الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université Yahia FARES de MEDEA
Faculté des Sciences et de la Technologie

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة يحي فارس بالمدية
كلية العلوم و التكنولوجيا

**Mémoire de Magister**
**Spécialité : Génie des Procédés**
**Option : Génie des Procédés Pharmaceutiques**

**Thème**

# Optimisation et caractérisation de la formulation d'un hydrogel à l'aide des plans d'expériences

**Présenté par : Mr. Abed Belkacemi**

**Devant le jury d'examen**

| | | | |
|---|---|---|---|
| L. DEKAR | MCA | Univ - Médéa | Président |
| M. ANNOUN | MCA | Univ - Médéa | Examinateur |
| M. KREA | MCA | Univ - Médéa | Examinateur |
| N. MOULAI-MOSTEFA | PR | Univ - Médéa | Rapporteur |
| M me S. KERRACHE | Chef département | Saidal - Médéa | Invitée |

**Année universitaire 2009/2010**

# *Remerciements*

*Ce présent travail a été réalisé au niveau de la filiale Antibiotical du groupe Saidal de Médéa, sous la responsabilité du Professeur Nadji Moulai-Mostefa.*

*Je tiens à remercier en premier lieu ALLAH le Tout Puissant de m'avoir donné courage et santé pour achever ce travail.*

*Je remercie en premier lieu, mon directeur de thèse, Nadji Moulai-Mostefa, Professeur à l'Université de Médéa, qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.*

*Je tiens à remercier Dr Dekar, Maître de Conférences à l'université de Médéa pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.*

*Je remercie également Dr Announ et Dr Krea, Maitres de Conférences à l'université de Médéa pour avoir accepté de juger ce modeste travail.*

*Je tiens aussi à remercier Madame Kerrache, responsable du laboratoire contrôle et inspection à Saidal de Médéa, pour m'avoir aidé à réaliser mes expériences et exploiter mes résultats.*

*Je remercie également Dr Tir, Maitres de Conférences à l'université de Médéa, pour m'avoir aidé à la réalisation des plans d'expériences.*

*Je remercie aussi tous mes amis qui n'ont pas cessés de m'encourager tout au long de cette période.*

*Je remercie vivement ma famille, mes parents, ma femme et mes enfants de m'avoir encouragé et me soutenir dans tout ce que j'entreprends.*

*Venue au terme de cette aventure, Je remercie tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## *Résumé*

L'objectif de cette étude consiste d'une part en l'optimisation de la formulation d'un générique d'un produit de référence et d'autre part, l'amélioration de la biodisponibilité de ce produit par l'introduction de nouveaux polymères. Le produit auquel notre choix s'est porté est un anti-inflammatoire à base d'ibuprofène connu sous le nom Antarène 5% gel. C'est un gel formulé à base d'hydroxyéthyle de cellulose (HEC). Dans une première étape, une formule générique a été mise en évidence. Cette formule a été caractérisée du point de vue physicochimique et biopharmaceutique. Les résultats obtenus ont montré que cette formule avait les mêmes propriétés que la référence. Dans une seconde étape, le HEC dans la formule de base a été substitué par une série de dérivés de cellulose. Pour la conduite des essais, une stratégie expérimentale basée sur les plans d'expériences a été utilisée. A l'issue de la modélisation en surfaces de réponses, l'effet des paramètres de formulation, en l'occurrence la nature et la concentration des polymères, a été évalué. L'analyse des effets des facteurs sur les réponses a fait apparaitre une nette amélioration des propriétés du gel en utilisant l'hydroxypropylméthyle de cellulose (HPMC) en remplacement du HEC.



***Mots-clés :*** **Gel,** Ibuprofène, Polymère, Ethers de cellulose, Viscosité, Dissolution, Libération, Optimisation, Plan d'expériences.



## *Abstract:*

The aim of this work consists on the one hand of optimization of the formulation of a generic drug from a reference product and on the other hand, the improvement of biodisponibility of this product by introduction of new polymers. The reference product is an anti-inflammatory drug based on ibuprofen and, known under the name Antarène 5% gel. It is a based hydroxyethyl cellulose (HEC) gel. In a first stage, a generic formula was highlighted. This was characterized and the physicochemical and biopharmaceutical properties were determined. The obtained results showed that this formula had the same properties as the reference. In a second stage, the based polymer HEC was substituted by a series of cellulose derivatives in the formula. For a best experimental strategy, an experimental design was used. From the surface responses modeling, the effect of formulation parameters, in fact the nature and polymer concentration, was evaluated. The analysis of the factor effects on the responses revealed an important improvement of the gel properties by using hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) to replace HEC.



***Keywords:*** Gel, Ibuprofen, Polymer, Cellulose derivatives, Viscosity, Dissolution, Release, Optimization, Experimental design.



## ***ملخص***

الهدف من هذه الدراسة القيام من جهة باختيار صيغة مثالية إلى منتوج جنسي مرجعي أو مصدري و من جهة أخرى، تحسين آلية توفره البيولوجي من خلال إدخال متمصرات جديدة. المنتوج الذي تم اختياره لهده الدراسة هو مضاد للالتهاب، مكون أساسا من الابوبروفان و المعروف تحت اسم انطاران 5% هلامي. المنتوج مكون أساسا من الهيدروكسيد اتيل السيليلوز (HEC) . في المرحلة الأولي، كانت الصيغة الجنسية محل كشف و دلك بتشخيصها الفيزيو- كيميائية و كدا آليتها الصيدلانية الحيوية. النتائج المتحصل عليها بينت أن هده الصيغة لها نفس الميزات لدى المنتوج المرجعي. في المرحلة الثانية تم تبديل الهيدروكسى اتيل السيليلوز في الصيغة المرجعية بسلسلة من مشتقات السيليلوز. لإجراء التجارب، استعملنا إستراتجية التجارب المبنية علي أساس طريقة المخطط التجريبي. من باب دراسة النموذج أو الطراز علي سطح الأجوبة، مفعول الخواص للصيغة، من بينها نوع و كدا تركيز المتمصرات عرفا تقيم . تحليل تاثير العوامل علي الأجوبة، مكنت من إظهار تحسن واضح في ما يخص مميزات الهلامي في حالة استعمال الهيدروكسيد بروبيل متيل السيليلوز عوضا للهيدروكسى اتيل السيليلوز.



***الكلمات المفتاحية :*** الهلامي، ابوبروفان ، المتمصر، مشتقات السيليلوز، اللزوجة ، الذوبان ، الإخلاء، المثالية، المخطط التجريبي.

# SOMMAIRE

**Liste des figures……I**

**Liste des tableaux……...III**

**Nomenclature……..IV**

**Abréviations……VI**

**INTRODUCTION GENERALE……1**

## PARTIE THEORIQUE

### Chapitre-I : Les anti-inflammatoire et l'ibuprofène

I-1. Introduction…… …4

I-2.Définition de l'inflammation ……4

I-3.Les Médicaments anti- inflammatoire ……..4

I-3-1.Les anti- inflammatoire stéroïdiens (AIS) ……5

I-3-2. Les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS)……5

I-4. L'ibuprofène……....6

I-4-1. Identification de la substance……6

I-4-2. Propriétés pharmacologiques……7

I-4-3. Mécanismes d'action……7

I-4-4.Pharmacocinétique……8

I-4-5. Intéractions médicamenteuses et alimentaires……....9

I-4-6. Utilisation thérapeutique……10

I-4-6-1. Utilisation thérapeutiques établies……...10

I-4-6-1. Autres utilisation thérapeutiques publiées……...11

I-4-7. Contre- indications……..12

I-5. Conclusion…….....13

## Chapitre-II : Développement des formes semi-solides

II-1. Introduction ……..14

II-2 .Développement galénique et analytique d'un générique ……14

II-3. La pré-formulation……15

II-3-1. Etudes d'orientations ……15

II-3-1-1. Paramètres d'ordre physiologique……..15

II-3-1-2. Paramètres d'ordre physico-chimique……16

a- Réactivité……..16
b- Solubilité……..16
c- Libération du principe actif à partir de la forme……..16
d- Absorption du principe actif……17

II-3-2. Recherche de la solubilité maximale……17

II- 4. La formulation……..19

II-5. Préparation semi-solides pour application cutanée ……..19

II-5-1. Définition……...19

a- Pommades……20
b- Crèmes……21
c- Gels ……22

II-6. Le contrôle effectué au cours de la production ……23

II-6-1.Contrôle des matières premières……23

II-6-2.Contrôle du produit fini……..23

## Chapitre-III : Les gels et polymères gélifiants

III-1- Introduction……27

III-2- Définition……27

III-3. Composition et classification des gels ……28

III-3-1. Gels chimiques et gels physiques……29

III-3-2. Le solvant……29

III-4. Choix de la forme galénique gel ……30

III-5. Les hydrogels ……..31

III-5-1. Mécanisme de transport des substances actives à travers la matrice d'hydrogel…….31

III-5-1-1. Equation du transport et notions générales……...33

III-5-1-2. Modèles mathématiques décrivant les cinétiques de libération……34

a- Equation d'Higuchi……34
b- Loi puissance……...35
c- Modèle de Peppas et Sahlin……36

III-5-2. Différents types d'hydrogels formulée en galénique ……...36

III-5-3. Sensibilité des hydrogels ……37

a- sensibilité des hydrogels à l'environnement ……37
b- sensibilité des hydrogels aux variations de pH ……..37

III-6. Les polymères gélifiants……..37

III-6-1. Introduction……..37

III-6-2. Définition et caractéristiques des polymères……38

III-6-3. Classification des polymères……39

a- Les poly électrolytes……39
b- Les polymères non polaires……..39
c- Les polymères solubles non ioniques……...39

III-7. Les éthers de cellulose ……39

III-7-1. Propriétés……..40

III-7-2. Les différents types d'éthers de cellulose……41

III-7-3. Applications des éthers de cellulose……42

III-7-4. Données théorique de quelques éthers de cellulose importants……...42

III-8. Les différents régimes de concentration en polymères……43

III-9. Caractéristiques rhéologiques des solutions polymères……...44

III-9-1. Définitions…….....44

III-9-2. Rhéologie des solutions polymères en milieu semi-solides……45

III-9-1-5. Propriétés des solutions de polymères sous écoulement……...47

## PARTIE EXPERIMENTALE

## Chapitre-IV : Techniques de mesures et planifications expérimentale

IV-1. Méthodologie expérimentale : Plans d'expérience. ……48

IV-1-1. Définitions……48

IV-1-2. Objectifs……...49

IV-1-3. Terminologie……49

IV-1-4. Phase de mise en œuvre d'un plan d'expérience……..50

IV-1-4-1. Introduction du problème……..51

IV-1-4-2. Construction du problème…….53

IV-1-4-3. Analyse des résultats…….54

IV-1-4-4. Validation de la solution……...55

IV-2. Description des techniques expérimentales…….55

IV-2-1. Introduction……..55

IV-2-2. Mesure du pH……...56

IV-2-3. Mesure de la viscosité……..56

IV-2-3. Techniques de dissolution et libération du gel…….57

IV-3. Description du protocole de préparation de la formulation…….60

IV-3-1. Introduction……..60

IV-3-2. Composition du gel……..61

IV-3-3. Protocole de préparation du gel……62

## Chapitre-V : Résultats et discussion

V- Résultats et discussion……64

V-1. Introduction……64

V-2. Caractérisation de la spécialité de référence……64
V-2-1. Caractérisation physico-chimique……65
a- Mesure du pH……..65
b- Mesure de la viscosité……66
V-2-2. Caractérisation pharmacocinétique……..67
a- Test de dissolution……67
V-2-3. Ajustement des profils expérimentaux de dissolution……..69
V-2-4. Conclusion……70
V-3. Formulation du gel générique……..71
V-3-1. Etude de l'aspect physico-chimique……71
a- Mesure du pH……..71
b- Mesure de la viscosité……...71
V-3-2. Caractérisation pharmacocinétique……72
a-Test de dissolution in vitro……..72
V-3-3. Conclusion……74
V-4. Etude de la formulation du gel avec d'autres éthers de cellulose……...75
V-4-1. Etude de l'aspect physico-chimique……75
a- Mesure du pH……75
b- Mesure de la viscosité……76
V-4-2. Caractérisation pharmacocinétique……...78
a- Test de dissolution in vitro……..78
V-5. Planification expérimentale……..86

V-5-1. Introduction……...86

V-5-2. Etude de l'effet des facteurs sur la formulation du gel……..86

a- Plan : D - Optimal 1……87
b- Plan : D - Optimal 2……88

V-5-3. Modélisation des réponses en fonction des facteurs……90
V-5-4. Influence des facteurs sur les réponses……..91

V-5-4-1. Effet des facteurs sur le pH…….91

V-5-4-2. Effet des facteurs sur la viscosité……...92

V-5-4-3. Effet des facteurs sur Les constantes $K_1$ (% / $min^m$) et $K_2$ (% / $min^{2m}$)……93

V-5-4-4. Effet des facteurs sur la constante de la loi puissance $K_p$ (% / $min^n$)……96

V-5-4-5. Effet des facteurs sur la puissance n……...97

V-5-5. Conclusion……98

**Conclusion générale……..100**

**Références bibliographiques**

**Annexe**

# LISTE DES FIGURES

**Figure III -1 :** Classification des réseaux suivant le type de liaison : (a)Enchevêtrement; (b) Réseau physique avec zones de jonctions ;(c) réseau chimique……...30

**Figure IV-1 :** Diagramme de réalisation d'un plan d'expérience……..50

**Figure IV-2 :** Viscosimètre Brookfield DV-II +……57

**Figure IV-3 :** Dissolutest Erweka – DT6 …….....59

**Figure IV-4 :** Dispositif à panier de dissolution in vitro…….....60

**Figure V-1 :** Courbe de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement de la spécialité de référence « Antarène 5% gel »……..66

**Figure V-2 :** Profil moyen de dissolution du PA de la spécialité de référence «Antarène 5% gel »……67

**Figure V-3 :** Vitesse de dissolution du PA en fonction du temps de la spécialité de référence « Antarène 5% gel »……68

**Figure V-4 :** Variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement du gel générique à différentes concentrations d'HEC……72

**Figure V-5 :** Profil moyen de dissolution du PA en fonction du temps du gel générique à différentes concentrations de HEC……73

**Figure V-6 :** Vitesse de dissolution en fonction du temps du gel générique à différente concentration de HEC……73

**Figure V-7 :** Variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de Cisaillement du gel à différentes concentrations de HPC……..76

**Figure V-8 :** Variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de Cisaillement du gel à différentes concentrations de MC……76

**Figure V-9 :** Variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de Cisaillement du gel à différentes concentrations de HPMC……...77

**Figure V-10 :** Profil moyen de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère A (HEC)……78

**Figure V-11 :** Vitesse de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère A (HEC)…….....79

**Figure V-12 :** Profil moyen de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère B (HPC)……80

**Figure V-13 :** Vitesse de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère B (HPC)……80

**Figure V-14 :** Profil moyen de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère C (MC)……...81

**Figure V-15 :** Vitesse de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère C (MC)……..82

**Figure V-16 :** Profil moyen de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère D (HPMC)……83

**Figure V-17 :** Vitesse de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère D (HPMC)……84

**Figure V-18 :** Effet des facteurs sur le pH des gels formulés avec les polymères : HEC, HPC, MC et HPMC……91

**Figure V-19 :** Effet des facteurs sur la viscosité des gels formulés avec les polymères: HEC, HPC, MC et HPMC……..93

**Figure V-20 :** Effet des facteurs sur les constantes $K_1$ (% / $min^m$) et $K_2$ (% / $min^{2m}$) des gels formulés avec les polymères: HEC, HPC, MC et HPMC……95

**Figure V-21:** Effet des facteurs sur la constante $K_P$ (% / $min^n$) des gels formulés avec les polymères: HEC, HPC, MC et HPMC……96

**Figure V-22 :** Effet des facteurs sur la puissance n des gels formulés avec les polymères: HEC, HPC, MC et HPMC……97

# Liste des tableaux

**Tableau II-1 :** Influence du degré de pénétration sur l'activité ……..15

**Tableau II-2 :** Les Principaux excipients utilisés dans les formes topiques……18

**Tableau III-1:** Les principaux substituant des dérivés commerciaux de la cellulose……..40

**Tableau III-2 :** Les trois principales familles d'éthers de cellulose……...41

**Tableau III-3 :** Viscosité apparente de solution à 2% dans l'eau de quelques éthers de cellulose à 25 °c……..43

**Tableau IV-1:** Matrice d'expérience pour un plan factoriel complet à deux facteurs……54

**Tableau V-1 :** Informations générales sur la spécialité de référence……...65

**Tableau V-2 :** Coefficients d'ajustement des paramètres des différents modèles de dissolution…..70

**Tableau V-3 :** Valeurs du pH des préparations du générique à différentes concentrations de HEC……71

**Tableau V-4 :** Résultats des paramètres caractéristiques des modèles de dissolution du gel générique préparé avec différentes concentration en HEC……...74

**Tableau V-5 :** Valeurs du pH des préparations de gels à différentes concentrations d'éthers de cellulose……..75

**Tableau V-6 :** Exemples de résultats des paramètres caractéristiques des modèles de dissolution pour les gels préparés avec les différents éthers de cellulose……85

**Tableau V-7 :** Liste des facteurs et domaine expérimental……..87

**Tableau V-8 :** Matrice des réponses (D- Optimal 1)……..88

**Tableau V-9 :** Matrice des réponses (D- Optimal 2)……..89

# Nomenclature

**C :** Concentration du soluté…… (mole/$cm^3$)

**Cp:** Concentration dans les couches superficielles de la peau…… (mole/$cm^3$)

**Cv:** Concentration dans le véhicule……. (mole/$cm^3$)

**$C_0$:** Concentration initiale de PA dans le polymère…… (mole/$cm^3$)

**$C_s$:** Solubilité du PA dans le polymère…… (mole/$cm^3$)

**D':** Coefficient de diffusion du soluté dans le réseau polymérique…….. ($cm^2$/s)

**J :** Flux de matière diffusante…… (mole/$cm^2$)

**K** : Constante du modèle d'Higuchi…….. (%/$min^{0.5}$)

**Kp** : Constante de la loi puissance……. (%/$min^n$)

**$K_1$, K2** : Constante du modèle de Peppas et Sahlin……... (%/$min^m$)

**$M_\infty$** :Quantité cumulée absolue de PA libérée au temps infini……. (%massique)

**$M_t$ :** Quantité cumulée absolue de PA libérée au temps t……. (% massique)

**$M_t/M_\infty$:** Pourcentage massique de PA dissous au temps t……..... (% massique)

**m:** Coefficient de la loi de Peppas et Sahlin……

**n :** Nombre entier indicateur du mécanisme de libération du PA ……..

**Pc :** Coefficient de partage véhicule/peau

**$R^2$ :** Coefficient de corrélation ou d'ajustement……..

**Rel :** Contribution de la relaxation du polymère……..... (% massique)

**S :** Surface exposée au milieu de dissolution…… ($cm^2$ ou $mm^2$)

**T :** Température……..... (°C ou °K)

**$T_g$ :** Température de transition vitreuse…….. (°C)

**t :** Temps……. (s ou min)

**$X_i$ :** Variable centré réduite……..

**x :** Distance de diffusion…….. (cm)

**Lettres grec :**

**Π :** Pression osmotique…….. ($kg/cm^2$)

**η:** Viscosité apparente…… (Pa.s)

**$\eta_0$ :** Viscosité du solvant pur…… (Pa.s)

**$\eta_r$ :** Viscosité relative…….. (Pa.s)

**$\eta_{sp}$:** Viscosité spécifique…… (Pa.s)

**$\eta_{réd}$ :** Viscosité réduite ……... (Pa.s)

**[η] :** Viscosité intrinsèque…….. ($m^2/Kg$)

**γ :** Vitesse de cisaillement…….... (1/s)

**τ :** Taux de cisaillement……... (Pa)

# Abréviations

**A .I.S** : Anti inflammatoire stéroïdiens

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

**PG** : prostaglandines

**PA** : principe actif

**HEC** : Hydroxyéthylcellulose

**HPC** : Hydroxypropylcellulose

**MC** : Méthylcellulose

**HPMC** : Hydroxypropylméthylcellulose

**DCI** : Dénomination commune internationale

**CYP** : Cytochrome P

**ISRS** : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

**PEG** : Polyéthylèneglycol

**Cas II** : Cas transport II

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**MS** : Substitution molaire

**DS** : Degré de substitution

**DP** : Degré de polymérisation

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice

## Introduction Générale

La formulation d'une préparation topique à usage pharmaceutique pose chaque fois le problème spécifique de la meilleure adéquation de la nature du véhicule aux caractéristiques physico-chimiques et biopharmaceutiques du principe actif.

Le galéniste dispose d'une variété considérable de substance susceptibles d'entrer dans la composition d'un véhicule adapté, parmi les quels on cite les polymères, qui grâce à leurs caractéristiques physiques qui leurs sont propres, à savoir leur viscosité, leur adhésivité sur la peau et leur solubilité dans l'eau, peuvent former des systèmes de transport adéquat.

Dans la fabrication des médicaments génériques, il est important de considérer les interactions entre la molécule active, les adjuvants et les divers modes de fabrication ainsi que de pouvoir contrôler la libération du médicament dans l'organisme et ce pour optimiser son effet bénéfique en toute sécurité.

La vectorisation et la biodisponibilité d'un principe actif sont des axes de recherche importants pour les industries cosmétiques et pharmaceutiques. Les polymères et les gels polymériques en particulier offrent de nombreuses possibilités dans ce domaine d'applications. Si l'encapsulation est plutôt simple à réaliser, la libération avec ou sans cible précise est un sujet de recherche permanent.

Un réseau polymère peut servir comme réservoir de stockage et de transport pour le composant actif. Il est alors nécessaire de trouver le stimulus approprié qui provoque la sortie du composant actif en quantités adéquates quand la cible est atteinte. La littérature sur les gels sensibles aux stimuli physico-chimiques (pH, température, environnement) est abondante. Les gels sensibles au pH qui protègent leur contenu contre l'acidité de l'estomac et qui le libèrent dans l'intestin en forment un exemple classique.

Or, de tels systèmes ne peuvent pas être implémentés dans des produits à application cutanée (émulsions, crèmes, pommades, gels et lotions), où il est difficile de manipuler la composition environnementale afin d'initier le relargage. Cependant, une crème est fortement comprimée et cisaillée lors de son application. Un tel produit requiert alors des gels qui libèrent la substance active sous une sollicitation mécanique.

La fonction d'un gel à usage pharmaceutique est de retenir les composants actifs, de résister à l'écoulement sous l'effet de forces faibles (gravité) mais de céder à des forces plus importantes (étalement forcé), et de libérer les ingrédients actifs au contact du substrat.

Depuis des années, des équipes de chercheurs académiques et industriels évaluent l'utilisation potentielle de telle forme comme senseur, comme actionneur mécanique ou comme porteur d'agent actif dans les applications d'ordre pharmaceutique surtout pour la libération et la libération contrôlée.

Si les gels peuvent gonfler en absorbant le liquide contenu dans un réservoir, c'est qu'ils ont une pression osmotique. L'origine de cette pression osmotique doit être la différence de potentiel chimique entre les molécules de liquide contenues dans le gel et mélangées au gélifiant, et les molécules du même liquide contenues dans le réservoir. En absence de pression osmotique, le réseau mécanique resterait effondré. L'existence d'une pression osmotique est donc une caractéristique fondamentale des gels.

Par ailleurs l'aspect résistance à l'écoulement est une caractéristique spécifique pour le gel. Quand on dit qu'un gel contient du liquide, cela signifie qu'il retient, en empêchant la dispersion du liquide et des réactifs dissous. Cela impose que le gel résiste à l'écoulement. On ne demande pas, certes, la résistance d'un vrai solide mais une résistance suffisante pour retenir les constituants dans les conditions normales de conservation du gel, et la capacité de céder sous des contraintes plus fortes appliquées lors de l'utilisation ou de la destruction du gel. Par exemple on attend d'un gel cosmétique ou pharmaceutique qu'il conserve sa forme pour être prélevé avec le doigt et qu'il puisse aussi être étalé. Ces conditions imposent que le gel ait un module élastique (résistance aux contraintes faibles) et une contrainte seuil, au-delà de laquelle il cède et accepte la déformation.

Fonctionnellement on peut donc, définir les gels comme étant des systèmes qui peuvent développer simultanément une pression osmotique et un module élastiques.

En bref, l'objectif de cette étude est la formulation d'un générique sous forme d'hydrogel à usage pharmaceutique contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien (IBUPROFENE à 5%) comme principe actif après sa caractérisation et obtenir une meilleure compréhension de son comportement quand à son mécanisme de dissolution et de libération lorsqu'il est soumis à l'action d'un cisaillement suite à une substitution de son polymère gélifiant par d'autres polymères de la même famille en l'occurrence des éthers cellulose afin d'ouvrir la voie vers des applications dans d'autres formulations pharmaceutiques.

Pour la conduite des expériences et pour la connaissance des effets propres des paramètres sur les réponses choisies lors de la réalisation de ce travail, on a développé une stratégie expérimentale basée sur la méthodologie des plans d'expériences.

Les principales motivations à la réalisation de ce sujet sont :

- l'importance thérapeutique du produit en tant qu'anti-inflammatoire ;
- la forme gel choisi en tant que forme galénique;
- l'indisponibilité du produit sur le marché national sous cette forme ;
- l'étude de l'intérêt de la gamme de polymères utilisés dans cette forme.

Notre travail est structuré de la manière suivante :

La première partie est consacrée à des notions théoriques comportant :

- Un premier chapitre donnant un aperçu sur les médicaments anti-inflammatoires ;
- Un deuxième chapitre consacré à des notions concernant les étapes à suivre pour la pré-formulation et la formulation des formes semi-solides ainsi que leur intérêt thérapeutique.
- Un troisième chapitre contenant une synthèse sur les préparations des gels ainsi qu'une description des propriétés des polymères gélifiants à savoir les éthers de cellulose.

La deuxième partie c'est la partie expérimentale comportant les étapes suivantes :

- Caractérisation physico-chimique et pharmacocinétique de la spécialité de référence ANTARENE gel 5% ;
- Formulation du gel à base d'**Ibuprofène** selon la composition de la spécialité de référence, ensuite la réalisation d'autres préparations avec une substitution du polymère gélifiant;
- Etude du comportement du gel avec les différentes préparations et présentation de l'évaluation des effets des principaux paramètres sur la forme par un développement d'une méthodologie expérimentale basée sur les plans d'expériences.

Au terme de ce manuscrit nous présentons une conclusion générale qui comporte un avis sur les résultats essentiels montrant les points les plus importants de cette étude et les perspectives pour la poursuite de ce travail de recherche et développement.

## I-1. Introduction

**U**n **anti-inflammatoire** est un médicament destiné à combattre une inflammation. Il s'agit d'un groupe de médicaments destinés à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent telles que les manifestations rhumatismales, les fractures, les stomatites et les lésions génitales et urinaires.

De nombreux anti-inflammatoires sont en vente libre. Comme tous les médicaments, ils peuvent provoquer des effets secondaires et peuvent être à l'origine d'intoxications, notamment par surdosage ou par interaction avec d'autres médicaments, ainsi que d'allergies.

Parmi les médicaments anti-inflammatoires, on distingue les corticoïdes (glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires **stéroïdiens**) et les anti-inflammatoires **non-stéroïdiens [1].**

Ces médicaments ont des structures chimiques très variées. Toutefois, ils présentent des caractères communs :

1. Sur le plan pharmacologique : tous les anti-inflammatoires, y compris les non stéroïdiens, inhibent la synthèse des prostaglandines.
2. Sur le plan activité : ils possèdent, en plus de leurs activités anti-inflammatoires, des effets analgésiques et antipyrétiques.
3. Sur le plan chimique : ils présentent des fonctions acides ou des caractères acides.
4. Sur le plan effets secondaires : les anti-inflammatoires provoquent une lésion de la muqueuse gastroduodénale **[2].**

## I-2. Définitions de l'inflammation

De façon générale, l'inflammation correspond à un ensemble de phénomènes survenant à un point d'irritation après l'invasion par un agent pathogène (susceptible d'engendrer une maladie). À la suite d'une agression constituée par une blessure, une infection ou un traumatisme consécutif suite à un acte chirurgical, qui se crée, dans l'organisme **[3].**

L'inflammation se rencontre essentiellement dans certaines formes de rhumatismes (les arthrites) et au cours de la plus part des infections, elle se manifeste par quatre signes cardinaux : rougeur, chaleur, douleur et gonflement **[4].**

## I-3. Médicaments anti-inflammatoires :

Ce sont des médicaments qui contiennent ou pas des dérivés corticoïdes (cortisone). Les molécules contenues dans ce médicament ont la propriété de diminuer l'inflammation. On distingue deux grandes catégories d'anti-inflammatoires: les anti-inflammatoires non stéroïdiens appelés AINS, et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) contenant de la

cortisone et ses dérivés. L'utilisation de ces médicaments se fait dans un grand nombre de maladies et plus spécifiquement en présence d'inflammation comme en rhumatologie. Ces substances sont susceptibles d'entraîner des problèmes gastriques (ulcère, saignement) **[3].**

**I-3-1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :**

Ce sont des corticoïdes utilisés à des doses et selon des formes à visée anti-inflammatoire. Ce sont des dérivés des hormones corticoïdes naturelles fabriquées par la corticosurrénale. En effet, les corticoïdes ont une action anti-œdémateuse (ils favorisent l'élimination de l'eau et du sel hors des tissus) qui diminue les gonflements locaux. Et surtout, ils ont une action anti-inflammatoire générale en empêchant la sortie hors des vaisseaux des cellules chargées de déclencher l'inflammation et d'en diminuer l'afflux. Ils sont très puissants, utilisés de façon très large en stomatologie, en ORL et en rhumatologie. Ils sont utilisés également en urgence par voie générale pour tous les problèmes inflammatoires généraux comme l'œdème de Quincke , les allergies sévères, certains types de crises d'asthme .

Ils ont les inconvénients des corticoïdes (agressivité vis à vis de l'estomac, amincissement de la peau, fragilisation des os, aggravation des infections si un traitement avec antibiotique n'y est pas associé, diminution des défenses immunitaires, en particulier face aux virus, modification de la répartition des graisses). Certains effets existent seulement lors des effets à long termes, d'autres dès la première administration par voie locale ou générale.

Un autre problème majeur est celui de la cortico-dépendance qui est la reprise des manifestations pathologiques à l'arrêt du traitement si celui-ci n'est pas interrompu selon un protocole précis et correct **[5].**

**I-3-2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS ou NSAID en anglais) est un groupe contenant un grand nombre de médicaments. Plus de 70 médicaments sont enregistrés dans cette catégorie **[2].** Il s'agit de produits qui, quoique ne dérivant pas de la cortisone, possèdent des propriétés anti-inflammatoires plus ou moins comparables. Autrement dit, ils luttent contre l'inflammation et par là, contre la douleur. Leur action est essentiellement périphérique, par inhibition de la sécrétion de substances génératrices de la douleur, les prostaglandines.

Le plus ancien des AINS et le plus connu est l'aspirine pour son action anti-inflammatoire, elle reste parmi les plus efficaces. Les autres, nombreux, se regroupent en familles. La première fut celle des pyrazolés ; son chef de file est la phénylbutazone, de moins en moins

prescrite car relativement dangereuse pour les globules blancs. On emploie plutôt les dérivés indoliques (indocid), carboxyliques (profenid), fénaliques (nifluril) ou oxycamiques (feldène). Ils s'utilisent surtout en comprimés, dragées ou suppositoires, parfois en suspension buvable, et sous forme injectable, douloureuse **[4,6].**

La demi-vie d'élimination permet de classer les AINS en produit d'action brève (0.25 à 6.8 heures : aspirine, ketoprofène, indométhacine...) et produits d'action longue (13 à 68 heures : sulindac, diflunisal, naproxen, piroxicam...). La fixation aux protéines plasmatiques est élevée, source de possibles interactions, avec déplacement et augmentation de forme libre (active) donc un risque de surdosage subit **[7].**

Cependant, il faut souligner que les AINS sont des produits à risque. Beaucoup de produits ont été retirés du marché ou limités dans leurs indications **[8]**.

## I-4. L'Ibuprofène

L'Ibuprofène est sur le marché depuis plus de 30 années maintenant et c'est l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) le plus utilisé à travers le monde. Dans certains pays, l'ibuprofène est le leader sur le marché des AINS topiques **[9].**

L'ibuprofène est un analgésique (antidouleur) et un anti-inflammatoire au même titre que l'aspirine. C'est le constituant actif de nombreux produits commerciaux et il fait partie des antidouleurs en vente libre les plus répondus **[2].** .

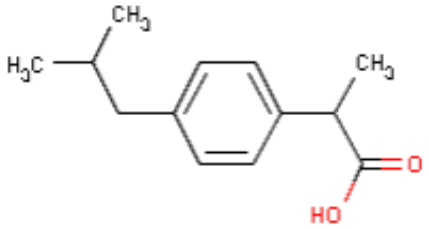
La molécule a été découverte par la société Boots dans les années 1960 et cette société a breveté une synthèse qui a longtemps été la méthode de choix pour la production industrielle. Cette synthèse a permis de produire annuellement des milliers de tonnes d'ibuprofène mais elle s'est accompagnée de la formation d'une quantité encore plus importante de sous-produits non utilisés et non recyclés qu'il a fallu détruire ou retraiter **[10].**

### I-4-1-Identification de la substance

- ✓ Dci : Ibuprofène ;
- ✓ Liste OMS : liste 1 ;
- ✓ Sel ou dérivé : Flurbiprofène- Pirpoprofène- Fenoprofène;
- ✓ CAS : 15687-27-1 ;
- ✓ Classe ATC : M01AE01 ;
- ✓ Formule brute : $C_{13}H_{18}O_2$ ;
- ✓ Nom chimique :
  - Acide (±)2-(4-isobutylphényl)propionique

- Acide alpha-méthyle-4-(2-méthylpropyl) benzène acétique;

✓ Formule développée :




✓ Poids moléculaire : 206,3 ;

✓ PKa (constante de dissociation) : 4,4 - 5,2 ;

✓ Classe chimique :

- Acide propionique
- Arylcarboxylique **[11, 12]**.

### I-4-2. Propriétés pharmacologiques

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté de propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. L'ibuprofène freine la synthèse des prostaglandines (cyclo-oxygénase). Les propriétés anti-inflammatoires de l'ibuprofène peuvent être comparées à celles des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens habituels **[13]**.

### I-4-3. Mécanisme d'action

Les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène sont attribuées à la suppression de la synthèse des prostaglandines par inhibition non sélective des cyclo-oxygénases 1 et 2 **[2]**.

L'ibuprofène est commercialisé sous forme de racémate et l'activité inhibitrice des cyclo-oxygénases est due à l'énantiomère S-(+). Toutefois, l'énantiomère R-(-) inactif peut être bio converti en la forme active S-(+).

L'ibuprofène possède, en outre, des propriétés indépendantes de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, parmi lesquelles l'inhibition de facteurs de transcription comme NF-kappa-B et AP 1, qui contribueraient à l'activité anti-inflammatoire. Ces facteurs de transcription interviennent notamment dans la production de diverses cytokines pro-inflammatoires et dans la maturation des cellules immunitaires **[14].**

L'ibuprofène aurait des propriétés neuroprotectrices et anti tumorales qui ne sont pas établies en clinique **[14]**.

Une étude épidémiologique notamment montre une corrélation négative entre la prise d'AINS (dont l'ibuprofène) et la survenue d'une maladie d'Alzheimer. Des essais précliniques suggèrent une protection contre la protéine béta-amyloïde impliquée dans cette maladie. Cette activité neuroprotectrice pourrait être indépendante de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines bien qu'il existe des données contradictoires.

Par ailleurs, des études ont suggéré que la consommation d'AINS, dont l'ibuprofène, réduirait le risque de cancer colorectal chez l'homme. Ces propriétés anti tumorales ont été ensuite mises en évidence chez l'animal. Cette activité antiprolifération est en partie dépendante, mais pas seulement, de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. De nombreux mécanismes ont été proposés, parmi lesquels l'inhibition de NF-kappa-B et l'induction de l'expression de la protéine p75 NTR qui freine la prolifération cellulaire et favorise l'apoptose **[15]**.

### I-4-4. Pharmacocinétique

#### a/ Absorption

L'ibuprofène est bien absorbé par le tube digestif et le pic plasmatique est observé 1 à 3 heures après la prise par voie orale. L'ibuprofène est également absorbé par voie rectale et par voie percutanée **[14]**.

#### b/Distribution

L'ibuprofène est lié à 99 % à l'albumine plasmatique et possède un faible volume de distribution. Dans le liquide synovial, il peut atteindre des concentrations supérieures aux concentrations sériques. Il est rapidement excrété dans le lait, mais il n'y serait présent qu'à de très faibles concentrations, avec un rapport des concentrations lait/plasma inférieur à 0,01**[14]**.

#### c/Métabolisme

L'ibuprofène subit une importante bioconversion énantiomérique. Il est largement (90 % de la dose) métabolisé au niveau hépatique en composés inactifs par hydroxylation ou oxydation de la chaîne iso butyle puis formation de dérivés conjugués. Une quantité inférieure à 10 % de la dose est éliminée sous forme inchangée.

Le CYP2C9 est le principal cytochrome impliqué, le CYP2C8 jouerait un rôle moindre. Il existe un polymorphisme génétique de ces 2 cytochromes, à l'origine d'une variabilité de l'élimination de l'ibuprofène selon les sujets.Les allèles *3 de ces 2 cytochromes sont

notamment à l'origine d'une réduction de la clairance qui peut être importante; ces métaboliseurs lents représenteraient 8% de la population **[2]**.

**d/ Demi-vie et élimination :**

L'ibuprofène a une demi-vie voisine de 2 heures qui ne serait que peu modifiée en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique et chez le sujet âgé. L'ibuprofène est largement éliminé par les urines sous forme métabolisée. Une faible fraction est éliminée par les fèces. L'élimination est totale en 24 heures **[14]**.

**I-4-5. Interactions médicamenteuses**

Certaines interactions doivent être prises en compte :

- **Anticoagulants oraux :** l'ibuprofène ne modifierait pas l'activité anticoagulante de la warfarine. Toutefois, par ses effets sur la muqueuse digestive et son activité inhibitrice de la fonction plaquettaire, l'ibuprofène augmente le risque hémorragique et impose une surveillance étroite. Il en est de même lors de l'association avec les héparines fractionnées (HBPM) ou non fractionnées, en particulier lors de leur utilisation à doses curatives ou chez le sujet âgé. Ces associations sont déconseillées.

- **AINS :** l'association de l'ibuprofène à d'autres AINS augmente tous les risques dose-dépendants (risque ulcérigène et hémorragique digestif, atteinte rénale). Par ailleurs, l'ibuprofène, en s'opposant à l'inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase par l'aspirine, pourrait réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses de cette dernière. Mais l'importance de cette interaction reste à préciser **[2]**.

- **Lithium :** l'ibuprofène, en réduisant l'élimination du lithium, pourrait augmenter les lithémies chez certains patients. L'association de ces médicaments nécessite une surveillance biologique et, en cas de besoin, une adaptation de la posologie du lithium à l'instauration et à l'arrêt du traitement par l'ibuprofène.

- **Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :** le risque hémorragique propre aux ISRS est augmenté par l'ibuprofène. Selon une étude danoise portant sur une cohorte de 26 005 sujets, l'association des médicaments ISRS à un AINS ou à de faibles doses d'aspirine accroît le risque de saignement digestif par rapport au risque hémorragique lié aux ISRS seuls **[15]**.

- **Antihypertenseurs :** les AINS peuvent réduire l'activité de différents antihypertenseurs. Toutefois, les élévations tensionnelles semblent faibles.

**- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine, diurétiques :** les AINS, en inhibant la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices rénales, sont susceptibles, chez les sujets âgés et/ou déshydratés, de réduire la filtration glomérulaire, et d'être à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë lors de l'association à ces médicaments. Une hydratation du patient et une surveillance de la fonction rénale en début de traitement sont recommandés.

**- Médicaments hyperkaliémants :** en favorisant la réabsorption du potassium, les AINS peuvent être à l'origine d'une hyperkaliémie qu'il convient de prendre en compte lors de l'association avec d'autres thérapeutiques hyperkaliémiantes.

**- Méthotrexate :** les AINS, en réduisant l'élimination rénale du méthotrexate, augmentent sa toxicité hématologique. L'association est déconseillée en cas d'utilisation de doses hebdomadaires de méthotrexate supérieures à 15 mg. Une surveillance attentive de l'hémogramme sera instaurée pour des doses hebdomadaires inférieures **[13]**.

**- Tacrolimus :** lors de l'association d'un AINS au tacrolimus, il existe un risque d'addition des effets néphrotoxiques. Une surveillance de la fonction rénale est recommandée.

**- Cyclosporine :** de même, lors de l'association d'un AINS à la ciclosporine, il existe un risque d'addition des effets néphrotoxiques justifiant une surveillance de la fonction rénale.

**- Dispositifs intra-utérins :** un risque de réduction par les AINS de l'activité des dispositifs intra-utérins a été évoqué mais ne serait pas établi **[13]**.

### I-4-6. Utilisation thérapeutique

#### I-4-6-1. Utilisations thérapeutiques établies

**a/ Douleur**

L'ibuprofène est un traitement symptomatique des douleurs aiguës d'intensité légère ou modérée chez l'adulte et chez l'enfant. Sa prescription ne dispense pas de la démarche diagnostique destinée à identifier l'origine de la douleur.

L'ibuprofène est utilisé en cas de douleurs d'origines très variées : douleurs ostéoarticulaires (bursite, téno-synovite, lumbago, cervicalgies) ou musculaire, notamment secondaires aux traumatismes sportifs, douleurs dentaires y compris après extraction dentaire, douleurs postopératoires, dysménorrhée, migraine, etc.

L'efficacité analgésique de l'ibuprofène a été confirmée par l'analyse de 86 essais incluant plus de 10 000 malades **[14].**

**b/ Fièvre**

L'ibuprofène est un traitement symptomatique utilisé en cas de fièvre d'intensité légère ou modérée chez l'adulte et chez l'enfant. Sa prescription ne dispense pas de la démarche diagnostique destinée à identifier l'origine de la fièvre **[15].**

**c/ Arthrite aiguë**

Chez l'adulte, l'ibuprofène a été utilisé en cas de synovite ou d'arthrite d'origines variées, incluant la goutte, les manifestations associées aux maladies inflammatoires du tube digestif ou en cas de spondylarthrite ankylosante. En cas de monoarthrite aiguë, l'administration d'ibuprofène est un traitement symptomatique utile pendant la démarche diagnostique, car il ne modifie pas l'uricémie **[14].**

**d/ Polyarthrite rhumatoïde et rhumatismes inflammatoires chroniques**

L'ibuprofène contrôlerait surtout les manifestations douloureuses et inflammatoires locales articulaires mais modifierait peu les paramètres biologiques inflammatoires (VS, CRP, etc.). Il ne modifierait pas l'évolution naturelle de la maladie **[9, 14].**

**I-4-6-2. Autres utilisations thérapeutiques publiées**

**a/ Cancer (chimio- prévention)**

Les propriétés antiprolifératives et proapoptotiques de l'ibuprofène suggèrent que ce produit, comme d'autres AINS, pourrait avoir un usage clinique pour la chimio prévention de certains cancers. Cet effet est à évaluer en clinique. Hors AMM en France.

**b/ Maladie d'Alzheimer**

Suggérée par de nombreuses études, l'efficacité de l'ibuprofène dans cette indication n'est pas démontrée. Hors AMM en France.

**c/ Mucoviscidose**

Il a été suggéré que l'administration d'ibuprofène puisse réduire la destruction pulmonaire secondaire aux infections respiratoires, en association aux traitements conventionnels. Hors AMM en France.

**d/ Septicémie**

Il a été suggéré que l'administration d'ibuprofène puisse réduire la mortalité en cas de septicémie associée à une hypothermie. Hors AMM en France.

**e/ Syndrome de Bartter**

Dans cette pathologie héréditaire de transmission autosomique récessive, associant alcalose hypokaliémique et hypercalcémie par dysfonctionnement des reins, l'ibuprofène a été utilisé dans le but de corriger l'hypokaliémie. Hors AMM en France. **[16].**

**f/ Mal des montagnes**

Une amélioration rapide des céphalées du mal des montagnes a été rapportée après administration d'ibuprofène. Hors AMM en France **[16].**

**I-4-7. Contre-indications**

Dans certains cas, l'ibuprofène est contre-indiqué. On donne à titre d'information quelques cas :

**- Hypersensibilité à l'ibuprofène, aux autres AINS ou à l'aspirine :**

L'ibuprofène est contre-indiqué en cas d'antécédent d'asthme ou de réaction allergique déclenchés non seulement par la prise d'ibuprofène mais également par la prise d'autres AINS oud'aspirine.

**- Ulcère gastrique ou duodénal évolutif :**

La prescription d'ibuprofène est contre-indiquée en cas d'ulcère gastroduodénal évolutif.

**- Cirrhose :**

La prescription d'ibuprofène est contre-indiquée en cas de cirrhose décompensée du fait du risque de survenue d'une hémorragie digestive ulcéreuse et du risque d'insuffisance rénale aiguë. En cas de cirrhose compensée, l'administration d'ibuprofène (comme celle d'aspirine ou d'autres AINS) est déconseillée pour les mêmes raisons **[16].**

**- Insuffisance rénale sévère :**

L'administration d'ibuprofène expose au risque d'aggravation de l'insuffisance rénale.

**- Insuffisance cardiaque sévère :**

L'administration d'ibuprofène expose au risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

**- Lupus érythémateux disséminé :**

L'administration d'ibuprofène exposerait à la survenue d'une méningite aseptique.

**- Grossesse ($2^e$ et $3^e$ trimestres) :**

Au-delà de 5 mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée), il existe un risque d'atteinte fonctionnelle rénale ou de fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus en cas d'administration d'AINS, même ponctuellement. De ce fait, la prescription d'ibuprofène est déconseillée de la $12^e$ à la $24^e$ semaine d'aménorrhée, et contre-indiquée au-delà de cette date jusqu'au terme de la grossesse.

**- Accouchement :**

En raison de ses propriétés inhibitrices de la synthèse des prostaglandines E et F utérotropiques, l'ibuprofène est susceptible d'inhiber l'augmentation de leur synthèse

précédant l'accouchement. Il peut donc en résulter un retard et/ou une prolongation de la durée de l'accouchement. De plus, l'effet antiagrégant plaquettaire de l'ibuprofène et l'allongement du temps de saignement qui en résulte peuvent favoriser la survenue d'hémorragies chez la mère et l'enfant **[2].**

## I.5. Conclusion

L'ibuprofène est un produit pharmaceutique mis sur le marché depuis plus de 30 années maintenant et c'est l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) les plus utilisés à travers le monde. Dans certains pays, l'ibuprofène est le leader sur le marché des AINS topiques.

Selon certaines études, exemple de celle réalisée par Bioforce AG – 9325 – Roggwil (étude n° 920,013.1 de mai 2003 à mars 2004), le gel d'ibuprofène 5 % a été jugé par des patients et les médecins comme étant un produit plus efficace pour soulager la polyarthrose digitale. Il est également efficace à réduire la raideur ainsi que le nombre d'articulations douloureuses. C'est produit qui est aussi bien toléré.

Les propriétés et l'importance thérapeutique du produit sous la forme gel ainsi que son indisponibilité sur le marché national impose l'intérêt de son développement.

## II-1. Introduction

Le développement galénique a pour but l'élaboration d'un médicament à partir de substance actives avec les meilleures garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité, il consiste à rechercher l'adéquation optimale entre les caractéristiques des substances actives et celles de la forme à élaborer, grâce à des substances auxiliaires sélectionnées pour satisfaire, du mieux possible, à des containtes de tout ordre **[19].**

## II-2. Développement galénique et analytique d'un générique

Le développement galénique et analytique d'un générique doit être abordé avec un double objectif:

- Obtenir des resultats qui garantissent la même efficacité et sécurité que celle de la spécialité de référence
- Préparer la rédaction du dossier scientifique et technique à présenter aux autorités en vue de l'enregistrement.

Commes toutes études de developpement, les différentes étapes de la vie et la démarche à suivre pour l'elaboration d'un générique à application localde sont :

a- **La pré-formulation :** Cette étape est considérée comme essentielle, elle doit être consacrée à une connaissance parfaite de matières premières (PA et substances auxiliaires)

b- **La formulation :** C'est l'art de sélectionner qualitativement et quantitativement les principes actifs et les excipients (nature chimique, état physique, caractères organoleptiques) en fonction de la forme galénique et des opérations pharmaceutiques y conduisant.

Un produit formulé est obtenu par association et mélange de diverses matières premières d'origine synthétique ou naturelle parmi les quelles on distingue généralement les matières actives qui remplissent la fonction principale recherchée et les auxiliaires de formulation qui assurent les fonctions secondaires, facilitent la préparation ou la mise en œuvre du produit commercial, ou prolongent sa durée de vie **[20].**

**c-Transposition d'échelle :** C'est l'étude de procédé et de validation**.**

Transposition à l'échelle pilote

↓

Transposition à l'échelle industrielle **[21]**

## II-3. La pré-formulation

### II-3-1. Etudes d'orientation

Avant d'entreprendre la mise au point, il est nécessaire de rassembler un certain nombre de données préalables qui constitueront les bases du développement et guideront les choix ultérieurs. Ces études d'orientation sont particulièrement importantes pour les formes à application locale. Car le passage transcutané est lié autant à des paramètres d'ordre physiologique qu'à des paramètres physico-chimiques prédéterminés **[21].**

#### II-3-1-1. Paramètres d'ordre physiologique

La maitrise du degré de pénétration du ou (des) principe(s) actif(s) contenu(s) dans une forme pharmaceutique pour application locale sera l'objectif prioritaire du développement galénique. Elle passe par la définition préalable du niveau d'activité et de l'effet attendu de la forme envisagée. Le Tableau II-1 donne l'influence du degré de pénétration à conférer en fonction du type d'efficacité recherché **[19].**

**Tableau II-1 :** Influence du degré de pénétration sur l'activité **[19].**

| Niveau d'action | Effet attendu | Degré de pénétration |
|---|---|---|
| **Activité de surface** | | |
| Surface | -Protection<br>-Antiseptique<br>-Antisolaire, etc. | Nulle |
| Couche Cornée | -Emollient<br>-Exfoliant, etc. | Faible |
| **Activité épidermique** | | |
| Epiderme | -Antiseptique {Antibiotique, Antifongique}<br>-Anti-inflammatoire<br>-Antiphlogistique<br>-Anesthésique<br>-Antipruritique<br>-Antihistaminique, etc | Moyenne |
| **Activité dermique ou systémique** | | |
| Derme | -Hormonal<br>-Cardiovasculaire, etc. | Elevée |

**II-3-1-2. Paramètres d'ordre physico-chimique**

En possession des données d'ordre physiologique précisant la localisation de l'effet attendu et le degre de penétration à conférer, le galéniste va rassembler les principales caractéristiques physico-chimiques du (ou des) principe (s) actif(s) et de rechercher le type de vehicule le mieux adapté au niveau de l'absorption nécessaire à la manifestation de l'activité à conférer**.**

Parmi les caractéristiques, la réactivité et la solubilité sont particulièrement importantes**.**

**a/ Réactivité**

Elle est liée aux groupements fonctionnels de la molécule et va régir la stabilité du principe actif dans la forme. Elle détermine un certain nombre d'incompatibilité que le galéniste devra éviter par le choix d'excipients appropriés.

En milieu aqueux, les réactions de dégradation sont accélérées par ionisation des produits dissous à certains pH, les altérations les plus fréquentes étant la résultante de la réaction d'hydrolyse et/ou d'oxydation.

Par conséquent, l'un des principaux objectifs des études de pré-formulation est la recherche des conditions de stabilité optimale du principe actif dans le véhicule **[19].**

**b/ Solubilité**

Quelle que soit la forme pharmaceutique, son efficacité in vivo est liée à deux aspects :

- la libération du principe actif par la forme ;
- l'absorption du principe actif libéré.

Dans les deux cas, les caractéristiques de solubilité et les coefficients de partage sont des paramètres déterminants **[22].**

**c/ Libération du principe actif à partir de la forme**

Dans une forme topique, le principe actif viendra au contact de la peau après diffusion dans la masse du véhicule. Cette diffusion va dépendre de la relation concentration/saturation :

- Si le véhicule est un bon solvant du principe actif et si la concentration est loin de la saturation, la forme retiendra le principe actif qui aura peu de chances de diffuser à l'extérieur, si ce n'est à une vitesse trop lente pour que la libération soit significative.

- Au contraire, les meilleures conditions de diffusion seront réunies si la quantité dissoute correspond à la concentration à saturation.

La solubilité du principe actif dans le véhicule dépend de la nature réciproque du dérivé et des excipients mis en œuvre. Il y a différents moyens de la moduler, ainsi par exemple :

-En phase aqueuse, par un ajustement du pH (substances tampons) pour le contrôle de l'ionisation, par l'addition de solvants polaires (PEG, glycérol, alcool…..) et par des artifices tels que solutions micellaires inclusion dans les cyclodextrines…

-En phase huileuse, par l'addition de cosolvant, d'agents de solubilisation (tensioactifs)…

Dans tous les cas, il y a diffusion du principe actif vers la peau ; le coefficient de diffusion dans le véhicule dépend de l'équilibre thermodynamique entre le produit et les excipients utilisés. Cet équilibre peut être déplacé, s'il n'est pas favorable, par un changement du dérivé du principe actif et /ou par une modification des excipients constituant le véhicule **[19].**

**d/ Absorption du principe actif**

Après diffusion dans le véhicule, le PA atteint la surface de la peau ou le passage transcutané se fera par un autre processus de diffusion : c'est une diffusion passive qui, selon l'équation d'Higuchi va dépendre de la différence de concentration entre la forme et les couches superficielles de la peau **[23].**

$$Cp = Cv. Pc \qquad \text{(II-1)}$$

Où Cp est la concentration dans les couches superficielles de la peau, Cv est la concentration dans le véhicule et Pc, le coefficient de partage véhicule/peau.

En théorie, il y a aurait intérêt à retenir un véhicule capable de dissoudre une quantité maximale de PA. En réalité il faut aussi tenir compte de l'activité thermodynamiquede cette solution. L'ionisation, par exemple, augmente considérablement la solubilité en phase aqueuse mais elle abaisse encore plus l'activité thermodynamique qui devient trop faible pour permettre la diffusion du produit à travers une phase lipidique (phase huileuse d'une émulsion, couche cornée de la peau)**.**

Dans ce cas, il ne faut pas rechercher la dissolution maximale d'un sel mais s'orienter plutôt vers les solutions moins concentrées du produit à l'état non ionisé dont le coefficient de partage sera favorable à la pénétration **[23].**

**II-3-2.Recherche de la solubilité maximale**

Les données habituelles dans les solvants classiques polaires et apolaires sont complétées par des essais à saturation dans des excipients simples et complexes.

Les excipients les plus utilisés pour élaborer le véhicule des différentes formes dermiques sont rassemblés dans le Tableau II-2.

**Tableau II-2:** Les principaux excipients utilisés dans les formes topiques [23].

| Excipients | Fonctions |
|---|---|
| **Hydrocarbures :** | |
| - Paraffine liquide | -Phase lipophile, humectant par occlusion. |
| - Vaseline | -Phase lipophile, agents de structuration de la phase lipophile, humectant par occlusion. |
| - Polyéthylène | -Agents de structuration de la phase lipophile. |
| - Cire microcristalline | -Agents de structuration de la phase lipophile. |
| **Alcools :** | |
| - Ethanol | - Phase aqueuse et solvants hydrosolubles, facteurs de pénétration. |
| - Alcool isopropylique | - Conservateurs. |
| - Alcool benzylique | - Conservateurs. |
| - Alcool myristique | - Phase lipophile. |
| **Gommes, dérivés semi-synthétiques/synthétiques :** | |
| - Agar-agar, pectine | -Agents suspensifs, épaississants. |
| - Méthylcellulose | |
| - Hydroxyéthylcellulose | |
| - Cellulose microcristalline | |
| **Poudre :** | |
| - Talc | -Agents de protection. |
| - Amidon | |
| - Oxyde de zinc | |

## II-4. La formulation

La formulation est une activité industrielle consistant à fabriquer des produits homogènes, stables et possédant des propriétés spécifiques, en mélangeant différentes matières premières (on utilise l'expression : *formuler un produit).*

La formulation comprend l'ensemble des savoirs et savoir-faire nécessaires au développement d'un produit commercial. Le personnel des industries chargés de formuler des produits pour un usage particulier sont appelés des formulateurs **[23].**

Cette activité concerne notamment les produits cosmétiques, les médicaments, les parfums, les peinture, les matières plastiques et même les produits de l'industrie agro-alimentaire. Le secteur industriel qui s'occupe de la formulation des produits issus de l'industrie chimique (hors industries pharmaceutique et cosmétique) s'appelle la parachimie. La formulation est aujourd'hui une des branches les plus importantes de la chimie.

Pour les produits pharmaceutiques (et parfois également pour les produits cosmétiques), on utilise le terme spécifique de galénique, le produit résultant de la formulation est appelée une forme galénique.

Une formulation comprend généralement un ou plusieurs composés actifs et différents additifs colorants, parfums, solvants, plastifiants, charges, renforts...). Dans le cas d'une forme galénique, les composés actifs sont appelés principes actifs et les produits qui sont additionnés au principe actif sont appelés excipients **[24].**

## II-5. Préparation semi-solide pour application cutanée

### II-5-1. Définition

La Pharmacopée Européenne donne des deux formes pharmaceutiques ci-dessous la définition suivante:

Les préparations semi-solides à application cutanée sont prévues pour être utilisées sur la peau ou sur certaines muqueuses et doivent avoir un effet local, entraîner la résorption cutanée des principes actifs ou bien avoir sur la peau un effet émollient ou protecteur. Ces préparations ont un aspect homogène **[11].**

Les préparations semi-solides à usage cutané se composent d'une base simple ou composée dans laquelle se trouvent dissous ou en dispersion un ou plusieurs principes actifs. Suivant la composition, la base peut influencer l'effet de la préparation et la libération du principe actif.

Les bases peuvent se composer de substances naturelles ou semi-synthétiques. Elles peuvent être des systèmes mono ou polyphasiques. Suivant le type de base, la préparation peut avoir des propriétés hydrophiles ou hydrophobes (lipophiles). Les préparations peuvent contenir des additifs adéquats tels que des conservateurs, antioxydants, stabilisateurs, émulsifiants et épaississants **[25].**

Les préparations semi-solides sont des systèmes complexes pour lesquels l'isolement du principe actif est souvent délicat.

En outre, les milieux sont rarement homogènes et peuvent subir un changement de phase sous l'action de la chaleur, rendant difficile une étude de stabilité accélérée à température élevée. Celle-ci devra donc être réalisée à la température de stockage, retardant la détection d'une éventuelle dégradation **[24].**

Elles sont constituées d'un excipient, simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs. La composition de cet excipient peut avoir une influence sur les effets de la préparation et sur la libération du (des) principe(s) actif(s).

Plusieurs catégories de préparation semi-solides pour application cutanée peuvent être distinguées. Les préparations semi-solides pour application cutanée qui sont destinées à être appliquées sur des plaies ouvertes importantes ou sur une peau gravement atteinte doivent être stériles **[25]:**

Les principales pharmacopées européennes font une distinction, en matière de préparations semi-solides, entre:

**a/ Pommades**

Les pommades sont des préparations monophasiques, semi-solides, pouvant être appliquées en onctions sur la peau ou sur les muqueuses.Les matières premières utilisées pour la fabrication des pommades sont appelées bases de pommades. La substance qui en résulte est appelée pommadeexcipient (forme exempte de principe actif). Les principes actifs y sont incorporés par la suite.

La Pharmacopée Européenne établit une distinction entre les pommades hydrophobes, celles qui absorbent l'eau et les pommades hydrophiles.

- **Les pommades hydrophobes** sont entièrement à base lipophile et ne contiennent pas de constituants polaires. L'eau ne peut leur être incorporée qu'en petite quantité, par

dispersion mécanique. Les bases typiques en sont la vaseline, la paraffine liquide, les huiles et corps gras, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes. Dans ces pommades hydrophobes (lipophiles), la libération des principes actifs dissous et non dissous se trouve inhibée. Les irritations qu'ils peuvent entraîner à titre d'effets secondaires se trouvent ainsi aisément jugulées. De plus, le milieu est défavorable à la plupart des microbes. L'adjonction d'un conservateur n'est pas une nécessité absolue. Les pommades hydrophobes sont fortement graissantes, elles repoussent l'eau, ne s'enlèvent pas au lavage et sont de ce fait peu appréciées d'un point de vue cosmétique. Ce type de pommade est surtout utilisé à titre de photo-protection de la peau.

- **Les pommades hydrophiles** sont des préparations monophasiques dont les bases sont miscibles à l'eau. Ces bases de pommade se composent normalement d'un mélange de macrogols liquides et solides. La consistance de ce type de pommade est variable dans une large fourchette. Les radicaux OH polaires livrent des interactions polymorphes avec les principes actifs. D'un point de vue microbiologique, les pommades hydrophiles ne posent aucun problème. Lorsqu'on leur ajoute plus de 5 - 8% d'eau, elles ont tendance à se liquéfier.

Les pommades hydrophiles sont de toucher onctueux mais non graissantes, brillantes, faciles à appliquer en onctions et s'enlèvent à l'eau. Elles ne sont pas utilisées en cosmétique **[25].**

Les pommades absorbant l'eau peuvent intégrer de grandes quantités d'eau en formant une émulsion. Leurs bases correspondent à celles de la pommade hydrophobe, avec adjonction d'émulsifiants e/h tels que le suint, l'ester de sorbitane, les alcools gras ou les monoglycérides. Lorsqu'on mélange de l'eau à ce type de pommades, on obtient des crèmes hydrophobes.

**b/ Crèmes**

Par définition, les crèmes sont des préparations monophasiques se composant d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. On fait une distinction entre les crèmes hydrophobes et les crèmes hydrophiles. La phase externe des crèmes hydrophobes est lipophile. Elles contiennent des émulsifiants du type eau-dans-l'huile comme par exemple la lanoline, l'ester de sorbitane et les monoglycérides. La lanoline est une crème du type h/e qui a fait ses preuves. Il s'agit d'une combinaison de suint, d'eau et de paraffine hautement visqueuse (DAB 97) ou d'huile d'olive (PHH 8).

Les crèmes hydrophobes (du type eau-dans-l'huile) ont le pouvoir de répartir les principes actifs, selon le comportement de ces derniers à la dissolution, d'une manière unilatérale ou bien en équilibre entre la phase interne (eau) et la phase externe (corps gras). L'adjonction d'un conservateur adéquat est à recommander. Les crèmes de ce type sont appréciées en raison de leurs qualités cosmétiques et elles sont utilisées de préférence dans les crèmes de nuit.

Dans les **crèmes hydrophiles,** la phase externe est la phase aqueuse. Ces crèmes contiennent des émulsifiants du type huile-dans-l'eau (type h/e) comme p. ex. des alcools gras sulfatés ou des polysorbates. Un représentant typique de cette catégorie est la pommade hydrophile non ionogène. Les crèmes hydrophiles sont miscibles à l'eau ou à des solutions aqueuses dans des proportions quasi illimitées; ce sont les véhicules les plus largement utilisés pour les produits dermopharmaceutiques ou cosmétiques. La répartition des principes actifs – selon leur comportement à la dissolution – se fait de manière unilatérale ou en équilibre entre la phase interne et la phase externe **[25].**

Les crèmes hydrophiles pénètrent aisément dans la peau et présentent donc les conditions préliminaires favorables à une biodisponibilité élevée de nombreux médicaments. Selon la proportion d'eau libre qu'elles contiennent, elles ont un effet rafraîchissant. Ces crèmes s'enlèvent au lavage et sont appréciées pour leurs qualités cosmétiques (faciles à appliquer en onctions, elles ne poissent pas et ne brillent pas). Ces crèmes h/e présentent l'inconvénient d'offrir un milieu propice à la prolifération des germes après une contamination microbienne. L'adjonction d'un conservateur adéquat est donc indispensable **[23].**

**d/ Gels**

Les gels se composent de liquides gélifiés fabriqués au moyen d'agents gonflants adéquats. Les gels constituent des systèmes monophasiques. Suivant que le liquide composant le gel est de l'eau ou de l'huile, on distingue entre hydrogels et oléogels.

- **Les gels hydrophobes (oléogels)** se composent d'ordinaire de paraffine liquide avec adjonction de polyéthylène ou de corps gras huileux. Un gélifiant de première catégorie est le dioxyde de silice colloïdal (aérosil). Les gels hydrophobes sont assez sensibles à la température et requièrent une attention aux interactions entre les principes actifs et le gélifiant. En raison de leur consistance rugueuse, les gels de ce type ne sont pas particulièrement appréciés pour les produits cosmétiques.

- **Les gels hydrophiles (hydrogels)** se composent d'eau, de glycérol ou de propylèneglycol gélifiés au moyen d'agents gonflants macromoléculaires. Comme gélifiants, on utilise entre autres de la gomme adragante, de l'amidon, des dérivés cellulosiques ainsi que des carboxyvinylpolymères (carbopoles). Les gels hydrophiles sont normalement non gras, ont une forte teneur en eau et s'enlèvent à l'eau. Ils sont faciles à appliquer en onctions et sensibles à la température (variation de viscosité). Du fait de leur haute teneur en eau les hydrogels présentent l'inconvénient d'une contamination microbienne aisée. En général, ils doivent donc contenir des conservateurs **[25].**

### II-7. Le contrôle effectué au cours de la production :

Les contrôles effectués au cours de la préparation des formes semi solides sont surtout des contrôles physico- chimiques et bactériologiques et qui concernent les matières premières d'une part, et le produit fini d'autre part **[26].**

### II-7-1. Contrôle des matières premières :

Ce sont les premiers contrôles effectués, il est nécessaire de s'assurer de l'identité et de la qualité de chacun des matières premières entrant dans la composition du produit.

- L'identification est d'abord basée sur l'examen des caractères organoleptiques : c'est-à-dire odeur, couleur, saveur, aspect, consistance.
- Des méthodes physiques : (mesure de la densité, de la viscosité, de l'indice de réfraction…….etc.) et chimique (réaction colorés, indice d'acide de saponification …….etc.) complètent l'identification et permettent de détecter les impuretés éventuelles.
- Les matières premières doivent répondre à certaines normes définies par leur fabricant ou imposées par l'acheteur **[24].**

### II-7-2. Contrôle du produit fini

Le produit fini est contrôlé de façons très strictes selon les étapes suivantes:

- Examen des caractéristiques macroscopiques ;
- Examen microscopique et distribution granulométrie ;
- Détermination du type de l'émulsion ;
- Détermination du pH ;
- Essais de diffusion ;

- Analyse rhéologique ;
- Essais microbiologiques **[27].**

**a- Examen des caractéristiques macroscopiques :**

Caractères visuels :

- ✓ Aspects ;
- ✓ Consistance ;
- ✓ Homogénéité.

Caractères olfactifs :

- ✓ Odeur typique ;
- ✓ Absence d'odeur ;
- ✓ Odeur anormal ou perte d'odeur.

Caractères tactiles :

- ✓ Toucher ;
- ✓ Sensation.

**b-Examen microscopique et distribution granulométrie :**

- ➢ Objectif:

✓ Déterminer la taille, la forme, l'homogénéité de répartition (PA dispersés ou Globules) ;

- ✓ Vérifier l'absence de particules anormales en suspension ou bulles d'air ;
- ✓ Augmentation de la granulométrie du PA ;
- ✓ Dissolution d'une substance à l'origine en suspension ;
- ✓ Recristallisation d'un conservateur ;
- ✓ Coalescence ;
- ✓ Dephasage de l'émulsion.

- ➢ Méthodes:

- ✓ Examen au microscope ;
- ✓ Compteur électronique ;
- ✓ Compteur optique.

**c-Détermination du type de l'émulsion :**

- Objectifs:
- ✓ Mettre en évidence une température d'inversion de phase (formulation et fabrication).
- Mesure de la conductivité à l'aide d'un conductimètre :
- ✓ (L/H) conductivité élevée ;
- ✓ (H/L) conductivité faible.
- Mesure par dilution
- ✓ Phase continue peut être diluée ou non.
- Mesure aux colorants :
- ✓ Bleu de méthylène colorant hydrosoluble ;
- ✓ Rouge soudan colorant lipophile.

**d-Détermination du pH :**

- Influe sur la stabilité du PA ou de la formulation ;
- Modifie les caractéristiques rhéologiques ;
- Modifie l'activité des conservateurs ;
- Entraîner une incompatibilité PA-Excipients ;
- Modifier le pH de la peau (4,2-5,8) ;
- Mesurée au pH mètre sur les préparations hydrophiles ;
- ✓ Tels quelles ;
- ✓ Après dilution au 1/10.

**e-Detèrmination de la consistance:**

- ❖ viscosité:
- ✓ Par un viscosimètre à écoulement, ou à mobile tournant.
- ❖ dureté:
- ✓ par un pénétromètre: L'essai consiste à mesurer l'enfoncement d'un mobile (cône) dans le produit dans des conditions bien définies.
- ❖ force d'extrusion:
- ✓ Déterminer la force nécessaire pour expulser une quantité déterminée de pommade à partir d'un tube.
- ❖ capacité d'étalement:

- ✓ Mesurer la surface d'étalement sous l'action d'une force déterminée.

❖ pouvoir d'adhésion:

- ✓ Mesurer le temps nécessaire pour séparer deux surfaces solides enduites de pommade à l'aide d'un poids donné.Tous ces essais se font à une température précise et après maintenue à cette température pendant un temps déterminé.

**f-Essais microbiologiques :**

❖ Sources de contamination :

- ✓ Fabrication:
  - Matières premières: Eau, autres matières (matières premières brutes d'origine naturelle.
    - Animal (extraits tissulaires, organes protéines….) ;
    - Végétales (extraits aqueux, sucs, résines, gommes, eaux florales, amidon, alginates….)
    - Tellurique (kaolin, talc, bentonite…)
  - Locaux
  - Personnels
- ✓ Après Fabrication: contamination par le patient à l'ouverture du conditionnement.

❖ Les contaminants microbiens :

- ✓ Nature des contaminants :
  - Après fabrication Bactéries Gram –
  - En cours d'utilisation: bactéries de la flore cutanée ou microorganismes de l'environnement
- ✓ Conséquences de la contamination :
  - Infections locales ou générales ;
  - Modifications des propriétés de la préparation.

❖ Facteurs influençant la multiplication et/ou la survie des microorganismes dans les Préparations :

- ✓ pH ;
- ✓ Eau ;
- ✓ Composants de la préparation.

## III- 1. Introduction

Les gels sont des systèmes qui contiennent principalement du liquide, mais qui résistent à l'écoulement. Ils présentent toutes les propriétés des liquides (mobilité des molécules, échanges avec un solide ou avec un liquide, dissolution ou précipitation, ionisation, réaction chimique ou biochimiques) sauf une : la faculté de couler sous l'effet de forces aussi faible qu'on le désire.

Tous les gels sont également susceptibles de modifier leur structure par gonflement ou dégonflement. Au contraire, la structure des matériaux poreux est rigide, indépendante de l'absorption de liquide.

Si les gels peuvent gonfler en absorbant le liquide contenu dans un réservoir, c'est qu'ils ont une pression osmotique. L'origine de cette pression osmotique doit être la différence de potentiel chimique entre les molécules de liquide contenues dans le gel et mélangées au gélifiant, et les molécules du même liquide contenues dans le réservoir. En absence de pression osmotique, le réseau mécanique resterait effondré. L'existence d'une pression osmotique est donc une caractéristique fondamentale des gels.

Nous pouvons par ailleurs préciser l'aspect résistance à l'écoulement quand on dit qu'un gel contient du liquide, cela signifie qu'il retient, en empêchant la dispersion du liquide et des réactifs dissous. Cela impose que le gel résiste à l'écoulement pour retenir les constituants dans les conditions normales de conservation du gel, et la capacité de céder sous des contraintes plus fortes appliquées lors de l'utilisation ou de la destruction du gel. Ces conditions imposent que le gel ait un module élastique (résistance aux contraintes faibles) et une contrainte seuil, au-delà de laquelle il cède et accepte la déformation **[28]**.

Ces conditions sont assez particulières, et on pourrait penser que les gels sont des systèmes assez rares. Il n'en est rien : en dressent la liste des usages des gels, nous allons voir qu'il existe un grand nombre de gels très différents, permettant toutes sortes d'applications c'est vraisemblablement l'importance des fonctions des gels qui a conduit au développement de nombreux systèmes ayant cette combinaison de propriétés **[29]**

## III-2. Définitions

On peut définir les gels selon deux aspects :

Un gel est un système défini par ses propriétés. D'une part, il a la capacité d'absorber du liquide grâce à sa pression osmotique $\Pi$, d'autant plus grande qu'il est plus concentré (ou

dégonflé). D'autre part, il résiste aux contraintes mécaniques faibles et, il cède, soit de manière catastrophique (rupture des liaisons d'un gel chimique), soit de manière progressive (dissolution et réassociation dans un gel physique) **[28].**

### III-3. Composition et classification des gels

La définition qu'on donne pour les gels impose que ceux –ci doivent être des systèmes à deux composants (au moins) : un liquide contenu dans le gel, et un gélifiant qui sert à retenir le liquide. Le liquide est tout à fait ordinaire ; c'est le plus souvent de l'eau ou de l'huile, à qui on demande seulement de gonfler le gélifiant et de dissoudre les réactifs éventuels. Le gélifiant, à l'inverse, doit contrôler le gonflement du gel et sa résistance à l'écoulement. Ainsi, les propriétés particulières des gels sont assurées par les gélifiants. Cela suggère une classification des gels suivant les principaux types de gélifiants :

Les gélifiants les plus courants sont des macromolécules, d'origine biologique (polysaccharides et protéines) ou synthétiques (polyacrylates et polyacrylamides notamment). Ces macromolécules sont gonflées par un liquide (le solvant), donc le gel a une pression osmotique. D'autre part, elles sont accrochées entre elles par des liens chimiques (donc permanents) ou physiques (permanents dans certaines conditions, temporaires dans d'autres). Ces connections entre macromolécule forment des chemins mécaniques qui traversent tout le système : par conséquent, le gel présente une résistance au cisaillement. Dans certains cas, les macromolécules n'ont entre elles que des interactions répulsives, et c'est leur enchevêtrement qui assure, aux temps d'utilisation, la résistance à l'écoulement.

Il existe aussi des gélifiants formés par l'association de petites molécules qui étaient initialement dissoutes dans le liquide. Ces petites molécules peuvent être des amphiphiles, ou simplement des molécules qui forment des cristallites très anisotropes, ou encore des monomères qui réagissent entre eux pour former des polymères tridimensionnels. Les structures d'association croissent, s'enchevêtrent ou se connectent, et forment ainsi un réseau qui retient le liquide.

Enfin, on trouve aussi des gels formés par empilement d'objets (particules ou gouttes) dispersés dans un liquide. Ces objets peuvent être des particules minérales (silices, argiles), ou organiques (latex), ou encore des protéines. Dans certains gels, elles sont agrégées, et forment ainsi le réseau qui retient le liquide Dans d'autres, elles n'ont que des interactions répulsives,

qui garantissent à la fois l'existence d'une pression osmotique et la résistance à l'écoulement **[28].**

### III-3-1.Gels chimiques et gels physiques

Il existe dans la littérature une distinction entre «gels chimiques» et «gels physiques». Les gels chimiques sont formés par un gélifiant dont toutes les connexions sont établies par des liaisons chimiques fortes, c'est-à-dire covalentes. L'écoulement de ces gels est impossible, à moins d'une rupture des liaisons. Les gels physiques sont formés par des gélifiants dont certaines connexions sont des liaisons dites physiques, c'est-à-dire des liaisons H, des interactions ioniques ou dipolaires, ou des interactions hydrophobes. Ces liaisons faibles autorisent une dissociation du gel sous l'effet de contraintes faibles, puis sa reconstitution lorsque les morceaux sont recollés. En pratique, on exploite la variation d'un paramètre physique (température) ou l'addition d'ions pour établir ou dissocier le réseau de liaisons : appeler la transition «sol gel».

La distinction entre «gels chimiques» et «gels physiques» parait un peu arbitraire, car selon les situations, les connexions du gel peuvent être permanentes ou temporaires. Il est donc difficile de distinguer des «gels permanents» et des «gels temporaires» sans préciser les conditions d'utilisation. Il semble plus pertinent de distinguer le caractère permanent ou temporaire des liaisons suivant les échelles de temps explorées. Ainsi, les systèmes se comporteront comme des gels aux temps très inférieurs aux durées de vie des liaisons, et comme des solutions du gélifiant aux temps très supérieurs **[30].**

### III-3-2. Le solvant

Un polymère forme un réseau dans un gel s'il a une affinité avec le solvant en contact. C'est ainsi, que le réseau du polymère peut s'entourer avec les molécules de solvant.

Ce réseau occupera un plus grand volume, ou, en d'autres termes, le solvant forme un réseau gonflé. Le réseau du polymère absorbe le solvant sans être dissous. Un tel réseau gonflé est connu sous le nom de «**gel** ».

- Quand le solvant absorbé est aqueux, ce sont des hydrogels.
- Quand le solvant absorbé est huileux, ce sont des lypogels.

En réalité, beaucoup de difficultés sont rencontrées lors de la formulation de gels ce qui fait que l'existence d'un réseau parfait est très rare. Plusieurs défauts peuvent exister dans un même réseau et les plus fréquents sont :

**a/ Enchevêtrements piégés, nœuds physiques :** à cours terme, il y a une augmentation de la réticulation du réseau induisant une augmentation du module d'élasticité, mais à long terme les nœuds peuvent glisser sur la chaîne et même disparaître (Figure III-1).

**b/ Chaînes pendantes :** les chaînes connectées au réseau par une seule extrémité ne contribueront pas à l'élasticité du réseau. Au contraire, le réseau devient plus faible. L'adsorption et le gonflement ne sont pas réellement affectés par ce phénomène.

**c/ Les boucles :** Deux extrémités d'un même segment sont connectées à la même jonction. Les boucles sont en général inactives sauf si un autre segment est retendu dans la même loupe **[31,32].**

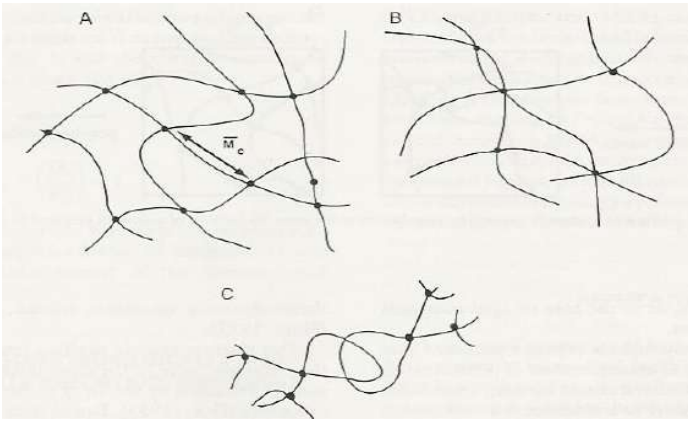



**Figure III-1:** Classification des réseaux suivant le type de liaisons

### III-4. Choix de la forme galénique gel :

L'utilisation d'un gel comme forme galénique présente de nombreux avantages à l'égard du but recherché **[33]**:

- En premier lieu, il assure un contact direct et prolongé sur toute l'étendue du point d'application à traiter et assure ainsi une action topique optimale sur celle-ci,
- En second lieu, on peut délibérément donner au gel une viscosité adéquate pour le rendre collant sur la peau afin de permettre un maintien prolongé et un écoulement appréciable.

Un autre avantage du choix d'un gel est qu'il présente un caractère lubrifiant rendant inutile une application additionnelle d'un agent lubrifiant neutre en cas de besoin. En outre, le gel se maintenant en place de façon prolongée comme indiquée plus haut, l'action lubrifiante est conservée pendant une longue durée **[33].**

Etant donné que le gel auquel est portée notre étude est un hydrogel, on a vu utile d'apporter quelques notions théoriques sur cette forme pharmaceutique.

**III-5. Les hydrogels :**

L'hydrogel est un réseau tridimensionnel composé de polymères réticulés hydrophiles et de l'eau qui les imbibe. En générale, la quantité d'eau est comprise entre 20 et 95% du poids total. La principale caractéristique de l'hydrogel est sa capacité à gonfler en présence d'eau et à se contracter en l'absence d'eau. Cette propriété est conditionnée par la nature des chaines du polymère et par leur densité d'enchevêtrement. Dépendant des interactions mises en jeu. Plusieurs hydrogels réagissent aux stimulants de leur environnement tel que la température, le pH, la concentration ionique, le champ électrique et la lumière. De nos jours les hydrogels de ce type sont d'intérêt important et forment une nouvelle classe de matériaux désignée par "biomatériaux intelligents" **[29].**

Les hydrogels sont utilisés dans différentes applications comme la médecine, la biologie et la vie courante. Le plus souvent, un hydrogel est formé par incorporation en milieu aqueux de polymères d'origine semi-synthétique(dérivés cellulosique),synthétique (alcool polyvinylique, polyvinylpyrrolidone…), ou naturelle tels que les gommes, les alginates ou les carraghénanes **[30].**

Les hydrogels possèdent plusieurs propriétés qui font d'eux des matrices idéales et fournissent des réseaux efficaces lors de la libération des principes actifs **[34].**

**III-5-1. Mécanisme de transport des substances actives à travers la matrice d'hydrogel**

Pour un système de libération de substance active, c'est impératif qu'on puisse prédire le mécanisme de libération. Depuis des années les chercheurs ont prédit la libération des principes actifs comme une fonction du temps, en utilisant des des modèles mathématiques simples et sophistiqués. La plupart des modèles théoriques trouvés dans la littérature sont basés sur les équations de la diffusion.

La diffusion est un phénomène en grande partie dépendant sur la structure de la matrice du gel à travers laquelle il se produit ; donc la morphologie et la composition des polymères doit être prise en considération pour un modèle exact.

Les systèmes de libération peuvent être classés par le phénomène limitant la libération comme suivant **[34]**:

- Diffusion contrôlée (diffusion du PA du polymère non dégradé) ;
- Gonflement contrôlé (augmenté la diffusion du PA due à la grosseur du polymère) ;
- Commandé chimiquement (parution du PA du à la déchéance du polymère et l'érosion).

La diffusion ordinaire a lieu à un certain degré, dans chacun de ces mécanismes, donc la compréhension des principes de diffusion, et les relations mathématiques apparentées font partie intégrante du mécanisme de la libération du PA à travers la matrice gélifiée.

Pour une matrice non biodégradable, la libération du PA est due à l'évolution du gradient de la concentration par diffusion ou gonflement de la matrice.

Pour les matrices biodégradables, la libération du PA est recommandée par un clivage hydrolytique des chaînes du polymère qui mènent à l'érosion de la matrice **[34].**

Ainsi pour chaque système, différents modèles sont développés d'après le type de libération.

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 à travers l'épaisseur de la paroi polymérique. Le mouvement des molécules au sein de la matrice polymérique est appelé diffusion **[33].**

Des équations simples ont été développées pour décrire la cinétique de libération de plusieurs polymères différents qui utilisent le principe de diffusion.

Le coefficient de diffusion est défini de plusieurs façons en fonction de la nature des pores dans le système. Il est observé que la diffusion peut être Fickienn, anormal, ou diffusion de type Cas-II. La diffusion Fickienne et son coefficient de diffusion peuvent être décrits facilement en utilisant des équations dérivées de la loi de Fick et ses solutions. Avec des approximations, les solutions ont été montrées pour être seulement efficace pour les premiers 60% de la dissolution **[34].**

### III-5-1-1. Equations du transport et notions générales

Le phénomène de diffusion moléculaire peut être défini comme un processus de transfert de masse de moléculaires individuelles d'un soluté, sous l'effet du mouvement Brownien engendré par l'existence d'un gradient de concentration. Le transport de matière par diffusion à travers une barrière a été quantifié par Fick dés 1855 **[35]**. La première loi s'applique à la diffusion unidirectionnelle en régime constant ("steady state"), et elle s'exprime par :

$$J = \frac{dMT}{S.dT} = - D' \frac{dC}{dx} \qquad (III - 2)$$

Avec :

- **J** représente le flux de matière diffusante (mole /$cm^2$ .s ou g /$cm^2$), c'est-à- dire la vitesse de transfert d'une masse de soluté (dMt / dt) à travers une barrière d'une unité de surface;
- **D'**est le coefficient de diffusion ($cm^2$ / s), qui est une mesure de la mobilité des molécules individuelles dans la membrane, c'est la concentration du soluté (g /$cm^3$ ou mole/ $cm^3$) ;
- **x** correspondant à la distance de diffusion.

La seconde loi de fick permet de décrire le régime de diffusion non stationnaire au transitoire et elle s'exprime par :

$$\frac{dC}{dt} = - D' \frac{d^2C}{dx^2} \qquad (III - 3)$$

Elle décrit la vitesse de changement par rapport au temps t à une distance x qui est proportionnelle à la vitesse de changement du gradient de concentration à ce niveau.

Trois types de comportement des cinétiques sont observables selon les vitesses relatives de déplacement des chaînes de polymères et des molécules diffusantes du soluté.

***- Cas transport I :*** le système diffusant/polymère obéit à un processus de diffusion Fickienne idéale la relaxation des chaines de polymère est bien plus rapide que des molécules du soluté. La cinétique est donc indépendante du gonflement. Ce cas est souvent observé pour les polymères à l'état caoutchouteux.

**- *Cas transport II :*** Cette fois ci, le diffusant est beaucoup plus rapide que la relaxation des chaînes. Cette cinétique dépend des cinétiques de gonflement du polymère. La diffusion est assimilable à un front de diffusion se déplaçant dans la matrice à vitesse constante. Ce cas particulier est principalement observé lors de diffusion de molécules organiques à fortes concentrations en solvant dans les polymères à l'état vitreux. Dans ce cas, la cinétique de relaxation est limitante car il y a passage non instantané d'un état vitreux à un état caoutchouteux. Ces phénomènes sont souvent accompagnés d'un gonflement de la matrice.

**- *Transport anormal (diffusion non Fickenne) :*** C'est un cas intermédiaire, car les vitesses de diffusion et de relaxation des chaînes sont du même ordre de grandeur. Ce cas apparaît pur des polymères vitreux dont la température de sorption est proche de la température de transition vitreuse Tg.

### III-5-1-2. Modèles mathématiques décrivant les cinétiques de libération

Des modèles empiriques et mécanistes ont été développés pour caractériser la parution de la drogue de polymères hydrophiles, ou hydrogels. Nous citerons spécialement les modèles les plus utilisés pour l'étude de la cinétique de libération de matrice hydrophiles prolongée.

#### a/ Equation d'Higuchi

En 1961, Higuchi **[35]** a publié probablement la plus célèbre et très utilisé équation mathématique pour décrire les cinétiques de libération de PA à travers les systèmes matriciels. A l'origine, validée seulement pour plans, elle sera modifiée plus tard et extrapolée pour les autres géométries et d'autres matrices ayant des structures poreuses **[36, 37]**.

En 1984, Peppas **[38]** a avancé que l'équation classique Higuchi était dérivée sous des conditions quasi stationnaires et donc ne pouvait être appliquée à des cas réels de systèmes à libération contrôlée.

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

$$\frac{Mt}{S} = [D' (2C_0 - C_s) C_s t]^{1/2} \qquad \text{pour } C_o > C_s \qquad (III - 4)$$

Plus clairement l'équation (III – 4) peut être exprimée comme suite :

$$\frac{Mt}{M\infty} = Kt^{1/2} \qquad (III - 5)$$

Ainsi la fraction de PA libérée est proportionnelle à la racine carrée du temps. Réciproquement, la vitesse de libération du PA est proportionnelle à l'inverse de la racine carrée du temps.

**b/ Loi puissance**

Une équation empirique simple basée sur une expression de la loi puissance, décrivant la parution fractionnée de principe en fonction du temps est un des modèles les plus utilisées pour interpréter des données de libération des systèmes polymériques.

L'équation est comme suit [39] :

$$\frac{Mt}{M\infty} = Kp\, t^{n} \qquad (III - 6)$$

Où :

- **Mt / M∞** est le rapport de la libération du principe actif au temps t et à l'infini ;
- **K** est une constante ;
- **t** est le temps de libération du principe actif ;
- **n** est l'exposant de diffusion qui peut être mis en rapport avec le mécanisme de transport de la drogue.

Ritger et al. **[40]** ont été les premiers à utiliser cette équation et étudié ses limites. L'équation de la loi puissance peut être une superposition de deux processus, une diffusion Fickienne et un transport Cas II, indépendamment de la forme de l'équation constitutive et du type d'association relaxation – diffusion.

Il apparaît, à partir de l'équation (III – 6) quand n prend une valeur de 1, le taux de libération du PA est indépendant du temps. Ce cas a cinétique de libération d'ordre zéro. Pour la géométrie plane, le mécanisme qui décrit la libération d'ordre zéro est connu comme le transport Cas II, ou le processus de relaxation des macromolécules produit par l'inhibition d'eau du système est l'étape qui contrôle la vitesse de libération.

Dans la plupart des systèmes de polymères gonflables, le taux avec lequel le solvant rentre dans le polymère peut avoir un effet considérable sur la libération de la substance active. Donc dans la plus part de ses polymères, une combinaison de la diffusion et de la relaxation

des macromolécules à lieu et la substance active diffuse avec le comportement indiqué par les termes relatifs à la diffusion Fickienne et à la relaxation des chaînes.

**c/ Modèle de peppas et sahlin (associant la diffusion et la relaxation)**

Peppas et Sahlin **[41]** ont développé un autre modèle qui considère pour le cas de transport de solvant dans le polymère, qu'il y a les deux phénomènes : celui de diffusion Fickienne et celui de relaxation des chaînes du polymère au même temps.

La diffusion Fickienne se produit par diffusion moléculaire du principe actif due au gradient de concentration alors que le Cas II, la libération du principe actif contrôlée par la relaxation des chaînes.

$$\frac{Mt}{M\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \qquad (III - 7)$$

Le premier terme à droite de l'équation (III-7) représente la contribution de la diffusion Fickienne (F), tandis que le deuxième terme représente la contribution de la relaxation $R_{el.}$

**III-5-2. Différents types d'hydrogels formulés en galénique**

L'efficacité des hydrogels repose sur une augmentation du temps de contact avec la surface de part la présence de polymères dotés de pouvoir viscosifiant et/ou bio adhésif. Ils sont couramment subdivisés en deux catégories, à savoir :

- **Les hydrogels préformés :** ils exercent leur action sous le même état physique (gel) qu'avant administration.
- **Les hydrogels formés in situ :** ils se présentent sous forme de solutions ou de suspensions qui subissent une transition sol-gel à la faveur de certaines conditions physiologiques (augmentation du pH, de la force ionique ou de la température).Cette dernière catégorie offre ainsi l'avantage d'une administration reproductible et aisée à l'instar des solutions avec une efficacité comparable à celle des hydrogels préformés.

Ainsi, les chercheurs se tournent de plus en plus vers de nouveaux véhicules pour la fabrication d'hydrogels avec une préférence très marquée pour les polymères d'origine naturelle ou semi synthétique, notamment les éthers de celluloses, les polysaccharides tels que les alginates, les carragheenanes ou les gommes **[33].**

### II-5-3. Sensibilité des hydrogels

Les hydrogels peuvent être affectés par les variations externes et peuvent être perturbées par de simples changements des conditions du milieu tels que **[33]**:

- La force ionique.
- Le PH.
- La température.
- Ou l'application d'un stress.

#### a/ Sensibilité des hydrogels à l'environnement

Les hydrogels sont tout d'abord utilisés pour protéger les principes actifs d'un environnement hostile, tel que la présence d'enzymes ou variation de pH de l'organisme. De plus, ils peuvent libérer leurs principes actifs par simple réponse à des stimuli physiques ou chimiques **[42].**

#### b/ Sensibilité des hydrogels aux variations de pH

Les hydrogels sensibles aux variations de pH contiennent des groupements acides tels que l'acide carboxylique ou des groupements basiques tels que les amines qui acceptent ou libèrent des protons en fonction du pH de l'environnement, générant des polymères ionisés connus sous le nom de polyélectrolytes. C'est le cas, notamment des protéines**.**

Les hydrogels sensibles aux variations de pH sont très fréquemment utilisés dans le développement de formulation administrée par voie orale. Le pH de l'estomac (<3) est très différent du pH neutre-alcalin (>7.2) des intestins, et une telle différence est suffisamment importante pour entrainer des comportements très différents en milieu gastro intestinal **[43, 44].**

## III-6. Les polymères gélifiants

### III-6-1. Introduction

C'est un groupe spécial de substances jouant dans la nature, et dans les techniques, un rôle extrêmement important. Ces substances ont, à cet effet, une importance commerciale, ainsi qu'ils présentent un programme d'études principales de plusieurs sciences et ingénierie **[45].**

Le terme gélifiant désigne les substances hydrophiles macromoléculaires susceptibles de produire dans l'eau ou dans les phases aqueuses des solutions, responsables des suspensions

ou des gels visqueux colloïdaux dès une très faible concentration. Comme ils possèdent le plus souvent des propriétés stabilisatrices sur la répartition et la constitution des systèmes en dispersion les plus divers, les gélifiants sont souvent également appelés des stabilisateurs.

De par leur composition chimique, la plupart des substances utilisées comme gélifiants appartiennent au groupe des polysaccharides, mais on trouve parmi elles également des hauts polymères synthétiques **[46].**

### III-6-2. Définition et caractéristiques des polymères

#### a/ Définition

Un **polymère** (étymologie : du grec *pollus*, plusieurs, et *meros*, partie) est un système formé par un ensemble de macromolécules de même nature chimique. Les termes « polymère » et « **macromolécule** » sont fréquemment confondus. Un polymère est organique ou inorganique. Il est issu de l'enchaînement covalent d'un grand nombre de motifs (ou unités) monomères identiques ou différents. Le mot « monomère » vient du grec *monos*, un seul ou une seule, et *meros*, partie) **[47].**

#### b/ Caractéristiques

Un matériau polymère peut se présenter sous forme liquide (plus ou moins visqueux) ou solide à température ambiante.

L'industrie des polymères se réfère à la température de transition vitreuse (Tg) pour caractériser les propriétés de relaxation structurelle.

Les polymères ont un comportement viscoélastique. En effet, ils démontrent simultanément des propriétés élastiques et un caractère visqueux.

Un polymère peut être naturel (exemples : polysaccharides, ADN) ; artificiel, obtenu par modification chimique d'un polymère naturel (exemples : acétate de cellulose, méthylcellulose, galalithe) ; ou synthétique, préparé par polymérisation de molécules monomères (exemples : polystyrène, polyisoprène synthétique).

L'enchaînement des unités répétitives peut se faire de façon linéaire (polymères linéaires), présenter des ramifications aléatoires (polymères branchés) ou systématiques et régulières (dendrimères). Du fait des degrés de liberté de la conformation (disposition dans l'espace) de chaque motif monomère, la conformation du polymère résulte de cet enchaînement mais également des interactions entre motifs **[48].**

### III-6-3. Classification des polymères

Les polymères peuvent êtres classés selon plusieurs critères. La classification la plus importante dans le cadre de cette étude est la classification selon la polarité des monoméries **[47]**:

**a/ Les poly électrolytes**

Ce sont des polymères à charge électrique élevée, leur ionisation en solution aqueuse est due à l'ionisation des monomères constitutifs, dont les charges peuvent être opposées ou identiques (le polyacide acrylique par exemple).

**b/ Les polymères non polaires**

Ce sont les polymères qui renferment des monomères insolubles dan l'eau; (polyéthylène).

**c/ Les polymères solubles non ioniques**

Ce sont des polymères solubles dans les solutions aqueuses, mais ils ne s'ionisent pas. Il en existe de nombreux polymères de ce type notamment les dérivées cellulosiques, appelés encore les éthers de cellulose qui constituent les principaux éléments de notre étude.

### III-7. Ethers de cellulose

Les éthers de cellulose ont révolutionné les formulations pharmaceutiques. Leurs propriétés connues (augmentation du temps de libération ou de contact, bioadhésivité, capacité hydratante) les ont rendus populaires. Ils ont ainsi envahi notre univers sous forme de gels cosmétiques, de comprimés à libération prolongée, de suspensions orales aux propriétés adhésives. Leur transparence, leur bioadhésivité leur confèrent une place de choix dans la préparation des hydrogels où ils sont actuellement considérés comme des reconstituants des phases muqueuses et aqueuses **[49].**

Les **éthers de cellulose** sont des polymères artificiels dérivés de la cellulose. Ils sont obtenus en substituant des groupes donnés (-OR) aux groupements hydroxyles (-OH) de la cellulose. Selon le type d'éther de cellulose recherché, les réactifs sont des halogénoalcanes, des époxydes ou des acides carboxyliques halogénés. Dans l'industrie, il existe une grande variété d'éthers de cellulose (Tableau III-1), chacun ayant été élaboré pour répondre à une application particulière **[49].**

**Tableau III-1:** Les principaux substituant des dérivés commerciaux de la cellulose [**50**].

| Produit | Groupe fonctionnel | DS | MS |
|---|---|---|---|
| Nitrate de cellulose | -NO2 | 1.8-2.8 | |
| Acétate de cellulose | -C(O) CH3 | 0.6-3.0 | |
| Xanthate (intermédiaire) | -O-CSSNa | 0.2-0.6 | |
| Carboxyméthylcellulose | -CH2COONa | 0.5-2.9 | |
| Méthylcellulose | -CH | 0.4-3.0 | |
| Hydroxyéthylcellulose | -$[CH2CH2O]_n$H (n=1,2,3,…) | 0.8-1.2 | 1.7 – 3.0 |
| Hydroxypropylcellulose | -$[CH2CH(CH3)O]_n$H (n=1,2,…) | | < 4.6 |
| Ethylcellulose | -CH2CH | 0.5-2.6 | |
| Hydroxypropylméthylcellulose | -CH<br>-$[CH2CH2O]_n$ H (n=1, 2,3,…) | > 2.5 | > 4 |

- 0< DS < 3 est le degré de substitution;
- MS est la substitution molaire (donne le nombre moyen de moles de réactif ajoutés par unité anhydroglucose).

### III-7-1. Propriétés des éthers de cellulose

Les propriétés des éthers de cellulose varient avec le degré de substitution des fonctions hydroxyles et le degré de polymérisation de la molécule.

Au sein d'un même type, les éthers de cellulose peuvent différer relativement à leur degré de substitution (DS) des groupements, mais également en ce qui concerne leur degré de polymérisation (DP). D'une manière générale, le DS est lié à la solubilité de l'éther de cellulose dans un solvant donné, alors que le DP, associé au DS, détermine sa viscosité. Ainsi, les éthers de cellulose ayant un faible DS sont peu solubles dans l'eau, alors qu'une valeur moyenne de DS dénote une solubilité maximale en solution aqueuse et qu'un DS élevé signifie une augmentation de la solubilité des éthers de cellulose dans les solvants organiques (éthanol et autres). À titre d'exemple, les méthylcelluloses dont le DS fluctue de 0,1 à 1,1 sont solubles dans des solutions légèrement alcalines. Celles dont le DS varie de 1,4 à 2,0, soit les MC les plus utilisées, sont solubles dans l'eau. Il en va de même pour les méthylcelluloses dont le DS oscille autour de 2,6 (de 2,4 à 2,8), ces dernières étant en outre solubles dans les solvants organiques (éthanol, isopropanol, acétone, etc.) **[51].**

Par ailleurs, plus le DP d'un éther de cellulose est élevé, plus celui-ci possède une importante viscosité à faible concentration. Cependant, sa capacité de pénétration dans un substrat est moindre que celle d'un éther de cellulose dont le DP est plus basse. Enfin, plus le DP est élevé, plus un éther de cellulose aura un pouvoir d'adhésion notable.

Se présentant sous la forme d'une poudre blanche, chaque type d'éther de cellulose possède des caractéristiques qui lui sont propres et qui lui permettront de répondre à des besoins spécifiques.

À noter que, pour un type d'éther de cellulose donné, par exemple la méthylcellulose, le produit différera considérablement d'une marque de commerce à l'autre, et ce, en raison de la nature du matériau de base employé pour la production, qui peut varier d'une compagnie à l'autre, de même que du traitement chimique utilisé pour effectuer les substitutions, lequel peut aussi changé entre deux marques de commerce. De nombreux fournisseurs de matériaux pour la conservation et la restauration de même que certains fournisseurs de produits de laboratoire offrent différents éthers de cellulose. Le produit doit donc être choisi en fonction de l'usage auquel il est destiné **[51].**

### III-7-2. Les différents types d'éthers de cellulose

Les trois principales familles d'éthers de cellulose sont présentées sur le tableau III-2. Le type de réactif donnant chacune de ces familles ainsi que des exemples de chaque famille. Chaque exemple est suivi par le nom du réactif utilisé pour sa synthèse ainsi que par la fonction qui substitue la fonction hydroxyle **[52].**

**Tableau III-2 :** Les trois principales familles d'éthers de cellulose [**52**].

| Famille | Réactif | Exemple | Réactif | Groupe R = H ou : |
|---|---|---|---|---|
| Alkyl | Halogénoalcanes | Méthylcellulose | Chlorométhane | $-CH_3$ |
| | | Ethylcellulose | Chloroéthane | $-CH_2CH_3$ |
| Hydroxyalkyl | Époxydes | Hydroxyéthyl cellulose | Oxyde d'éthylène | $-CH_2CH_2OH$ |
| | | Hydroxypropyl cellulose (HPC) | Oxyde de propylène | $-CH_2CH(OH)CH_3$ |
| | | Hydroxyéthyl méthylcellulose | | $-CH_3$ ou $-CH_2CH_2OH$ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC) | | $-CH_3$ ou $-CH_2CH(OH)CH_3$ |
| Carboxyalkyl | Acides carboxyliques halogénés | Carboxyméthyl cellulose (CMC) | Acide chloroacétique | $-CH_2COOH$ |

### III-7-3. Applications des éthers de cellulose

Les éthers de cellulose sont, selon leurs propriétés, employés dans divers domaines industriels. Même s'ils sont introduits dans de faibles proportions (quelques pourcents en poids), ils modifient significativement les propriétés des matériaux. On les utilise pour contrôler la viscosité d'un milieu, Les éthers de cellulose agissent comme des épaississants, colles, liants, agents de dispersion, agents de rétention en eau, stabilisants, auxiliaires de suspension, émulsifiants et agents filmogènes. Enfin, on les utilise comme colloïdes protecteurs ou pour réguler la taille des micelles dans les polymérisations en suspension. Ces propriétés transversales et polyvalentes, souvent combinées, expliquent le nombre important des applications des éthers de cellulose **[52].**

### III-7-4. Données théoriques de quelques éthers de cellulose importants :

Les principaux éthers cellulosiques sont solubles dans l'eau, mais dans des conditions différentes, ce qui leur confère des propriétés texturantes diverses.

Les hydroxyéthylcelluloses (HEC), les hydroxypropylcelluloses (HPC), et les methylcelluloses (MC) et les hydroxypropylmethylcelluloses (HPMC) sont non ioniques, et ont une solubilité dans l'eau limitée. Ainsi, les HPMC et MC sont solubles dans l'eau froide, mais insolubles dans l'eau chaude. Ceci confère aux MC et HPMC une propriété unique pour des texturants alimentaires : ils gélifient à chaud **[51].**

En effet, alors que la viscosité des solutions d'hydrocolloïdes diminue, celle des solutions de MC et d'HPMC augmente brusquement lorsque la température dépasse une température dite **« *point de gel* ».** Ce point de gel est plus élevé pour les HPMC (70/90°C) qui conduisent à des gels semi fermes à mous, que pour les MC (40/55°C) qui donnent des gels fermes et élastiques. Néanmoins, la valeur du point de gel varie en fonctions de différents facteurs tels que **[49] :**

- La présence d'ingrédients ou d'additifs qui ont une forte affinité pour l'eau comme le saccharose ou le glycérol diminue le point de gel ;
- Le degré de substitution des dérivés de cellulose ;
- Le cisaillement et la vitesse de chauffage augmentent tous 2 la température de gélification

**Tableau III-3 :** Viscosité apparente de solution à 2% dans l'eau de quelques éthers de cellulose à 25 °c [**52**].

| **Polymère (Désignation et noms commerciale)** | **Composition chimique (classe générique)** | **Viscosité en centipoise de Solution à 2% dans l'eau et à 25 °C** |
|---|---|---|
| Hydroxyéthylcellulose :<br>Natrosol 250L<br>Natrosol 250LR<br>Natrosol 250MR<br>Natrosol 250HR | <br>HEC<br>HEC<br>HEC<br>HEC | <br>50-70<br>50-70<br>4,500-6,500<br>20,000-35,000 |
| Hydroxypropylcellulose :<br>Klucel L<br>Klucel G<br>Klucel M<br>Klucel H | <br>HPC<br>HPC<br>HPC<br>HPC | <br>10-15<br>150-400<br>4,000-6,000<br>14,000-18,000 |
| Méthylcellulose :<br>Methocel A4C<br>Methocel A4M<br>Culminal | <br>MC<br>MC<br>MC | <br>400<br>4000<br>1000 |
| Hydroxypropylméthylcellulose :<br>Methocel E4M<br>Methocel K100-LV | <br>MHPC<br>MHPC | <br>4000<br>100 |

### III-8. Les différents régimes de concentration en polymères

L'organisation des éthers de cellulose en solution à l'échelle moléculaire est liée à plusieurs facteurs dont les principaux sont : température, force ionique, substituant, concentration en polymère.

La concentration en polymère gouverne plus particulièrement l'organisation supramoléculaire. A l'état dilué, les macromolécules peuvent être considérées comme des cylindres indépendants semi-rigides «worm-like chains», même si des phénomènes d'agrégation localisée ont été mis en évidence à de faibles concentrations. Au fur et à mesure

que la concentration en polymère augmente, les macromolécules remplissent l'espace sans toute fois pénétrer le volume hydrodynamique « exclu » de leurs proches voisines.

A partir d'une certaine concentration c* (appelée concentration de recouvrement), les chaînes s'enchevêtrent et commencent à former un réseau tridimensionnel. Ce domaine de concentration est appelé « régime semi-dilué » et commence pour le cas du xanthane par exemple à des valeurs très faibles : de 150 à 400 ppm selon les masses moléculaires, pour des concentrations en NaCl inférieures à 0.1 M.

Le passage au régime concentré, qui marque la fin du régime semi-dilué, n'est pas toujours observable. Il a été mis en évidence entre 0,6 et 0,8 % pour le cas du xanthane toujours, mais cette concentration seuil (notée c**) varie selon la technique de mesure utilisée et aussi selon l'histoire thermique de l'échantillon. Des comportements de type gel « faible » apparaissent dès ces concentrations et parfois à des dilutions plus importantes (de l'ordre de 0,1 % en polymère). Les interactions mises en jeu dans ces gels sont de faible énergie, à courte distance, réversibles. Elles sont de type « physique » (par opposition aux gels « chimiques », covalement liés) : liaisons hydrogène, interactions de Van der Waals, liaisons électrostatiques attractives, répulsions entre sites ionisés du polymère, effets hydrophobes, industrie pharmaceutique (libération contrôlée) **[54].**

## III-9.Caractéristiques rhéologiques des solutions polymériques

### III-9-1. Définitions

On peut définir la viscosité intrinsèque [η] d'une solution polymérique comme une mesure de son aptitude à résister à l'écoulement de la solution. Avec un viscosimètre, on détermine la viscosité apparente de la solution $\eta_{app}$, une grandeur macroscopique que l'on notera simplement par la suite η **[55].**

La viscosité intrinsèque d'un polymère notée [η] représente la perturbation de l'écoulement de la solution due à une seule macromolécule, isolée : c'est une grandeur microscopique. La perturbation globale mesurée par η est la somme des perturbations de chaque molécule que l'on considère indépendante : en régime dilué, les interactions sont négligeables, mais dans le cas de polymères chargés la salinité doit être élevée ou la densité linéaire de charge du polymère doit être faible. On donne également les définitions des autres viscosités qu'on utilise pour la caractérisation des polymères **[54, 56]:**

- $\eta_0$ : viscosité du solvant pur
- $\eta_r$ : viscosité relative $\eta_r = \frac{\eta}{\eta_0}$ (III – 8)
- $\eta_{sp}$: viscosité spécifique $\eta_{sp} = \frac{(\eta - \eta_0)}{\eta_0}$ (III – 9)
- $\eta_{réd}$: viscosité réduite $\eta_{réd} = \frac{(\eta_{sp})}{C} = \frac{(\eta - \eta_0)}{\eta_0 * C}$ (III – 10)
- $[\eta]$ : viscosité intrinsèque $[\eta] = \lim_{C \to 0} \eta_{réd} = \lim_{C \to 0} \frac{(\eta - \eta_0)}{\eta_0 * C}$ (III – 11)

La viscosité intrinsèque est obtenue par extrapolation à concentration nulle de la viscosité réduite. Elle rend compte du volume hydrodynamique occupé par une macromolécule dans le solvant considéré. Elle est exprimée en général en ml/g. Par ailleurs, l'ajout de sel dans une solution de polyélectrolyte contribue à réduire [η]. Le potentiel d'un site ionisé du polymère se trouve en effet écranté par une atmosphère ionique plus dense et l'ensemble des configurations adoptées par la macromolécule occupe alors un volume hydrodynamique moindre (contraction de la macromolécule), ce qui se traduit par une baisse de [η]. A masse moléculaire constante, la viscosité intrinsèque d'un polyion varie linéairement avec l'inverse de la racine carrée de la force ionique **[57].**

### III-9-2. Rhéologie des solutions polymériques en milieu semi-solide

Pour aborder les propriétés d'écoulement des solutions polymériques en milieu semi-solide, il est nécessaire au préalable de définir certaines notions de rhéologie.

#### a/ Mouvement laminaire de cisaillement

Les mesures rhéologiques permettent d'obtenir des informations sur la réponse d'un fluide lorsqu'il est soumis à un ensemble de forces. Si ces forces sont appliquées de manière à ce que le fluide étudié puisse être assimilé à une structure stratifiée dans laquelle des couches adjacentes d'épaisseur infiniment faible glisseraient les unes par rapport aux autres, alors le mouvement engendré est un mouvement laminaire de cisaillement. Ces couches n'échangent pas de matière entre elles et il n'y a pas de variation du volume du matériau lors de ce mouvement. Leur forme dépend de la géométrie expérimentale adoptée pour sonder le matériau. La majorité des mesures rhéologiques sont effectuées dans ce cas de figure **[54].**

#### b/ Contrainte, déformation et vitesse de cisaillement

Dans un matériau au repos, un élément de volume cubique dxdydz subit une contrainte sur chacune de ses faces, dirigée de façon normale aux faces et dont la norme est indépendante de

l'orientation de la face : il s'agit de la pression hydrostatique exercée sur cet élément de volume. Lorsque le matériau est soumis à un mouvement laminaire de cisaillement, des contraintes tangentielles aux faces de l'élément de volume apparaissent. Ce sont ces contraintes (notées $\tau$ = dF/dS) qui sont déterminées par l'expérience. Ces contraintes induites sont indépendantes de la position de l'élément de volume à l'intérieur d'une même couche. Nous définirons la déformation de cisaillement dans le cas précis d'un cisaillement simple avec une symétrie plane **[58].**

**c/ Viscoélasticité des solutions de polymères**

Certains matériaux ne peuvent pas être assimilés à des solides parfaits ou bien à des liquides purs. Leurs propriétés s'avèrent être une composition de celles des deux catégories citées précédemment.

Le solide parfait (solide de Hooke) stocke l'énergie de façon élastique lorsqu'il est soumis à une contrainte mécanique, et la restitue intégralement dès qu'il cesse d'être sollicité. Il garde la mémoire de son état initial et y retourne dès que la contrainte s'arrête. La loi de Hooke caractérise ce comportement **[54, 58].**

$$\tau = G.\gamma \qquad \text{(III-12)}$$

**G** est le module élastique du solide considéré

Il existe ici une relation de linéarité entre $\gamma$ et $\sigma$. Le solide de Hooke est dit « linéaire ». Il est représenté schématiquement par un ressort de raideur G.

Le liquide pur, c'est-à-dire purement visqueux, s'écoule indéfiniment tant qu'une contrainte lui est appliquée. La déformation induite persiste irréversiblement lorsque la contrainte s'arrête. Son comportement est caractérisé par la loi de Newton :

$$\tau = \eta.\gamma \qquad \text{(III-13)}$$

$\eta$ est la viscosité du liquide considéré

Le liquide newtonien est symbolisé par un amortisseur de coefficient de viscosité $\eta$.

Les liquides caractérisés par la relation de Newton sont aussi dits linéaires car ils vérifient une équation différentielle linéaire à coefficients constants.

Même si la majorité des systèmes obéissent à des lois plus complexes, on peut toute fois modéliser leur comportement expérimental par des associations en série ou en parallèle des deux constituants élémentaires précédents, le ressort et l'amortisseur **[56].**

### III-3. Propriétés des solutions de polymère sous écoulement

Les caractéristiques rhéologiques non-linéaires des solutions de polymère (pour des concentrations supérieures à c*) sont mises en évidence par des représentations de type $\eta = f(\gamma)$ ou $\tau = f(\gamma)$. Elles comportent de façon générale quatre grands domaines :

- un plateau newtonien à très faible vitesse de cisaillement : $\eta$ indépendant de $\gamma$ ;
- un régime rhéofluidifiant : $\eta$ diminue selon une loi de puissance lorsque $\gamma$ augmente;
- un deuxième plateau newtonien pour les fortes valeurs de $\gamma$;
- un régime rhéoépaississant : $\eta$ augmente lorsque $\gamma$ augmente.

La première phase correspond à un milieu enchevêtré de macromolécules déformé si faiblement que la viscosité apparente de la solution ne varie pas avec $\gamma$. La diminution de la viscosité apparente avec $\gamma$ dans le deuxième temps traduit l'alignement des chaînes dans la direction du cisaillement. Le deuxième plateau newtonien correspond à l'orientation totale des macromolécules. L'étape rhéoépaississante aux très fortes valeurs de $\gamma$ résulte de frictions entres les chaînes qui accroissent la viscosité. Ce phénomène peut conduire à la formation de paquets ou de domaines cristallisés observables par diffraction **[13]**.

# IV. Techniques de mesures et planification expérimentale

## IV-1. Méthodologie expérimentale : Plans d'expériences

### IV-1-1. Définitions

Cette méthode appelée plan d'expériences n'est pas uniquement séquentielle, mais elle est aussi algébrique et statistique.

Les fondements des plans d'expériences ont été établit au début des années 30, par le statisticien anglais Sir R.A. Fisher en s'intéressant à la recherche agronomique. Après 1945, les plans d'expériences suscitent un regain d'intérêt dans le monde anglosaxon.

Des statisticiens comme Yates, Youden, Cochran, Plackett et Burman, et bien d'autres, enrichissent et divulguent la méthode. A partir des années 50, Taguchi et Masuyama élaborent des tables permettant de construire des plans d'expériences orthogonaux adaptés à la majorité des problèmes industriels. Par la suite, les méthodes initiées par Taguchi se sont répandues aux Etats-Unis puis en Europe, en réponse notamment aux besoins de l'industrie automobile.

Ce n'est que dans les années 60, que certains travaux, adaptés à l'étude de nombreux facteurs quantitatifs séduisent l'industrie chimique.

Les méthodes classiques de réalisation d'essais ont été abandonnées car elles recherchent l'effet des différents facteurs d'une manière séquentielle et souvent non planifiés en changeant la valeur ou le niveau d'un seul facteur à la fois, d'un essai à un autre, alors que dans la méthode des plans d'expérience plusieurs facteurs à la fois changent de niveau et l'interprétation ne se fait plus résultat d'essai par résultat d'essai, mais à partir de l'ensemble des résultats.

Les plans d'expériences sont habituellement appliqués dans la recherche et le développement de nouveau produit ou procédés. Les différents secteurs d'activités concernés sont l'agronomie, la chimie, l'électronique, la mécanique ou le marketing.

Pour le domaine industriel, ils peuvent s'appliquer à tous les stades de la vie d'un produit, que ce soit pour optimiser les performances du produit ou du procédé de fabrication ou pour résoudre les problèmes de fabrication **[60]**.

En bref, le **plan d'expériences** (*Design of Experiments*) est une méthode permettant de concevoir un ensemble d'expériences (essais) ou de calculs pour quantifier en un minimum d'expériences, et avec un maximum de précision, l'effet de multiples facteurs sur le phénomène étudié **[60].**

### IV-1-2. Objectifs

L'objet de la méthodologie des plans d'expériences est donc d'aider l'expérimentateur à résoudre les problèmes suivants **[60]** :

- La sélection des facteurs influents sur la réponse;
- La description des variations de la réponse en fonction des fluctuations des facteurs et la validation expérimentale du modèle ;
- La détermination de la (ou des) combinaisons (s) de facteurs conduisant à une optimisation de la réponse.

### IV-1-3.Terminologie

**a/ Facteurs**

- Les variables que l'on désire étudier sont appelés facteurs. En général un facteur varie entre deux bornes.
- La notation (+ et -) alors est utilisée pour définir les niveaux des facteurs, c'est-à-dire que l'on va attribuer la valeur **(*-1*)** au niveau bas du facteur et la valeur **(*+1*)** au niveau haut.
- Cela revient à utiliser des variables centrées réduites au moyen d'un changement d'unité de mesure et d'origine.
- L'ensemble de toutes les valeurs que peut prendre le facteur entre le niveau bas et le niveau haut, s'appelle le domaine de la variation du facteur ou plus simplement le domaine du facteur.
- Un facteur peut être contrôlé ou non contrôlé, qualitatif ou quantitatif **[60].**

La transformation d'une variable réelle $x_i$ en variable codée $X_i$ s'obtient à partir de la relation suivante **[60]** *:*

$$X_i = \frac{x_i - x_i^0}{\Delta x_i} \qquad \text{(IV-1)}$$

$$x_i^0 = \frac{x_{\max} + x_{\min}}{2} \qquad \text{(IV-2)}$$

$$\Delta x_i = \frac{x_{\max} - x_{\min}}{2} \qquad \text{(IV-3)}$$

Où $X_i$ est la variable codée, $x_i$ est la valeur réelle, le $x_i^0$ est la valeur réelle au centre du domaine expérimental, et le $\Delta x_i$ est le pas de la variation de la variable réelle.

**b/ Réponses**

Les grandeurs qui intéressent l'expérimentateur et qui sont mesurées à chaque expérience sont appelées réponses.

**c/ Matrice d'expériences**

Une matrice d'expérience est la liste des essais que l'on choisi de réaliser. C'est une liste de combinaisons de niveau de facteurs pour lesquelles la réponse Y du modèle doit être observée **[60].**

### IV-1-4. Phases de mise en œuvre d'un plan d'expériences

L'efficacité des plans d'expériences repose sur la qualité de la démarche méthodologique qui doit nécessairement être structurée. Le recours à une procédure de mise en œuvre de la méthode des plans d'expériences, est strictement nécessaire afin d'éviter d'oublier certains points de l'expérimentation qui sont généralement non abordés dans les démarches expérimentales ordinaires. Par ailleurs, le plan d'expériences est découpé en six phases chronologiquement invariables et respectées qui sont représentées dans la figure IV.1.

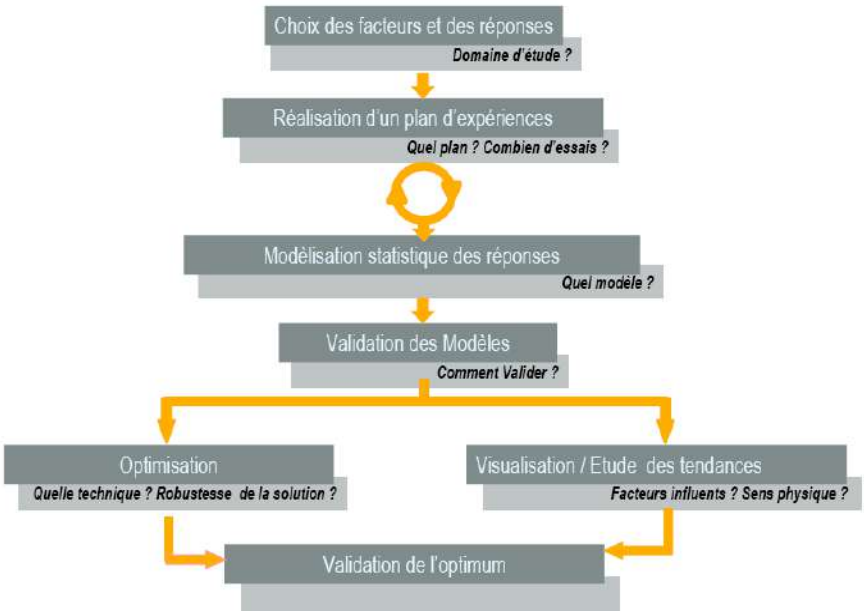



**Figure IV-1 :** Diagramme de réalisation d'un plan d'expérience

**IV-1-4-1. Instruction du problème**

L'instruction du problème répond à la nécessité de «réfléchir avant d'agir », et son objectif est triple :

**a/ Observation des faits:** Cette étape consiste à établir et justifier le besoin que l'on rencontre pendant les études de développement ou d'amélioration, de produits ou de procédés.

**b/ Formalisation du problème:** La formalisation du problème consiste à exploiter toutes les informations recueillies sur le problème pendant l'investigation préalable et elle appelle successivement à :

- ***Définition des objectifs et des contraintes de l'étude :*** Elle consiste à exprimer et reformuler les besoins des clients concernés, à partir de l'observation des faits.
- ***Définition des réponses :*** Il s'agit de décliner les objectifs de l'étude, en grandeurs à optimiser ou en grandeurs à modéliser. Les réponses définies doivent être caractéristiques de l'objectif de l'étude quantitative, indépendante, économique, et rapide à mesurer.
- ***Choix de la stratégie d'expérimentation :*** Le choix de la stratégie d'expérimentation dépendra de la nature des objectifs à atteindre et des contraintes économiques et techniques de réalisation du plan d'expériences.

Elle nécessite une connaissance préalable du phénomène étudié et en particulier de savoir si les facteurs sur lesquels on est susceptible d'agir sont nombreux ou non, et si leur influence est certaine ou non. Il est important de noter que les différents types de stratégie sont de type **[61]** :

- Stratégie Q (Quantification des effets) : Les plans pour étudier (estimer et comparer) les effets des paramètres,
- Stratégie P (Prévision et optimisation) : Les plans pour régler les paramètres afin d'atteindre un optimum,
- Stratégie R (Robustesse) qui est complémentaire aux deux précédentes, et ne sera adopté que dans le cas où l'on chercherait une solution robuste au problème posé.

- ***Recensement des facteurs :*** Le recensement des facteurs doit s'assurer que les facteurs identifiés sont élémentaires, indépendants et non liés. Nous distinguons quatre classes de facteurs susceptibles d'être mis en évidence dans ce recensement :

- *Les facteurs à figer d'emblée dans l'étude :* Ce sont les facteurs qui sortent des limites de l'étude ou qui n'auront aucune influence sur les objectifs visés. Ils seront figés, lors de l'étude, à un niveau donné et précisé.
- *Les facteurs principaux* : Ce sont les facteurs recensés sur lesquels on est susceptible d'agir pour atteindre les objectifs de l'étude.
- *Les facteurs de bruit :* Ce sont des facteurs recensés non maîtrisés, et qui sont susceptibles d'occasionner une variabilité indésirable sur les grandeurs associées aux objectifs de l'étude.
- *Les facteurs blocs :* Ce sont des facteurs liés aux moyens et aux conditions d'expérimentation qui vont varier inévitablement pendant les essais. Les facteurs blocs susceptibles d'avoir un effet sur la réponse devront nécessairement être retenus dans le plan d'expériences.

- ***Hiérarchisation des facteurs :*** Du fait, qu'il est rarement possible de prendre en compte tous les facteurs recensés. Il est donc nécessaire de trier et de sélectionner les facteurs susceptibles de figurer dans le modèle à étudier. Le travail de hiérarchisation s'appuiera à la fois sur l'expérience technique des participants et sur les résultats de l'observation des faits.
- ***Choix du domaine expérimental et des nombres de niveaux :*** Si la liste des facteurs recensés est importante, ce qui sera le cas en stratégie Q, la définition du domaine expérimental et le nombre de niveaux à attribuer à chaque facteur se fera uniquement pour les facteurs placés en tête de la hiérarchisation. Dans tous les cas, il est important de commencer toujours par définir d'abord le domaine de variation des facteurs quantitatifs, et ensuite le nombre de niveaux correspondants, en fonction des objectifs visés, donc de la stratégie retenue. Pour les facteurs à figer, il faudra préciser le niveau constant qui devra leur être attribué. Pour les facteurs qualitatifs, le domaine de variation sera défini par les attributs à étudier. Pour les facteurs quantitatifs, le domaine sera défini par ses bornes. Le nombre de niveaux retenu dépendra de la stratégie adoptée, et de l'étude du domaine de variation.
- ***Recensement des interactions :*** A ce niveau, on s'interrogera toujours sur l'existence d'interactions très fortes. En général, c'est une question difficile notamment dans le domaine des processus de production. L'interaction est un phénomène complexe et

difficile à pressentir. C'est pour cela, que les réponses recueillies à ce sujet doivent être toujours examinées avec suspicion.

- ***Relevé des contraintes de l'expérimentation :*** Les contraintes expérimentales peuvent être nombreuses. Celle que l'on rencontre le plus souvent est la limitation du nombre maximum d'essais pour des raisons matérielles, organisationnelles, économiques ou de délai. Cette limitation se traduit soit sur le nombre maximum de combinaisons différentes du plan d'expériences, soit sur le nombre de Répétitions, sachant que le coût et les délais pour réaliser une répétition ne sont pas nécessairement les mêmes que pour réaliser une combinaison différente.
- ***Détermination du type de modèle et de plan :*** Cette étape, précisera le type de modèle à étudier et le type du plan d'expériences correspondant. Le but est d'affiné l'orientation stratégique prise au départ.

### IV-1-4-2. Construction du plan d'expériences

Pour la construction du plan d'expériences il faut nécessairement connaître le type de modèle - plan correspondant à la stratégie adoptée, ainsi que le modèle symbolique.

Les méthodes de construction de ces plans sont nombreuses et peuvent être effectuées à l'aide d'un logiciel. On a deux types de plans d'expériences **[61]** :

#### a/ Plans de criblage

Ces plans permettent de découvrir les facteurs les plus influents sur une réponse donnée.

**i- Plan factoriel complet:** Un plan factoriel complet est un plan dans lequel toutes les combinaisons distinctes de niveaux des facteurs sont toutes présentes. Dans un plan factoriel complet, la totalité des expériences doit être réalisée, comme dans la méthodologie standard.

Les plans factoriels à *2* niveaux par exemple sont les plus utilisés car les plus simples et les plus rapides à mettre en œuvre.

Les plans factoriels complets avec 2 niveaux et k facteurs sont notés $2^k$. Pour un plan factoriel complet optimal à k facteurs, il va donc falloir mener $2^k$ expériences. Le principe consiste alors à répartir de façon optimale les essais dans le domaine expérimental.

Dans le cas d'un plan factoriel complet à *2* facteurs, noté : $2^2$. La meilleure stratégie consiste à choisir les points de mesures aux extrémités du domaine expérimental, ce qui accroît la précision du résultat et ne demande que *4* essais à réalisés.

La matrice d'expériences (Tableau IV-1) permet de rassembler les essais dans une table.

**Tableau IV-1:** Matrice d'expérience pour un plan factoriel complet à deux facteurs [61].

| Numéro de l'essai | Facteur 1 | Facteur 2 | Interaction 12 | Moyenne | Réponse |
|---|---|---|---|---|---|
| *1* | - | - | + | + | $Y_1$ |
| *2* | + | - | - | + | $Y_2$ |
| *3* | - | + | - | + | $Y_3$ |
| *4* | + | + | + | + | $Y_4$ |

- Chaque ligne de cette table représente une expérimentation et chaque colonne est dédiée à un facteur.
- Pour chacune des expérimentations, on associe la réponse que l'on cherche à améliorer.

**b/ Plans de modélisation en surfaces de réponses** (*MSR*) : Ces plans s'utilisent dans le cadre d'une stratégie, orientée vers l'optimisation ou la prévision des réponses. Ils permettent de décrire l'évolution de la réponse pour un nombre limité de facteurs. Les facteurs doivent être quantitatifs et continus. Leur influence est généralement non linéaire.

On notera l'utilisation courante du sigle d'origine anglo-saxonne *RSM*, mis pour ***Response Surface Methodology***.

Cette technique vise à déterminer d'une façon quantitative les variations de la fonction réponse vis-à-vis des facteurs d'influence significative.

Le principe est de modéliser la surface de réponses expérimentale, c'est-à-dire l'évolution de la réponse sur un univers de discours des variables borné et de chercher l'optimum de la surface estimée.

Parmi les nombreux types de plans permettant de construire des surfaces de réponses, on cite les plans factoriels complets, plans composites, plans de Box-Behnken et le plan D-optimal **[61]**.

**i-Définition du modèle :**

En posant (*Y*) l'estimation de la valeur de la réponse étudiée pour un point de fonctionnement donné, $\beta_m$ et $_\beta_{mn}$ les coefficients du polynôme et $x_l$ la variable associée au facteur *l* et *l* [1, k], la forme générale du modèle polynomial est la suivante **[62]**:

$$Y = f(X_1, X_2, X_3 \ldots\ldots X_K) \qquad \text{(IV-4)}$$

$$Y_i = \beta_0 + \sum_1^k \beta_i X_i + \sum_1^k \beta_{ii} X_{ii}^2 + \sum_{i=1}^{k-1} \sum_{j=i+1}^{k} \beta_{ij} X_i X_j + \varepsilon \qquad \text{(IV-5)}$$

Avec :

$\beta_0$ : Moyenne arithmétique des réponses ;

$\beta_i$ $\beta_{ii}$ $\beta_{ij}$ : Coefficients du modèle ;

$\varepsilon$ : L'erreur.

**IV-1-4-3. Analyse des résultats**

Les résultats expérimentaux permettent :

- D'estimer les coefficients du modèle ;
- De tester la significativité des effets ;
- De rechercher une solution optimale possible.

**IV-1-4-4.Validation de la solution**

Après avoir trouvé une solution optimale, on doit la valider en réalisant des essais de confirmation. Pour cela, il convient de positionner les facteurs à la combinaison optimale, effectuer à cette position un même nombre d'observation que pour le plan d'expériences, respecter des consignes analogues à celles de la réalisation des essais du plan d'expériences.

## IV-2. Description des techniques expérimentales

### IV-2-1. Introduction

L'objectif de cette étude est la formulation en premier lieu du générique d'un hydrogel anti-inflammatoire à base d'ibuprofène à 5% après caractérisation de la spécialité de référence « *ANTARENE 5% gel* ». La formule de la spécialité est donnée sur le Vidal expert 2006.

L'éventail de techniques expérimentales utilisées est très large. Le choix des méthodes adéquates repose sur plusieurs éléments à observer au préalable, comme :

- la nature du gel étudié ;
- la gamme de concentration et donc de viscosité ;
- le type de mesure à effectuer et le degré de précision recherché.

La liste est loin d'être exhaustive, on pourrait ajouter la quantité du principe actif (PA) et des excipients, par conséquent les préparations disponibles pour l'ensemble des expériences tout simplement ou bien le type d'appareillage accessible lors de l'étude.

Pour se faire, on a procédé à l'étude de deux aspects :

- Aspect physico-chimique comportant des mesures de pH et de la viscosité.
- Aspect pharmacocinétique par une étude du phénomène de dissolution et libération du PA.

En second lieu, on a examiné le comportement de la forme avec les même techniques dans le cas des autres préparations en substituant le polymère gélifiant à savoir le HEC par d'autres éthers de cellulose dans un but de prévoir l'intérêt de l'utilisation de tels polymères dans de tels systèmes pharmaceutiques et ouvrir la voie vers d'autres applications.

### IV-2-2. Mesure du pH

La mesure du pH est nécessaire, car il peut avoir des conséquences, soit sur l'aspect technologique, soit sur l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique.

En effet, il peut avoir une influence sur la stabilité physique d'une crème ou d'un gel, ou sur celle d'un principe actif, ou modifier les caractéristiques rhéologiques ou l'activité des conservateurs, ou être responsable d'une incompatibilité entre excipients et substances médicamenteuses. Enfin, le pH des formes topiques peut modifier celui de la peau, compris entre 4.2 et 5.8 **[19, 27, 63].**

Le pH-mètre utilisé pour le contrôle des différentes préparations est de type **Metrohm,** doté d'une électrode qui donne les valeurs du pH de 0 à 14 pour des températures allant de 0 à 80 °c.

### IV-2-3. Mesure de la viscosité

La viscosité caractérise l'aptitude d'un fluide à s'écouler, elle est manifestée par sa résistance à la déformation, ou bien au glissement relatif de ses couches, au cours de l'écoulement d'un fluide visqueux le long d'une paroi solide **[64].**

La viscosité est une propriété qui varie en fonction de la température, à température constante, elle peut varier de manière phénoménale en fonction de la sollicitation mécanique. La viscosité n'est généralement pas une constante mais une fonction de cette sollicitation qui

s'exprime en termes de contrainte et de vitesse de cisaillement (appelée aussi gradient de vitesse) :

$$\eta = \tau/\gamma \qquad \text{(IV- 6)}$$

Avec un viscosimètre, on applique une contrainte (une vitesse, un couple) et on mesure la contrainte résultante de la matière, qui sera reliée à une valeur de viscosité.

De nombreux paramètres influencent fortement la mesure : température de l'échantillon, taille et géométrie, vitesse d'application de la contrainte, durée de l'essai. Tous ces paramètres doivent être scrupuleusement définis. A quelle température tester l'échantillon? Quel est le niveau de déformation ou de gradient de vitesse représentatif de l'application **[56]**.

Les viscosimètres à rotation, type coaxiaux ou plan-cône, à vitesse programmable, donnent une image du comportement rhéologique des matériaux sous la forme de courbes d'écoulement ou de courbes de viscosité dans les conditions réelles de cisaillement auxquelles ils sont soumis au cours des différentes phases de leur utilisation**[64]**.



**Figure IV- 2:** Viscosimètre Brookfield DV-II +

Le viscosimètre utilisé est de type **Brookfield DV-II +,** lié à un mobile tournant qui permet la détermination de la viscosité des liquides newtoniens et non newtoniens (Figure IV.2). L'appareil est doté d'un variateur de vitesse et de 6 mobiles de forme et de géométrie différentes, de type **RV.**

L'appareil et la géométrie de mesure ne permettent pas de connaître le gradient de vitesse correspondant à la mesure. La viscosité Brookfield est par conséquent une mesure relative

dont la valeur doit toujours être accompagnée du type de l'appareil et de la géométrie de mesure utilisée ainsi que de la vitesse de rotation **[56]**.

**P**our différentes vitesses de rotation (RPM), on relève la vitesse de cisaillement ε (SR), le taux de cisaillement τ (SS) et la viscosité η (cP) pour différentes fluides, à une température fixe car la viscosité varie en fonction de la température (loi d'Arrhenius).

Par ailleurs, il faut souligner que le viscosimètre **Brookfield DV-II +** donne les vitesses de rotation en tours/min.

### IV-2.4. Techniques de dissolution et libération du gel

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques et est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme.

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide, Elle conduit à une phase unique homogène appelée solution et non soluté. La tradition pharmaceutique doit ici être abandonnée : le nom de soluté doit être réservé à la désignation des substances dissoutes **[19,65].**

#### i- vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney (1897) **[19]**:

$$dc/dt = K\, S(C_s - C_t) \qquad \text{(IV.7)}$$

Avec: - **S :** surface de contact solide liquide ;

- **$C_s$ :** concentration à saturation du produit à dissoudre ;
- **$C_t$ :** concentration de la solution à l'instant t.

Quant à k c'est une constante qui dépend de la réaction de surface et de la vitesse de diffusion, donc d'une grande variété de facteurs comprenant la température, la viscosité et le degré d'agitation.

Il existe des formules plus complexes qui tiennent compte des phénomènes qui se passent à l'interface. Selon la loi de diffusion de Fick, par exemple **[64] :**

$$K = D/ hV \qquad (IV.8)$$

Où **V** est le volume du liquide ; **D** est le coefficient de diffusion qui est lui-même proportionnel à la température et inversement proportionnel à la viscosité ; **h est** l'épaisseur de la couche de diffusion qui est fonction de l'agitation.

D'après ces formules les principaux facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution sont **[19]**:

- La surface de contact solide- liquide : la vitesse de dissolution croit avec le degré de division ;
- La viscosité qui diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion ;
- L'agitation qui accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.

Dans la pratique, il est aussi très courant d'avoir recours à une élévation momentanée de la température pour accélérer la dissolution. Cs augmentant en général avec la température**.**

**ii- Test de dissolution in vitro**

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes pharmaceutiques répondant aux normes de la pharmacopée USP 25 **[66].**

Le choix de l'appareillage est déterminé par les caractéristiques physico-chimiques de la forme pharmaceutique. On optera pour l'appareil à panier pour la réalisation de nos essais, étant donné qu'il offre une meilleure libération du principe actif lors de sa diffusion à partir du gel et ce dans toutes les directions. Toutes les parties de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'adsorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement.

**iii- Dissolutest**

Le dissolutest est de marque **Erweka–DT6** constitué d'un bain marie thermo statée à 37°C, contenant le gel ou les polymères à étudiés placé à l'intérieur d'un sachet en polypropylène non tissé introduit à l'intérieur d'une grille métallique. Cette grille permet la pénétration de la solution contenue dans le bécher par toutes les faces (Figure IV.3).




**Figure IV-3 : Dissolutest Erweka – DT6**

Toutes les parties de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'adsorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement.

Toutes les parties métalliques de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec la solution de dissolution doivent être en acier inoxydable approprié ou recouvertes d'un matériau approprié pour garantir que de telles parties ne causent pas de réaction et n'influencent pas l'échantillon ou la solution de dissolution.

Aucun élément de l'appareil ni de l'assemblage dans lequel il est placé n'exerce de mouvement d'agitation ou de vibration important autre que celui de l'élément de rotation à faible régime.

Il est préférable d'utiliser un appareil en verre qui permette l'observation de la préparation à examiner et de l'élément d'agitation pendant l'essai (Figure IV.4).

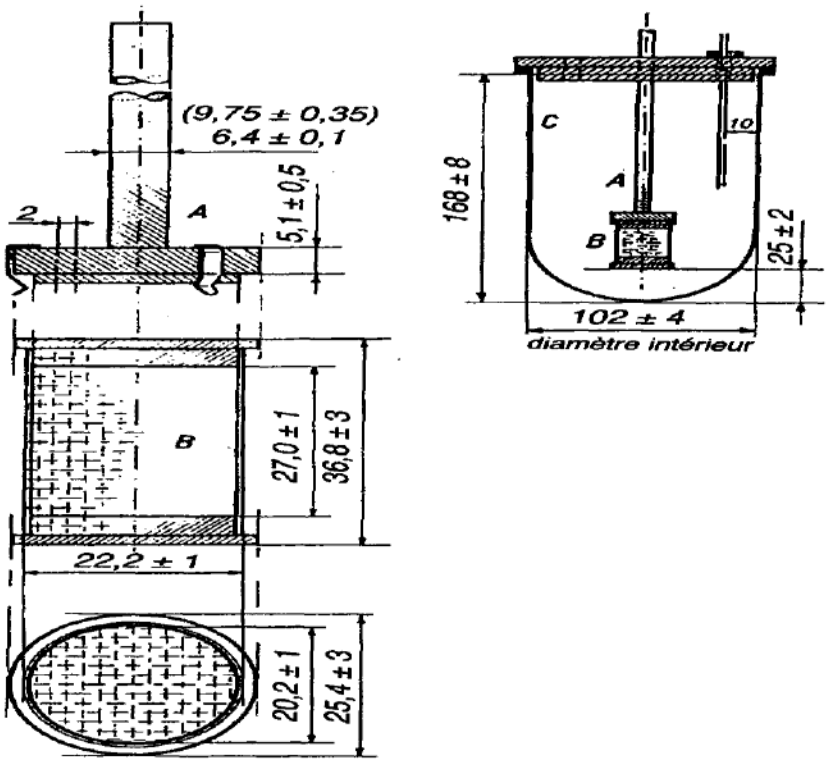



**Figure IV-4 :** Dispositif à panier de dissolution in vitro **[66]**

## IV-3. Description du protocole de préparation de la formulation

### IV-3-1.Introduction :

Un galéniste en charge de développer un produit se trouve donc face à une double contrainte. Il doit définir la structure et la composition du matériau pour obtenir les meilleures caractéristiques de transformation au cours de la fabrication sans pour autant sacrifier les performances du produit final. Le contrôle, pour être complet, doit donc être effectué dans des conditions représentatives **[56].**

La composition de la formule est donnée sur le Vidal expert 2009 **[67]**, comme on peut l'avoir du Handbook of Pharmaceutical Manufacturing formulations semi-solide products **[68].**

Les propriétés ainsi les caractéristiques des excipients entrant dans la formule du produit sont données dans le Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5eme edition, 2006 **[69].**

### IV-3-2.Composition du gel

**a/ Principe actif**

- Ibuprofène (Grade - 45)

- Lot N° : C100-0806106M
- Date de fabrication : 25 / 06 / 2008
- Date de péremption : 24 / 06 / 2013

**b/ Les excipients**

Les excipients en tant que matières premières entrant dans la composition du produit doivent répondre aux exigences des normes de qualité des monographies pharmaceutique.

Ces matières premières doivent être d'excellente qualité, c'est à dire **[20]**:

- non polluées par des micro-organismes ou des substances chimiques indésirables.
- stables à la lumière et à la chaleur.
- résistantes à l'oxydation de l'air.
- reproductibles, c'est-à-dire ayant toujours les mêmes caractéristiques chimiques et physiques**.**

**i- L'eau**

L'eau entre avec une proportion parfois très importante dans les produits dermatologiques. Le gel contient entre 70 et 75 ml, c'est donc un constituant majeur et dont la qualité doit être parfaite. Selon les données de la formule de la spécialité de référence, on a utilisé de l'eau déminéralisée produite au niveau de la filiale Antibiotical **[20].**

**ii- Les alcools**

On rappelle que les alcools sont très utilisés dans les formulations de produits dermatologiques comme conservateurs, solvants de produits insolubles dans l'eau ou désinfectants. Ce sont des liquides plus au moins volatils.

Les principaux alcools utilisés dans la présente formule sont une combinaison entre **[20]**:

- l'alcool benzylique.
- l'alcool isopropylique

La quantité introduite dans la composition de formulation pour les deux alcools a été évaluée selon les données du Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th édition et confirmer par un test microbiologique pour la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de chaque alcool.

**iii- L'hydroxyde de sodium**

L'hydroxyde de sodium est utilisé en solution pour faciliter la dissolution du PA après neutralisation de la suspension.

**c/ Les polymères gélifiants**

Selon les données bibliographiques, le polymère utilisé dans la formulation est l'hydroxyéthylcellulose (HEC) et pour sa substitution le choix est porté selon disponibilité sur d'autres éthers de cellulose à savoir : l'hydroxypropylcellulose (HPC), le méthylcellulose (MC) et l' hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

Les éthers de cellulose sont nombreux et ont bénéficié de l'évolution constante de la technologie depuis leur naissance autour des années 50 jusqu'à l'apparition des toutes nouvelles générations ayant des propriétés très importantes.

Les éthers de cellulose ont d'autres dénominations : les dérivés cellulosiques ou carboxy polyéthylènes et pour leur commercialisation, Ils sont assujettis d'un code numérique identifiant et indiquant leurs grades selon le DS et l'usage de chacun d'eux **[70]**.

**IV-3-3. Protocole de préparation du gel**

La préparation du gel mérite une attention particulière. La solubilisation d'une macromolécule de très haut poids moléculaire comme le HEC ou les autres éthers de cellulose est longue et difficile à ce niveau de concentration (2 à 6 % en poids). Dans ce cas, il faut tenir compte du phénomène interaction polymère-solvant.

Une agitation mécanique puissante est préférable à une agitation magnétique. Le système d'agitation qu'on a utilisé pour préparer les quantités de gel nécessaires aux essais comprend un réacteur en verre d'un volume de 250 ml et un agitateur mécanique pouvant atteindre une vitesse de rotation de 150 à 500 tr/min, sur lequel peut se monter une tige en téflon. Une pale de brassage en téflon et en forme de demi-lune est fixée à l'extrémité de la tige.

Les constituants du gel sont mis en présence selon un ordre chronologique dans un volume d'eau qui favorise la dissolution du PA avec l'ajout d'une solution de soude, sous agitation vigoureuse. Après l'ajout des quantités des deux alcools, la poudre du polymère est versée progressivement. La dernière étape consiste à compléter le volume d'eau à 100 ml. Le brassage du gel aqueux est maintenu pendant une demi-heure environ. Le gel visqueux ainsi préparé est laissé au repos pendant 24 heures à température ambiante pour que les macromolécules puissent adopter un arrangement stable en solution et l'élimination de toute de bulles d'air avant leur utilisation.

## V- Résultats et discussion

### V-1.Introduction

L'objectif de ce travail est la caractérisation d'un hydrogel pour application topique par un examen de ces propriétés physico-chimique et pharmacocinétique afin de pouvoir formuler son générique dans une première étape. Le produit est formulé à base d'ibuprofène (un anti-inflammatoire non stéroïdien) et comme agent principal pour la formation de la matrice hydrophile, un polymère gélifiant et épaississant : un éther de cellulose qui est l'hydroxyéthylcellulose.

Dans la seconde étape, nous avons procédé à une substitution de l'hydroxyéthylcellulose par d'autres éthers de cellulose et étudier l'influence des nouvelles matrices constituées sur les propriétés des gels formulés.

L'étude de caractérisation sera expliquée et ajustée par des modèles prédictifs, obtenus par les méthodes de planification expérimentale qui vont nous permettre de faire une analyse comparative sur le comportement des gels suite à la modification des matrices par rapport au produit de référence.

### V-2. Caractérisation de la spécialité de référence

Dans cette étude expérimentale, une caractérisation de la spécialité de référence sur les plans physico-chimique et pharmacocinétique est effectuée. Ces résultats permettent de faire apparaitre les différentes spécifications du produit de référence. Ces spécifications seront considérés comme des facteurs d'orientation dans la suite de la formulation et pour faire apparaitre les réponses caractéristiques au niveau de la substitution du polymère gélifiant.

La spécialité de référence examinée, c'est «***Antarène*** 5% gel» pris comme forme médicamenteuse mise sur le marché par :

- Le fabricant : Laboratoire **Pharma-développement.**

- Le titulaire et exploitant de la marque: Laboratoire **Elerte.**

Ce médicament se présente sous forme de gel pour application cutanée en tube de 50 g et de 100 g. Il est indiqué, chez l'adulte (plus de 15 ans), en traitement local de courte durée :

- Des traumatismes bénins de type entorse bénigne, contusions,
- Des tendinites (inflammation des tendons).

Les données caractéristiques de la spécialité de référence sont rassemblées dans le tableau V-1.

**Tableau V-1 :** Informations générales sur la spécialité de référence

| | |
|---|---|
| **Nom Commercial** | Antarène 5% GEL |
| **D.C.I** | Ibuprofène |
| **Classe thérapeutique** | Anti-inflammatoire non stéroïdien |
| **N° de lot** | PH 92 – PH 94 – PH 96 |
| **Durée de validité** | 05 années |
| **Présentation** | Tube de 50 g et 100 g |
| **Forme** | Gel |
| **Laboratoire** | Pharma-développement |
| **Excipients** | Hydroxyéthylcellulose, hydroxyde de sodium, alcool isopropylique, alcool benzylique, eau purifiée. |

On note que l'étude a été réalisée sur trois lots différents de la spécialité de référence qu'on note : Lot N° 92, Lot N° 94 et Lot N° 96.

Le tableau A en annexe comporte la formule qualitative de la spécialité de référence et le rôle de chaque excipient.

**V-2-1. Caractérisation physico-chimique**

Dans cette étude deux paramètres essentiels ont été retenus et mesurés à savoir le pH et la viscosité. Ces paramètres nous renseignent sur l'état du gel et par conséquent sur l'effet de chaque additif.

**a/ Mesure du pH**

La mesure du pH est réalisée à température ambiante, en suivant le protocole décrit au chapitre IV. Le pH de la spécialité de référence (Antarène) est de **7.70** pour les trois lots pris comme échantillons**.** C'est une valeur conforme aux spécifications du produit selon les monographies des produits pharmaceutiques (Pharmacopée Européenne et USP) et qui peut refléter la stabilité relative du produit.

**b/ Mesure de la viscosité**

**Les** mesures ont été effectuées à température ambiante et à différentes vitesses de rotation. La courbe d'écoulement représentant la variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement est illustrée sur la figure V.1.

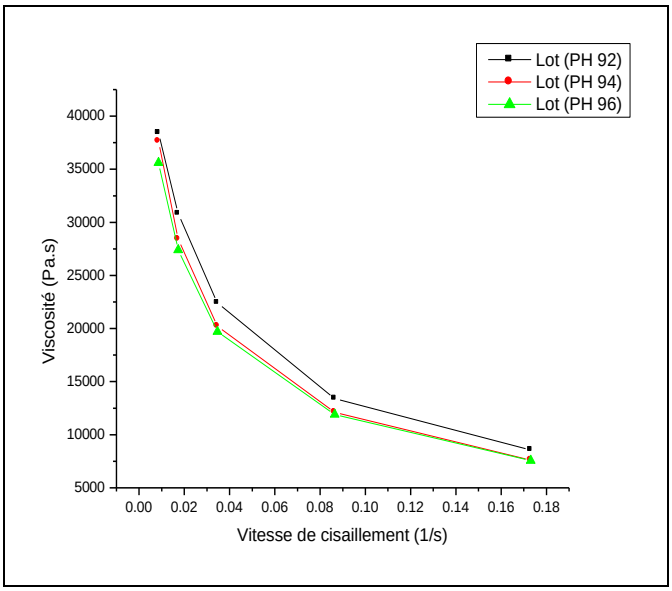



**Figure. V-1 :** Courbe de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement de la spécialité de référence « Antarène 5% gel ».

D'après les résultats représentés sur la figure V-1, on remarque que la viscosité diminue avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement. Quand la vitesse de cisaillement est de l'ordre de 0.0086 (1/S), la viscosité atteint une valeur maximale (37600 Pa.s) qui décroît jusqu'à 7600 (Pa.s) pour une vitesse de cisaillement de 0.1731 (1/s).

Ces résultats indiquent que le gel est un fluide non newtonien rhéofluidifiant (ou pseudoplastique). Il est non ou peu thixotropes. Ces termes très techniques veulent simplement dire que la viscosité de ce gel diminue avec la vitesse de cisaillement et revient instantanément à sa valeur originelle quand les contraintes disparaissent.

Aussi, on note l'évidence de la superposition si non le rapprochement de l'allure des courbes des trois lots traités. Cette situation confirme le cas de la stabilité du produit ainsi que les conditions opératoires en l'occurrence la température, sachant bien que ce facteur influt d'une façon directe et considérable sur la viscosité de ce type de gel.

### V-2-2.Caractérisation pharmacocinétique

#### a/ Test de dissolution

Ce test permet d'obtenir les profils de dissolution qui se traduit par la quantité libéré de principe actif en fonction du temps.

La figure V-2 représente la variation du taux de libération cumulée du principe actif (PA) en fonction du temps.

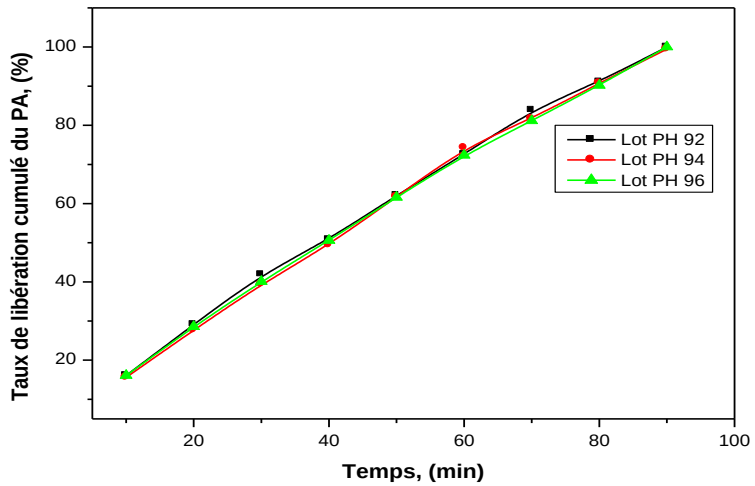



**Figure V-2 :** Profil moyen de dissolution du PA de la spécialité de référence «Antarène 5% gel »

Au vu du profil de dissolution de la spécialité de référence, nous remarquons que la quantité de principe actif cumulée libérée en fonction du temps varie selon une fonction linéaire, reflétant une cinétique de libération d'ordre zéro.

Aussi, nous remarquons qu'à 10 minutes, il y a un début de libération du PA, à 40 minutes la libération de 50% et à 90 minutes, c'est la libération complète du PA.

La figure suivante représente la vitesse de libération du principe actif en fonction du temps. Cette vitesse a été calculée par dérivation de la fonction présentant la fraction cumulée en fonction du temps.

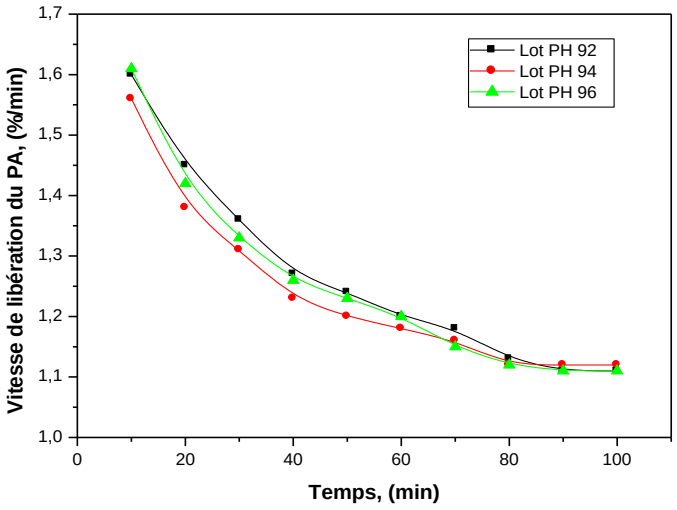



**Figure V-3 :** Vitesse de dissolution du PA en fonction du temps de la spécialité de référence « Antarène 5% gel ».

Il apparaît sur la figure V-3 deux zones bien distinctes :

- Une première zone où on constate une libération rapide du PA puisque à 30minutes, on constate la libération de 50% de principe actif.
- Une seconde zone où il semble qu'il y ait un ralentissement de la vitesse de libération. En effet, au bout de 60 minutes, on atteint 76% du taux de libération du principe actif. Cette vitesse tend à devenir constante et égale à 1.1%/minute.

Ce comportement observé peut être expliqué comme étant le fait que lors de l'absorption du principe actif par diffusion, à travers l'épiderme, son pouvoir de pénétration est très rapide au départ, puis les couches diffuses se saturent en relation avec le coefficient de diffusion de l'Ibuprofène à travers les parois transdermique, cela ralenti la diffusion du principe actif et donc la libération de ce dernier à partir du gel. Ceci est caractérisé par la première zone de la dissolution ou on constate une rapide libération du principe actif, puis une seconde zone ou on observe un ralentissement de libération du principe actif au moment de sa saturation et donc la vitesse de libération tend à devenir constante.

Langer et Peppas [32] interprètent ce même comportement observé comme étant le fait que lors de l'entrée du solvant, le polymère formant le gel qui est à l'état vitreux, gonfle. La température de transition vitreuse diminuant, le polymère passe à l'état caoutchouteux. Il se crée ainsi un front de séparation entre les deux états qui progressent vers le centre du système. Avec la relaxation macromoléculaire associée à la transition à l'état caoutchouteux, le PA est

alors capable de diffuser vers l'extérieur, ceci caractérise la première zone de la dissolution ou on constate une rapide libération du PA.

La seconde zone peut être expliquée par le fait que le gel ayant atteint son taux de gonflement maximal, on observe un ralentissement de libération du PA au moment de sa saturation et donc la vitesse de libération tend à devenir constante.

### V-2-3. Ajustement des profils expérimentaux de dissolution

Le test de dissolution in vitro sur la spécialité de référence est suivi d'une analyse de régression non linéaire d'un ensemble de modèles mathématiques pouvant décrire potentiellement la cinétique de libération.

Les modèles sélectionnés à l'issue d'une recherche bibliographique qui peuvent traduire la libération du principe actif sont :

**- Modèle « loi puissance » :**

$$M_t / M\infty = Kp\ t^n \qquad \text{(V-1)}$$

**- Modèle de Reppas et Sahlin :**

$$M_t/M\infty = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \qquad \text{(V-2)}$$

Chaque modèle cité ci-dessus est appliqué à l'ensemble des résultats expérimentaux traduisant le pourcentage cumulé de PA, contenu dans la spécialité de référence, dissous en fonction du temps. Le calcul des paramètres caractéristiques des différents modèles est obtenu par ajustement mathématique ($R^2$) d'une courbe passant par l'ensemble des points expérimentaux.

Les modèles mathématiques ont été appliqués avec l'hypothèse que le pourcentage cumulé de principe actif à l'infini est de 100%. Les résultats de cette analyse statistique sont représentés dans le tableau V-2.

Au terme du nombre important des modèles appliqués, on est amené à sélectionner ceux qui sont les plus représentatifs d'une part et représentant les caractéristiques statistiquement stable d'autre part. Pour cela, notre analyse se fera sur la base des coefficients d'ajustement moyen de chaque modèle ainsi que les coefficients de variation de chaque paramètre caractéristique du modèle.

Le modèle mathématique le plus approprié sera retenu selon le critère suivant le coefficient d'ajustement le plus élevé possible ($R^2$>0.8), traduisant un meilleur ajustement entre le modèle mathématique choisi et les points expérimentaux.

**Tableau V-2 :** Coefficients d'ajustement des paramètres des différents modèles de dissolution.

| Modèle | Paramètre | Cellule 1 | Cellule 2 | Cellule 3 | Cellule 4 | Cellule 5 | Cellule 6 | Moyenne |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| de Peppas et Sahlin $M_t/M_\infty=K_1t^m+K_2t^{2m}$ | $K_1$ | 2.8200 | 2.3600 | 3.7800 | 2.1000 | 2.5900 | 3.1900 | 2.80 |
| | $K_2$ | 3.8800 | 4.4100 | 4.8800 | 3.9700 | 2.4800 | 2.7200 | 3.72 |
| | $R^2$ | 0.9783 | 0.9961 | 0.93815 | 0.9631 | 0.9308 | 0.9376 | 0.95736 |
| de loi puissance $M_t/M_\infty= K_pt^n$ | $K_p$ | 2.1900 | 5.5500 | 7.3300 | 2.1900 | 6.7200 | 2.6800 | 4.443 |
| | n | 0.7245 | 0.8621 | 0.8295 | 0.7244 | 0.8513 | 0.5989 | 0.76516 |
| | $R^2$ | 0.9825 | 0.9959 | 0.9397 | 0.9824 | 0.9726 | 0.9457 | 0.96982 |

Une première sélection des modèles peut être réalisée en prenant en compte les coefficients d'ajustement qui doivent être les plus élevés.

Afin de bien cerner les phénomènes apparaissant lors de la dissolution du principe actif dans l'étude de l'influence des facteurs sur la libération du principe actif, nous préconisons l'exploitation des deux modèles suivants :

- le modèle « loi puissance » qui est un modèle général, où la constante de dissolution **$K_p$** ainsi que la puissance **n** nous renseignent sur le phénomène qui prédomine lors de la cinétique de dissolution.

- le modèle de Peppas et Sahlin exprime la relation compétitive qui existe entre la diffusion et la relaxation des chaînes des polymères formant la matrice du gel.

### V-2-4. Conclusion

La caractérisation de la spécialité de référence «Antarène 5% gel» a permis d'avoir des données sur les propriétés physico-chimique et pharmacocinétique représentées par les valeurs de pH enregistrées, le comportement rhéofluidifiant et la cinétique de dissolution et de libération mises en évidence. Ces données caractéristiques de base vont être exploitées pour la réalisation de la suite de la présente étude en utilisant la méthodologie des plans d'expériences.

## V-3. Formulation du gel générique

Après examen des données caractéristiques de l'ensemble des composants (principe actif et excipients), nous avons réalisé plusieurs essais de préparation avec un balayage d'une gamme de concentrations en polymère gélifiant utilisé dans le but de déterminer la concentration optimale par rapport aux données du pH et de la viscosité de la spécialité de référence et établir la méthodologie de préparation du gel.

### V-3-1. Etude de l'aspect physico-chimique

#### a/ Mesure du pH

Les résultats de mesure du pH obtenus pour chaque préparation et dans les mêmes conditions expérimentales sont rassemblés dans le tableau V.3.

**Tableau V-3 :** Valeurs du pH des préparations du générique à différentes concentrations de HEC

| Polymère gélifiant | Concentration en pourcentage (%) | pH |
|---|---|---|
| HEC | 5.0 | 7.62 |
| HEC | 5.2 | 7.64 |
| HEC | 6.0 | 8.38 |

On remarque qu'il y a une croissance des valeurs du pH avec l'augmentation de la concentration du polymère, ce qui traduit l'influence de la concentration de l'hydroxyéthylcellulose sur le pH du gel préparé.

#### b/ Mesure de la viscosité

Les polymères sont généralement utilisés dans les gels pour augmenter la viscosité, on les nomme agents viscosifiants dans les produits pharmaceutiques.

Nous avons mesuré la viscosité des préparations des gels réalisées avec différentes concentrations d'hydroxyéthylcellulose (HEC) en fonction de la vitesse de cisaillement à température ambiante. Les résultats obtenus sont exprimés sur la figure V-4.

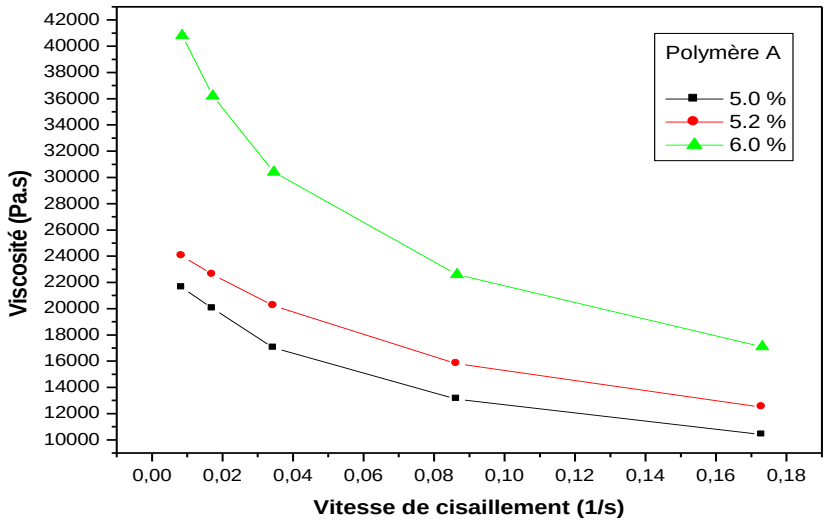



**Figure V-4 :** Variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement du gel générique à différentes concentrations d'HEC.

Quand la vitesse de cisaillement est de 0.0086 (1/S), la viscosité du gel à base d'HEC donne une valeur maximale de 63200 Pa.s, et on remarque que l'allure décroît jusqu'à ce que la vitesse de cisaillement soit de l'ordre de 0.1731 (1/s) et la viscosité est de 14840 (Pa.s).

L'allure des courbes montre que le gel est un fluide rhéofluidifiant traduit par la diminution de la viscosité avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement.

La concentration de 5.2 % en HEC peut être considérée comme une concentration équivalente à celle de la spécialité de référence.

### V-3-2. Caractérisation pharmacocinétique

#### a-Test de dissolution in vitro

Ce test permet d'obtenir les profils de dissolution traduisant la quantité de PA libéré en fonction du temps, comme le montre la figure V-5.

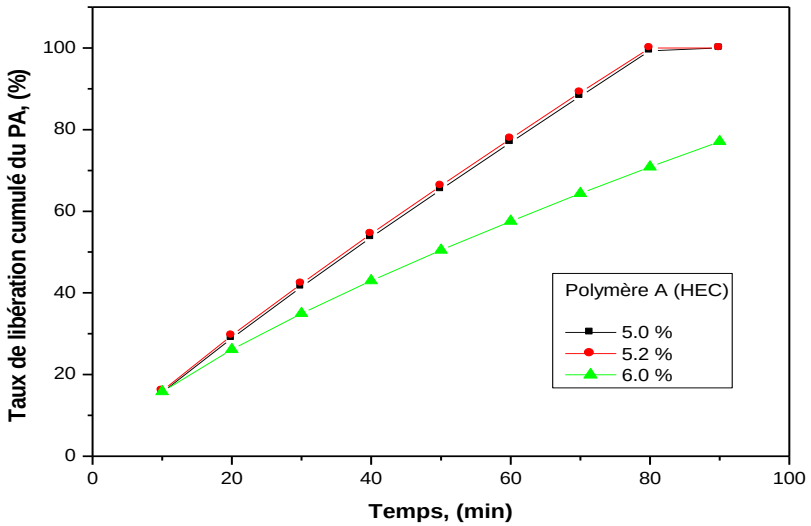



**Figure V-5 :** Profil moyen de dissolution du PA en fonction du temps du gel générique à différentes concentrations de HEC.

Par contre la figure suivante montre la vitesse de libération du PA en fonction du temps.

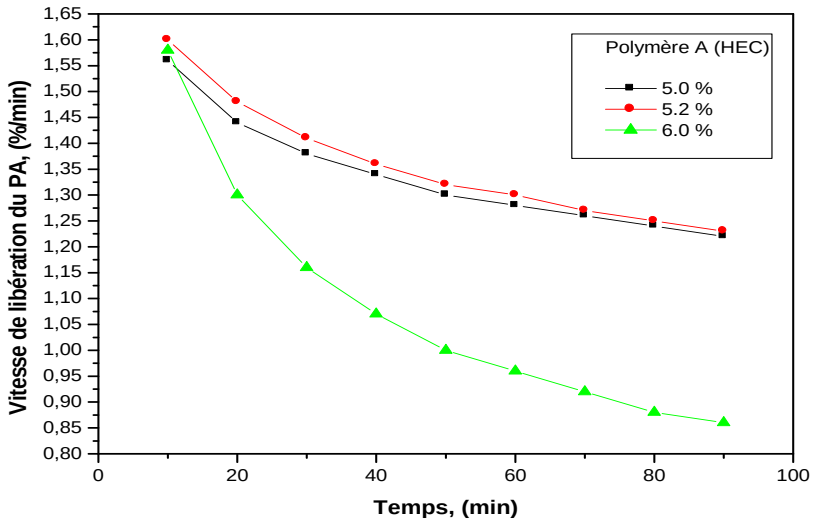



**Figure V-6 :** Vitesse de dissolution en fonction du temps du gel générique à différentes concentrations de HEC.

D'après les profils obtenus sur les figures V.5 et V.6, on peut déduire que les concentrations de 5% et 5.2 % représentent des concentrations qui se rapprochent de celle de la spécialité de référence sur le plan profils de dissolution et de libération du PA. Par contre la concentration de 6% est loin d'être la concentration voulue du fait qu'on note une libération lente et incomplète du PA durant le délai de 90 minutes fixé pour cette étude.

**Tableau V-4 :** Résultats des paramètres caractéristiques des modèles de dissolution du gel générique préparé avec différentes concentration en HEC.

| Concentration du polymère dans le gel | Modèle de Peppas et Sahlin | | | Modèle de « loi puissance » | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $K_1$ [%/min$^m$] | $K_2$ [%/min$^{2m}$] | $R^2$ | $K_p$ [%/min$^n$] | n | $R^2$ |
| HEC 5.0% | 2.100 | 3.900 | 0.9631 | 1.834 | 0.676 | 0.9690 |
| HEC 5.2% | 3.510 | 1.660 | 0.9888 | 3.143 | 0.541 | 0.9880 |
| HEC 6.0% | 1.967 | 0.530 | 0.9969 | 1.807 | 0.509 | 0.9980 |

### V-3-3.Conclusion

Par rapport à l'ensemble de ces résultats qui concernent le pH, la viscosité, la cinétique de dissolution et de libération, on peut conclure que la concentration de 5.2 % en HEC est la concentration équivalente à celle de la formule de la spécialité de référence. Elle peut être préconisée dans la formulation du produit sous réserve d'une étude beaucoup plus approfondie pour d'autres paramètres spécifiques pour cette forme.

## V-4. Etude de la formulation du gel avec d'autres éthers de cellulose

L'étude est faite sur un ensemble d'essais préparé avec une gamme variée de quatre (04) polymères gélifiants d'éthers de celluloses qui sont :

- Polymère A : hydroxyethylcellulose (HEC), le polymère de la spécialité de référence ;
- Polymère B : hydroxypropylcellulose (HPC) ;
- Polymère C : methylcellulose (MC) ;
- Polymère D : hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).

### V-4-1. Etude de l'aspect physico-chimique

#### a/ Mesure du pH

Les résultats du contrôle du pH obtenus pour chaque préparation sont exprimés dans le tableau V-5.

**Tableau V-5 : V**aleurs du pH des préparations de gels à différentes concentrations d'éthers de cellulose

| **Polymères gélifiants** | **Concentration en pourcentage** (%) | **pH** |
|---|---|---|
| HPC | 5.0 | 7.61 |
| HPC | 5.3 | 7.65 |
| HPC | 6.0 | 8.38 |
| MC | 3.0 | 7.68 |
| MC | 3.8 | 7.78 |
| MC | 4.0 | 7.80 |
| HPMC | 3.0 | 8.12 |
| HPMC | 3.1 | 7.62 |
| HPMC | 3.5 | 7.50 |

On remarque que le pH des gels préparés avec les polymères (HPC et MC) croit avec l'augmentation de la concentration de ces polymères. C'est la même situation constatée sur le produit générique. Mais inversement dans le cas du gel préparé avec du HPMC, le pH décroît avec l'augmentation de la concentration de ce polymère.

**b/ Mesure de la viscosité**

Les résultats de l'étude viscosimétrique du comportement du gel préparé à différentes concentrations d'éthers de cellulose sont illustrés sur les figures V.7 à V.9.

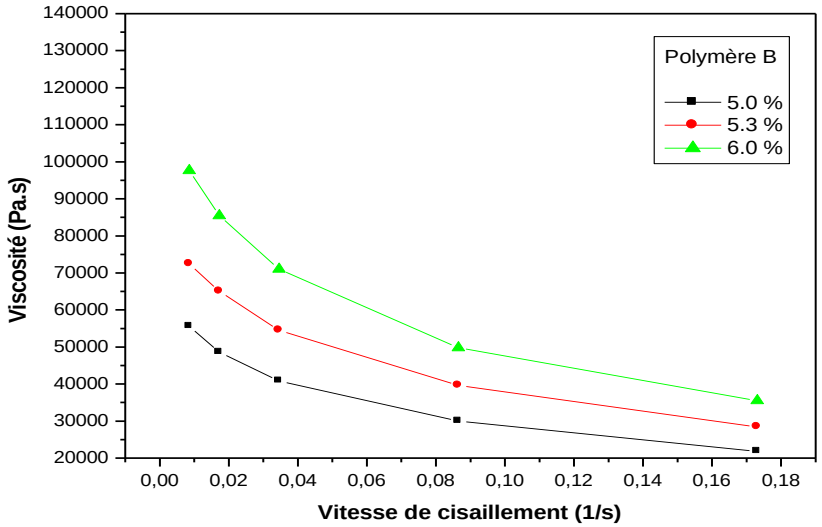



**Figure V-7:** Variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de Cisaillement du gel à différentes concentrations de HPC.

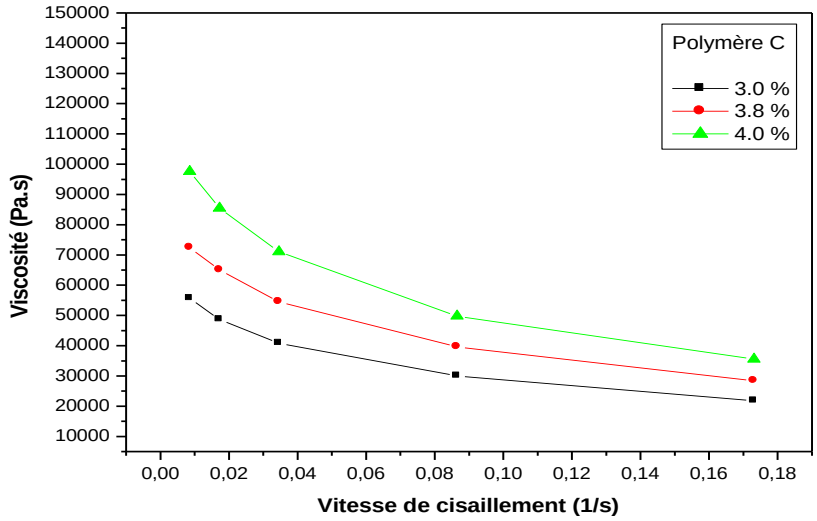



**Figure V-8:** Variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de Cisaillement du gel à différentes concentrations de MC.

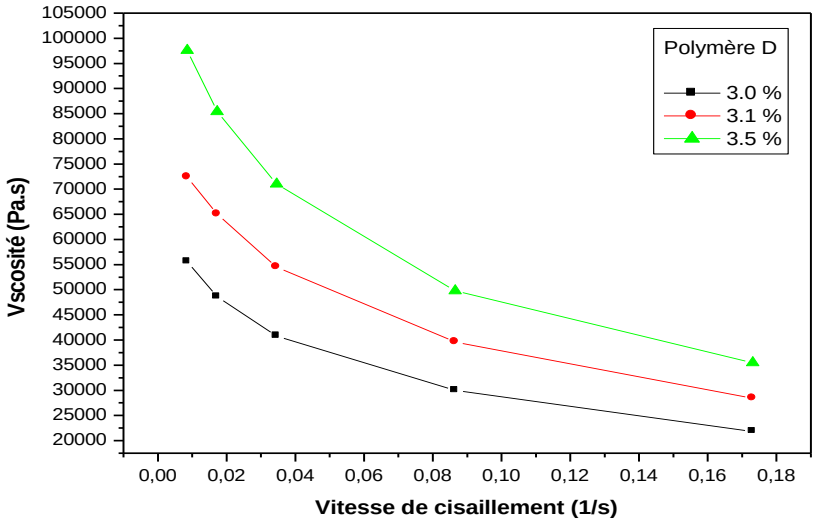



**Figure V-9:** Variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de Cisaillement du gel à différentes concentrations de HPMC.

D'après les résultats expérimentaux, le même aspect est reproduit, c'est-à-dire que la viscosité diminue avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement. On est toujours dans le cas de fluide non newtonien.

L'allure des courbes montrent que les gels sont rhéofluidifiants.

- Quand la vitesse de cisaillement est de 0.0086 (1/s), la viscosité de HPMC donne une valeur maximale (88800 Pa.s), et on remarque que l'allure décroît jusqu'à ce que la vitesse de cisaillement soit de l'ordre de 0.1731 (1/s) et la viscosité est de l'ordre de 28400 (Pa .s).
- Quand la vitesse de cisaillement est de 0.0086 (1/s), la viscosité de MC donne une valeur maximale (178000 Pa.s), et on remarque que l'allure décroît jusqu'à ce que la vitesse de cisaillement soit de 0.1731 (1/s) et la viscosité est de 14920 (Pa.s).
- Quand la vitesse de cisaillement est de 0.0086 (1/s), la viscosité de HPC donne une valeur maximale (189000 Pa .s), et on remarque que l'allure décroît jusqu'à ce que la vitesse de cisaillement soit de 0.1731 (1/s) et la viscosité est de 32440 (Pa .s).

Quand le poids moléculaire du polymère augmente, les solutions d'éthers de cellulose ont tendance à devenir de plus en plus visqueuses, leurs viscosités apparentes varient avec la force

de cisaillement appliquée plutôt que d'être indépendants du cisaillement. Leurs solutions peuvent être décrites comme fluides pseudoplastiques **[53].**

Dans les produits ayant une viscosité inférieure à 600 centipoises à 25°C et à une concentration de 2%, ce comportement est à peine significatif pour le cas des éthers de cellulose.

Ce qui confirme la variation relative des propriétés des éthers de cellulose avec le degré de substitution (DS) des fonctions hydroxyles et le degré de polymérisation (DP) de la molécule. En effet, le DS est lié à la solubilité de l'éther de cellulose dans un solvant donné, alors que le DP, associé au DS, détermine sa viscosité.

Par ailleurs, plus le DP d'un éther de cellulose est élevé, plus celui-ci possède une importante viscosité à faible concentration. Cependant, sa capacité de pénétration dans un substrat est moindre que celle d'un éther de cellulose dont le DP est plus bas. Enfin, plus le DP est élevé, plus un éther de cellulose aura un pouvoir d'adhésion notable **[53]**.

### V-4-2. Caractérisation pharmacocinétique

#### a/ Test de dissolution in vitro

Les figures V-10 et V-11 représentent respectivement les profils du taux de libération et de la vitesse du principe actif en utilisant plusieurs concentrations du polymère A.

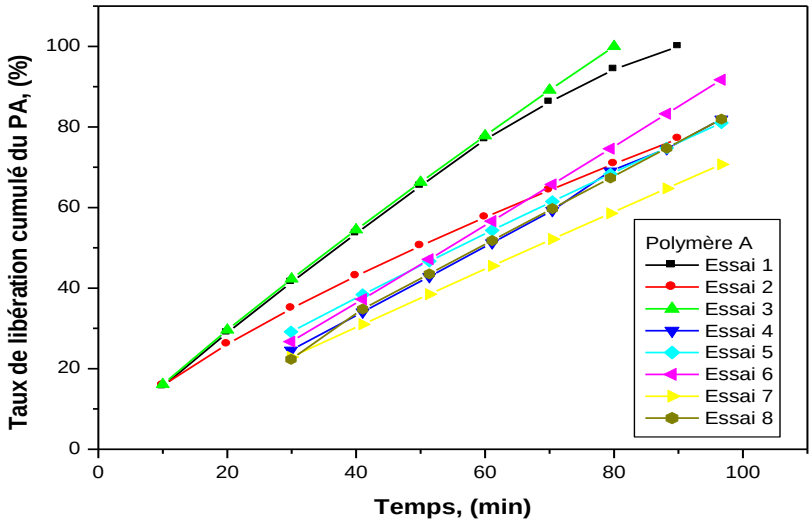



**Figure V-10 :** Profil moyen de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère A (HEC).

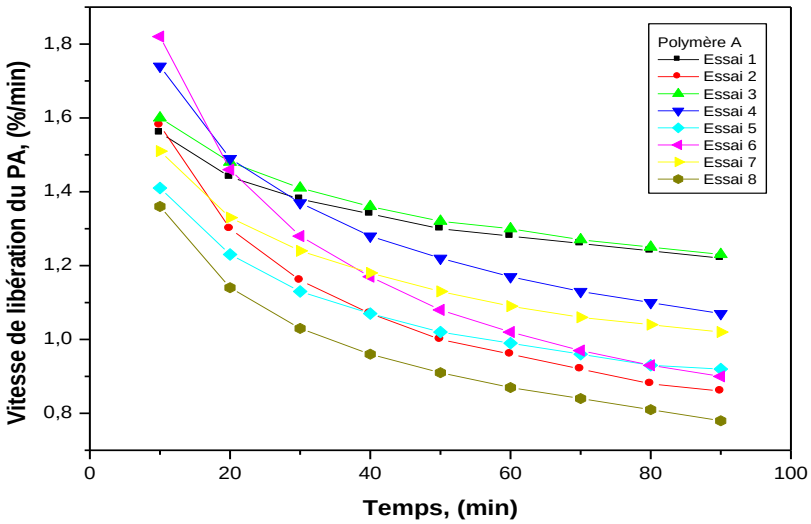



**Figure V-11 :** Vitesse de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère A (HEC).

Au vu des profils de dissolution représentés sur les figures V-10 et V-11, nous remarquons que la quantité de principe actif cumulée libérée augmente en fonction du temps selon une fonction linéaire, reflétant une cinétique de libération d'ordre zéro.

On remarque que les profils de dissolution des gels présentent la libération la plus rapide du principe actif avec un temps de libération de 50% de PA de 30 minutes pour les essais 1 et 3, alors que les essais contenant des concentrations plus importantes de polymère A (HEC), présentent des profils de dissolution plus prolongés avec des temps de libération de 50% de PA allant de 50 minutes pour l'essai 2, à 60 minutes pour l'essai 8, et atteint des temps de 70 minutes pour l'essai 7. Ces temps de libération de 50% du principe actif augmentent en fonction de l'augmentation de la concentration en polymère A (HEC).

Aussi, il a été possible d'améliorer la cinétique de libération du principe actif et de mieux comprendre le mécanisme de libération à travers la matrice polymérique. En effet la libération du principe actif à travers la matrice polymérique hydrophile dépend non seulement de son pouvoir de diffusion à travers l'hydrogel, mais aussi par la dissolution du principe actif des polymères composant la matrice de l'hydrogel.

Dans notre système, la libération du principe actif peut être décrite par une déviation de la loi Fickienne, car la libération du principe actif n'est pas commandée seulement par sa diffusion dans la matrice, mais aussi par l'enchevêtrement de la matrice polymérique et le

processus de sa dissolution. L'équation de la loi puissance peut être une superposition de ses deux processus, une diffusion Fickienne et un transport Cas II.

Les figures V-12 et V-13 représentent respectivement les profils du taux de libération et de la vitesse du principe actif en utilisant plusieurs concentrations du polymère B.

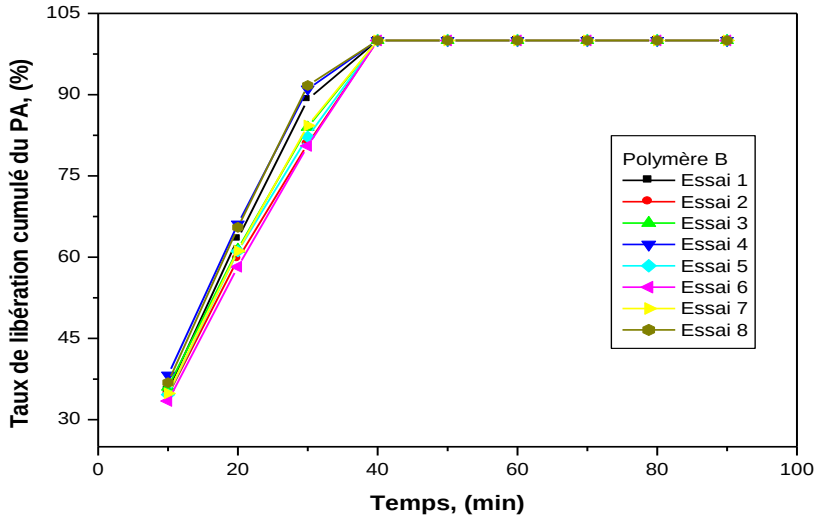



**Figure V-12 :** Profil moyen de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère B (HPC).

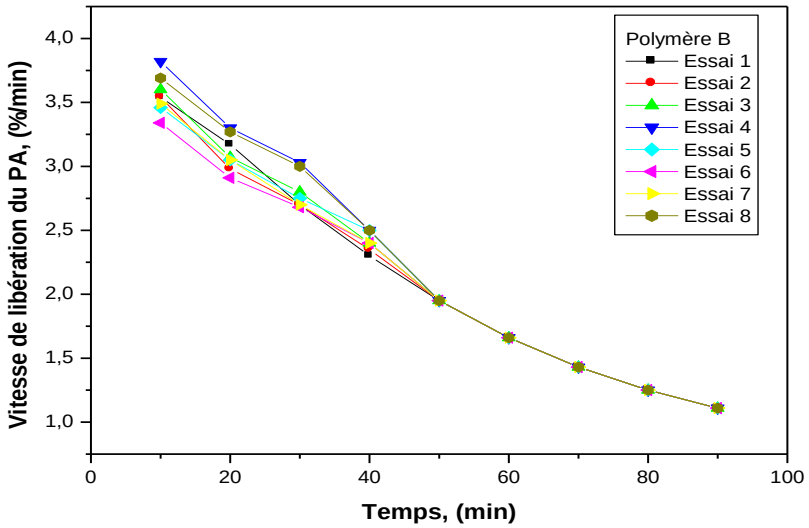



**Figure V-13 :** Vitesse de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère B (HPC).

Au vu des profils de dissolution représentés sur les figures V-12 et V.13, nous remarquons que la quantité de principe actif cumulée libérée augmente en fonction du temps selon une

fonction linéaire, reflétant une cinétique de libération d'ordre zéro, puis reste constante en atteignant des taux maximum de 100% au bout de 40 minutes de dissolution. Cela est remarqué pour pratiquement l'ensemble des essais formulé à base du polymère B (HPC).

On remarque que les profils de dissolution des gels présentent la libération la plus rapide du principe actif avec un temps de libération de 50% de PA de moins de 20 minutes pour tous les essais formulés à base de ce polymère.

Dans notre système, la libération du principe actif peut être décrite par la loi Fickienne, ou la libération du principe actif est commandée seulement par sa diffusion dans la matrice, et le processus de sa dissolution.

Les figures V-14 et V-15 représentent respectivement les profils du taux de libération et de la vitesse du principe actif en utilisant plusieurs concentrations du polymère C.

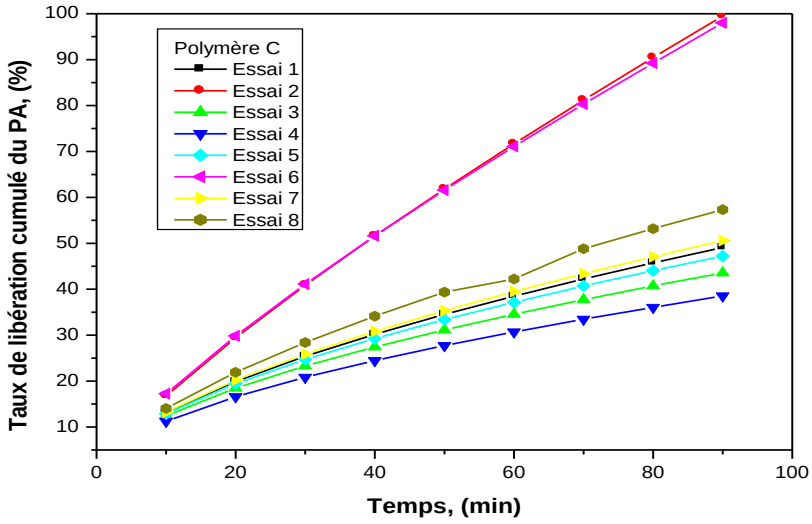



**Figure V-14 :** Profil moyen de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère C (MC).

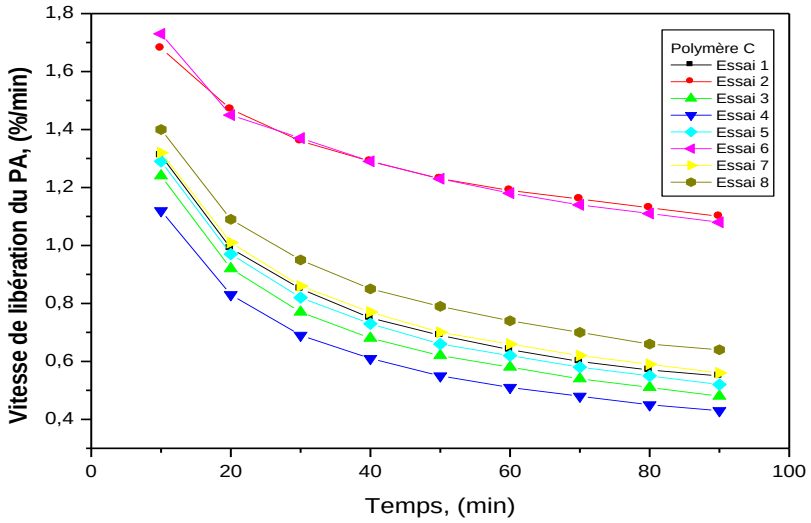



**Figure V-15 :** Vitesse de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère C (MC).

Au vu des profils de dissolution représentés sur les figures V-14 et V-15, nous remarquons que la quantité de principe actif cumulée libérée augmente régulièrement et progressivement en fonction du temps selon une fonction linéaire, reflétant une cinétique de libération d'ordre zéro, puis reste constante en atteignant des taux maximum de 100% au bout de 90 minutes de dissolution. Le phénomène est remarqué uniquement sur les essais 2 et 6 formulés à base du polymère C (MC). En effet ,on remarque que les profils de dissolution des gels présentent la libération la plus rapide et la plus complète du principe actif avec un temps de libération de 50% de PA de 30 minutes pour ces essais, alors que les essais contenant des concentrations plus importantes de polymère C (MC), présentent des profils de dissolution plus prolongés avec des temps de libération de 50% de PA allant de 70 minutes pour l'essai 7, à 80 minutes pour l'essai 8.

Aussi, il a été possible d'améliorer la cinétique de libération du principe actif et de mieux comprendre le mécanisme de libération à travers la matrice polymérique. En effet la libération du principe actif à travers la matrice polymérique hydrophile dépend non seulement de son pouvoir de diffusion à travers l'hydrogel, mais aussi par la dissolution du principe actif des polymères composant la matrice de l'hydrogel.

Dans notre système, la libération du principe actif peut être décrite par une déviation de la loi Fickienne, car la libération du principe actif n'est pas commandée seulement par sa diffusion dans la matrice, mais aussi par l'enchevêtrement de la matrice polymérique et le

processus de sa dissolution. L'équation de la loi puissance peut être une superposition de ses deux processus, une diffusion Fickienne et un transport Cas II. Cela peut expliquer le fait que la libération de certains des essais à base du polymère C n'est pas complète au bout de 90 minutes de temps de dissolution, mais peut être prolongé au-delà de cette période. Cela traduit un effet retard ou encore prolongé de la cinétique de libération du PA, avec un cas de transport cas II, ou l'enchevêtrement des chaines polymérique conditionne la diffusion du PA à travers la matrice hydrophile constituant l'hydrogel.

Les figures V-16 et V-17 représentent respectivement les profils du taux de libération et de la vitesse du principe actif en utilisant plusieurs concentrations du polymère D.

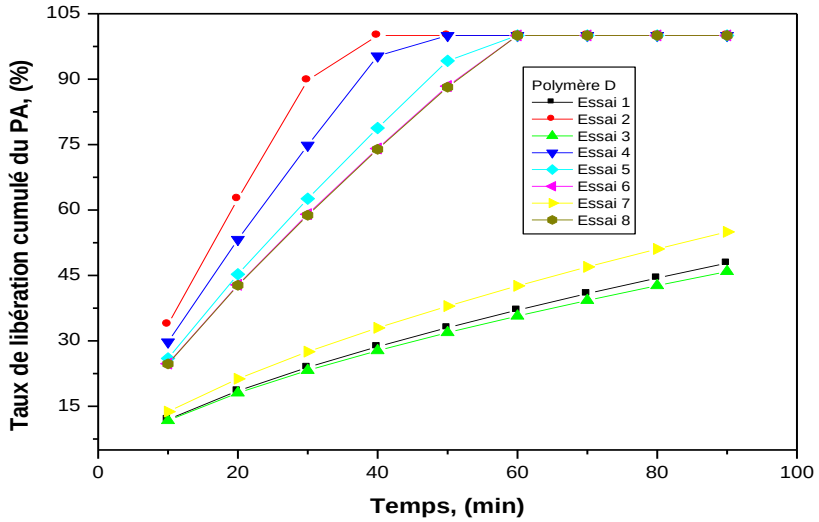



**Figure V-16 :** Profil moyen de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère D (HPMC).

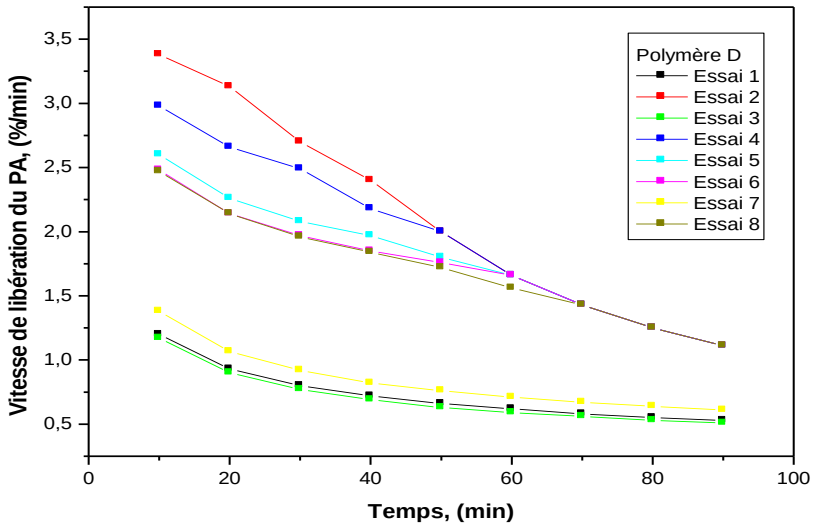



**Figure V-17 :** Vitesse de dissolution du PA en fonction du temps à différentes concentrations de polymère D (HPMC).

Au vu des profils de dissolution représentés sur les figures V-16 et V.17, nous remarquons que la quantité de principe actif cumulée libérée augmente régulièrement et progressivement en fonction du temps selon une fonction non linéaire, en atteignant des taux maximum de 100% au bout de 90 minutes de dissolution. Cela est remarqué pour uniquement les essais 2, 4, 5, et 8. En effet, on remarque que les profils de dissolution des gels présentent la libération la plus rapide et la plus complète du principe actif avec un temps de libération de 50% de PA allant de 20 à 30 minutes pour les essais énumérés précédemment. Le reste des essais (1, 3 et 7) présentent des profils de dissolution plus prolongés avec des temps de libération de 50% de PA allant de 70 minutes pour l'essai 7, à 90 minutes pour l'essai 3 et 1. Ces derniers essais n'atteignent pas 100% de libération du principe actif au bout de 90 minutes. Ceci peut être dû à une rétention plus longue et une diffusion plus lente du PA à travers la matrice hydrophile constitué par des concentrations de 5.0, et 5.33 % de polymère D (HPMC).

Dans notre système, la libération du principe actif peut être décrite par une déviation de la loi Fickienne, car la libération du principe actif n'est pas commandée seulement par sa diffusion dans la matrice, mais aussi par l'enchevêtrement de la matrice polymérique et le processus de sa dissolution. L'équation de la loi puissance peut être une superposition de ses deux processus, une diffusion Fickienne et un transport Cas II. Cela peut expliquer le fait que la libération de certains des essais à base du polymère D n'est pas complète au bout de 90mn de temps de dissolution, mais peut être prolongé au-delà de cette période. Cela traduit un effet retard ou encore prolongé de la cinétique de libération du PA, avec un cas de transport cas II,

ou l'enchevêtrement des chaines polymérique conditionne la diffusion du PA à travers la matrice hydrophile constituant l'hydrogel.

Dans le tableau V-6, sont regroupées les valeurs caractéristiques du modèle de Peppas et Sahlin et du modèle puissance pour les différents essais réalisés.

**Tableau V-6:** Exemples de résultats des paramètres caractéristiques des modèles de dissolution pour les gels préparés avec les différents éthers de cellulose.

| Concentration en polymère dans le gel | | Modèle de Peppas et Sahlin | | | Modèle de « loi puissance » | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $K_1$ [%/min$^m$] | $K_2$ [%/min$^{2m}$] | $R^2$ | $K_p$ [%/min$^n$] | n | $R^2$ |
| **HPC** | **5.0%** | 2.438 | 5.80 | 0.9843 | 2.211 | 0.508 | 0.986 |
| **HPC** | **5.3%** | 7.500 | 1.36 | 0.9831 | 2.616 | 0.685 | 0.996 |
| **HPC** | **6.0%** | 5.110 | 6.90 | 0.9936 | 0.965 | 0.566 | 0.996 |
| **MC** | **3.0%** | 2.267 | 3.90 | 0.9897 | 2.362 | 0.411 | 0.987 |
| **MC** | **3.8%** | 7.71 | 3.10 | 0.9916 | 0.692 | 0.531 | 0.993 |
| **MC** | **4.0%** | 3.77 | 8.20 | 0.9948 | 3.33 | 0.922 | 0.996 |
| **HPMC** | **3.0%** | 1.70 | 7.90 | 0.9759 | 1.479 | 0.547 | 0.980 |
| **HPMC** | **3.1%** | 6.11 | 1.09 | 0.9923 | 5.27 | 0.671 | 0.989 |
| **HPMC** | **3.5%** | 7.16 | 7.60 | 0.9933 | 6.13 | 0.613 | 0.993 |

D'après ces résultats, on peut noter les constatations suivantes :

- les constantes des modèles de Peppas et Sahlin, et de la loi puissance sont différentes, et lorsque $K_1 > K_2$ , le mouvement de diffusion est supérieur au mouvement de relaxation,
- et comme l'indicateur du mécanisme de libération du PA (n) est compris entre 0.5 et 1, c'est-à-dire il existe une diffusion anormale, cet intervalle montre que les gels formulés sont des gels rhéofluidifiants.

## V-5. Planification expérimentale

### V-5-1. Introduction

Cette étape est réservée à l'étude de l'influence des facteurs de formulation sur le comportement du gel préparé à savoir : le pH, la viscosité, la nature du polymère gélifiant ainsi que la dissolution et la libération du principe actif « l'ibuprofène ». La variété de ces facteurs liés à la formulation nous a conduits à l'utilisation d'une stratégie expérimentale basée sur une application de l'outil statistique des plans d'expérience. Cette stratégie est exploitée pour déterminer les effets quantitatifs et qualitatifs de chaque facteur sur les réponses du système, ce qui va nous permettre de ressortir les effets signifiants sur les réponses étudiées et par conséquent la réduction du nombre de facteurs. Finalement, l'optimisation de la formule et le choix du polymère adéquat.

### V-5-2. Etude de l'effet des facteurs sur la formulation du gel

L'objectif de cette étude expérimentale est de réaliser une modélisation en surface de réponse pour la détermination des effets des facteurs et leurs interactions sur les différentes propriétés des gels obtenus et l'évaluation des réponses obtenues. Les facteurs sélectionnés et étudiés sont : la concentration et la nature du polymère et la concentration en eau. Pour les réponses, on a retenu les propriétés physico-chimique et biopharmaceutique, à savoir :

- ✓ pH : stabilité du produit et par conséquent du principe actif,
- ✓ Viscosité : viscosité apparente, l'écoulement du gel et l'adhésion sur la peau ;
- ✓ Taux de dissolution : $K_1$ et $K_2$ du modèle de Peppas et Sahlin, $K_P$ et n de la « loi puissance » et temps de libération du principe actif.

Les contraintes imposées au système sont la durée de l'expérimentation, le nombre d'essais par rapport à la disponibilité des équipements et les matières premières (principe actif et excipients).

Nous avons retenu trois facteurs pour la réalisation de cette étude expérimentale, à qui on a attribué un domaine de traitement quand aux autres facteurs, ils sont systématiquement figés. Les trois facteurs sont représentés sur le tableau V-7.

**Tableau V-7:** Liste des facteurs et domaine expérimental.

| **Variables** | Facteurs | **Domaine de traitement** |
|---|---|---|
| $X_1$ | Concentration du polymère (%) | 3.0 - 6.0 |
| $X_2$ | Concentration de l'eau (%) | 73.50 - 76.50 |
| $X_3$ | Nature du polymère | A - B - C - D |

Les pourcentages mentionnés dans le tableau ci-dessus sont massiques.

La modélisation mathématique consiste à trouver une fonction *f* telle que :

$Y = f(X_1, X_2, \ldots, X_n)$.

Le modèle qui s'applique à l'étude d'un tel phénomène est un modèle qui s'écrit comme suit :

$$Y = \beta_0 + \sum_{1}^{k} \beta_i X_i + \sum_{1}^{k} \beta_{ii} X_{ii}^2 + \sum_{i=1}^{k-1} \sum_{j=i+1}^{k} \beta_{ij} X_i X_j + \varepsilon$$

$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_{11}X_1^2 + a_{22}X_2^2 + a_{33}X_3^2 + a_{12}X_1X_2 + a_{13}X_1X_3 + a_{23}X_2X_3$.

Où **Y** est la **réponse** qui dépend des variables, **$X_1$, $X_2$** et **$X_3$,** sont les **facteurs** représentant respectivement les pourcentages en polymères (A, B, C ou D), en eau et la nature du polymère.

La matrice expérimentale du plan d'expériences retenu est constituée de 19 essais de formulation pour deux plans différents selon la nature des polymères et la variante des concentrations. Les essais vont être exécutés dans un ordre aléatoire (randomisés) et ce dans un but de réduire les erreurs systématiques que pourrait subir les mesures des réponses.

**a/ Plan : D - Optimal 1**

Les domaines de variation des paramètres retirés de l'étude de la caractérisation sont les suivants :

- $X_1$= concentration du polymère (5.0 - 6.0) ;
- $X_2$ = concentration de l'eau (73.5 - 74.5) ;
- $X_3$= nature du polymère (A et B).

La matrice d'expériences correspondant à ce plan est donnée dans le tableau. V-8.

**Tableau V-8:** Matrice des réponses (D- Optimal 1)

| Essai N° | polymère | pH | Viscosité (Pa.S) | Modèle de Peppas et Sahlin | | Modèle de « loi puissance » | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $K_1$ [%/min$^m$] | $K_2$ [%/min$^{2m}$] | $K_p$ [%/min$^n$] | n |
| **1** | HEC | 7.50 | 18200 | 2.01 | 0.89 | 5.51 | 1.85 |
| **2** | HEC | 8.38 | 22600 | 3.02 | 0.72 | 9.28 | 0.27 |
| **3** | HEC | 7.52 | 17200 | 2.12 | 0.88 | 5.12 | 1.80 |
| **4** | HEC | 8.35 | 19200 | 2.89 | 0.78 | 8.30 | 0.45 |
| **5** | HEC | 7.64 | 17600 | 2.24 | 0.80 | 5.80 | 1.45 |
| **6** | HEC | 8.20 | 20200 | 3.80 | 0.68 | 9.12 | 0.33 |
| **7** | HEC | 7.60 | 18400 | 2.29 | 0.82 | 5.20 | 1.45 |
| **8** | HEC | 7.90 | 18800 | 2.42 | 0.75 | 7.20 | 0.54 |
| **9** | HEC | 7.80 | 18600 | 2.45 | 0.78 | 6.55 | 1.20 |
| **10** | HPC | 7.62 | 58800 | 6.07 | 0.71 | 6.42 | 1.12 |
| **11** | HPC | 8.38 | 57200 | 6.45 | 0.78 | 12.80 | 0.28 |
| **12** | HPC | 7.60 | 50100 | 5.12 | 0.84 | 7.20 | 0.78 |
| **13** | HPC | 8.35 | 56800 | 6.31 | 0.75 | 12.20 | 0.40 |
| **14** | HPC | 7.65 | 52300 | 6.12 | 0.77 | 8.04 | 0.48 |
| **15** | HPC | 8.20 | 57200 | 6.20 | 0.79 | 12.28 | 0.48 |
| **16** | HPC | 7.70 | 55100 | 5.24 | 0.82 | 11.24 | 0.54 |
| **17** | HPC | 7.62 | 54200 | 5.30 | 0.80 | 10.15 | 0.95 |
| **18** | HEC | 7.82 | 55400 | 5.40 | 0.81 | 11.12 | 0.84 |
| **19** | HPC | 7.68 | 18600 | 5.45 | 0.83 | 6.50 | 1.32 |

**b/ Plan : D - Optimal 2**

Les domaines de variation des paramètres retirés de l'étude de caractérisation sont les suivants :

- $X_1$= concentration du polymère (3.0 - 4.0) ;
- $X_2$ = concentration de l'eau (75.5 - 76.5) ;
- $X_3$= nature du polymère (C et D).

La matrice d'expériences correspondant à ce plan est donnée dans le tableau V.8.

**Tableau V-9 :** Matrice des réponses (D- Optimal 2)

| Essai N° | Polymère | pH | Viscosité (Pa.S) | Modèle de Peppas et Sahlin | | Modèle de « loi puissance » | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $K_1$ [%/min$^m$] | $K_2$ [%/min$^{2m}$] | $K_p$ [%/min$^n$] | n |
| **1** | MC | 7.56 | 58200 | 3.30 | 0.60 | 4.20 | 3.18 |
| **2** | MC | 7.78 | 63600 | 2.60 | 0.81 | 8.38 | 2.20 |
| **3** | MC | 7.56 | 49200 | 3.35 | 0.57 | 4.24 | 3.15 |
| **4** | MC | 7.75 | 62100 | 3.10 | 0.56 | 8.20 | 2.38 |
| **5** | MC | 7.58 | 57100 | 3.32 | 0.59 | 4.28 | 3.16 |
| **6** | MC | 7.75 | 61200 | 2.80 | 0.79 | 7.12 | 1.80 |
| **7** | MC | 7.60 | 58600 | 3.25 | 0.61 | 5.83 | 3.12 |
| **8** | MC | 7.69 | 59200 | 3.22 | 0.64 | 6.24 | 2.73 |
| **9** | MC | 7.80 | 49800 | 4.01 | 0.79 | 8.80 | 2.22 |
| **10** | HPMC | 8.15 | 49800 | 2.80 | 0.62 | 7.95 | 2.80 |
| **11** | HPMC | 7.28 | 54100 | 4.28 | 0.92 | 9.30 | 1.80 |
| **12** | HPMC | 8.12 | 49700 | 2.81 | 0.63 | 7.82 | 2.82 |
| **13** | HPMC | 7.22 | 50800 | 4.35 | 0.89 | 9.28 | 1.82 |
| **14** | HPMC | 8.11 | 45000 | 2.82 | 0.62 | 7.78 | 2.84 |
| **15** | HPMC | 7.20 | 52200 | 4.30 | 0.84 | 9.27 | 1.84 |
| **16** | HPMC | 7.65 | 49900 | 4.12 | 0.80 | 8.90 | 2.12 |
| **17** | HPMC | 8.08 | 47400 | 4.02 | 0.79 | 8.50 | 2.53 |
| **18** | MC | 7.80 | 59000 | 3.23 | 0.63 | 6.24 | 2.73 |
| **19** | HPMC | 7.60 | 49800 | 4.01 | 0.79 | 8.80 | 2.22 |

### V-5-3. Modélisation des réponses en fonction des facteurs

Le calcul des paramètres des modèles polynomiaux de surface de réponses s'effectue par la méthode partielle des moindres carrés PLS (partial least squares) ; en utilisant les valeurs expérimentales des réponses en fonction des variables centrées réduites associées aux concentrations et la nature des constituants.

**a- Le pH**

$$\mathbf{pH} = 7.64 - 0.88\ X_1 + 0.17\ X_2 - 0.41X_3 + 0.77\ X_1^2 + 0.02\ X_2^2 + 0.16\ X_3^2 - 0.1496\ X_1X_2 + 0.36\ X_1\ X_3 - 0.0697\ X_2X_3.$$

**b- La viscosité η (Pa.s)**

$$\eta = 20400 - 4400\ X_1 - 4400\ X_2 - 2200\ X_3 + 1936 * 10^4\ X_1^2 + 1936 * 10^4\ X_2^2 + 484 * 10^4\ X_3^2.$$

**c- La constante de la loi de peppas et sahlin $K_1$ (% / min$^m$)**

$$\mathbf{K_1} = 2.58 - 0.87\ X_1 - 0.02\ X_2 + 0.75\ X_3 + 0.76\ X_1^2 + 0.0004\ X_2^2 + 0.56\ X_3^2 + 0.0174\ X_1X_2 - 0.65\ X_1\ X3 - 0.015\ X_2X_3.$$

**d- La constante de la loi de peppas et sahlin $K_2$ (% / min $^{2m}$)**

$$\mathbf{K_2} = 0.8 - 0.17\ X_1 + 0.05\ X_2 - 0.22\ X_3 + 0.64\ X_1^2 + 0.0025\ X_2^2 + 0.0484\ X_3^2 - 0.0085\ X_1X_2 + 0.0374\ X_1\ X_3 - 0.011\ X_2X_3.$$

**e- La constante de la loi puissance $K_p$ (% / min$^n$)**

$$\mathbf{K_p} = 7.4 + 3.77\ X_1 - 1.37\ X_2 - 0.89\ X_3 + 14.2129\ X_1^2 + 1.88\ X_2^2 + 0.7921\ X_3^2 - 5.2\ X_1X_2 - 3.35553\ X_1X_3 + 1.22\ X_2X_3.$$

**f- la puissance n**

$$\mathbf{n} = 1.06 + 1.58\ X_1 - 0.13\ X_2 - 0.57\ X_3 + 2.5\ X_1^2 + 0.0169\ X_2^2 + 0.3249\ X_3^2 - 0.2054\ X_1X_2 - 0.9006\ X_1\ X_3 + 0.0741\ X_2X_3.$$

### V-5-4. Influence des facteurs sur les réponses

L'établissement de la modélisation en surface de réponses nous permet de faire une analyse des effets propres des facteurs sur les réponses.

### V-5-4-1. Effet des facteurs sur le pH

L'effet des facteurs étudiés sur le pH est représenté sur la figure V-18, qui nous renseigne sur l'effet de la variation de la nature et la quantité du polymère utilisé sur le pH des gels.

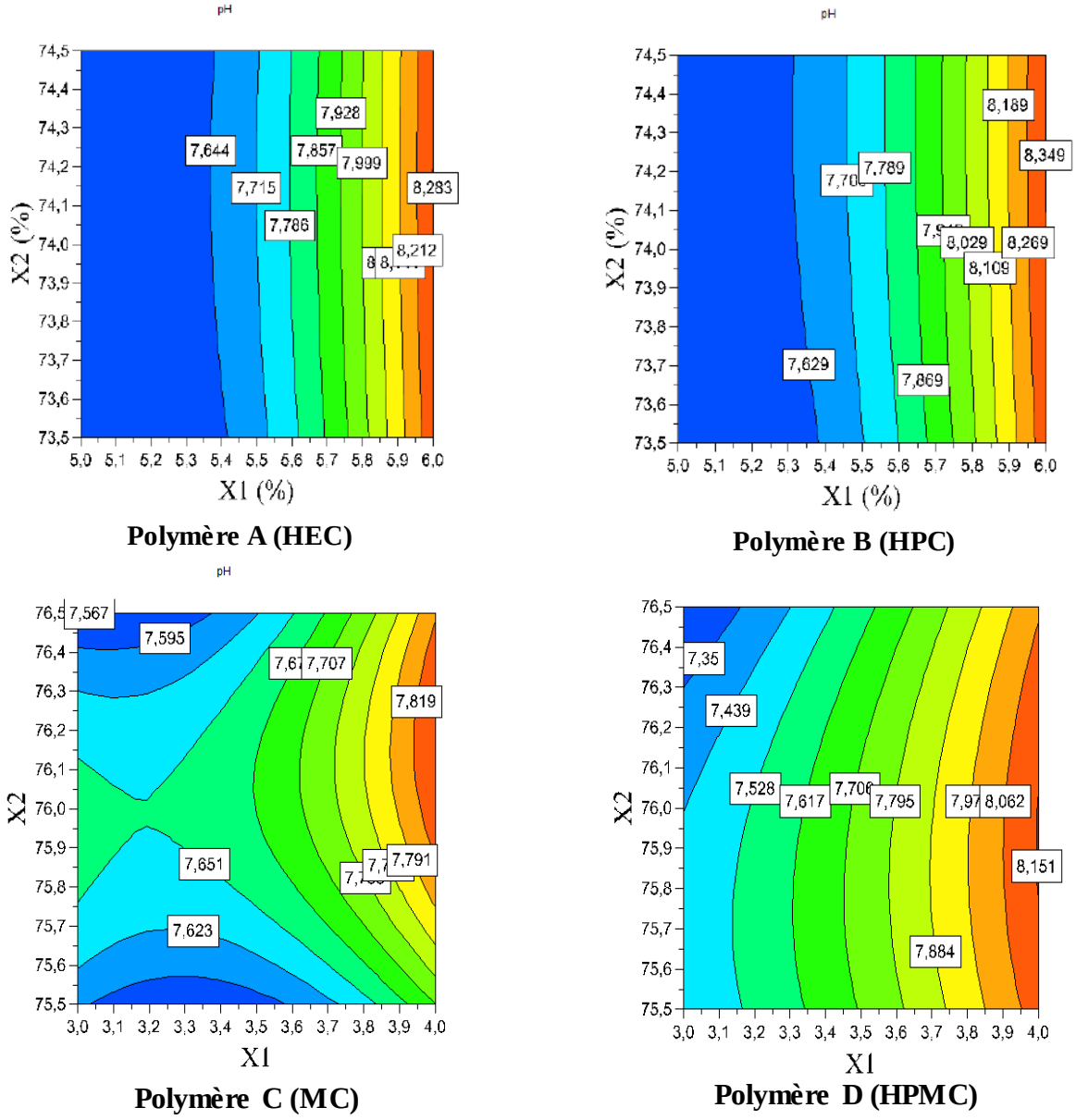



**Figure V-18:** Effet des facteurs sur le pH des gels formulés avec les polymères : HEC, HPC, MC et HPMC.

On constate que la variation de la nature du polymère, à savoir l'utilisation de HEC à des concentrations de 5 à 6 % fait varier le pH entre 7.63 à 8.35 de façon progressive. Cette situation d'augmentation de la valeur du pH est observée également lors de l'utilisation de concentration progressive des autres polymères à savoir le HPC et le MC. Par contre c'est un phénomène inverse qu'on observe pour le cas du polymère HPMC où on note une régression du pH avec la diminution des concentrations en polymère.

Il faut noter que les concentrations en HEC et HPC sont comprises entre 5 et 6% alors que les concentrations en MC et HPMC sont comprises entre 3 et 4%, par contre la variation du pH reste incluse dans une fourchette de 7 à 8.

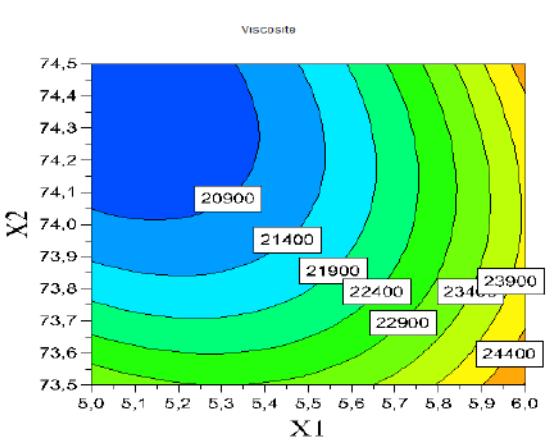
### V-5-4-2. Effet des facteurs sur la viscosité

L'examen de la figure V-19, illustrant les effets des facteurs étudiés sur la viscosité des gels, on constate que l'augmentation de la concentration en différents polymères provoque une augmentation progressive et régulière de la viscosité apparente des gels formulés.

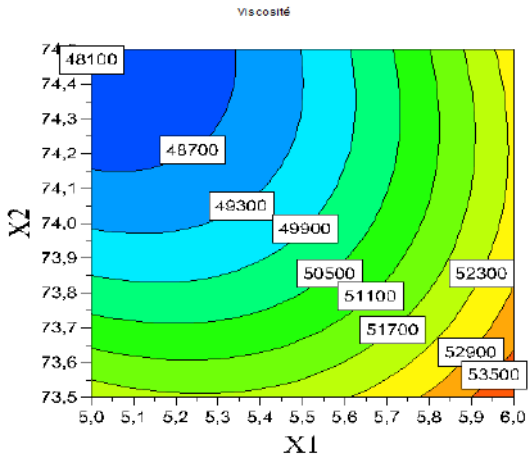
En augmentant la concentration des polymères étudiés, la structure des gels est renforcée et elle est plus ferme, ce qui explique que les gels obtenus sont plus visqueux et plus consistants.

La viscosité obtenue avec le HEC est moins importante que celle obtenue ave le HPC en utilisant les concentrations allant de 5 à 6 %, cela est du à la structure interne des deux polymères et leurs degré de polymérisation (DP). En effet, la viscosité des gels à base de HEC varie entre 20300 et 24400 Pa.s, alors que les gels à base de HPC leurs viscosité varient de 48100 à 53500 Pa.s.

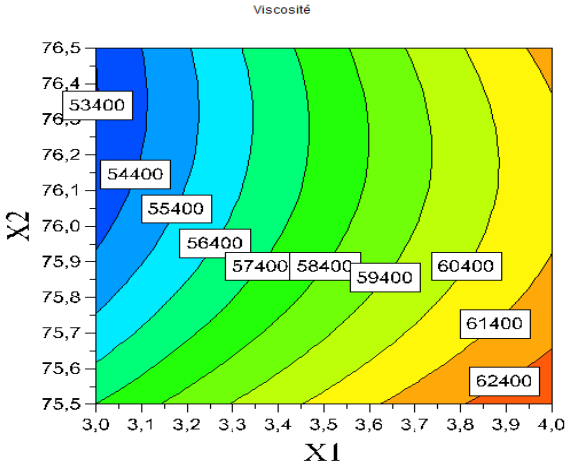
En utilisant des concentrations en MC et HPMC de 3 à 4%, la viscosité des gels varie respectivement de 53400 à 62400 Pa.s pour le MC, alors que la viscosité des gels à base d'HPMC provoque une diminution de la viscosité allant de 51900 Pa.s à 3 %, atteignant 46900 à 4 % , et cela avec une viscosité optimale de 47400 Pa.s, quand la concentration en polymère est aux environs de 4 %.



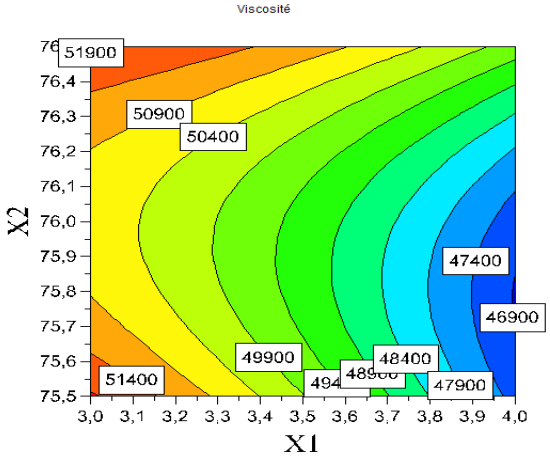

**Polymère A (HEC)**




**Polymère B (HPC)**




**Polymère C (MC)**




**Polymère D (HPMC)**

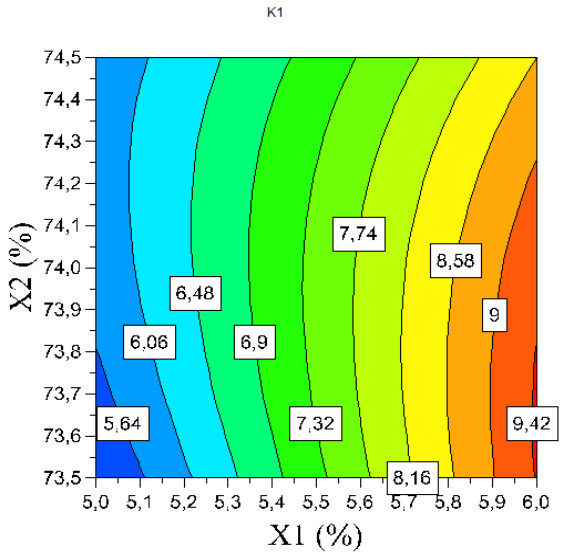
**Figure V-19:** Effet des facteurs sur la viscosité des gels formulés avec les polymères: HEC, HPC, MC et HPMC.

### V-5-4-3. Effet des facteurs sur Les constantes $K_1$ (% / $min^m$) et $K_2$ (% / $min^{2m}$)

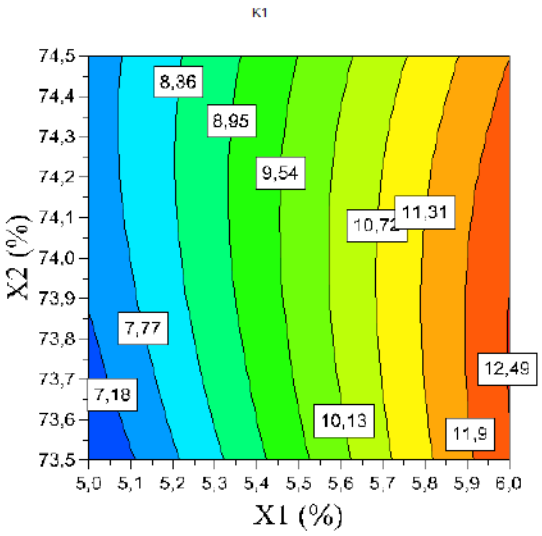
La figure V-20 montre l'effet des facteurs étudiés sur les constantes $K_1$ (% / $min^m$) et $K_2$ (% /$min^{2m}$) de la loi de Peppas et Sahlin.

L'effet des polymères HEC, HPC et MC sont pratiquement les mêmes sur la libération du PA. En effet, l'augmentation de la concentration de ses polymères oriente la libération du PA vers une diffusion en augmentant la constante $K_1$ et diminuant la constante $K_2$ et retendant la relaxation des chaines.

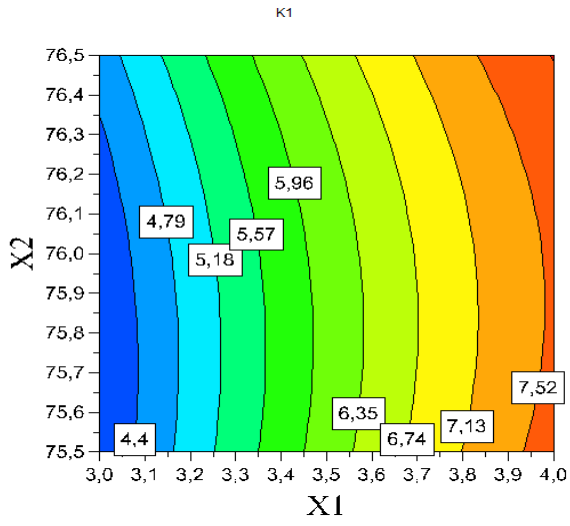
Par contre, dans les matrices à base d'HPMC, $K_1$ diminue avec l'augmentation de la concentration en polymère alors que $K_2$ augmente, cela montre qu'un effet retard due à la relaxation des chaines est enregistré, donc le PA se libère sous l'effet des deux phénomènes.



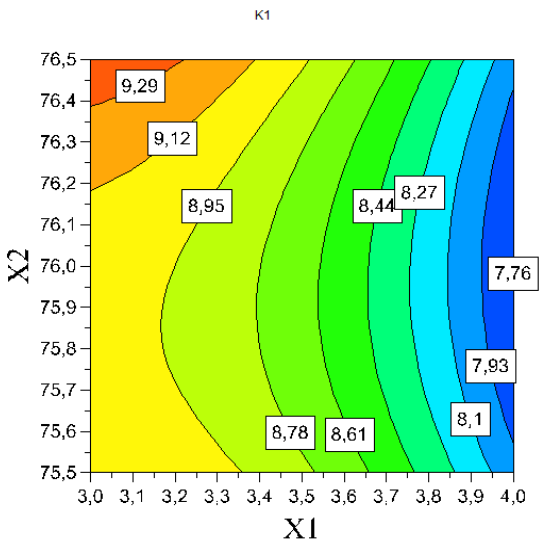

**Polymère A (HEC)**



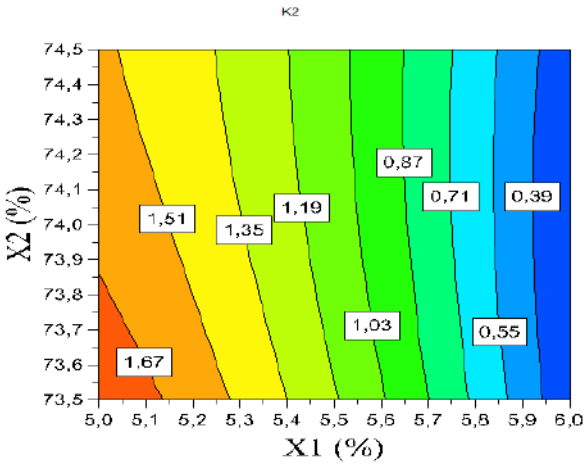

**Polymère B (HPC)**



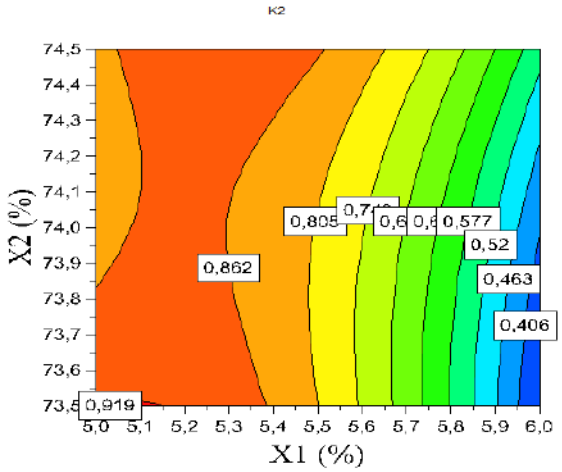

**Polymère C (MC)**



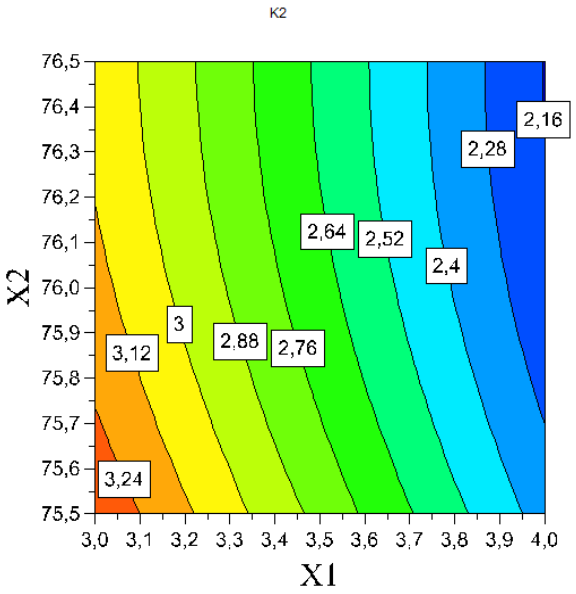

**Polymère D (HPMC)**



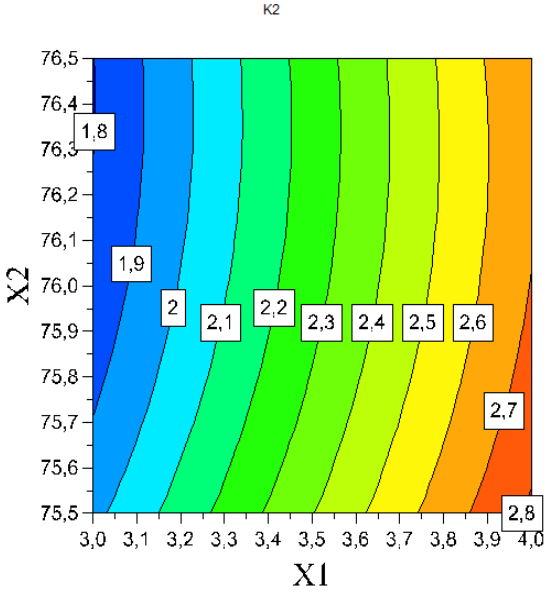

**Polymère A (HEC)**




**Polymère B (HPC)**




**Polymère C (MC)**

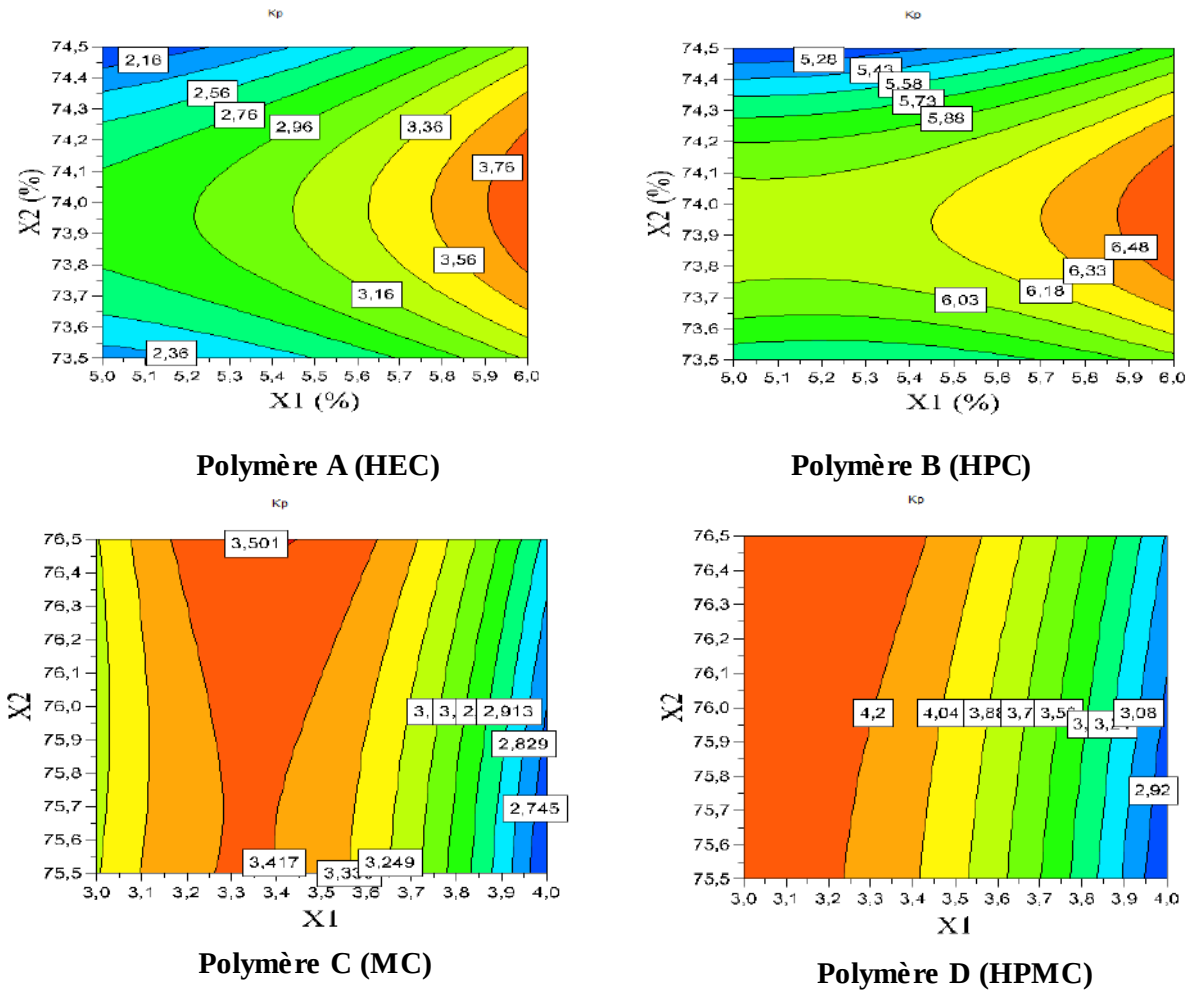



**Polymère D (HPMC)**

**Figure V-20 :** Effet des facteurs sur les constantes $K_1$ (% / min$^m$) et $K_2$ (% / min $^{2m}$) des gels formulés avec les polymères: HEC, HPC, MC et HPMC.

### V-5-4-4. Effet des facteurs sur la constante de la loi puissance $K_p$ (% / $min^n$)

La figure V-21 montre l'effet des facteurs étudiés sur la constantes $K_p$ (% / $min^n$) de la loi puissance.




**Polymère A (HEC)** **Polymère B (HPC)**

**Polymère C (MC)** **Polymère D (HPMC)**

**Figure V-21:** Effet des facteurs sur la constante $K_P$ (% / $min^n$) des gels formulés avec les polymères: HEC, HPC, MC et HPMC.

D'après la figure V-21, on remarque que la constante $K_p$ augmente avec l'augmentation de la concentration des polymères HEC, HPC, MC jusqu'à des valeurs optimales respectivement de 3.76 %/min, 6.48 %/min et 3.50 %/min, puis diminue avec l'augmentation des concentrations des polymères jusqu'à atteindre des valeurs de 2.36 %/min, 6.03 %/min et 2.74 % /min respectivement. Cela peut être due au fait que la concentration en polymère contribue à l'amélioration de la structure des gels et à la libération du PA dispersé dans le réseau polymérique jusqu'à une certaine concentration où, le réseau polymérique devient saturé et la libération du PA est retardé par des gels plus concentrés.

En ce qui concerne les matrices à base d'HPMC, la constante $K_p$ compte une diminution nette et progressive de ces valeurs avec l'augmentation de la concentration du polymère, cela montre une meilleure libération et biodisponibilité du PA progressivement dans le temps avec un effet retard.

### V-5-4-5. Effet des facteurs sur la puissance n

La figure V-22 montre l'effet des facteurs étudiés sur la puissance n.

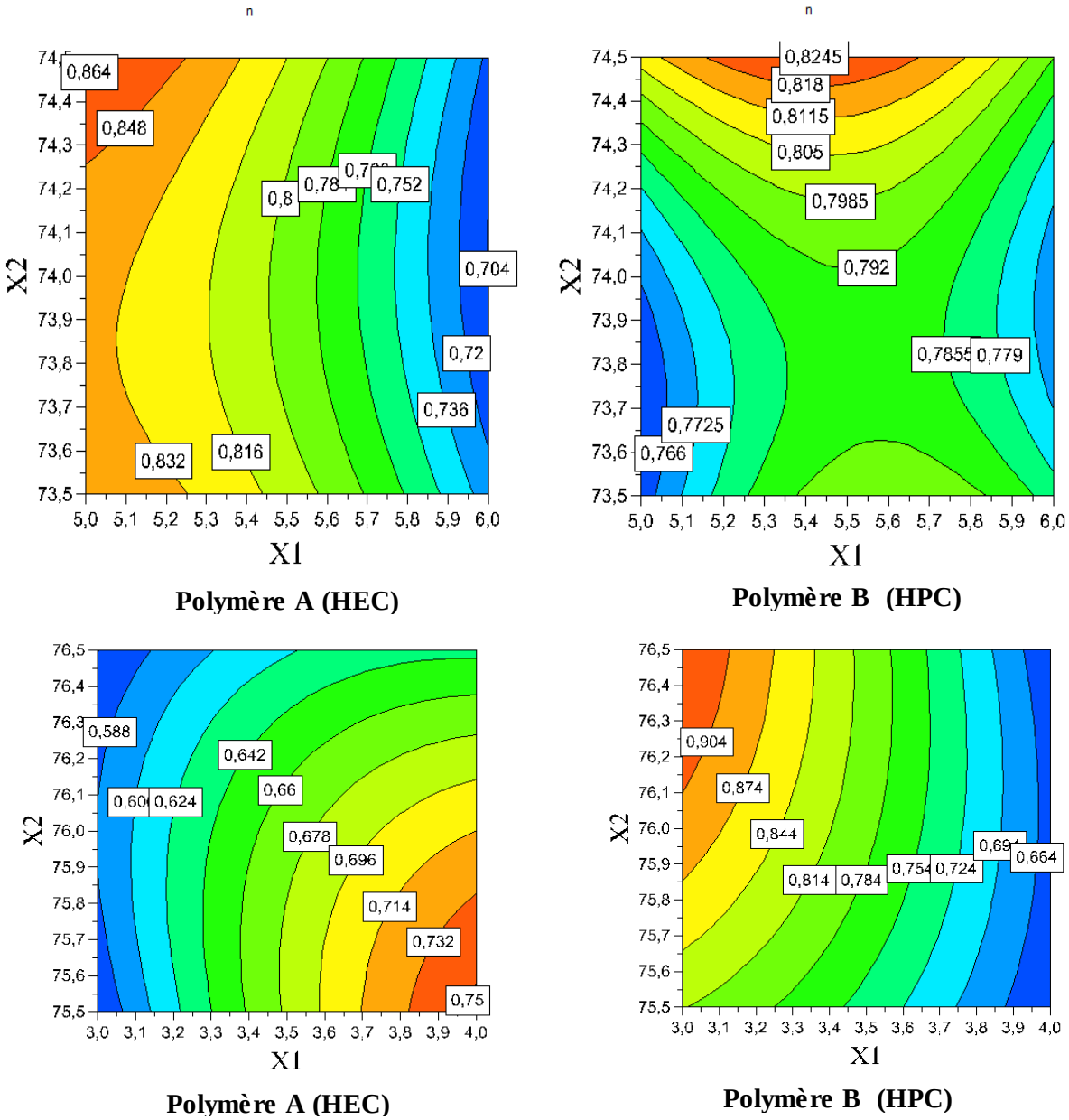



**Figure V-22 :** Effet des facteurs sur la puissance n des gels formulés avec les polymères: HEC, HPC, MC et HPMC.

La valeur de la puissance n, nous indique la nature de la diffusion qui régit la libération du PA à travers la matrice polymérique. Si n = 0.5, la diffusion est Fickienne, si 0.5 < n < 0.9, la diffusion n'est pas Fickienne, ou anormale et si n > 0.9, la diffusion est de cas II.

Dans le cas de l'augmentation de la concentration des polymères : le HEC contribue à la diminution de la valeur de n de 0.86 à 0.72, mais tout en gardant le même type de diffusion anormale où il y a deux types de phénomènes qui contribuent à la libération du PA : diffusion et relaxation des chaines polymériques. Le même phénomène est observé également avec le HPC. Dans le cas du polymère MC, l'augmentation de la concentration de ce polymère varie les valeurs de n de 0.59 à 0.75. Cette augmentation démontre le passage d'une diffusion Fickienne vers l'apparition d'un deuxième phénomène qui est la relaxation des chaines polymériques.

L'HPMC offre l'effet inverse, en effet l'augmentation de la concentration de ce dernier fait passer les valeurs de **n** de 0.90 à 0.66, la matrice polymérique passe d'une cinétique de cas II, vers une diffusion Fickienne.

### V-5-5. Conclusion

Au terme de cette étude, il est clair que le HPMC se révèle être le meilleur polymère, offrant les meilleures facteurs de formulation du gel avec une concentration minimale pour un effet sur les caractéristiques physico-chimiques (pH et viscosité) et une meilleure biodisponibilité du PA lors de la diffusion et le transport de cas II, présent simultanément dans le gel.

Les polymères HPMC se distinguent parmi les autres éthers de cellulose par leur degré de substitution et de polymérisation (viscosité). En effet la viscosité de ces produits reste stable dans une large plage de pH (3 à 12).

Les polymères HPMC sont solubles dans l'eau froide, mais insolubles dans l'eau chaude. Ceci confère à ces polymères une propriété unique de texturant, liée à cette excellente caractéristique de rétention de l'eau. Alors que la viscosité des solutions d'hydrocolloïdes diminue, celle des solutions d'HPMC augmente brusquement lorsque la température dépasse une température dite « *point de gel* ». Ce point de gel est plus élevé pour les HPMC (70/90°C), ce qui conduit à des gels semi fermes à mous. Au-dessous du point de gélification, les solutions de HPMC présentent un comportement pseudoplastique, mais elles sont newtoniennes à faible taux de cisaillement. Les solutions de HPMC sont stables et les

températures de gélification augmentent lorsqu'on ajoute des solvants organiques polaires miscibles à l'eau comme les alcools, car ces solvants forment des ponts hydrogène plus forts et des complexes avec le polymère.

L'analyse des résultats des essais expérimentaux explique bien le comportement des gels formulés on utilisant le HPMC comparativement au HPC seul et le MC seul. Ce fait démontre clairement l'intérêt de la copolymérisation.

## Conclusion générale

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté de propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. L'ibuprofène freine la synthèse des prostaglandines (cyclo-oxygénase). Les propriétés anti-inflammatoires de l'ibuprofène peuvent être comparées à celles des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens habituels.

On s'est intéressé à cette forme pharmaceutique particulière qui est un hydrogel et on s'est fixé des objectifs pour son étude. D'une part, on réalise une caractérisation de la spécialité de référence afin de pouvoir formuler son produit générique et d'autre part, on s'est proposé d'étudier le comportement du gel sur le plan physico-chimique et biopharmaceutique dans le cas d'une substitution de son polymère gélifiant qui est un éther de cellulose à savoir l'hydroxyethylcellulose (HEC) par d'autres éthers de celluloses de la même famille et qui sont : l'hydroxypropylcellulose (HPC), le méthylcellulose (MC), et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Les propriétés gélifiantes et viscosifiantes de cette gamme de polymères (dérivés cellulosique) qui permettent une préparation de gels aqueux, stables, transparents, incolores et non collants au touché nous a motivé à opter pour ce genre de produits pour la substitution d'excipients utilisés dans les références.

L'étude préliminaire consacrée à la caractérisation du produit de référence a été réalisée sur des échantillons d'Antarène 5% gel pris comme référence. Cette étude nous a permis de connaitre les propriétés et les spécifications du principe actif, d'identifier les excipients et leurs caractéristiques. Comme il a été possible d'arrêter la méthodologie de préparation du produit et de faire ressortir les réponses ou les principaux facteurs à étudiés notamment les facteurs physico-chimique (pH et viscosité) et les facteurs pharmacocinétique (phénomène de dissolution et libération du PA).

Pour une préalable optimisation de la formule, lors de la substitution des polymères, on a essayé de voir et comprendre les effets propres de ces facteurs sur le comportement du gel surtout sur la biodisponibilité du principe actif à travers les matrices polymériques constituées par la variété de la gamme de polymère offerte ainsi que les différentes concentrations. Pour ce faire, on a utilisé la méthodologie des plans d'expériences.

Les principaux résultats de formulation ont montré qu'il est possible de réaliser un gel générique ayant les mêmes propriétés et caractéristiques que la spécialité de référence en

suivant les conditions et le mode opératoire qu'on a proposé en gardant intact les performances du produit fini. En effet le produit préparé avec les mêmes matières premières entre autre le HEC inscrit dans la formule comme polymère gélifiant répond pratiquement aux spécifications de la spécialité de référence et ce par l'obtention de valeurs identiques, si non qui se rapproche dans le cadre des facteurs étudiés.

A travers l'étude de modélisation en surface de réponses expérimentale réalisées avec un plan D-optimal, on a pu ressortir les modèles prévisionnels des facteurs de formulation ayant une influence sur les propriétés pharmaco-techniques et biopharmaceutiques du gel.

Il a été mis en évidence sur l'ensemble des essais préparés que le pH varie avec la concentration des polymères utilisés. En effet, il augmente avec l'augmentation de la concentration en polymère dans le cas de HEC, HPC et MC, mais il décroît avec l'augmentation de la concentration en polymère dans le cas du HPMC.

Grâce à l'étude viscosimétrique, on a confirmé pratiquement le comportement rhéofluidifiant de l'ensemble des gels préparés. L'origine de ce caractère rhéofluidifiant est certainement du à la polydispersité des polymères utilisés et leurs propriétés, de ce fait il est important de prendre en compte l'étape de dissolution lors de la préparation.

C'est aussi grâce à ce type de comportement, qualifié de rhéofluidifiant, qu'un hydrogel n'est pas trop visqueux pour qu'il puisse être appliqué facilement, tout en l'étalant suffisamment et avoir une bonne adhésion.

Sur ce plan, on note la distinction présentée par le HPMC du fait qu'il possède un DS et un DP élevés par rapport aux autres éthers de celluloses y compris celui utilisé dans la formulation de la spécialité de référence. Comme on l'a décrit plus haut, les éthers de cellulose ayant un faible DS sont peu solubles dans l'eau et ceux ayant un DP élevé possèdent une importante viscosité à faible concentration avec un pouvoir d'adhésion notable.

Il a été montré que l'utilisation de le HPMC dans la formulation du gel contribue à l'amélioration du phénomène de libération du PA et par conséquent sa biodisponibilité. En effet, l'augmentation de la concentration en polymère HPMC forme un système qui montre un effet retard due à la relaxation des chaines qui fait que le PA se libère sous l'effet des deux phénomènes : diffusion et relaxation des chaines polymériques. Ce qui traduit le passage de la matrice polymérique d'une cinétique de cas II, vers une diffusion Fickienne.

L'étude a démontré l'intérêt de la copolymérisation à travers cette distinction du HPMC par rapport aux autres éthers de cellulose (HPC et MC), nouvellement incorporés dans la formulation du produit où le HEC comme étant un excipient préconisé dans la formule de

référence. De ce fait, on suggère une étude comparative de l'effet d'une combinaison de polymères HPC et MC sur les réponses par rapport à ceux obtenues avec le HPMC.

Toutes fois, un certain nombre de propriétés restent inconnues quand à l'usage des éthers de cellulose dans de tels systèmes pharmaceutiques. Il serait très intéressant d'entreprendre le sujet avec une étude rhéologique complète, appuyée par une étendue de contrôle des autres paramètres qui permettront dans l'avenir de confirmer ou infirmer les avantages offerts par les matrices constituées avec le HPMC.

L'évolution de la recherche fondamentale devrait sûrement élucider ces questions et déboucher sur le développement d'un nouveau gel optimisé et approchant de plus en plus la réalité anatomo-physiologique complexe de la peau.

**Pour l'introduction :**

La fabrication des produits pharmaceutiques à usage topique comprend :
- Les pommades
- Les crèmes
- les gels.

La production à l'échelle mondiale des gels occupent actuellement une place considérable en quantité et en valeur.

Les propriétés viscosimétriques d'un gel, qui conditionnent la qualité texturale du produit fini, sont intimement liées :

- à l'état structurel du système ou la matrice véhiculant le PA ;
- à la distribution du PA dans le réseau polymérique ;
- ainsi qu'à leur environnement physico-chimique au moment de la formation des liaisons.

La détermination de ces propriétés du gel en fonction de la concentration du ou des polymères gélifiant peut fournir des informations sur la distribution du PA dans le réseau du gel et prévoir la nature de sa libération dans l'organisme et ce pour optimiser son effet bénéfique.

Dans ce présent travail nous avons fixé deux principaux objectifs :

Comme premier objectif :

a) La formulation d'un gel générique à usage pharmaceutique:
   - ✓ Sous la forme d'un hydrogel ;
   - ✓ Contenant comme principe actif un anti-inflammatoire non stéroïdien (IBUPROFENE à 5%).

Pour arrivée à la réalisation de cette première étape nous avons procédé à une caractérisation de la spécialité de référence qui est « **Antarène gel 5%** » où nous nous sommes basés sur l'étude de deux aspects :

- L'aspect physico-chimique avec un contrôle du :
  - pH ;
  - Viscosité.
- L'aspect biopharmaceutique ou pharmacocinétique par :
  - Une étude de dissolution et de libération du PA à partir de la forme.

Nous nous sommes limités à l'étude de ces deux aspects, selon la disponibilité des moyens en équipements de mesures ou de contrôles ainsi que les quantités suffisantes en excipients et PA pour l'ensemble des essais à réalisés:

Et comme un second objectif est :

b) D'examiner le comportement du gel suite à une substitution de son polymère gélifiant par d'autres polymères de la même famille en l'occurrence des éthers cellulose on se basant toujours sur l'étude des deux aspects cités précédemment, à savoir les aspects physico-chimique et pharmacocinétique.

Pour la conduite des essais et pour la connaissance des effets propres des paramètres sur les réponses choisies lors de la réalisation de ce travail, on a développé une stratégie expérimentale basée sur la méthodologie des plans d'expériences.

Les motivations à la réalisation de ce travail :

- l'importance thérapeutique du produit en tant qu'anti-inflammatoire ;
- la forme gel choisi en tant que forme galénique;
- l'indisponibilité du produit sur le marché national sous cette forme ;
- et en fin, ouvrir une voie d'application dans cette même forme ou bien pour d'autres formulations pharmaceutiques pour ce qui concerne les éthers de cellulose.

Notre travail est structuré de la manière suivante :

La première partie est consacrée à des notions théoriques comportant :

- Un premier chapitre donnant un aperçu sur les médicaments anti-inflammatoires ;
- Un deuxième chapitre consacré à des notions concernant les étapes à suivre pour la pré-formulation et la formulation des formes semi-solides ainsi que leur intérêt thérapeutique.
- Un troisième chapitre contenant une synthèse sur les préparations des gels ainsi qu'une description des propriétés des polymères gélifiants à savoir les éthers de cellulose.

La deuxième partie c'est la partie expérimentale comportant les étapes suivantes :

- Caractérisation physico-chimique et pharmacocinétique de la spécialité de référence ANTARENE gel 5% ;

- Formulation du gel à base d'**Ibuprofène** selon la composition de la spécialité de référence, ensuite la réalisation d'autres préparations avec une substitution du polymère gélifiant;
- Etude du comportement du gel avec les différentes préparations et présentation de l'évaluation des effets des principaux paramètres sur la forme par un développement d'une méthodologie expérimentale basée sur les plans d'expériences.

Au terme de ce manuscrit nous présentons une conclusion générale qui comporte un avis sur les résultats essentiels montrant les points les plus importants de cette étude et les perspectives pour la poursuite de ce travail de recherche et développement.

## Médicaments anti-inflammatoires

Definition :

Ce sont des médicaments qui contiennent ou pas des dérivés corticoïdes (cortisone). Les molécules contenues dans ce médicament ont la propriété de diminuer l'inflammation.

On distingue deux grandes catégories d'anti-inflammatoires:

1. les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) contenant de la cortisone et ses dérivés.
2. les anti-inflammatoires non stéroïdiens appelés AINS ;

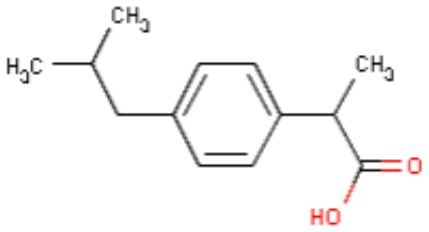
## L'Ibuprofène

1. La molécule a été découverte par la société Boots dans les années 1960.
2. L'ibuprofène est un analgésique (antidouleur) et un anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) le plus utilisé à travers le monde.
3. C'est le constituant actif de nombreux produits commerciaux.
4. Formule brute : $C_{13}H_{18}O_2$.
5. Nom chimique :

   - Acide (±)2-(4-isobutyphényl) propionique

   - Acide alpha-méthyle-4-(2-méthylpropyl) benzène acétique.

6. Formule développée :




7. Poids moléculaire : 206,3 ;
8. PKa (constante de dissociation) : 4,4 - 5,2 ;

## Développement galénique et analytique d'un générique

Le développement galénique et analytique d'un générique doit être abordé avec un double objectif:

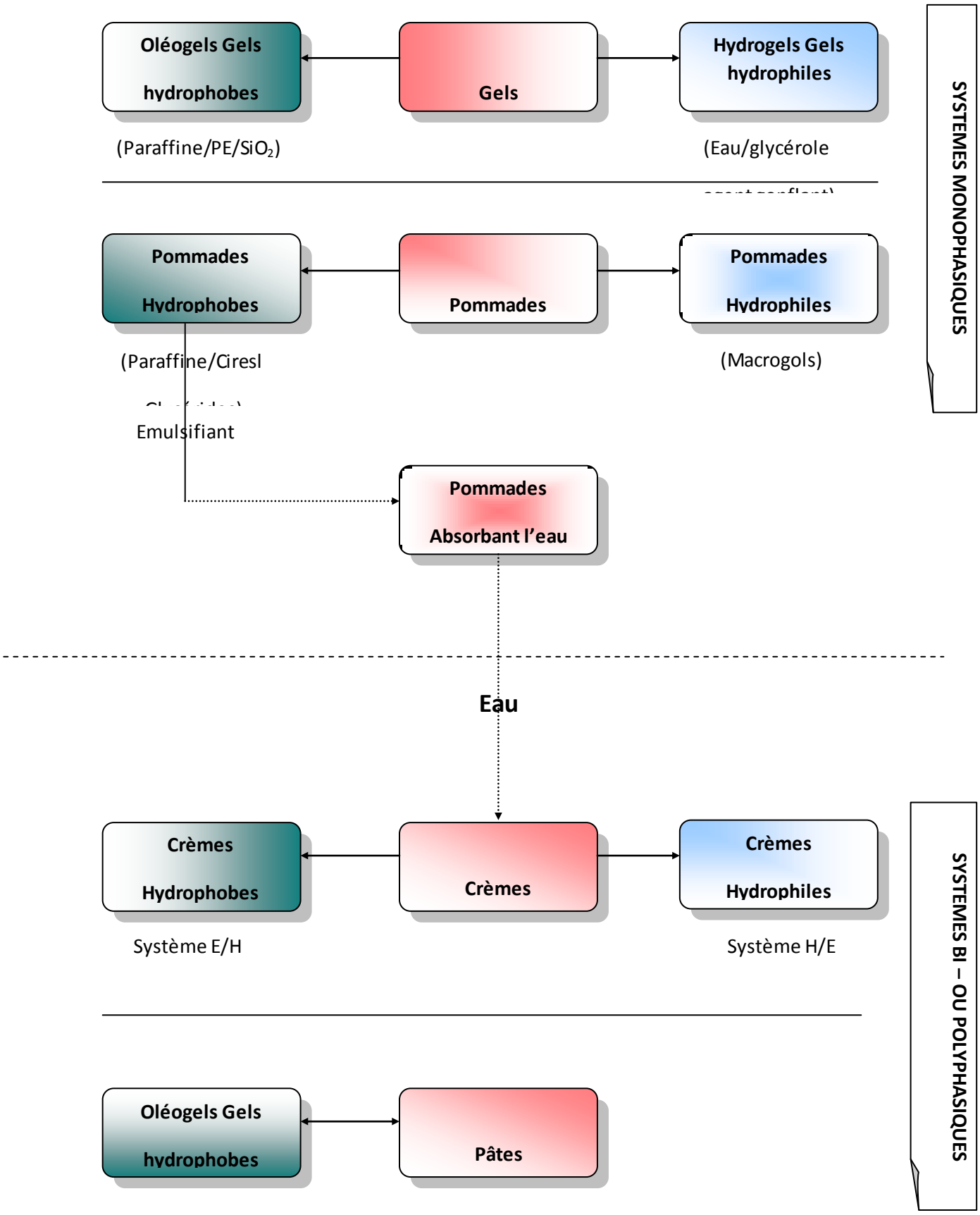
- Obtenir des résultats qui garantissent la même efficacité et sécurité que celle de la spécialité de référence
- Préparer la rédaction du dossier scientifique et technique à présenter aux autorités en vue de l'enregistrement.

## Préparation semi-solide pour application cutanée

Elles sont constituées d'un excipient, simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs. La composition de cet excipient peut avoir une influence sur les effets de la préparation et sur la libération du (des) principe(s) actif(s).

Plusieurs catégories de préparation semi-solides pour application cutanée peuvent être distinguées.

Les principales pharmacopées européennes font une distinction, en matière de préparations semi-solides, entre:


Oléogels Gels hydrophobes
Gels
Hydrogels Gels hydrophiles
(Paraffine/PE/SiO2)
(Eau/glycérole
SYSTEMES MONOPHASIQUES
Pommades Hydrophobes
Pommades
Pommades Hydrophiles
(Paraffine/Ciresl
(Macrogols)
Emulsifiant
Pommades Absorbant l'eau
Eau
Crèmes Hydrophobes
Crèmes
Crèmes Hydrophiles
Système E/H
Système H/E
SYSTEMES BI – OU POLYPHASIQUES
Oléogels Gels hydrophobes
Pâtes

**Les gèles et les polymères gélifiants**

## Définitions des gels

On peut définir les gels selon deux aspects :

Un gel est un système défini par ses propriétés :

1. D'une part, il a la capacité d'absorber du liquide grâce à sa pression osmotique **Π**.
2. D'autre part, il résiste aux contraintes mécaniques faibles et, il cède soit de manière catastrophique (rupture des liaisons d'un gel chimique), soit de manière progressive (dissolution et réassociation dans un gel physique)

## Composition et classification des gels

Les gels sont des systèmes à deux composants (au moins) :

- un liquide contenu dans le gel,
- et un gélifiant qui sert à retenir le liquide.

Le liquide est le plus souvent de l'eau ou de l'huile, qui sert :

- à gonfler le gélifiant,
- et de dissoudre les réactifs éventuels.

Le gélifiant, à l'inverse, doit contrôler :

- le gonflement du gel,
- et sa résistance à l'écoulement.

Ainsi, ces propriétés particulières des gels sont assurées par les gélifiants. Cela nous ramène à vous proposer une classification des gels suivant les principaux types de gélifiants :

- ✓ Les gélifiants les plus courants sont des macromolécules :
  - ➢ d'origine biologique = polysaccharides et protéines.
  - ➢ synthétiques = polyacrylates et polyacrylamides.

- ✓ Les gélifiants formés par l'association de petites molécules qui peuvent êtres :
  - ➢ des amphiphiles.
  - ➢ des molécules qui forment des cristallites très anisotropes.
  - ➢ des monomères qui réagissent entre eux pour former des polymères tridimensionnels.
- ✓ des gélifiants formés par empilement d'objets (particules ou gouttes) dispersés dans un liquide qui peuvent êtres :
  - ➢ des particules minérales = silices, argiles.
  - ➢ organiques = latex.

## Gels chimiques et gels physiques

1. Les gels chimiques sont formés par un gélifiant dont toutes les connexions sont établies par des liaisons chimiques fortes, c'est-à-dire covalentes. L'écoulement de ces gels est impossible, à moins d'une rupture des liaisons.

2. Les gels physiques sont formés par des gélifiants dont certaines connexions sont des liaisons dites physiques, c'est-à-dire des liaisons H, des interactions ioniques ou dipolaires, ou des interactions hydrophobes. Ces liaisons faibles autorisent une dissociation du gel sous l'effet de contraintes faibles, puis sa reconstitution lorsque les morceaux sont recollés.

## Choix de la forme galénique gel

L'utilisation d'un gel comme forme galénique présente de nombreux avantages à l'égard du but recherché :

- ✓ En premier lieu :
  - ➢ il assure un contact direct et prolongé sur toute l'étendue du point d'application à traiter,
  - ➢ et assure ainsi une action topique optimale sur celle-ci.
- ✓ En second lieu :
  - ➢ on peut délibérément donner au gel une viscosité adéquate pour le rendre collant sur la peau afin de permettre un maintien prolongé et un écoulement appréciable,
  - ➢ il présente un caractère lubrifiant.

## Les hydrogels

Les hydrogels sont des réseaux tridimensionnels composés de polymères réticulés hydrophiles et de l'eau qui les imbibe.

Les hydrogels possèdent plusieurs propriétés qui font d'eux des matrices idéales et fournissent des réseaux efficaces lors de la libération des principes actifs

**Mécanisme de transport des substances actives à travers la matrice d'hydrogel**

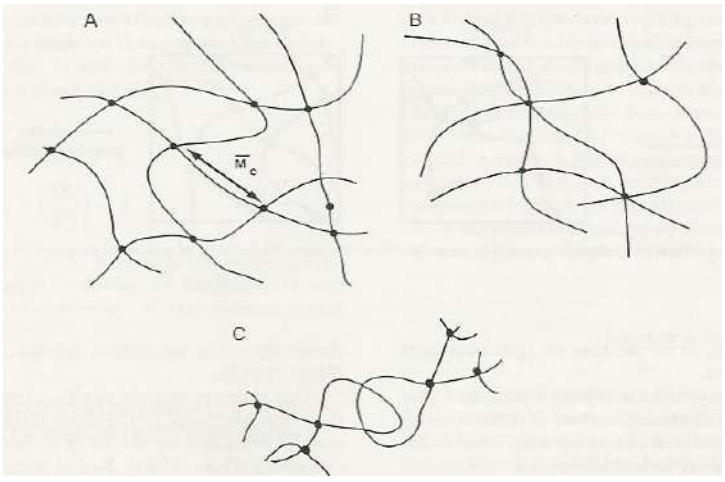
L'étude du mécanisme de libération de substance active est un point très important dans la mesure où il présente lien et une influence directe sur le niveau d'activité et de l'effet attendu des formes pharmaceutiques pour application locale. Autrement, dit sur le degré de pénétration et l'efficacité recherchée par la forme.

La plupart des études développées par les chercheurs pour la prédiction du phénomène de libération ce sont des modèles mathématiques basés sur les équations de la diffusion.

La diffusion est un phénomène en grande partie dépendant sur la structure de la matrice du gel à travers laquelle il se produit ; donc la morphologie et la composition des polymères doit être prise en considération pour un modèle exact.

Les systèmes de libération peuvent être classés par le phénomène limitant la libération comme suivant **:**

- Diffusion contrôlée (diffusion du PA du polymère non dégradé) ;
- Gonflement contrôlé (augmenté la diffusion du PA due à la grosseur du polymère) ;
- Commandé chimiquement (parution du PA du à la déchéance du polymère et l'érosion).



- $J = -D\, dC_m/dx$
  - J: flux ($g/cm^2 sec$)
  - D: diffusion coefficient
  - $C_m$: concentration of the diffusing material.

Trois types de comportement des cinétiques sont observables selon les vitesses relatives de déplacement des chaînes de polymères et des molécules diffusantes du soluté.

***- Cas transport I :*** le système diffusant/polymère obéit à un processus de diffusion Fickienne idéale la relaxation des chaines de polymère est bien plus rapide que des molécules du soluté. La cinétique est donc indépendante du gonflement. Ce cas est souvent observé pour les polymères à l'état caoutchouteux.

***- Cas transport II :*** Cette fois ci, le diffusant est beaucoup plus rapide que la relaxation des chaînes. Cette cinétique dépend des cinétiques de gonflement du polymère. La diffusion est assimilable à un front de diffusion se déplaçant dans la matrice à vitesse constante.

***- Transport anormal (diffusion non Fickenne) :*** C'est un cas intermédiaire, car les vitesses de diffusion et de relaxation des chaînes sont du même ordre de grandeur. Ce cas apparaît pur des polymères vitreux dont la température de sorption est proche de la température de transition vitreuse Tg.

**Modèles mathématiques décrivant les cinétiques de libération**

1. **Equation d'Higuchi**

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

$$\frac{Mt}{S} = [D' (2C_0 - C_s) C_s t]^{1/2} \qquad \text{pour } C_o > C_s$$

Plus clairement l'équation peut être exprimée comme suite :

$$\frac{Mt}{M\infty} = Kt^{1/2}$$

2. **Loi puissance**

$$\frac{Mt}{M\infty} = Kp\, t^n$$

3. **Modèle de peppas et sahlin**

$$\frac{Mt}{M\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m}$$

Le premier terme à droite de l'équation représente la contribution de la diffusion Fickienne (F), tandis que le deuxième terme représente la contribution de la relaxation $R_{el.}$

**Différents types d'hydrogels formulés en galénique**

Ils sont couramment subdivisés en deux catégories :

- ✓ **Les hydrogels préformés**
- ✓ **Les hydrogels formés in situ**

**Sensibilité des hydrogels**

Les hydrogels peuvent être affectés par les variations externes et peuvent être perturbées par de simples changements des conditions du milieu tels que:

- La force ionique.
- Le PH.
- La température.
- Ou l'application d'un stress.

**Ethers de cellulose**

Les **éthers de cellulose** sont des polymères artificiels dérivés de la cellulose. Ils sont obtenus en substituant des groupes donnés (-OR) aux groupements hydroxyles (-OH) de la cellulose.

**Propriétés des éthers de cellulose**

Les propriétés des éthers de cellulose varient avec le degré de substitution des fonctions hydroxyles et le degré de polymérisation de la molécule.

**Les différents types d'éthers de cellulose**

**Tableau III-2 :** Les trois principales familles d'éthers de cellulose [**52**].

| Famille | Réactif | Exemple | Réactif | Groupe R = H ou : |
|---|---|---|---|---|
| Alkyl | Halogénoalcanes | Méthylcellulose | Chlorométhane | $-CH_3$ |
| | | Ethylcellulose | Chloroéthane | $-CH_2CH_3$ |
| Hydroxyalkyl | Époxydes | Hydroxyéthyl cellulose | Oxyde d'éthylène | $-CH_2CH_2OH$ |
| | | Hydroxypropyl cellulose (HPC) | Oxyde de propylène | $-CH_2CH(OH)CH_3$ |
| | | Hydroxyéthyl méthylcellulose | | $-CH_3$ ou $-CH_2CH_2OH$ |
| | | Hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC) | | $-CH_3$ ou $-CH_2CH(OH)CH_3$ |
| Carboxyalkyl | Acides carboxyliques halogénés | Carboxyméthyl cellulose (CMC) | Acide chloroacétique | $-CH_2COOH$ |

**Tableau III-3 :** Viscosité apparente de solution à 2% dans l'eau de quelques éthers de cellulose à 25 °c [**52**].

| **Polymère (Désignation et noms commerciale)** | **Composition chimique (classe générique)** | **Viscosité en centipoise de Solution à 2% dans l'eau et à 25 °C** |
|---|---|---|
| Hydroxyéthylcellulose :<br>Natrosol 250L<br>Natrosol 250LR<br>Natrosol 250MR<br>Natrosol 250HR | <br>HEC<br>HEC<br>HEC<br>HEC | <br>50-70<br>50-70<br>4,500-6,500<br>20,000-35,000 |
| Hydroxypropylcellulose :<br>Klucel L<br>Klucel G<br>Klucel M<br>Klucel H | <br>HPC<br>HPC<br>HPC<br>HPC | <br>10-15<br>150-400<br>4,000-6,000<br>14,000-18,000 |
| Méthylcellulose :<br>Methocel A4C<br>Methocel A4M<br>Culminal | <br>MC<br>MC<br>MC | <br>400<br>4000<br>1000 |
| Hydroxypropylméthylcellulose :<br>Methocel E4M<br>Methocel K100-LV | <br>MHPC<br>MHPC | <br>4000<br>100 |

## Techniques de mesures et planification expérimentale

### Méthodologie expérimentale : Plans d'expériences

**Définition**

le **plan d'expériences** (*Design of Experiments*) est une méthode permettant de concevoir un ensemble d'expériences (essais) ou de calculs pour quantifier en un minimum d'expériences, et avec un maximum de précision, l'effet de multiples facteurs sur le phénomène étudié**.**

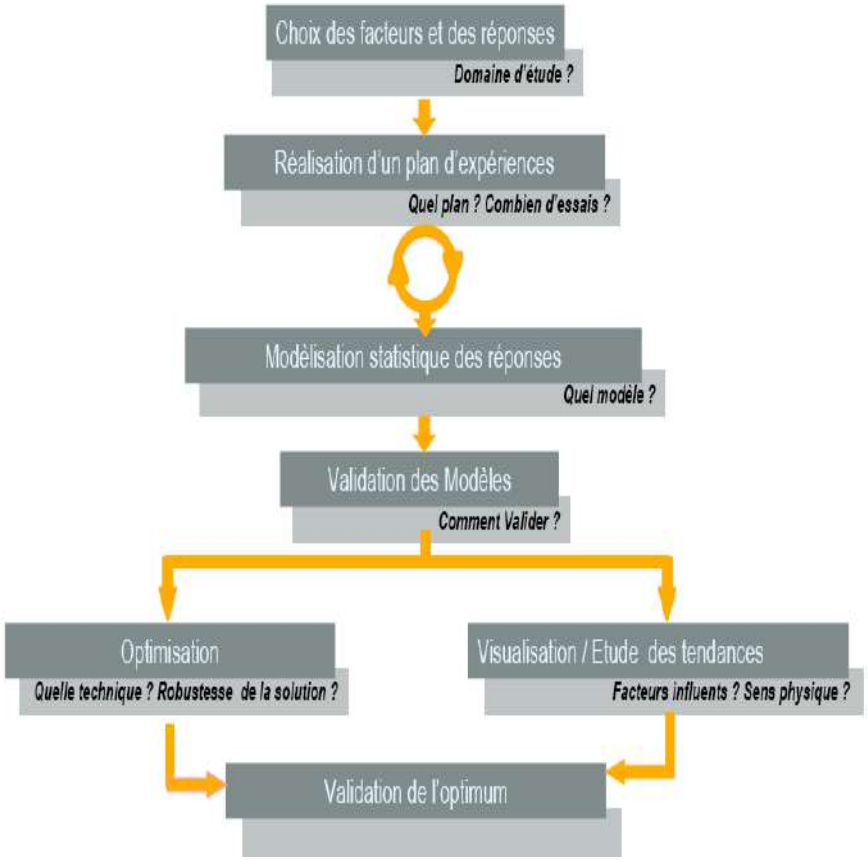
## Objectifs

L'objet de la méthodologie des plans d'expériences est donc d'aider l'expérimentateur de résoudre les problèmes suivants **[60]** :

- La sélection des facteurs influents sur la réponse;
- La description des variations de la réponse en fonction des fluctuations des facteurs et la validation expérimentale du modèle ;
- La détermination de la (ou des) combinaisons (s) de facteurs conduisant à une optimisation de la réponse.

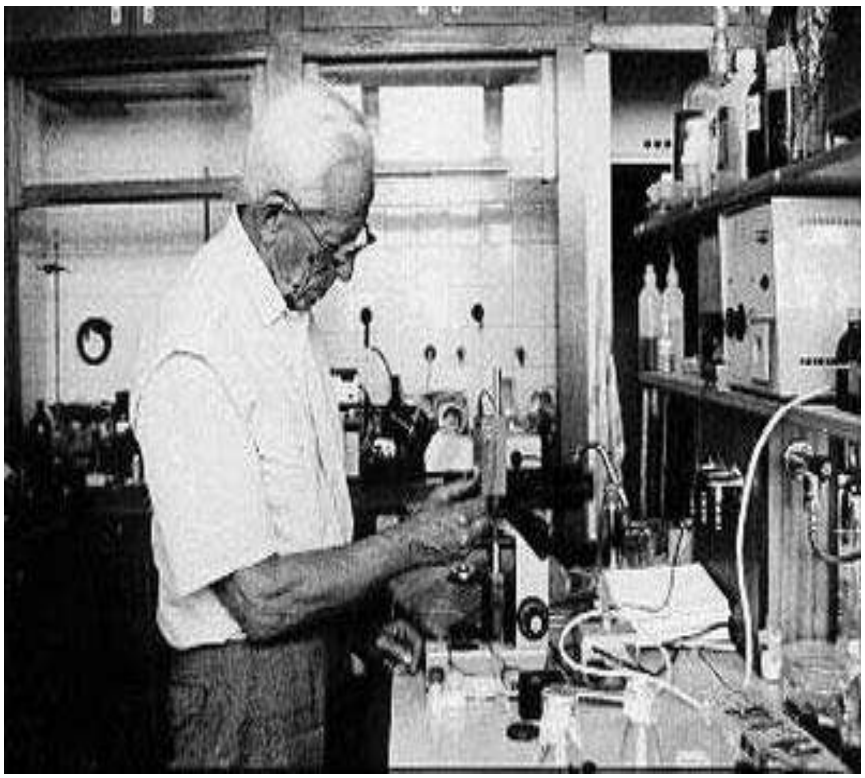
## Phases de mise en œuvre d'un plan d'expériences

Le recours à une procédure de mise en œuvre de la méthode des plans d'expériences, est strictement nécessaire afin d'éviter d'oublier certains points de l'expérimentation qui sont généralement non abordés dans les démarches expérimentales ordinaires. Par ailleurs, le plan d'expériences est découpé en six phases chronologiquement invariables et respectées.



les différents types de stratégie :

- Stratégie Q (Quantification des effets) : Les plans pour étudier (estimer et comparer) les effets des paramètres,
- Stratégie P (Prévision et optimisation) : Les plans pour régler les paramètres afin d'atteindre un optimum,
- Stratégie R (Robustesse) qui est complémentaire aux deux précédentes, et ne sera adopté que dans le cas où l'on chercherait une solution robuste au problème posé.



# Otto Wichterle

# Références bibliographiques

**[1]** http://fr.wikipedia.org/wiki/anti-inflammatoire.

**[2] Sally Roach,** Introduction clinical pharmacology, (7th Ed) and LWW 2007 Drug guide package.

**[3]** http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/anti-inflammato non stéroïdien 5521.html.

**[4] Marie-Laurence Castelli, Dr. Léopold Bravermann**, Les 1000 médicaments les plus utilisés, Ed. Hachette, Paris 1988.

**[5]** http://www.topsante.com/encyclopedie/anti-inflammatoire/1118.

**[6]** http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/antalgique.html.

**[7]** http://www.med.univ-rennes 1.fr/étude/pharmaco/AINS.html.

**[8] N.H. Indurwede, KR Biyoni, P.D .Nekhat,** Formulation, evaluation and comparison of gels containing different cox-2 inhibitors , volume 55 – page 549-552 . 2001.

**[9] Roggwil**, Etude sur le traitement de la polyarthrose digitale à l'aide de gel d'arnica et de gel d'ibuprofène **Bioforce AG -9325,** Septembre 2004.

**[10] N. Benouniche,** Eléments de cosmétologie, édition. OPU, Alger 1989.

**[11] Pharmacopée européenne,** 5ème Edition, Tome 1, 2005.

**[12] Kleeman and Engels,** Pharmaceutical substances, 4th edition , 2000.

**[13] P.L. Seth,** Percutaneous absorption of ibuprofen from different formulations; Comparative study with gel, hydrophilic ointment and emulsion cream. Drug Res; 1993: 43(II): 919-921.

**[14] M. Dominikus, M. Nicolakis, R. Kotz, F.E.Wilkinson, R.R. Kaiser, K. Chlud,** Comparison of tissue and plasma levels of ibuprofen after oral and topical administration. Drug Res; 1996: 46(II): 1138-1143.

**[15] A. Ohlsson, R. Walia, S. Shah,** Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003481.

**[16] Culture sciences,** Chimie.ens.Fr/dossiersreactivecatalysearticle.Ibuproféne_demidjian. html.

**[17] P.Treffel, B. Gabard,** Ibuprofen epidermal levels after topical application in vitro: Effect of formulation, application time, dose variation and occlusion. British Journal of Dermatology; 1993: 129: 286-291.

**[18] Marshall Sittig,** Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia (second edition) – volume 1-2.1988.

**[19] M.M. Seillier, C. Martini,** Formes pharmaceutique pour application locale, Ed. Dunod, Paris 1987.

**[20] J.M. Aiache, J. Devissaguet, A.M. Guyot-Hermanw,** Galénica 2, Biopharmacie, (2ème édition), Technique et Documentation, Lavoisier, Paris, 1982.

**[21]** Technologies et science de la formulation (Royal society of chemistry-UK).

**[22] C.D. Herzfeldt, R. Kümmel,** Dissociation constants, solubility and dissolution rates of some selected nonsteroidal antiinflammatories. Drug Development and Industrial Pharmacy; 1983: 9(5): 767-793.

**[23] Mark Gibson,** Pharmaceutical preformulation and formulation. Practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form (second edition), 2004.

**[24] Dr. Farshi Sadeghi,** Introduction à la formulation pharmaceutique : Aspect pratique de la Fabrication, 2004.

**[25] SA. Hanseler,** Gels, Pommades, Crèmes et Pates. Bulletin d'information N°11, Mars 1998.

**[26] Ahmed F. Abdel- Magid and Stephane Caron,** Fundamentals of early clinical drug development. 2006.

**[27] Elias Fattal.** Formes galéniques pour l'administration cutanée et percutanée. UMR-CNRS 8612, Laboratoire de Pharmacie Galénique. Site : www. Fattal.fr.

**[28] B.Cabane, S. Hemon,** Liquides: Solutions, Dispersions, Emulsions, Gels. Collection,Echelle. 2004.

**[29] Najla Ben Ameur,** Synthèse et Caractérisation des Hydrogels Obtenus par réticulation de la polyéthylèneimine linéaire. Université de Fribourg, Département de Chimie.2004.

**[30] S.B. Ross-Murphy**, Formation, structure and properties of physical networks, In: Step to,R.F.ed. Polymer networks: principles of their formation, structure and properties, Blackie Academic and professional, London, 1998, pp: 289-315.

**[31] J. Bastide, F. Boué, M. Buzier,** Swelling and deswelling of polymer networks investigated by different types of SANS experiments :comments about the structure, Baumagartner, A. Picot, C.E;eds; Molecular basis of polymer networks, Proc. Phys. 42 (1989) 48-64.

**[32] C. Chaudemanche,** Les polysaccharides une alternative pour le développement d'une nouvelle gélule végétale, Thèse de doctorat de l'école des Mines de Paris, Spécialité Sciences et Génie des Matériaux, 2007.

**[33] S.Vervoort,** Comportement d'hydrogels gonflés de solutions de polymères sous action mécanique, Thèse de doctorat, Science et génie des matériaux, Ecole des Mines de Paris, 19 Mai 2006.

**[34] F. Simonet, C. Garnier, J.L. Doublier,** Partition of proteins in the aqueous guar / dextran two- phase system. Food hydrocolloids, 14 (2000) 591-600.

**[35] T. Higuchi,** Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions, jounal of pharmaceutical Sciences 50 (1961) 874 – 875.

**[36] T. Higuchi,** Mechanisms of sustained action mediation: Theorical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrice, journal of pharmaceutical Sciences 52 (1984) 1145 – 1149.

**[37] S.J. Desai, A.P. Simoneli,** Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrice, journal of pharmaceutical Sciences 55 (1996) 1224 – 1229.

**[38] N.A. Peppas,** Mathematical modeling of diffusion process in drug delivery polymeric systems, Controlled drug bioavailability, edition John Wiley et Sons, New york, Volume 1. (1984) 203– 237.

**[39] D.Y. Arifin, L.Y. Lee, C.H. Wang,** Mathematical modeling and simulation of drug release from microsphères: Implications to drug delivery system, Advanced drug delivery reviews 58 (2006) 1274 – 1325.

**[40] P.L. Ritger, N.A. Peppas,** A simple equation for description of solute release: Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs, journal of contrlled release 5 (1987) 23 – 36.

**[41] N.A. Peppas, J.J. Sahlin,** A simple equation for description of solute release: Coupling of diffusion and relaxation, International journal of pharmaceutics, 57 (1989) 169 –172.

**[42] L. Yang, R. Fassihi,** Modulation of Diclofenac release from a totally soluble controlled release drug delivery system, Journal of Controlled Release , 44 (1997) 135-140.

**[43] A .Yamauchi**, Gels Handbook, vol.1, Academic Press, San Diego, (2001), 4-11.

**[44] Dong Wang.** Characterization of thermoreversible pH-sensitive physical gels of chitosan. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de maitrise en sciences appliquées( m.sc.a) (génie chimique), July 1999.

**[45] A. Rudin**, The elements of polymer science and Engineering, Edition Academic Press, 1996.

[**46**] **Gélifiants et épaississants.** Manuel suisse des denrées alimentaires. Élaboré par la sous commission17. Nouvelle édition 1993.

**[47] D. Le Yhuelic,** Plastiques, composites et élastomères dans les industries Agro-alimentaires », Edition CETIM 1996.

**[48] S. Candau, J. Bastide, M. Delsanti,** Structural elastic and dynamic properties of swollen polymer networks, Adv. Polym. Sci. 44 (1982) 27-71.

**[49] L.Brandt,** Cellulose ethers, in "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry". W. Gerhartz, (Ed.)

**[50] Christine Chene,** Les dérivés de la cellulose. Edition, ADRIANOR.2004.

**[51] Jordi Reguant, Marguerite Rinaudo,** Etude bibliographique sur les matériaux issus de la biomasse végétale. CERMAV-CNRS-1/09/98 - 31/05/99.

**[52] D. Klemm, B. Philipp, T. Heinze, U. Heinze, W. Wagenknecht,** Comprehensive Cellulose Chemistry; Volume 2: Functionalization of Cellulose. WILEY-VCH Verlag GmbH, D-69469 Weinheim (Federal Republic of Germany), 1998.

**[53] R. L. Feller, M. Wilt,** Evaluation of Cellulose Ethers for Conservation. The Getty Conservation Institute, 1993.

**[54] J.Rettenmaier & Söhne GmbH+Co.KG** • 73494 Rosenberg. Hydroxy-Propyl-Méthyl-Cellulose. Une nouvelle source pour les éthers de cellulose.

**[55] Emmanuel ROUY,** Formulation d'un gel oxydant à matrice organique applicable à la décontamination nucléaire : Propriétés rhéologiques, acido-basiques et ozonolyse de la matrice. Universite Montpellier II**,** Sciences et Techniques du languedoc. Soutenue le 20 octobre 2003.

**[56] Jacques Bouton,** Les mesures rhéologiques complexes, mais pas insurmontables. Controle de matériaux. Doc.ThermoRhéo, Mesures 736 - JUIN 2001.

**[57] M. Anandha Rao,** Rheology of Fluid and Semisolid Foods Principles and Applications. PhD**,** Department of Food Science and Technology Cornell University Geneva, NewYork. A Chapman & Hall Food Science Book, 1999.

**[58] Nicolas Puech,** Structure et propriétés rhéologiques de réseaux transitoires chargés par des nanoparticules de silic. Universite Montpellier II**,** Sciences et Techniques du languedoc. le 25 Novembre 2008.

**[59] L. Xinyin,** Drug delivery systems based on polymer blends: synthesis, characterization and application, A thesis, Drexel University, 2003.

**[60] J. GOUPY**, Introduction aux plans d'expériences, seconde édition, Dunod, 2001.

**[61] Jacques Demonsant**, Comprendre et mener des plans d'expériences - AFNOR - 1996.

**[62] J. GOUPY**, Plans d'expériences, Techniques de l'ingénieur - PE230.

**[63] A. Lehir,** Pharmacie Galénique : Bonne pratique de fabrication des médicaments, 8ème édition, Masson, Paris, 2001.

**[64] M. Grassi, R. Lapasin, El kissi Nadia,** Drug release and viscoélasticity of gel matrices. Les Cahiers de rhéologie (Paris) A. 2000, vol. 17, n° 1, pp. 99-112.

**[65] E. Doelker,** Cinétique et mécanisme de la libération contrôlée à partir des sysrèmes polymériques dans les formes pharmaceutiques nouvelles : aspect technologique, biopharmaceutique et médicale, Technique et documentation, Lavoisier, Paris, (1985) 65-174.

**[66] United State Pharmacopeia (USP),** 25ème Edition, 2002.

**[67] Le Vidale expert,** 2009.

**[68] Sarfaraz K.Niazi,** Handbook of Pharmaceutical Manufacturing formulations semi-solide products.

**[69] Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Sian C Owen,** Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5eme edition, 2006.

**[70] S.Baumgartner , J.Kristl , N.A.Peppas,** Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and at equilibrium.University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy, Slovenia.

# Annexe

**Tableau A :** la formule qualitative de la spécialité de référence

| Excipients | Quantité (g/100g) | Rôle |
|---|---|---|
| Ibuprofène | 5.0 | Principe actif |
| hydroxyde de sodium | 1.2 | Pour la neutralisation et la dissolution du PA |
| alcool isopropylique | 2.5 | Désinfectant |
| alcool benzylique | 1.0 | Conservateur antimicrobien |
| Hydroxyéthylcellulose | 5.3 | Gélifiant |
| eau purifiée. | 80 | |

**Caractèristiques physico-chimiques des différents composants du gel d'ibuprofène**

- **Eau déminéralisée :**
  - ✓ Point de fusion : **0°c**
  - ✓ Point d'ébullition : **100°c**
  - ✓ Masse volumique : **1g/cm$^3$**
  - ✓ Point critique : **374.15°c**
  - ✓ Indice de réfraction **: 1.33**
  - ✓ Masse molaire **: 18g /mole**
- **Hydroxyde de sodium :**
  - ✓ Point de fusion : **318°c**
  - ✓ Point d'ébullition : **1390°c**
  - ✓ Masse volumique : **2.1g/cm$^3$**
  - ✓ Masse molaire : **39.99g/mole**
  - ✓ Pka : base forte
  - ✓ Solubilité : **soluble** dans l'eau **à 20°c**

❖ **Alcool Benzylique :**

- ✓ Point de fusion : **-15,2°c**
- ✓ Point de congélation :**-15°c**
- ✓ Point d'éclair : **100 ,6°c**
- ✓ Point d'ébullition : **204,7°c**
- ✓ Température d'auto-inflammation :**436,5°c**
- ✓ Solubilité : eau, chloroforme, éthanol, éther.
- ✓ Densité de vapeur : **3,72**
- ✓ Pression de vapeur **:** 13,3 Pa (0,1mmHg) en 3O°c /1,769KPa (13,3 mm Hg) en100°c.
- ✓ Viscosité (dynamique) : 6 mPa (6Cp) en 20°c
- ✓ Application dans les formulations pharmaceutiques : entre 2 à 10 % v/v selon la forme.

❖**Alcool isopropylique :**

- ✓ Point de fusion **:-88,5°c**
- ✓ Point de congélation **:-89,5°c**
- ✓ Point d'ébullition **: 82,4°c**
- ✓ Température d'auto-inflammation **:425°c**
- ✓ Solubilité : **miscible** avec benzène, chloroforme, éthanol, éther, glycérine et l'eau, **soluble** dans l'acétone, **insoluble** dans les sels.
- ✓ Densité de vapeur : **2,07**
- ✓ Pression de vapeur : 133,3pa (1mmHg) à -26,1°c /4,32KPa (32,4mmHg) à20°c/5,33Kpa (40mmHg) à23, 8°C/13,33Kpa (100mmHg) à39, 5°c.
- ✓ Viscosité (dynamique) : 2 ,43 mPa.S à 20°c
- ✓ Application dans les formulations pharmaceutiques : parfois jusqu'à 70 % v/v de solution aqueuse comme désinfectant à application topique.

❖ **Hydroxyethylcellulose (HEC) :**

- ✓ Acidité / Alcalinité: pH = **5.5-8.5**
- ✓ Température d'auto-inflammation: **420.8 °C**
- ✓ Densité (en vrac): **0.35-0.61 g / cm 3.**
- ✓ Point de fusion: adoucit à **135 - 140.8 C,** se décompose à environ **205.8°C.**
- ✓ L'humidité : HEC est hygroscopique.la quantité de l'eau absorbée dépendant l'humidité initiale et l'humidité relative de l'air entourer.
- ✓ Indice de réfraction **: $n_{d20}$=1.336**
- ✓ Application dans les formulations pharmaceutiques :

  La concentration de l'Hydroxyethylcellulose (HEC) utilisée dans les formulations dépend du solvant, du poids moléculaire et du grade du produit.

❖ **Hydroxypropylcellulose (HPC) :**

- ✓ Acidité / Alcalinité: pH = **5.5-8.0**
- ✓ Température d'auto-inflammation: **360°C**
- ✓ Densité (en vrac): **0.50-0.70 g / cm 3.**
- ✓ Point de fusion: adoucit à **170-180 °C.**
- ✓ L'humidité : HPMC absorbe l'humidité a partir de l'atmosphère, la quantité de l'eau absorbée dépendant de l'humidité initiale et l'humidité relative.
- ✓ Gravité spécifique : **1.26**
- ✓ Application dans les formulations pharmaceutiques :

  La concentration de l'Hydroxypropycellulose (HPC) utilisée dans les formulations se situe entre 2 – 6 % W/W.

❖ **Methylcellulose (MC) :**

- ✓ Acidité / Alcalinité: pH = **5. 5-8.0**
- ✓ Perte à la dessiccation **: 4 5,0% 4 10,0%**
- ✓ Degré de substitution: **1.64-1.92**
- ✓ Température d'auto-inflammation**: -360 8 C**
- ✓ Densité (en vrac): **0,276 g / cm 3**

- ✓ Point de fusion: commence à dorer à **190-200 8 C;** commence à carboniser à **225–230°c.**
- ✓ Indice de réfraction de la solution: $\mathbf{n_{D20}}$ **= 1.336 (2% en solution aqueuse).**
- ✓ Solubilité: pratiquement **insoluble** dans l'acétone, le méthanol, le chloroforme, l'éthanol (95%), l'éther, des solutions salines saturées, le toluène, **Soluble** dans l'acide acétique glacial et dans un mélange des volumes égaux d'éthanol et le chloroforme.
- ✓ Application dans les formulations pharmaceutiques :

  La concentration du méthylcellulose (MC) utilisée dans les formulations se situe entre 1 – 5 % W/W.

❖ **Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) :**

- ✓ Acidité / alcalinité: pH = **5.0-8.5%**
- ✓ Densité (en vrac): **± 0,5 g / cm 3**
- ✓ La tension interfaciale**: 12.5mN / m**
- ✓ Point de fusion: se ramollit à **130 8 C;** signes à **260-275 8 C.**
- ✓ Teneur en eau: hydroxypropylcellulose absorbe l'humidité de l'atmosphère, la quantité d'eau absorbée dépend de la teneur initiale en humidité et la température et l'humidité relative de l'air ambiant.
- ✓ Indice de réfraction**:** $\mathbf{n_{D20}}$ **= 1,3353**
- ✓ Solubilité: **soluble** dans dichlorométhane; l'éthanol, méthanol, propan-2- ol, propylène glycol, et d'eau. Pratiquement **insoluble** dans les hydrocarbures aliphatiques, aromatiques hydrocarbures, le tétrachlorure de carbone; distillats de pétrole; glycérine et d'huiles.
- ✓ Application dans les formulations pharmaceutiques :

  La concentration de l'Hydroxypropyméthylcellulose (HPMC) utilisée dans les formulations se situe entre 2 – 5 % W/W selon le grade du produit.

# Introduction générale

# Partie théorique

# Chapitre I

## Les anti- inflammatoires et l’ibuprofène

# Chapitre II

## Développement des formes semi-solides

# Chapitre III

## Les gels et les polymères gélifiants

# Partie Expérimentale

# Chapitre IV

## Techniques de mesures et planification expérimentale

# Chapitre V

## Résultats et discussion

# Conclusion générale

# Bibliographie

# Annexe