

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE CONSTANTINE 3

Faculté de médecine

Département de Pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de **Docteur en Pharmacie**

Thème

Formulation d'un gel oral de la lidocaïne à 2%
par les plans d'expérience

Réalisé et présenté par :

- ✓ AISSASSENOU Racha Yasmine
- ✓ LAKROUM Cheima
- ✓ LATRECHE Ikram
- ✓ SAKHRI Halla

Encadré par :

**Dr. BENABDALLAH-KHODJA
Amina**

Membres de jury :

**Dr. BENHAMOUDA Imene
Dr. BERARHI Zineb**

Année universitaire : 2021/2022

Table des matières

Glossaire.....	i
Listes des abréviations et symboles.....	iv
Liste des figures.....	vi
Liste des tableaux.....	ix
Liste des équations.....	x
Liste des annexes.....	xi
Introduction.....	1
Revue de la littérature	
Chapitre I : les gels pharmaceutiques	
I. Généralités.....	3
I.1.1. Définition des gels.....	3
I.1.2. Avantages et inconvénients.....	3
I.1.2.1. Avantages de la forme gel.....	3
I.1.2.2. Inconvénients de la forme gel.....	4
I.1.3. Propriétés d'un gel	4
I.1.4. Mécanismes de la gélification.....	5
I.1.4.1. Gélification physique.....	6
I.1.4.2. Gélification chimique.....	6

A. Le greffage.....	7
B. L'emploi des réticulants chimiques (chemical cross linkers).....	7
C. L'utilisation d'un rayonnement ionisant.....	8
I.1.5. Classification générale.....	8
I.1.5.1. Selon la nature du solvant.....	8
A. Les organogels (les gels oléagineux).....	8
B. Les gels non aqueux.....	9
C. Les hydrogels.....	9
D. Les xerogels.....	10
I.1.5.2. Selon l'aspect physique du gel.....	10
A. Les gels élastiques.....	10
B. Les gels rigides.....	10
I.1.5.3. Selon les propriétés rhéologiques.....	10
A. Les gels plastiques.....	10
B. Les gels pseudoplastiques.....	10
C. Les gels thixotropiques.....	11
I.1.6. Nanogels et progrès technologiques.....	11
I.1.6.1. Définitions et propriétés.....	11
I.1.6.2. Applications.....	11
I.2. La lidocaïne.....	12
I.2.1. Définition.....	12
I.2.2. Structure chimique.....	13

I.2.3. Propriétés physicochimiques.....	13
I.2.4. Formes galéniques et modes d'administration.....	14
I.2.4.1. Formes galéniques disponibles.....	14
I.2.4.2. Modes d'administration.....	14
I.2.5. Propriétés pharmacologiques.....	15
I.2.5.1. Pharmacocinétique de la lidocaïne.....	15
A. Absorption.....	15
B. Distribution.....	15
C. Métabolisme.....	16
C. Excrétion	16
D. Facteurs modifiants (adjuvants).....	16
I.2.5.2. Pharmacodynamique et mécanisme d'action de la lidocaïne.....	17
I.2.6. Relation structure activité	17
I.2.7. Indications.....	18
I.2.8. Autres effets pharmacologiques de la lidocaïne	18
I.2.9. Effets indésirables.....	19
I.2.10. Contre indications.....	20

Chapitre II : Formulation des gels pharmaceutiques

II.1. Composition des gels.....	21
II.1.1. Les solvants.....	21

II.1.2. Les agents gélifiants.....	21
II.1.2.1. La gomme adragante.....	22
II.1.2.2. Le mucilage de fenugrec.....	22
II.1.2.3. Les dérivés de la cellulose.....	22
II.1.2.4. Le carbopol.....	23
II.1.2.5. Les macrogols.....	23
II.1.2.6. Les gélifiants pour oléogels.....	23
II.1.3. Les plastifiants.....	24
II.1.4. Les humectants.....	24
II.1.5. Les tampons.....	24
II.1.6. Les agents antimicrobiens/les conservateurs.....	24
II.1.7. Les antioxydants.....	25
II.1.8. Les édulcorants.....	25
II.1.9. Les arômes	26
II.1.10. Les colorants.....	26
II.2. Variables de la formulation des gels.....	26
II.2.1. Le temps de mélange.....	27
II.2.2. La température.....	27
II.2.3. La concentration de polymère hydrophile (agent gélifiant).....	27
II.2.4. Le poids moléculaire du polymère.....	28
II.2.5. La nature du solvant.....	28
II.2.6. Le pH du solvant.....	28

II.2.7. La résistance ionique du solvant.....	28
II.2.8. La gélification ionique.....	29
II.3. Formulation proprement dite des gels.....	29
II.4. QbD et plans d'expérience.....	30
II.4.1. Concept de la QbD.....	30
II.4.2. Intérêt de la QbD dans l'industrie pharmaceutique.....	30
II.4.3. Méthodes et outils de la QbD.....	31
II.4.3.1. L'évaluation des risques (RA)	31
II.4.3.2. La conception statistique des expériences DoE	31
II.4.4. Principes des plans d'expériences.....	31
II.4.4.1. La réplication.....	32
II.4.4.2. La randomisation.....	32
II.4.4.3. Le contrôle des erreurs.....	32
II.4.5. Considérations générales relatives à l'exécution du DoE.....	33
II.4.6. Sélection des types des plans expérimentaux.....	35
II.4.6.1. Les plans criblage /screening.....	35
II.4.6.2. Les plans des surfaces des réponses.....	35
A. Le plan factoriel complet.....	35
B. Le plan composite centré.....	36
C. Le plan de Box Behnken.....	36
D. Le plan d'expérience optimisé.....	36
E. Le plan de mélange.....	36

II.4.7. Applications du DoE dans le développement de produits pharmaceutique.....	37
---	----

Chapitre III : préparation et contrôle des gels pharmaceutiques

III.1. Préparation des gels

III.1.1. Variables technologiques.....	38
III.1.1.1. L'ordre de mélange.....	38
III.1.1.2. Le milieu gélifiant.....	38
III.1.1.3. Les conditions de traitement et durée de gonflement.....	39
III.1.1.4. L'élimination de l'air emprisonné.....	39
III.1.1.5. La purification de l'hydrogel.....	40
III.1.2. Matériels et équipements utilisés	40
III.1.2.1. Equipements pour mélanges.....	40
III.1.2.2. Equipements pour réduction de taille	41
III.1.2.3. Equipements pour le transfert des systèmes semi-solides.....	41
III.2. Conditionnement et conservation.....	43
III.3. Caractéristiques des gels.....	43
III.3.1. Le gonflement.....	43
III.3.2. La synérèse.....	43
III.3.3. Le vieillissement.....	43

III.3.4. La rhéologie.....	44
III.3.5. La structure.....	44
III.4. Contrôle et évaluation des gels	45
III.4.1. Contrôle des caractères organoleptiques.....	45
III.4.2. Contrôle de consistance.....	45
III.4.3. Etude rhéologique.....	46
III.4.4. Mesure du pH.....	46
III.4.5. Etudes in vivo.....	46
III.4.6. Test de diffusion in vitro.....	47
III.4.7. Dosage de principe actif.....	47
III.4.8. Etude de propreté microbiologique.....	47
III.4.9. Etudes de stabilité.....	48
III.4.10. Etude de palatabilité.....	48

Partie expérimentale

I.A propos de cette étude.....	50
I.1 Période et lieu de l'étude.....	50
I.2 Objectif de l'étude	50
I.3 Déroulement de l'étude	50
II. Matériels et matières premières.....	50
II.1. Matériels de laboratoire.....	50
II.2. Matières premières.....	52

III. Méthodes.....	52
III.1. Caractérisation du princeps.....	52
III.1.1. Caractères organoleptiques.....	52
III.1.2. Mesure du pH.....	52
III.1.3. Etude rhéologique.....	53
III.1.4. Composition qualitative du gel princeps.....	54
III.2. Méthodologie des plans d'expérience	56
III.2.1. Choix du plan d'expérience.....	56
III.2.2. Choix des facteurs	57
III.2.3. Choix des réponses	59
III.2.4. Evaluation du modèle suggéré.....	60
III.2.5. Essais programmés.....	61
III.3. Préparation des formules	62
III.3.1. Méthode de préparation.....	62
III.3.2. Résultats.....	65
III.3.3. Analyse de chaque réponse par ANOVA.....	68
III.3.3.1. La viscosité.....	68
III.3.3.2. Le pH.....	75
III.3.3.3. L'apparence.....	81
III.4. Optimisation de la formule	87
III.4.1. Définition des intervalles de variations (minimum et maximum) dans les objectifs pour chaque réponse.....	87

III.4.2. Solutions suggérées.....	89
III.4.3. Détermination de coefficient de désirabilité et du meilleur compromis.....	90
III.4.4. Essais de confirmation.....	91
III.5. Incorporation du principe actif dans la formule optimisée	92
III.5.1. Composition des formules optimisée.....	92
III.5.2. Méthode de préparation	93
III.5.3. Contrôle du produit fini.....	94
III.5.3.1 Méthodes.....	94
A. Aspect.....	94
B. Mesure du pH.....	94
C. Etudes rhéologiques.....	94
D. Analyse microbiologique.....	94
E. Etude de stabilité.....	96
III.5.3.2 Résultats et discussion.....	97
A. Aspect.....	97
B. Mesure du pH.....	98
C. Etudes rhéologiques.....	99
D. Analyse microbiologique.....	100
E. Etude de stabilité.....	103
III.6. Etude de palatabilité.....	105
III.6.1. Méthodes.....	105
III.6.2. Résultats.....	106
III.6.1.1. Formules dépourvues d'aromes.....	106

III.6.1.2. Formules contenant des aromes.....	109
III.6.3. Discussion.....	117
Conclusion	118
Références bibliographiques.....	120
Annexe.....	126
Résumé.....	127
Abstract	128
ملخص	129

Résumé

La lidocaïne est un anesthésique local commercialisé sous différentes formes galéniques, dont les gels pharmaceutiques.

L'objectif de notre travail est de formuler un hydrogel oral de lidocaïne à 2% en utilisant la méthode des plans d'expériences, afin de trouver les variables du processus et ceux de la formulation convenables qui assurent la qualité et la stabilité de notre produit. Ce dernier sera évalué par une étude physico-chimique, une étude rhéologique, une analyse microbiologique, une étude de palatabilité et enfin une étude de stabilité.

Grace à la méthodologie de surface des réponses I-optimal appliquée sur des formules renfermant le solvant et les agents gélifiants disponibles, tous les paramètres de la formulation ont été identifiés simultanément, à savoir un taux de 3,2% de CMC, tout en utilisant l'agitateur à hélice à une vitesse constante de 1200 tr/min durant 5min.

Après introduction du principe actif, les résultats des différentes évaluations ont révélé une absence de toute sorte de contamination avec la plus faible concentration des parabènes employés et une meilleure acceptabilité avec 5% d'édulcorant associé à l'arôme de framboise.

Mots clés : Hydrogel, Lidocaïne, surface des réponses, I-optimal, formulation, études rhéologiques, étude de palatabilité, étude de stabilité, CMC, gel.

Abstract

Lidocaïne is a local anesthetic commercialized under different pharmaceutical dosage forms, one of which the pharmaceutical gels.

The objective of our work is to formulate an oral Lidocaïne hydrogel at 2% using the method of the experimental designs, in order to find the appropriate process variables and those of the formulation that ensure the stability of our product. The latter will be evaluated by a physico-chemical study, a rheological study, a microbiological analysis, a palatability study and finally a stability study.

The response surface I-optimal methodology applied to formulas containing the solvent and the available gelling agents, all formulation parameters were identified simultaneously, namely the quantity of the CMC as 3,2% , while using the propeller stirrer at a constant speed of 1200 rpm for 5min.

After the introduction of the active ingredient, the results of the various evaluation tests revealed an absence of any kind of contamination with the lowest concentration of the parabens used and a better acceptability with 5% sweetener associated with the raspberry aroma.

Key words: Hydrogel, Lidocaïne, response surface methodology I-optimal, formulation, rheological studies, palatability studies, stability studies, CMC, gel.

ملخص

يعتبر اليدوكابين من المخدرات الموضعية التي تسوق في شكل عدة تركيبات صيدلانية.

الهدف من عملنا هو انجاز تركيبية صيدلانية تتمثل في هيدروجيل ليدوكابين بنسبة 2% الذي يؤخذ عن طريق الفم باستخدام تقنية التصميمات التجريبية، والتي تمكننا من العثور على متغيرات عملية التصنيع المناسبة بالإضافة إلى المتغيرات الخاصة بالتركيبية التي تضمن الحصول على تركيبية مستقرة وذات نوعية جيدة. تم تقييم جودة منتجنا من خلال دراسة فيزيائية كيميائية، دراسة ريولوجية، تحليل ميكروبيولوجي، دراسة استساغة، وأخيراً دراسة استقرار تركيبتنا الصيدلانية المنجزة.

تم عملنا عن طريق استخدام تقنية سطح الاستجابة حيث طبقت على تركيبات تتكون من العامل المثخن المتوفر والمذيب. كل العوامل المرتبطة بالتركيبية تم ضبطها في نفس الوقت اعتباراً من العامل المثخن الأمثل لتركيبتنا هو كربوكسي ميثيل السليلوز بتركيز 3,2% وأن محرك المروحة المستخدم بسرعة 1200 دورة/دقيقة لمدة 5 دقائق هو الأنسب للحصول على الهيدروجيل الأمثل.

بعد إضافة العنصر الفعالة أظهرت نتائج اختبارات الجودة خلو التركيبات من أي ملوثات حتى عند أقل كميات البرابين المستخدمة. كما أن التركيبية لاقت استحسان عند استخدام 5% من المحليات بالإضافة الى نكهة التوت البري.

هيدروجيل. ليدوكابين. تقنية سطح الاستجابة. عمل تركيبية صيدلانية. دراسة لزوجة. دراسة استقرار. دراسة الكلمات المفتاحية: استساغة. و كربوكسي ميثيل السليلوز. هلام.