

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE -SALAH BOUBNIDER- CONSTANTINE 3**



**FACULTE DE GENIE DES PROCÉDES**

**DEPARTEMENT DE GENIE PHARMACEUTIQUE**

N° d'ordre :... ..

Série :... ..

**Mémoire de Master**

**Filière : Génie des procédés**

**Spécialité : Génie pharmaceutique**

**FORMULATION ET CARACTERISATION DES  
COMPRIMES CONTENANT DES MICROPARTICULES  
GASTRO-RESISTANTES DE DICLOFENAC SODIQUE**

Dirigé par :

**LAMMARI Narimane**

Maitre de Conférence B

Présenté par :

**LOUKIL Boutheina Ihene**

**NEMER Asma**

Année Universitaire 2021/2022.

Session : juin

## Table des matières

Liste des figures .....	VIII
Liste des tableaux .....	X
Liste des abréviations .....	XI
Introduction & Problématique.....	1
CHAPITRE 1 : MICROENCAPSULATION .....	4
1.1. Introduction.....	5
1.2. Principe de la microencapsulation .....	5
1.3. Intérêts de la microencapsulation.....	6
1.4. Caractéristiques physico-chimiques des microparticules .....	7
1.5. Procédés de la microencapsulation .....	8
1.6. Gélification ionique .....	9
1.6.1. Principe de la gélification ionique .....	9
1.6.2. Avantages de la gélification ionotrope .....	9
1.6.3. Alginate de sodium.....	10
CHAPITRE 2 : PLANS D'EXPERIENCES.....	13
2.1. Introduction.....	13
2.2. Surface de réponse .....	13
2.3. Plan composite centré .....	14
2.3.1. Avantages du plan composite centré .....	15
2.3.2. Inconvénients du plan composite centré.....	15
2.4. Analyse statistique .....	15
2.5. Analyse graphique .....	17
2.5.1. Surface de réponse.....	17
2.5.2. Courbes iso-réponses .....	17
CHAPITRE 3 : COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE .....	19
3.1. Introduction.....	19
3.2. Généralités sur les comprimés .....	19
3.2.1. Définition.....	19
3.2.2. Types des comprimés .....	19
3.2.3. Avantages des comprimés .....	20
3.3. Concept de la libération prolongée .....	21
3.4. Avantages des formes à libération prolongée .....	21
3.5. Mécanismes de la libération prolongée.....	22

3.6.	Systèmes de libération prolongée (Les matrices) .....	22
3.6.1.	Matrices inertes.....	23
3.6.2.	Matrices érodables .....	23
3.6.3.	Matrices hydrophiles .....	24
3.7.	Fabrication des comprimés .....	25
3.7.1.	Mélange de poudre .....	26
3.7.2.	Granulation de la poudre .....	26
3.7.3.	Compression .....	28
3.8.	Tests de contrôle qualité des comprimés .....	29
CHAPITRE 4: MATERIELS ET METHODES .....		32
4.1.	Stratégie du travail .....	32
4.2.	Matériels .....	33
4.3.	Produits .....	34
4.3.1.	Diclofénac sodique .....	34
4.3.2.	Alginate de sodium.....	34
4.3.3.	Chlorure de calcium.....	35
4.3.4.	Lactose.....	36
4.3.5.	Stéarate de magnésium .....	36
4.3.6.	Cellulose microcristalline .....	37
4.4.	Partie 1. Validation de la méthode d'analyse : UV-Visible.....	38
4.4.1.	Critères de performance.....	38
4.5.	Partie 2. Préparation des microparticules chargées en Diclofénac .....	40
4.5.1.	Préparation des microparticules.....	40
4.5.2.	Etude paramétrique de la gélification ionique .....	41
4.5.3.	Optimisation par un plan composite centré .....	42
4.5.4.	Caractérisation des microparticules.....	44
4.6.	Partie 3. Préparation des comprimés contenant les microparticules de Diclofénac	45
4.6.1.	Préparation des comprimés.....	45
4.6.2.	Caractérisation des comprimés .....	45
CHAPITRE 5 : RESULTATS ET DISCUSSION .....		48
5.1.	Introduction.....	48
5.2.	Validation de la méthode d'analyse .....	48
5.2.1.	Vérification de la spécificité.....	48

5.2.2.	Vérification de la linéarité .....	48
5.2.3.	Vérification de la précision.....	49
5.2.4.	Détermination des limites de détection et de quantification.....	50
5.3.	Etude paramétrique de la gélification ionique .....	50
5.3.1.	Effet de la quantité du polymère.....	50
5.3.2.	Effet de la quantité de l'agent réticulant.....	51
5.4.	Optimisation de la gélification ionique par le plan composite centré.....	52
5.4.1.	Analyse statistique des résultats .....	52
5.4.2.	Analyse graphique des résultats .....	54
5.4.3.	Détermination de la formulation optimale.....	55
5.5.	Caractérisation des microparticules .....	55
5.5.1.	Morphologie .....	55
5.5.2.	Etude de libération du diclofénac à partir des microparticules .....	56
5.6.	Caractérisation des comprimés .....	57
5.6.1.	Résultats de l'uniformité de masse.....	57
5.6.2.	Résultats de la friabilité .....	58
5.6.3.	Résultats de la dureté .....	58
5.6.4.	Test de dissolution .....	59
CONCLUSION & PERSPECTIVES .....		61
BIBLIOGRAPHIE .....		64
ANNEXES .....		70
Annexe 01 : TABLE DE STUDENT BILATERAL.....		71
Annexe 02 : TABLE DE FISCHER - SNEDECOR .....		72

## Résumé

L'objectif de notre travail est de formuler et caractériser des comprimés contenant des microparticules à base d'alginate de calcium pour la libération prolongée de diclofénac sodique et ce dans le but d'éviter l'irritation gastrique induite suite à l'administration répétée de ce principe actif.

Le travail a été réparti en quatre grandes étapes. La première a été consacrée à la validation de la méthode d'analyse, la deuxième a porté sur l'étude paramétrique de la gélification ionique, quant à la troisième ; elle a eu comme objectif l'optimisation des microparticules par plan composite centré ainsi que leur caractérisation. Et enfin la quatrième a été consacré à la formulation et le contrôle de qualité des comprimés.

Les résultats obtenus montrent que la méthode d'analyse est validée. Les conditions optimales donnant des particules avec une efficacité d'encapsulation maximale de 97.37% sont 2% pour la quantité d'alginate de sodium et 20% pour CaCl<sub>2</sub>. Le test de dissolution effectué sur les comprimés a montré que le diclofénac sodique se libère uniquement à pH intestinal ce qui nous permet donc de résoudre les problèmes rencontrés suite à l'administration de ce médicament.

**Mots clé :** Diclofénac sodique, comprimés, microparticules, gélification ionique.

## الملخص

الهدف من عملنا هو صياغة وتوصيف أقراص تحتوي على الجسيمات الدقيقة لألجينات الكالسيوم من أجل إطلاق مستدام لديكلوفيناك الصوديوم وذلك لتجنب تهيج المعدة الناجم عن الإعطاء المتكرر لهذا الدواء.

تم تقسيم العمل إلى أربع خطوات رئيسية. تم تخصيص الأول للتحقق من طريقة التحليل، بينما ركز الثاني على الدراسة البارامترية لطريقة التجميد الأيوني، بينما كان الهدف الثالث هو تحسين الجسيمات الدقيقة عن طريق التصميم المركب إضافة إلى توصيفها. وأخيراً تم تخصيص الخطوة الرابعة لصياغة ومراقبة جودة الأقراص.

أظهرت النتائج المتحصل عليها أن الطريقة التحليلية قد تم التحقق منها وأن الظروف المثلى التي تعطي جسيمات ذات كفاءة تغليف قصوى (97.37%) هي 2% لألجينات الصوديوم و20% لـ CaCl<sub>2</sub>. أظهرت نتائج اختبار الذوبان المجرى على الأقراص أن ديكلوفيناك الصوديوم لا يتم إطلاقه إلا عند درجة الحموضة المعوية مما يسمح لنا بحل مشكلة تهيج المعدة التي تحدث بعد تناوله.

**الكلمات المفتاحية :** ديكلوفيناك صوديوم ، أقراص ، جزيئات دقيقة ، التجميد الأيوني.

## Abstract

The objective of our work is to formulate and characterize tablets containing calcium alginate based microparticles for sustained release of diclofenac sodium in order to avoid the gastric irritation induced following the repeated administration of this drug.

The work was divided into four main steps. The first one was devoted to the validation of the analysis method, the second one focused on the parametric study of ionic gelation, while the third one aimed to the optimization of microparticles by centered composite design as well as their characterization. And finally the fourth step was devoted to the formulation and the quality control of the tablets.

The results obtained show that the analytical method is validated. The optimal conditions giving particles with maximum encapsulation efficiency (97.37%) are 2% for sodium alginate and 20% for CaCl<sub>2</sub>. The results of the in vitro dissolution carried on the tablets showed that diclofenac sodium is released only at intestinal pH only which therefore allow to solve the problem of gastric irritation encountered following the administration of this drug.

**Key words:** Diclofenac sodium, tablets, microparticles, ionic gelation.