République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr. Yahia Fares de Médéa

Faculté des Sciences et de la Technologie

Département de Génie des Procèdes et Environnement



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention de diplôme de Master en génie des procédés

Option : Génie des Procédés pharmaceutiques

Thème

Contribution à la modélisation de la libération modifiée de principe actif par intelligence artificielle

Présenté par :

Amina ZAOUI

Wahiba AYAD

Dirigé par :

Mme. REBOUH-BOUHEDDA Samia

PROMOTION : 2015/2016

Remerciement

Au terme de ce travail nous tenons à faire louange à « ALLAH » qui nous a donné la force d'achever cette réalisation

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur : Mme. REBOUH-BOUHEDDA Samia pour ses conseils et son aide précieuse

Nos sincères remerciements vont également à tous les Enseignants du département de génie des procédés qui nous ont offert tout ce savoir

Nos gratitudes à tous les membres de jury qui nous ont fait l'honneur de juger notre travail

Un grand merci à tous ceux qui ont contribué de prés ou de loin à l'élaboration de ce travail

On leur dit merci de tout notre cœur

Amina et Wahiba...

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A ma mère qui a fait de sa vie le chemin de ma réussite et de sa jeunesse une bougie qui brule pour m'éclairer pendant ma traversée

A mon père, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant

toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie

A mes frères Fateh, Khaled, said

Et mes sœur Fatima, Habiba, Kheira

A mon cher binôme Amina

A tous mes amies fidèles, Fatiha, Naima, Aldjia, Fouzia, Ahlem, Bessma

Sans oublier mes amies de la promotion 2016

Wahiba...

Dédicace

Avec toute sincérité et modestie, et à la fin

De ma formation, je tiens à dédier ce

Modeste Travail :

À Mes plus grands amours après Allah et son

Prophète, Aux prunelles de mes yeux: "Mes

Chères parents" qui ont toujours veillés sur

Nous et sur notre avenir

À Mes chères grands Parents

À Mon frère

À Mes sœurs

À toute la famille zaoui et djarebae

À Mme. Rebouh Samia

À mon Cher binôme Wahiba

À mes chères amies

À tous qui mon aider de prés ou de loin même

Avec mot d'encouragement

Sans oublier la promotion de génie des

Procédés de 2016

Amina...

ملخص

الهدف من هذا العمل هو استخدام الشبكات العصبية الاصطناعية، ونظام التداخل التكيفي العصبي الغامض لنمذجة التحرير المعدل لاثنين من المكونات النشطة (ميترونيدازول والثيوفيلين) انطلاقا من أقراص قائمة على مصفوفة من البوليمر (متعدد (اكسيد الاثيلين))، للتنبؤ وتقدير نسبة كمية التحرير.

وتستغل الشبكات العصبية ونظام التداخل التكيفي العصبي الغامض لتوقع تأثير بعض العوامل التشغيلية (الوزن الجزيئي، وقت التخزين و طبيعة المكون النشط).

كلمات البحث: التحرير المتغير، التنبؤ، متعدد (أكسيد الاثيلين)، الشبكة العصبونية الاصطناعية، نظام التداخل التكيفي العصبي الغامض.

Abstract

The object of this work is to use the artificial neural network and adaptive neuro-fuzzy interference system for the modeling of modified release of two actives (metronidazole and theophylline anhydrous) from tablet based on polymer matrix (the poly (ethylene oxyde)) to predict and estimate the percentage of the release amount.

Artificial neural networks have been well exploited to predict the effect of some operational parameters (molecular weight, the storage time and the active nature).

Keywords: modified release, prediction, poly (ethylene oxide), artificial neural network, adaptive neuro-fuzzy interference system.

Résumé

Le but de ce travail est d'utiliser les réseaux de neurones artificiels et le système interférence adaptative neuro-floue pour modéliser la libération modifiée de deux principes actifs (métronidazole et théophylline anhydre) à partir d'un comprimé à base de matrice polymérique (le poly (oxyde d'éthylène)), en vue de prédire et estimer la quantité de la libération exprimé en pourcentage.

Le modèle combiné RNA-ANFIS a été ainsi exploité pour prédire l'effet de quelques paramètres opérationnels (poids moléculaire du PEO, le temps de conservation et la nature de PA).

Mots clés: libération modifiée, prédiction, poly (oxyde d'éthylène), réseau de neurones artificiels, système d'interférence adaptative neuro-floue.

Sommaire

Sommaire

Table des matières……..II
Liste des tableaux……..VI
Liste des figures……...VII
Liste des abréviations……X
Nomenclature et Symboles……...XI

Introduction générale…….01

Chapitre I : les systèmes à libération modifiée

I.1. Introduction ……....03
I.2. Généralités sur les systèmes de délivrances des médicaments……...03
I.3. Libération prolongée ou contrôlée……..04
I.3.1. Intérêts et limites des formes à libération prolongée ……...05
I.4. Système LADMER et prolongation de l'action…….07
I.4.1. Action au niveau de la libération……..07
I.4.2. Action au niveau de l'absorption……...07
I.4.3. Action au niveau de la distribution……...07
I.4.4. Action au niveau de l'élimination…….08
I.5. Facteurs à prendre en compte pour la formulation d'une forme a libération modifiée…..08
I.5.1. Propriétés physico-chimiques du principe actif……08
I.5.2. Paramètres biologiques du principe actif…….....11
I.6. Formes à libération modifiée……..15
I.6.1. Les formes à libération accélérée……..16
I.6.1.1. Les lyophilisats oraux……17
I.6.1.2. Les comprimés……...17
I.6.1.2.1. Les comprimés solubles…….....17
I.6.1.2.2. Les comprimés dispersibles…….....17
I.6.1.2.3. Les comprimés orodispersibles……...17
I.6.2. Les formes à libération différée …….....18
I.6.2.1. Les comprimés gastrorésistants…….....18
I.6.3. Les formes à libération prolongée ……19
I.6.3.1. Les matrices……...19

I.6.3.2. Classification des matrices……....20
I.6.3.3. Les matrices inertes……...21
I.6.3.3.1. Les matrices minérales…… 22
I.6.3.3.2 Les matrices plastiques……...23
I.6.3.4. Les matrices hydrophiles ……..24
I.6.3.5. Les Matrices érodables……..25
I.6.3.5.1. Les matrices lipidiques……..25
I.6.3.5.2. Les matrices polymériques……26
I.7. Les formes à libération contrôlée ……..26
I.7.1. Systèmes à libération contrôlée par diffusion……...26
I.7.2. Le système réservoir (à membrane)……..26
I.7.3. Le système matriciel (monolithique)……27
I.7.4. Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique…….. 29
I.7.4.1. Le système biodégradable ……29
I.7.4.2. Le système à chaînes polymères greffées…….....31
I.7.5. Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant……...32
I.7.5.1. Le système à gonflement…….....32
I.7.5.2. Le système à pression osmotique (pompe osmotique)…….33
I.8. Les formes à libération ciblée (colonique)…….35
I.9. Les systèmes à résidence gastrique prolongée……36
I.9.1. Les formes pharmaceutiques flottantes.……36
I.9.2. Les systèmes à densité élevée (> 1,4)……...37
I.9.3. Les systèmes gonflants…….37
I.9.4. Les systèmes bio adhésifs…….37
I.10. Les polymères dans les systèmes à libération prolongée……..37
I.10.1. Définition et fonctions des polymères……....38
I.10.2 Techniques de caractérisations des polymères……....39
I.10.3. Conditions d'utilisation des Polymères en libération prolongée…….40
I.10.4. Principes du transport à travers un réseau polymérique…….42
I.11. Généralités sur les polymères hydrosolubles……43
I.11.1. Définitions et généralités……...43
I.11.2. Principaux polymères hydrosolubles synthétiques…….44
I.12. Le poly (oxyde d'éthylène) PEO……..45

I.12.1. Structure commune……46
I.12.2. Avantages de polyox……47
I.12.3. Propriétés……...47
I.12.3.1. Propriétés physicochimiques ……47
I.12.3.2. Propriétés pharmaceutiques ……...48
I.12.4. Mécanisme de sortie……..50
I.12.5. Applications dans l'industrie pharmaceutique……...50
I.13. Conclusion…….....51

Chapitre II : Les outils les plus utilisé pour la modélisation

II.1.Introduction……53
II.2.Réseaux de neurones……..54
II.2.1. Modèle du neurone…….54
II.2.2 Architecture des réseaux de neurones……..56
II.2.2.1 Principes……...56
II.2.2.2. Perceptron multicouches…….56
II.2.3. Construction d'un modèle……...57
II.2.3.1. Construction de la base de données et choix des échantillons…… ...58
II.2.3.2. Définition de la structure du réseau…….58
II.2.3.3. Apprentissage……..60
II.2.3.4. Validation……61
II.2.3.5.Organigramme de construction d'un modèle neuronal……61
II.3. Système neuro-flou ……...61
II.3.1. Principe de fonctionnement……61
II.3.2. Structure de base d'un neurone flou ……...62
II.3.3. Modèle du neurone flou……..63
II.3.4. Méthodes d'apprentissage……...64
II.4. D'autre méthode de modélisation ……65
II.4.1. Les algorithmes génétiques……65
II.4.2. Logique Floue……65
II.4.3. Les colonies de fourmis ……66
II.4.4. Les essaims particulaires (Particle Swarm Optimization : PSO)……....66
II.5. Conclusion……67

Chapitre III : Modélisation de la libération modifiée de PA par RNA et ANFIS

III.1 Introduction ……..68
III.2. Méthodologie de calcul.……68
III.2.1. Collecte des données…… .68
III.2.1.1.Essais de dissolution.……...69
III.2.1.2.La comparaison des courbes de dissolution.……69
III.2.1.3. Préparation de la base de données.……..72
III.2.2. Sélection des entrées et des sorties du modèle intelligent.……74
III.2.3. Préparation et mise en forme des données.……74
III.3. Normalisation partielle de la base de données ……....74
III.4. Structure des RNA et ANFIS……..74
III.5. La modélisation RNA-ANFIS de la libération de principe actif.……77
III.5.1. Résultats de la modélisation ……..78
III.5.2. Validation.……...81
III.6.Interprétation des résultats ……...84
III.7.Conclusion.……84
Conclusion générale……85
Référence bibliographique……87

Chapitre I		
tableau	**Titre**	**Page**
Tableau I.1	Polymères utilisés en libération prolongée	**41**

Chapitre III		
tableau	**Titre**	**Page**
tableau III.1	les données expérimentales	**72**
tableau III.2	Description et apprentissage du RNA	**77**
tableau III.3	Description et apprentissage d'ANFIS	**77**
tableau III.4	Les résultats de model RNA-ANFIS	**82**

Chapitre I		
Figure	**Titre**	**Page**
Figure I.1	Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique figure adaptée selon les références	**70**
Figure I.2	Représentation du profil de libération prolongée	**71**
Figure I.3	Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif	**75**
Figure I.4	Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à titration lente	**15**
Figure I.5	Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente, approche par cumulation	**15**
Figure I.6	Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte	**21**
Figure I.7	Représentation d'une matrice hydrophile: Mécanisme de libération du principe actif	**24**
Figure I.8	Matrice érodable (libération par érosion du principe actif)	**25**
Figure I.9	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir	**27**
Figure I.10	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par le système matriciel	**29**
Figure I.11	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système biodégradable	**31**
Figure I.12	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système à chaînes polymères greffées	**31**
Figure I.13	a) Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement b) Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement	**33**
Figure I.14	Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec la pompe osmotique.	**35**
Figure I.15	Classification des systèmes à résidence gastrique prolongée	**36**
Figure I.16	Structures de polymères hydrosolubles synthétiques	**45**
Figure I.17	Structure cristalline du PEO	**46**

Figure I.18	Structure moléculaire du PEO et données sur les angles de rotation internes	**46**

Chapitre II		
Figure	**Titre**	**Page**
Figure II.1	Représentation d'un neurone formel	**54**
Figure II.2	Modèle non linéaire de neurone	**55**
Figure II.3	Structure générale du Perceptron Multicouches	**57**
Figure II.4	Démarche neuronale	**61**
Figure I.5	Principe de fonctionnement de RNF	**62**
Figure II.6	le modèle général d'un neurone flou	**63**
Figure II.7	Modèle du neurone flou	**63**
Figure II.8	Changement des fonctions d'appartenance pendent l'apprentissage	**64**

Chapitre III		
Figure	**Titre**	**Page**
Figure III.1	profils de libération de médicament de matrices PEO contenant le métronidazole	**70**
Figure III.2	profils de libération de médicament de matrices PEO contenant la théophylline	**71**
Figure III.3	Architecture du RNA	**75**
Figure III.4	Architecture d'ANFIS développée	**76**
Figure III.5	Comparaison des valeurs prédites par RNA-ANFIS avec les valeurs expérimentales (cas1, cas2)	**78**
Figure III.6	Erreur relative entre le pourcentage de libération expérimentale et prédit par la combinaison intelligente RNA-ANFIS (cas1, cas2)	**78**
Figure III.7	Comparaison des valeurs prédites par RNA-ANFIS avec les valeurs expérimentales (cas3, cas4)	**79**
Figure III.8	Erreur relative entre le pourcentage de libération expérimentale et prédit par la combinaison intelligente RNA	**79**

Figure III.9	Comparaison des valeurs prédites par RNA-ANFIS avec les valeurs expérimentales (cas5, cas6)	**80**
Figure III.10	Erreur relative entre le pourcentage de libération expérimentale et prédit par la combinaison intelligente RNA-ANFIS (cas5, cas6)	**80**
Figure III.11	Comparaison des valeurs prédites par RNA-ANFIS avec les valeurs expérimentales (cas7, cas8)	**81**
Figure III.12	Erreur relative entre le pourcentage de libération expérimentale et prédit par la combinaison intelligente RNA-ANFIS (cas7, cas8)	**81**

Abréviation	Signification
ANFIS	Système interférence adaptative neuro-floue
AS	Ant system
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
FIS	Système d'inférence floue
FDA	Food and Drug applications
HPC	l'hydroxy propyl cellulose
HPMC	l'hydroxy propyl methyl cellulose
LADMER	Libération, absorption, distribution, métabolisme, excrétion, réponse thérapeutique
OEP	L'optimisation par essaims particulaires
POE	Poly (oxyde d'éthylène)
PA	Principe actif
PAM	Poly (acrylamide)
PAA	Poly (acide acrylique)
PVA	Poly (alcool vinylique)
PVP	Poly (N-vinyl pyrrolidone)
PVAm	Poly (vinyl amine)
PMC	Le Perceptron Multicouches
PSO	Particle Swarm Optimization
OEP	L'optimisation par essaims particulaires
RNA	Réseaux de Neurones Artificiels
RAN	Réseaux Adaptatifs Non-linéaires
SDM	systèmes de délivrance des médicaments
SRGP	systèmes à résidence gastrique prolongée
WSR	Water soluble resins

symbole	Signification	Unité
pKa	Constante d'acidité	Pas d'unité
V_d	volume de distribution	ml
T	Température	°C
t	Temps	min
K	coefficient de partage	Pas d'unité
Tg	La température de transition vitreuse	°C
M_w	la masse moléculaire	g. mol^{-1}

Introduction générale

Introduction générale

Une molécule, un principe actif, ne font pas à eux seuls un médicament. En effet, un médicament n'est pas seulement une molécule, c'est cette dernière associée à son support galénique qui font le médicament **[1].**

Il faut qu'il y ait un support galénique pour pouvoir parler de médicament. Afin qu'une molécule ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique, qu'elle migre et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée. C'est ce qu'on appelle la mise à disposition du principe actif vis-à vis de l'organisme.

Cette mise à disposition correspond donc aux phases successives de libération, dissolution, transport et absorption.

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 **[2].**

L'intensité et la vitesse de libération ainsi que l'intensité et la vitesse de dissolution peuvent constituer à eux, des facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption.

Donc pour que la molécule atteigne la circulation générale et qu'elle y développe son activité, il faut qu'elle franchisse deux étapes importantes correspondant à deux facteurs limitant: l'absorption et la dissolution.

Pour qu'il y ait absorption, la molécule doit se trouver à l'état dissous et doit présenter des propriétés physico-chimiques notamment de solubilité, mais aussi de conformation, de polarité, etc...., c'est-à-dire des propriétés qui dépendent essentiellement des caractéristiques propres à la molécule **[3].**

La vitesse de dissolution dépend des caractéristiques propres de la molécule mais en plus des propriétés technologiques et de la mise en forme galénique. C'est un aspect fondamental qui doit être pris en compte en formulation d'une forme galénique pour aboutir à l'objectif de libération recherché **[4].**

Le ralentissement de l'étape de mise à disposition est essentiellement lié aux phases libération et dissolution : c'est le principe même de la conception de formes à libération prolongée dont l'objectif recherché est une libération étalée dans le temps **[2].**

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

Aujourd'hui, ils jouent un rôle de plus en plus important dans la fabrication de divers système de libération prolongée et optimisation des médicaments. Les matériaux polymériques sont synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse **[5].**

Les caractéristiques essentielles des polymères hydrophiles utilisés dans les systèmes à libération prolongée pour la voie orale ont été décrites il y a 40 ans déjà. Toute fois, les polymères hydrosolubles synthétiques utilisés pour modifier la libération du médicament. Comme nous le verrons au cours de ce travail L'oxyde de polyethylene est un polymère hydrophile. Il est un tensioactif non ionique homopolymère d'oxyde d'éthylène. Il est également connu sous le nom de Polyox, utilisé pour modifier la libération du médicament.

Dans cette étude nous présentons une recherche bibliographique dont trois chapitres,
Dans le premier et grand Chapitre des notions sur les systèmes à libération modifié des principes actifs à partir de matrice de polymères ont été présentées puis dans le deuxième chapitre des généralités sur les outils les plus utilisé pour la modélisation ont été étudiés Dans le dernier chapitre nous avons récolté le maximum des résultats expérimentaux à partir d'un récent travail de recherche travaillant sur la libération contrôlée de principe actif pour construire une large base de données. Le travail consiste après à développer un model intelligent, composé de deux modèles RNA et ANFIS, optimaux pour prédire ces résultats en termes de pourcentage de la libération de principe actif et d'estimer aussi l'effet des paramètres conditionnels. Enfin, une conclusion générale rassemble les principaux résultats de cette étude a été synthétisée.

L'objectif de ce travail, est une contribution à la modélisation de la cinétique de libération de deux principes actifs (métronidazole et théophylline anhydre) à partir d'une matrice polymérique à base d'oxyde de polyéthylène, par l'utilisation d'un modèle composé RNA-ANFIS en utilisant des données expérimentales, collectées à partir de la littérature.

Chapitre I
Les systèmes à libération modifiée

I.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 pour les anglo-saxons) qui suit les étapes classiques du système LADMER **[6-7].**

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 **[8-9-10].**

I.2. Généralités sur les systèmes de délivrances des médicaments

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 formes à disponibilité modifiée **[11].**

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 I.1) **[4-12]:**

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

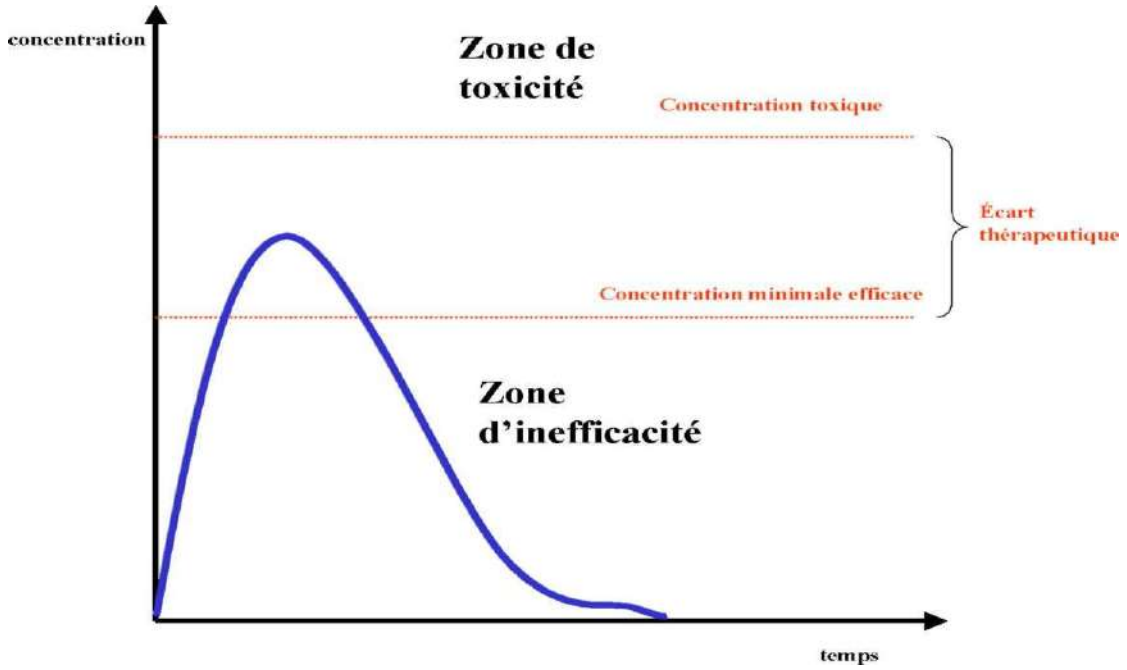


Figure I.1. La Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique **[4].**

I.3. Libération prolongée ou contrôlée

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

(Figure I.2) représente le profil de libération prolongée d'un principe actif à partir d'une forme monolithique.

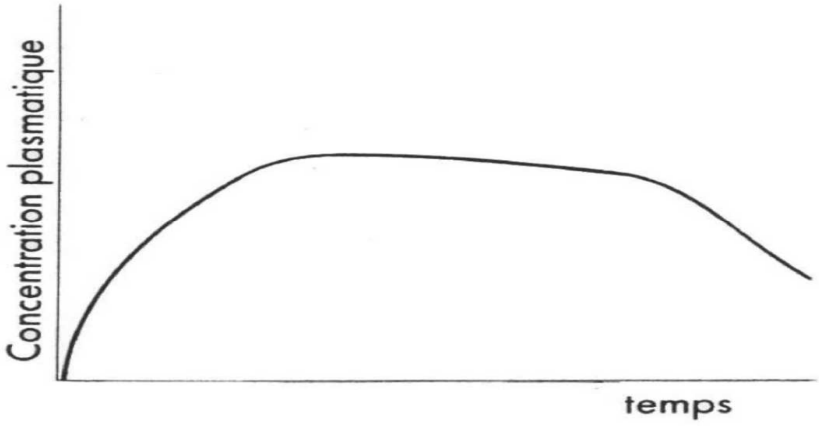


Figure I.2. La Représentation du profil de libération prolongée **[1]**.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

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

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro **[12-13],** indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée **[14].**

(Figure I.3) représente les différents profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée. Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être, indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants **[15-16].**

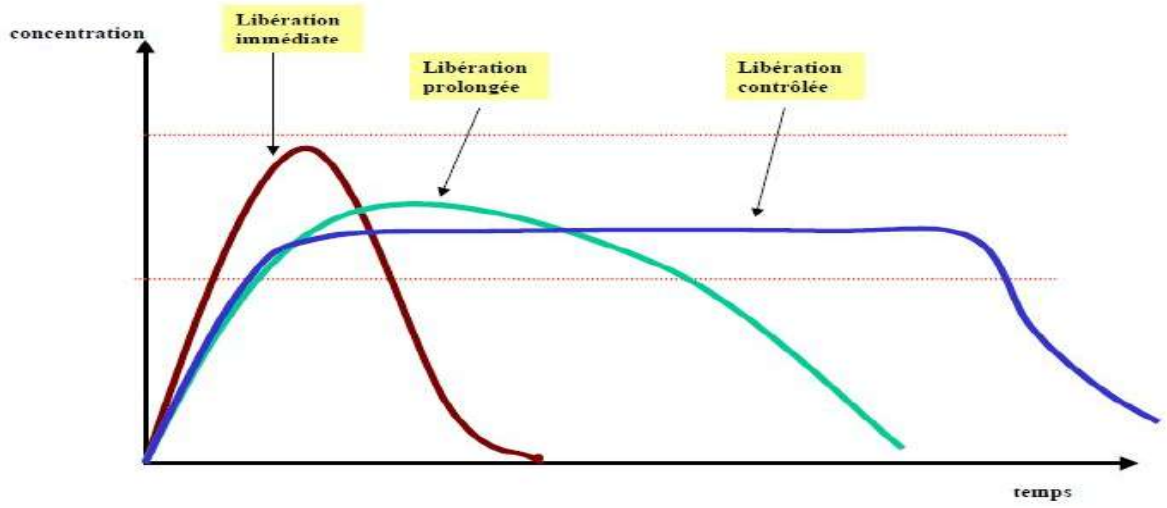


Figure I.3. La Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif **[15]**.

I.3.1. 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 **[10].**

- **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.
4. Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées faisant suite à chaque dose administrée. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées **[17-18].**

- **Inconvénients**

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

1. Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.
2. Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
3. Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.
4. Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle.

5. Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.

Cette énumération montre bien que toute substance médicamenteuse ne doit pas systématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée **[17-18].**

I.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 pharmaceutique après son introduction dans l'organisme **[19].**

I.4.1. action au niveau de la libération

Les modifications à ce niveau portent sur les cinétiques de libération du principe actif. La vitesse 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 à partir de la forme galénique ou éventuellement à partir d'un accessoire externe, comme par exemple une pompe (dispositif médical**) [20-21].**

I.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 **[22].**

I.4.3. Action au niveau de la distribution

La phase de distribution du principe actif est dépendante de l'affinité relative de la molécule pour chaque tissu et du flux sanguin. La molécule se distribue sans réelle distinction entre les cibles biologiques spécifiques où elle doit exercer son action thérapeutique et de nombreux 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 par les caractéristiques de taille, de liposolubilité et de cytotropisme du vecteur qui lui est associé **[23-24].**

I.4.4. Action au niveau de l'élimination

Les phases de métabolisation 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 **[25].**

I.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), effets secondaires.

L'état physiologique et pathologique des patients tout comme le rythme circadien devra également être pris en considération **[26-27-28].**

I.5.1. Propriétés physico-chimiques du principe actif

- **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. Or, la vitesse de dissolution constitue très souvent la phase limitant 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 les systèmes mettant en jeu un mécanisme de diffusion pour libérer le principe actif (matrices non érodables, formes à enrobage barrière), l'élément « clé » du processus de libération est la concentration en principe actif dissous **[28-29-30].**

Dans ces conditions, une libération satisfaisante ne peut être obtenue avec des substances peu solubles. Toutefois, une solution peut être envisagée à ce problème en recherchant des conditions d'amélioration de la solubilité du principe actif. Cet effet a

notamment été exploité, par exemple, en incluant dans un support cellulosique, un complexe 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 microenvironnement 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 **[30-31-32].**

- **Coefficient de partage**

Chacun sait que le coefficient de partage entre l'huile et l'eau (H/E) d'un principe actif est l'un des paramètres importants qui régit sa pénétration à travers les membranes biologiques. Il influence donc l'absorption, la distribution et l'élimination du médicament. Outre cet aspect, son rôle s'exerce également au niveau de la cinétique de libération de la substance active à partir de certaines formes galéniques.

Les coefficients de partage H/E, particulièrement élevés de différents esters d'hormones, favorisent notamment leur rétention dans l'huile et ralentissent leur diffusion vers le milieu

aqueux. Cet effet est partiellement responsable de la prolongation de durée d'action subséquente à l'administration de ces esters en injectables huileux (IM).

Dans le cas de formes orales où la libération du principe actif inclut un processus de diffusion à travers des matières grasses (matrice hydrophobe, enrobages digestibles), l'affinité de la molécule pour une phase hydrophile ou hydrophobe est une propriété importante. Elles doivent être suffisantes pour favoriser la diffusion dans la matrice ou le film hydrophobe. Un coefficient de partage trop élevé pourrait par contre, provoquer une rétention du principe actif dans la forme **[33-34].**

- **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 **[33].**

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 **[35].**

- **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 **[27-33].**

I.5.2. Paramètres biologiques du principe actif

- **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 **[26-30].**

- **Dose active/administrée**

La dose à administrer peut constituer un obstacle difficilement surmontable pour la mise en forme 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 **[37].**

- **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 biodisponible 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 **[34].**

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 du médicament, 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 premières portions 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) **[26].**

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 **[28-32].**

- **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) **[38].**

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 **[39].**

- **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) :

$$V_d = \text{Dose/Concentration plasmatique} \qquad (1)$$

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 (1), 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 **[27-33-40].**

- **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 **[41].**

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 **[37].**

- **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, propranol, sels de lithium... **[35].**

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 I.4)qu'avec des principes actifs qui nécessitent des prises répétées pour atteindre dans le sang une concentration minimale thérapeutique (Figure I.5) 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 **[41].**

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 intra vasculaire, 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 mérite d'approcher, à défaut d'atteindre, un profil thérapeutique idéalisé et de contribuer grandement à l'efficacité du traitement et au confort du malade **[34-42].**

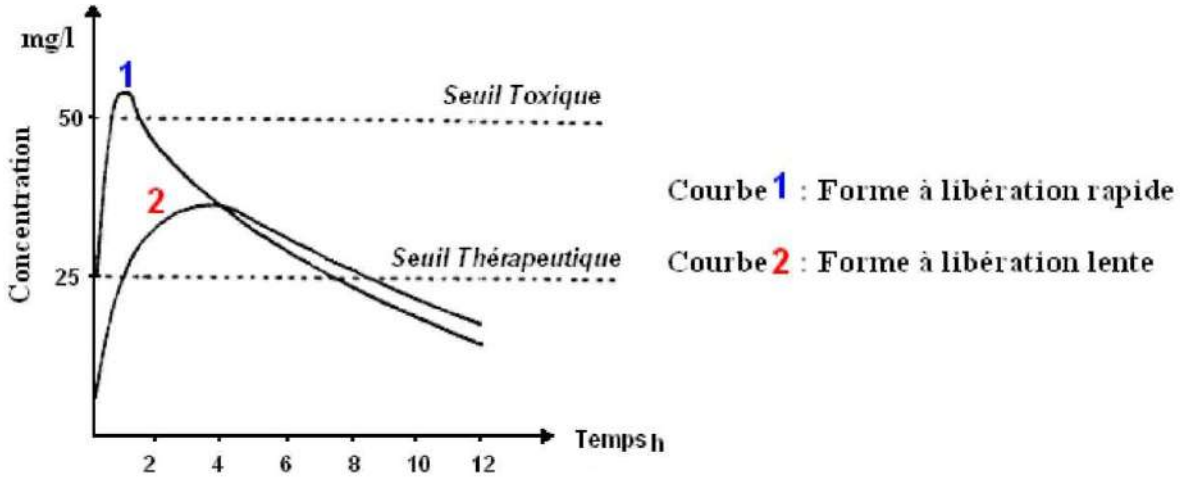


Figure I.4. Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à titration lent **[41].**

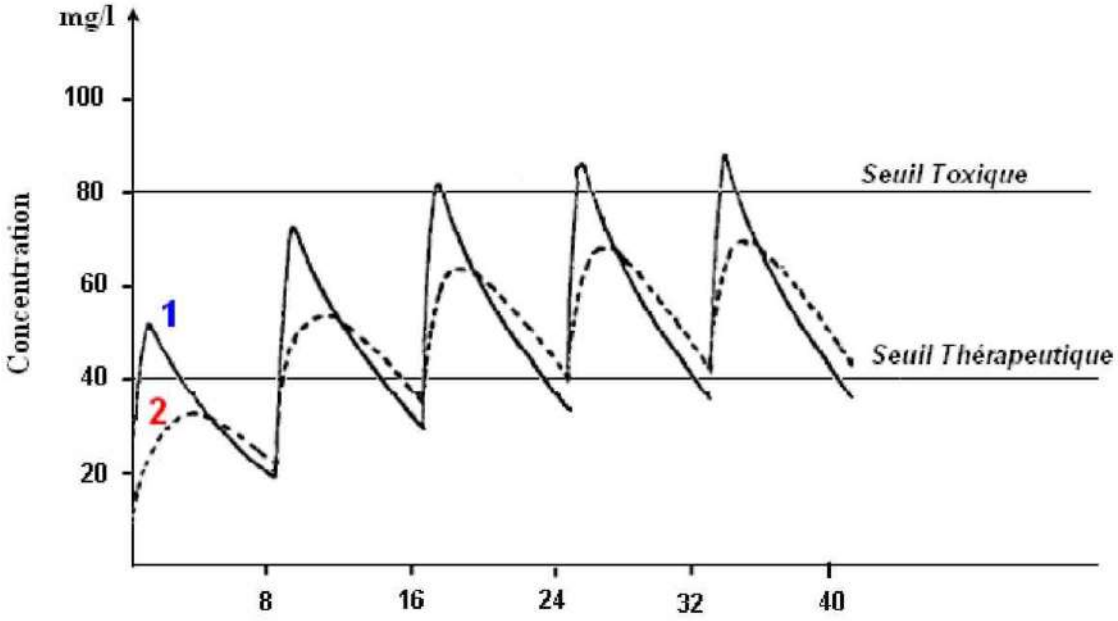


Figure I.5. Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente, approche par cumulation **[41].**

I.6. formes à libération modifiée

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

Comme il a été dit précédemment l'intensité et la vitesse de libération et l'intensité et la vitesse de dissolution sont les facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption ; ils constituent le principe même de la conception des formes à libération prolongée **[43].**

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 **[44],** 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 les substances actives.»

Ils comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle» **[44].**

Sous l'expression « forme à libération modifiée » (modified release dosage forms), on distingue les formes à libération retardée (delayed release dosage forms) qui retardent la libération et les formes à libération ralentie (extended release dosage forms) qui prolongent ou ralentissent la libération **[47-49].** Les formes à libération modifiée sont celles dont la vitesse de libération est modifiée par rapport à la vitesse de libération immédiate ou conventionnelle.

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 pharmaco-logiquement active **[50].**

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 **[34].**

I.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 **[47].**

I.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 » **[47-48].**

I.6.1.2. Les comprimés

I.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 comprimés **[59].**

I.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 **[48].**

I.6.1.2.3. Les 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 **[47].**

I.6.2. Les formes à libération différée

I.6.2.1. Les comprimés gastro-résistants

Les comprimés gastro-résistant 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'estomac en cas d'intolérance ou traitement au long cours (arthrite rhumatoïde)) **[48].**

On distingue ceux qui sont obtenus en recouvrant des comprimés d'un revêtement gastro-résistant (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 **[47].**

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 **[59].**

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 **[50].**

I.6.3. Les formes à libération prolongée

I.6.3.1. Les matrices

Le terme matrice a été utilisé la première fois par WIEGAND et TAYLOR **[51],** pour désigner un système décrit par CAMBELL et THEIVAGT **[52]** l'année précédente. Il s'agissait d'une préparation à base d'un principe actif (méthyle-sulfate d'hexocyclium) incorporé dans un plastique physiologiquement inerte. Le principe actif était libéré à raison de 46% la première heure, 36% les trois suivantes et la totalité vers la huitième heure.
C'est T. HIGUCHI **[53]** qui a mis l'accent sur cette forme en 1963 en faisant référence à une revue antérieure de LAZARUS et COOPER **[54].**

En première approche, une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient. On l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices **[55].** Notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral. Le principe actif peut être dissous à l'état moléculaire ou dispersé à l'état particulaire dans le support matriciel. Il peut y avoir un équilibre entre ces deux états du principe actif dans des proportions dépendant de sa solubilité dans le support matriciel.

En ce qui concerne le comportement des matrices formées en contact avec le milieu, c'est leur résistance à la désagrégation qui semble en premier responsable de la prolongation de la libération du principe actif. Donc un système matriciel ne doit pas se désagréger. Par contre, son volume peut augmenter par gonflement en contact avec le milieu ou peut encore diminuer par érosion en fonction de la nature de l'agent matriciel **[56-57].**

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

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

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

I.6.3.2. Classification des matrices

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

La classification la plus simple est celle donnée en fonction de la structure de la matrice **[58].** On peut distinguer deux types :

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

Selon, D. LEFORT DES YLOUSES et C. BROSSARD **[59],** les matrices à libération prolongée sont des formes qui permettent une diffusion lente et continue des principes actifs tout au long du tube digestif, ils les ont classés en cinq catégories :

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

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

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

P. Buri **[55],** a proposé une classification basée sur la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés dans la préparation des matrices en prenant en considération des informations sur le processus de contrôle de la libération. Il donne la classification suivante :

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

Enfin, la classification qui est retenue ici, est celle rapporté par C. Brossard **[60];** elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs.

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

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

I.6.3.3.les matrices inertes



Figure I.6. Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte **[59-61].**

Les matrices inertes, appelées également insolubles ou de façon parfois incorrecte plastiques, sont constituées d'un support insoluble formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif. Elles sont caractérisées par le fait qu'elles ne subissent pas de modification de forme lors du transit gastro-intestinal **[69-61].**

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

Il est possible de moduler la vitesse de libération en changeant simplement la structure poreuse de la matrice. La libération du principe actif à partir de la matrice se fait d'abord par la libération plus ou moins importante d'une dose initiale de surface ensuite par l'épuisement graduel de la matrice en principe actif la libération peut être schématisée en trois étapes :

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

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

Il important de noter que la dose initiale de surface qui est libérée par dissolution rapide du principe actif est directement disponible, ce qui assure un début d'action immédiate. Ensuite, la libération se poursuit par dissolution et diffusion continuelles le long des canalicules à l'intérieure du support jusqu'à épuisement de la matrice. Elle devra donc conserver son intégrité tout au long du processus. En fonction de la nature de l'excipient insoluble constituant le réseau poreux, deux types de matrices inertes peuvent êtres distinguées : les matrices minérales et les matrices plastiques.

I.6.3.3.1. Les matrices minérales

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

Les matrices minérales sont composées d'au moins deux éléments structurels :

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

2. Un liant afin de permettre la formation du squelette de la matrice tel que l'éthylcellulose ou la polyvinylpyrrolidone. Ce liant permet la cohésion de la matrice.

La technique de fabrication la plus employée des matrices minérales est la granulation voie humide suivie de la compression. Ce type de matrices est peu développé **[1].**

I.6.3.3.2 Les matrices plastiques

Les matrices plastiques sont essentiellement composées de polymères thermoplastiques insolubles qui doivent répondre à des critères plus spécifiques. Ces polymères doivent être totalement inertes, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal, non réactifs avec le principe actif et les autres adjuvants.
Ils doivent pouvoir former après compression une structure poreuse, mais cohérente et de plus ne pas présenter de toxicité, notamment celle qui serait liée aux additifs utilisés lors de leur synthèse qui peuvent être extraits en contact des sucs digestifs et qui peuvent ainsi être susceptibles de créer des irritations gastriques. Parmi les polymères utilisés on peut citer :

- l'éthylcellulose,
- les copolymères méthacryliques (Eudragit insolubles),
- les chlorures et acétate de polyvinyle....

Les procédés de préparation des matrices plastiques ne font pas appel à des technologies particulières ; ce sont des technologies classiques de préparation des comprimés.
Les matrices plastiques sont fabriquées le plus souvent par compression directe, effectuée après simple mélange du polymère avec le principe actif et les adjuvants de fabrication, ou encore par granulation par voie humide quand la compression directe n'est pas possible. Elles sont rarement fabriquées par granulation par voie sèche.

La plupart de ces polymères sont employés à des concentrations de 40 à 80% du poids du comprimé. La proportion du polymère nécessaire à l'obtention des matrices est en général

plus faible lorsque la granulation humide est pratiquée au lieu de la compression directe. Parmi les paramètres de formulation qui influencent la vitesse de libération, on peut citer :

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

La vitesse de libération du principe actif à partir des matrices plastiques dépend essentiellement en plus des caractéristiques propres du principe actif, de la mouillabilité du polymère, ainsi que de la porosité et de la tortuosité du support du constituant la matrice **[1].**

I.6.3.4. Les matrices hydrophiles

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

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

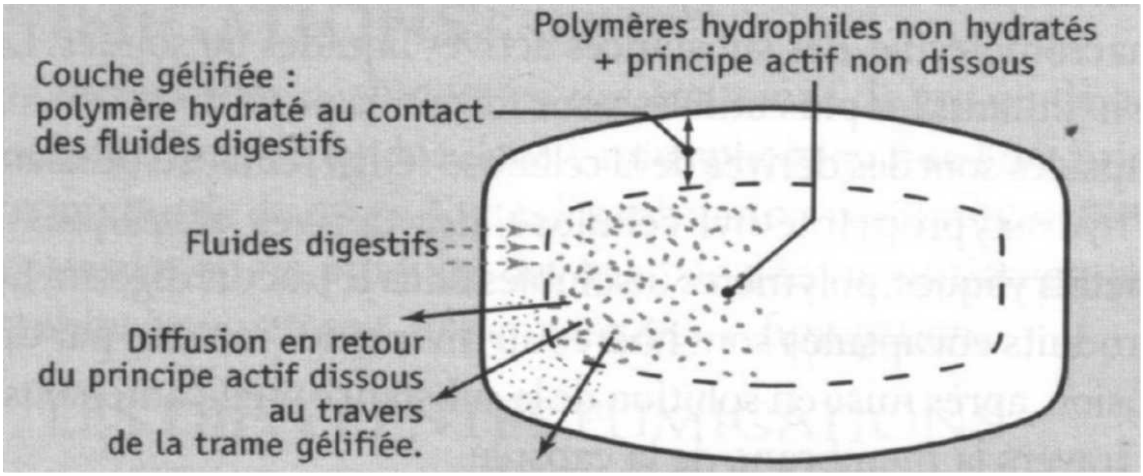


Figure I.7 Représentation d'une matrice hydrophile : Mécanisme de libération du principe actif **[1]**

Donc après dissolution du principe actif, celui-ci diffuse à travers la barrière gélifiée vers l'extérieur de la matrice.

Au cours du transit gastro-intestinal, comme il a été dit précédemment, la matrice hydratée gonfle progressivement, ne se désagrège pas mais peut s'éroder partiellement **[1].**

I.6.3.5. Les matrices érodables

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

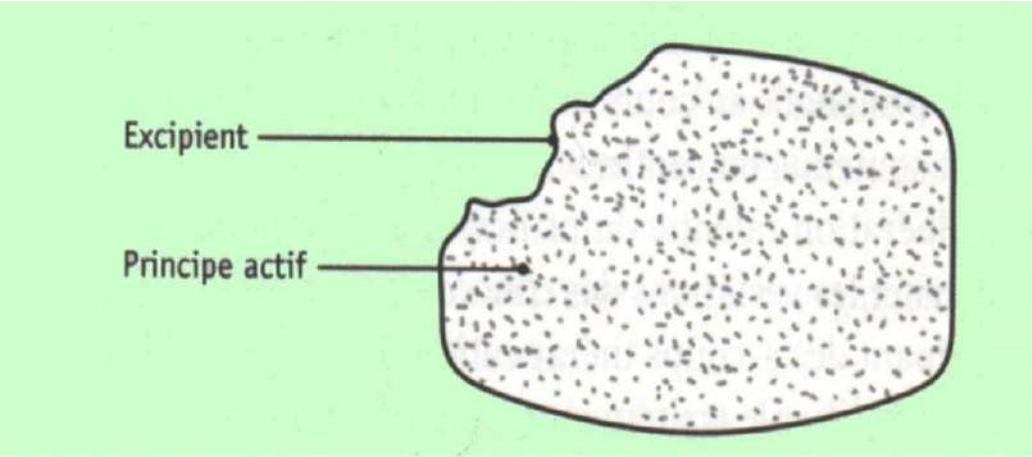


Figure I.8. Matrice érodable (libération par érosion du principe actif) **[1].**

En fonction de la nature de celui-ci on distingue deux catégories de matrices à érosion lente, ce sont les matrices lipidiques et les matrices polymériques **[1].**

I.6.3.5.1. Les matrices lipidiques

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

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

Les différentes substances lipidiques utilisées sont surtout des glycérides dont certains sont utilisés comme lubrifiants dans la fabrication des comprimés conventionnels, des acides

et alcools gras (acide stéarique, alcool stéarylique) et des cires (cires blanche et de carnauba) **[1].**

I.6.3.5.2. Les matrices polymériques

Les matrices érodables polymériques sont en général composées de polymères de solubilité Ph dépendante tels que les polymères gastro-résistants utilisés en enrobage par film. Ils permettent d'obtenir des matrices à érosion lente et peu sensibles aux variations de pH des liquides digestifs. Les principaux polymères gastro-résistants sont l'acétylphtalate de cellulose, les phtalates de l'hydroxypropylméthylcellulose, les copolymères méthacryliques... Des polymères solubles peuvent également réaliser des matrices érodables (tels que polyvinylpyrrolidone ou le copolymère de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle).

La libération du principe actif à partir de la matrice érodable résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de la diffusion du principe actif à l'intérieur de la matrice **[1].**

I.7. Les formes à libération contrôlée

I.7.1. Systèmes à libération contrôlée par diffusion

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération contrôlée **[62].** Le principe actif migre de l'intérieur vers la surface de la forme galénique puis dans le fluide environnant de l'hôte **[63].** En général, ces systèmes s'appliquent à des molécules de petite taille et ne sont pas biodégradables **[64].**

I.7.2. Le système réservoir (à membrane)

Le principe actif compacté est situé au centre du système (noyau), entouré d'une membrane polymérique perméable (Figure I.9) **[64-65].** 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 **[62].** L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif **[66]**

Ces systèmes ont le grand avantage d'approcher une cinétique de libération d'ordre zéro, où la vitesse de diffusion est constante **[62].**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 **[62- 67].**

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 que les 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 » **[64-65].**

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 : 34 mm), contenant chacun 36 mg de levonorgestrel, qui, après administration intradermique dans l'avant-bras chez la femme, permet une contraception pour une période de 5 - 6 ans **[64-66].**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) **[62-63].** 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 contrôlée **[64].**

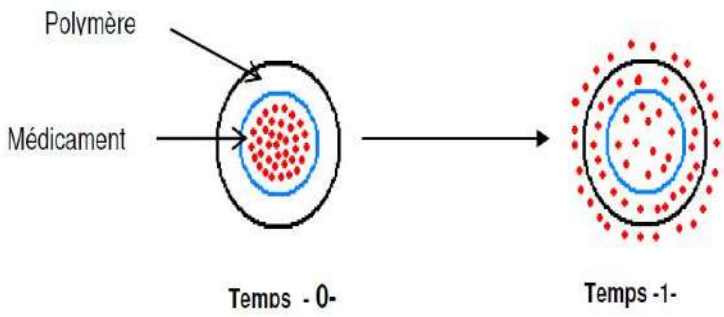


Figure I.9. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir **[64-65].**

I.7.3. Le système matriciel (monolithique)

Le principe actif est distribué de manière uniforme à travers la masse du polymère solide (Figure I.9). Comme pour le système réservoir, la diffusion du principe actif à travers le polymère est le facteur limitant **[63-65-68].** Cette distribution uniforme du principe actif par

rapport au polymère est simple de conception, rendant ainsi ce système peu onéreux à fabriquer **[62].**

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 [62, 66].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 **[62-65].**

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 **[62-65].**

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'œstradiol, autour d'un noyau de polymère inerte. Après implantation sous-cutanée au niveau de l'oreille, ce système prolonge la libération d'œstradiol 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 **[64-66].**

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'œstrus. Jusqu'à maintenant, les deux types de systèmes utilisés sont à base de silicone ou de polyuréthane contenant un progestagène **[69].** 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).

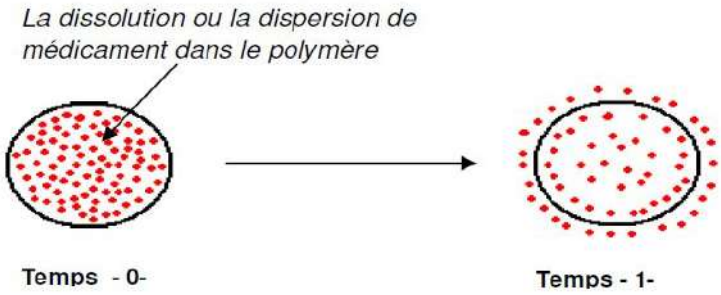


Figure I.10. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par le système matriciel **[63].**

I.7.4. Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique

I.7.4.1. 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 I.11) et le principe actif est libéré. La dégradation peut s'effectuer selon trois mécanismes principaux qui sont le plus souvent combinés ensemble **[62-65-70-71]:**

- 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 pour son retrait, augmentant ainsi l'observance thérapeutique **[64-65-68-70].** Par contre, il existe toujours le risque d'avoir des produits de dégradation toxiques, immunogènes ou carcinogènes. De plus, le développement d'un système biodégradable est plus compliqué et plus coûteux **[64].**

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 **[65-66-70].** Pour obtenir une cinétique d'ordre zéro, il faut que la libération du principe actif se fasse uniquement par érosion de surface, avec un implant dont la géométrie permet de conserver cette surface constante dans le temps **[62-64-65].** 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 **[69-72-73].**

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 **[64-65].**

Les systèmes biodégradables ont un intérêt particulier dans le traitement du cancer parce que des concentrations élevées de principe actif toxique sont nécessaires localement **[64-72].**Un implant 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 **[63-70].** 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 **[64].**

En médecine vétérinaire, des microsphères PLA contenant de la progestérone et de l'œstradiol ont été développées sous forme de produit injectable par voie intramusculaire (Lutamate Plus) pour une libération de 12 - 14 jours dans le but de contrôler l'ovulation chez la jument **[69].**

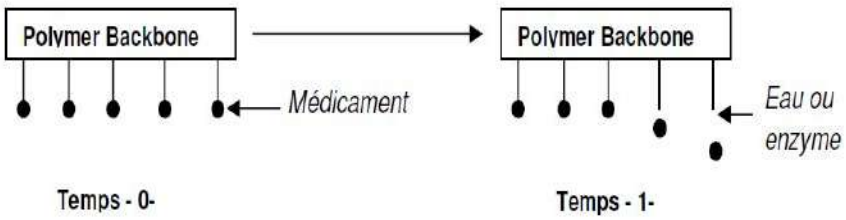


Figure I.11. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système biodégradable **[62]**.

I.7.4.2. 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 I.12). 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 **[62].** Dans ce cas, on peut attribuer le terme de pro-médicament au principe actif fixé qui devient actif lorsqu'il est libéré du polymère **[74].**

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 **[62].**

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 **[62].**

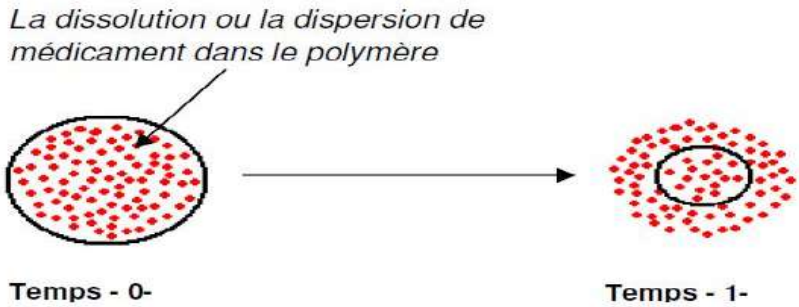


Figure I.12. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système à chaînes polymères greffées **[74].**

I.7.5. Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant

L'exposition de ces systèmes à un solvant, déclenche la libération du principe actif **[65].**

I.7.5.1. 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 I.13-a). Avec la relaxation macromoléculaire associée à la transition à l'état caoutchouteux, le principe actif est alors capable de diffuser vers l'extérieur **[62-75].** 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 **[70].** Le système à gonflement typique est l'hydrogel, polymère très hydrophile, qui absorbe le solvant en grande quantité.

Methocel® (dérivé de cellulose) de Dow Chemical ou Eudragit® (polymère acrylique) de Rohm Pharma **[63-64]** 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 **[62].**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 **[64-65].** 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 **[62].** Le système à gonflement peut tout de même être considéré comme un système matriciel particulier **[67].**

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 I.13-b) **[68].**

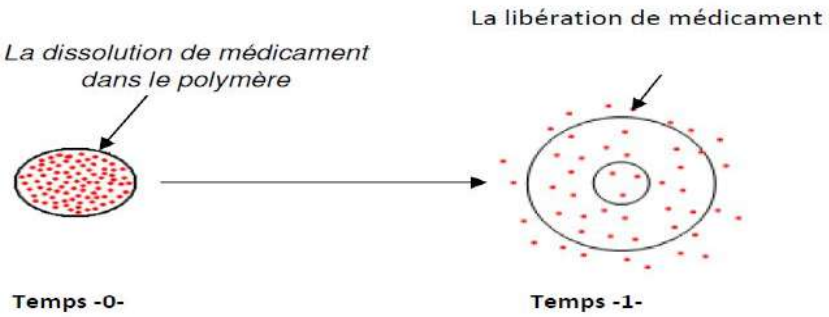


Figure I.13-a. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (a) **[62-75].**

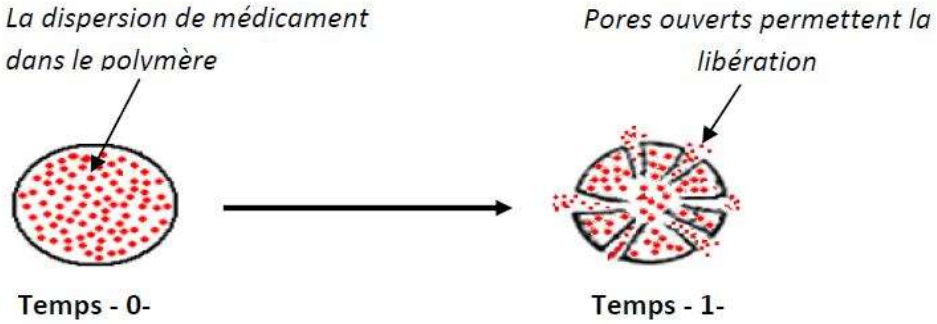


Figure I.13-b. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (b) **[68].**

I.7.5.2. 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 **[76].**

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 I.14) **[64-76].**La pompe osmotique peut être considérée comme un cas particulier de système réservoir **[67].**

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 **[64-65-66].** 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

dépend essentiellement de la perméabilité de la membrane et de la pression osmotique dans le réservoir **[76].** 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 **[76].** La pompe osmotique a aussi l'avantage d'éviter l'effet de décharge initiale, observé avec les autres systèmes **[64]** 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'un an 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 du sufentanil (libération systémique sur 3 mois) et de l'hydromorphone

(libération localisée à la moelle 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-péritonéale chez différentes espèces animales permettant la libération d'un agent incluant peptides et protéines sur une période d'un jour à un an **[76].**

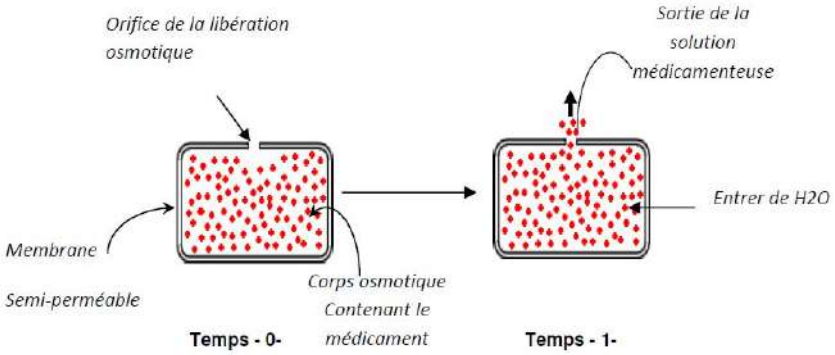


Figure I.14. Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec la pompe osmotique.

I.8. Les formes 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 avantages des formes à libération modifiée sont nombreux:
3. Avantage thérapeutique: maintien d'un niveau plasmatique stable du principe actif pendant une période prolongée;
4. Réduction des effets secondaires et amélioration de la tolérance (pas de pics de concentration aigus
5. Confort et compliance du patient (diminution de la fréquence des prises) ;
6. Réduction du coût des soins médicaux **[77].**

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 **[78].**

I.9. 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'Helicobacterpylori dans le tissu sous-muqueux de l'estomac), permettant de traiter les ulcères de l'estomac et du duodénum, la gastrite et œsophagite et de réduire le risque de cancer gastrique **[78].**

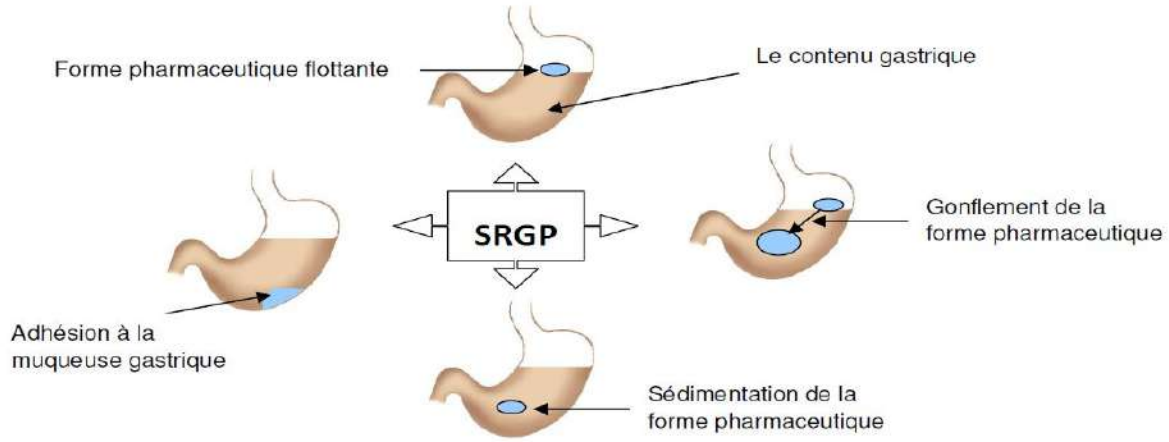


Figure I.15. Classification des systèmes à résidence gastrique prolongée **[47].**

I.9.1. 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 figure I.15), 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 **[50].**

I.9.2. Les systèmes à densité élevée (> 1,4)

La sédimentation a été utilisée comme un mécanisme de rétention pour les pellets qui sont 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 (figure I.15). 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. **[47-77].**

I.9.3. 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 (figure I.15). 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.

I.9.4. Les systèmes bio adhésifs

Formes pharmaceutiques collées à la surface de la muqueuse digestive par l'intermédiaire du mucus voir (figure I.15). Toutes ces formes font encore l'objet de nombreuses études et essais pour des résultats peu convaincants **[47-50-77].**

I.10. Les polymères dans les systèmes à libération prolongée

Les polymères, pendant des décennies, ont exécuté une fonction valable comme excipients dans les formulations de comprimé et de capsule **[79],** entrés de façon constante dans l'arène parentérale **[80],** et sont maintenant capables des fonctions de plus en plus avancées **[81].**

Ils ont été utilisés en tout temps dans l'histoire de la médecine souvent de façon empirique. Dans les années 1960 à 1970, les polymères déjà disponibles sur le marché étaient utilisés pour développer des formulations à libération prolongée de médicaments **[82].**

La libération prolongée des médicaments a eu son commencement par les enduits simples de cire, qui ont prolongé la libération des drogues prises oralement. La combinaison de très petits granulés de drogue ayant différentes solubilités et différentes épaisseurs d'enrobage encapsulés dans une capsule de gélatine a eu comme conséquence la première libération prolongée par formulation à froid **[83].**

I.10.1. Définition et fonctions des polymères

Le terme de polymère est très ancien (1866, Berthelot avec le styrolène), sa définition actuelle nous vient des travaux de Staudinger (prix Nobel 1953) et sa théorie « macromoléculaire ». La définition la plus généralement acceptée est celle d'un système formé par ensemble de motifs, c'est à dire d'entité moléculaires de grande dimensions, issues de l'assemblage covalent d'un grand nombre d'unités répétitives plus communément appelées unités (ou motifs) monomères, et le processus de formation du polymère s'appelle la polymérisation **[84].**

L'utilisation d'un polymère pour la libération des médicaments est guidée par ses propriétés moléculaires et en vrac. Les variables moléculaires qui contrôlent leurs fonctions inclus :

La nature des monomères et liaisons entre monomères, distribution d'ordre de monomère le long des chaînes, le poids moléculaire moyen et distribution de poids moléculaire, conformation moléculaire, et architecture moléculaire. Pour les systèmes de libération des médicaments, les propriétés importantes en vrac de polymère, qui dérive en effet des propriétés moléculaires du polymère, sont la solubilité, la biocompatibilité, la biodégradabilité, et la stabilité.

Les rapports récents prouvent que les polymères démontrent la bioactivité intrinsèque. La macromolécule de libération de drogue est vivante, et a maintenant les propriétés de la drogue et de porteur de drogue **[85].**

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

cette possibilité est la capacité des polymères à limiter la diffusion des composés de faible poids moléculaire dans des arrangements de matrice ou de nano particule.

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

• Prolonger la biodisponibilité des drogues si des médicaments sont formulés comme hydrogels ou microparticules.

• Changer favorablement la biodistribution si formulé dans les nanoparticules denses.

• Permettre l'administration hydrophobe de drogue si formulé comme micelles.

• Transporter une drogue à son emplacement habituellement inaccessible d'action si formulé comme gène médicamenteux **[86].**

• Rendre les drogues disponibles en réponse au stimulus.

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

I.10.2 Techniques de caractérisations des polymères

Dans la libération de drogue, il est essentiel de prendre en considération les propriétés fonctionnelles du polymère, il est d'extrême importance que les caractérisations adéquates de polymère soient disponibles pour le choix du matériau. Il y a beaucoup de méthodes disponibles pour la caractérisation des macromolécules et des matériaux de polymère **[87].**

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

I.10.3. Conditions d'utilisation des Polymères en libération prolongée

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

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

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

En outre, des propriétés différentes de polymère sont désirées pour différentes drogues et différentes applications. Ceci a mené à un effort intensif dans le développement des systèmes

Polymères pour des applications à libération prolongée, ainsi que pour la médecine, les industries pharmaceutiques et la biotechnologie **[81].**

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

- Il doit présenter certaines caractéristiques de libération du PA en relation avec les propriétés physico-chimiques du PA et les exigences pharmacocinétiques.

- Il doit posséder une résistance mécanique suffisante pour permettre l'administration de la forme médicamenteuse et le maintien de son intégrité relative au cours du traitement.

- Il doit être compatible avec les muqueuses et les tissus récepteurs **[88].**

L'importance relative de ces exigences change dépendamment à l'application particulière. Dans le développement d'un polymère pour l'usage dans la libération prolongée, les fabricants considèrent soigneusement chacun des facteurs mentionnés ci-dessus. La convenance des polymères aux applications particulières est déterminée, et le polymère est lancé sur le marché basé sur ses avantages **[89].**

Table1eau.1. Polymères utilisés en libération prolongée

Polymère naturel ou semi-synthétique	**Mécanisme de libération**	**fonctions**
Albumine	Dissolution	
Cellulose	Dissolution et diffusion	Liant, diluent, désintégrant
Chitine	Diffusion	
Chitosane	Dissolution	
acétate Cellulose	Osmose	
Ethylcellulose	Osmose	
Cellulose acetate butyrate	Osmose	
Carboxymethylcellulose, sodium Salt cross-	Dissolution	
Gelatine	Dissolution	
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	Dissolution	Liant
Amidon thermiquement modifié	Dissolution	
Gomme xanthane	Dissolution	
Collagène	Diffusion	
Gomme Guar		
Dextrin		
Amidon glycolate de sodium		
Methyl cellulose		Liant
Acide Aliginique		Liant
Cellulose acétate phthalate		Matériau à enrobage
Synthétique :		
Poly (ethylene glycol)	Dissolution	
Poly (acide glycolique)	Dissolution	
Poly (acid lactique)	Dissolution	
Poly (vinyl alcool)	Dissolution and osmosis	

Poly (vinyl pyrrolidinone)	Dissolution	Liant
Poly (urethane)	Osmose	
Poly (vinyl chlorhydrate)	Osmose	
Poly (carbonates)	Osmose	
Poly (vinyl fluoride)	Osmose	
Ethylène vinyle acétate	Osmose	
Cellophane, polyethylene-enrobé	Osmose	
Poly (ethylene)	Osmose	
Ethylene-propylene copolymer	Osmose	
Polypropylene	Osmose	
Poly (vinyl chlorhydrate)	Osmose	
Poly (alkyle cyanoacrylate)	Diffusion	
Poly (ethylene-*co*-vinyl acétate)	Diffusion	
Poly (hydroxyethyl methacrylate)	Diffusion	
Poly (hydroxypropylethyl methacrylate)	Diffusion	
Poly (methyl methacrylate)	Diffusion	
Poly(vinyl alcool-co-methacrylate)	Diffusion	

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

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

Pour la plupart des PA destinés à la libération contrôlée, leur vitesse de diffusion au sein du système représente l'étape limitante de la mise à disposition. En fonction de la nature ou de la structure du PA et du substrat, cette diffusion a lieu dans le matériau polymérique même ou dans le liquide imbibant les pores dans le cas d'un support inerte poreux. La vitesse et l'importance de la diffusion sont déterminées par le coefficient de partage polymère-milieu externe (état d'équilibre) et le coefficient de diffusion (cinétique de pénétration) du PA dans le Polymère **[90].**

Le coefficient de diffusion varie également en fonction de la nature du polymère et de la température. Deux mécanismes peuvent être considérés pour expliquer le transfert par diffusion d'une molécule dans un réseau polymérique **[88]:**

- Un mécanisme de diffusion dans les pores impliquant un transfert des molécules dans le liquide baignant le réseau de canalicules.

- Un mécanisme de diffusion par solubilisation (ou de partage) nécessitant une solubilisation de la molécule dans le polymère suivie par sa diffusion le long et entre les chaînes polymériques.

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

Dans les systèmes polymériques macroporeux **[91],** dont la taille moyenne des pores est assez élevée (> 50 nm), le transport du soluté se fait majoritairement dans le liquide remplissant les pores. Ce type de pores est présent par exemple dans les matrices inertes classiques à libération prolongée préparées par compression et dans d'autres matrices où le soluté est très peu soluble, ainsi que dans les enrobages classiques insolubles (par exemple: éthylcellulose). Bien qu'on puisse observer une diffusion, le transport par convection reste le mécanisme de libération ou de passage des PA le plus important. Le processus est en grande majorité contrôlé par la taille et la distribution du réseau poreux ainsi que par la tortuosité du trajet à effectuer par la molécule. D'autre part, dans les systèmes mésoporeux (2 nm < diamètre moyen des pores < 50 nm) ou microporeux (diamètre moyen des pores < 2 nm) la diffusion se fait essentiellement dans l'espace inclus entre les chaînes polymériques **[91].**

Cette diffusion est affectée par les interactions thermodynamiques soluté-polymère (définies par le coefficient de partage K) et par la structure du polymère (ramification, longueur moyenne des chaînes, réticulation, état vitreux ou caoutchouteux...**) [92].**

Deux types de systèmes peuvent être distingués **[88]** :

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

I.11. Généralités sur les polymères hydrosolubles

I.11.1. Définitions et Généralités

La plupart des polymères sont insolubles dans l'eau, pour des raisons évidentes, Concernant leurs applications. Il existe cependant une catégorie de polymères qui sont hydrosolubles. Les polymères hydrosolubles sont classés généralement en trois groupes suivant leur origine c'est-à-dire **[94]:**

- Naturelle;
- Semi-synthétique (naturelle avec transformation);
- Synthétique.

Tout d'abord, les polymères d'origine naturelle : ce sont les polysaccharides comme L'amidon, la gomme arabique, les gommes extraites des graines (aguar, caroube), des algues (carrhaghénanes, alginates), des microbes (xanthane) et les protéines telles que l'albumine, la caséine et le glutène. Certains polymères sont semi-synthétiques, c'est le cas par exemple des dérivés de l'amidon. Enfin, il existe des polymères hydrosolubles purement synthétiques qui Peuvent être des polymères non-ioniques ou des poly électrolytes possédant des groupes ionisables leur donnant un caractère anionique ou cationique en solution aqueuse.

I.11.2. Principaux polymères hydrosolubles synthétiques

- Les polymères hydrosolubles synthétiques sont divisés en trois catégories **[94]**:
- Polymères hydrosolubles non-ioniques
- Les polyélectrolytes
- Polymères hydrosolubles amphotères

Voici un certain nombre de polymères hydrosolubles non-ioniques : les polymères acryliques, les polyéthers, les polymères vinyliques et les polyimines. Leur hydrosolubilité est directement liée à la présence d'un grand nombre de groupements polaires ou de liaisons hydrogènes par unité répétitive.

Quelques exemples de polymères hydrosolubles non-ioniques :

- Poly (acrylamide), PAM
- Poly (acide acrylique), PAA
- Poly (oxyde d'éthylène), PEO
- Poly (alcool vinylique), PVA
- Poly (N-vinylpyrrolidone), PVP
- Poly (vinyl amine), PV Am

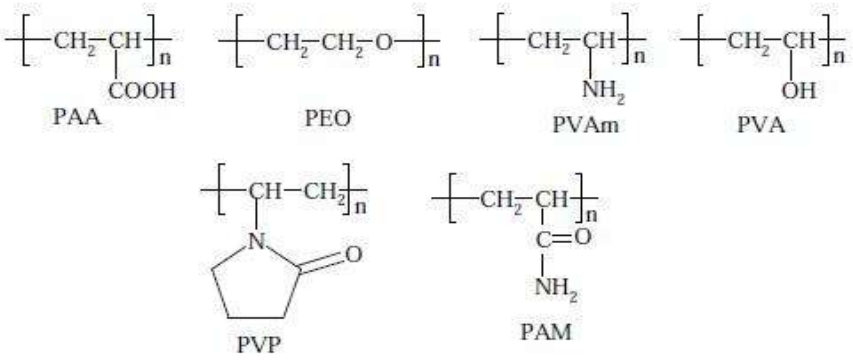


Figure I.16. Structures de polymères hydrosolubles synthétiques.

I.12. Le poly (oxyde d'éthylène) PEO

Polyox un polymère, pour modifier la libération du médicament. En fonction de la nature du polymère et de l'interaction de l'eau L'oxyde de polyethylene est un polymère hydrophile. Il est un tensioactif non ion que homopolymère d'oxyde d'éthylène. Il est également connu sous le nom de Polyox. Polyox sont des résines solubles dans un en eau, est également appelé poly (oxyde d'éthylène). Ils sont blancs, à écoulement libre hydrophile poudres cristallines fournies dans une grande variété d'moléculaire catégories de poids, allant 100000-8M ayant une taille moyenne d'environ 150 mm de particules. L'oxyde de polyethylene est utilisé comme matériau de matrice. Haute poids moléculaire oxyde de polyéthylène retardé avec succès le taux de médicaments solubles et insolubles de la matrice de presse comprimés préparés par compression directe. Il est également utilisé en tant que polymère mucoadhésif. Résines Polyox solubles dans l'eau ont applications dans les produits pharmaceutiques, la reliure comprimé, comprimé les revêtements, les systèmes d'administration transdermique de médicaments, et immédiate libérer la forme posologique et des formes galéniques gastro-rémanente. Ils présentent des propriétés de formation de film et de rétention d'eau. Ila solubilité dans l'eau élevée et une faible toxicité. Résines Polyox peuvent former des composés associés à de nombreux des substances telles que le polystyrène, le polycaprolactone, le polyéthylène, le polypropylène et pour produire des polylactides mélanges uniques et obtenir une grande variété de plus, propriétés de formulation utiles **[94].**

I.12.1. Structure commune

Le PEO est un polymère hydrosoluble synthétique non-ionique. La structure chimique du PEO est –(CH2-CH2-O-)nOH, c'est la plus simple de tous les polymères hydrosolubles. Il appartient à la famille des polyéthers. Selon la gamme de masses molaires, ces polyéthers sont désignés par poly (éthylène glycol) (PEG, M*w*< 25000 g mol-1) ou poly(oxyde d'éthylène) (PEO). Le poly (oxyde d'éthylène) de haut poids moléculaire constitue une catégorie de polymères hydrosolubles synthétiques comme rcialisés **[93]**.

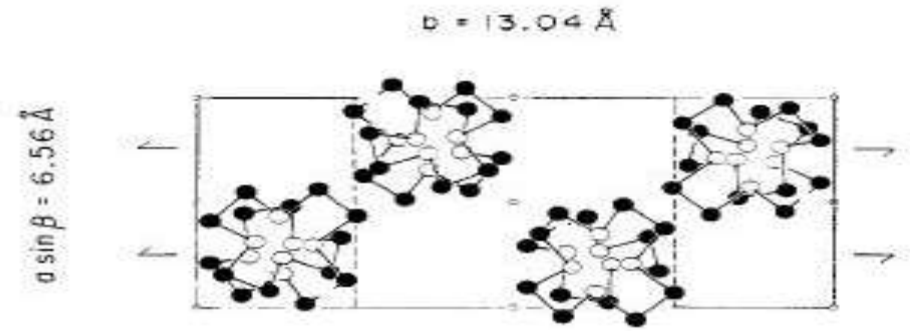


Figure I.17. Structure cristalline du PEO **[93].**

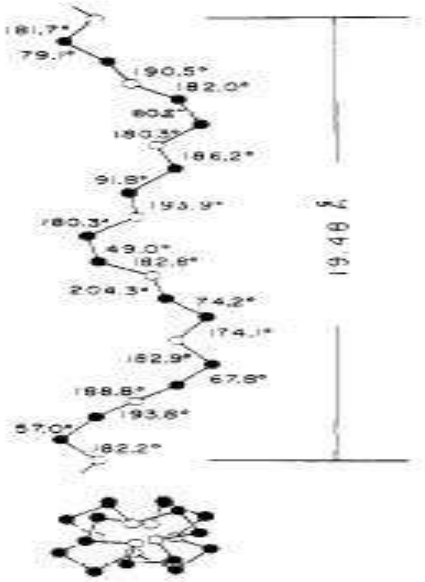


Figure I.18. Structure moléculaire du PEO et données sur les angles de rotation internes **[93].**

I.12.2. Avantages de Polyox

Polyox fournissent également un certain nombre d'avantages **[94]:**

- Une large gamme de poids moléculaires offre formulation la flexibilité
- Polyvalence en compression directe et granulation
- hydratation rapide et un gonflement pour une utilisation dans la pompe osmotique les technologies
- hydratation rapide et la formation de gel pour une utilisation dans matrices hydrophiles
- films Polyox ont démontré bioadhésion plus élevé que films HPC parce Polyox hydrate plus rapide, prend plus d'eau et gonfler plus de HPC.
- Polyox peut être utilisé comme alternative à la HPMC en tant que tablette liant dans la compression directe. Le rapport de gonflement PEO était d'environ deux fois celle de la HPMC en médias de test acide et neutre.
- Le comportement de gonflement des hydrogels de PEO est Ph indépendant. Alors que le Carbopol a un pH dépendant gonflement et le comportement de bioadhésion.
- Il est donc Polyox un polymère fiable pour bioadhésion dans l'estomac.
- Conforme aux exigences des États-Unis Pharmacopée (USP) et le respect de la US Food Chemical Codex.

I.12.3. Propriétés

Polyox fournissent également un certain nombre des Propriétés **[94]:**

I.12.3.1. Propriétés physicochimiques

- **Haute efficacité de liaison :** Polyox a haute efficacité de liaison pour les poudres.
- **Capacité réticulent :** Polyox peut être réticulé pour former des gels qui sont très rémanent à l'eau.
- **Lubrifiance :** Polyox confère un haut degré de lubricité quand en contact avec l'eau.
- **Solubilité / épaississement de solvants organiques :** Polyox sont facilement soluble et épaissit grande variété de matières organiques les solvants (les hydrocarbures halogénés, les cétones, les diverses les alcools, les hydrocarbures

aromatiques et leurs esters) à diverses Les températures. Polyox ne sont généralement pas solubles dans aliphatique des solvants hydrocarbures, des glycols, des diols et des éthers aliphatiques.

- **Thermoplasticité:** Comme thermoplastiques, Polyox sont facilement extrudé, moulé par injection, ou coulée. Draps et films de cette matériel sont thermoscellable et peut être orienté à développer haute résistance. Les films sont intrinsèquement flexibles, robustes et résistant à la plupart des huiles et des graisses. Ces résines sont compatibles avec de nombreux polymères naturels et synthétiques.
- **Tack Wet:** Polyox présentent un degré élevé d'adhérence humide et, par conséquent, sont utiles comme adhésifs humides. Le résidu séché est non collante.
- **Réduction de la traînée :** Des concentrations très faibles de la plus élevée Polyox poids moléculaire peut réduire le frottement turbulent traînée de l'eau dans laquelle ils sont dissous par autant que 80 pour cent.
- **Viscosité :** Lorsque la concentration Polyox soluble dans l'eau la résine est augmentée, la viscosité de la solution augmente rapidement. le pH d'une solution de Polyox est 8-10. les solutions seront Polyox le plus stable à un pH neutre à légèrement alcalin. À un pH> 12, résines Polyox vont précipiter. À un pH <2, le polymère dégradera puisque les éthers subissent une hydrolyse acide.
- **Viscoélasticité :** La flexibilité des liaisons éther combinés avec le poids moléculaire extrêmement élevé de Polyox produit des solutions ayant un comportement élastique.
- **Température de transition vitreuse :** La transition vitreuse la température (Tg) de la famille des poly (oxyde d'éthylène) gammes de produits de -50 à -57 ° C. Le poids moléculaire ne pas avoir un impact significatif sur la Tg au sein de la famille de Produits.

I.12.3.2.propriétés pharmaceutiques

- **Hydratation Extrêmement rapide et Formation Gel :** Polyox sont Parmi les plus rapides : hydratantes polymères solubles dans l'eau utilisés dans systèmes pharmaceutiques. Ils forment rapidement des hydrogels initier et réguler la libération d'ingrédients actifs.

- **Emollient:** Lorsqu'il est appliqué sur la peau et les cheveux, Polyox produire un toucher doux et soyeux.
- **Filmogène excipients :** Polyox peut être formé en souplesse films tant par le traitement et la coulée thermoplastique Techniques.
- **Activité floculant :** Degrés de haut poids moléculaire Polyox adsorber efficacement sur de nombreuses matières colloïdales et effectuer des agents floculants comme efficaces.
- **Pouvoir épaississant (aqueux) :** Polyox sont non ionique et complètement à toutes les températures soluble dans l'eau et sont des agents épaississants extrêmement efficaces dans douce et salée eau. Les solutions aqueuses sont pseudo plastique (à savoir cisaillement amincissement).
- **Débit propriété :** Toutes les catégories de flux Polyox relativement la même. Polyox contient de la silice (~ 1,5%) pour aider à l'écoulement capacité.
- **Libération minutée :** propriétés de gonflement uniques associés à la vitesse contrôlée de dissolution faire Polyox un choix idéal pour formulations à libération. Les dispositifs qui offrent une time release des parfums, des couleurs, des agents tensioactifs, les réactifs, etc., peuvent être extrudé en utilisant Polyox.
- **Des problèmes de sécurité :**
  - **Faible toxicité :** Polyox montre très faible toxicité dans études sur les animaux par toutes les voies d'exposition. Au maximum dose orale pratique à des taux d'environ 2 g / kg de poids corporel. Ces résines ne sont ni irritants pour la peau, ni sensibilisants, ni neils provoquent une irritation des yeux que la poudre sèche ou aqueuse solutions.
  - **Non toxique et biodégradable :** Polyox sont non toxiques et ont reçu l'approbation de la FDA pour un certain nombre d'aliments et de médicaments applications. les solutions aqueuses de Polyox sont dégradable dans l'environnement dû à l'oxydation et aérobie biodégradation. En raison de leurs nombreuses propriétés uniques, Polyox sont particulièrement adapté pour les procédés suivants comme Casting, Extrusion, moulage par injection et le film soufflé.

I.12.4. Mécanisme de sortie

Polyox est uniformément incorporé dans toute la tablette. Sur contact avec l'eau, on hydrate la surface de la tablette extérieure pour former une couche de gel. La vitesse de diffusion de la couche de gel et le taux d'érosion de la tablette contrôler la vitesse de dissolution globale et délivrance de la substance active. Le Polyox devrait être choisis en fonction de la masse moléculaire (MW) nécessaire pour obtenir le profil de libération souhaité. Un polymère de MW inférieur sera libérer plus rapidement qu'un haut degré de MW. Pour une robustesse et profil de libération reproductible la quantité de Polyox devrait être20 à 90% du poids du comprimé. La libération du médicament à partir du poids moléculaire élevé Polyox Les comprimés sont régies par le gonflement du polymère plutôt que par l'érosion du polymère, ce qui conduit à une libération anormale cinétique. Cependant, la libération du médicament à partir de la faible masse moléculaire poids Polyox est contrôlé principalement par le gonflement / érosion du polymère, ce qui entraîne la synchronisation avant et une la vitesse de libération constante. On observe que la charge de médicament et la solubilité du médicament n'influence pas la libération de médicaments de faible poids moléculaire Polyox comprimés. Le pH de la dissolution moyen et le taux d'agitation n'affectent la libération du médicament quel que soit le poids moléculaire du Polyox. Aussi, les applications de Polyox comme support ou d'un composant de systèmes par voie orale, des muqueuses et de délivrance de médicaments transdermique sont documenté **[94].**

I.12.5. Applications dans l'industrie pharmaceutique

Polyox offre une histoire d'utilisation réussie dans la libération prolongée applications des technologies de pompe osmotique, hydrophile matrices, des formes posologique gastro-rémanent et d'autres drogues systèmes de distribution tels que transdermique et mucoadhésifles technologies. Maintenant, un jour Polyox est utilisé avec succès dans développement de dosage à libération immédiate forment comme les films **[94].**

Le PEO (ou PEG) a aujourd'hui de nombreuses applications. Des millions de tonnes sont fabriquées chaque année à travers le monde. Etant à la fois biocompatible, biodégradable dans le cas du PEG (Mw< 25000 g mol-1) et surtout hydrosoluble, ces polymères sont couramment utilisés dans les formulations cosmétiques, dans les peintures, des produits alimentaires ou pharmaceutiques, dans l'industrie minière. Leurs applications sont également nombreuses dans le domaine médical. Actuellement, de nombreuses recherches sont en cours pour augmenter encore le nombre de ces applications. Voici quelques exemples **[93]:**

- Composant majeur dans certains adhésifs Le PEO de masse molaire élevée (M_w> 105 g mol-1) est utilisé sous forme de film comme emballage hydrosoluble
- Développement de batteries à base de PEO-électrolyte
- Floculant pour l'élimination d'argile, pour la clarification de l'eau ou encore comme agent de rétention des charges.
- Lubrifiant dans les détergents, les savons, les crèmes, les lotions, le dentifrice épaississant dans les peintures à base de latex.
- Consolidation de bois archéologiques avec traitement par imprégnation de PEG. En effet, le PEG renforce la structure du bois en consolidant les cellules. Nerveuses.
- Le PEO gel et d'autres agrégats de PEO ou de PEG sont utilisés comme vecteurs de certains médicaments pour améliorer la solubilité de ces derniers, et aider à stabiliser les protéines immunogènes ou instables afin d'empêcher ces molécules à vertus médicales d'être rejetées du corps.
- Remplaçant viable pour une variété de bios polymères permettant de fournir des informations importantes sur leur comportement et leur fonction.
- Le PEG est largement utilisé comme phase stationnaire dans certaine colonne chromatographiques (Carbowax®) comme les colonnes de chromatographie phase gazeuse.

I.13. 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 demi-vie 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. Il s'agit des comprimés biphasiques, comprimés multicouche et chronules où sont juxtaposés des centaines de micro granulent.

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 leurs précédentes. Ce sont les systèmes osmotiques, les systèmes hydrodynamiques, les systèmes bios adhésifs 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 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.

Pour modifier la libération du médicament sous forme posologique, des polymères avec poids moléculaires différents sont introduits. L'introduction de polymères a entraîné le développement de la forme posologique avec propriétés uniques. Initialement les polymères ont été utilisés comme solubilisant, stabilisants et supports mécaniques pour soutenir la libération de médicaments. Mais au cours d'une période de temps, les fonctionnalités de polymères ont été modifiées. Les polymères ont été synthétisé en fonction des besoins spécifiques ou plutôt résoudre des problèmes spécifique liés au développement des systèmes d'administration de médicaments.

Le Polyox, a été utilisé dans les comprimés à libération prolongée par voie orale, il est très utile comme polymère dans le nouveau système de délivrance de médicament à la fois pour les médicaments très soluble et peu solubles.

Chapitre II

Les outils les plus utilisé pour la modélisation

II.1. Introduction

Nous nous intéressons ici à une branche de l'Informatique fondamentale qui, sous l'appellation d'Intelligence Artificielle, a pour objectif de simuler des comportements du cerveau humain. Les premières tentatives de modélisation du cerveau sont anciennes et précèdent même l'ère informatique. C'est en 1943 que Mc Culloch (neurophysiologiste) et Pitts (logicien) ont proposé les premières notions de neurone formel. Ce concept fut ensuite mis en réseau avec une couche d'entrée et une sortie par Rosenblatt en 1959 pour simuler le fonctionnement rétinien et tacher de reconnaître des formes. C'est l'origine du perceptron. Cette approche dite connexionniste a atteint ses limites technologiques, compte tenu de la puissance de calcul de l'époque, mais aussi théoriques au début des années 70. L'approche connexionniste à connaissance répartie a alors été supplantée par l'approche symbolique ou séquentielle qui promouvait les systèmes experts à connaissance localisée. L'objectif était alors d'automatiser le principe de l'expertise humaine en associant trois concepts :

- une base de connaissance dans laquelle étaient regroupées "toutes" les connaissances d'experts humains sous forme de propositions logiques élémentaires ou plus élaborées en utilisant des quantificateurs (logique du premier ordre).
- une base de faits contenant les observations du cas à traiter comme, par exemple, des résultats d'examens, d'analyses de sang, de salive pour des applications biomédicales de choix d'un antibiotique,
- un moteur d'inférence chargé d'appliquer les règles expertes sur la base de faits afin d'en déduire de nouveaux faits jusqu'à la réalisation d'un objectif comme l'élaboration du traitement d'une infection bactérienne.

Face aux difficultés rencontrées lors de la modélisation des connaissances d'un expert humain, au volume considérable des bases de connaissance qui en découlaient et au caractère exponentiel de la complexité des algorithmes d'inférence mis en jeu, cette approche s'est éteinte avec les années 80. En effet, il a été montré que les systèmes basés sur le calcul des prédicats du premier ordre conduisaient à des problèmes NP complets.

L'essor technologique et quelques avancées théoriques :

- estimation du gradient par rétro-propagation de l'erreur (Hopkins, 1982),
- analogie de la phase d'apprentissage avec les modèles markoviens de systèmes de particules de la mécanique statistique (verres de spin) par (Hopfield, 1982).

Au début des années 80 ont permis de relancer l'approche connexionniste. Celle-ci a connu au début des années 90 un développement considérable si l'on considère le nombre de

publications et de congrès qui lui ont été consacrés mais aussi les domaines d'applications très divers où elle apparaît. Sur de nombreux objectifs, justement ceux propres au data mining, les réseaux neuronaux ne rentrent pas nécessairement en concurrence avec des méthodes statistiques bientôt centenaires mais apportent un point de vue complémentaire qu'il est important de considérer. Finalement, la motivation initiale de simulation du cortex cérébral a été rapidement abandonnée alors que les méthodes qui en découlaient ont trouvé leur propre intérêt de développement méthodologique et leurs champs d'applications.

II.2. Réseaux de neurones

Un réseau neuronal est l'association, en un graphe plus ou moins complexe, d'objets élémentaires, les neurones formels. Les principaux réseaux se distinguent par l'organisation du graphe (en couches, complets…), c'est-à-dire leur architecture, son niveau de complexité (le nombre de neurones, présence ou non de boucles de rétroaction dans le réseau), par le type des neurones (leurs fonctions de transition ou d'activation) et enfin par l'objectif visé : apprentissage supervisé ou non, optimisation, systèmes dynamiques.

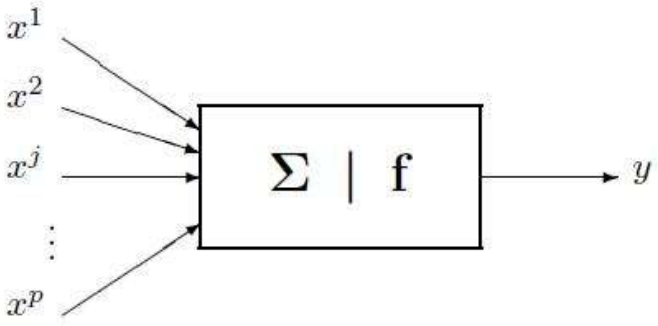


Figure II.1. Représentation d'un neurone formel **[95].**

II.2.1. Modèle du neurone

Les réseaux de neurones sont des réseaux fortement connectés de processeurs élémentaires (neurones) fonctionnant en parallèle, où un neurone formel est une fonction algébrique paramétrée, non linéaire en ses paramètres, à valeurs bornées. Selon Dreyfus et al. (2002), les réseaux de neurones entrent dans le champ de l'analyse statistique de données, où la forme de la fonction de distribution de la variable étudiée n'a pas besoin d'être gaussienne,

ni même d'être connue. Cette propriété leur confère un grand avantage dans l'étude des phénomènes complexes.

Le neurone formel est l'élément essentiel d'un réseau de neurones. C'est un opérateur mathématique très simple : il possède des entrées qui peuvent être les sorties d'autres neurones, ou des entrées de signaux extérieures, et une sortie. La valeur de la sortie résulte du calcul de la somme des entrées, pondérées par des coefficients (dits poids de connexions ou poids synaptiques) et du calcul d'une fonction non linéaire (dite fonction d'activation) de cette somme pondérée. Son schéma de fonctionnement est donné sur (la figure II.2) :

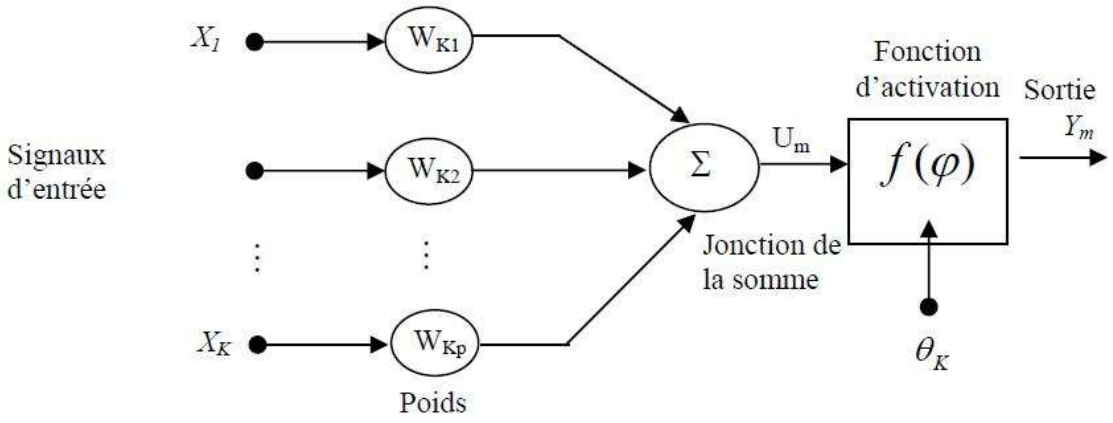


Figure II.2. Modèle non linéaire de neurone **[95].**

Plus précisément, chaque neurone se compose de deux éléments :

- la jonction de somme U_m qui additionne les signaux d'entrée après les avoir multipliés par la matrice des poids w_i.
- la fonction d'activation f qui reçoit deux signaux : la sortie de la jonction de somme et la valeur ″biaisée″ θ_k.

La sortie du neurone est alors une fonction non linéaire d'une combinaison des entrées pondérées par les poids, et à laquelle on ajoute la valeur biaisée constante **[95].** On peut définir la sortie Y_m du neurone par :

$$Y_m = f(\varphi) = f(U_m + \theta_k) \qquad (2)$$

Le choix d'une fonction d'activation se révèle être un élément constitutif important des réseaux de neurones. Il existe plusieurs types de fonctions d'activation, certaines sont linéaires, exponentielles, à seuil, gaussiennes mais les plus utilisées sont non linéaires, et en particulier la fonction sigmoïde et la tangente hyperbolique.

La fonction de transfert sigmoïde est la plus répandue, car elle introduit du non linéarité:

$$y=1/(1+e^{-x}) \qquad (3)$$

II.2.2. Architecture des réseaux de neurones

II.2.2.1 Principes

Comme leur nom l'indique, les réseaux de neurones sont organisés autour d'un ensemble de neurones interconnectés de manière à former un système avec une ou plusieurs entrées et une ou plusieurs sorties **[96].**

Le principe de fonctionnement est le suivant : on dispose d'une base de connaissances constituées de couples (entrées-sorties) et on veut utiliser cette base pour entraîner une mémoire informatique à raisonner en prenant en compte comme référence cette base empirique **[97].**

Sur le plan architectural, on distingue deux grands types :

- les réseaux de neurones non bouclés : réalisent une (ou plusieurs) fonctions algébriques des entrées, par composition des fonctions réalisées par chaque neurone.
- les réseaux de neurones bouclés : constituent un système dynamique à temps discret, régi par une (ou plusieurs) équations aux différences non linéaires, résultant de la composition des fonctions réalisées par chacun des neurones et des retards associés à chacune des connexions.

Les réseaux de neurones non bouclés sont des objets statiques, utilisés principalement pour effectuer des tâches d'approximation de fonctions non linéaires, de modélisation de processus statiques non linéaires, alors que les réseaux de neurones bouclés sont utilisés pour effectuer des tâches de modélisation de systèmes dynamiques, de commande de processus, ou de filtrage **[98].** Dans notre cas, le réseau non bouclé est donc mieux adapté. Parmi ces réseaux, nous avons choisi le modèle classique, le Perceptron Multicouches PMC dont les principes sont exposés dans ce qui suit.

II.2.2.2. Perceptron multicouches

Le perceptron multicouches (noté PMC par la suite) est un réseau de neurones non bouclé caractérisé par une structure bien particulière : ses neurones sont organisés en couches successives où les informations circulent dans un seul sens, de la couche d'entrée vers la couche de sortie. Les neurones d'une même couche ne sont pas interconnectés **[99].** Un neurone ne peut envoyer son résultat qu'à un neurone situé dans une couche postérieure à la sienne.

Le réseau consiste de plusieurs couches, qui s'appellent, par convention:

- **Couche d'entrée** *:* cette couche représente toujours une couche virtuelle associée aux entrées du système, composée des cellules d'entrée qui correspondent aux k variables d'entrée. Ses neurones ont une fonction d'activation dite « identité», laissant passer l'information sans la modifier.
- **Couches cachées** *:* chaque couche est composée de p neurones, dont la fonction d'activation est de la famille des sigmoïdes. Ces neurones n'ont aucun lien avec l'extérieur et sont appelés neurones cachés **[100].**
- **Couche de sortie** *:* elle constitue l'interface du réseau avec l'extérieur. Les neurones de cette couche ont une fonction d'activation linéaire ou non, suivant la nature du problème à résoudre. Ses sorties correspondent aux sorties du système.

Les neurones sont reliés entre eux par des connexions pondérées; ce sont les poids de ces connexions qui gouvernent le fonctionnement du réseau et programment une application de l'espace des entrées vers l'espace des sorties, à l'aide d'une transformation non linéaire **[101].** **(**La figure II.3) illustre la structure de ce type de réseau.

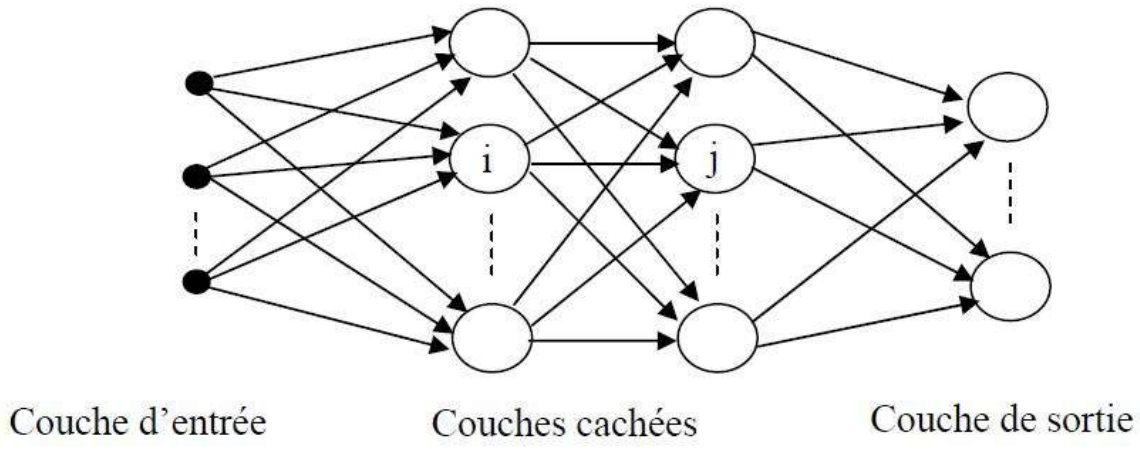


Figure II.3. Structure générale du Perceptron Multicouches **[101].**

II.2.3. Construction d'un modèle

La construction d'un modèle implique dans un premier temps le choix des échantillons des données d'apprentissage, de test et de validation. Le choix du type de réseau intervient dans un second temps. Les quatre grandes étapes de la création d'un réseau de neurones sont détaillées par la suite.

II.2.3.1. Construction de la base de données et choix des échantillons

Le processus d'élaboration d'un réseau de neurones commence par la construction d'une base de données et le choix des échantillons. Il faut donc déterminer les grandeurs qui ont une influence significative sur le phénomène que l'on cherche à modéliser.

Cette étape est cruciale et aide à déterminer le type de réseau le plus approprié pour résoudre un problème donné. En particulier, la façon dont se présente l'échantillon conditionne le type de réseau, le nombre de cellules d'entrée et de sortie et la façon dont il faudra mener l'apprentissage, le test et la validation **[102].**

Afin de développer une application à base de réseaux de neurones, il est nécessaire de disposer de deux bases de données, une pour effectuer l'apprentissage et l'autre pour tester le réseau obtenu et déterminer ses performances. Pour mieux contrôler la phase d'apprentissage, il est souvent préférable de posséder une troisième base de données appelée « base de validation croisée » **[103].** Les avantages liés à l'utilisation de cette troisième base de données seront exposés dans les paragraphes suivants.

Notons qu'il n'y pas de règle pour déterminer ce partage d'une manière quantitative, néanmoins chaque base doit satisfaire aux contraintes de représentativité de chaque classe de données et doit généralement refléter la distribution réelle, c'est-à-dire la probabilité d'occurrence des diverses classes **[104]**.

Généralement, les bases de données subissent un prétraitement qui consiste à effectuer une normalisation appropriée tenant compte de l'amplitude des valeurs acceptées par le réseau. Les valeurs d'entrées et de sortie sont normalisées dans un intervalle spécifique afin de donner à chaque paramètre la même influence statistique. De plus, un problème additionnel peut survenir à cause d'une possible saturation de la sortie, si la somme pondérée des entrées de PMC ($\Sigma\, w_i\, x_i$) est dans la partie asymptotique de la fonction d'activation.

II.2.3.2. Définition de la structure du réseau

La détermination de l'architecture optimale est restée pendant longtemps un problème ouvert. Il existe actuellement diverses méthodes empiriques mettant notamment en jeu des tests statistiques pour une vaste classe de réseaux **[105].**

Comme nous l'avons mentionné, nous avons retenu le Perceptron Multicouches comme base du modèle. Nous structurons ce réseau en précisant le nombre de couches et de neurones cachés pour que le réseau soit en mesure de reproduire ce qui est déterministe dans les données.

- **Nombre de couches cachées**

Mis à part les couches d'entrée et de sortie, il faut décider du nombre de couches intermédiaires ou cachées. Sans couche cachée, le réseau n'offre que de faibles possibilités d'adaptation. Néanmoins, il a été démontré qu'un Perceptron Multicouches avec une seule couche cachée pourvue d'un nombre suffisant de neurones, peut approximer n'importe quelle fonction avec la précision souhaitée **[106].**

- **Nombre de neurones cachés**

Chaque neurone peut prendre en compte des profils spécifiques de neurones d'entrée. Un nombre plus important permet donc de mieux « coller » aux données présentées mais diminue la capacité de généralisation du réseau. Il faut alors trouver le nombre adéquat de neurones cachés nécessaire pour obtenir une approximation satisfaisante.

Le nombre de neurones cachés dépend du type de données dont on dispose. Suivant les cas, on utilisera différentes méthodes d'optimisation de ce dernier. Cet aspect sera expliqué en détail dans deux cas d'application où les données sont d'un type différent (calculées et expérimentales).

En général, ce nombre est déterminé par des règles empiriques **[107].** Suivant les auteurs, la taille de la couche cachée doit être :

- soit égale à celle de la couche d'entrée (Wierenga et Kluytmans, 1994).
- soit égale à 75 % de celle-ci (Venugopal et Baets, 1994).
- soit égale à la racine carrée du produit du nombre de neurones dans la couche d'entrée et de sortie (Shepard, 1990).

Pour des cas plus sophistiques, la recherche consisterait soit à :

- estimer un réseau comportant de nombreux neurones puis à le simplifier par l'analyse des multi colinéarités ou par une règle d'apprentissage éliminant les neurones inutiles.
- définir une architecture tenant compte de la structure des variables identifiées au préalable par une analyse en composantes principales **[108].**
- augmenter progressivement la complexité du modèle à chaque itération, dite « Cascading », et réévaluer l'efficacité de généralisation à chaque addition d'un nouveau neurone **[109].**

Nous avons fait le choix de la méthode « Cascading» qui sera explicité par la suite.

II.2.3.3. Apprentissage

Une fois l'architecture choisie, elle doit subir une phase d'apprentissage. Cette dernière consiste à calculer les coefficients synaptiques de telle manière que les sorties du réseau de

neurones soient, pour les exemples utilisés lors de l'apprentissage, aussi proches que possibles des sorties « désirées». Celles-ci correspondent à la valeur de la fonction que l'on veut approcher ou à la sortie du processus que l'on veut modéliser **[98].**

L'apprentissage correspond donc à la phase du développement du réseau durant laquelle les coefficients synaptiques sont modifiés jusqu'à l'obtention du comportement désiré. Il existe deux types d'apprentissage, supervisé ou non supervisé. L'apprentissage est dit supervisé lorsque les exemples sont constitués des couples de valeurs du type : (valeur d'entrée, valeur de sortie désirée) (x_i, y_j) i=1,2,…,k, j=1,2,…m.

Tout le problème de l'apprentissage supervisé consiste, étant donné un ensemble d'apprentissage de n couples (entrée-sortie associée), à déterminer le vecteur des poids w d'un réseau F_w capable de mettre ces informations en correspondance, c'est-à-dire un réseau tel que:

$$F_w(x_i) = y_j \quad i=1,2,\ldots,k,\ j = 1,2,\ldots, k \qquad (4)$$

L'apprentissage est qualifié de non supervisé lorsque seules les valeurs d'entrée sont disponibles. Dans ce cas, les exemples présentés à l'entrée provoquent une auto-adaptation du réseau afin de produire des valeurs de sortie qui soient proches des réponses à des valeurs d'entrée similaires.

Dans notre étude, comme nous disposons des valeurs de sortie, nous avons choisi l'apprentissage supervisé, mettant en jeu un algorithme d'optimisation. Ce dernier cherche à minimiser, par des méthodes d'optimisation non linéaire, une fonction de coût qui constitue une mesure de l'écart entre les réponses réelles du réseau et ses réponses désirées **[110].**

Cette optimisation se fait de manière itérative, en modifiant les poids en fonction du gradient de la fonction de coût : le gradient est estimé par une méthode spécifique, dite la règle du gradient de l'erreur (delta rule).

C'est une des règles les plus utilisées pour l'apprentissage supervisé de réseaux de neurones. Initialement développée pour résoudre des problèmes de traitements adaptatifs du signal **[111]**, elle a conduit ensuite à un algorithme connu sous le nom de l'algorithme de rétro propagation du gradient de l'erreur ou encore « Back-propagation» **[112-113].**

On distingue deux étapes dans la phase d'apprentissage :

1. une phase de propagation, qui consiste à présenter une configuration d'entrée au réseau, puis à la propager à celle de sortie en passant par les couches cachées.
2. une phase de rétro propagation, qui consiste, après le processus de propagation, à minimiser l'erreur commise sur l'ensemble des exemples présentés, erreur considérée comme une fonction des poids synaptiques **[101].** Cette erreur représente la somme

des différences au carré entre les réponses calculées et celles désirées pour tous les exemples contenus dans l'ensemble de l'apprentissage.

II.2.3.4. Validation

Enfin, la dernière étape doit permettre d'estimer la qualité du réseau obtenu en lui présentant des exemples qui ne font pas partie de l'ensemble d'apprentissage. Elle permet à la fois d'apprécier les performances du système neuronal et de détecter le type de données qui pose problème. Si les performances ne sont pas satisfaisantes, il faudra, soit modifier l'architecture du réseau, soit modifier la base d'apprentissage.

II.2.3.5. Organigramme de construction d'un modèle neuronal

En résumé les étapes principales de la construction d'un modèle neuronal optimal sont rappelées dans (la figure II.4.)

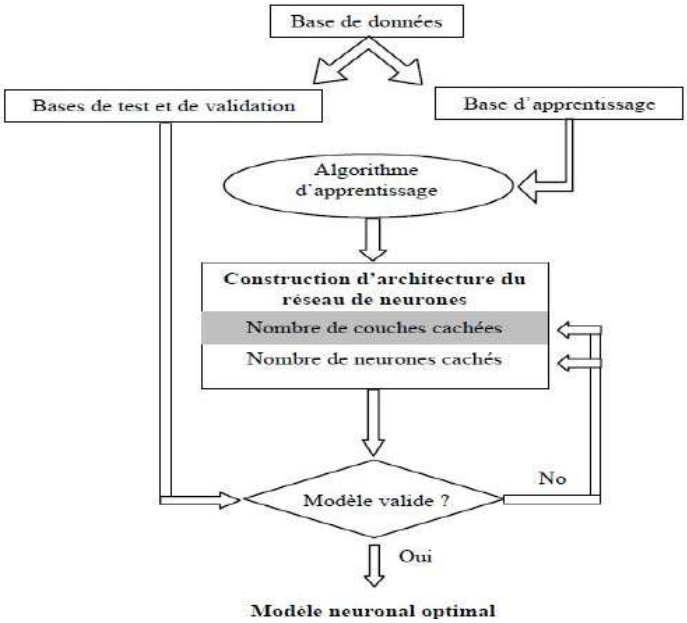


Figure II.4. Démarche neuronale **[114].**

II.3. System neuro-flous

Neuro-flou est un réseau de neurone avec un signal flou, des poids flous, une fonction de transfert floue et un module d'adaptation de la structure de RNF par un apprentissage d'un ensemble de données **[114].**

II.3.1. Principe de fonctionnement

Les Réseaux de neuro-flous hybride apprennent des rapports et des modèles en utilisant un algorithme d'apprentissage supervisé qui examine les données dans un ensemble de la formation qui consiste en exemples d'entrées et leurs sorties associées. Pendant la phase

d'apprentissage, un Réseau neuro-flou hybride modifie sa structure interne pour refléter le rapport entre les entrées et les sorties dans l'ensemble de la formation (base de connaissance). L'exactitude d'un Réseau neuro-flou est vérifiée après que le cycle de d'apprentissage soit complet en utilisant un ensemble séparé d'entrées et sorties appeler l'ensemble de la validation (figure II.5.)

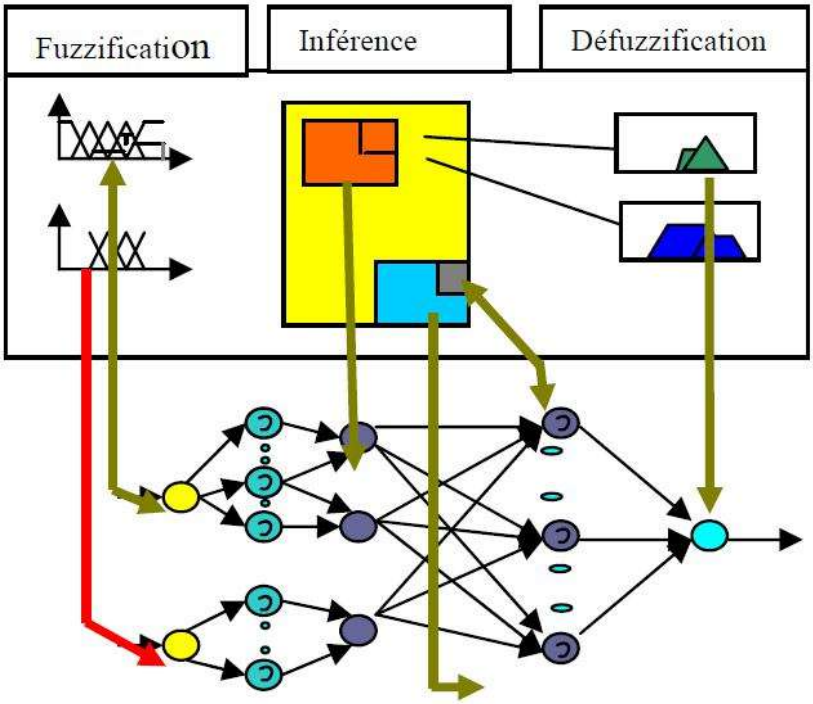


Figure II.5. Principe de fonctionnement de RNF **[114].**

L'apprentissage par renforcement est une addition récente aux algorithmes développés pour les réseaux neuro-flous hybrides.

Ce type d'apprentissage est utilisé quand les sorties désirées pour une entrée donnée n'est pas connue pendant une séquence d'actions qui ont lieu. Pendant le renforcement qui apprend le processus, la seule réaction donnée au système est une indicatrice rugueuse de performance, tel que « bon », « mauvais », « trop lent », ou « trop vite ».

II.3.2.Structure de base d'un neurone flou

La structure générale d'un neurone flou est très lent similaire au modèle du neurone à la (Figure II.6) les entrées sont les sous ensembles flous x_1,…, x_n. Ces sous ensembles peuvent avoir les valeurs linguistique comme par exemple : chaud, large, haut ect.la première opération effectuée est la pondération, mais elle n'est pas effectuée comme dans le cas d'un neurone classique.

Le second est l'opération d'agrégation qui est en général, la fonction d'implication floue et la plupart de cas, on prend une T-norme ou une T-conorme.

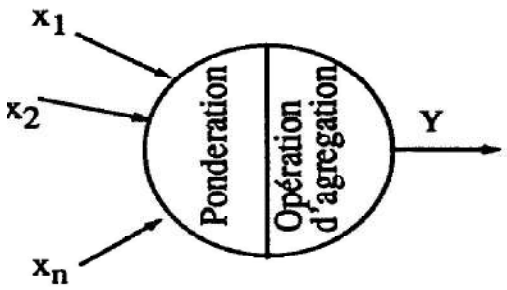


Figure II.6. le modèle général d'un neurone flou **[115].**

II.3.3. Modèle du neurone flou

Il y a plusieurs modèles de neurones flous décrits dans la littérature **[115].** seul un de ces modèles sera considéré par la suite. Ce modèle est une extension du neurone classique. Comme montré à (la Figure II.7), il a n entrées floues on non-floues et les opérations de pondération sont remplacées par des fonctions d'appartenance. Cela veut dire qu'à chaque entrée on attribue une valeur d'appartenance à un sous-ensemble flou.

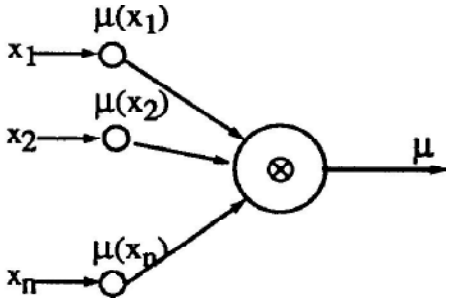


Figure II.7. Modèle du neurone flou **[115].**

Les opérations de pondération sont dites synaptiques. Les résultats sont les valeurs d'appartenance. Ces valeurs sont transformées par des opérations floues, appelées somatiques.la sortie du neurone (qui est considérée comme le ″niveau de confiance″ ou le ″niveau de vérité″) est une valeur précise dans un intervalle [0,1].

L'opération floue appliquée dans ce neurone peut être une des opérations comme min, max ou une des T-normes ou T-conormes **[115].** si on désigne cette opération comme ⊗ On peut représenter mathématiquement le neurone par la relation suivante :

$$\mu(x_1, x_2,\ldots, x_n)=\mu_1(x_1) \otimes\mu_2(x_2) \otimes\ldots\otimes\mu_n(x_n) \quad (5)$$

Où $x_1,\ldots, x_n$ sont des entrées dans le neurone, $\mu_1,\ldots,\mu_n$ sont des fonctions d'appartenance et μ est la sortie du neurone.

II.3.4. Méthodes d'apprentissage

Le but de la conception d'un réseau neuro-flou est d'effectuer certaines tâches. Les mécanismes d'adaptation proposés ici sont synaptiques et somatiques. Ils sont basés sur l'apprentissage supervisé dans les réseaux non-flous.

L'adaptation synaptique consiste à la pondération des entrées du neurone. Dans le cas d'un neurone classique, les entrées sont multipliées avec les poids synaptiques et l'apprentissage consiste aux changements des poids synaptique. Dans le cas d'un neurone flou, cette opération est plus complexe.si les fonctions d'appartenance ou les entrées sont triangulaires les modifications proposées sont montrées à la Figure II.8. Les lignes pointillées représentent les entrées floues avant la modification.

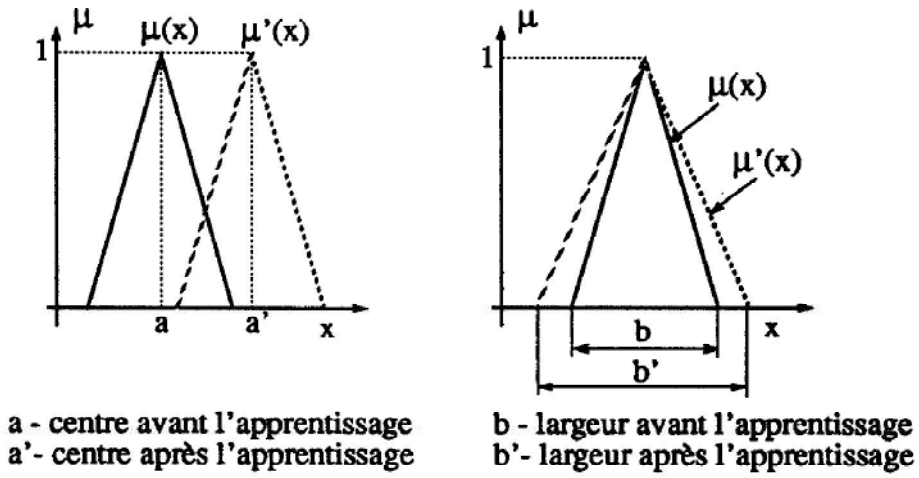


Figure II.8. Changement des fonctions d'appartenance pendant l'apprentissage **[115].**

Les adaptations somatiques sont les modifications de la structure de neurone flou. elles peuvent être :

- Changements de la base des règles;
- Changements des fonctions d'appartenance ;
- Changements des opérations d'agrégation.

II.4. D'autre méthode de modélisation

II.4.1. Les algorithmes génétiques

Les algorithmes génétiques, comme les réseaux de neurones, font partie des Réseaux Adaptatifs Non-linéaires (RAN) **[116].** Ils sont composés d'un grand nombre d'unités élémentaires ou agents qui traitent l'information le plus souvent de façon parallèle et distribuée. Les algorithmes génétiques ont été développés à des fins d'optimisation. Ils permettent la recherche d'un extremum global; ces algorithmes s'inspirent des mécanismes de sélection naturelle (proposée par Darwin) et de la génétique de l'évolution **[117-118].**

Un algorithme génétique fait évoluer une population de gènes en utilisant ces mécanismes. L'inconvénient majeur des algorithmes génétiques réside dans le nombre de calculs et d'itérations que nécessite le processus de détermination des règles qui est très important.

II.4.2. Logique Floue

La logique floue sert à représenter des connaissances incertaines et imprécises. La commande floue, quant à elle, sert à prendre une décision même si on ne peut estimer les entrées/sorties qu'à partir de prédicats vagues ou lorsque ces entrées/sorties sont entachées d'erreurs que l'on ne peut évaluer que grossièrement **[119].** L'approche floue trouve parfaitement sa place dans la régulation et l'asservissement des processus industriels, pour lesquels les informations disponibles sont souvent incomplètes. L'intérêt de la commande floue est de « faire entrer » l'expert dans le processus. Les prémices de l'approche floue sont apparues bien avant les années 1940, grâce à des chercheurs américains. Mais il a fallu attendre 1965 pour que le concept de sous-ensemble flou soit employé par L.A. Zadeh, professeur automaticien à l'université de Berkeley en Californie. Cet éminent chercheur a participé à la modélisation de phénomènes sous forme floue avec pour objectif de pallier aux inconvénients liés aux limitations dues aux incertitudes des modèles classiques à équations différentielles. En 1974, M. Mamdani expérimentait les énoncés théoriques de Zadeh sur une chaudière à vapeur, introduisant ainsi la commande floue dans la régulation d'un processus industriel. Depuis, de nombreuses applications ont vu le jour en Europe, telles que la régulation des fours de cimenteries. Citons aussi le chercheur japonais M. Sugeno qui introduisit la logique floue pour la première fois au Japon en 1985. Subséquemment, les

industriels ne tardèrent pas à comprendre l'avantage à la fois technique et commercial de la commande floue que nous pouvons résumer ainsi:

- Facilité d'implémentation.
- Solution de problèmes multi variables complexes.
- Robustesse vis-à-vis des incertitudes.

II.4.3. Les colonies de fourmis

Les algorithmes de colonies de fourmis forment une classe de métaheuristiques proposées pour les problèmes d'optimisation difficile. L'idée de base des ces algorithmes est d'imiter des comportements collectifs de fourmis réelles pour la résolution des problèmes d'optimisation. Une colonie peut être considérée comme un système multi agents dont chaque agent correspond à une fourmi réelle capable de communiquer avec les autres agents via une substance volatile chimique appelée « phéromone », elles perçoivent cette matière à laquelle elles sont très sensibles grâce à des récepteurs situés dans leurs antennes.

Grâce à ce moyen de communication, les fourmis arrivent à résoudre collectivement des problèmes trop complexes, notamment les problèmes de choix du plus court chemin entre une source de nourriture et leur nid.

Au début, les fourmis explorent différents chemins en effectuant des déplacements aléatoires. En se déplaçant du nid à la source de nourriture et vice-versa, toutes les fourmis déposent leurs phéromones sur leur trajectoire. À cet effet, le chemin le plus court finira par avoir la densité de phéromones la plus élevée ce qui permet d'augmenter le nombre de fourmis qui suivent cette trajectoire. En plus, puisque, la phéromone s'évapore au fil du temps, le chemin le plus long est de moins en moins emprunté et sa trace finit par disparaître presque complètement. L'algorithme original des colonies de fourmis (Ant system (AS)) qui a été proposé par Dorigo **[120]** a été principalement implanté pour le problème du voyageur de commerce, et depuis cette application, il a considérablement évolué pour résoudre d'autres problèmes d'optimisation. Ce problème consiste à trouver le trajet le plus court reliant n villes données, chaque ville ne devant être visitée qu'une seule fois.

II.4.4. Les essaims particulaires (Particle Swarm Optimization : PSO)

L'optimisation par essaims particulaires (OEP) est une métaheuristique d'optimisation, inventée par Russel Eberhart (ingénieur en électricité) et James Kennedy (socio-psychologue) en 1995 **[121]**. Cette métaheuristique s'appuie notamment sur les observations effectuées lors de simulations informatiques des comportements sociaux des animaux devant atteindre un

objectif donné dans un espace de recherche commun et évoluant en essaim tels que le déplacement collectif d'un banc de poissons ou d'un groupe d'oiseaux, par Reynolds **[122]** et Heppner et Grenander **[123]**.Ils ont observé que malgré le fait que chaque individu a une intelligence limitée, le groupe possède une organisation globale, des dynamiques de déplacement relativement complexes et peuvent produire des solutions à des problèmes non triviaux grâce à la collaboration des individus entre eux. Ceci, sans avoir de chef d'orchestre et sans qu'aucun agent n'ait une connaissance globale sur le système, mais seulement des connaissances locales auxquelles il peut accéder sur le déplacement de ses plus proches voisins, afin de pouvoir prendre des décisions de son propre déplacement. L'intelligence globale de l'essaim résulte, donc, des interactions entre ses différentes particules.

II.4. Conclusion

Ce chapitre a décrit des généralités sur les métaheuristiques et a montré leurs multiples facettes proposées depuis plusieurs années pour la résolution approchée des problèmes d'optimisation difficile. Le succès de la démarche ne doit pas masquer les difficultés auxquelles est confronté l'utilisateur, en présence d'un problème d'optimisation concret tels que le choix d'une méthode efficace, capable de produire une solution de qualité acceptable en un temps de calcul raisonnable et le réglage optimal des divers paramètres d'une métaheuristique qui font généralement appel au savoir faire et à l'expérience de l'utilisateur, plutôt qu'à l'application fidèle de règles bien établies en raison de l'inexistence des théorèmes de convergence applicables pour les différents types de problèmes.

Tout au long de ce chapitre, nous avons donné un maximum d'informations sur les réseaux de neurones d'une façon générale tout en mettant l'accent sur les réseaux de neurones de type feedforward, vraisemblablement les plus utilisés dans les modélisations statiques du fait qu'ils sont doués de la propriété d'approximation universelle. Nous avons présenté un algorithme d'apprentissage très utilisé dans la communauté connexionniste :

L'algorithme de rétro propagation du gradient. Plusieurs travaux lui ont été consacrés et un certain nombre de modifications ont été proposées pour accélérer le temps d'apprentissage, réduire les besoins en mémoire de stockage et améliorer la capacité de généralisation ainsi que les performances du réseau obtenu.

Chapitre III
Modélisation de la libération modifiée de PA par RNA-ANFIS

III.1 Introduction

Dans ce chapitre nous présentons les résultats de la modélisation de la cinétique de libération de principe actif (PA), mis en forme de comprimé, et de l'effet de la composition de ce dernier sur le pourcentage de cette libération. Nous avons utilisé deux techniques d'intelligence artificielle les réseaux de neurones artificiels : RNA et le système interférence neuro-floue adaptative : l'ANFIS. Le réseau de neurone est développé pour permettre la prédiction à partir des données expérimentales le cas étudié, c'est-à-dire la formulation du comprimé du type de principe actif, de la nature du polymère utilisé (ici c'est le poids moléculaire) et du temps de stockage du comprimé. Par ailleurs, une structure ANFIS est élaborée pour cette fois-ci prédire le pourcentage de libération du PA en fonction du cas déjà prédit par le RNA.

Les données expérimentales exploitées dans ce travail ont été tirées des travaux de recherches récents où des formes de comprimés à libération modifiée de deux principes actifs (métronidazole et théophylline anhydre) à base de matrice polymérique d'oxyde de polyéthylène **[124].** Nous allons décrire la base des données élaborée dans le cadre de ce travail, l'algorithme utilisé pour l'élaboration des programmes de calcul MATLAB. Nous présentons ensuite les résultats de calcul et leurs interprétations.

III.2. Méthodologie de calcul

Dans le but de constituer une base de données fiable et représentative nous avons suivi la méthodologie suivante :

- Collecte des données ;
- Sélection des entrées et des sorties du modèle neuronal ;
- Préparation de la base de données ;
- Mise en forme des données.

III.2.1. Collecte des données

Dans le but d'éviter les erreurs des saisies, une quantité importante des données expérimentales de quatre types de comprimés à matrice ont été formulés en utilisant deux différents formes de PEO de masse moléculaire différente : (Polyox WSR N-12K $M_w = 1 \times 10^6$et Polyox WSR 303 - $M_w = 7 \times 10^6$). Les comprimés contiennent chacun 250 mg de métronidazole ou 150 mg de théophylline, 250 mg PEO N-12K ou PEO 303 et 0,5 ou 0,4 mg de stéarate de magnésium comme lubrifiant. Les comprimés pris comme échantillons ont été conservés à 40 ± 2°C et à une humidité relative de 75 ± 5% pendant 4 semaines. Des essais de dissolution ont été effectués avant et juste après le stockage sur ces échantillons, nous avons

converti les courbes montrées dans la (figure III.1) donnant le pourcentage de la libération du principe actif en fonction du temps au (tableau III.1).

III.2.1.1. Essais de dissolution

Des essais de dissolution ont été effectués avant et juste après le stockage, dans un testeur de type ERWEKA DT6RE à 37 ±1 ℃ et 50 tours par minute, en utilisant des paniers rotatifs. Le milieu de dissolution est composé de 500 ml de chlorure de sodium : HCl 0,1 N à 2 g / l. Des échantillons ont été prélevés après 15, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes et puis toutes les 60 minutes après jusqu'à 8 heures. Le volume d'échantillon était de 10 ml, qui a été remplacé à chaque fois avec l'équivalent de milieu de dissolution. La dilution provoquée par cette addition a été corrigée, lorsque la quantité de médicament libérée a été calculée. Après dilution et filtration à travers un filtre à Membrane (Sartorius) d'une taille de pores de 200 nm, le contenu actif des échantillons a été déterminée avec un spectrophotomètre UV-VIS / JASCO V-550 à 280 nm (dans le cas où le PA est le métronidazole) et à 270 nm (dans le cas où le PA est la théophylline), sur la base des courbes d'étalonnage **[124].**

III.2.1.2. La comparaison des courbes de dissolution

La comparaison mathématique des profils de libération avant et après le stockage a été réalisée en calculant la différence (f1) et la similarité (f2) facteurs selon les équations (1) et (2) proposées par (Moore et Flanner (1996)) et mis en œuvre par la FDA CDER.

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^{n'} \|R_t - T_t\|}{\sum_{t=1}^{n'}} \times 100 \qquad (6)$$

$$f_2 = 50 \times \log \sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{n'} (R_t - T_t)}{n'}} \times 100 \qquad (7)$$

Où *n* est le nombre de points de temps, *R* est la valeur de la dissolution de l'échantillon de référence (ici l'échantillon avant le stockage) à l'instant *t*, et *T* est la valeur de la dissolution de l'échantillon d'essai (ici, l'échantillon stocké pendant 4 semaines) au temps *t*. Pour les courbes à être considérées comme similaires, les valeurs de f_1 devraient être proches de 0, et les valeurs de f_2 doivent être proches de 100. Généralement, les valeurs f_1 sont jusqu'à 15 (0-15) et les valeurs f_2 sont supérieures à 50 (50-100) permettant d'assurer l'uniformité ou l'équivalence entre les deux courbes **[124].**

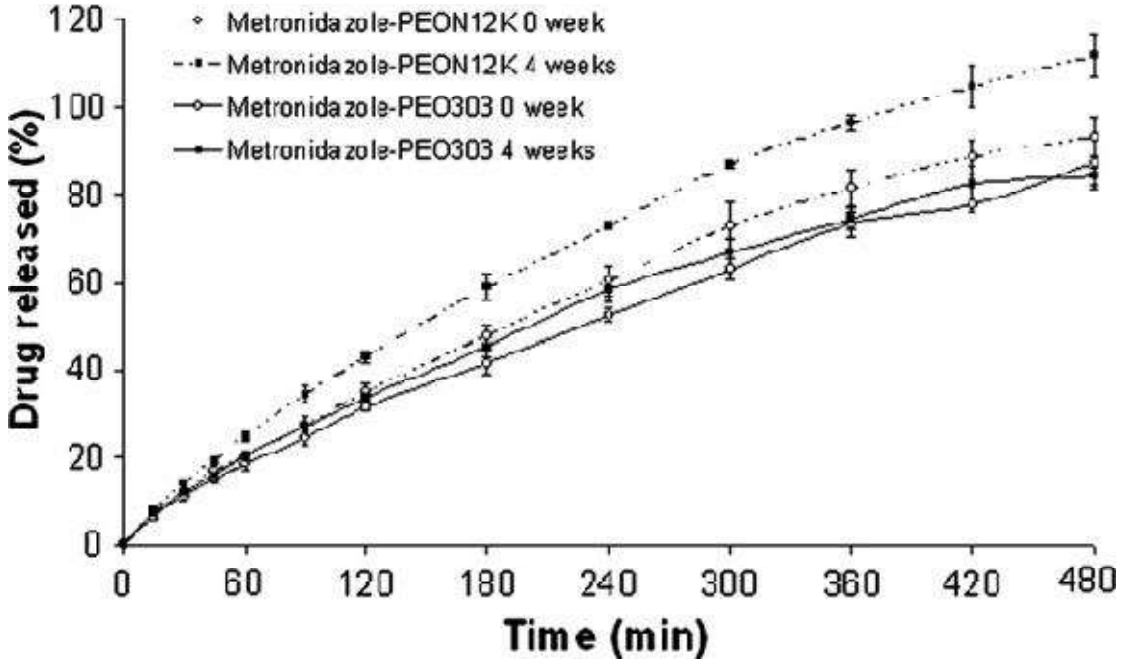


Figure.III.1. Le profils de libération du métronidazole des matrices de PEO **[124].**

La Figure.III.1 Montre les profils de libération du métronidazole à partir des deux matrices différentes de PEO, avant et après 4 semaines de stockage. Dans le cas du polymère de poids moléculaire le plus bas, une augmentation significative dans la libération du médicament (f_2<50) a pu être observé après stockage des échantillons dans des conditions de stress. La raison de ce phénomène pourrait être due aux changements structuraux du poly (oxyde d'éthylène) qui conduisent à une interaction polymère-polymère solide, ce qui pourrait conduire à la diminution de la résistance des liaisons secondaires formées entre les chaînes de polymère et les molécules de principe actif. D'autre part, aucun de ces changements pourraient être considérés dans le cas de la forme de polymère de plus haut poids moléculaire, bien que des études antérieures ont confirmé des altérations structurales similaires à celles du polymère de faible masse moléculaire.

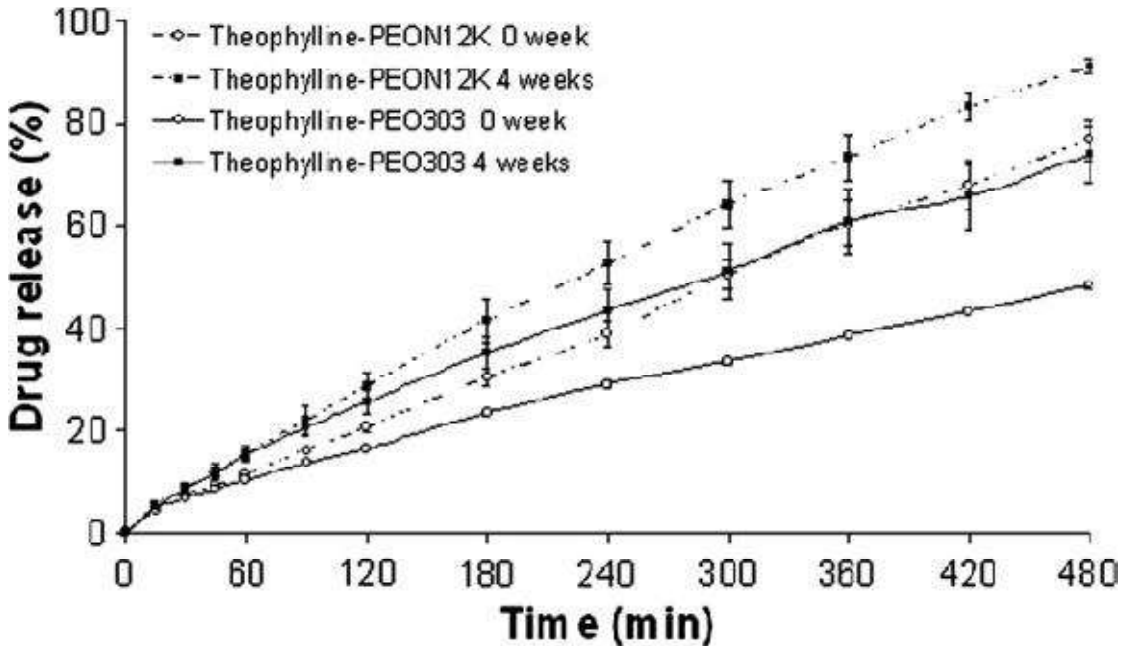


Figure.III.2. Le profils de libération de la théophylline des matrices de PEO **[124].**

Le poids moléculaire suggère que non seulement les propriétés physiques modifiées de la matrice du polymère déterminent le comportement de la forme de dosage au cours du stockage mais aussi les caractéristiques des molécules médicamenteuses. Ce la pourrait être confirmé par la constatation que, dans le cas de la théophylline, la libération du médicament des matrices de poids moléculaire élevé a augmentée dans une plus grande mesure (Figure.III.2).

Les mesures de libération de médicament ci-dessus indiquent qu'à la fois les propriétés d'hydratation du principe actif, le poids moléculaire de polymère et le vieillissement physique de Poly (Oxyde Éthyle) ont de l'influence sur la libération du médicament à partir des matrices des comprimés.

La base de données expérimentales est regroupée puis représentée sous forme de tableau pour franchir l'étape de modélisation voir (tableau III.1).

III.2.1.3. Préparation de la base de données

Tableau III.1. Les données expérimentales

t(min)	PA1 metronidazole	PA2 theophylline	PEO N-12K	PEO 303	PA	POLY	T_s	LPA %	T_s	LPA %
0	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	0	04 semaines	0
15	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	6	04 semaines	6
30	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	10	04 semaines	14
45	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	15	04 semaines	19
60	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	19.5	04 semaines	24
75	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	23	04 semaines	28
90	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	27	04 semaines	34
105	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	30	04 semaines	39
120	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	34	04 semaines	42
135	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	39	04semaines	45
150	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	42	04semaines	50
165	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	45	04semaines	56
180	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	47	04semaines	59
195	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	50	04semaines	62
210	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	53	04semaines	64
225	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	55	04semaines	67
240	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	58	04semaines	69
255	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	59	04 semaines	72
270	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	64	04 semaines	75
285	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	66	04 semaines	80
300	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	70	04 semaines	84
315	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	73	04 semaines	87
330	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	74	04 semaines	80
345	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	78	04 semaines	91
360	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	79	04 semaines	94
375	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	80	04 semaines	98
390	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	82	04 semaines	99
405	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	83	04 semaines	100
420	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	85	04 semaines	102
435	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	86	04semaines	105
450	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	87	04 semaines	106
465	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	90	04 semaines	109
480	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO N-12K	0 semaine	91	04 semaines	110
0	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	0	04 semaines	0
15	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	5	04 semaines	5
30	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	9	04 semaines	10
45	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	12	04 semaines	14
60	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	18	04 semaines	20
75	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	20	04 semaines	22
90	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	23	04 semaines	25
105	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	26	04 semaines	27
120	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	30	04 semaines	32
135	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0semaines	32	04 semaines	35
150	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	35	04 semaines	39
165	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	39	04 semaines	42
180	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	40	04 semaines	43
195	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	42	04 semaines	45
210	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	44	04 semaines	49
225	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	46	04 semaines	52
240	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	49	04 semaines	55
255	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	50	04 semaines	57
270	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	53	04 semaines	59
285	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	58	04 semaines	60
300	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	59	04 semaines	62
315	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	60	04 semaines	64
330	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	62	04 semaines	66
345	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	65	04 semaines	69
360	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	70	04 semaines	70
375	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	71	04 semaines	72
390	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	72	04 semaines	74
405	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	74	04 semaines	78
420	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	75	04 semaines	79
435	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	76	04 semaines	79.5
450	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	77	04 semaines	80
465	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	81	04 semaines	79.5
480	250mg	150mg	250mg	250mg	metronidazole	PEO 303	0 semaine	82	04 semaines	79.5

0	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	0	04semaines	0
15	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	5	04 semaines	5
30	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	6	04 semaines	7
45	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	8	04 semaines	10
60	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	9	04 semaines	14
75	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	15	04 semaines	19
90	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	16	04 semaines	20
105	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	18	04 semaines	25
120	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	20	04 semaines	28
135	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	22	04 semaines	30
150	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	25	04 semaines	34
165	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	27	04 semaines	38
180	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	29	04 semaines	40
195	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	30	04 semaines	44
210	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	31	04 semaines	46
225	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	35	04 semaines	49
240	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	37	04 semaines	50
255	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0semaine	40	04 semaines	55
270	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	43	04 semaines	59
285	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	45	04 semaines	60
300	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0semaine	49	04 semaines	62
315	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	50	04 semaines	65
330	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	51	04 semaines	67
345	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	55	04 semaines	69
360	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	58	04 semaines	71
375	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	59	04 semaines	74
390	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	62	04 semaines	77
405	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	63	04 semaines	80
420	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	65	04 semaines	82
435	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	68	04 semaines	85
450	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	70	04 semaines	87
465	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	73	04 semaines	88
480	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO N-12K	0 semaine	75	04 semaines	89
0	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	0	04 semaines	0
15	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	5	04 semaines	5
30	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	6	04 semaines	7
45	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	8	04 semaines	10
60	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	9	04 semaines	14
75	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	11	04 semaines	18
90	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	12	04 semaines	19
105	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	14	04 semaines	22
120	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	15	04 semaines	25
135	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	18	04 semaines	27
150	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	19	04 semaines	29
165	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	20	04 semaines	31
180	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	22	04 semaines	34
195	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	24	04 semaines	35
210	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	25	04 semaines	38
225	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	26	04 semaines	40
240	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	27	04 semaines	42
255	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	29	04 semaines	45
270	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	30	04 semaines	46
285	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	31	04 semaines	47
300	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	32	04 semaines	49
315	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	33	04 semaines	52
330	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	34	04 semaines	54
345	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	37	04 semaines	58
360	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	38	04 semaines	59
375	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	39	04 semaines	61
390	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	39.5	04 semaines	61.5
405	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	40	04 semaines	62
420	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	41	04 semaines	63
435	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	43	04 semaines	65
450	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	44	04 semaines	67
465	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	45	04 semaines	70
480	250mg	150mg	250mg	250mg	theophylline	PEO 303	0 semaine	46	04 semaines	72

III.2.2 Sélection des entrées et des sorties du modèle intelligent

La formulation du comprimé : le type de principe actif, la nature du polymère utilisé (ici c'est le poids moléculaire du PEO et le temps de stockage du comprimé, sont des variables utilisées comme vecteurs d'entrée pour former le réseau tandis que les autres sont maintenues constantes au niveau de leurs valeurs optimales telle que les concentration de chaque composant. Toutefois, les sorties sont les pourcentages de libérations des deux principes actifs utilisés dans cette étude (métronidazole et théophylline anhydre).

III.2.3 Préparation et mise en forme des données

Dans la modélisation RNA-ANFIS et comme n'importe quelle modélisation faisant intervenir un réseau RNA, trois phases sont suivies : l'apprentissage, le test et la validation. Dans chaque phase, une quantité de données est tirée de la base de données d'apprentissage :

- 80% des données pour l'apprentissage ;
- 10% des données pour le test ;
- 10%des données pour la validation.

III.3. Normalisation partielle de la base de données

La normalisation est une étape importante dans le processus de l'élaboration des données. Elle devient dans la plus part des cas, une exigence pour les matrices des entrées, du fait qu'on utilise souvent des fonctions de transfert bornées de type sigmoïdes dans les modélisations statiques. Dans notre travail, on a utilisé des sous base de données séparées, correspondantes à la libération du principe actif. Les valeurs numériques ont été normalisées afin d'améliorer l'optimisation. La normalisation se fait de telle manière que nous obtenions les valeurs de sorties dans l'intervalle [-0.9 0.9].

III.4. Structure des RNA et ANFIS

La structure de base retenue est un perceptron multicouche à trois couches : une couche d'entrée, une couche cachée et une couche de sortie.

Pour le RNA, l'algorithme d'apprentissage utilisé est celui de Levenberg-Marquardt. Les fonctions d'activation utilisées sont une tangente hyperbolique pour les neurones des deux couches voir la (figures III.3).

L'ANFIS, utilise un réseau feed-forward pour rechercher des règles de décision floue qui fonctionnent bien sur une tâche donnée. En utilisant une des données d'entrée / sortie d'une série donnée, ANFIS crée un système d'inférence floue dont la composition est fonction des paramètres, elles sont ajustés à l'aide d'un algorithme de rétro-propagation seul ou une combinaison d'un algorithme de rétro-propagation avec des moindres carrés (LMS) méthode

(d'apprentissage hybride). Cela permet aux systèmes flous d'apprendre à partir des données modélisées. ANFIS fournit une méthode pour la procédure de modélisation floue pour apprendre des informations de l'ensemble des données, suivie par la création des membres paramètres de fonction qui effectue au mieux la tâche donnée. Le ANFIS peut simuler et analyser la relation de correspondance entre les données d'entrée et de sortie par biais d'un algorithme d'apprentissage pour optimiser les paramètres d'un système d'inférence floue donné (FIS) (voir la figures III.4).

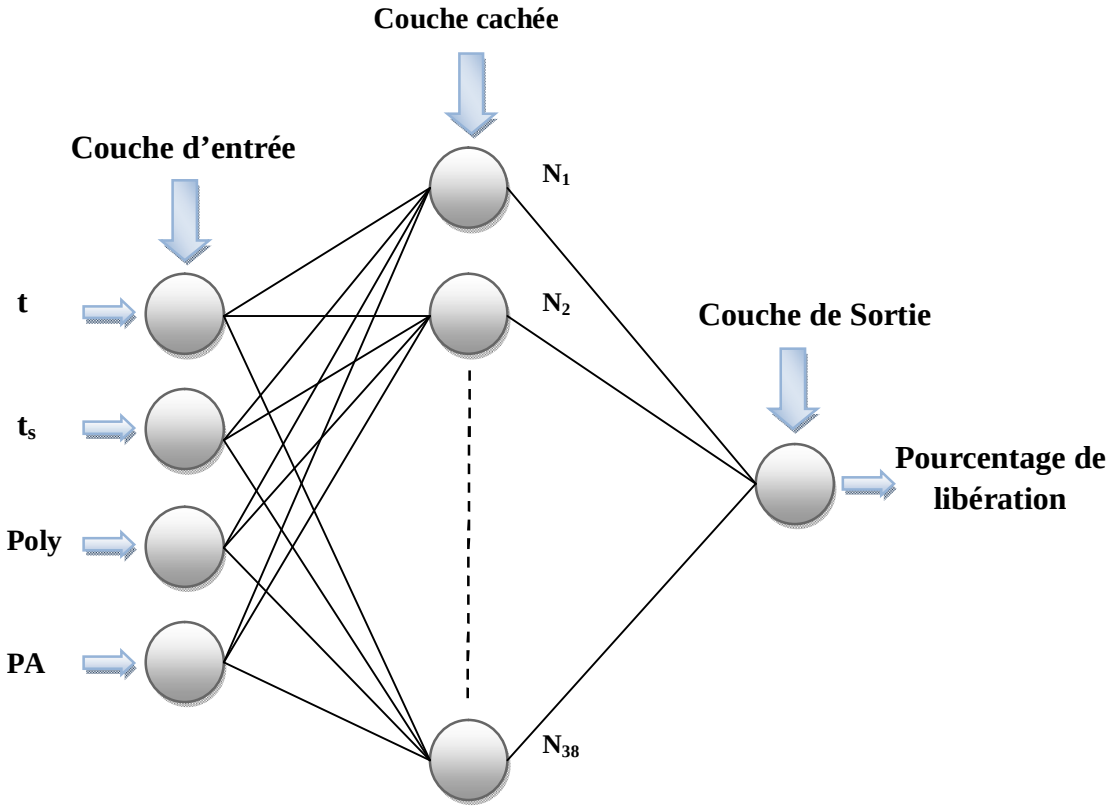


Figure III.3. Architecture du RNA

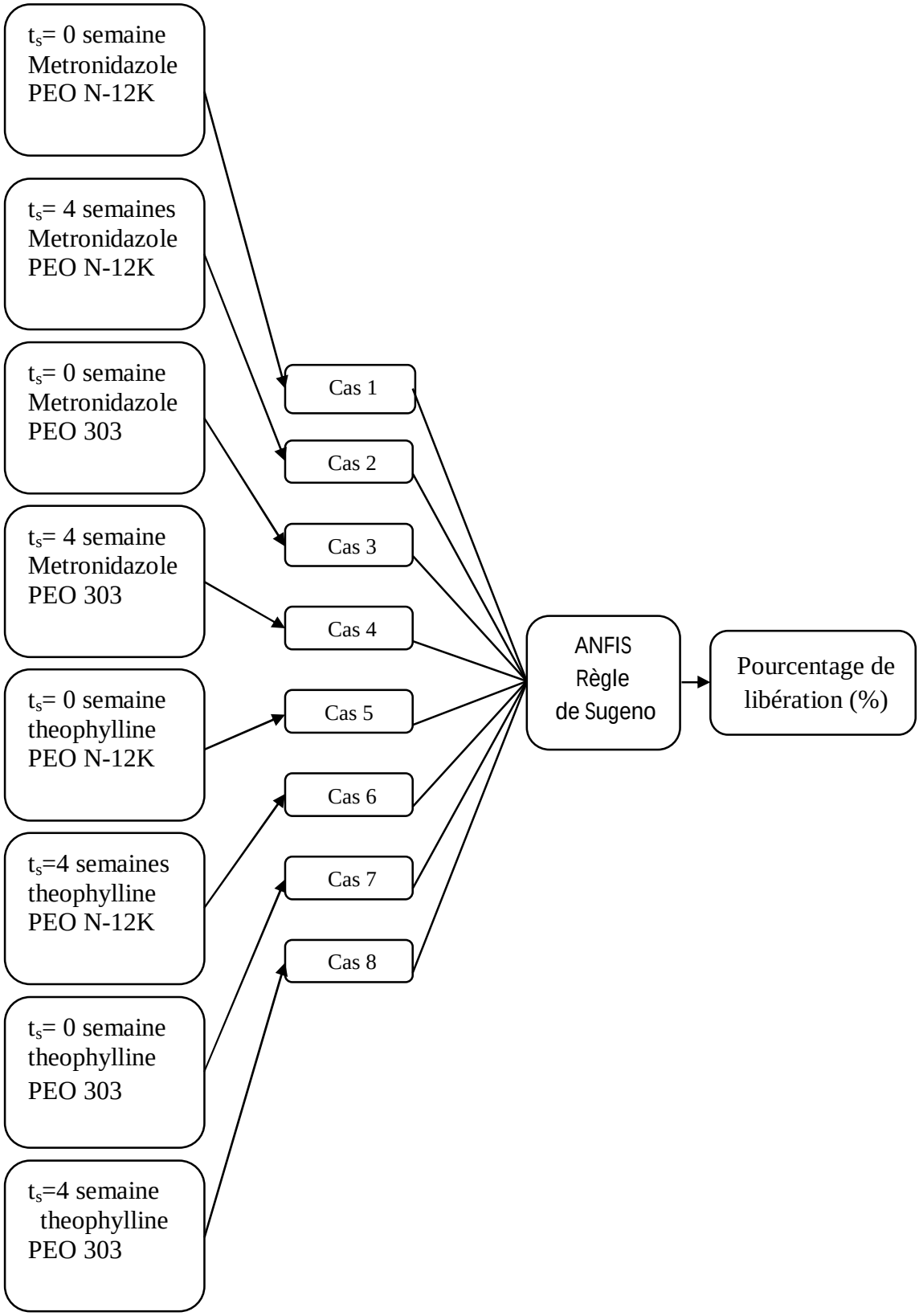


Figure.III.4. Architecture d'ANFIS développé

III.5. La modélisation RNA-ANFIS de la libération de principe actif

La topologie du RNA et ANFIS optimisés pour la prédiction de la libération modifiée de principe actif est données dans les tableaux III.2 et III.3.

Tableau III.2. Description et apprentissage du RNA

Couche d'entrée	**Couche cachée**		**Couche de sortie**		**Algorithme d'apprentissage**
Nombre de neurones	**Nombre de neurones**	**Fonction d'activation**	**Nombre de neurones**	**Fonction d'activation**	
3	38	Tangente Sigmoïde «tansig»	1	Identité «purelin»	Levenberg-Marquardt LM

Tableau III.3. Description et apprentissage d'ANFIS

Entrée	**Les fonctions d'appartenance d'entrée**		**Les fonctions d'appartenance des entrées**	**Itérations**	**RMSE**	**R^2**
	Type	**Numéro**				
Les 8 cas	Forme de cloche	2	linéaire	15	6.7×10^{-2}	0.8918

III.5.1. Résultats de la modélisation

Le modèle RNA établi précédemment est utilisé pour prédire le cas étudié en matière de formulation voir composition du comprimé. En plus, un model neuro-floue a été mis en œuvre pour compléter la tâche du modèle RNA par l'estimation du pourcentage de libération du principe actif à partir du cas prédit. Les résultats sont donnés ci-après. (Voir les figures III.5 à III.12).

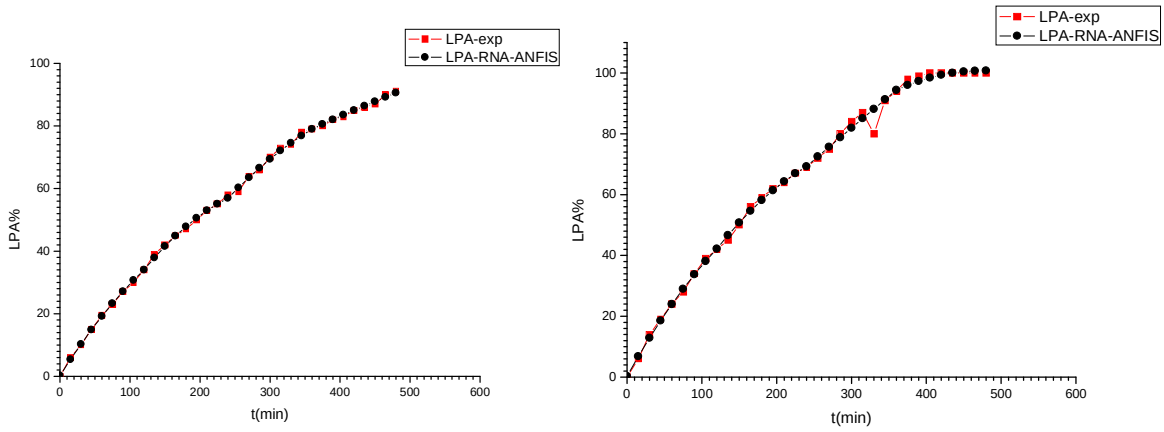


Figure.III.5. Comparaison des valeurs prédites par RNA-ANFIS avec les valeurs expérimentales (cas1, cas2 respectivement)

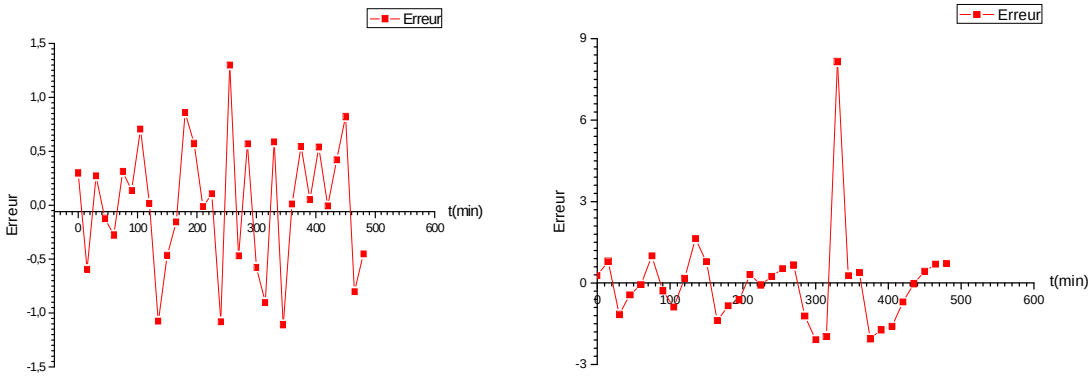


Figure.III.6. Erreur relative entre le pourcentage de libération expérimentale et prédit par la combinaison intelligente RNA-ANFIS (cas1, cas2 respectivement)

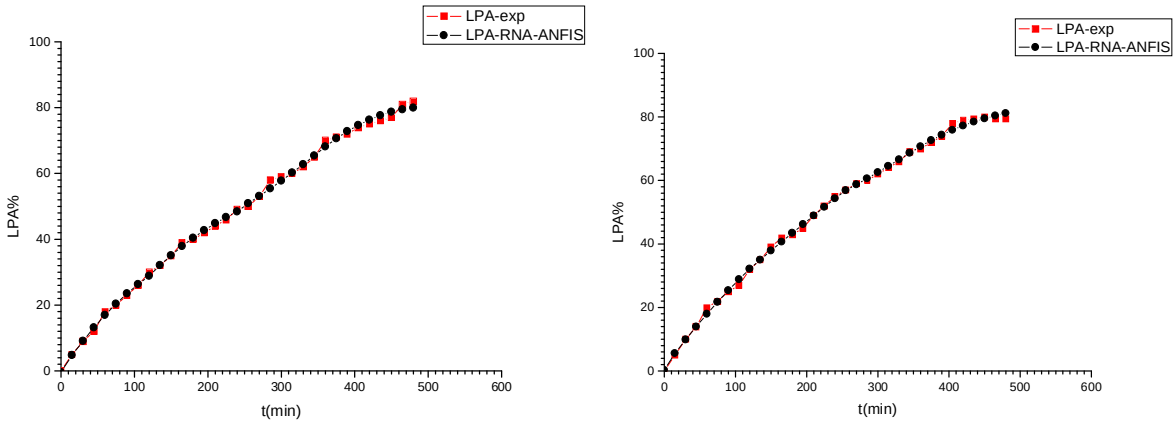


Figure.III.7. Comparaison des valeurs prédites par RNA-ANFIS avec les valeurs expérimentales (cas3, cas4 respectivement)

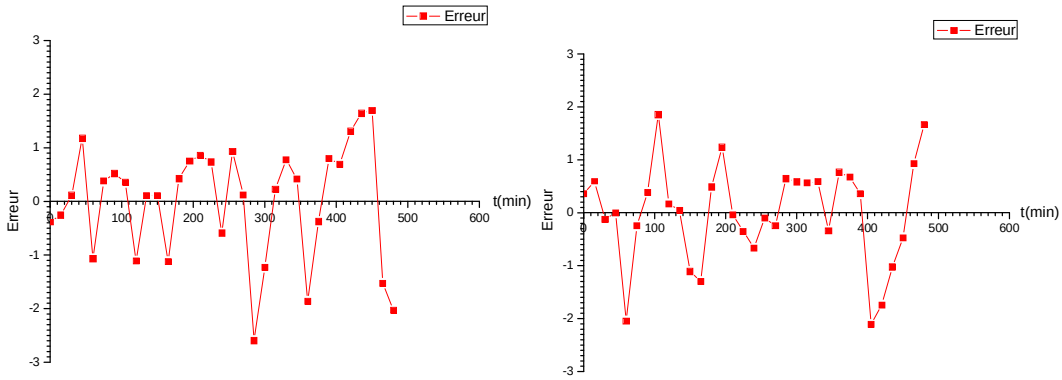


Figure.III.8. Erreur relative entre le pourcentage de libération expérimentale et prédit par la combinaison intelligente RNA-ANFIS (cas3, cas4)

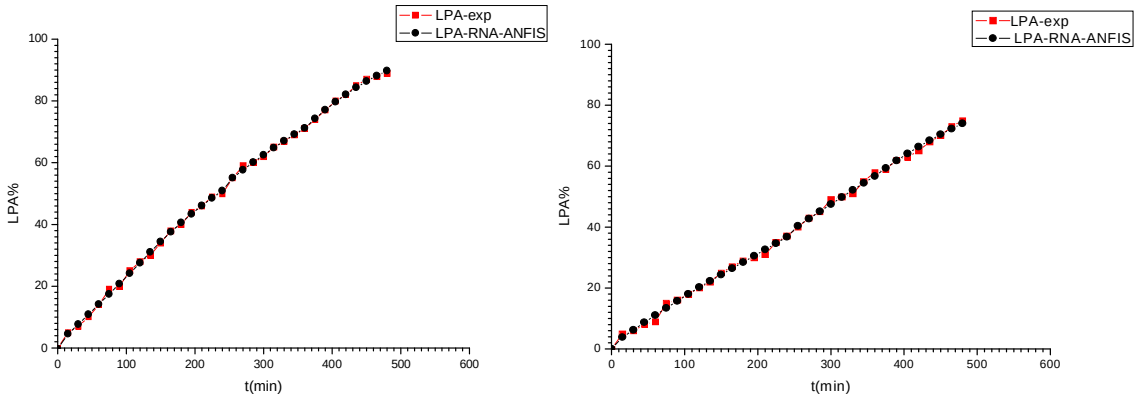


Figure.III.9. Comparaison des valeurs prédites par RNA-ANFIS avec les valeurs expérimentales (cas5, cas6 respectivement)

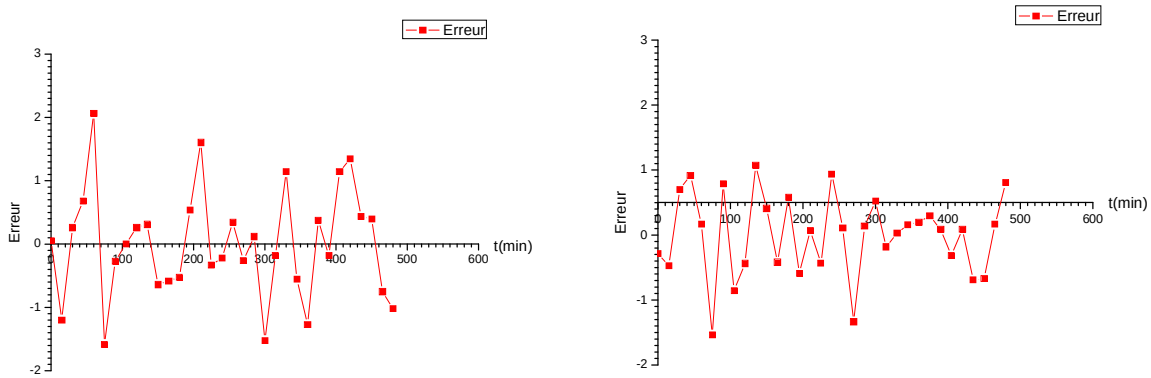


Figure.III.10. Erreur relative entre le pourcentage de libération expérimentale et prédit par la combinaison intelligente RNA-ANFIS (cas5, cas6 respectivement)

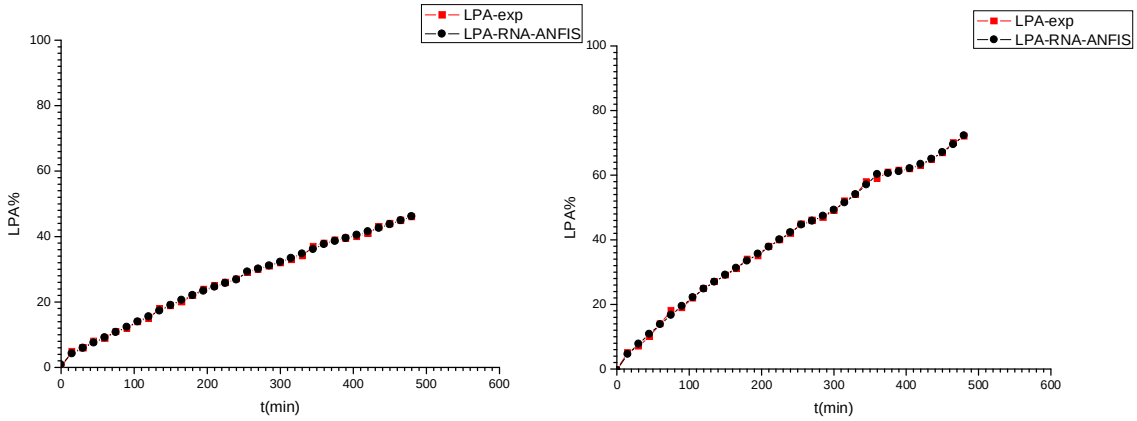


Figure.III.11. Comparaison des valeurs prédites par RNA-ANFIS avec les valeurs expérimentales (cas7, cas8 respectivement)

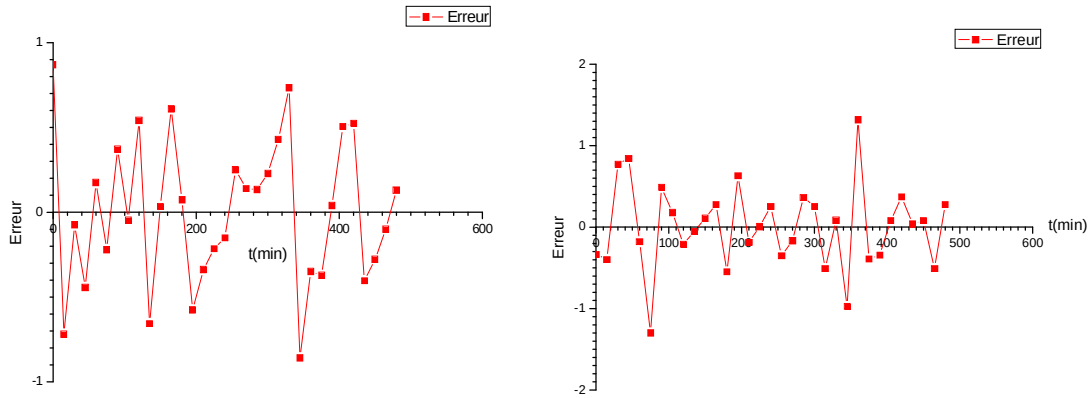


Figure.III.12. Erreur relative entre le pourcentage de libération expérimentale et prédit par la combinaison intelligente RNA-ANFIS (cas7, cas8 respectivement)

III.5.2.Validation

La validation des valeurs prédites par le système intelligent composé du réseau de neurones artificiels et de l'ANFIS par rapport aux valeurs expérimentales représentants tout le pourcentage de la libération de principe actif dans chaque formule de comprimé est donné par le tableau III

Tableau III.2. Les résultats de modél RNA-ANFIS

t (min)	cas	LPA (exp)	LPA-RNA-ANFIS	Erreur	cas	LPA (exp)	LPA-RNA-ANFIS	Erreur
0	1	0	0.30	0.30	2	0	0.28	0.28
15	1	6	5.40	-0.60	2	6	6.80	0.80
30	1	10	10.27	0.27	2	14	12.84	-1.16
45	1	15	14.88	-0.12	2	19	18.56	-0.44
60	1	19.5	19.22	-0.28	2	24	23.94	-0.06
75	1	23	23.31	0.31	2	28	28.99	0.99
90	1	27	27.14	0.14	2	34	33.72	-0.28
105	1	30	30.70	0.70	2	39	38.11	-0.89
120	1	34	34.01	0.01	2	42	42.18	0.18
135	1	39	37.92	-1.08	2	45	46.63	1.63
150	1	42	41.53	-0.47	2	50	50.78	0.78
165	1	45	44.85	-0.15	2	56	54.62	-1.38
180	1	47	47.86	0.86	2	59	58.16	-0.84
195	1	50	50.57	0.57	2	62	61.39	-0.61
210	1	53	52.99	-0.01	2	64	64.31	0.31
225	1	55	55.10	0.10	2	67	66.93	-0.07
240	1	58	56.92	-1.08	2	69	69.25	0.25
255	1	59	60.30	1.30	2	72	72.53	0.53
270	1	64	63.53	-0.47	2	75	75.66	0.66
285	1	66	66.57	0.57	2	80	78.79	-1.21
300	1	70	69.43	-0.57	2	84	81.91	-2.09
315	1	73	72.10	-0.90	2	87	85.04	-1.96
330	1	74	74.59	0.59	2	80	88.15	8.15
345	1	78	76.89	-1.11	2	91	91.27	0.27
360	1	79	79.01	0.01	2	94	94.39	0.39
375	1	80	80.55	0.55	2	98	95.95	-2.05
390	1	82	82.05	0.05	2	99	97.28	-1.72
405	1	83	83.54	0.54	2	100	98.40	-1.60
420	1	85	84.99	-0.01	2	100	99.30	-0.70
435	1	86	86.42	0.42	2	100	99.98	-0.02
450	1	87	87.82	0.82	2	100	100.44	0.44
465	1	90	89.20	-0.80	2	100	100.69	0.69
480	1	91	90.55	-0.45	2	100	100.72	0.72
0	3	0	-0.38	-0.38	4	0	0.35	0.35
15	3	5	4.74	-0.26	4	5	5.60	0.60
30	3	9	9.11	0.11	4	10	9.88	-0.12
45	3	12	13.18	1.18	4	14	14.00	0.00
60	3	18	16.93	-1.07	4	20	17.96	-2.04
75	3	20	20.38	0.38	4	22	21.75	-0.25
90	3	23	23.52	0.52	4	25	25.38	0.38
105	3	26	26.35	0.35	4	27	28.85	1.85
120	3	30	28.89	-1.11	4	32	32.17	0.17
135	3	32	32.11	0.11	4	35	35.04	0.04
150	3	35	35.10	0.10	4	39	37.89	-1.11
165	3	39	37.88	-1.12	4	42	40.70	-1.30
180	3	40	40.43	0.43	4	43	43.49	0.49
195	3	42	42.75	0.75	4	45	46.24	1.24
210	3	44	44.86	0.86	4	49	48.96	-0.04
225	3	46	46.74	0.74	4	52	51.65	-0.35
240	3	49	48.41	-0.59	4	55	54.34	-0.66
255	3	50	50.93	0.93	4	57	56.90	-0.10
270	3	53	53.12	0.12	4	59	58.75	-0.25
285	3	58	55.40	-2.60	4	60	60.65	0.65
300	3	59	57.77	-1.23	4	62	62.58	0.58
315	3	60	60.23	0.23	4	64	64.56	0.56
330	3	62	62.78	0.78	4	66	66.59	0.59
345	3	65	65.41	0.41	4	69	68.66	-0.34
360	3	70	68.14	-1.86	4	70	70.77	0.77
375	3	71	70.62	-0.38	4	72	72.67	0.67
390	3	72	72.80	0.80	4	74	74.36	0.36
405	3	74	74.69	0.69	4	78	75.89	-2.11
420	3	75	76.31	1.31	4	79	77.26	-1.74
435	3	76	77.64	1.64	4	79.5	78.48	-1.02
450	3	77	78.70	1.70	4	80	79.53	-0.47

465	3	81	79.47	-1.53	4	79.5	80.43	0.93
480	3	82	79.97	-2.03	4	79.5	81.17	1.67
0	5	0	0.06	0.06	6	0	-0.29	-0.29
15	5	5	3.80	-1.20	6	5	4.53	-0.47
30	5	6	6.26	0.26	6	7	7.70	0.70
45	5	8	8.68	0.68	6	10	10.92	0.92
60	5	9	11.07	2.07	6	14	14.17	0.17
75	5	15	13.41	-1.59	6	19	17.46	-1.54
90	5	16	15.73	-0.27	6	20	20.78	0.78
105	5	18	18.00	0.00	6	25	24.15	-0.85
120	5	20	20.26	0.26	6	28	27.56	-0.44
135	5	22	22.31	0.31	6	30	31.07	1.07
150	5	25	24.36	-0.64	6	34	34.41	0.41
165	5	27	26.42	-0.58	6	38	37.58	-0.42
180	5	29	28.48	-0.52	6	40	40.58	0.58
195	5	30	30.54	0.54	6	44	43.41	-0.59
210	5	31	32.60	1.60	6	46	46.07	0.07
225	5	35	34.67	-0.33	6	49	48.56	-0.44
240	5	37	36.78	-0.22	6	50	50.94	0.94
255	5	40	40.34	0.34	6	55	55.11	0.11
270	5	43	42.74	-0.26	6	59	57.66	-1.34
285	5	45	45.12	0.12	6	60	60.13	0.13
300	5	49	47.48	-1.52	6	62	62.52	0.52
315	5	50	49.82	-0.18	6	65	64.82	-0.18
330	5	51	52.14	1.14	6	67	67.03	0.03
345	5	55	54.45	-0.55	6	69	69.16	0.16
360	5	58	56.73	-1.27	6	71	71.20	0.20
375	5	59	59.37	0.37	6	74	74.29	0.29
390	5	62	61.82	-0.18	6	77	77.08	0.08
405	5	63	64.14	1.14	6	80	79.68	-0.32
420	5	65	66.35	1.35	6	82	82.09	0.09
435	5	68	68.43	0.43	6	85	84.31	-0.69
450	5	70	70.40	0.40	6	87	86.33	-0.67
465	5	73	72.25	-0.75	6	88	88.16	0.16
480	5	75	73.98	-1.02	6	89	89.80	0.80
0	7	0	0.87	0.87	8	0	-0.33	-0.33
15	7	5	4.28	-0.72	8	5	4.61	-0.39
30	7	6	5.93	-0.07	8	7	7.77	0.77
45	7	8	7.56	-0.44	8	10	10.85	0.85
60	7	9	9.18	0.18	8	14	13.82	-0.18
75	7	11	10.78	-0.22	8	18	16.70	-1.30
90	7	12	12.37	0.37	8	19	19.49	0.49
105	7	14	13.95	-0.05	8	22	22.18	0.18
120	7	15	15.54	0.54	8	25	24.79	-0.21
135	7	18	17.34	-0.66	8	27	26.95	-0.05
150	7	19	19.03	0.03	8	29	29.11	0.11
165	7	20	20.61	0.61	8	31	31.28	0.28
180	7	22	22.07	0.07	8	34	33.45	-0.55
195	7	24	23.42	-0.58	8	35	35.63	0.63
210	7	25	24.66	-0.34	8	38	37.82	-0.18
225	7	26	25.79	-0.21	8	40	40.01	0.01
240	7	27	26.85	-0.15	8	42	42.25	0.25
255	7	29	29.25	0.25	8	45	44.65	-0.35
270	7	30	30.14	0.14	8	46	45.83	-0.17
285	7	31	31.13	0.13	8	47	47.37	0.37
300	7	32	32.23	0.23	8	49	49.25	0.25
315	7	33	33.43	0.43	8	52	51.49	-0.51
330	7	34	34.73	0.73	8	54	54.08	0.08
345	7	37	36.14	-0.86	8	58	57.03	-0.97
360	7	38	37.65	-0.35	8	59	60.32	1.32
375	7	39	38.63	-0.37	8	61	60.61	-0.39
390	7	39.5	39.54	0.04	8	61.5	61.16	-0.34
405	7	40	40.51	0.51	8	62	62.08	0.08
420	7	41	41.52	0.52	8	63	63.37	0.37
435	7	43	42.60	-0.40	8	65	65.04	0.04
450	7	44	43.72	-0.28	8	67	67.08	0.08
465	7	45	44.90	-0.10	8	70	69.49	-0.51
480	7	46	46.13	0.13	8	72	72.28	0.28

III.6. Interprétation des résultats

Les figures (III.5, III.7, III.9 et III.11) affirment que la sortie calculée par RNA-ANFIS est très proche de la valeur expérimentale. Les résultats obtenus en utilisant les deux techniques intelligentes RNA et ANFIS montrent l'efficacité des deux modèles dans la prédiction des résultats expérimentaux dela libération des deux principes actifs, le métronidazole et le théophylline anhydre à partir de la matrice polymérique du comprimé composé principalement du PEO. Pour les variations de l'erreur d'apprentissage entre la sortie expérimentale et celle calculée par le RNA-ANFS sont représentées par les figures (III.6, III.8, III.10 et III.12), on note un résultat satisfaisant sauf pour quelques valeurs un peu élevées de l'ordre de 2.50. Cela peut être du a un exemple mal appris par le RNA-ANFIS à cause de son non cohérence avec les données réelles sans oublier les incertitudes ajoutées aux valeurs expérimentales et celles dues au calcul utilisé.

III.7. Conclusion

Dans ce chapitre, la modélisation de la libération du métronidazole et de la théophylline anhydre présents dans une forme a libération modifiée (comprimé)par une combinaison de deux techniques intelligentes :RNA-ANFIS a fait sortir les remarques suivantes :

- Les résultats de la modélisation RNA-ANFS de cette étude son relativement meilleurs par rapport aux travaux de littérature en termes d'erreur.
- La comparaison des résultats, de la modélisation RNA-ANFIS est ceux obtenus expérimentalement confirme que les RNA-ANFIS permettent la prédiction du cas étudiée d'une maniérer très satisfaisante.

C'est pourquoi les deux méthodes doivent être utilisées en complémentarité.

Conclusion générale

Conclusion générale

Notre travail avait pour objectif la modélisation de la libération contrôlée de principe actif. Les résultats obtenus en utilisant un réseau de neurones artificiels et un ANFIS de type perceptron multicouche (MCP) montre leur efficacités dans la prédiction des résultats expérimentaux.

Notre première contribution a porté sur l'utilisation d'un réseau de neurones artificiel de type perceptron multicouches pour prédire la libération de principe actif. Le développement de cette approche a été fondé sur trois étapes : Préparation de la base de données, optimisation des paramètres pertinents de l'architecture du réseau de neurones puis le test de généralisation du réseau de neurones.

Le RNA obtenu durant cette contribution comporte trois couches avec une architecture de {4-38-1} : 4 neurones dans la couche d'entrée, 38 neurones dans la couche cachée et 1 neurone dans la couche de sortie.

L'architecture neuro-flou a été réalisée avec succès pour estimer le pourcentage de libération du principe actif à partir de chaque cas étudié. L'ANFIS a été mis en œuvre pour compléter la modélisation effectuée par les RNA et qui avait comme but de prédire le cas de formulation du comprimé à partir des données fournies. À partir des résultats, les valeurs du coefficient de corrélation (R^2) calculés : pour le premier modèle neuronale on a trouvé 0,9699 et pour le model ANFIS elle est de l'ordre de 0,986, ce qui montre que les RNA et la nouvelle architecture ANFIS donne une meilleure modélisation que les modèles mathématiques étudiés dans la littérature.

Notre deuxième contribution a porté sur l'analyse de sensibilité qui consiste à analyser la contribution des variables d'entrées (le temps, le temps de stockage, le type de polymère et la nature de PA) sur la sortie (le pourcentage de la libération de principe actif). Elle se base sur le calcul de l'importance relative des différentes variables d'entrées par utilisation de la méthode des poids de connexion. On a trouvé que toutes les variables d'entrées ont une influence significative sur la sortie.

Les conclusions fondamentales à retenir lors de cette étude, peuvent être récapitulées comme suit :

- Les réseaux de neurones fonctionnent comme une boite noire et les paramètres du réseau (poids et biais) n'ont pas de signification physique. L'application des réseaux

neuronaux ne développe pas directement la théorie de description du système, mais rend faisable la modélisation et la simulation.

- La modélisation par réseau de neurones ou par ANFIS sont des méthodes qui sont basées seulement sur des données expérimentales et/ou semi expérimentales (déduites des modèles analytiques, empiriques et numériques, …), donc la qualité et la quantité des données décident de l'exactitude et la robustesse du modèle.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

[1]. A.H. Boudendouna, méthodologie de la formulation d'une forme orale solide a libération prolongée, 2010.p. 236-28.

[2]. R. Bastide, J.J.T., A. Portes, Les formes galéniques solides à action prolongée destinées à la voie orale, in La Pharmacie Hospitalière Française. 1981, Vigot (Editions): Paris.

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

[4]. A. Le HIR, J.-C. Chaumeil, and D. Brossard, Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments. 2009, MASSON: PARIS.p. 275-288.

[5]. K. Azi Mouna, Développement pharmaceutique de forme a libération prolongée de tramadol a base de matrice hydrophile : hydroxy propyl methyl cellulose et gomme guar 26/5/201.

[6]. 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.

[7]. Oral étendu (produit à libérer), sanson, la tête, l'école de pharmacie et de sciences médicales, Université du Sud Australia, Adelaide, Aust Preeser (1999), 22 pp. 88-90.

[8]. D.M. brahmankar et B. Jaiswal, " Un Traité biopharmaceutique et pharmacocinétique", Vallabh prakashan, (2002), pp.335-337.

[9]. T.Y. Lee, J.R. Robinson, " Controlled- Release Drug-Delivery Systems", chapitre 47 en Remington, 20ème édition, La science et la pratique de la pharmacie, 1 pp. 903.

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

[11]. J. Dalton, T. and R. Yates Charles, Bioavailability of Drugs and Bioequivalence, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. p. 164-175.

[12]. J. A. Uchizono, Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, Mc Graw Hill.p. 139.

[13]. P. Buri, Introduction, in Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Médical. 1985, TEC & DOC Lavoisier: Paris. p. 3-4.

[14]. G. Santus, , R.W. Baker, and A.M. Robert, pharmaceuticals, Controlled Release of, in encyclopedia of physical science and technology. 2001, academic press.

[15]. W. Chien yie, and S. Lin, drug delivery: controlled release, in encyclopedia of pharmaceutical technology, third edition. p. 1082-1103.

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

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

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

[19]. H.W. Hui, J.R. Robinson et V.H.L. Lee. "Design and fabrication of oral controlled release drug delivery systems. In: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications", Chapitre 9, 2ème edition, New York: Marcel Dekker, (1987).

[20]. A.R. Baichwal and J.N. Staniforth, "Directly Compressible Sustained Release Excipient", US Patent (1991) 4 Pp. 994- 276.

[21]. D. Stephenson et J. Spence, "Prolonged release and oral pharmaceutical tablets and their Manufacture", UK patent, (1966) 1 pp. 022- 171.

[22]. K.R. Horspool, "Future strategies for the drug delivery industry", Am. Pharm.Rev., (2002) 5 pp. 20-24.

[23]. F. Theeuwes, P. Wong, S. Yum, "Drug delivery and therapeutic systems", edition Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York: Marcel Dekker, (1991), 4 pp. 303348.

[24]. C.M. Henry, «Drug Delivery", C&E News, (2002), 26 pp. 39-45.

[25]. G.L. ELipka, "Amidon. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems". J. Control Rel., (1999) 62 pp. 41-49.

[26]. R.K. Khar, S.P. Vyas "diffusion contrôlée de médicament", (1995) pp.32-71.

[27]. D.M. Brahmanker ET S.B. Jaiswal, "Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", Vallabh Prakashan, (1999), pp.215-308.

[28]. Y.W. Chien, "Novel Drug Delivery system", 2ème edition, revue (1982), pp.139-140.

[29]. S. Chakraborty et al. "Effets de la solubilité des médicaments sur la cinétique de libération de médicaments insolubles dans l'eau et solubles de HPMC matrice à base formulations", ActaPharm., (2009) 59 pp. 313-323.

[30]. N.K. Jain, "Controlled and Novel Drug Delivery", C.B.S., (2002), 1-2 pp.676-698.

[31]. V.H. Lee, J.R. Robinson, "Sustained and Controlled Release Drug Delivery System", New York: Marcel Dekker, pp.71-121, 138-171.

[32]. S. Gilbert. "Modern pharmaceutics", 4ème édition, pp. 501-513.

[33]. Y.W. Chien,"Novel Drug Delivery System", 2ème édition, revue, (1992), pp.1-2.

[34]. J. Chem. Inf. Comput. "Evaluation ADME dans la découverte de médicaments". Sci. (2003) 43 pp.1058-1067.

[35]. 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.

[36]. P. Wong et al, "Multi-unit delivery system". US patent, (1991), 5 pp. 023-088.

[37]. Remington, "La science et la pratique de la pharmacie», 20ème édition, vol.I, pp.903-913.

[38]. F. Kermani ET G. Findley, "the Application of Drug Delivery Systems: Current Practices and Future Strategies", CMR International, Epsom, U.K, (2000).

[39]. G.L. Amidon et al., "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability", Pharm. Res., (1995) 12 pp.413-420.

[40]. G. Kupperblatt et al., "Oral delivery Using a novel controlled release technology: system design and materials selection", Proc.In.tSymp.Control.Rel.Bioact.Mater, (2000) 27 pp. 1226-1227.

[41]. M.E. Aulton, "Livre de la main Pharmaceutique", (2001), pp. 291-295.

[42]. F.J. Rippie ET J.R. Johnson, "Regulation of dissolution rate by pellet geometry". J. Pharm. Sci., (1969) pp.58-428.

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

[44]. Pharmacopee Europeenne 6ème édition, DEQM, Editor. 2010, Conseil de l'Europe (Strasbourg).

[45]. USP30NF*25* U.S.P. Convention, Editor. 2007.

[46]. K.K. Jain, "Drug Delivery Technologies and Markets", Informa, Publishing Group, (2000), pp.144.

[47]. R. Denine, "Cours de pharmacie galénique", OPU, Alger, (2008), pp.233.

[48]. A. Le Hir, "Pharmacie galénique : bonne pratiques de fabrication des médicaments", 8ème édition, Masson, Paris, (2001), pp.251.

[49]. Y. Cohen, "Initiation à la connaissance du médicament", 2ème édition, Masson, Paris, (1995).pp.172.

[50]. G. C. Wilson, "Colonic Drug Delivery", Strathclyde Institute for Biomedical Sciences, Glasgow, Scotland

[51]. G. Wiegand, J.T., An exponential expression for in vitro release from sustained release preparations. in Drugs standarts. 1959.

[52]. DJ. Campbel, J.T., Determination of drug release from gradual release preparations, in Drugs standarts. 1958.

[53]. T. Higuchi, , Mechanism of sustained-action medication; theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices Journal pharmaceutical science 1963. 52**:** P. 1145.

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

[55]. P. Buri, Définition ET classification des systèmes matriciels, in S. T. P. PHARMA. 1987. p. 193-199.

[56]. P. Sriamornsak, , et al, Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2007. 67(1): p. 211-219.

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

[58]. P. Buri, emploi des polymères pour la fabrication des matrices hydrophiles et insolubles 1981: geneve. p. 1-30.

[59]. D.L.D.Y.E.C. Brossard, ,matrices a action prolongée in *R* science et techniques pharmaceutiques. 1976. p. 341-345.

[60]. C. Brossard, les formes galéniques orales matricielles in actualités pharmaceutiques. 2000 pp. 46-48.

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

[62]. R. Langer et N.A. Peppas, "present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems", biomaterials, (1981) 2 .pp. 201-214.

[63]. S.K. Mallapragada et B. Narasimhan , "Drug delivery systems", Handbook of Biomaterials Evaluation, Scientific, Technical, and Clinical Testing of Implant Materials, 2ème edition: Philadelphia, Pennsylvania, USA. (1999), pp. 425-437.

[64]. A.K. Dash and G.C. Cudworth,"Therapeutic applications of implantable drug delivery systems", Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, (1998), 40 pp. 1-12.

[65]. M. Danckwerts et A. Fassihi, "Implantable controlled release drug delivery systems": a review, Drug Development and Industrial Pharmacy, (1991), 17 pp. 1465-1502.

[66]. V.V. Ranade,"Drug delivery systems", Implants in drug delivery, Journal of Clinical Pharmacology, (1990), 30 pp. 871-889.

[67]. J.M. Schierholz, "Drug delivery devices to enhance performance and improve outcome", Drug Delivery Systems & Sciences,(2001), 1 pp. 52-56.

[68]. R. Langer, "New methods of drug delivery", Science, (1990), 249 pp. 1527-1533.

[69]. S. Einmahl et al.,"Therapeutic applications of viscous and injectable poly (ortho esters)",Advanced Drug Delivery Reviews, (2001), 53 pp. 45-73.

[70]. W.R. Gombotz ET D.K. Pettit, "Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery", Bioconjugate Chemistry, (1995), 6 pp. 332-351.

[71]. L.A. Orloff et al., "Biodegradable implant strategies for inhibition of restenosis", Advanced Drug Delivery Reviews, (1997), 24 pp. 3-9.

[72]. J. Heller et al. "Poly (ortho esters) - their dvelopment and some recent applications", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, (2000), 50 pp.121-128.

[73]. J. Heller et al.,"Development of poly (orthoesters)", Drug Delivery Systems & Sciences (2001), 1 pp.79-84.

[74]. J. Jagur-Grodzinski, "Biomedical application of functional polymers", Reactive & Functional Polymers, (1999), 39 pp. 99-138.

[75]. M. Dittgen, M. Durrani, et K. Lehmann, "Acrylic polymers", A review of pharmaceutical applications, S.T.P.Pharma Sciences (1997), 7 pp. 403-437.

[76]. 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), 79 PP. 7-27.

[77]. G. Mukherji, G. C. Wilson, "Enteric Coating for Colonic Delivery", Ranbaxy Laboratorie, India, Strathclyde Institute for Biomedical Sciences, Scotland, Marcel Dekker, (2002).

[78]. W. Mark Saltzman, "Engineering Principles for Drug Therapy"; OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2001

[79]. Y. Tsutsumi. et al., 1996. J. Pharmacology. Exp. Ther.pp 1006- 1011.

[80]. J. Chem. Inf. Comput. N. Washington, , C. Washington, , and Wilson, C.G. Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption, 2nd ed., 2001 Taylor and Francis, London, 158.

[81]. G. M. Clarke, , Newton, J.M., and Short, M.D., Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density, Int. J. Pharm. 1993,pp 114, 81.

[82]. B. Maris, , C. Samyn, , P. Augustijns, , R. and Kinget, G. Svan den Mooter, , , Use of azo polymers for colon-specific drug delivery, J. Pharm. Sci. 1997, pp86, 1321 -1327.

[83]. S. Dekar,. Influence de quelques principes actifs sur les propriétés physicochimiques des glycérides hémisynthétiques ».thèse de Magister, université de Sétif. 2007.

[84]. N. Angelova and D. Hunkeler, , rationalizing the design of polymerie biomaterials.

Trends Bioteehnol, 1999,pp, 17, 409-421.

[85]. K.W. Claude Friedli. Chimie générale pour ingénieur, presse polytechnique et universitaire romandes, 2002,pp 467- 486.

[86]. T. Ogura, , Y. Furuya, , and Matsuura, S., 1998. HPMC capsules-an alternative to gelatin, Pharm. Technol. Eur., 10(11), 32.

[87]. J.H. Park, , Ye, M.L., and K. Park, , , Biodegradable polymers for microencapsulation of drugs, Molecules, 2005,pp 10, 146-161.

[88]. B.J. Hunt, and M.I. James, Polymer Characterisation, Glasgow, London: Blackie Academic and Professional. 1993.

[89]. M. Palangio, et al., Extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or non-malignant pain, J. Pain Symptom Manage. 2002,pp. 23(5), 355.

[90]. M. Iskandar, diffusion dans les matrices hydrophiles à base d'amylose réticulé: caractérisation et application à la libération contrôlée de médicaments. thèse de doctorat, université de montréal,1998.

[91]. E. Doelker, Cinétique et mécanismes de la libération contrôlée à partir des systèmes polymériques, Technique et Documentation (Lavoisier), 1985 Paris, pp. 65-174.

[92]. D.M. Smith, , D.W. Hua and W.L. Earl, Characterization of porous solids.

MRS Bulletin, 1994,pp. 44-48.

[93]. F. Hassouna., Etude des mécanismes de photo transformation de polymères hydrosolubles en milieux aqueux ., 2012.pp.27-29-30-35-36-40-41.

[94]. R. Kinjal Shah, A. Sunita Chaudhary, A. Tejal Mehta., Polyox (Polyethylene Oxide) Multifunctional Polymer in Novel Drug Delivery System., 2014.P. 96-97-98-100.

[95]. J.A. Anderson An introduction to neural networks, MIT, Cambridge, MA, 1995.

[96]. F. Elie Conception et réalisation d'un système utilisant des réseaux de neurones pour l'identification et la caractérisation, à bord de satellites, de signaux transitoires de type sifflement, Thèse, Univ. Orléans, 1997.

[97]. E. Philip, G. Walter Murray, M. H. Wright Practical Optimization, Academic press, London, 1995.

[98]. G. Dreyfus, Réseaux de neurones : maintenant il faut y aller, Mesures, n°.699, 1998.

[99]. K. Hornik, M. Stinchcombe, H. White, Multilayer feedforward networks are universal approximators, Neural Networks, Vol. 2, pp. 359-366, 1989.

[100]. I. Rivals, Modélisation et commande de processus par réseaux de neurones : application au pilotage D'un véhicule autonome, Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, France, 1995.

[101]. M. parizeau, Le perceptron multicouche et son algorithme de rétro propagation des erreurs, Département de génie électrique et de génie informatique Université Laval, 2004.

[102]. C. Bishop, Neural networks for pattern recognition, Oxford University Press, 1995.

[103]. M. stone, An asymptotic equivalence of choice of model by cross-validation and Akaike Criterion, Journal of Royal Statistics Society, ser. B, Vol. 39, pp. 44-47, 1977.

[104]. C.A.O. Nascimento, R. Guidici, R. guardani, Neural network based approach for optimization on industrial chemical processes, Comput. Chem Eng, Vol. 24, pp. 2303-2314, 2000.

[105]. D. Urbani, P. Roussel-Ragot, L. G. Personnaz, Dreyfus, The selection of neural models of nonlinear dynamical systems by statistical tests, Neural Networks for Signal processing IV, IEEE Press, pp. 229-237,1994.

[106]. K. Hornik, Approximation capabilities of multilayer feed for ward networks, Neural Networks, Vol. 4, pp. 251-257, 1991.

[107]. Internet'http://www.google.fr/searchq=cache:UP4bKrbj6wC:rays.lau.edu.lb/aiccsa/Artificial_intelligEnce_and_neural_networks/123_Hadja_Haned.pdf+Wierenga+%2B+Kluytmans%2Bneural+1994&hl= Fr&ie=UTF-8.

[108]. S. Bermejo, J. Cabestany, On-Line Gradient Learning Algorithms for K-Nearest Neighbor Classifiers, IWANN, Vol. 1, pp. 546-555, 1999, BERMEJO S., CABESTANY J., Learning with Nearest Neighbor Classifiers, Neural Processing Letters 13, Vol. 2, pp. 159-181, 2001.

[109]. M. zeki-susac, Neural networks in investment profitability predictions, Thesis of doctorate, University of Zagreb, 2000.

[110]. G. Dreyfus, J.M. Martinez, M. samuelides, M.B. Gordon, f. badran, S. thiria L.herault, réseaux de neurones, méthodologie et applications, eyrolles, 2002.

[111]. B. widrow, M.E. hoff, Adaptative switching circuit, Wescon Convention Record, part 4, New York :Institute of Radio Engineers), pp. 96-104, 1960.

[112]. D. E. Rumelhart, J. L. Mcclelland, Parallel Distributed Processing, Exploration in the microstructure of cognition, MIT press, Cambridge (MA), 1986.

[113]. Y. Le Cun, J. S. Dznker, S.A. SOLLA , D. S,Touretzky Ed., Morgan-Kaufmann, Optimal brain damage, In Proceeding of the Neural Information Processing Systems-2, , 1990 pp. 598-605.

[114]. D. Nauck "Neuro-fuzzy systems: review and prospects" European congress on intelligent technique and sift computing (EUFIT'97), Aachen, sep.8.11, (1997), pp.1044-1053.

[115]. M. M. Gupta, J.Qi ''On Fuzzy Neuron Models, Int.Joint Conf., on Neural Networks, IEEE+INNS Seattle'' (July 91). PP. II431-II435.

[116]. J. Renders, "Algorithmes génétiques et réseaux de neurones", Ed. Hermès, 1995.

[117]. O. A. Djaffar, "Techniques neuro mimétiques pour la commande dans les systèmes électriques: Application au filtrage actif parallèle dans les réseaux électriques basse tension", Thèse de Doctorat en génie électrique, Université de Haute-Alsace, (France) 2005.

[118]. N. S. R. Dzonde, "Implantation des réseaux neuromémitiques sur cible FPGA : Application à l'intégration d'un système de filtrage actif", Thèse de Doctorat en génie électrique, Université de Strasbourg, (France) 2011.

[119]. P. Borne, J. Rozinoer, J.Y. Dieullot, & L. Dubois, "Introduction à la commande floue", Collection Sciences & Technologies, Ed. TECHNIP, Paris 1998.

[120]. Dorigo (1992) Optimization, learning and natural algorithms phd thesi Politecnico di Milano., Italy.

[121]. R. C. Eberhart and J. Kennedy, (1995) New optimizer using particle swarm theory., Proceedings of the sixth IEEE international symposium on micro machine and human science, Nagoya, Japan, pp. 39-43.

[122]. C.W. Reynolds (1987) Flocks herds and schools, A distributed behavioral model Proceedings of the 14^{th} annual, conference on Computer graphics and interactive techniques, ACM.

[123]. F. Heppner and U. Grenander, (1990) A stochastic nonlinear model for coordinated bird flocks. Book chapter in: The Ubiquity of Chaos, Edited by: Krasner, S., 233-238, AAAS, Washington DC.

[124]. D. Kiss , K. Süvegh , Romána Zelkó , The effect of storage and active ingredient properties on the drug release profile of poly(ethylene oxide) matrix tablets., Carbohydrate Polymers 74 (2008) 930.