

Résumé

Au cours de ce travail, nous nous sommes fixés pour objectif de concevoir des microgranules enrobés à libération prolongée, par l'utilisation de deux techniques, l'extrusion sphéronisation et la fluidisation.

Dans la première partie de cette étude, nous avons mis au point la formulation des microgranules par extrusion sphéronisation à libération prolongée à l'aide de l'utilisation d'excipients aux propriétés pharmaco techniques adéquates. L'étude paramétrique, nous a permis de comprendre l'influence des facteurs importants (volume du liquide de mouillage, concentration de la solution liante, pourcentage et grade de la matrice hydrophile (HPMC) et vitesse de sphéronisation).

L'utilisation du procédé d'extrusion sphéronisation a permis la fabrication de microgranules nues contenant 40% de citrulline ayant une forme sphérique ($\phi_s > 0,80$). Ces microgranules ont de bonnes propriétés pharmaco techniques (friabilité, écoulement,...) pour des futures utilisations.

Ce système a montré son efficacité sur la libération prolongée de la citrulline par la réalisation de:

- Essai de dissolution in vitro (étude bio pharmaceutique dans l'eau (pH=7));
- Etude in vivo.

Dans la deuxième partie de ce travail de thèse, une conception de microgranules enrobés à libération prolongée a été réalisée, par l'utilisation de la technique de fluidisation. Ces microgranules sont fabriqués par granulation humide et enrobage en lit fluidisé, avant d'être comprimé par compression directe. Il est important d'obtenir une forme robuste présentant de bonnes propriétés pharmaco-techniques et de dissolution.

L'étude de la pulvérisation des solutions liantes et d'enrobage a été réalisée, elle a porté sur la caractérisation du jet de pulvérisation (taille et forme) afin de fixer les domaines de variations des paramètres de pulvérisation à étudier (débit et viscosité du liquide, pression relative de l'air, hauteur et position de la buse de pulvérisation).

Une mise en œuvre de la granulation humide et de l'enrobage a été réalisée en lit d'air fluidisé et l'influence de la concentration de la solution liante, la solution d'enrobage et de la matrice hydrophile sur les cinétiques de croissances ont été mises en évidence ainsi qu'une caractérisation physico chimique et rhéologique de la qualité des agglomérats.

Par ailleurs, une étude destinée à la compréhension phénoménologique du comportement de la matrice hydrophile vis-à-vis du principe actif dans les milieux simulant le milieu gastrique (HCl 0,1 N pH=1,2) et le milieu intestinale (tampon phosphate pH = 6,8) a été entreprise.

Afin de prouver le caractère gastrorésistant et libération prolongée du comprimé obtenu, la cinétique de libération du diclofenac à partir des comprimés à base de microgranules polymériques et enrobés a été réalisée dans deux milieux de dissolution, acide HCl 0,1 N et tampon phosphate pH 6,8. Ces données ont été simulées par des modèles semi empiriques issus de la bibliographie.