

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITÉ DE SAAD DAHLEB BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire de fin d'étude en vue d'obtention du diplôme de Master

Option : Pharmacie Industrielle

THEME

**Formulation des microcapsules à libération
prolongée de la metformine**

Encadré par :

Promotrice : Pr ZermaneFaiza

Co-promotrice: Mourachdi Youssira

Réalisé par :

Chenini Mustapha

Hadj Mohamed Mohamed

Année universitaire 2022/2023

REMERCIEMENTS

Au terme de ce modeste travail, nous remercions en premier lieu Allah de nous avoir donné la force et le courage de le mener à terme.

En second lieu nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements les plus sincères à nos Chers parents qui ont contribué par leurs aides, encouragements, conseils, disponibilité, patience et surtout leur confiance et sacrifices tout le long du chemin.

Nous tenons à exprimer nos vifs reconnaissances et remerciements à notre chère promotrice professeur ZERMANE, d'avoir accepté de nous encadrer dans notre projet de fin d'études ainsi que pour son soutien, ses encouragements et ses remarques pertinentes qui ont enrichi notre savoir.

Nous remercions notre Co-promotrice la doctorante Mourachedi Youssaira durant cette période, pour sa participation essentielle, pour son soutien et son encouragement.

A tous les membres de jury ; Pour l'honneur que vous nous faites de siéger dans notre jury, Nos remerciements s'adressent aussi à notre responsable de master, professeur HADJ ZIANE.

Nous tenons à adresser nos reconnaissances également aux enseignants du département de génie des procédés et aux ingénieurs de laboratoire et travailleurs, ainsi qu'aux doctorantes du laboratoire de génie chimique

Nos vifs remerciements vont à tous ceux et celles qui ont participé et aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, chacun par son nom.

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tout ceux qui me
sont chers ;

Mon très cher père pour tous ce qu'il a fait pour moi durant
toutes les années d'étude, pour ses encouragements et ses
orientations.

Ma très chère mère pour son sacrifice, son aide, ses conseils et
sa patience.

A ma chère sœur, A mon cher frère,

Je vous remercie d'avoir été toujours à mes côtés Je vous aime
très fort,

A **Mohamed** mon binôme et mon ami pendant le cursus
universitaire,

A tous mes amis et A toute ma famille,

A mes collègues de la promotion pharmacie industrielle,

Merci à vous tous

MUSTAPHA

Dédicace

Je dédie modeste travail à

A mon très cher **père** pour tous ce qu'il a fait pour moi durant toutes les années d'étude pour ses encouragements et ses orientations.

A ma très chère **mère** pour son sacrifice, son aide, ses conseils et sa patience.

A mon très cher frère **Younes**.

A mon binôme **Mustapha** ainsi que sa famille. .

A toutes mes copines, mes camarades, mes cousines, mes tantes, mes amis sans exception.

A ma famille et toutes les personnes que j'aime.

A tous mes collègues de la promotion 2022/2023 pharmacie industrielle.

MOHAMED

ملخص:

الهدف من هذا العمل هو الحصول على صيغة مثالية لحبة ممتدة المفعول قائمة على الميتفورمين. يجب اختيار الصيغة التي تعطي أفضل إطلاق مستدام من عدة تركيبات. وذلك من خلال تحسين معايير الاختبارات الدوائية والصيدلانية الحيوية

أجريت دراسات الإطلاق في المختبر في الوسائط المحفزة (المعدة عند درجة الحموضة = 1.2، ودرجة الحموضة = 4 والأمعاء عند درجة الحموضة = 6.8) للإطلاق الخاضع للرقابة. أظهر ملف تحرير الميتفورمين من نظام مصفوفة الخرز إطلاقاً مطولاً في الوسط المعوي المحاكي والفوري في كل من وسائط المعدة.

الكلمات المفتاحية: هيدروكلوريد الميتفورمين، البوليمر الحيوي، ألجينات الصوديوم، إطالة ممتدة

Résumé :

Le but de ce travail est d'obtenir une formule optimale d'une bille à libération prolongée à base de metformine. La formule donnant la meilleure libération prolongée devra être choisie parmi plusieurs formulations. Et cela en optimisant les paramètres des essais pharmaco techniques et biopharmaceutiques

Des études de libération in vitro ont été réalisées dans les milieux stimulés (gastrique à pH=1.2, pH=4 et intestinal à pH=6,8) pour une libération contrôlée. Le profil de libération de la metformine à partir du système matriciel des billes a montré une libération prolongée dans le milieu intestinal simulé et immédiat dans les deux milieux gastriques.

Mots clés : chlorhydrate de metformine, biopolymère, alginate de sodium, libération prolongée.

Abstract:

The aim of this work is to obtain an optimal formulation of a metformin-based sustained-release bead. The formula giving the best sustained release will have to be chosen from several formulations. This will be achieved by optimizing the parameters of pharmacy technical and biopharmaceutical assays.

In vitro release studies have been carried out in stimulated media (gastric pH=1.2, pH=4 and intestinal pH=6.8) for controlled release. The release profile of metformin from the bead matrix system showed prolonged release in the simulated intestinal medium and immediate release in both gastric media.

Key words: metformin hydrochloride, biopolymer, sodium alginate, extended release.

Liste des abréviations

PA : Principe Actif

Exp : Excipients

pH : potentiel Hydrogène

HPMC 4 : Hydroxypropylméthylcellulose 4000.

UV-Vis : La spectroscopie Ultraviolet-Visible.

FTIR : La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.

Abs : absorbances

LP : libération prolongée.

TH : Taux d'humidité

exp : expérimentale

J : Jour

h : heure

mn : minute

mm : millimètre.

g : gramme

Listes des figures

Figure 1.1 : Les profils de libération d'un principe actif.....	4
Figure 1.2 : Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération Contrôlée.....	9
Figure 1.3 : Classification des bio polymères	10
Figure 1.4 : Représentation schématique des différents systèmes de microparticules.....	13
Figure 1.5 : Représentation schématique des différentes formes de nanoparticules.....	14
Figure 1.6 : La structure chimique de metformine.....	17
Figure 1.7 : mécanisme d'action hépatique de la metformine.....	19
Figure 2.1 : L'aspect de la metformine utilisée comme matière première.....	21
Figure 2.2 : Matrice d'expérience pour la formulation.....	27
Figure 2.3 : Préparation des billes.....	30
Figure 2.4 : Les billes obtenues après rinçage avec l'eau distillée.....	31
Figure 2.5 : Billes avant séchage.....	32
Figure 2.6 : Billes après séchage.....	32
Figure 2.7 : la dissolution des billes dans le tampon 6.8.....	35
Figure 3.1 : Le spectre IR de la metformine.....	36
Figure 3.2 : Spectre UV de la metformine.....	37
Figure 3.3 : Aspect macroscopique des billes	39
Figure 3.4 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le tampon PH 1.2.....	43
Figure 3.5 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le tampon PH4.....	44
Figure 3.6 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le tampon PH 6.8.....	45
Figure 3.7 : Profil de libération en fonction du temps essai 1.....	45
Figure 3.8 : Profil de libération en fonction du temps [essai 2].....	47
Figure 3.9 : Profil de libération en fonction du temps [essai 3].....	47
Figure 3.10 : Profil de libération en fonction du temps [essai 4].....	48
Figure 3.11 : Profil de libération en fonction du temps [essai 5].....	48
Figure 3.12 : Profil de libération en fonction du temps [essai 6,8,15]	48
Figure 3.13 : Profil de libération en fonction du temps [essai 7].....	49

Figure 3.14 : Profil de libération en fonction du temps [essai 9].....	49
Figure 3.15 : Profil de libération en fonction du temps [essai 10].....	49
Figure 3.16 : Profil de libération en fonction du temps [essai 11].....	50
Figure 3.17 : Profil de libération en fonction du temps [essai 12].....	50
Figure 3.18 : Profil de libération en fonction du temps [essai 13].....	50
Figure 3.19 : Profil de libération en fonction du temps [essai 14].....	51
Figure 3.20 : Profil de libération en fonction du temps [essai 16].....	51
Figure 3.21 : Profil de libération en fonction du temps [essai 17].....	52
Figure 3.22 : Profil de libération en fonction du temps [essai 18].....	52

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Applications de la micro-encapsulation dans de nombreux domaines Industriels.....	15
Tableau 2.1 : Les caractéristiques physico-chimiques de la metformine.....	20
Tableau 2.2 : Caractérisation des excipients.....	23
Tableau 2.3 : Les équipements de préparation utilisés.....	24
Tableau 2.4 : Les équipements de contrôle utilisé.....	25
Tableau 3.1 : les valeurs de diamètre moyen et le nombre des billes.....	41
Tableau 3.2 : Taux de gonflement et d'humidité des essais.....	42
Tableau 3.3 : Pourcentage de rendement.....	43
Tableau 3.4 : Profil de libération en fonction du temps [essai 1].....	46
Tableau 3.5 : Profil de libération en fonction du temps [essai 2].....	47
Tableau 3.6 : Profil de libération en fonction du temps [essai 3].....	47
Tableau 3.7 : Profil de libération en fonction du temps [essai 4].....	48
Tableau 3.8 : Profil de libération en fonction du temps [essai 5].....	48
Tableau 3.9 : Profil de libération en fonction du temps [essai 6,8,15]	48
Tableau 3.10 : Profil de libération en fonction du temps [essai7]	49
Tableau 3.11 : Profil de libération en fonction du temps [essai 9].....	49
Tableau 3.12 : Profil de libération en fonction du temps [essai 10].....	49
Tableau 3.13 : Profil de libération en fonction du temps [essai 11].....	50
Tableau 3.14 : Profil de libération en fonction du temps [essai 12].....	50
Tableau 3.15 : Profil de libération en fonction du temps [essai 13].....	50
Tableau 3.16 : Profil de libération en fonction du temps [essai 14].....	51
Tableau 3.17 : Profil de libération en fonction du temps [essai 16].....	51
Tableau 3.18 : Profil de libération en fonction du temps [essai 17].....	51
Tableau 3.19 : Profil de libération en fonction du temps [essai 18].....	52

Tableau 3.20: Profil de libération en fonction du temps [essai 18].....52

INTRODUCTION
GENERALE

CHAPITRE 1 :

Partie théorique

CHAPITRE 2 :

Matériels et méthodes

CHAPITRE 3 :
Résultats et discussion

Partie N°01

Recherche bibliographique

Partie N°02

Partie expérimentale

Conclusion générale

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DEDICACES

RESUME

TABLE DES MATIERE

LISTES DES FIGURES

LISTES DES TABLEAUX

LISTES DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE :..... 1

Partie N°01 Recherche bibliographique

Chapitre 1. Partie théorique 3

1.1	Généralités sur les formes à libération prolongée :.....	3
1.1.1	Historique :	3
1.1.2	Définition d'un système à libération prolongée :.....	3
1.1.3	Les avantages et les inconvénients des formes à libération prolongée :.....	4
1.1.4	Les facteurs influençant la libération du principe actif :	5
1.1.5	Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée :	5
1.1.6	Les facteurs biologiques et physiopathologiques :	6
1.1.7	Le Système matricielle :	8
1.2	Notions de base sur les biopolymères :.....	9
1.2.1	Définition des biopolymères	9
1.2.2	Classification des biopolymères :	10
1.2.3	Les biopolymères dans les systèmes à libération :	11
1.2.4	Conditions d'utilisations des polymères à libération prolongée :.....	11
1.3	Aperçu sur l'encapsulation :.....	11
1.3.1	Définition :	13
1.3.2	Historique :	13
1.3.3	Objectifs de l'encapsulation d'un principe actif :	13
1.3.4	Différent type d'encapsulation :	14

1.3.5 Mécanismes de libération du principe actif à partir des microparticules :	15
1.3.6 Les applications de l'encapsulation :	16
1.3.7 Généralités sur la metformine :	18

Partie N°02 Partie expérimentale

Chapitre 2 : Matériels et méthodes	20
2.1 Introduction :	20
2.2 Matières premières de la formulation :	20
2.2.1 Présentation du Principe actif (Le chlorhydrate de metformine) :	20
2.2.2 Présentation des excipients :	21
2.3 Matériels et équipements utilisées :	24
2.3.1 Équipement de préparation :	24
2.3.2 Équipement de contrôle :	25
2.4 Caractérisation de matière première (metformine) :	26
2.4.1 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :	26
2.4.2 La spectroscopie UV-Visible :	26
2.5 Formulation :	27
2.5.1 Matrice du plan d'expérience :	27
2.5.2 Protocole de formulation des billes gélifiées :	28
2.6 Séchage des billes :	30
2.7 Caractérisation des billes gélifiées	31
2.7.1 Aspect macroscopique	31
2.7.2 Nombre de particules pour chaque formulation	31
2.7.3 Taille des particules	31
2.7.4 Rendement d'encapsulation	31
2.7.5 Indice de gonflement :	32
2.7.6 Taux d'humidité :	32
2.7.7 Efficacité de piégeage de médicament :	32
2.7.8 Test de dissolution :	33
Chapitre 3 : Résultats et discussions	36
3.1 Introduction :	36
3.2 Caractérisation de la matière première :	36
3.2.1 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	36
3.2.2 La spectroscopie UV-Visible :	37
3.3 Caractérisation des billes :	37

3.3.1	Aspect macroscopique :	37
3.3.2	Taux de gonflement et d'humidité :	40
3.3.3	Rendement d'encapsulation	41
3.3.4	Test de dissolution :	43
Conclusion générale :		Erreur ! Signet non défini.

INTRODUCTION GENERALE :

L'industrie pharmaceutique, qui s'intègre dans l'industrie chimique, est un secteur stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments et d'autres produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine ou vétérinaire.

On entend par médicament toute substance ou composition présentée des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [1].

Un médicament est le résultat de nombreuses années de recherche, en passant par les essais sur les animaux puis l'homme, le processus qui permet de parvenir à la commercialisation d'un nouveau traitement est long et difficile. Il existe sous formes de suspensions buvables, suppositoires, comprimés, sachets ou des gélules. Ils servent généralement à soulager les douleurs.

La production des médicaments est soumise à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité. Pour maîtriser cette qualité, l'industrie pharmaceutique se doit d'avoir un système d'assurance qualité performant qui permet de garantir l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Ces médicaments sont préparés à base d'un principe actif et des excipients. Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration. L'intensité et la vitesse de libération sont les

facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption. La modification de la libération peut résulter des caractéristiques voulues (excipients, processus de fabrication...) [2].

En médecine humaine, la recherche sur les systèmes à libération prolongée a commencé par curiosité vers la fin des années 60, pour devenir aujourd'hui un domaine majeur et véritable industrie [2].

Les formes à libération prolongée libèrent une quantité initiale du principe actif qui permet d'atteindre la zone d'efficacité thérapeutique, puis la libération continue à une vitesse telle qu'elle compense l'élimination du principe actif. Le développement d'une formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier au problème des principes actifs à faibles temps de demi-vie [3].

L'objectif de notre travail est donc d'optimiser la formulation des billes à libération prolongée à base de Metformine en réalisant une série de contrôles technologique et biopharmaceutiques.

Afin d'organiser notre mémoire nous l'avons structuré en deux parties :

La première consiste en une recherche bibliographique, dans laquelle nous rapportons d'abord quelques informations sur la libération prolongée ; ensuite nous faisons le point sur l'encapsulation, et enfin des généralités sur la Metformine.

La deuxième partie concerne l'étude expérimentale, qui est organisée en deux chapitres :

Le premier regroupe le matériel et les méthodes utilisés à savoir la présentation du principe actif (Chlorhydrate de metformine) et les excipients utilisés ainsi que les différents protocoles expérimentaux et les différents matériaux utilisés lors de ce travail. Le deuxième chapitre regroupe les différents résultats expérimentaux, ainsi que leurs interprétations.

Enfin une conclusion générale et des perspectives achèveront l'étude.

Chapitre 1. Partie théorique

1.1 Généralités sur les formes à libération prolongée :

1.1.1 Historique :

Dans son sens le plus général, le concept de libération soutenue ou contrôlée de principes actifs existe depuis des décennies. Les premières applications commerciales de cette technologie dans le domaine pharmaceutique ont débuté dans les années cinquante.

Le terme libération soutenue a été constamment utilisé pour décrire les formes pharmaceutiques formulées pour prolonger la libération d'un agent thérapeutique. D'autre part, le terme ' libération contrôlée 'implique une prédiction et reproductibilité de la cinétique de libération d'un PA [4]. Le terme 'libération contrôlée' a été souvent utilisé pour référer à une libération soutenue. Pour cette raison les deux expressions, 'libération soutenue' et 'libération contrôlée' seront utilisées dans un contexte général tout au long de ce manuscrit.

La fondation 'Alza Corporation' par Alex Zaffaroni dans la fin des années 60 a donné la technologie un dynamisme décisif. En effet, Alza s'est consacrée essentiellement au développement de nouveaux systèmes pour la libération contrôlée de médicament [5]. Les produits qu'Alza a développés dans les quinze années consécutives ont stimulé toute l'industrie pharmaceutique.

1.1.2 Définition d'un système à libération prolongée :

La libération prolongée d'un médicament signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendu, parfois à vitesse constante. Le but étant de réduire la fréquence d'administration, et d'augmenter la durée d'action du principe actif en maintenant sa concentration plasmatique supérieure à la concentration minimale efficace le plus longtemps possible. Un système à libération prolongée permet de diminuer la toxicité du produit en réduisant la hauteur du pic de concentration dans l'organisme [6].

Le système idéal de libération contrôlée doit être de plus compatible, simple à stériliser, facile à utiliser, pour le patient. Il doit en outre permettre d'incorporer une grande quantité du principe actif tout en le protégeant des enzymes du corps humain et doit se dégrader ou

être éliminé sans problème. Il doit présenter un profil de cinétique de libération du principe actif correspondant à l'objectif recherché.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

- la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption.
- la durée de cette libération est étalée dans le temps [7].

La figure 1 représente les profils de libération d'un principe actif.

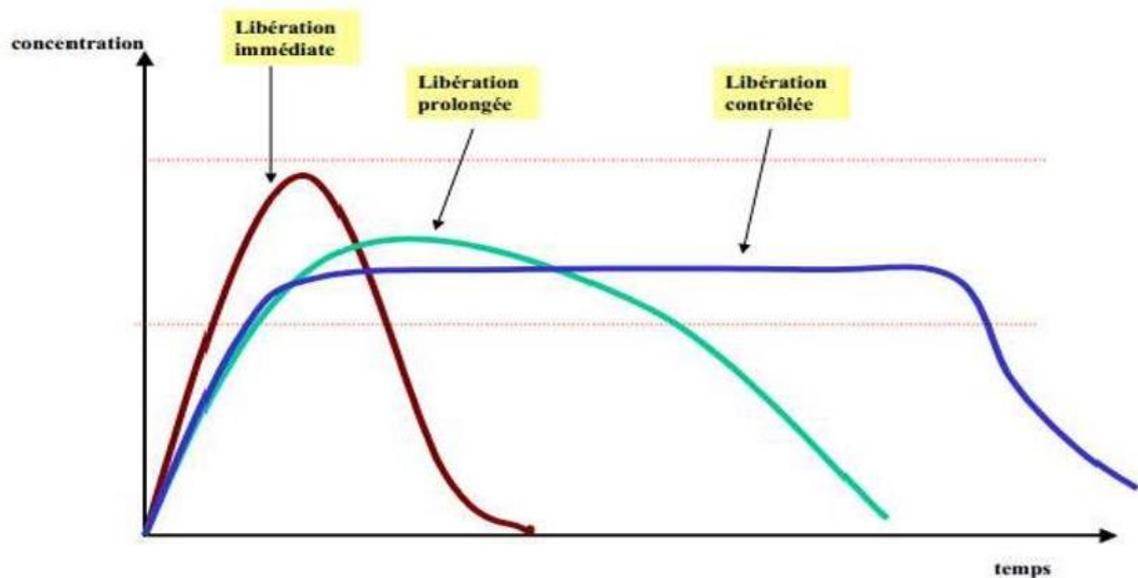


Figure 1.1 : Les profils de libération d'un principe actif [7]

1.1.3 Les avantages et les inconvénients des formes à libération prolongée :

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux autres formes : [8]

- La réduction des prises journalières
- Accroissement du confort du malade,
- Amélioration de l'observance du traitement,
- Diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques,

L'utilisation des formes à action prolongée comporte certains inconvénients tels que : [2]

- La difficulté d'interrompre instantanément le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication,
- Le risque de surdosage dû à un mauvais usage (mastication, broyage, etc.) ou à un défaut de fabrication,
- Les coûts élevés de fabrication.
- La possibilité réduite d'un ajustement des doses.

1.1.4 Les facteurs influençant la libération du principe actif :

La capacité de libération d'un principe actif est une fonction de ses propriétés physicochimiques et biologiques. Or, il n'y a pas de distinction nette entre ces deux types de propriété, car une propriété biologique peut être la fonction de ses propriétés physicochimiques. Dans cette section, les propriétés physico chimiques sont celles qui sont déterminées par des expériences *in vitro*. Les propriétés biologiques sont celles qui sont obtenues par une étude pharmacocinétique typique, soient l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination [9].

1.1.5 Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée :

Propriétés physicochimiques des drogues affectent les performances de libération dans l'organisme. Elles peuvent être déterminées à partir des expériences *in vitro* [10].

Ces propriétés incluant la solubilité aqueuse, stabilité de drogue, la taille moléculaire et le coefficient de partage, peuvent empêcher/réduire l'emploi des drogues dans la libération contrôlée, limitent la voie d'administration de drogue, et limite de manière significative les performances de dégagement.

a. Solubilité dans le milieu aqueux : Les extrêmes dans la solubilité aqueuse d'un PA sont en général peu souhaitables lors de la préparation de formes à action prolongée. La raison principale de cette restriction est reliée à la vitesse de dissolution du médicament. Un PA faiblement soluble dans l'eau présente des problèmes dans la conception d'un système à libération contrôlée puisque la disponibilité du PA sera déjà contrôlée par sa vitesse de dissolution. Dans certains cas, la diminution de la taille des particules à moins de 1 micromètre a permis une augmentation significative de la vitesse de dissolution de principes actifs peu soluble rendant probablement leur incorporation dans une forme à action prolongée plus avantageuse.

Dans certains cas, à cause d'une vitesse de dissolution très élevée, les médicaments très solubles dans l'eau peuvent être difficiles à contrôler et/ou prolonger leur vitesse de libération à partir de formes à action prolongée [11].

b. Taille des particules et morphologie des cristaux : Des cristaux de grande taille diminuent la vitesse de dissolution. La création de cristaux fins ou l'addition de tensioactifs permettent de résoudre ce problème. Toutefois, une poudre extrafine a tendance à flotter à la surface des liquides du contenu stomacal et à ne pas s'imprégner du liquide [11].

c. Stabilité du principe actif : La stabilité du principe actif à divers pH influence aussi le choix de la voie d'administration. Par exemple, pour un médicament instable en milieu acide, il faut le mettre dans un enrobage gastro-résistant ou modifier la structure chimique de sa molécule pour la rendre résistante. D'autre part, certaines molécules doivent passer par un milieu acide pour être activées [11].

d. Coefficient de partage : Le coefficient de partage et la taille moléculaire influence non seulement la perméabilité d'une drogue à travers la membrane biologique mais également la diffusion à travers une membrane ou une matrice contrôlant le taux libéré [12].

En général, les médicaments à très haut coefficient de partage (c.à.d. très liposolubles) vont pénétrer facilement les membranes du corps produisant une accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination lente. Une autre possibilité est que le PA reste localisé dans la phase lipidique du tissu, puisqu'il doit traverser des barrières huileuses et aqueuses lors de son passage à travers les tissus. Dans les deux cas, un système à libération contrôlée paraît peu utile pour ce type de PA [13].

e. Interactions avec les protéines plasmatiques

L'interaction entre le PA et les protéines plasmatique influence la durée d'action de drogue. Il est bien connu que des protéines sanguines sont la plupart du temps recyclées et pas éliminées, ainsi la liaison entre les protéines et le PA peut servir à un dépôt du PA produisant un profil de libération prolongée si un degré élevé de la liaison se produit [14].

1.1.6 Les facteurs biologiques et physiopathologiques :

Le tractus gastro-intestinal humain est un organe complexe absorbant, métabolique, excrétoire, dépendant du temps, de la position et du patient. Les facteurs physiologiques

principaux influençant l'absorption du principe actif au niveau du tractus gastro-intestinal incluent le profil du transit gastro-intestinal, le mécanisme d'absorption, le métabolisme et la sécrétion liés aux cellules intestinales [9].

a. Absorption : Pour maintenir un niveau constant de médicament dans le sang ou les tissus, il faut que ce médicament soit uniformément libéré à partir du système à libération contrôlée et soit uniformément absorbé. Or, l'étape limitante de l'absorption sanguine d'un médicament, pour un produit pharmaceutique à libération contrôlée, est généralement la libération du principe actif de la forme pharmaceutique plutôt que son absorption proprement dite. Donc, relativement à la libération à partir de la forme pharmaceutique, l'absorption rapide est souvent attendue, mais ce n'est pas le seul cas. Dans le cas de l'administration orale, une variation de la prolongation et du taux d'absorption peut se produire. Les médicaments absorbés lentement sont peu appropriés pour une forme à libération contrôlée. [9].

b. Distribution : La distribution de médicaments dans les tissus est un facteur important car non seulement elle diminue la concentration du médicament circulant mais elle influence aussi son équilibre avec le sang et les fluides extracellulaires. Le volume apparent de distribution d'un médicament est le paramètre pharmacocinétique qui reflète l'ampleur de sa distribution dans l'organisme [9].

c. Métabolisme : Le métabolisme peut causer l'inactivation d'un médicament actif ou convertir un médicament inactif en un métabolite actif. Pour une biodisponibilité optimale, la voie d'administration d'un médicament est souvent dictée par son mode métabolique. Le métabolisme d'un médicament se reflète souvent dans sa constante d'élimination ou par l'apparition d'un métabolite particulier [9].

d. Durée d'activité : Les facteurs influençant la demi-vie biologique d'un médicament incluent son élimination, son métabolisme et son mode de distribution. Le médicament dont la demi-vie est courte a besoin d'administrations fréquentes afin de minimiser la fluctuation de la concentration dans le sang ou dans les tissus. Pour un tel médicament, un système à libération contrôlée est désirable, pour obtenir une concentration constante, le taux de libération selon un ordre zéro doit être proportionnel à celui d'élimination. Pour un médicament de demi-vie très courte, le taux désiré de libération sera très grand. Cela nécessite alors de fortes doses et, possiblement, le dépassement de la limite de tailles acceptables pour des formes pharmaceutiques [9].

e. Effets secondaires : Les propriétés du médicament peuvent amener des effets secondaires locaux et systémiques. Pour certains médicaments, l'incidence des effets secondaires est une fonction de la concentration plasmatique et théoriquement, elle peut être minimisée en contrôlant la concentration plasmatique. Les effets secondaires peuvent être inhibés en plaçant le médicament dans un système convenable à libération contrôlée. Donc, lorsqu'on choisit un système à libération contrôlée, il faut que les effets secondaires du médicament soient considérés avec les autres propriétés [9].

1.1.7 Le Système matricielle :

A. Définition :

Une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient. On l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices. Notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral [15].

Le principe actif peut être dissous à l'état moléculaire ou dispersé à l'état particulaire dans le support matriciel. Il peut y avoir un équilibre entre ces deux états du principe actif dans des proportions dépendant de sa solubilité dans le support matriciel [16].

Les matrices sont caractérisées par la présence d'une dose unique du principe actif, l'effet initial étant obtenu par dissolution rapide du principe actif en surface. Sa libération se fait ensuite par épuisement progressif de la matrice [2].

Il existe plusieurs approches pour réaliser le système matriciel, citant ce qui suit [17] :

- Méthode de compression directe : il s'agit de mélanger des particules de polymère et de principe actif suivi par une compression directe pour avoir un comprimé.
- Dissolution du polymère et le principe actif dans un solvant approprié (adéquat) suivi par une extraction du solvant.
- Incorporation du principe actif dans un polymère par polymérisation du mélange principe actif-monomère ou par le gonflement d'un hydrogel dans une solution du principe actif.

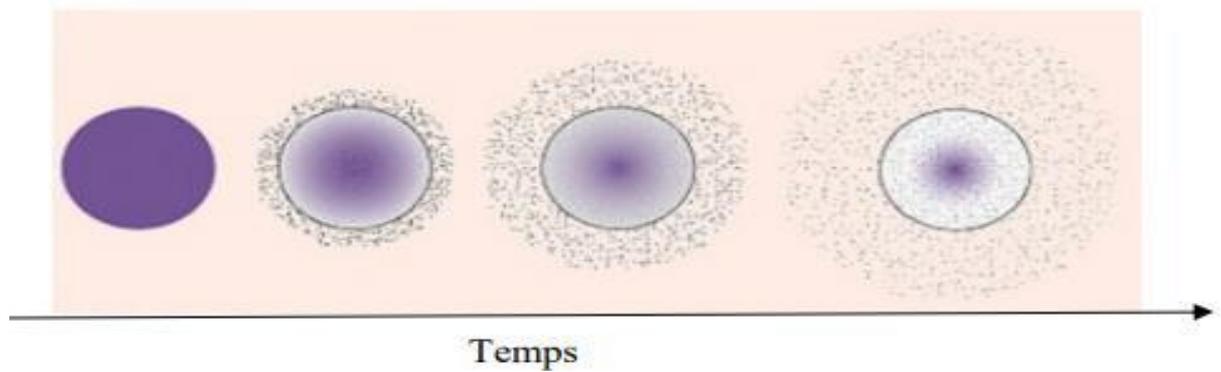


Figure 1.2 : Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée [17].

B. Classification des matrices à libération prolongée :

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

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

Enfin, la classification qui est retenue, est celle rapporté par C. Brossard ; elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs [17].

1.2 Notions de base sur les biopolymères :

1.2.1 Définition des biopolymères

Les bio-polymères sont des macromolécules synthétisées par des organismes vivants. Ils sont composés de glucides lorsqu'il s'agit de polysaccharides, d'acides aminés dans le cas des protéines ou encore d'alkanoates dans le cas des biopolymères d'origine bactérienne.

Une autre famille de bio-polymères regroupe des molécules issues de la polymérisation de monomères naturels renouvelables, tels que l'acide lactique ou des triglycérides.

Chez les polysaccharides, on distingue deux catégories : les homopolysaccharides, constitués du même ose comme le glucose dans la cellulose ou l'amidon, et les hétéropolysaccharides, formés de différents oses (pectines, hémicelluloses). Ces macromolécules sont les éléments structuraux majeurs des parois cellulaires des végétaux (cellulose, pectines, hémicelluloses), contribuant aux propriétés mécaniques des organes et aux mécanismes de défense contre des agressions biotiques et abiotiques. Les polysaccharides comme l'amidon ont également un rôle essentiel dans le stockage de l'énergie.

Ces bio-polymères se trouvent généralement sous la forme de composites complexes formés via des interactions avec différents types de macromolécules (différentes structures de polysaccharides, de protéines ou de polyphénols) [18].

1.2.2 Classification des biopolymères :

Les biopolymères peuvent être classés en trois groupes [19] :

- Les polymères naturels, qui sont divisibles en deux familles : polysaccharides (amidon, cellulose, chitine l'alginate, le carraghénane...) et protéines (animales ou végétales).
- Les polymères synthétisés par des bactéries (fermentation), tels que le polyhydroxyalcanoate (PHA) et le polyhydroxybutyrate (PHB).
- Les polymères synthétiques issus de biotechnologie de monomères naturels, tels que l'acide polylactique (PLA).

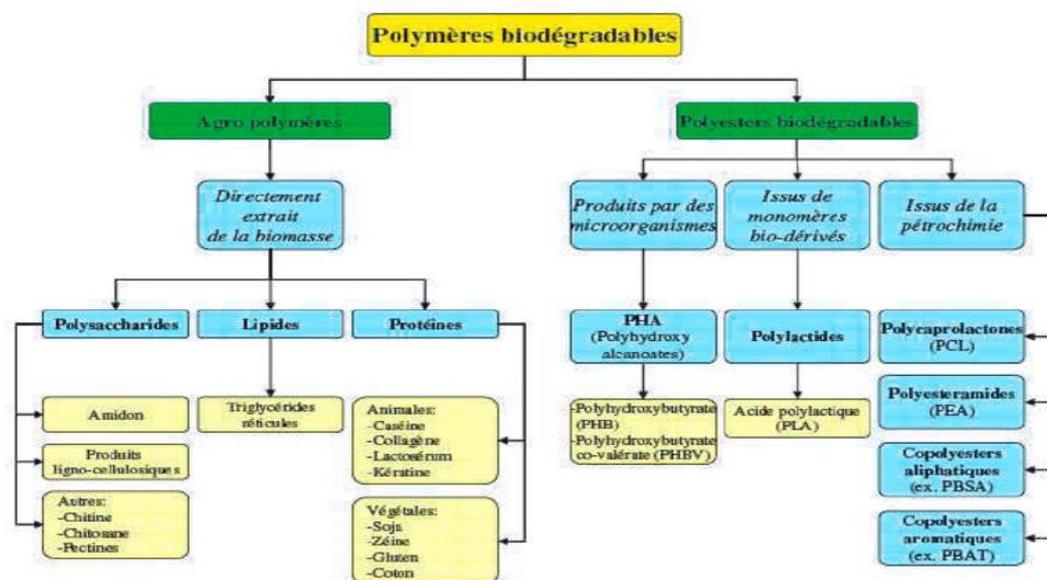


Figure 1.3 Classification des biopolymères [19]

1.2.3 Les biopolymères dans les systèmes à libération :

Les polymères, pendant des décennies, ont exécuté une fonction valable comme excipients dans les formulations de comprimé et de capsule entrés de façon constante dans l'arène parentérale, et sont maintenant capables des fonctions de plus en plus avancées. [20, 21]

Ils ont été utilisés en tout temps dans l'histoire de la médecine souvent de façon empirique. Dans les années 1960 à 1970, les polymères déjà disponibles sur le marché étaient utilisés pour développer des formulations à libération prolongée de médicaments. [22]

La libération prolongée des médicaments a eu son commencement par les enduits simples de cire, qui ont prolongé la libération des drogues prises oralement. La combinaison de très petits granulés de drogue ayant différentes solubilités et différentes épaisseurs d'enrobage encapsulés dans une capsule de gélatine a eu comme conséquence la première libération prolongée par formulation à froid.[23]

1.2.4 Conditions d'utilisations des polymères à libération prolongée :

Pour convenir à la réalisation d'une forme à libération prolongée, le polymère doit répondre aux trois exigences générales suivantes : [24]

- Il doit présenter certaines caractéristiques de libération du PA en relation avec les propriétés physico-chimiques du PA et les exigences pharmacocinétiques.
- Il doit posséder une résistance mécanique suffisante pour permettre l'administration de la forme médicamenteuse et le maintien de son intégrité relative au cours du traitement.
- Il doit être compatible avec les muqueuses et les tissus récepteurs.

L'importance relative de ces exigences change dépendamment à l'application particulière. Dans le développement d'un polymère pour l'usage dans la libération prolongée, les fabricants considèrent soigneusement chacun des facteurs mentionnés ci- dessus. La convenance des polymères aux applications particulières est déterminée, et le polymère est lancé sur le marché basé sur ses avantages. [25]

1.3 Aperçu sur l'encapsulation :

1.3.1 Définition :

L'encapsulation est considérée comme étant une technologie qui piège des matériaux solides, liquides ou gazeux dans des capsules miniatures, de taille nano-, micro- ou millimétriques, qui peuvent libérer leur contenu à des rythmes contrôlés dans des conditions spécifiques [26].

Grâce à un matériau enrobant, l'encapsulation protège une substance active et/ou sensible. Ce procédé, en plus de protéger des matières actives, permet également de protéger les

utilisateurs dans le cas d'actifs irritants ou toxiques, ou encore de mieux contrôler la libération des molécules actives [27].

1.3.2 Historique :

Dans le domaine pharmaceutique, les premières recherches sur la micro encapsulation datent de 1931, lorsque des microbilles de gélatine encapsulant un actif ont été préparées par le procédé de coacervation. Spansules™ (développée par Smith Kline et French) était la première préparation à libération prolongée commercialisée qui remonte à 1952 et qui consiste en des gélules remplies de microgranules chargés en dextroamphétamine sulfate (Dexedrine®) [28].

1.3.3 Objectifs de l'encapsulation d'un principe actif :

Les microparticules peuvent avoir différents rôles selon l'application pour qu'elles sont conçues, elles assurent donc diverses fonctions tels que : [29-31]

- Masquage d'un goût ou d'une odeur.
- Amélioration de la présentation d'un produit.
- Protection et stabilisation d'une matière active dans une formulation.
- Réalisation d'une mise en forme adaptée (dosage plus élevé dans de petits volumes).
- Modification et maîtrise du profil de libération d'une matière active pour obtenir, des microcapsules à libération prolongée ou déclenché.

1.3.4 Différent type d'encapsulation :

A. La micro encapsulation :

La micro encapsulation est une des techniques de conservation de la qualité des substances sensibles et une méthode pour la production des matériaux avec de nouvelles propriétés intéressantes constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. La micro encapsulation est un procédé qui consiste à enfermer des particules micrométriques dans une coquille de polymère, qui à son tour les isole et les protège de l'environnement extérieur. Le produit obtenu par ce procédé est appelé les microparticules qui sont différenciés par leur morphologie et leur structure [32].

Les procédés de micro encapsulation permettent de préparer des microparticules de deux types :

Les systèmes réservoirs (microcapsules) : Les microcapsules sont des structures réservoirs et sphériques, elles sont constituées d'un cœur généralement huileux entouré par une mince paroi de polymère dont l'épaisseur n'excède pas quelques nanomètres, le taux d'encapsulation peuvent être particulièrement élevées : entre 85% et 90% de masse de matière active par rapport à la masse de microparticules [33].

Les systèmes matriciels (microsphères) : Les microsphères sont des structures matricielles, de forme sphérique, constituées de polymères de référence (bio) dégradables. Dans le cas de microsphères, le principe actif est soit incorporé à l'intérieur d'un réseau polymères durant la formation des microsphères. Dans ce cas, les teneurs en matière active sont moindres : de l'ordre de 20% à 35% mais parfois ce taux atteindre 50% [33].

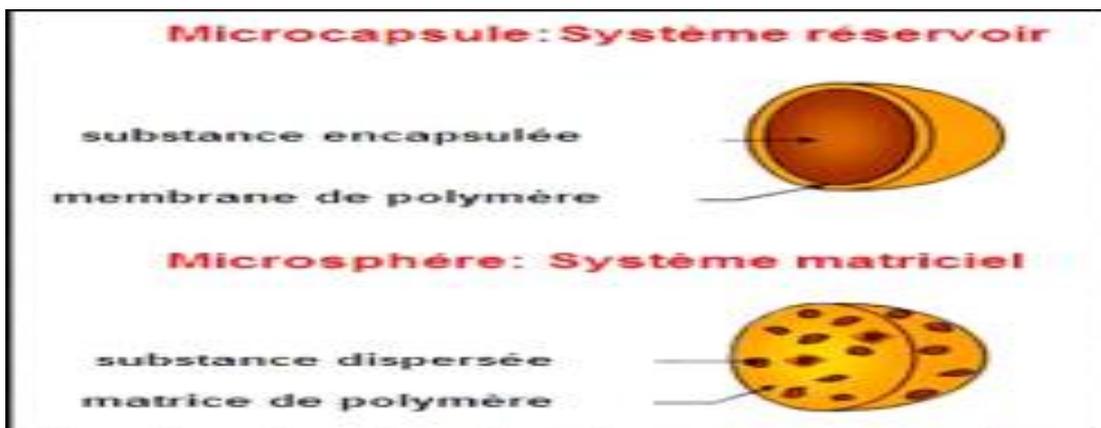


Figure 1.4 : Représentation schématique des différents systèmes de microparticules.

B. La nano-encapsulation :

La nano-encapsulation est définie comme une technologie permettant d'encapsuler des substances à l'échelle nanométrique. La distribution de tout composé bioactif à divers sites dans le corps est directement affectée par la taille des particules. Ainsi, la nano-encapsulation a un potentiel plus élevé que la micro-encapsulation d'augmenter la biodisponibilité, d'améliorer la libération contrôlée et de permettre un ciblage précis des composés bioactifs. Les nanoparticules sont des particules de taille colloïdale ayant des diamètres allant de 10 à 1000 nm et sont exprimées à la fois sous forme de nano capsules et de nano sphères. Les nano capsules sont des systèmes vésiculaires dans lesquels le composé bioactif est confiné dans une cavité entourée d'une membrane polymère unique, alors que les nano sphères sont des systèmes matriciels où le composé bioactif est uniformément dispersé (Figure 2.2).

La nano-encapsulation d'agents thérapeutiques augmente leur efficacité, leur spécificité et leur capacité de ciblage [34].

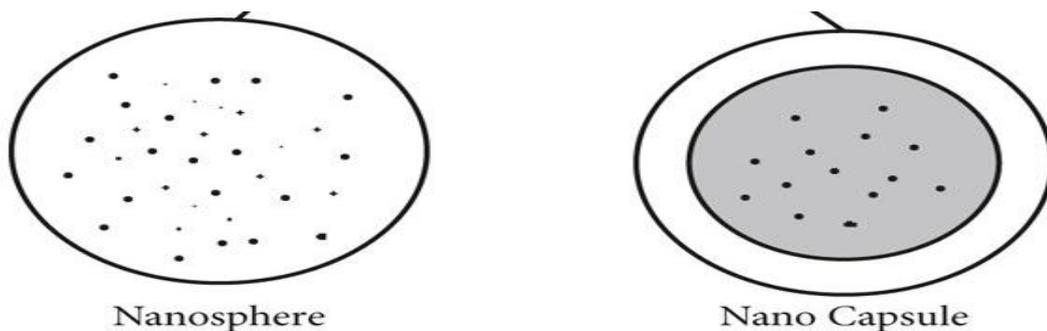


Figure 1.5 : Représentation schématique des différentes formes de nanoparticules.

1.3.5 Mécanismes de libération du principe actif à partir des microparticules :

Le taux de libération dépend des certains paramètres incluant le type du polymère ; la solubilité et la dose du médicament ; le rapport polymère / médicament ; la taille des particules du médicament et du polymère et la structure et porosité de la forme de la matrice.

Le mécanisme de libération du médicament de la matrice polymère est basé sur les caractéristiques et les propriétés physico-chimiques du polymère. Trois mécanismes principaux peuvent être établis [35] :

- Diffusion de médicaments à travers les polymères non dégradables ;
- Gonflement et diffusion du médicament avec un polymère gonflant ;
- Libération du médicament par dégradation et érosion.

Techniques d'encapsulation :

Les procédés de micro-encapsulation sont variés ; il existe plusieurs classifications de ces techniques. Elles peuvent être classées selon l'utilisation ou non de solvants organiques, selon le coût énergétique des techniques ou encore selon leur application dans un domaine ou un autre [36].

1.3.6 Les applications de l'encapsulation :

On trouve désormais des applications de la micro-encapsulation dans de nombreux domaines industriels, listes dans le tableau suivant, dans lequel sont également précises des exemples de composés encapsulés :[37]

Tableau 1.1 : Applications de la micro-encapsulation dans de nombreux domaines industriels

Domaine industriel	Exemples de composés encapsulés
Pharmacie et médical	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, vitamines, minéraux...
Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses raser...
Alimentaire	Huiles essentielles, graisses, épices, arômes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro-organismes...
Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales...
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, micro-organismes, cellules vivantes, cellules artificielles, cultures tissulaires, composés nutritionnels...
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants...
Détergents	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, silicones, cires, détachants...
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents

	imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composés bioactifs cosmétiques
Electronique	Cristaux liquides, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques...
Traitement des déchets	Micro-organismes, substrats, détoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels à risques, déchets radioactifs...

1.3.7 Généralités sur la metformine :

Le chlorhydrate de metformine est le médicament anti-diabétique le plus prescrit dans le monde. Il aide à contrôler les niveaux de glucose dans le sang et réduit également les niveaux de cholestérol. Il fonctionne en supprimant la production de glucose par le foie. Il est uniquement utilisé pour traiter le diabète de type 2, parfois en association avec de l'insuline, en particulier chez les personnes en surpoids et obèses et ceux ayant une fonction rénale normale [38].

Trouvé, tout d'abord, pour réduire la glycémie dans les années 1920, la metformine a été oubliée pendant les deux décennies suivantes, la recherche fût décalée vers l'insuline et d'autres médicaments antidiabétiques. L'intérêt pour la metformine fût relancé à la fin des années 1940, et en 1957, le médecin français Jean Sterne publia le premier essai clinique de la metformine en tant que traitement contre le diabète [38].

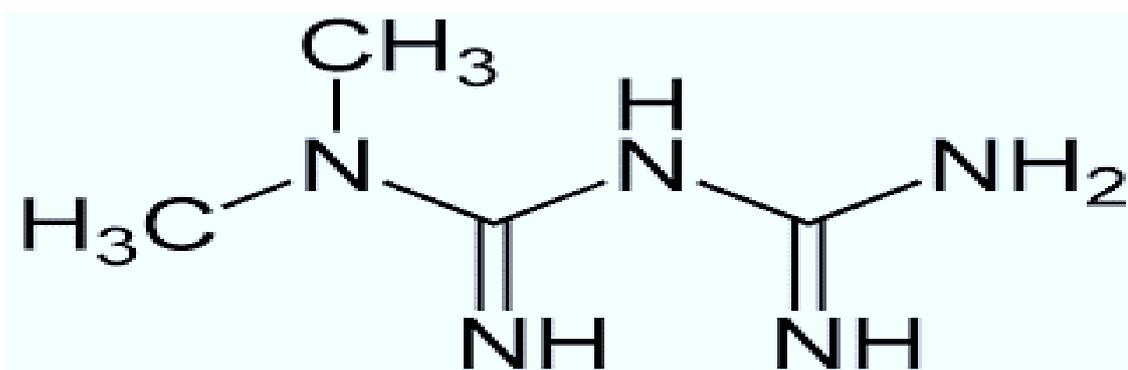


Figure 1.6 : La structure chimique de metformine

La Metformine est également utilisée pour traiter le syndrome des ovaires polykystiques, et a été étudiée pour traiter d'autres maladies où la résistance à l'insuline peut être un facteur important, tels que la maladie du foie gras non alcoolique [38].

La Metformine est l'un des deux seuls antidiabétiques oraux dans la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (l'autre étant la glibenclamide) [38].

A. Pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine :

De son administration jusqu'à son élimination le chlorhydrate de metformine franchit dans l'organisme différentes étapes qui conditionnent ses actions. Le PA se libère de sa forme solide pour se retrouver dans les liquides physiologiques donc il pourra être absorbé et traverser les membranes biologiques pour atteindre le sang [39].

Absorption : Après administration orale, le chlorhydrate de metformine présente une absorption digestive, localisée au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle, elle est saturable et incomplète, le taux maximal est atteint en 2h30min [39].

Les besoins quotidiens des diabétiques en chlorhydrate de metformine sont de 1,5 à 3g/jour, sa biodisponibilité est moyenne avec d'importante variation interindividuelles (50 à 60%) [39].

Distribution : Le chlorhydrate de metformine se diffuse rapidement dans les tissus. Des mesures de concentrations tissulaires effectuées chez plusieurs espèces animales ont montré que sa liaison aux protéines plasmatiques est négligeable et que seuls l'intestin, le foie et le rein l'accumulent pendant quelques heures. Sa diffusion présente une cinétique non linéaire et relativement lente, elle peut s'étaler sur une période de 6 heures, un phénomène rarement expliqué mais sans doute attribuer à ces propriétés physicochimiques [39].

Métabolisme : Le chlorhydrate de metformine est très faiblement métabolisé, il est excrété dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme [39].

Élimination : La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, le demi-vie apparente d'élimination terminal est d'environ 6,5.

Chez les patients ayant une fonction rénale diminuée (basée sur la clairance de la créatinine mesurée), la demi-vie plasmatique de la metformine est prolongée et la clairance rénale diminue proportionnellement à la diminution de la clairance de la créatinine, des essais cliniques ont montré qu'une fraction non absorbée de metformine de 20 à 30% est retrouvée dans les fesses [39].

B. Mécanisme d'action de la metformine :

Le mécanisme d'action moléculaire de la metformine n'est pas complètement élucidé. Sa cible principale reste le foie ; en effet, la metformine rétablit l'homéostasie glucidique chez le patient diabétique principalement en diminuant la production du glucose par le foie par inhibition de la gluconéogenèse. Son mécanisme d'action a été décrit jusqu'à récemment, comme basé sur l'activation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase). En effet, l'activation de l'AMPK par la metformine est secondaire à son action sur la mitochondrie.

Plus précisément, après absorption hépatique de la metformine par le biais du transporteur de cation organique (OCT1), il a été montré que c'est la mitochondrie qui constitue la cible primaire de ce biguanide, bien que le site de liaison ne soit pas connu. Il s'ensuit une inhibition modérée mais spécifique du complexe I avec diminution de l'adénosine triphosphate (ATP) cellulaire et augmentation concomitante de l'AMP. La gluconéogenèse étant un processus coûteux en énergie, le flux gluconéogénique est restreint. D'autre part, l'accumulation de l'AMP entraîne une régulation allostérique de la fructose-1,6-bisphosphatase, enzyme clé de la gluconéogenèse, ainsi qu'une réduction de l'activité de l'adénylatecyclase stimulée par le glucagon (hormone hyperglycémiant impliquée dans l'homéostasie), d'où une inhibition de la production de glucose par le foie [40,41]

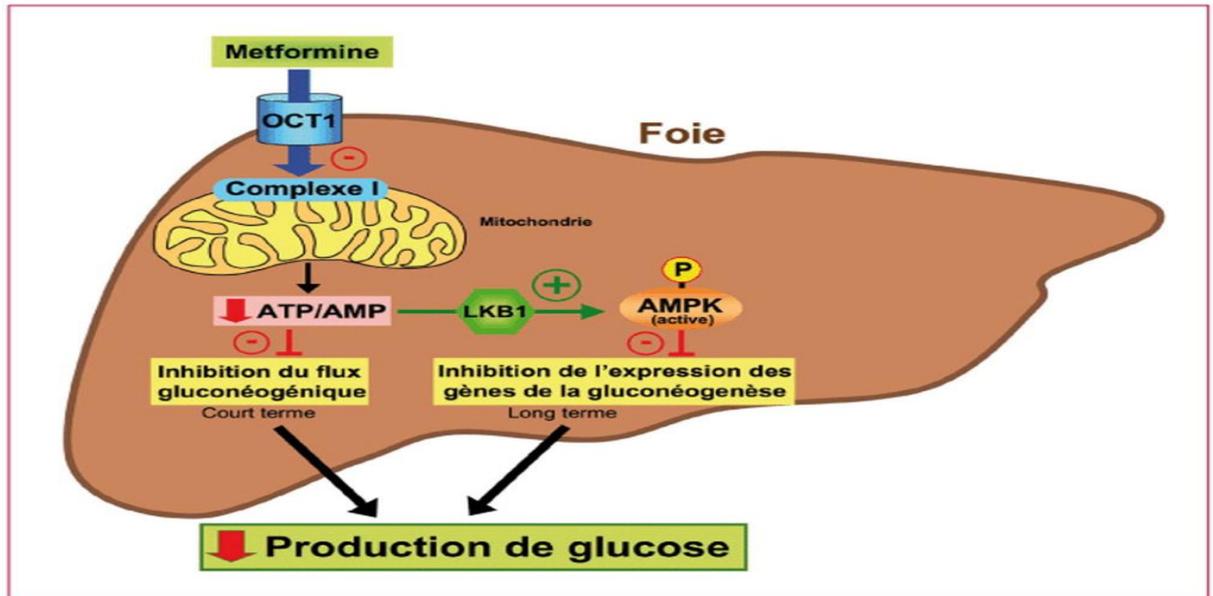


Figure 1.7 : mécanisme d'action hépatique de la metformine.

Chapitre 2 : Matériels et méthodes

2.1 Introduction :

Dans ce chapitre nous présenterons en premier lieu le matériel, les matières et les méthodes de caractérisation utilisées dans la présente étude. En second lieu nous détaillons le procédé de formulation des billes à base d'alginate de sodium.

2.2 Matières premières de la formulation :

Les matières premières utilisées sont la metformine, l'alginate de sodium, L'HPMC 4000, La Povidone K-30, le stéarate de magnésium, L'alcool polyvinylique (PVA).

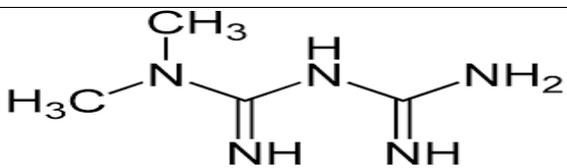
2.2.1 Présentation du Principe actif (Le chlorhydrate de metformine) :

La metformine fait partie de la famille des biguanides. C'est un antidiabétique oral le plus prescrit dans le monde. Ce PA a un effet bénéfique sur le contrôle du diabète, il reste l'antidiabétique oral de première intention chez la majorité des diabétiques de type 2.

Le chlorhydrate de metformine utilisé dans cette étude a été fourni par le laboratoire (SAIDAL DAR EL BAIDA) Algérie.

Le tableau ci-dessous présente les caractéristiques physico-chimiques de la metformine :

Tableau 2.1 : Les caractéristiques physico-chimiques de la metformine

Formule chimique	$C_4H_{12}ClN_5$
Structure chimique	
Nom chimique	Chlorhydrate de N, N-diméthyle-biguanide
Poids moléculaire	165.63 g/mol
Description	Cristaux blancs ou sensiblement blancs
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
Point de fusion	222-226°C

La figure ci-dessous montre l'aspect de la metformine utilisée comme matière première.



Figure 2.1 : L'aspect de la metformine utilisée comme matière première.

2.2.2 Présentation des excipients :

Les excipients qu'on a choisis sont les plus usuellement utilisés en industrie pharmaceutique et entrant dans la formulation de différentes formes galéniques. Ces excipients sont l'alginate de sodium, La povidone k30, l'hydrocypylmethylcellulose (HPMC), le stéarate de magnésium, et l'alcool polyvinylique (PVA).

Le rôle de ces excipients est d'assurer l'opération de compression, procéder de manière satisfaisante et s'assurer que les comprimés produits présentent les propriétés spécifiques.

a. L'alginate de sodium :

L'alginate est un polysaccharide d'origine naturelle, extrait des algues brunes. En industrie alimentaire, l'alginate de sodium est largement utilisé comme agent épaississant, agent gélifiant et également comme stabilisateur colloïdal. C'est un additif peu coûteux, non toxique et biocompatible.

L'une des particularités de l'alginate, exploité pour la micro-encapsulation de bactéries probiotiques, est son aptitude à former un gel en présence de cations divalents (Ca^{2+}). Le gel formé est soluble à un pH neutre ou supérieur, et insoluble à un pH inférieur.

b. L'Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) :

Les HPMC sont des polymères disponibles, parfaitement connus et habituellement utilisés dans le domaine pharmaceutique. Il est le plus souvent utilisé en raison de son important potentiel de gélification et de ses bonnes propriétés rhéologiques qui lui confèrent de meilleures caractéristiques de granulation, et de compression.

L'HPMC est un éther cellulosique non toxique. Le grade a haute viscosité HPMC 4000 a été choisi à cause de ses propriétés qui permet de retarder la libération de principe actif.

L'hydroxypropylmethylcellulose utilisé dans cette étude a été fourni par le laboratoire SAIDAL, Algérie.

c. Povidone K30 :

La povidone K30 est le poly [1-(2-oxo-1-pyrrolidiny)1] éthylène] et consiste en polymères linéaires de la 1-vinylpyrrolidin-2-one. La povidone contient au minimum 11,5 % et maximum 12,8 % d'azote, calculé par rapport à la substance anhydre. Les différents types de povidone se caractérisent par leur viscosité en solution, exprimée par la constante K.

La povidone est une poudre trouvée sous différentes formes d'une couleur blanche, ou blanc-jaune, inodore, et hygroscopique. La forme de poudre dépend de la valeur de grade K. La povidone avec un grade égale au grade K-30 ou inférieure sont fabriqués par un LAF et résulte à une forme de sphère, alors que la povidone d'un grade K-90 ou supérieure sont fabriqués par un séchage au tombereau et donne une forme de paillettes.

d. Le stéarate de magnésium :

Le stéarate de magnésium est le sel de magnésium de l'acide stéarique, qui est chimiquement plus connu que l'acide octa-décanoïque. Il est souvent utilisé comme diluant dans l'industrie des comprimés, capsules, et poudre. Il est aussi très utile pour ses propriétés lubrifiantes empêchant les ingrédients de coller aux équipements industriels pendant les procédés de fabrication des formes sèches.

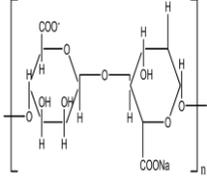
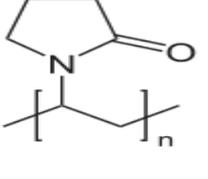
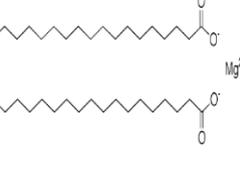
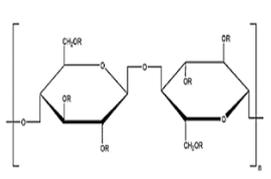
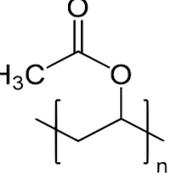
e. L'alcool polyvinylique (PVA) :

L'alcool polyvinylique (PVA, parfois appelé PVOH) est un polymère hydrosoluble largement utilisé dans les adhésifs, les peintures, les mastics, les revêtements, les textiles, les plastiques, etc.

Le PVA est un alcool vinylique, Il est fabriqué par polymérisation radicalaire du monomère acétate de vinyle.

Le tableau ci-dessous décrit les propriétés de chaque excipient utilisé :

Tableau 2.2 : Caractérisation des excipients

	Alginate de sodium	Povidone k30	Stéarate de magnésium	HPMC 4000	PVA
Structure chimique					
Aspect	Forme poudre orange	Fine couche de couleur blanche à blanc crème, inodore ou presque, hygroscopique	Fine couche de couleur blanche à blanc crème, inodore ou presque, hygroscopique.	Poudre de couleur de blanc cassé léger à beige.	Granuleux blancs
Solubilité	Soluble dans l'eau	Soluble dans les acides, l'éthanol a 95%, le méthanol, l'eau. Insoluble dans l'éther, les Hydrocarbures et l'huile minérale	Pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%), l'éther et l'eau. Légèrement soluble dans le benzène chaud et l'éthanol (95%) chaud	Soluble dans l'eau froide en donnant une solution limpide ou une solution colloïde visqueuse, il est aussi soluble dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane.	Soluble dans l'eau chaude, l'éthanol et méthanol. Insoluble dans les solvants organiques.

pH	pH < 4	Entre 3 et 5 pour une solution aqueuse de 5% m/v.	Alcalin (pH>7)	Entre 5 et 8 pour 2% m/m de solution aqueuse.	5 en solution aqueuse à 4%
-----------	------------------	---	----------------	---	----------------------------

2.3 Matériels et équipements utilisés :

Les équipements utilisés dans notre partie pratique se trouvent au niveau du laboratoire de recherche de chimie physique des interfaces des matériaux appliqués à l'environnement de l'université de Blida.

Deux types d'équipement sont utilisés, les équipements de préparation et les équipements de contrôle :

2.3.1 Équipement de préparation :

Le tableau ci-dessous résume les différents équipements de la préparation :

Tableau 2.3 : Les équipements de préparation utilisés.

Appareillage	Marque	Utilisation
Balance électronique	KERN ALS 220-4N	La pesé des matières premières
Agitateur magnétique	Lab Tech	L'agitation des matières
Pompe péristaltique	ISMATEC	Formulation de billes

Petit matériel <ul style="list-style-type: none"> - Bêchers - Ver de montre - Spatule - Seringue sous cutanée - Éprouvettes - Fioles jaugées - Micropipettes - Erlenmeyer - Barreau magnétique - Boîtes de petri 	Pyrex	Contenir des produits Pesé Prélèvement des solides Homogénéisation
Etuve	Memmert	Séchage

2.3.2 Équipement de contrôle :

Le tableau ci-dessous résume les différents équipements utilisés pour la caractérisation de la matière première ainsi que le produit fini :

Tableau 2.4 : Les équipements de contrôle utilisé.

Appareillage	Marque	Utilisation
pH mètre	OHAUS	Mesure le pH
Spectrophotomètre UV	SHIMADZU, UV-VIS spectrophotometer	L'analyse quantitative de produit
Dissolutest	ERWEKA	Dissolution des billes

Pied à coulisse	INSIZE DIGITAL CALIPER	Mesure du diamètre
FTIR	SHIMADZU FTIR-8900	L'analyse qualitative de produit

2.4 Caractérisation de matière première (metformine) :

La caractérisation de la metformine a pour but de faire une comparaison entre cette metformine à l'état initial et celle à l'état final après la formulation.

2.4.1 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier est une technique d'analyse basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection de certaines vibrations de déterminer les fonctions chimiques présentes dans le matériau. Lorsque l'énergie apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchié ou transmise. Le domaine IR entre 4000 et 400 cm^{-1} correspond au domaine d'énergie de vibrations des molécules.

L'appareillage utilisé dans notre étude est un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier de type SHIMADZU FTIR-8900. Les mesures ont été réalisées dans une gamme de nombres d'onde de 4000 à 400 cm^{-1} .

Les échantillons sont confectionnés sous forme de pastilles circulaires constituées de 2 mg de produit réparties dans 100 mg de bromure de potassium (KBr) utilisé comme support.

2.4.2 La spectroscopie UV-Visible :

L'équipement utilisé pour la spectroscopie ultraviolet-visible est un spectrophotomètre du type SHIMADZU UV-VIS, constitué par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-800 nm, et par un dispositif approprié à

la mesure de l'absorbance. Il mesure l'intensité de la lumière (I) passant à travers un échantillon et la compare à l'intensité de la lumière avant ce passage (I₀). Le rapport I /I₀ est appelé transmittance, et est habituellement exprimé comme un pourcentage.

L'absorbance, A, est exprimée à partir de la transmittance : $A = -\log(T)$

En analyse qualitative, par comparaison de notre spectre obtenu avec un spectre de référence, la metformine a été solubilisé dans l'eau distillé, dans lequel on a préparé une concentration de 0.01mg/ml.

2.5 Formulation :

2.5.1 Matrice du plan d'expérience :

Afin de construire la matrice d'expériences, nous avons choisi d'utiliser le logiciel statistique MODDE 6.0 pour obtenir une matrice expérimentale. La figure ci-dessous présente la matrice d'expérience obtenue pour la formulation :

Exp No	Alginate	HPMC	Alcool polyvinyl	povidone
1	0	0,61	0,244	0,146
2	1	0	0	0
3	0,593	0	0,244	0,163
4	0,228	0,61	0	0,163
5	0,837	0	0	0,163
6	0,756	0	0,244	0
7	0,39	0,61	0	0
8	0,0976	0,61	0,244	0,0488
9	0,152	0,61	0,0759	0,163
10	0,228	0,61	0,163	0
11	0,396	0,198	0,244	0,163
12	0,35	0,407	0,244	0
13	0,797	0	0,122	0,0813
14	0,614	0,305	0	0,0813
15	0,332	0,363	0,143	0,163
16	0,395	0,364	0,145	0,0959
17	0,395	0,364	0,145	0,0959
18	0,395	0,364	0,145	0,0959

Figure 2.2 : Matrice d'expérience pour la formulation

2.5.2 Protocole de formulation des billes gélifiées :

A. Formulation du mélange PA/excipients :

➤ Préparation du mélange N°01 :

- L'alginate de sodium est dispersé par agitation magnétique à froid dans l'eau distillé pendant un temps t
- Après l'obtention d'une solution bien homogène on ajoute le PA
- Laisser le mélange sous agitation jusqu'à dispersion totale de la metformine
- Ajouter la povidone et le stéarate de magnésium
- Laisser le mélange s'homogénéiser pendant 40 min

➤ Préparation du mélange N°02 :

- Dissoudre le PVA sous chauffage à 80°C pendant 20 mn.
- Laisser refroidir à T° ambiante
- Ajouter l'HPMC et le laisser sous agitation jusqu'à l'obtention d'une solution Homogène transparente.

➤ Préparation de la formulation :

- Versez au fur et à mesure le mélange N°02 dans le mélange N°01 sous agitation Magnétique.
- Laisser les deux mélanges s'homogénéiser.

B. Formulation des billes gélifiées :

Préparation de la solution de chlorure de calcium CaCl₂ :

Dissoudre une quantité de du chlorure de calcium dans un volume d'eau distillée.

Préparation des billes :

- La formulation obtenue est introduite goutte à goutte à l'aide d'une pompe péristaltique avec un débit de 3 ml.min⁻¹.

- Ces gouttes tombent dans 100 ml d'une solution de chlorure de calcium CaCl_2 avec une hauteur de chute de 3,5 cm (de la sortie du tube à la solution CaCl_2) pour que les billes soient bien sphériques.



Figure 2.3 : Préparation des billes

- Laisser les billes dans la solution de CaCl_2 sous agitation magnétique pendant 30min.
- Après leurs formations, les billes contenant des bulles d'air flottent à la surface et sont donc facilement éliminables. C'est pourquoi le mélange (CaCl_2 + billes) reste maintenu sous une faible agitation.
- Les billes obtenues sont ensuite rincées avec de l'eau distillé et conservé au réfrigérateur.



Figure 2.4 : Les billes obtenues après rinçage avec l'eau distillée

2.6 Séchage des billes :

Pour les différents tests, On a pris une petite quantité des billes pour le séchage qui a été réalisé à l'air libre pendant 24h :



Figure 2.5 : Billes avant séchage

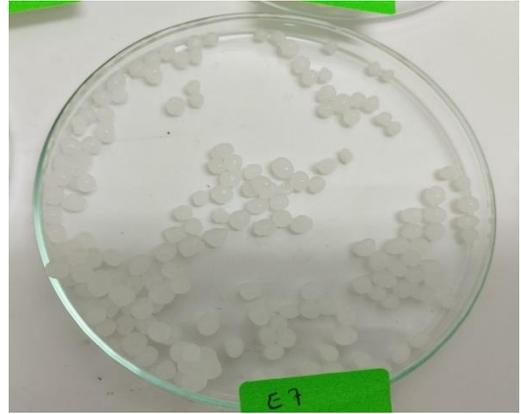


Figure 2.6 : Billes après séchage

2.7 Caractérisation des billes gélifiées

2.7.1 Aspect macroscopique

Pour les différents essais de formulation réalisés, l'aspect macroscopique des microparticules (billes) obtenues est observé visuellement pour vérifier la taille, la forme, l'état de surface et la couleur des échantillons préparés (opaque ou transparent).

2.7.2 Nombre de particules pour chaque formulation

Le calcul de nombre des billes se fait après le procédé d'encapsulation en comptant tout le nombre des billes pour chaque essai.

2.7.3 Taille des particules

Le diamètre moyen de vingt perles humides et sèches a été déterminée à l'aide d'un pied à coulisse

2.7.4 Rendement d'encapsulation

Le pourcentage de rendement de production a été évalué à partir du poids produit après séchage à 105 °C de chaque formulation et du poids initial total des composants d'origine. Le pourcentage de rendement a été déterminé par l'équation suivante :

$$\%R = \frac{\text{masses des billes séchées}}{\text{masse du PA+Exp}} \times 100 \dots \dots \dots \text{Eq 2.1 [19]}$$

* PA + Exp + Polymère = 6g

2.7.5 Indice de gonflement :

Les billes sèches ont été trempées dans l'eau à température ambiante. Après 24 heures, les billes ont été retirées de leur support, l'excès d'eau est éliminé à l'aide du papier filtre et leurs poids sont à nouveau mesurés.

L'indice de gonflement a été calculé à l'aide de la formule :

$$Ig = \frac{\text{poids des billes humides} - \text{poids des billes séchées}}{\text{poids des billes séchées}} \times 100 \dots\dots \text{Eq 2.2 [19]}$$

Ig : Indice de gonflement

2.7.6 Taux d'humidité :

Pour déterminer le taux d'humidité, les billes ont été pesés puis mises à l'étuve à 105°C pendant environ 3 heures jusqu'à l'obtention de masses constantes.

Des échantillons sont pesés et mis dans l'étuve à 105°C jusqu'à l'obtention de masses constantes.

Le taux d'humidité est calculé par la formule suivante :

$$\%TH = \frac{mH - mS}{mH} \times 100 \dots\dots\dots \text{Eq 2.3 [19]}$$

Avec :

Mh : la masse de billes humides

Ms : la masse de billes sèches

2.7.7 Efficacité de piégeage de médicament :

L'efficacité de piégeage (EP) a été étudié en prélevant la solution de filtrat des billes dans un tampon Phosphate pH 6,8. La quantité de metformine chargée dans les billes a été déterminée par un spectrophotomètre UV à 232 nm. La valeur d'absorbance du médicament dans le filtrat donne la concentration du médicament dans le filtrat. Cette quantité de médicament dans la solution de filtrat a été soustraite de la quantité totale de médicament ajoutée dans les perles.

Cette quantité a ensuite été divisée par le médicament total, puis multipliée fois 100 pour obtenir la valeur de EP.

$$EP = \frac{\text{masse du PA encapsulé}}{\text{masse du PA introduit}} * 100 \dots\dots \text{Eq 2.4 [19]}$$

2.7.8 Test de dissolution :

A. Définition :

L'essai de dissolution est un test pharmaco-technique destiné à déterminer la plus ou moins aptitude des formes galéniques à laisser passer dans un milieu déterminé le principe actif quelle contient. Le passage en solution est apprécié par la présence du PA dans les échantillons prélevés du milieu de dissolution grâce aux dosages par spectroscopie UV-Visible.

B. Courbes d'étalonnages :

Des courbes d'étalonnages dans différents milieux (pH1.2, pH4 et pH6,8) ont été utilisées afin de déduire les concentrations de la metformine libérées durant les études de dissolution à des temps préétablis. La longueur d'onde 233 nm (qui correspond à un maximum d'absorption) a été retenue après un balayage spectral entre 200 et 400 nm de la molécule.

Pour réaliser la courbe d'étalonnage ; une série de solutions filles a été préparée à partir d'une solution mère. Nous avons préparé des courbes d'étalonnage dans les trois valeurs de (pH1.2, pH4 et pH6.8). Les absorbances ont été mesurées à 233 nm en utilisant un spectrophotomètre UV-Vis.

C. Préparations des milieux physiologiques :

La préparation des milieux physiologiques a été effectuée selon la pharmacopée européenne 6ème édition publiée le 16 juillet 2008.

a) Milieux gastriques :

Pour préparer le milieu à pH=1.2 on a introduit 250 ml de chlorure de sodium (NaCl) 0,2M dans une fiole jaugée de 1000ml, on ajoute 425 ml d'acide chlorhydrique (HCl) 0,2M puis on complète au trait de jauge avec de l'eau distillée.

Pour préparer le milieu à pH=4 dans un bécher de 1L, ajouter environ 1L d'eau déminéralisée, 10 g de nitrate de potassium et 0,820 g d'acétate de sodium. Ensuite après dissolution de tous les cristaux on ajuste le pH en ajoutant soit de la soude soit d'acide chlorhydrique.

b) Milieu intestinal

Pour préparer le milieu à pH=6,8 on a introduit 250ml de dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4) 0,2M dans une fiole jaugée de 1000ml, on ajoute 425ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) 0.2M puis on complète au trait de jauge avec de l'eau distillée.

D. Test de dissolution des billes :

Une fois le principe actif est encapsulé par la méthode d'extrusion, nous étudions l'aptitude de ces particules à pouvoir libérer le principe actif en utilisant un dissolu-test de type USP (ERWEKA) à palettes tournantes, muni de 08 vases d'une capacité d'un litre qui permettent d'effectuer des analyses de dosage pour chaque échantillon, dans lesquels le milieu de dissolution est incorporé. Les vases sont plongés dans un bac rempli d'eau muni d'une résistance permettant de chauffer l'eau à la température désirée (37°C) : température du corps). Les palettes tournantes permettant une agitation continue du milieu de dissolution et la dispersion de l'échantillon à analyser. La vitesse de rotation des palettes est fixée à 100 trs/min.

Pour cela, nous procédons au test de dissolution qui nous permet de suivre à des intervalles de temps réguliers la libération de la metformine depuis les particules d'alginate dans des conditions opératoires bien définies afin de faire une comparaison entre les profils de dissolution dans trois tampons différents (deux tampons acide pH1.2, pH4, et un tampon phosphate pH6.8).



Figure 2.7 : la dissolution des billes dans le tampon 6.8

Dans chaque milieu, aux temps déterminés 20, 40, 60, 120, 240, 360 et 480 min, des échantillons de 5 ml du milieu ont été prélevés manuellement à l'aide d'une pipette et une quantité équivalente du milieu de dissolution est ajoutée de nouveau pour maintenir le volume du milieu constant. Les échantillons sont ensuite passés à la filtration par un filtre seringue de 0,45 μm . Le filtrat obtenu est dilué avec le milieu adéquat puis dosés par spectrophotométrie UV-Visible à 233 nm pour les trois milieux.

Chapitre 3 : Résultats et discussions

3.1 Introduction :

Dans le présent chapitre nous allons présenter les principaux résultats expérimentaux obtenus avec les interprétations. Ils seront structurés comme suit :

- Caractérisation de la matière première « Metformine ».
- La caractérisation des billes.
- Études de libération prolongée in vitro.

3.2 Caractérisation de la matière première :

3.2.1 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La figure ci-dessous donne le spectre IR de la metformine.

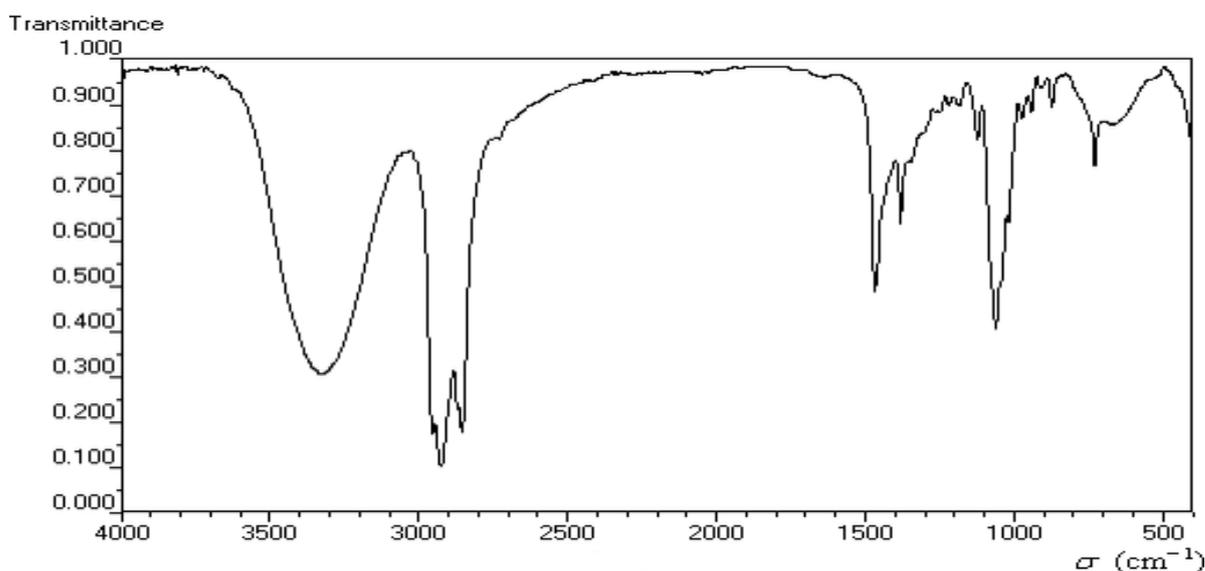


Figure 3.1 : Le spectre IR de la metformine

Le spectre infrarouge typique de la metformine présente des bandes d'absorption dans la plage des longueurs d'onde de l'infrarouge moyen (4000 à 400 cm^{-1}).

La première région correspond aux vibrations des liaisons N-H et NH₂ qui apparaissent entre 3367.48 et 3166 cm^{-1} . Deux bandes d'absorption sont localisées à 2974 et 2939 cm^{-1} qui correspondent respectivement à la vibration des groupes CH₃ et CH₂. Ces bandes apparaissent comme des pics fins. Une autre bande caractéristique apparaît à 1631.67 cm^{-1} qui est associée à la vibration C=NH. On remarque aussi deux autres bandes à 1454.23 cm^{-1}

et 1469.66 cm^{-1} qui sont attribuées à la déformation de la liaison C-H des groupes méthyle. La bande d'absorption qui apparaît à 1245.93 cm^{-1} est due aux vibrations des groupes C-N-C et C-C-N dans la molécule alors que la bande à 1060.76 cm^{-1} est due à liaison C-N.

NB/ Le KBr ne présente aucun pic dans le domaine exploité, toutes les bandes de vibrations enregistrées sont donc propres à la metformine.

3.2.2 La spectroscopie UV-Visible :

Afin de déterminer la longueur d'onde d'absorption maximale de la metformine dissoute dans l'eau distillée, un balayage dans le domaine situé entre 200 et 400 nm a été réalisé.

La figure ci-dessous illustre le spectre obtenu.

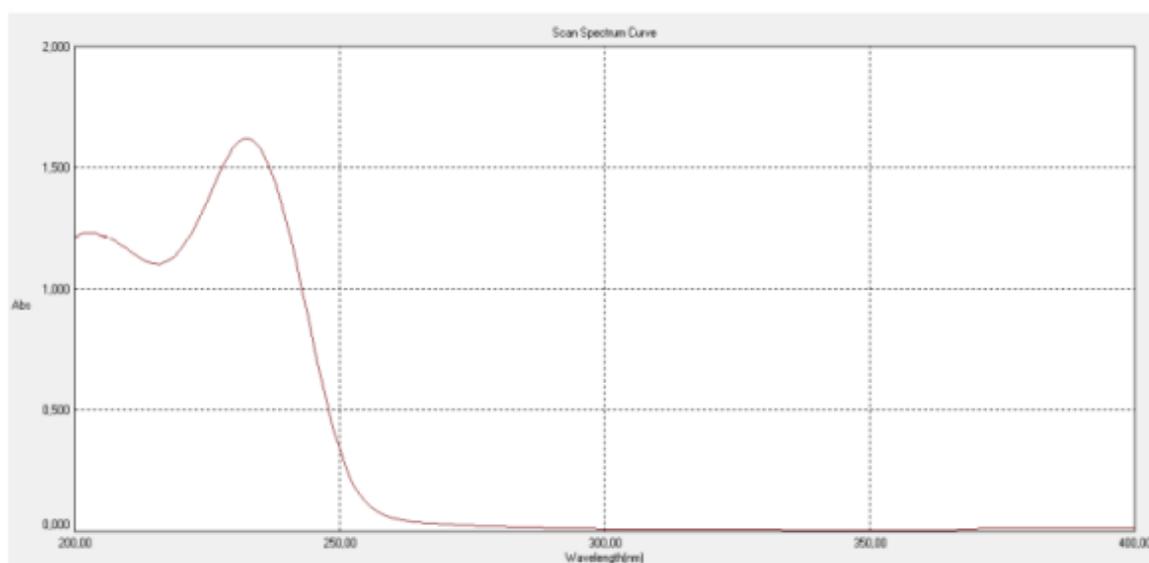


Figure 3.2 : Spectre UV de la metformine

La Figure 3.2 montre le spectre d'absorption UV-Vis de la metformine dans le l'eau distillée. On observe dans ce spectre une bande d'absorption maximale situé à $\lambda_{\text{max}} = 233\text{ nm}$, cette longueur d'onde est similaire à celle mentionnée dans la bibliographie. [40]

Dans ce cas, on peut utiliser l'UV-Vis comme outil de caractérisation qualitative de notre substance active.

3.3 Caractérisation des billes :

3.3.1 Aspect macroscopique :

Les billes obtenues sont relativement homogènes en taille, de forme sphérique



Essai 01



Essai 02



Essai 03



Essai 04



Essai 05



Essai 06



Essai 07



Essai 08



Essai 09



Essai 10



Essai 11



Essai 12

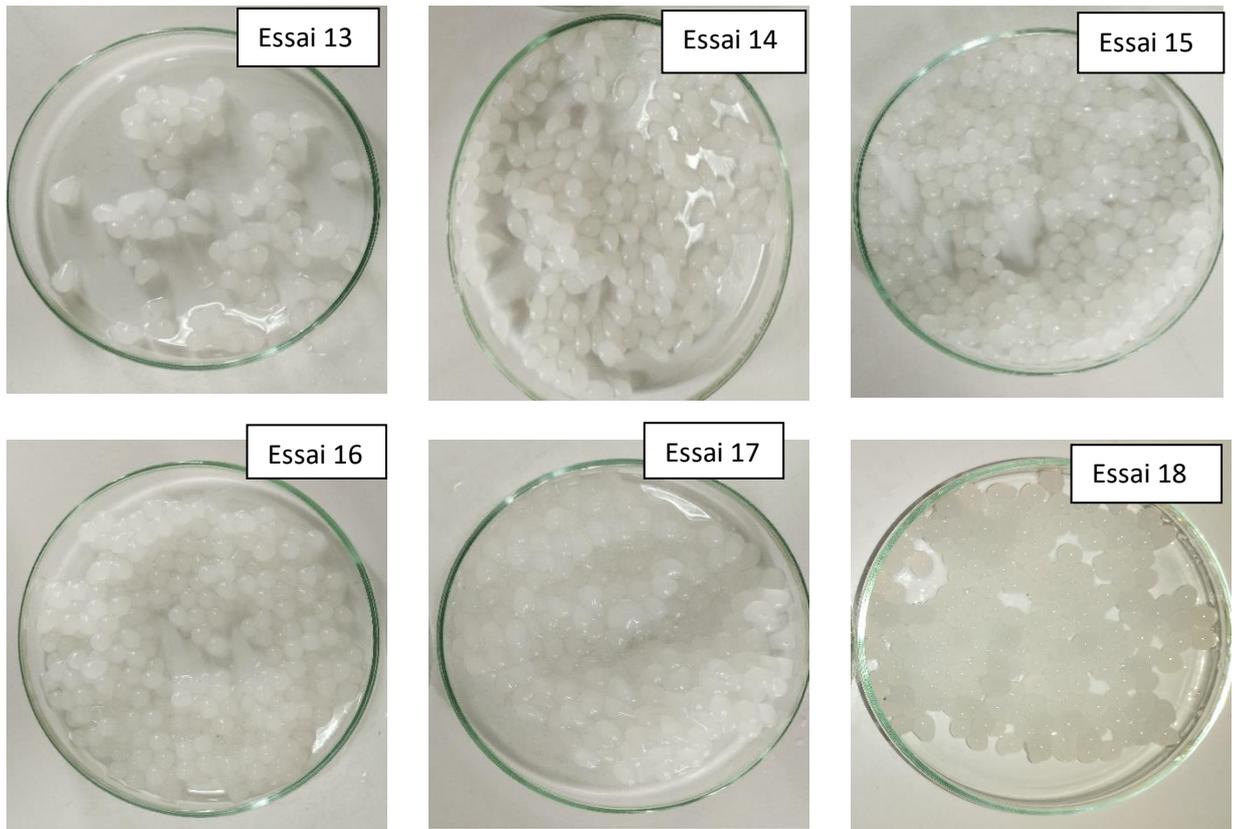


Figure 3.3 : Aspect macroscopique des billes

Nous avons résumé les valeurs de diamètre moyen et le nombre des billes dans le tableau suivant :

Tableau 3.1 : les valeurs de diamètre moyen et le nombre des billes

Formulations	Nombres des billes	Diamètre moyen (mm)
Essai 1 (N6)	280	9,41
Essai 2 (N4)	490	7,28
Essai 3 (N3)	355	7,39
Essai 4 (N12)	420	3,74
Essai 5 (N5)	560	4,42
Essai 6 (N16)	725	4,84
Essai 7 (N9)	690	4,59

Essai 8 (N17)	725	4,84
Essai 9 (N13)	785	4,63
Essai 10 (N1)	726	4,96
Essai 11 (N8)	660	5,45
Essai 12 (N10)	568	6
Essai 13 (N14)	430	7,35
Essai 14 (N7)	260	6,88
Essai 15 (N18)	725	4,84
Essai 16 (N15)	754	5,51
Essai 17 (N2)	588	6,47
Essai 18 (N11)	580	6,04

- D'après les résultats illustrés dans le tableau le diamètre de la majorité des billes formulée était compris entre 3,7 mm et 6,5 mm, La grande taille des autres particules est attendue en raison de la concentration élevée d'alginate de sodium avec les autres excipients utilisés.

3.3.2 Taux de gonflement et d'humidité :

Les résultats du taux de gonflement et d'humidité de nos essais sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 3.2 : Taux de gonflement et d'humidité des essais

Essais	Indice de gonflement	Taux d'humidité
Essai 1 (N6)	36,9 %	94,1%
Essai 2 (N4)	12,9 %	93,1%
Essai 3 (N3)	22,5 %	94,3%
Essai 4 (N12)	21,5 %	93,9%

Essai 5 (N5)	20,3 %	93,5 %
Essai 6 (N18)	3,8 %	93,9%
Essai 7 (N9)	12,7 %	92,3%
Essai 8 (N17)	3,8 %	93,9%
Essai 9 (N13)	21,5 %	94,5%
Essai 10 (N1)	18,6 %	93,2%
Essai 11 (N8)	38,8 %	94,3%
Essai 12 (N10)	7,7 %	93,6%
Essai 13 (N14)	28,5 %	94,8%
Essai 14 (N7)	19,4 %	92,6%
Essai 15 (N18)	3,8 %	93,9%
Essai 16 (N15)	3,4 %	95,4%
Essai 17 (N2)	21 %	94,6%
Essai 18 (N11)	11,2 %	92,9%

- D'après les résultats illustrés dans le tableau, un faible taux de gonflement est obtenu dans la majorité des essais grâce à la composition des billes.
- Le taux d'humidité est très élevé car le solvant utilisé dans la formulation est de l'eau c'est pour cette raison les billes contiennent beaucoup d'eau.

3.3.3 Rendement d'encapsulation

Les résultats du calcul des taux d'encapsulation pour tous les essais sont illustrés dans le tableau 3.3 suivant :

Tableau 3.3 : Pourcentage de rendement

Formulations	Masse de l'essai après séchage à l'étuve (g)	% Rendement
Essai 1 (N6)	2,13 g	35,5 %
Essai 2 (N4)	3,2 g	53,3 %
Essai 3 (N3)	2,5 g	41,6 %
Essai 4 (N12)	2,9 g	48,3 %
Essai 5 (N5)	3,4 g	56,6 %
Essai 6 (N18)	3,6 g	60 %
Essai 7 (N9)	2,8 g	46,6 %
Essai 8 (N17)	3,6 g	60 %
Essai 9 (N13)	4 g	66,6 %
Essai 10 (N1)	4,9 g	81,6 %
Essai 11 (N8)	2,6 g	43,3 %
Essai 12 (N10)	3,9 g	65 %
Essai 13 (N14)	2,6 g	43,3 %
Essai 14 (N7)	1,6 g	26,6 %
Essai 15 (N16)	3,6 g	60 %
Essai 16 (N15)	3,2 g	53,3 %
Essai 17 (N2)	3,5 g	58,3 %
Essai 18 (N11)	4,3 g	71,6 %

- Le rendement en pourcentage des formulations préparées s'est avéré être compris entre 26.6% et 81.6% (tableau 3.3). Il a été observé que les valeurs du rendement en pourcentage étaient affectées par l'augmentation de la concentration du polymère.

L'augmentation de la concentration en polymère a augmenté le rendement, probablement parce qu'avec l'augmentation de la teneur en polymère, davantage de particules de metformine seraient enrobées, ce qui entraînerait une efficacité d'encapsulation plus élevée.

3.3.4 Test de dissolution :

A. Courbes d'étalonnages

Les courbes standard des trois milieux sont indiquées sur les figures ci-dessous :

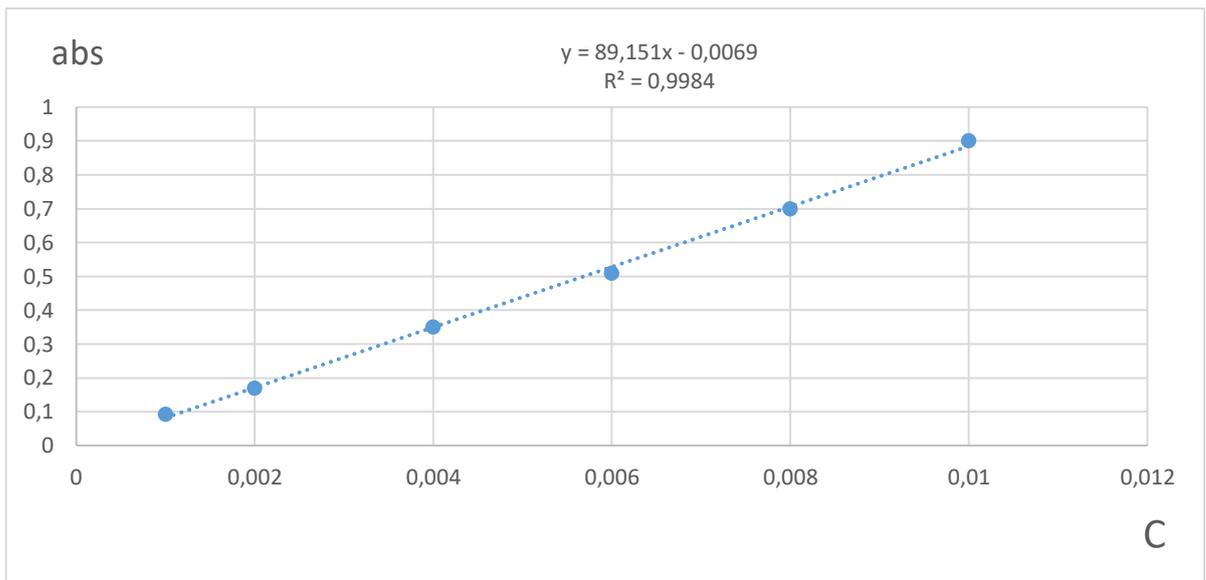


Figure 3.4 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le tampon PH 1.2

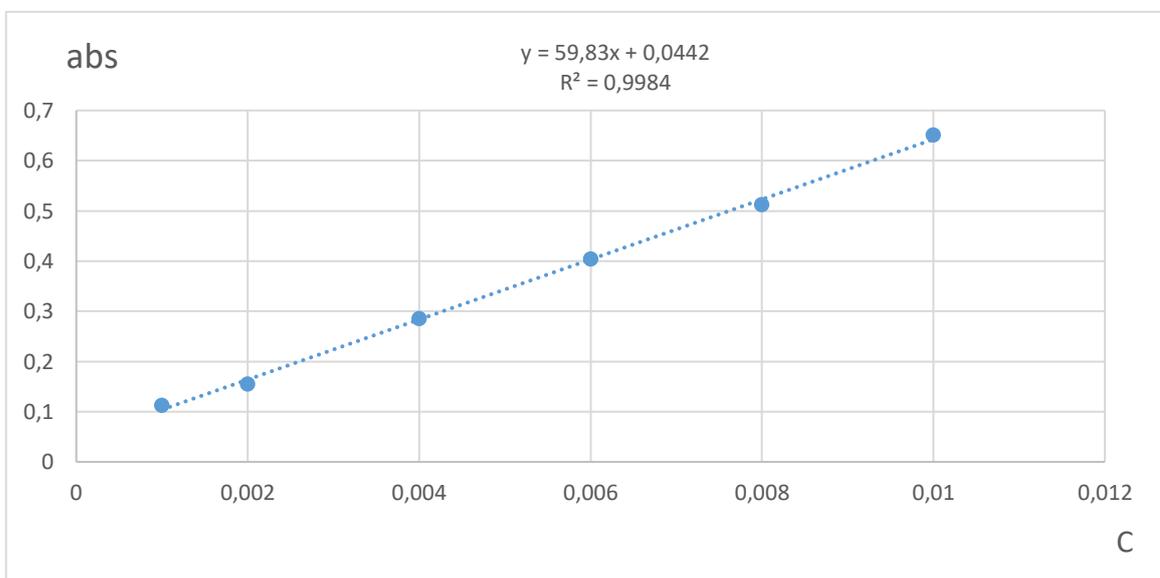


Figure 3.5 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le tampon PH4

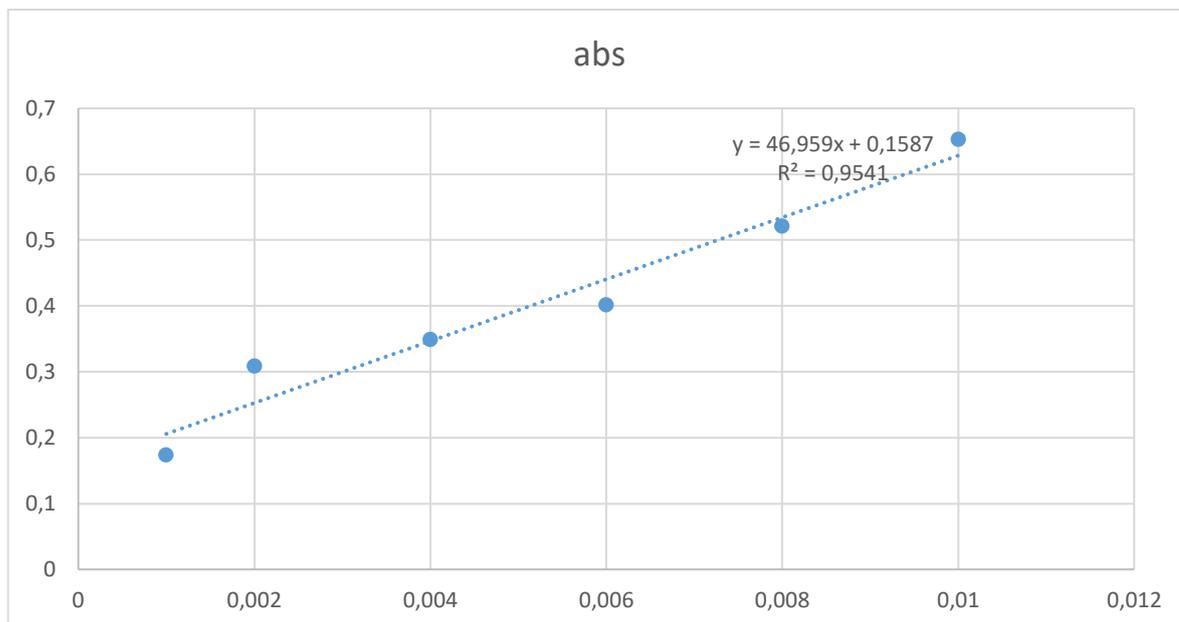


Figure 3.6 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le tampon PH 6.8

A partir des courbes d'étalonnage des trois milieux différents illustrée dans les Figures 3.4, 3.5, 3.6 nous avons obtenu respectivement pour les milieux acides pH1.2, pH4, et le milieu neutre pH 6,8 les équations suivantes : $y = 89,151x - 0,0069$, $y = 59,83x + 0,0442$ et $y = 46,959x + 0,1587$. Les valeurs des concentrations des échantillons collectés à différents intervalles de temps et analysés par UV-Visible ont été calculées en utilisant ces équations à partir de leurs absorbances.

Le pourcentage de dissolution de la metformine à partir des microcapsules polymériques a été calculé en utilisant la relation :

$$\text{Le pourcentage de dissolution (\%)} = \frac{C}{C_0} * 100 \dots\dots \text{Eq 3.1}$$

Sachant que :

C_0 : c'est la concentration initiale de l'échantillon.

B. Calcul de la concentration initiale de l'échantillon pour chaque essai :

Les calculs de la concentration initiale de nos essais sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 3.4 : Calcul de la concentration initiale de l'échantillon pour chaque essai

Essai	Abs	Masse de 10 billes (g)	C exp	C théorique	Efficacité de piégeage	C0
1	1.127	0.73	15.532925	107	14.516752	72.583762
2	2.646	0.62	36.468606	61	59.784601	298.923
3	3.17	0.8	43.690658	84.5	51.704921	258.52461
4	2.355	0.67	32.457887	71.4	45.459225	227.29613
5	1.807	0.64	24.905054	53.5	46.551502	232.75751
6,8,15	1.728	0.6	23.816233	41.4	57.527132	287.63566
7	1.778	0.44	24.50536	43.5	56.334161	281.6708
9	2.671	0.6	36.81317	38.2	96.369555	481.84777
10	3.031	0.64	41.774885	41.3	101.14984	505.74921
11	2.263	0.4	31.189893	45.5	68.549215	342.74607
12	3.541	0.83	48.803982	52.8	92.431783	462.15892
13	2.635	0.54	36.316998	69.8	52.030084	260.15042
14	3.33	0.64	45.895865	115.4	39.771114	198.85557
16	2.246	0.61	30.95559	39.8	77.777863	388.88932
17	2.649	0.78	36.509954	51.02	71.560082	357.80041
18	2.875	0.84	39.624809	51.7	76.64373	383.21865

Avec :

- $C_0 = \frac{\text{Efficacité de piégeage} \times 500}{100}$ **Eq 3.2**
- 500mg : concentration initiale de PA avant formulation
- Efficacité de piégeage : $\frac{C \text{ exp}}{C \text{ theorique}} \times 100$ **Eq 3.3**
- $C \text{ exp} = \frac{\text{Abs éch}}{\text{Abs étalon}} \times \frac{\text{Prise essai éch}}{\text{Prise essai étalon}} \times \text{dillution} \times m \text{ moy}$ **Eq 3.4**

C. Calcul des pourcentages de dissolution :

Les résultats bios pharmaceutiques des 16 essais sont donnés sous forme de profils de dissolution exprimant le pourcentage dissous de principe actif en fonction du temps.

Les tableaux 3.5 à 3.20 ainsi que les figures 3.7 à 3.22 représentent respectivement ces résultats.

Tableau 3.5 : Profil de libération en fonction du temps [essai 1]

temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20min	52.36	93.01	100.12
40min	80.61	69.38	182.32
60min	81.93	80.78	87.33
120min	78.76	79.54	89.41
240min	77.7	70.62	88.16
360min	81.67	78.08	81.48
420min	65.29	102.75	79.12

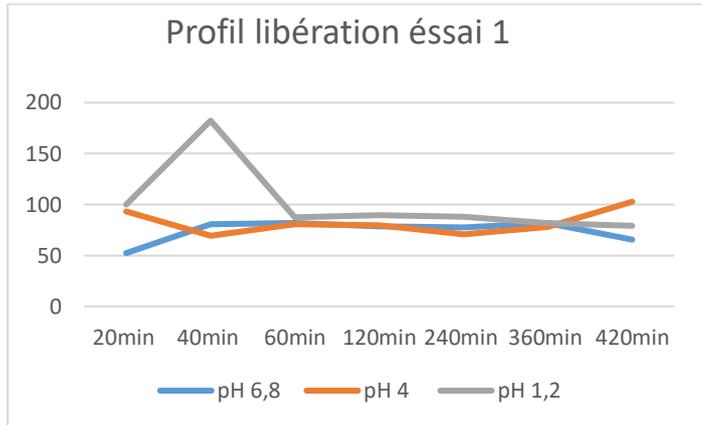


Figure 3.7 : Profil de libération en fonction du temps essai 1

Tableau 3.6 : Profil de libération en fonction du temps [essai 2]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20min	22.97	23.03	23.4
40min	27.84	24.74	27.41
60min	22.49	25.8	24.34
120min	24.06	23.64	25.08
240min	25.02	24.79	23.67
360min	27.46	24.05	24.75
420min	27.58	25.45	23.09

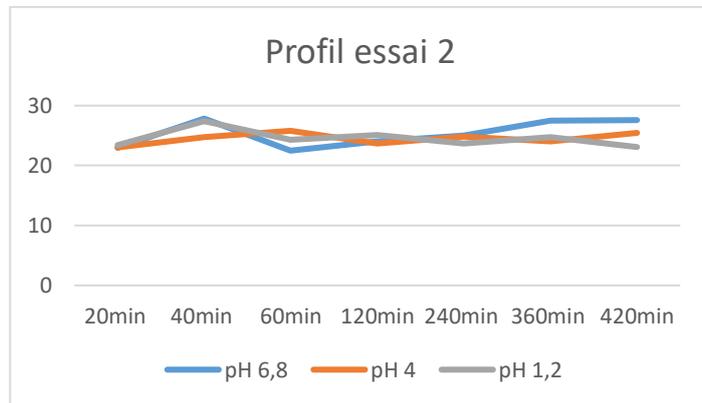


Figure 3.8 : Profil de libération en fonction du temps [essai 2]

Tableau 3.7 : Profil de libération en fonction du temps [essai 3]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20min	19.07	30.56	32.78
40min	51.02	33.89	34.04
60min	50.35	35.12	33.53
120min	45.46	36.56	32.92
240min	44.35	34.98	32.83
360min	44.72	32.09	34.93
420min	43.53	32.45	33.83

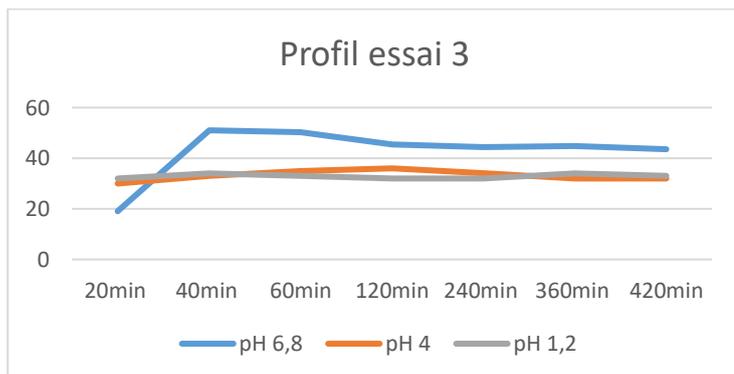


Figure 3.9 : Profil de libération en fonction du temps [essai 3]

Tableau 3.8 : Profil de libération en fonction du temps [essai 4]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20min	44,37	21,78	57,89
40min	28,81	26,45	25,61
60min	26,03	27,09	28,12
120min	25,32	27,92	26,26
240min	23,51	26,72	38,65
360min	26,09	25,03	27,73
420min	24,42	27,78	27,62

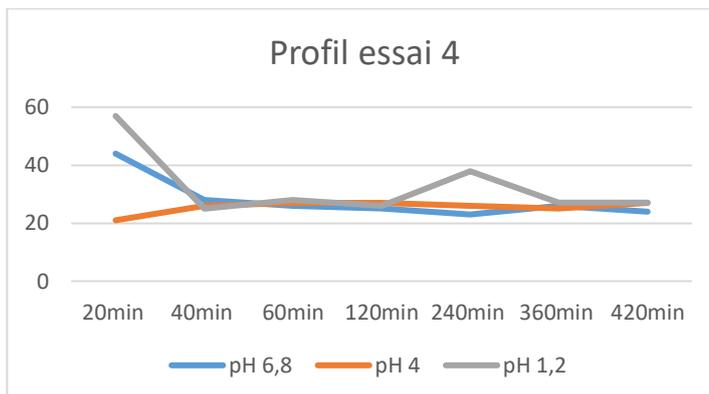


Figure 3.10 : Profil de libération en fonction du temps [essai 4]

Tableau 3.9 : Profil de libération en fonction du temps [essai 5]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20min	27,89	25,78	38,86
40min	28,42	28,54	25,45
60min	26,89	29,12	26,36
120min	27,32	39,98	26,29
240min	27,51	26,81	26,72
360min	26,23	30,26	24,39
420min	27,36	29,85	26,02

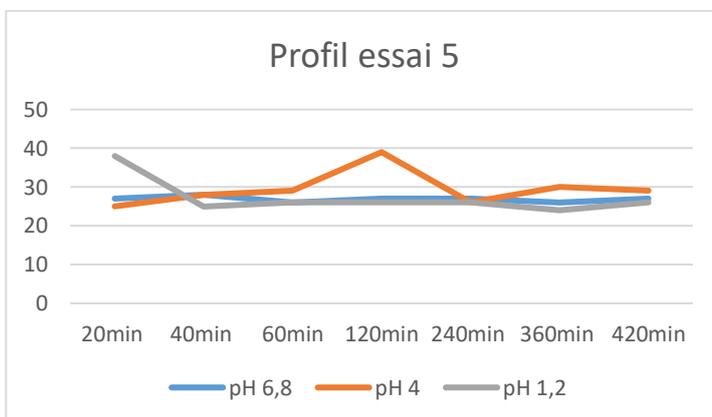


Figure 3.11: Profil de libération en fonction du temps [essai 5]

Tableau 3.10 : Profil de libération en fonction du temps [essai 6,8,15]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20min	27,90	18,09	27,16
40min	27,51	25,02	27,26
60min	33,84	25,56	27,87
120min	28,81	27,82	26,82
240min	29,35	46,33	25,73
360min	29,81	25,23	27,65
420min	28,36	23,93	26,92

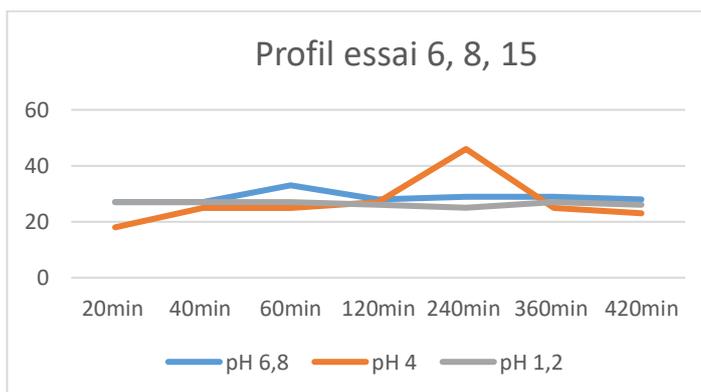


Figure 3.12 : Profil de libération en fonction du temps [essai 6,8,15]

Tableau 3.11 : Profil de libération en fonction du temps [essai 7]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20min	29,34	10,81	32,98
40min	31,89	29,98	35,51
60min	31,71	29,56	33,98
120min	27,91	37,98	33,71
240min	33,87	28,12	32,91
360min	33,09	24,23	32,89
420min	30,61	31,98	33,12

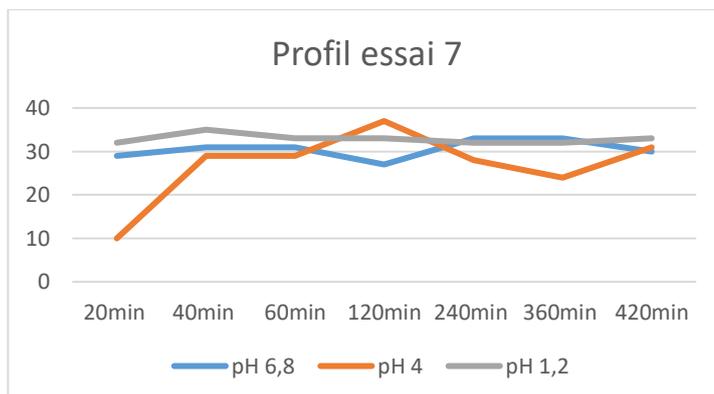


Figure 3.13 : Profil de libération en fonction du temps [essai 7]

Tableau 3.12 : Profil de libération en fonction du temps [essai 9]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20min	25,91	18,81	24,91
40min	40,81	23,98	20,87
60min	38,93	23,52	26,56
120min	39,83	24,23	28,43
240min	40,34	23,45	27,43
360min	41,12	22,20	26,63
420min	37,35	20,81	26,21

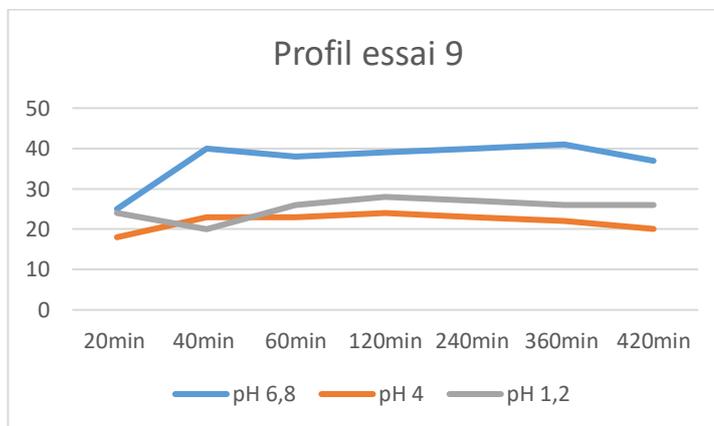


Figure 3.14 : Profil de libération en fonction du temps [essai 9]

Tableau 3.13 : Profil de libération en fonction du temps [essai 10]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20 min	31.5	22.62	37.76
40 min	27.29	29.7	47.75
60 min	34.87	29.32	48.34
120 min	34.68	30.89	27.76
240 min	34.68	28.16	39.94
360 min	31	29.38	40.78
480 min	30.38	29.88	46.29

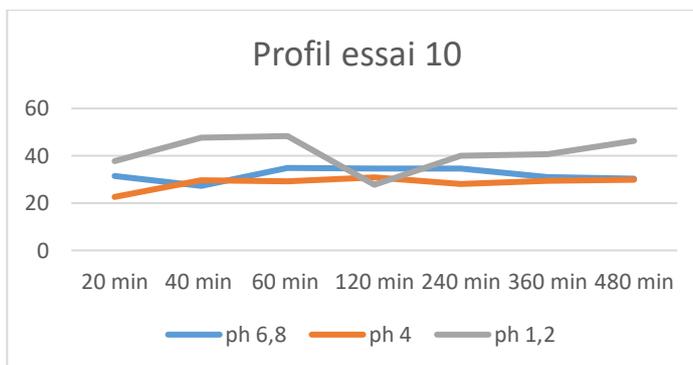


Figure 3.15 : Profil de libération en fonction du temps [essai 10]

Tableau 3.14 : Profil de libération en fonction du temps [essai 11]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20 min	31.16	15	40.61
40 min	24.39	28.69	54.99
60 min	32.89	29.35	43.44
120 min	34.07	28.03	49.89
240 min	23.55	27.9	39.17
360 min	30.21	27.64	43.88
480 min	30.38	28.65	45

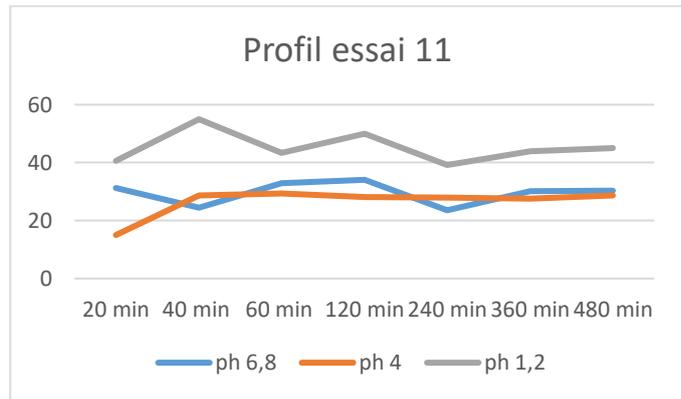


Figure 3.16 : Profil de libération en fonction du temps [essai 11]

Tableau 3.15 : Profil de libération en fonction du temps [essai 12]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20 min	28.41	27.3	32.67
40 min	31.98	30.19	45.25
60 min	36.38	28.21	39.55
120 min	33.68	29.18	38.44
240 min	29.16	21.31	38.77
360 min	30.9	27.65	43.48
480 min	32.23	29.09	34.35

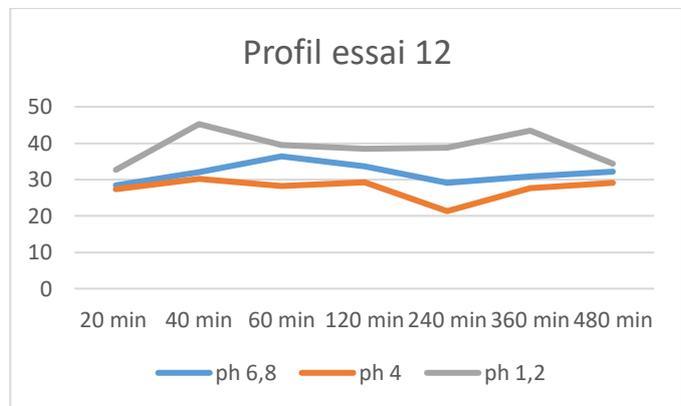


Figure 3.17 : Profil de libération en fonction du temps [essai 12]

Tableau 3.16 : Profil de libération en fonction du temps [essai 13]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20 min	26.32	25.37	32.86
40 min	17.4	28.66	45.7
60 min	32.14	28.32	34.84
120 min	32.36	26.29	33.52
240 min	31.33	26.7	25.91
360 min	25.14	24.73	31.38
480 min	31.33	29.24	31.93

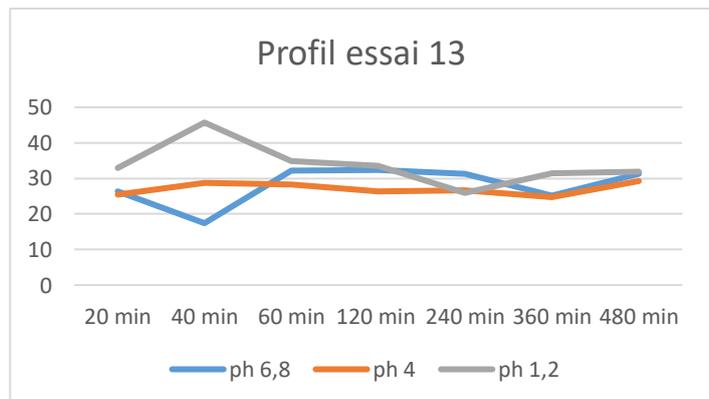


Figure 3.18 : Profil de libération en fonction du temps [essai 13]

Tableau 3.17 : Profil de libération en fonction du temps [essai 14]

Temps	ph 6,8	ph 4	ph 1,2
20 min	28.17	27.74	33.39
40 min	34.82	31.6	42.74
60 min	28.36	28.95	38
120 min	28.26	16.77	32.63
240 min	33.66	20.18	31.26
360 min	33.18	31.52	35.53
480 min	29.42	30.84	31.67

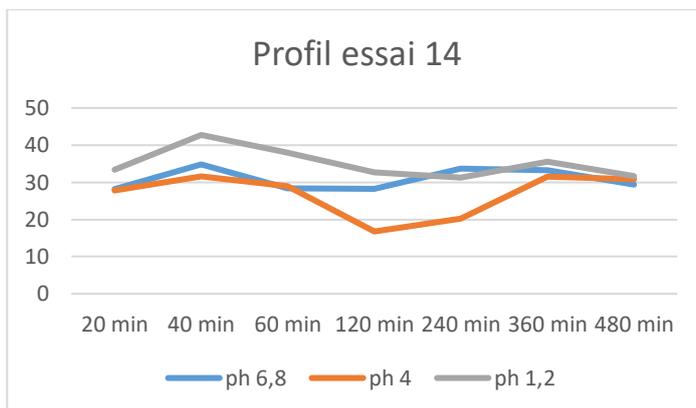


Figure 3.19 : Profil de libération en fonction du temps [essai 14]

Tableau 3.18 : Profil de libération en fonction du temps [essai 16]

Temps	ph 6,8	ph 4	ph 1,2
20 min	24.45	23.85	29.04
40 min	27.12	24.36	48.51
60 min	25.44	23.35	34.15
120 min	26.67	12.17	37.22
240 min	21.65	23.66	34.88
340 min	26.82	24.51	35.63
480 min	24.36	24.74	33.06

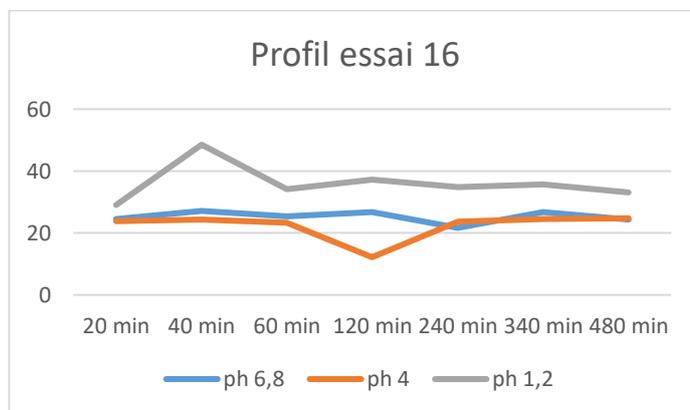


Figure 3.20 : Profil de libération en fonction du temps [essai 16]

Tableau 3.19: Profil de libération en fonction du temps [essai 17]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20 min	26.26	23.45	30.45
40 min	45.4	31.81	31.76
60 min	24.12	24.2	37.27
120 min	34.35	24.2	29.05
240 min	31.51	31.6	28.6
360 min	34.61	32.49	30.66
480 min	33.76	31.18	26.57

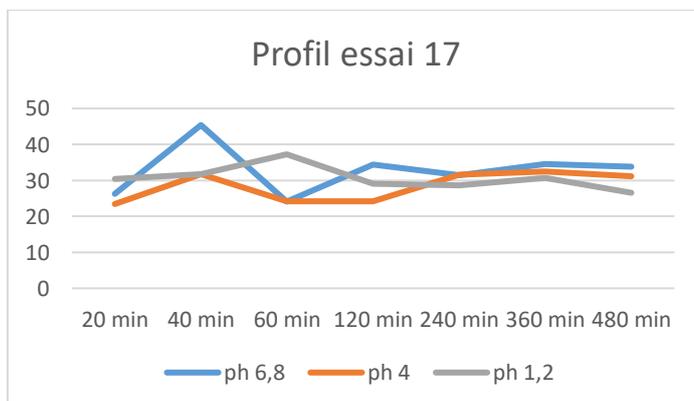


Figure 3.21 : Profil de libération en fonction du temps [essai 17]

Tableau 3.20 : Profil de libération en fonction du temps [essai 18]

Temps	pH 6,8	pH 4	pH 1,2
20 min	22.97	10.43	30.45
40 min	29.97	32.75	31.76
60 min	30.37	22.51	37.27
120 min	29.47	22.51	29.05
240 min	27.42	27.35	28.6
360 min	31.57	23.89	30.66
480 min	31.37	25.86	26.57

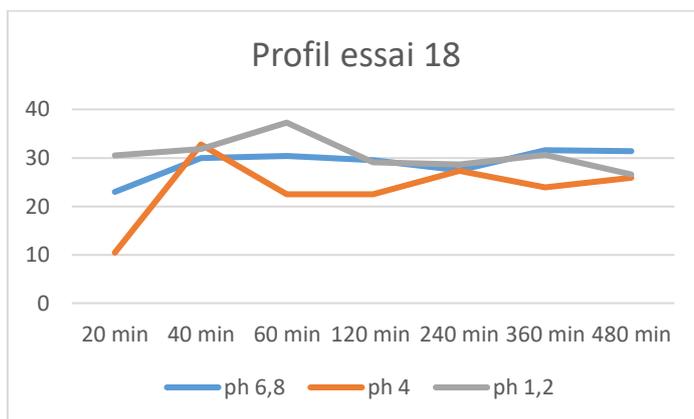


Figure 3.22 : Profil de libération en fonction du temps [essai 18]

On peut observer à partir des résultats obtenus lors de la dissolution effectuer que les courbes de dissolution des essais 03 et 09 ont des allures de libération prolongée.

Dans ces deux essais, on déduit que le taux de dissolution est important dans le milieu (pH 6.8) qui a donné un meilleur pourcentage de dissolution que les deux autres milieux (pH 1.2 et pH 4) en raison de la composition chimique de la formulation, les résultats ont montré qu'à pH 1.2 et 4, presque toutes les billes étaient conservées intactes avec de très faibles quantités libérées de PA. Ce comportement dépend de la nature du polymère. En effet, en milieu acide l'alginate de sodium ne se solubilise pas.

Les résultats obtenus pour les essais 01, 02, 04, 05, 06,08,15, 07, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17 et 18 de la dissolution étaient aberrants, A l'issue des profils de dissolution de ces derniers il apparait clairement que le pourcentage de principe actif libérée évolue sur une échelle de temps dépassant les 2 heures ce qui traduit l'appartenance de ces formulations au formes de libération prolongée, mais on remarque que leur profil de dissolution n'évolue pas avec le temps et que pendant les 8 heures du test la libération est d'environ 30% seulement, cela pourrait être due à plusieurs raison dont ;la conception inappropriée de la matrice de la formulation de ces derniers, une variation dans le processus de fabrication ou bien une erreur pendant l'analyse de la libération prolongée .

Conclusion générale :

La libération prolongée du point de vue industriel est une innovation, elle permet la synthèse et la commercialisation de nouveaux principes actifs, aussi elle permet l'amélioration d'une molécule existante par l'optimisation de sa forme galénique

L'objectif du travail qui nous fut confiés dans le cadre de ce mémoire est d'optimiser la formulation des billes à libération prolongée à base de Metformine en réalisant une série de contrôles technologique et biopharmaceutiques.

Nous avons réalisé une encapsulation de la metformine afin d'aboutir à une forme galénique avec une libération prolongée dans le temps grâce à un système matriciel à base d'un bio polymère qui est l'alginate de sodium.

Le test de dissolution reste un test incontournable dans l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du produit in vivo à savoir la libération du principe actif à partir de sa forme galénique.

Les résultats de la dissolution in vitro des microparticules des certains essais préparés montrent que la libération de la metformine est pH-dépendante ; les billes sont restées dans leur état dans les milieux gastriques par contre ils ont montré une libération prolongée pour le milieu intestinale pH6.8, ce qui concorde avec le séjour du médicament dans l'intestin.

Comme perspectives pour ce travail et afin de l'enrichir et d'apporter plus de détails sur les résultats obtenus, il serait souhaitable de :

- Poursuivre les formulations afin de bien cerner l'impact de la vitesse d'agitation sur la taille des particules et le taux de dissolution.
- Augmenter la quantité des agents retardateurs pour un pourcentage de dissolution plus élevé.
- De faire la caractérisation par la microscopie électronique à balayage qui permet également de décrire les détails de la structure de ces microparticules polymériques.
- Faire une analyse (HPLC)
- Envisager des études in vivo.

- Une bonne corrélation entre les tests in vivo et in vitro va nous permettre une meilleure approche en ce qui concerne la bioéquivalence des spécialités étudiées

REFERENCES :

- [1] A. Le Hir. Pharmacie galénique. Bonne pratique de fabrication des médicaments .7ème édition. Paris : Masson, (1997).
- [2] BOUDENDOUNA Abdel Hakim, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », thèse doctorat en Science Génie Matériaux, Université de Toulouse, (2010).
- [3] A. Le Hir. Pharmacie galénique. Bonne pratique de fabrication des médicaments .8ème édition. Paris : Masson, (2006).
- [4] Chien Y.W, Fundamentals of rate-controlled drug delivery, in: Y.W, Chien (Ed), Novel drug delivery system, Marcel Dekker, New York (1992) pp.43-138.
- [5] Zaffaroni A, Applications of polymers in rate-controlled drug delivery, Polym. Sci.Technol, 14 (1981) 293.
- [6] RI. Pharmacie des HUG, information sur les médicaments-Recommandations d'utilisation, (2005).
- [7] M. Chudel et R Ringgenberg Flavors and fragrance delivery systems. Chimia 55,421- 428, (2001).
- [8] KHABER AZI (Mouna). Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de Tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxypropylméthylcellulose et gomme guar. Université FERHAT ABBAS – Sétif. Faculté de Technologie. Département de Génie des Procédés2011.
- [9] [11] W. Hongwei, « Développement et évaluation de comprimés enrobés à sec, à base d'amylose substitué, pour la libération contrôlée de médicaments », de Montréal.
- [10] Mayer, P. R., 1997.Control. Drug Delivery, 589.
- [11] Iskandar Moussa., 1998. Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amylose Réticulé : Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments. Thèse de doctorat, Université de Montréal.
- [12] Amsden and M. F. A. Goosen B. G., 1995.AIChE J. 41, 1972

- [13] Iskandar Moussa., 1998. Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amylose Réticulé : Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments. Thèse de doctorat, Université de Montréal.
- [14] Raphael M. Ottenbrite.,2005. "Controlled-release Technology" in EPSE 2nd ed.
- [15] V. Ranade. Drug delivery systems. 4. Implants in drug delivery. Journal of Clinical Pharmacology 30 : 871-889, (1990).
- [16]: A. K. Bajpai, S. K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane. Responsive polymers in controlled drug delivery. Progress in Polymer Science 33 1088-1118, (2008).
- [17] L. Brannon-Preppas. Biomaterials : Polymers in controlled drug delivery. Medical Plastics and Biomaterials Magazine (1997).
- [18] Rondeau-Mouro, C., Buléon, A., Lahaye, M., « Caractérisation par RMN des biopolymères d'origine végétale, de la molécule à l'organisation supramoléculaire », 2008, 370–371.
- [19] S. CHAOUI. (2012). « Elaboration et caractérisation de nanocomposite à matrice polymère : Approche expérimentale » Thèse de doctorat, Université de Sétif.
- [20] Flory P.J. and Rehner J. Jr., Statistical mechanics of cross-linked polymer networks, fl.Swelling, J. Chem. Phys., 521-526.
- [21] Wade A. and Weller P.J, 1994. Handbook of Pharmaceuticd Excipients, Second Edition,The Pharmaceutical Press, London
- [22] Te Wierik G.H.P., Bergsma J., Arends-Scolte A.W., Boersma T., Eissens AC. and Lerk C.F., 1996. A new generation starch products as excipient in pharmaceutical tablets. starch products, Int. J. Pharm., 27-36.
- [23] Park K., Shalaby S.W. and Park H., 1993. Biodegradable hydrogel for drug delivery, Technomic publication, Pennsylvania, 1- 140.
- [24] Hunt, B.J. and James, M.I., 1993. Polymer Characterisation, Glasgow, London: Blackie Academic and Professional.
- [25] Palangio, M. et al., 2002. Extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or non-malignant pain, J. Pain Symptom Manage., 23(5), 355.
- [26] Mishra M, « Handbook of Encapsulation and Controlled Release: Taylor & Francis »,2015

- [27] Maria Antoinieta., Anaya Castro, « Optimisation de la pH-sensibilité de protéines végétales en vue d'améliorer leurs capacités d'encapsulation de principes actifs à la voie orale. », Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 21 février 2018.
- [28] Maderuelo C., Zarzuelo A., Lanao J.M., « Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. », *Journal of Controlled Release*, 154:2-19, 2011
- [29] Alla Nesterenko, « Étude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en micro encapsulation », Université de Toulouse, 2012.
- [30] : Gildas Komenan Gbassi, « Aspects physico-chimiques de l'encapsulation et de la désencapsulation des probiotiques », Université de Strasbourg, 2010.
- [31] : Yahia Nafti, « Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif : oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation », Université Zian Achour de Djelfa, 2008.
- [32]. J. Richard, J.Bentoit, *Techniques de l'Ingénieur, traité Génie des procédés*. S.Rabeau (2009), Etude d'un procédé continu d'une micro encapsulation basée sur un micromélangeur, Mémoire de Doctorat, Université Nancy (France).
- [33] S.Rabeau (2009), Etude d'un procédé continu d'une micro encapsulation basée sur un micromélangeur, Mémoire de Doctorat, Université Nancy (France).
- [34] : Boh B. Vandamme T.F., Poncelet D., SubraPaternault P., « Développement et applications industrielles des micro-encapsules, micro-encapsulation des sciences technologies », Editions TEC &DOC, Lavoisier, 2007
- [35] Leong K.W., Langer R., « Polymeric controlled Drug Delivery », *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1 :199–233, 1987.
- [36] BENOIT, J.-P. et RICHARD, J. Microencapsulation. *Les Techniques de l'Ingénieur*. 10 03 2000, J2210.
- [37] P. Buri, Définition et classification des systèmes matriciels. In S. T. P. PHARMA. 1987. p. 193-199.
- [38] « Metformine », Wikipédia. avr. 09, 2021
- [39] « Résumé des caractéristiques du produit - METFORMINE ALTER 1000 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ».

[40] R. David « la Metformine, une vieille molécule pleine d'espoir », thèse de doctorat, université de Lorraine, (2012).

[41] Pharmaco-épidémiologie et pharmacologie sociale de médicaments du diabète type 2, thèse de doctorat, université de Toulouse (2014).