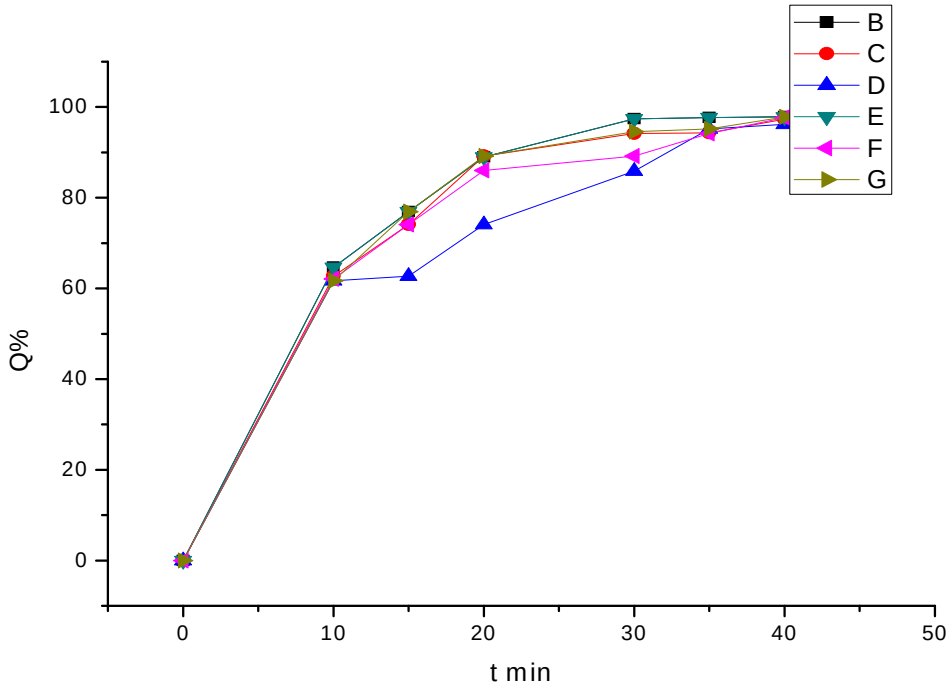


Figure.III.4. Profile de dissolution des gélules d'oxacilline sodique en fonction du temps.

III.5.2 La cinétique de dissolution de l'oxacilline sodique

Les résultats de la cinétique de dissolution de l'amoxicilline sont mentionnés dans le tableau

Tableau III.15 Résultats de la cinétique de dissolution de l'amoxicilline

T	0	10	20	30	40	50	60
O_1	0	0.196	0.311	0.342	0.350	0.357	0.379
Q_1	0	48.76	77.37	85.08	870.7	88.81	92.04
DO_2	0	0.195	0.311	0.344	0.353	0.356	0.383
Q_2	0	48.51	77.37	85.57	87.81	89.18	95.28
DO_3	0	0.194	0.309	0.352	0.355	0.360	0.380
Q_3	0	48.26	76.87	87.57	88.31	89.56	94.53
DO_4	0	0.199	0.312	0.352	0.355	0.366	0.381
Q_4	0	49.50	77.61	87.57	88.31	91.05	94.78
DO_5	0	0.199	0.312	0.352	0.355	0.366	0.381
Q_5	0	49.50	77.61	87.57	88.31	91.05	94.78
DO_6	0	0.199	0.313	0.352	0.355	0.358	0.380
Q_6	0	49.50	77.86	87.57	88.31	89.06	94.53

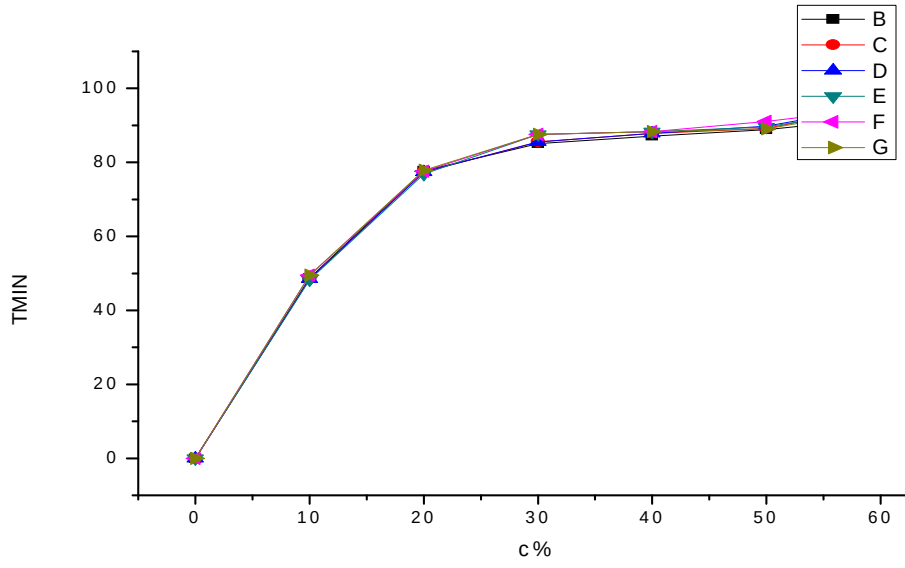


Fig.III.5. Profile de dissolution des gélules d'amoxicilline en fonction de temps

III.5.3 Interprétation

La comparaison des profils de dissolution de l'oxacilline à partir de la forme gélule par rapport à l'amoxicilline permet d'apprécier l'effet des différentes combinaisons différentes d'excipients, utilisés pour l'encapsulation, sur la vitesse de libération des deux antibiotiques.

Comme nous pouvons le constater en observant la Figure2-4, la libération de l'oxacilline s'est effectuée de façon assez rapide au cours du premier temps (de 0 à 20 min), puis elle s'est ralentit après 20 min de test et la libération totale est atteinte au bout de30 min avec 91% de PA dissout.

Pour l'amoxicilline nous avons constaté un même profile de libération est pratiquement une même cinétique. Ce résultat est attendu le fait qu'il s'agit de la forme encapsulée ou la libération du principe actif ne dépend que du délitement et de la dissolution de la gélule elle-même. Pour la différence concernant le temps globale de dissolution cela dépend principalement de la différence de solubilité des excipients utilisés dans la formulation des deux types de gélule

En effet, durant l'essai de dissolution, la gélule gonfle un peu et commence à se dégrader lentement.

La libération de l'amoxicilline est plus régulière (surtout de 10 à 60 min : 48.76 % à 92.42 %) par rapport à celle de l'oxacilline (de 10min à 45 min : 64,6 7% à 100.36 %).

Le profil de dissolution des deux principes actifs représente des profils de référence, quant à l'efficacité de l'effet antibiotique (concentrations antibiotiques et le temps légèrement prolongé dans le temps).

III.6 Détermination de l'ordre de la cinétique de libération

Deux hypothèse sont été démontrées dans la littérature : la première est que la cinétique est d'ordre zéro la deuxième dit qu'elle peut être d'ordre 1.

III.6.1 Vérification de la première hypothèse (vitesse d'ordre zéro)

D'après les graphes obtenus on note la présence des droites dans un intervalle restreint : 40à20min pour chaque échantillon

III.6.2 Vérification de la deuxième hypothèse (vitesse d'ordre 1)

Pour vérifier cette hypothèse on doit tracer ln Q en fonction du temps. La pente représente la constante de vitesse K_e.

Tableau III.16 : Résultats donnant les valeurs de Ln Q en fonction de temps

Temp	**10**	**15**	**20**	**30**	**35**	**40**	**45**
LnQ_1	4.169	4.343	4.488	4.514	4.581	4.583	4.608
LnQ_2	4.138	4.304	4.490	4.514	4.453	4.578	4.607
LnQ_3	4.122	4.138	4.309	4.453	4.555	4.568	4.607
LnQ_4	4.169	4.343	4.488	4.514	4.581	4.583	4.608
LnQ_5	4.128	4.304	4.454	4.490	4.545	4.546	4.608
LnQ_6	4.13	4.311	4.454	4.493	4.545	4.579	4.590

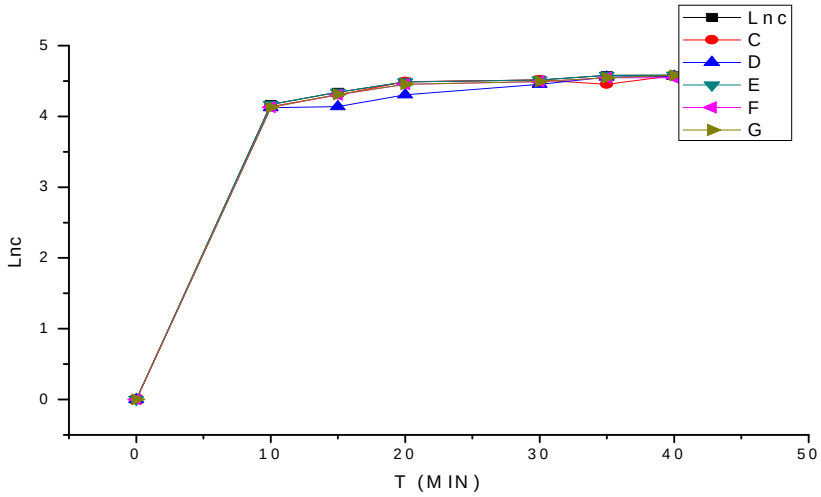


Figure .III.6.courbe donnant ln Q en fonction de temps pour lesgélules d'oxacilline

En calcule la tangente dans l'intervalle de temps 20 à40 minDans cette intervalle la linéarité est vérifier donc on estime qu'entre 20et 40 min la cinétique de libération de l'oxacilline sodique est d'ordre 1 avec une constante de vitesse de Ke

Ke = $\frac{4.583-4.488}{40-20}$=4.75*$10^{-3}$**……(III.16)**

Tableau III.17 Les valeur donnant ln Q en fonction de temps

T	10	20		40	50	60
$\mathbf{lnQ_1}$	3.886	4.348	4.443	4.466	4.486	4.522
$\mathbf{LnQ_2}$	3.881	4.348	4.449	4.475	4.490	4.556
$\mathbf{LnQ_3}$	3.872	4.342	4.472	4.480	4.494	4.548
$\mathbf{lnQ_4}$	3.901	4.351	4.472	4.480	4.510	4.551
$\mathbf{LnQ_5}$	3.901	4.351	4.472	4.480	4.510	4.551
$\mathbf{LnQ_6}$	3.901	4.354	4.472	4.480	4.489	4.548

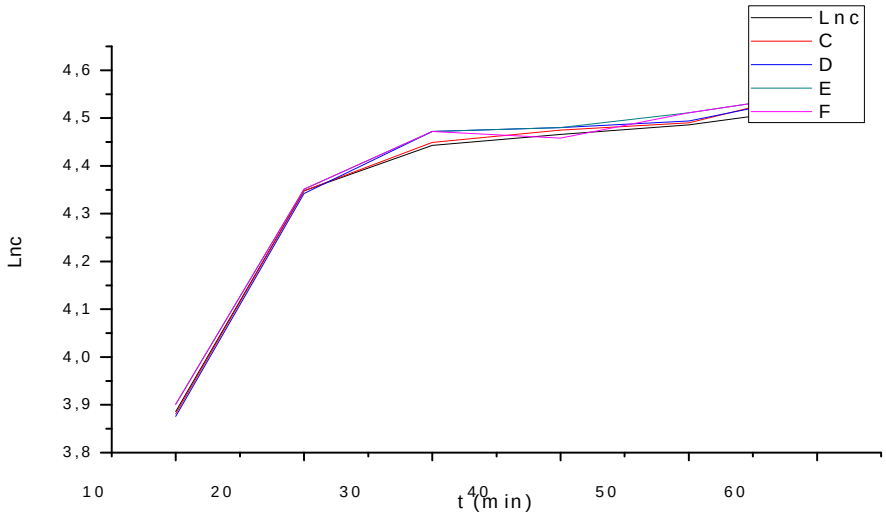


Figure.III.7.courbe donnant ln Q en fonction de temps pour les gélules D'amoxicilline

De la même manière on calcule la tangente dans l'intervalle de temps 20 à 40min

$$\boldsymbol{Tan} = \frac{\mathbf{4.486-4.443}}{\mathbf{40-20}} = \mathbf{2.15} * 10^{-3} \text{..... (III.17)}$$

Dans cette intervalle la linéarité est vérifier donc on estime qu'entre 20 et 40 min la cinétique de libération de l'amoxicilline sodique cette fois-ci est d'ordre 1 avec une constante de vitesse de ….

III.7 Conclusion

En conclusion, nous avons contrôlé avec succès deux formes pharmaceutiques capables de retenir le tout en assurant une libération prolongée d'antibiotiques, offrant ainsi d'excellentes formulation pour protéger ce type de médicaments qui souffrent de l'instabilité dans les

secrétions du tube digestif. De plus l'encapsulation présente une bonne structure physique en outre une bonne compression, un bon écoulement ainsi que des propriétés autolubrifiantes.

Les autres tests de conformité des gélules qui ont été étudié nous ont permis de comprendre les défis à affronter pour le développent de la forme encapsulée et de les comparer à ceux préconisés pour le contrôle des autres formes pharmaceutiques.

Conclusion générale

Conclusion générale

Cette étude a été effectuée en trois étapes:

- La première a été consacrée à un contrôle de la matière première ; les principes actifs d'oxacilline sodique et d'amoxicilline
- La deuxième consistait à effectuer des tests pharmaco techniques sur l'Oxacilline sodique et l'Amoxicilline
- et la troisième, permet d'étudier la cinétique de la libération des deux principes actifs.

D'après cette étude, nous avons constaté que les échantillons de gélules d'antibiotiques étudiés sont dispersés dans tout le solvant au bout de 45 à 60min, dont la dissolution de l'amoxicilline atteint **92.048%** et **102.56%** pour l'oxacilline sodique. On note que le solvant de dissolution utilisé dans ce test est l'eau distillée à un pH neutre.

La cinétique de libération est fortement influencée par la température, donc nous avons travaillé avec la valeur optimale de libération de 37°C,

Enfin, bien que cette étude nous a permis de contrôle des antibiotiques encapsulés (l'amoxicilline et l'oxacilline sodique) et de savoir les cinétiques de la libération de ces deux principes actifs, de plus, elle nous a permis d'appliquer plusieurs méthodes de contrôle des médicaments au sein de laboratoire de contrôle de qualité et inspection ou niveau de SAIDAL ce qui constitue un plus dans notre formation.

Référence et bibliographique

[1] (L'Ullmann et al., 1998). , MOHR K., ZIEGLER A**.,** , Atlas de poche de pharmacologie, Flammarion, Paris, P 265. United States Pharmacopeia 24 - NF 19, CD-ROM., 2001, version 4,2.

[2] . (Richard et Benoit, 2000**)**. Micro encapsulation, 7E-Fédé-UGE-l'UKTE-Dr EGRF,

[3 . Drissi M., Baba Ahmed Z., Bakour R., 2011.Sensibilité de Pseudomonas aeruginosa aux antibiotiques au niveau du service de neurochirurgie du C.H.U. de Tlemcen Algérie. Phénotypes de résistance aux bêtalactamines. Médecine du Maghreb. Le kiosque. 184: 23-27.

[4] Avril Jean-Loup., Fauchère Jean-Louis., 2002. Bactériologie générale et médicale. Ed Ellipses. P : 141.

[5]. (PRESCOTT, et al ., 2007) HARLEY et KLEIN, .Microbiologie .2e édition française. P 806, 807 ,813, 819

[6]. PERRY, et al ., 2002). STALEY.J et LORY.S,. Microbiologie. Édition par Sinauer Associates .États-Unis. P 160,163, 164,165

[7] .PRESCOTT, et al ., 2007). HARLEY et KLEIN, .Microbiologie .2e édition française. P 806, 807 ,813, 819

[8.] .FIGARELLA, et al ., 2007

J, LEYRAL.G et TERRET .M, 2007. Microbiologie générale et appliquée DELGRAVE EDITION. France. P 102,104, 106, 107,108

[9].(Avril et al., 2002). Jean-Loup., Fauchère Jean- Louis.,. Bactériologie générale et médicale. Ed Ellipses. P : 141.

[10].Cavallo, 2004).. Cavallo J.D., Fabre R., Jehl F., Rapp C., Garrabé E., 2004. Bêtalactamines. EMC-Maladies infectieuses. 1 : 129-202.

[11].Caillon, 2007). Caillon. Lecture et interprétation de l'antibiogramme

[12](Cavallo et al., 2004). Cavallo J.D., Fabre R., Jehl F., Rapp C., Garrabé E., 2004. Bêtalactamines. EMC-Maladies infectieuses. 1 : 129-202.

[13]Laurent, 2009). Frédéric., 2009. Principales ß-lactamines : Pénicillines G, A, M, inhibiteurs de ßlactamases, Uréidopénicillines, Carboxypénicillines C1G, C2G, C3G. Laboratoire de Microbiologie Groupement Hospitalier Nord Lyon. Monobactames Carbapénèmes.

[14](Toure, 2004). Fatoumata., 2004. Résistance aux béta-lactamines de souches bactérienne isolées d'hémoculture au CHU A.LE DANTEC. Thèse pour obtenir le grade de docteur en pharmacie. P: 29-40.

[15](Allain, 2008). Bêta-lactamines, pénicillines et céphalosporines. Les médicaments. 3ème édition.

[14](Toure, 2004). 2004. Résistance aux Bêta-lactamines de souches bactérienne isolées d'hémoculture au CHU A.LE DANTEC. Thèse pour obtenir le grade de docteur en pharmacie. P: 29-40.

[16] (Hincky, 2008). Vitra Virginie., 2008. Les céphalosporines de 3ième et 4ième générations. Service de Maladies infectieuses et Tropicales., CHU Grenoble. P. 14

. [17] (Tulkens et al., 2002). Spinewine A., 2002. Pharmacologie spéciale-Les aminoglycosides. Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux. Université catholique de Louvain

[18] .(Perronne, 1999). Christian., 1999.Maladies infectieuses. Edition Dion. Paris. P: 65.

[19] (Moulin et al., 2002). Coquerel Antoine., 2002. Pharmacologie. Ed Masson.P : 1165.

[20.] Tulkens et al., 2002). Spinewine A., 2002. Pharmacologie spéciale-Les aminoglycosides. Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux. Université catholique de Louvain.

[21] Ezaitouni et al., 1999). Rhou H., Benamar L., Ouzeddoun N., Bayahya R., Balafrej L., 1999. Rein et aminosides. Médecine du Maghreb.77 :

[22] (Eric, 2008). Scholar, 2008. The Compréhensives Pharmacologie. Repère médical. 48: 1-4.

[23] (Changeur et al., 2009). Nicolas., Marlène Cherruault., . Pharmacologie des aminosides (aminoglycosides). P: 3.

[24] (Bryskier, 1999). Antibiotiques agents antibactériens et antifongiques. Ed Ellipses. P: 747.

[25](Marty, 2000). Mode d'action des principaux antibiotiques utilisés chez le brulé. Brulures. Vol 1. Ed. Carr. Méd.

[26] (Thomas, 2001). New quinolonesc c and the impact on resistance. Drug Discovery Today. 6(10): 529-536

[27] Lafaurie, 2008). Aminosides et Fluoraquinolones. DU antibiotiques et antibiothérapie. Hôpital de Saint Louis

[28](Larouche, 2001). Geneviève., Les quinolones : des années soixante à aujourd'hui. Pharmacothérapie théorique. Pharmacothérapie théorique. Pharmactuel.34(2) :40.

[29](Philippon et al ., 2006) A., Arlet G., 2006. β-Lactamases de bacilles à Gram négatif : le mouvement perpétuel. Annales de biologie clinique. 64 (1): 37-51.

[30] .(Barrial et al., 2006). Scotet J., 2006. Classification raisonnée des β-lactamases chez les bacilles Gram négatif : Perspectives d'évolution ; DES Bactériologie. P :2.

Lactamases chez les bacilles Gram négatif : Perspectives d'évolution ; DES Bactériologie. P :2.

[31] Jacob, 2003). Géraldine., 2003. Implication des gènes de la régulation des céphalosporinases chromosomique d'Enterobacter cloacale dans le phénotype hyper producteur de céphalosporinase. Thèse pour le doctorat en médecine. P. 21

[32] (LAURENT. F ,2009). Frédéric., 2009. Principales ß-lactamines : Pénicillines G, A, M, inhibiteurs de ßlactamases, Uréidopénicillines ,Carboxypénicillines C1G, C2G, C3G. Laboratoire de Microbiologie Groupement Hospitalier Nord Lyon. Monobactams Carbapenems

[33] ARCHAMBAUD. M, 2009) Classification des antibiotiques : relation structure-activité. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. 5-0015. P6

[34] MOUTON, et al ., 2000) Mode d'action des principaux antibiotiques utilisés chez le brulé. Brulures. Vol 1. Ed. Carr. Méd.

[35]ARCHAMBAUD. M, 2009). Classification des antibiotiques : relation structure-activité. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. 5-0015. P6

[36]MADIGAN.M et MARTINKO. J ,2007). Infections à Acinetobacter. Rev Tun Infectiol. 2(2): 28-30.

[37]PRESCOTT, et al ., 200 0 AmpC beta lactamases among Gram negative clinical isolates from a tertiary hospital, South India. Brazilian Journal of Microbiology. 41: 1517-8382.

[3 8] (Bush et al, 1995) Jacoby GA. , Medeiros AA., 1995. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 39:1211-1233.
[39], Vidal, CD-ROM., 2006
[40].United States Pharmacopeia 24 - NF 19, CD-ROM., 2001, version 4,2.
[41]. Dalton James, T. and R. Yates Charles, Bioavailability of Drugs and Bioequivalence, inEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. p. 164-175.
[42]. A. Le HIR, J.-C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD, Biodisponibilité des formes orales, inPharmacie galénique:Bonne pratique de fabrication des médicaments. 2009, MASSON: PARIS.
[43]. UCHIZONO, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design ofControlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, McGraw Hill. p. 1-39.
[44].Shargel, L. and B.C. Yu Andrew, Biopharmaceutics, in Encyclopedia of PharmaceuticalTechnology, Third Edition. p. 208-227
[45]. CAPAN, Y., Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée, in Sci. Techn.Pharm. 1984, Vigot (Editions): Paris. p. 43-47.
[46]. H.A. Lachman et J.L. Kanig, " La théorie et la pratique de la pharmacie industrielle" ,3ème édition, Varghese. Maison d'édition Bombay, pp.430-456-171-195.
[47]. Oral étendu (produit à libérer), sanson, la tête, l'école de pharmacie et de sciences médicales,
Université du Sud Australia, Adelaide, AustPreeser (1999), 22pp. 88-90.
[48]. D.M. brahmankar et B. Jaiswal, " Un Traité biopharmaceutique et pharmacocinétique", Vallabhprakashan, (2002), pp.335-337.
[49]. T.Y. Lee, J.R. Robinson, " Controlled- Release Drug-DeliverySystems", chapitre 47 enn Remington, 20ème édition, La science et la pratique de la pharmacie, 1pp. 903.médicaments",
[50]. R.K. Khar et S.P. Vyas,"diffusion contrôlée de médicament", (2002), pp. 1-50.
[51]. D.M. Brahmanker et S.B. Jaiswal, "Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", 1ère édition,VallabhPrakashan, (1995),pp.347-352.

[52]. H.W. Hui, J.R. Robinson et V.H.L. Lee. 6Design and fabrication of oral controlled release drugdelivery systems. In: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications6, Chapitre 9,2ème édition, New York: Marcel Dekker, (1987).
[53]. A.R. Baichwalet J.N. Staniforth. 6Directly compressible sustained release excipient6.US Patent
(1991) 4 pp. 994-276.
[54]. D. Stephenson et J. Spence. 6Prolonged release and oral pharmaceutical tablets and theirManufacture6. UK patent , (1966) 1 pp. 022-171.
[55]. K.R. Horspool, 6Future strategies for the drug delivery industry6, Am. Pharm.Rev., (2002) 5
pp. 20–24.
[56].F.Theeuwes, P. Wong, S. Yum, 6Drug delivery and therapeutic systems6, édition Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York: Marcel Dekker, (1991), 4 pp. 303–348.
[57]. C.M. Henry, 6_Drug Delivery6, C&E News , (2002), 26 pp. 39–45.
[58]. G.L. ELipka, 6Amidon. Setting bioequivalence requirements for drug development based onpreclinical data: optimizing oral drug delivery systems6. J. Control Rel., (1999) 62 pp. 41–49.
[59]. R.K. Khar, S.P. Vyas "diffusion contrôlée de médicament", (1995) pp.32-71,
[60]. D.M. Brahmanker et S.B. Jaiswal,_"Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", VallabhPrakashan, (1999), pp.215-308.
[61]. Y.W. Chien, "Novel Drug Deliverysysem", 2ème édition, revue (1982), pp.139-140.
[62]. S. Chakraborty et al. "Effets de la solubilité des médicaments sur la cinétique de libération demédicaments insolubles dans l'eau et solubles de HPMC matrice à base formulations", Acta
Pharm. (2009), 59 pp.313-323.
[63]. N.K. Jain, "Controlled and Novel Drug Delivery", C.B.S., (2002), 1-2 pp.676-698.
[64]. V.H. Lee, J.R. Robinson, "Sustained and Controlled Release Drug Delivery System", New
York: Marcel Dekker, pp.71-121, 138-171.
[65]. S. Gilbert. "Modern pharmaceutiques", 4 Emme édition, pp. 501-513.

[66]. Y.W. Chien," Nouvel Drug Delivery System", 2ème édition, revue, (1992), pp.1-2.
[67]. "Evaluation ADME dans la découverte de médicaments". J. Chem. Inf. Comput. Sci. (2003)43 pp.1058-1067.
[68]. M. R. Siahi, "Conception et évaluation de 1 et 3 matrices couche de vérapamil à libération
Prolongée", AAPS Sci. Tech. Pharm., (2005), 7 pp. 6 -4.
[69]. P. Wong et al."Multi-unit delivery system". US patent, (1991), 5 pp. 023-088.
[70]. Remington, "La science et la pratique de la pharmacie», 20ème édition, vol.I, pp.903-913.
[71]. F. Kermaniet G. Findley, "the Application of Drug Delivery Systems: Current Practices and
Future Strategies", CMR International, Epsom, U.K., (2000).
[72].G.L. Amidon et al."A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: thecorrelation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability", Pharm. Res., (1995)12 pp.413–420.
[73].G. Kupperblatt et al."Oral delivery Using a novel controlled release technology: systemdesign and materials selection", Proc.In.tSymp.Control.Rel.Bioact.Mater., (2000) 27 pp. 1226–1227.
[74]. M.E. Aulton, "Livre de la main Pharmaceutique", (2001), pp. 291-295.
[75]. F.J. Repipeet J.R. Johnson, "Regulation of dissolution rate by pellet geometry". J. Pharm. Sci(1969) pp. 58-428.
[76]. K.K. Jain, "Drug Delivery Technologies and Markets", Informa. Publishing Group,(2000),pp.144.
[77].R. Denine, "Cours de pharmacie galénique", OPU, Alger, (2008), pp.233.
[78]. A. Le Hir, "Pharmacie galénique : bonne pratiques de fabrication des médicaments", 8 èmeédition, Masson, Paris, (2001), pp.251.
[79]. Y. Cohen, "Initiation à la connaissance du médicament", 2 ème édition, Masson, Paris, (1995).
pp.172.
[80]. G. C. Wilson, "Colonic Drug Delivery", Strathclyde Institute for Biomedical Sciences,
Glasgow, Scotland

[81]. K. Lawrence, W.Funget M. Saltzman, "Polymeric implants for cancer chemotherapy", Drug
Delivery Reviews, (1997), 26 pp.209-233
[82]. R. Langer et N.A. Peppas, "Present and future applications of biomaterials in controlldelivery systems". Biomaterials, (1981), 2 pp. 201-214.
[83]. S.K. Mallapragada et B. Narasimhan , "Drug delivery systems", Handbook of Biomaterials
Evaluation, Scientific, Technical, and Clinical Testing of Implant Materials, 2ème édition:
Philadelphia, Pennsylvania, USA. (1999), pp. 425-437.
[84]. A.K. Dash et G.C. Cudworth,"Therapeutic applications of implantable drug delivery systems",
Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, (1998), 40 pp. 1-12.
[85]. M. Danckwertset A. Fassihi, "Implantable controlled release drug delivery systems": areview, Drug Development and Industrial Pharmacy, (1991). 17 pp.14651502.
[86]. V.V. Ranade,"Drug delivery systems". Implants in drug delivery. Journal of Clinical
Pharmacology, (1990), 30 pp. 871-889.
[87]. J.M. Schierholz , "Drug delivery devices to enhance performance and improve outcome",
Drug Délivré Systems & Sciences,(2001), 1 pp. 52-56.
[88]. R. Langer, "New methods of drug delivery", Science, (1990), 249 pp. 1527-1533.
[98].S. Einmahl et al Therapeutic applications of viscous and injectable poly(ortho esters)",Advanced Drug Delivery Reviews, (2001), 53 pp. 45-73.
[90]. W.R. Gombotz et D.K. Pettit, "Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery",
Bioconjugate Chemistry, (1995), 6 pp. 332-351.
[91].L.A. Orloff et al."Biodegradable implant strategies for inhibition of restenosis", Advanced
Drug Delivery Reviews, (1997), 24 pp. 3-9.
[92]. Heller J. et al. "Poly (ortho esters) - their dvelopment and some recent applications", European

Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, (2000), 50 pp.121-128.ed drug
[93]. Heller J. et al."Development of poly(ortho esters) ", Drug Delivery Systems & Sciences
(2001),1 pp.79-84.
[94].Jagur-Grodzinski J., "Biomedical application of functional polymers", Reactive &
Functional Polymers, (1999), 39 pp. 99-138.
[95]. M. Dittgen, M. Durrani , et K. Lehmann , "Acrylic polymers". A review of pharmaceutical
applications. S.T.P.Pharma Sciences, (1997), 7 pp. 403-437.
[96]. R.K. Verma, D.M. Krishna, et S. Garg, "Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems". Journal of Controlled Release, (2002), 79pp. 7-27.
[97]. G. Mukherji, G. C. Wilson, "Enteric Coating for Colonic Delivery", Ranbaxy Laboratorie,
India, Strathclyde Institute for Biomedical Sciences , Scotland, Marcel Dekker,(2002).
[98]. W. Mark Saltzman, "Engineering Principles for Drug Therapy"; OXFORD UNIVERSITYPRESS, 2001
[99] GuillaumeDIDIERLundi 14 septembre 2015 à 09h24