

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

Master en Génie des Procédés

Spécialité : Génie chimique

Intitulé du mémoire

***Formulation d'une suspension buvable à
Libération prolongée***

Présenté par :

Rezgui rania

Remmide madina

Promotrice : D.r djedri.s

Co-promotrice: Dr belhadji.L

Année universitaire 2021/2022

Dédicace

À ma mère et mon père,

*Merci énormément pour votre amour infini et votre soutien.
Merci d'avoir été à l'écoute tout au long de ce travail et tout le
parcours de ma vie ou vous avez été les premiers à me soutenir à
tout moment. Vous m'avez aidé jusqu'au bout, je vous aime que le
dieu vous protège pour moi.*

A mon cher fiancé M. MOHAMED

Merci pour ton aide et tes conseils tout au long de ce travail.

À mes chères sœurs et mes chers frères

*Pour vos encouragements tout au long ma vie et pour être
toujours disponible pour m'aider.*

A tous mes amies

*Sur la bonne compagnie, gentillesse et sociabilité au cours de mes
études.*

A mon binôme et amie Madina

A tous la promo Génie des Procédés

A tous ceux qui

Ont cru en mes capacité et ont contribué à mon bonheur.

Rezguí Rania

Je dédie ce modeste travail à ...

Mes très chers parents (Amar, Leïla)

*A maman, à la plus belle créature que Dieu a créée sur terre,
reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes
sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*A mon père qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues
années de sacrifices. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et
le soutien permanent.*

A Mes très chers frères et sœur (Oussama, Ayoub, Asma)

*Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de
courage et de générosité. Dieu vous garde pour moi.*

A ma belle-mère et mon beau père (Fatima, Mahfoud)

*Votre soutien continu, encouragement et vos actions inoubliables,
Que Dieu vous accorde longue vie*

A mon cher mari (Chems eddine)

*Merci pour votre aide pour tes conseils, vous avez été le meilleur
soutien dans ma vie familiale et universitaire*

*Mes chères belles sœurs et beau-frère (Chaïma , Fatima zohra ,
Hadil , Mohamed)*

*Pour l'encouragement, la gentillesse, Merci beaucoup pour votre
soutien.*

A mon binôme et amie Rania

*A mes chères amies (Zineb , Ferdaous , Majda , Zahra , Rahil ,
Hanane)*

A mes cousines (Amina, Ahlem , Selma)

Remmide madina

Remerciements

En préambule de ce mémoire nous remercions Allah le tout puissant et miséricordieux qui nous a données la force et la patience d'accomplir ce modeste travail. J'adresse mes sincères remerciements :

A Mme. DJEDRI Safia,

Vous avez contribué par votre constante disponibilité et vos conseils à l'élaboration de ce Mémoire. Nous avons apprécié l'ampleur de vos connaissances alliées de grandes qualités Humaines. Nous sommes très heureuses d'exprimer notre reconnaissance et notre profonde gratitude pour tous les efforts qui nous ont permis de structurer et d'accomplir ce travail.

A Mme. BELHADJI Linda,

Pour sa gentillesse et sa disponibilité tout au long de notre master, ces conseils nous ont permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions. Merci pour ses longues discussions, ses précieux conseils et le soutien. Trouvez ici le témoignage de nos profondes gratitude

A BENORIF Oumhani

Pour sa disponibilité pour son aide, pour sa gentillesse et son souci de notre réussite.

A tous les membres de jury,

Pour l'honneur que vous nous faites de siéger dans notre jury. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère gratitude pour les critiques que vous allez nous formuler.

A tous les responsables et les ingénieurs du département de génie des procédés,

Désireux de fournir les bonnes conditions, les précieux conseils et leurs aides durant toute la durée de nos études et stage.

Nous vous adressons tous nos respects.

Résumé

L'objectif de notre travail est la formulation d'une suspension à libération prolongée à base d'un antidiabétique « glimépirides »

La matrice choisit pour la formulation de la suspension de glimépirides (PA) est composé de deux polymères alginate de sodium et chitosane. Pour mettre la libération prolongée du PA en évidence on a adapté le mécanisme de gélification in situ, Ce mécanisme est obtenu par la complexation poly électrolyte des macromolécules de l'alginate de sodium par une source de cations chitosane qui sont libérés dans le milieu acide de l'estomac

Résultats des tests de la cinétique de la dissolution des formulations préparées sont plutôt prometteurs, les résultats de l'études rhéologique sur les suspensions formulées et les gèles récupérée traitées par le logiciel Mode 6 ont été validés statistiquement selon les valeurs de Q^2 et R^2 .

Mots clés : suspension – libération prolongé – glimépirides –alginate de sodium- chitosane

Abstract

The objective of our work is the formulation of a long-release suspension based on a «glimerpirid» antidiabetic

The matrix chosen for the formulation of glimerpirid suspension (PA) is composed of two alginate polymers of sodium and chitosan. To highlight the prolonged release of AP, the in situ gelification mechanism was adapted; this mechanism is obtained by the poly electrolyte complexation of sodium alginate macromolecules by a source of chitosan cations that are released into the acidic medium of the stomach

Results of the kinetics of the dissolution of the prepared formulations are rather promising; the results of the rheological studies on the formulated suspensions and recovered freezes processed by the Mode 6 software were statistically validated according to the Q^2 and R^2 values.

Keywords: suspension – prolonged release – glimerpirides – sodium alginate- chitosan

ملخص

الهدف من عملنا هو صياغة تعليق طويل على أساس مضاد السكري.

تتكون المصفوفة المختارة لصياغة معلق الغليمبيريد (PA) من اثنين من بوليمرات ألجينات الصوديوم والكيروزان. لتسليط الضوء على الإطلاق المطول لـ (PA) ، تم تكييف آلية تكون الهلام في الموقع، ويتم الحصول على هذه الآلية من خلال تعقيد لجزيئات ألجينات الصوديوم الكبيرة بواسطة مصدر من كاتيونات الكيتوزان التي يتم إطلاقها في الوسط الحمضي للمعدة

نتائج حركية حل التركيبات المعدة واعدة إلى حد ما، تم التحقق إحصائيًا من نتائج الدراسات الريولوجية حول عمليات التعليق المصاغة والتجميد المستعادة التي تم معالجتها بواسطة برنامج Mode 6 وفقًا لقيم Q و R.

الكلمات المفتاحية : معلق - ممتد المفعول - غليمبيريد - ألجينات الصوديوم - كيروزان

Table des matières

Dédicace

Remerciement

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Liste des Tableaux

Abréviation

Introduction générale	1
Chapitre 1 : le diabète	3
1. Définition des maladies chroniques	3
2. Le diabète	3
2.1. Définition du diabète	3
2.2. Les types de diabète	4
2.3. Diagnostique	5
2.4. Le diabète gestationnel	6
2.5. Le diabète de L'enfant	6
3. Traitement du diabète	7
3.1. L'insuline	7
3.2. L'injection en insuline	7
4. Diffèrent antidiabétiques oraux et non insulinique	7
A. Les biguanides	7
B. les sulfamides hypoglycémians	8
C. Les glinides	8
D. Les incrétines	9
E. les inhibiteurs Alpha glucosidose	10
Chapitre II : les médicaments à libération	11
1. les médicaments	11
2. l'origine d'un médicament	11
3.1. Le Principe actif	12
3.2. L'excipients	12
3.2.1 Origine des excipients	12
3.2.2 Principaux rôles des excipients	12
4. Les différentes voies d'administration des médicaments	13
4.1 Voie orale (buccale, per os)	13
4.2 Voie parentérale ou voie injectable	13
4.3 Voie rectale	13
4.4 Voie cutanée et percutanée	14
4.5 Voie nasale	14
4.6 Voie oculaire	14
5. définition de la formulation	14

6. les formes galéniques:	15
6.1. La forme solide	15
6.2. La formes liquides	15
6.3 formes semi-solides	15
7. Les médicaments en pédiatrie	16
8. Les systèmes dispersés	17
8.1. Classement des systèmes dispersés A. Selon la nature de la phase dispersante	17
8.2. Définition des suspensions	18
8.3. Stabilité des suspensions	19
8.4. Facteurs influant sur la formulation d'une suspension pharmaceutique	19
8.5. Aromatisants	20
8.6. Colorants	20
9. Méthodes de formulation des suspensions	20
9.1. Méthode de MARTIN	20
9.2. Méthode de SAMYN	21
10. Classification des suspensions	21
11. Les différentes formes de délivrance des médicaments	21
11.1. Les médicaments à libération prolongée ou contrôlée	22
12. Formulation des suspensions à libération prolongée par gélification in situ	23
12.1. Principe de gélification	23
13. Mécanismes de gélification de l'alginat de sodium	24
14. Les avantages et les inconvénients de la libération prolonge	26
Chapitre III: Matériels et méthodes	28
Introduction	28
1. Matériels et méthodes	28
1.1. Matières	28
1.2. Matériels	31
2. Méthodes	33
Chapitre IV: Résultats et discussion	37
4. Caractérisation physico-chimique des formulations	37
4.1. Résultats du test de gélification in-situ	37
4.2. Résultat du contrôle du Ph	38
4.3 Résultat du test de dissolution	38
4.4 Résultats de l'étude rhéologique des suspensions	42
4.4.1 Etude rhéologique en écoulement	42
4.4.2 Comportement viscoélastique des gels	44
4.5 Modélisation en surface des réponses et études des essais	45
4.5.1 Matrice d'expériences et matrice de corrélation réponse-réponse	45
4.6 Résultats de test microscopique	49
Conclusion	51
Annexe A	
Annexe B	
Annexe C	

Listes des figures

Figure 2.1: les trois grandes classes de formes pharmaceutiques	15
Figure 2.2: Schéma représentatif d'un système dispersé	17
Figure 2.3: Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.	23
Figure 2.4: Alginate de gel d'ions calcium selon le modèle « boîte à œufs »	25
Figure 3.1 Formule structurelle de glimépiride.	30
Figure 3. 2 : Photo d'un dissolu test USP à palette tournante.	32
Figure 3.3: Dispositif expérimental utilisé pour la gélification in-situ	33
Figure 4.1 : Image du gel d'alginate de sodium et du chitosane.	37
Figure 4.2 : Courbe d'étalonnage du glimépiride dans un milieu simulé gastrique	41
Figure 4.3 : histogramme représente les taux de libération des différents prélèvements	
Figure 4.4 : Profil de dissolution de l'essai N 3, T= 37°C	41
Figure 4.5: L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour différentes suspensions a 20°C	42
Figure 4.6: Les courbes de la modélisation pour la suspension N°= 3	43
Figure 4.7 : variation de deux modules de conservation G' et perte G'' d'un des gels du plan d'expériences en fonction de la déformation (%), T=37°C.	44
Figure 4.8: histogramme illustrant les quatre valeurs indicatrices de la qualité au sens statique.	46
Figure 4.9 : les contours isoreponses de point gel en fonction des concentrations de l'alginate et du chitosane.	49

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : diagnostique du diabète	5
Tableau 2.1 : les voies d'administration ainsi que leurs formes galéniques correspondantes	16
Tableau 2.2 : les différents systèmes de dispersion	18
Tableau 2.3 : Classification des différents types de suspensions	21
Tableau 3.1 : Présentation de glimépiride 2mg	28
Tableau 3.2 : Présentation du principe actif	30
Tableau 3.3 : présentation principales matières utilisée	31
Tableau 3.4 : Concentration de MP utilisées dans les essais	34
Tableau 4.1 : Les résultats de mesure du Ph	38
Tableau 4.2 : les taux de libération des différents prélèvements.	40
Tableau 4.3 : Résultat de la viscosité et des coefficients de corrélation des gels obtenus par le rhéomètre	43
Tableau 4.4 : les valeurs de point gel et le module de conservation des différentes suspensions.	45
Tableau 4.5 : la matrice expérimentale obtenue du plan d'expérience	46
Tableau 4.6 : analyses de la variance pour les réponses.	47
Tableau 4.7 : effet de l'alginate et du chitosane sur les réponses y1(point gel) et y2 (module de conservation)	48
Tableau 4.8 : images microscopiques de la suspension N°3	50

ABREVIATIONS

Abs : Absorbance

Alg : Alginate de sodium

APA : avec principe actif

Chi : Chitosane

CSP : code de la santé publique

EMA: European Medicine Agency

GI: gastro intestinal

LP : libération prolongée

MP : matière première

MNT : les maladies chroniques non transmissibles

O.M.S : organisation mondiale de la sante

PA : principe actif

PH : potentiel hydrogène

Q² : Coefficient de prédiction

Q.s. : Quantité suffisante

R² : Coefficient de détermination

SH : sulfamide hypoglycémiant

SPA : sans principe actif

UV-VIS : Spectroscopie ultraviolet-visible.

Introduction générale

Depuis plus d'une dizaine d'années le diabète est devenu de plus en plus fréquent. Un nombre important d'enfant de moins de 18 ans et mêmes les nouveaux nés sont touchés par cette maladie.

Le diabète néonatal peut être considéré comme étant un diabète du type 2 ne nécessitant peut-être pas le recours à l'insuline pour équilibrer le taux du sucre dans le sang. Toute fois la prise de l'insuline dans ce cas est par défaut, étant donné que le médicament de type 2 sous sa forme solide (comprimé volumineux) ne peut-être destiné à des nouveaux nés ou à des enfants (< 4ans).

Afin de surmonter cette problématique, notre travail consiste alors à la formulation d'un antidiabétique à libération prolongé sous une forme liquide à base de principe actif glimépirides (PA). La dissolution de ce dernier se fait par le mécanisme de la gélification in situ, ce mécanisme consiste à la complexation des polyélectrolytes des macromolécules de l'alginate de sodium par une source de cations(chitosane) qui sont libérés dans le milieu acide de l'estomac pour former un réseau tridimensionnel ou la diffusion du PA sera systématiquement contrôlée par la force du gel. L'étude qui se présente au cours de ce travail consiste à l'optimisation des paramètres de formulations afin d'obtenir une suspension avec les critères recherchés pour cela des études rhéologique et de dissolution des suspensions formulées ont été effectuées.

Ce travail est devisé en deux parties :

Une partie bibliographique et une partie expérimentale.

➤ La partie bibliographique comprend deux chapitres

Le premier chapitre consacré à une recherche bibliographique sur des informations scientifiques et des notions sur les maladies chroniques et le diabète.

Le deuxième chapitre comprend des généralités sur les médicaments et les différentes formes galénique

- La deuxième partie consiste à la présentation de l'étude expérimentale, les différentes méthodes utilisées et les résultats et discussions de différents résultats obtenus.

1. Définition des maladies chroniques :

Les maladies chroniques sont la première cause de décès et la source principale des dépenses de santé. Leur dépistage précoce permet de limiter leur gravité évolutive et de réduire sensiblement leur coût. Mais, leur suivi thérapeutique se heurte à deux obstacles : le défaut fréquent d'observance du traitement [1].

Une maladie chronique est une maladie qui survient avec le temps et progresse lentement. L'OMS indique qu'une maladie chronique est une affection de longue durée (de 6 mois ou plus) évoluant lentement et résultant de la combinaison de facteurs génétiques, physiologiques, environnementaux et comportementaux [2]

Les maladies chroniques (MNT) non transmissibles (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, cancers, diabète et affections respiratoires chroniques) sont responsables de près de 70 % des décès dans le monde. Près des trois quarts de tous les décès dus aux maladies non transmissibles et 82 % des 16 millions de décès prématurés (avant l'âge de 70 ans), surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire .

2. Le diabète

2.1. Définition du diabète :

Le terme diabète vient du mot grec « diabète », qui signifie « faire l'expérience » Technologie de siphon. Il a été utilisé par les médecins grecs au IV^e siècle avant. Les diabétiques désignés qui boivent beaucoup et urinent fréquemment, Abondance, comme si l'eau « coulait à travers leurs corps » [3].

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone peptidique qui régule la glycémie sécrétée par les cellules bêta des îlots. On peut dire qu'une personne est diabétique quand sa glycémie à jeun est supérieure à 1.26g/l [4].

Dans le monde, en 2019, pas moins de 463 millions de personnes seraient atteintes de cette pathologie chronique (soit 8,8 % de la population mondiale) tandis que la Fédération Internationale du Diabète (FID) prévoit d'atteindre les 700 millions de diabétiques d'ici 2045 (9,9% de la population mondiale). Au cours de cette seule année,

4 millions de décès dans le monde seraient imputables au diabète et à ses complications [5].

Il existe 2 types de diabète, le diabète de type 1 appelé diabète insulino-dépendant, caractérisé par une production insuffisante d'insuline, qui doit être pris tous les jours. L'étiologie du diabète de type 1 est inconnue et avec le niveau actuel de connaissance la prévention n'est pas possible, Le diabète de type 2 appelé diabète non insulino-dépendant causé par une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Il représente la majorité des cas de diabète, il y a un autre type de diabète c'est le diabète gestationnel caractérisé par une hyperglycémie pendant la grossesse .

Le déficit en insuline ou l'incapacité des cellules de l'organisme à y répondre correctement, se traduit par une élévation prolongée de la concentration de glucose dans le sang : on parle d'hyperglycémie. Cette hyperglycémie, si elle demeure non contrôlée de façon prolongée, génère à long terme des complications chroniques susceptibles de provoquer des infections et des lésions au niveau de divers organes tels que les yeux, les reins, les nerfs, les pieds, le cœur et les artères. Une prise en charge précoce et appropriée du diabète permettra de retarder ou de prévenir ces complications de santé invalidantes, voire mortelles.

2.2. Les types de diabète:

➤ Le diabète de type 1:

Le diabète de type 1 est plus rare (5-10 % des cas) avec des signes cliniques souvent intenses et survenant préférentiellement pendant l'enfance ou l'adolescence [6]. Ce type de diabète est une maladie chronique provoquée par la destruction progressive, sélective et irréversible des cellules insulino-sécrétrices : les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. La cause exacte du diabète de type 1 est inconnue. Les causes possibles incluent : la génétique, les virus et les bactéries nocives.

Le diagnostic du diabète de type 1 est à la fois clinique (présence des signes cardinaux) et biologique (dosage de la glycémie, recherche de corps cétoniques)

• Le traitement du diabète de type 1 :

Dépend d'injections quotidiennes d'insuline ou d'une pompe à insuline pour dans le but de stabiliser la glycémie et ainsi réduire les risques de complications liés à l'hyperglycémie chronique [7].

➤ **Le diabète de type 2 :**

Cette maladie insidieuse et longtemps asymptomatique se déclare préférentiellement après 40 ans et peut induire des conséquences graves voire mortelles.

C'est une pathologie hétérogène, multifactorielle, non auto-immune caractérisée par une hyperglycémie chronique modérée [8]. Le diabète de type 2 affecte la façon dont le corps régule la balance du sucre (glucose) et son utilisation pour fournir de l'énergie. Il provoque le mélange d'une grande quantité de sucre dans le sang.

Les étapes pour contrôler le diabète de type 2 comprennent : [7].

Suivre une alimentation saine,

- ✓ Exercice régulier,
- ✓ Perte de poids,
- ✓ Surveillance de la glycémie.

Si les règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas à équilibrer la glycémie, la mise en place d'un traitement médicamenteux à base d'antidiabétiques oraux s'impose en complément. La prise d'insuline se fait en dernier recours, lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent plus d'atteindre l'équilibre glycémique.

2.3. Diagnostique :

Le diagnostic du diabète repose sur des tests sanguins veineux et sur les méthodes utilisées en laboratoire.

De même on peut rechercher le glucose et les corps cétonique dans l'urine ; mais cette méthode présente un inconvénient du dépistage qui est la variation interindividuelle du seuil rénal du glucose [9]

Tableau 1.1: diagnostique du diabète [9]

<p>Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L</p> <p>À jeun = aucun apport calorique depuis au moins 8 h ou</p> <p>Taux d'HbA_{1c} $\geq 6,5$ % (chez les adultes)</p> <p>Mesuré à l'aide d'un test normalisé et validé, en l'absence de facteurs compromettant la fiabilité du taux d'HbA_{1c} et non en cas de diabète de type 1 soupçonné (voir le texte) ou</p> <p>Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose $\geq 11,1$ mmol/L ou</p> <p>Glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L</p> <p>Aléatoire = à tout moment de la journée, sans égard au moment du dernier repas</p>

2.4. Le diabète gestationnel

Selon l’OMS, le diabète gestationnel se définit comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l’évolution post-partum. [10]

Le diabète gestationnel recouvre deux entités différentes [11] :

- Le diabète réellement apparu au cours de la grossesse, généralement au deuxième trimestre, et disparaissant dans le post-partum, avec une proportion importante de résurgence sous forme de diabète de type 2 plus tard dans la vie.
- Le diabète préexistant à la grossesse (en grande majorité de type 2) mais méconnu jusque-là, qui est découvert à l’occasion de la grossesse et qui persiste donc après l’accouchement. La recherche d’un diabète gestationnel est indiquée chez les femmes ayant des profils à risques [12] :
- Age (plus une femme en âge de procréer est âgée, plus le risque de diabète gestationnel est élevé).
- Surpoids et Obésité (IMC > 25), prise de poids excessive pendant la grossesse.
- Antécédents personnels ou familiaux de diabète ou de macrosomie.

2.5. Le diabète de L’enfant :

Le diabète de l’enfant est un maladie chronique caractérisée par hyperglycémie ou une insuffisance de sécrétion totale ou partielle de l’insuline par fois les deux à la fois, le diabète de type 1 est le type le plus fréquent chez l’enfant représente les deux tiers de nouveau cas, par contre le diabète de type 2 est rare chez l’enfant [13].

Les symptômes chez les enfants :

- ✓ Soif extrême,
- ✓ Miction fréquente et possible pipi au lit chez les enfants entraînés à la propreté,
- ✓ Avoir très faim,
- ✓ Perte de poids involontaire,
- ✓ Fatigue,
- ✓ Facilité d’éveil ou changements de comportement

3. Traitement du diabète

3.1. L'insuline :

L'insuline est une hormone naturellement produite par le pancréas, plus précisément par des cellules spécialisées situées dans les îlots de Langerhans. Elle permet au glucose (sucre) d'entrer dans les cellules du corps. Celles-ci utiliseront le glucose comme source d'énergie

3.2. L'injection en insuline :

L'injection en insuline est utilisée comme traitement du diabète de type 1 insulino-dépendante, selon la FFD on peut classer les insulines en 4 catégories :

L'insuline rapide

- ✓ Les analogues lents
- ✓ Les insuline retard
- ✓ Les mélanges d'insuline

L'apport d'insuline se fait soit sous forme d'injections (avec une seringue ou un stylo), soit avec une pompe à insuline, appareil portable (ou plus rarement "implantable"), destiné à administrer l'insuline en continu .

4. Différent antidiabétiques oraux et non insulinique

A. Les biguanides :

Quand les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à établir l'équilibre de contrôle glycémique, le traitement médicamenteux de premier intention du diabète de type 2 repose sur l'utilisation de la metformine.

La metformine est indiquée pour le traitement du diabète de type 2, son rôle est de produire l'insuline par l'organisme, contribuant ainsi à faire baisser la glycémie et à réduire également le poids du patient, L'intérêt indéniable de la metformine est l'absence de risque d'hypoglycémie (action normoglycémisante) ainsi que son action sur la perte de poids (1 à 2 kg) du fait de son effet légèrement anorexigène [14].

Il s'agit d'une base faible très polaire et extrêmement soluble dans l'eau. Elle est absorbée au niveau de l'intestin grêle provoquant un pic de concentration une à deux heures après l'avoir pris par voie orale, la Metformine n'est pas liée aux protéines.

Sa demi-vie plasmatique est évaluée de 1,5 à 5 heures. Elle est peu métabolisée.

L'excrétion se fait par voie rénale avec une clairance de 440 ml/min en impliquant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire .

La contre-indication principale de la prise de metformine est la présence d'une insuffisance rénale sévère qui entraîne un risque important d'acidose lactique par accumulation de biguanides. Les signes cliniques qui doivent alerter de cet effet indésirable rare mais grave sont les crampes musculaires, les douleurs abdominales ou thoraciques et l'asthénie. La prise en charge de l'acidose lactique requière une hospitalisation en urgence, 30 à 50% des cas d'acidose lactique étant mortels... [15].

B. les sulfamides hypoglycémiantes :

Ils sont indiqués dans le diabète de type 2 en 2^{ème} intention. Ce sont des hypoglycémiantes puissants qui améliorent l'HbA1c en moyenne de 1 à 1,5 % Le gliclazide, le glimépiride et le glibenclamide sont les 3 principaux représentants de la classe thérapeutique des sulfamides hypoglycémiantes. Ils diffèrent de par leur sélectivité et leur durée d'action. Quelle que soit la molécule, la posologie doit être augmentée progressivement et prudemment, du fait du risque d'hypoglycémie [16].

Les sulfamides agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas à jeun et amplifiant la réponse insulinaire au moment des repas le principale risque posé par les sulfamides est le risque d'hypoglycémie, qui augmente pendant le jeûne, surtout en fin de journée, la nuit et parfois tard le matin et c'est pour ça La prise de sulfamides hypoglycémiantes se fait préférentiellement avant le repas pour éviter ce risque [17].

La prescription de sulfamides hypoglycémiantes nécessite une auto surveillance de la glycémie du patient pour détecter et gérer l'hypoglycémie, l'utilisation des sulfamides est contre indiquée en cas de grossesse, insuffisance rénale ou hépatique.

C. Les glinides :

Les glinides agissent de la même manière que les sulfamides hypoglycémiantes. Ils sont différents, les glinides stimulent la sécrétion d'insuline pendant des périodes plus courtes et plus longues par durée d'action plus rapide que les sulfamides. Les risques d'hypoglycémie sévère liés à la prise de glinides sont inférieurs à ceux liés à l'utilisation de sulfamide. La prise de glinides se fait 15 à 30 minutes avant chaque repas pour réduire ce risque.

Les glinides sont mieux tolérés, ils ne provoquent pas poids et entraînent une diminution moyenne de 1 % de l'HbA1c. Ils font baisser la glycémie 54 Se produit principalement après les repas, suivi de la glycémie à jeun [18].

Les glinides thérapeutiques constituent une alternative aux sulfamides, notamment chez les patients ayant un apport alimentaire irrégulier. Le repagliniez est le seul représentatif de cette classe de médicaments. Cela se voit dans le diabète de type 2 Traitement de deuxième intention après échec d'une monothérapie au biguanide Bithérapie (metformine + glinides). Mécanisme d'action des glinides (augmentation sécrétion d'insuline) est totalement complémentaire du biguanide qui améliore la biguanide Sensibilité à l'insuline [19].

L'effet secondaire le plus courant est l'hypoglycémie, en particulier chez les personnes âgées. Pendant le jeûne, l'exercice intense, les interactions médicamenteuses ou Consommation d'alcool. D'autres effets secondaires comme des douleurs abdominales, Des diarrhées et des nausées peuvent également survenir. Pour limiter la survenue d'effets indésirables, le répaglinide doit toujours être pris liés à un repas. Si le patient doit sauter des repas, l'apport doit être effacer. Il doit être vigilant aux signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang. Conseillez aux patients d'auto-surveiller leur glycémie pour mieux comprendre cela risque. Les contre-indications à la prise de glinides sont la grossesse et l'allaitement et insuffisance hépatique [20].

D. Les incrétines :

Les incrétines ont été découvertes quand on s'est aperçu que le glucose donné par voie orale stimulait davantage la sécrétion d'insuline que le glucose perfusé.

Les incrétines sont des hormones peptidiques qui renforcent l'effet du glucose sur la sécrétion d'insuline. Ils sont libérés par les cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors du passage des nutriments. Il existe deux types chez l'homme. Le peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP) est sécrété par les cellules K dans le duodénum, et le peptide-1 de type glucagon (GLP-1) est produit par les cellules L dans l'iléon et le côlon.

–Le GLP-1 (= Glucagon-like peptide 1):

- sécrété par les cellules L de l'iléon
- sites d'action : cellules β et α , système digestif, système nerveux central, poumons etcœur
- actions médiées par un récepteur

–Le GIP (= Glucose-dépendent insulintropic polypeptide) :

- Secrété par les cellules K du jéjunum
- Sites d'action : les cellules β pancréatiques et les adipocytes
- actions médiées par un récepteur

Leur action passe par leur liaison à des récepteurs spécifiques, mais dépend aussi de mécanismes indirects impliquant le système nerveux. Le GIP et le GLP-1 sont dégradés très rapidement en métabolites inactifs par la dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV). En plus de son effet insulinosécréteur, dépendant de la glycémie, le GLP-1 stimule la synthèse d'insuline, inhibe la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique et la sécrétion acide, et diminue la prise alimentaire chez l'homme [21].

E. les inhibiteurs Alpha glucosidase :

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont une classe d'hypoglycémiant oraux actifs sur la seule hyperglycémie postprandiale. Le principal représentant est l'acarbose. Il agit en inhibant la digestion et donc l'absorption des sucres complexes au niveau intestinal et en précipitant leur élimination dans les selles.

L'unique effet de l'acarbose est d'écarter les pics glycémiques postprandiaux observés en cas de repas riches en sucres complexes. Ils doivent, pour cela, être administrés en début de repas. L'effet hypoglycémiant engendré est moindre que celui obtenu avec les autres classes d'antidiabétiques oraux. Les inhibiteurs des α -glucosidases induisent une baisse moyenne de 0,5 % de l'HbA1c.

La prise d' α -glucosidases est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, de grossesse et d'allaitement [22].

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont utilisés en traitement de deuxième intention en association avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiant. Ils peuvent être utiles à certains stades très précoces du diabète quand l'hyperglycémie postprandiale prédomine. Ils présentent l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie et de prise de poids chez le patient.

1. les médicaments :

Le code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme étant toute substances possédant des propriétés curatives ou /et préventives à l'égard des maladies humaines et animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal [23]. Toute compositions à l'intérêt thérapeutique pour combattre des maladies, pouvant être utilisée chez l'homme et chez l'animal ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de corriger, restaurer ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Un médicament est composé d'un principe actif, qui est la substance qui lui conféré ses propriétés thérapeutiques, associé à des excipients, qui sont des substances inactives d'un point de vue pharmacologique. Les excipients peuvent jouer un rôle dans la stabilité et l'absorption du principe actif ou encore conditionner l'aspect, la couleur ou le goût du médicament [24].

2. l'origine d'un médicament :

L'origine du médicament dépend de la substance active (principe actif) appropriée. Les médicaments utilisés pour le traitement étaient des produits d'origine naturels, dérivés ou non de la matière vivante, le plus souvent des plantes ou des fragments de plantes séchées et même fraîches, ces substances peuvent contenir des substances dont l'intérêt thérapeutique mais peuvent être toxique. [25]

Les plantes ont toujours été une source de substance thérapeutique depuis l'antiquité, leurs utilisations ne cessent de trouver de l'intérêt malgré le recours à des substance (principe actif) synthétique. Aussi le traitement avec des substances extraites de l'organisme animal, « Organothérapie ou Opothérapie » est très ancien comme substance anti-maladies. [26]

Il est important d'indiquer un groupe d'éléments simples ou leurs sels comme le soufre, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc, etc., qui servaient à l'époque ancien comme remède font toujours partie de l'arsenal thérapeutique [27].

Actuellement, les médicaments commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par synthèse totale ou hémi synthèse. Aussi, les méthodes de génie génétique « Biogénétique» [28].

3. Composition d'un médicament :

Un médicament est composé de deux principaux éléments dont la présence de chacun est indispensable.

3.1. Le Principe actif :

Le Principe actif (PA) est un composé ou plusieurs composés qui sont le support de l'action pharmacologique (effet thérapeutique). Le Principe actif peut être issu de deux origines soit naturelle (végétale, animale, microbiologique) soit synthétique (henisynthese à partir des réactifs de base).

3.2. L'excipients :

Appelé aussi adjuvant ou véhicule, bien que souvent défini comme inerte, est une substance sans intérêt thérapeutique, mais incorporées pour faciliter l'administration, la conservation ou l'absorption par l'organisme, améliorer l'efficacité et le goût, l'odeur du médicament [29].

3.2.1 Origine des excipients

Les excipients proviennent d'origines variées tel que :

- Excipients d'origine minérale
- Excipients minéraux liquides et semi solides
- Excipients minéraux solides
- Excipients d'origine organique.

3.2.2 Principaux rôles des excipients

Les principaux rôles des excipients sont les suivants :

- ✓ La réalisation technique de la forme galénique en fonction de la voie d'administration. (Liants, diluants...).
- ✓ Responsable de la stabilisation de principe actif (conservateurs, antioxydants...)
- ✓ De solubiliser le principe actif s'il est hydrophobe (huiles, émulsions...).
- ✓ D'assurer une dissolution dans un milieu particulier, verre, bouche, estomac ou intestin ce qui conditionne notablement la biodisponibilité du principe actif (délimitant...).

- ✓ D'assurer pour les formes à voie orale, un goût et un aspect si possible agréable (édulcorant, colorants... etc.)
- ✓ **Indirecte** : quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau) [30]. D'être dénués d'effets toxiques aux doses utilisées, ce qui doit être inclus dans les études toxicologiques pour tout nouvel excipient ; en effet, de nombreux excipients couramment utilisés ont des effets propres défavorables, ou effets notoires chez certains patients.

4. Les différentes voies d'administration des médicaments

La voie d'administration est le lieu d'introduction d'un médicament dans l'organisme. L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe. Elle est :

Directe : quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée)

4.1 Voie orale (buccale, per os)

La voie orale est la plus utilisée (environ de 70% à 80% des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et delà les organes pour son action thérapeutique [30]. Elle implique que la forme galénique soit ingérée c'est-à-dire déglutie. Plusieurs formes galéniques permettent une administration buccale : gélules ou capsules dures, capsules molles, comprimés secs, enrobés, pelliculés, gastro-résistants, solutions, émulsions ou suspensions buvables, gouttes buvables, ampoules buvables, sirop, gels.

4.2 Voie parentérale ou voie injectable

C'est la voie la plus directe, car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides : solutions, émulsions, suspensions. Ou solides : les implants [30].

4.3 Voie rectale

La voie rectale permet également d'absorber des molécules médicamenteuses généralement par l'intermédiaire de suppositoires. Cette voie permet d'éviter une

potentielle dégradation par les enzymes digestives et en partie un éventuel effet de premier passage hépatique.

4.4 Voie cutanée et percutanée

Il s'agit de l'application directe d'un médicament sur la peau par différents moyens. L'action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle est générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée. Seule la peau saine est une barrière efficace entre les milieux intérieur et extérieur. Dans le cas contraire (lésions, brûlures, eczéma), tout médicament appliqué sur la peau sera résorbé de façon importante.

4.5 Voie nasale

On l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasal sont sous-formes de Poudres, pommades, solutions.

4.6 Voie oculaire

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyres, pommades ophtalmiques inserts ophtalmiques) [30].

5. définition de la formulation

La formulation pharmaceutique ou bien médicamenteuse se définit par le processus en multiple étapes où le Principe actif est mélangé avec les autres composants en mettant en considération des facteurs de taille des particules, de polymorphisme, le pH et de solubilité puis le médicament devient bénéfique.

Une formulation médicamenteuse est la formation d'un produit médicamenteux qui comprend les propriétés chimiques du médicament, la formulation et les détails du schéma thérapeutique à mettre en œuvre dans les applications cliniques [31].

Il existe actuellement des dizaines de milliers de formulations de médicaments sur le marché que les cliniciens peuvent prescrire et que les patients peuvent utiliser. [32,33] Chacune de ces formulations de médicaments consacre beaucoup de temps et d'argent à la production de combinaisons de médicaments pour comprendre leur fonctionnement et tester leur efficacité.

6. les formes galéniques :

La forme galénique du médicament (connu aussi par la forme pharmaceutique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, parce qu'une méthode d'administration adaptée est une garantie de meilleure efficacité et de moindre risque, **ils correspondent à la forme sous laquelle le médicament se prend.**

Les différentes formes galéniques peuvent se présenter par trois formes voire la Figure 2.1

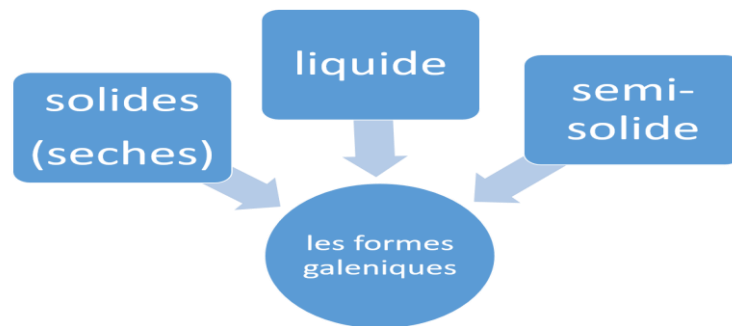


Figure 2.1: les trois grandes classes de formes pharmaceutiques.

6.1. La forme solide :

Les formes solides sont sous formes des comprimés, des gélules, des poudres et des dragées. Les formes solides supportent mieux une longue conservation à cause de l'absence de l'eau, pour cela le problème des incompatibilités y est plus facilement résolu et les goûts indésirables sont plus aisément masqués [33].

6.2. La formes liquides :

L'action est souvent **rapide** car le principe actif n'a pas à se dissoudre dans le tube digestif, elles sont souvent utilisées en pédiatrie pour leur facilité de prise.

6-3 formes semi-solides :

Sont presque tous destinés à la voie externe, elles sont appliquées sur la peau ou muqueuses après d'exerce une action locale et permettent une pénétration cutanée des PA. Sont des formes galéniques sous un état physique intermédiaire entre un matériau solide et un liquide. Le tableau 2.1, regroupe les voies d'administration ainsi que leur forme galénique correspond

Tableau 2.1: les voies d'administration ainsi que leurs formes galéniques correspondantes.

Formes Mode d'administration	Solide :	Liquide	Semi solide
Voie orale (à avaler)	Les Comprimés (enrobes, Non enrobes, effervescents, gastro- résistants, les capsules) Les gélules, Les dragées, Granulés, Poudres, Pâtes et gommes à mâcher.	Les solutions buvables Les sirops Les suspensions	
Voie rectale (par le rectum)	Suppositoires	Lavements.	crème locale.
Voie transcutanée (par la peau)			Pommades, gels, patches.
Voie respiratoire (par inhalation ou installation)		Compte-gouttes et atomiseurs (nez).	
Voie parentérale (par aiguille ou cathéter)		Injections, perfusions.	
Voie oculaire (par les yeux)		Collyres,	pommades, inserts.

7. Les médicaments en pédiatrie

Selon l'EMA, la population pédiatrique regroupe les individus de leur naissance jusqu'à leurs 18 ans [European Medicine Agency, 2013]. Cette période étant caractérisée

par une croissance et un développement rapide, ces individus présentent une très grande hétérogénéité.

Le conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) dans ses recommandations pour la conduite de recherche clinique sur des produits médicaux dans la population pédiatrique [International Council for Harmonisation, 2001] segmente cette dernière en 5 classes selon le développement biologique des enfants : prématurés, nouveau-nés (0 à 27 jours), nourrissons (28 jours à 23 mois), enfants (2 à 11 ans), adolescents (12 à 16-18 ans en fonction des régions). L'EMA se base sur cette segmentation pour définir 6 sous-populations pédiatriques en fonction de la capacité des enfants à accepter et à utiliser les différentes formes pharmaceutiques [European Medicine Agency, 2006]. Dans cette classification les enfants (2 à 11 ans) sont subdivisés en deux classes : les enfants à l'école maternelle (2 à 5 ans) et les enfants à l'école élémentaire (6 à 11 ans).

Les individus de cette population diffèrent des adultes notamment au niveau métabolique, physique et psychologique. Du fait de ces différences, il est nécessaire d'adapter les médicaments aux individus de la population pédiatrique tant au niveau pharmacologique qu'au niveau de la formulation.

8. Les systèmes dispersés

Le système de dispersion se compose d'au moins deux phases, dont l'une est Les dispersants présentent un milieu continu, parfois appelé milieu externe. Et l'autre est une Phase dispersée, dite discontinue ou bien interne, comme il est représenté dans la figure (2.2).

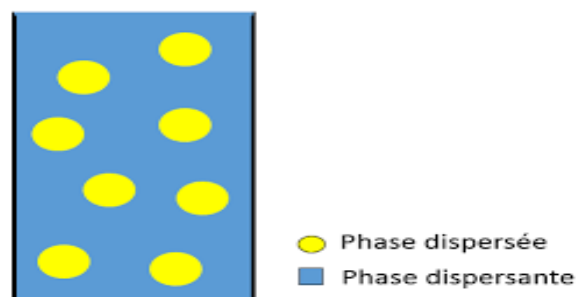


Figure 2.2: Schéma représentatif d'un système dispersé.

8.1. Classement des systèmes dispersés

A. Selon la nature de la phase dispersante

Selon la phase dispersante et la phase dispersée la dispersion peut être une émulsion, une mousse ou autre les différents systèmes sont présentés dans le tableau (2.2).

Tableau 2.2: les différents systèmes de dispersion [34].

		Nature de la phase dispersante		
		Gaz	Solide	Liquide
Nature de la phase dispersée	Gaz	/	Mousse solide (mousse isolante)	Mousse liquide (mousse des extincteurs)
	Solide	Aérosol	Dispersion solide (plusieurs alliages)	certaine peinture, encre, suspensions
	Liquide	Nuage, fumée, brouillard	Émulsion solide (crème glacée, asphalte)	Émulsion

B. Selon la forme pharmaceutique

On distingue plusieurs dispersions pharmaceutiques :

- Une émulsion : On peut définir une émulsion comme étant un système hétérogène thermodynamiquement instable constitué de deux liquides non miscibles, dans lequel un liquide est dispersé dans l'autre sous forme de fines gouttelettes.
- Une mousse : C'est une dispersion d'un gaz dans un liquide.
- Un aérosol : c'est une dispersion d'un solide ou d'un liquide dans un gaz.
- Une suspension : c'est une dispersion d'un solide dans un liquide [35].

8.2. Définition des suspensions

Les suspensions médicamenteuses sont des dispersions d'un solide ou plusieurs solides finement broyé dans un milieu liquide ou semi solide plus ou moins consistant

dans lequel ils sont insolubles ou partiellement solubles. Ce sont des systèmes hétérogènes comportant deux phases :

- ❖ Une phase dispersante continu externe.
- ❖ Une phase solide discontinue, dispersée, phase interne [36].

Dans les applications pharmaceutiques, on distingue :

- Les suspensions buvables.
- Les suspensions parentérales.
- Les lotions.

8.3. Stabilité des suspensions

La formulation de la suspension implique les connaissances théoriques pertinentes Des technologies qui permettent d'obtenir des produits aux performances optimales en perspectives pharmacologiques et physicochimiques. Parmi les paramètres les plus importants, la stabilité doit être connue et maîtrisée, le mouillage, la sédimentation et la formation de structures sédimentaires [37].

8.4. Facteurs influant sur la formulation d'une suspension pharmaceutique :

Les facteurs les plus importants à prendre en compte lors de la formulation d'une suspension pharmaceutique sont :

• La nature des matières en suspension

Les propriétés interfaciales du matériau sont importantes. Les particules à faible tension interfaciale sont facilement mouillées par le support et sont donc facilement mises en suspension. Cependant, les particules à haute tension interfaciale ne seront pas facilement mouillées. Les suspensions de ces particules nécessitent l'utilisation de tensioactifs car ils augmentent la mouillabilité des particules en diminuant leur tension superficielle.

• La taille des particules en suspension

La réduction de la taille des particules entraîne une réduction de la vitesse de sédimentation Particules en suspension expliquées par la loi de Stokes. La taille des particules affecte la vitesse de sédimentation, le degré d'absorption et la biodisponibilité (distribution) d'un médicament. Cependant, la réduction de la taille des particules au-delà d'une certaine limite peut entraîner une décantation (formation de gâteau de filtration).

- La viscosité du milieu de dispersion

La viscosité élevée du milieu de dispersion entraîne une décantation plus lente. Cependant, il peut compromettre d'autres propriétés intéressantes, telles que la diffusion des suspensions topiques et la facilité d'administration des suspensions buvables. Les propriétés de fluidification par cisaillement sont souhaitables pour que la suspension buvable reste visqueuse pendant le stockage en présence d'un cisaillement minimal pour ralentir la sédimentation, et d'une faible viscosité (cisaillement élevé) après agitation pour assurer un écoulement facile.

8.5. Aromatisants

Les arômes sont utilisés pour améliorer la tolérance des médicaments oraux. La plupart des arômes sont des mélanges complexes de plusieurs composants qui peuvent s'adsorber sur des solides finement divisés, affectant la stabilité de la suspension et, dans certains cas, réduisant son efficacité [38].

8.6. Colorants

Les colorants médicinaux sont divisés en deux catégories, solubles et insolubles dans le véhicule. Pour les suspensions pharmaceutiques orales, les colorants solubles sont couramment utilisés. Cette catégorie peut interagir avec d'autres ingrédients de la formule. Pour cette cause, un choix éclairé doit être fait [39].

9. Méthodes de formulation des suspensions

La grosse difficulté réside dans la possibilité de formation d'un sédiment défloculé. Le mélange des composants peut se faire soit, simplement dans un mortier pour des petites quantités, soit dans des broyeurs (broyeurs à boulets, broyeurs à jets) La formulation fait appel à deux méthodes essentiellement :

9.1. Méthode de MARTIN

Cette méthode fait appel à une floculation contrôlée des particules de la phase dispersée. Elle consiste à ajouter à la suspension un agent flocculant de charge opposée à celle des particules dispersées. L'addition de cet agent entraîne une diminution des

forces de répulsion et les particules peuvent contracter certaines liaisons permettant d'aboutir à un sédiment floculé, plus facile à redisperser qu'un sédiment défloculé [40].

9.2. Méthode de SAMYN

Cette approche est essentiellement basée sur la loi de STOCKES et la considération rhéologie. Pour cela, la meilleure façon de préparer une suspension qui ne se dépose pas est d'utiliser des particules de petite taille pour réduire les différences de densité entre la particule et la dispersion, et en ajoutant pour augmenter la viscosité du milieu additifs plastiques ou pseudo-plastiques supplémentaires a des concentrations appropriées [40].

10. Classification des suspensions

Les suspensions sont classées selon plusieurs critères, tableau (2.3)

Tableau 2.3: Classification des différents types de suspensions

Critères de classification	Types de suspensions
Voies d'administrations	- Suspensions orales - Suspensions parentérales - Les lotions percutanées
proportion de particules solides	- Suspensions diluées (solide de 2 à 10% m/v) - Suspensions concentrées (solide 50% m/v)
Nature électrocinétique des particules solides	- Suspensions floculées - Suspensions défloculées
Taille des particules solides	- Suspensions colloïdales (< 1 micron) - Suspensions brutes (> 1 micron) - Suspensions de Nano (10 nm)

11. Les différentes formes de délivrance des médicaments :

La phase d'absorption des PA est étroitement liée à la phase de libération de leurs formulations galéniques et de leur dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. Par conséquent, la phase de libération et la phase de dissolution sont les facteurs qui limitent la phase d'absorption. Ces facteurs limitant sont les outils de la conception des formes à libération modifiée, la vitesse de libération des PA à partir les formes galéniques peuvent être accélérés, retardés et ciblés par rapport à la libération immédiate.

La Pharmacopée Européenne définit les comprimés à libération modifiée comme suit : « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou

par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle » [41]

Les formes à libération modifiée sont celles dont la vitesse de libération est modifiée par rapport à la vitesse de libération immédiate ou conventionnelle.

11.1. Les médicaments à libération prolongée ou contrôlée :

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement. La libération du PA de la forme galénique peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue. Le profil de libération présente la forme d'une courbe croissante avec une vitesse diminuant au cours de la libération avec un maximum de PA libéré égal à celui obtenu au cours d'une libération immédiate.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

- La vitesse de la 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.

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro, indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération immédiate et libération contrôlée [42,43], (Voir Figure 2.3).

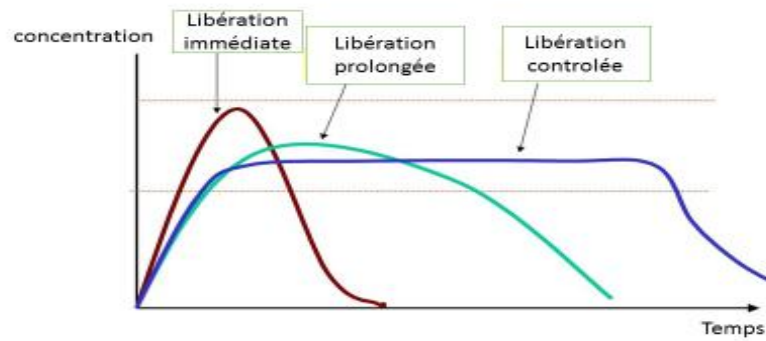


Figure 2.3: Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.

12. Formulation des suspensions à libération prolongée par gélification in situ

Le temps de transit gastro-intestinal (GI) réduit généralement l'absorption totale en principe. Les principes actifs se prennent par voie orale ou pour limiter la durée d'absorption. Si mis à jour, plusieurs doses de traitement sont nécessaires tout au long de la journée [44]. Par conséquent, pour éviter de telles mises à jour fréquentes, des pauses de libération prolongées ont été développées pour fournir la dose thérapeutique nécessaire sans avoir besoin d'une deuxième dose.

12.1. Principe de gélification :

Le principe de la gélification in situ est basé sur la source présente dans le système Calcium, chlorure de calcium ou carbonate de calcium. Ces substances restent insolubles en suspension, en choisissant le pH approprié. Médicaments, une fois administrés par voie intraveineuse Oral, dans le milieu gastrique de l'estomac avec un pH acide.

Dans ce milieu acide, la source de calcium est dissoute et donc la libération du calcium, ce dernier synthétise le polysaccharide, tels que l'alginate de sodium, en le convertissant en alginate de Calcium. En conséquence, un réseau tridimensionnel gélifié est formé qui capturera le principe actif. La diffusion de cet actif sera systématiquement contrôlée par la force du gel, D'où le rapport alginate/calcium.

Divers polymères ont été utilisés comme supports ou matrices pour gélifier in situ dans l'environnement acide de l'estomac.

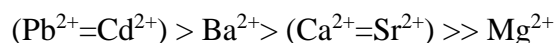
Les exemples incluent le κ -carraghénane et la gélatine qui ont été utilisées pour la gélification in situ du paracétamol [45]. La biodisponibilité du PA a été prouvée chez le lapin pour 90 %. L'alginate de sodium a également fait l'objet de plusieurs études sur la gélification du tréhalose. Suspensions, notamment dans le cas de l'ibuprofène [46].

13. Mécanismes de gélification de l'alginate de sodium :

Plusieurs méthodes et formes ont été développées afin d'augmenter le temps de résidence du PA dans le tractus gastro intestinale basées sur différents mécanismes de gélification in situ de l'alginate de sodium dans l'estomac. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le phénomène de gélification. In-situ. Ceux-ci incluent la réticulation ionique, les changements de pH et les ajustements de température. Ces facteurs physiologiques amènent la solution de polymère à prendre la forme d'un gel après son administration. Il convient de noter qu'à mesure que la concentration de polymère par rapport aux autres ingrédients dans la formulation augmente, la résistance du gel augmente en raison d'interactions chaîne-chaîne accrues.

Cependant, l'abaissement de la concentration en polymère donne un gel plus mou, qui peut ne pas retarder la libération du médicament, entraînant une libération immédiate. Par conséquent, augmentez La concentration de polymères et l'utilisation de différentes combinaisons de polymères peuvent augmenter la résistance du gel grâce à un effet synergique. Cependant, il existe une limite à la concentration en polymère car un équilibre doit être maintenu entre l'obtention d'une résistance de gel satisfaisante et une viscosité de formulation acceptable pour faciliter la déglutition Un autre facteur affectant la gélification orale in situ est la température, qui est particulièrement importante pour les hydrogels thermosensibles car une transition sol-gel se produit avec les changements de température. De nombreuses études ont été menées sur le mécanisme de gélification de l'alginate [46,47] .

La caractéristique principale de l'alginate est la gélification avec des cations Deuxième prix. De plus, sa transition sol-gel n'est pas affectée par Température. Les propriétés du gel d'alginate dépendent de la nature et de la proportion d'ions divalents M/G, poids moléculaire et concentration de l'alginate. L'affinité de l'alginate pour divers ions est variable Et classés selon l'ordre de priorité suivant :



Les deux blocs G de deux chaînes polymères adjacentes peuvent être réticulés par des cations divalents (eg Ca^{2+} ou Ba^{2+}) par des interactions électrostatiques entre les deux groupements carboxyliques COO^- du polysaccharide. Cette complexation non covalente conduit à la formation d'un réseau tridimensionnel et donc d'un hydrogel physique.

Lorsque les deux chaînes polymères se font face, la conformation du bloc G entraîne la formation d'une cavité dans laquelle les ions Ca^{2+} sont piégés. Cette dimérisation des blocs G est souvent qualifiée de structure de type « boîte à œufs ».

La figure 2.4 montre un graphique représentatif de la gélification des chaînes d'alginate. Par conséquent, la rigidité du gel obtenu dépend du rapport entre les blocs G et les blocs M dans le polymère (rapport G/M). Comparés aux alginates riches en acide mannuronique, les alginates à haute teneur en blocs d'acide guluronique ont produit des résistances de gel beaucoup plus élevées car les résidus G avaient une plus grande affinité pour les ions divalents que le résidu M. En revanche, les gels obtenus à partir d'alginates riches en résidus d'acide guluronique présentaient des propriétés rhéologiques et le taux de diffusion de soluté le plus élevé.

Cela peut s'expliquer par le fait que le rapport élevé d'acide guluronique avec des blocs longs. Les segments poly-G et élastiques courts sont principalement responsables de la formation de réseaux ouverts, rigides et statiques. D'autre part, les réseaux contenant de faibles niveaux de résidus guluroniques avec de longs segments élastiques sont caractérisés par un enchevêtrement et des structures dynamiques.

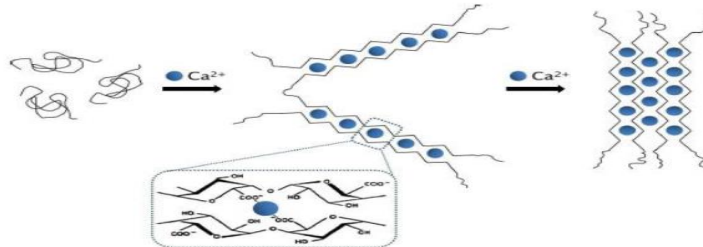


Figure 2.4: Alginate de gel d'ions calcium selon le modèle « boîte à œufs ».

Les blocs G des deux chaînes se démeritent d'abord par liaison électrostatique. Les cations Ca^{2+} , qui polymérisent ensuite pour former un gel dur. Par conséquent, lorsque des ions calcium sont ajoutés à une solution d'alginate de sodium, l'alignement du bloc G se produit ; et les ions calcium sont liés entre les deux chaînes, comme des œufs dans une boîte à œufs, comme le montre la figure 2.4. D'autres tentatives ont été faites pour étudier l'utilisation potentielle de ces techniques de gélification in-situ pour développer des formulations orales liquides à base d'alginate et d'autres polysaccharides à libération prolongée pour divers médicaments comme la cimétidine ou la ranitidine. Par ailleurs, un nouveau système de gel in-situ a été développé pour une administration

prolongée de chlorhydrate de ranitidine, en utilisant la gomme gellan et la pectine qui forment un gel par réticulation de la chaîne de polymère avec du calcium, ou bien l'utilisation du xyloglucane. D'autre part, le système chitosane/alginate a fait l'objet de recherche pour la gélification in-situ [47].

D'autres auteurs ont travaillé sur des systèmes basés sur la gélification in-situ de l'alginate-chitosane sans source de calcium. Parmi eux, El Maghraby et al. ont utilisé cette combinaison pour contrôler la libération prolongée de Dextromethorphan et de Nateglinide ; fondamentalement, le système à pH neutre est sous la forme d'une suspension de faible viscosité qui a la capacité de former un gel au pH gastrique. Plusieurs approches de caractérisation ont été entreprises pour explorer la qualité de la gélification in-situ, comme la viscoélasticité en régime oscillatoire qui permet de mettre en évidence les modules caractéristiques de stockage et de perte, le test de gonflement permettant d'évaluer la capacité d'absorption d'eau et sa cinétique et le test de dissolution qui donne un aperçu sur la diffusion du médicament à travers la matrice de gel [47].

14. Les avantages et les inconvénients de la libération prolongée

La libération prolongée offre des avantages tel que :

- La réduction des prises journalières,
- L'accroissement du confort du malade,
- L'amélioration de l'observance du traitement,
- La diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.
- Éviter des concentrations sanguines trop élevées dans un court laps de temps.

En opposant la libération prolongée résulte des inconvénients qui se résument dans les points suivants :

- Représente des risques sur le PA Si l'élimination est lente et si Le médicament doit être présent dans le corps 24 heures sur 24 par jour.
- Difficile d'interrompre rapidement le traitement en cas d'intoxication sévère ou d'intolérance
- Si l'ingrédient actif est mal absorbé au site, il sera inefficace ou inefficace.
- Administration ou relargage, par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans les

liquides intestinaux), ou s'il n'est pas stable dans le milieu biologique considéré.

- Manque de reproductibilité ou de régularité en réponse au traitement dans certaines conditions physiologiques, par exemple l'effet du taux de vidange gastrique [48].

Etude expérimentale

INTRODUCTION :

Notre travail expérimental est inscrit dans le cadre du projet de fin d'étude, l'objectif de notre travail est l'élaboration d'une suspension buvable ayant comme principale propriété la gélification in situ en vue d'une libération prolongée du PA.

3.1. Matériels :**3.1.1. Matières :**❖ **Présentation du médicament glimépiride 2mg :**

Le glimépiride est un médicament antidiabétique utilisé pour traiter le diabète de type 2. Il est pris par voie orale ce PA appartient à la famille des sulfamides(SH), Les SH se caractérisent par la formule générale « R1-SO₂- NH-CO-NH-R2 [49].

Le glimépiride est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire, à l'exercice physique et à la perte pondérale dans le but d'abaisser la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 .

Tableau 3.1 : Présentation de glimépiride 2mg

Principe actif	Glimépiride (DCI)
Dosage	2mg
Formes galénique	Comprimé
Présentation par boîte	Plaquettes transformée (PVC/PVDC/Aluminium)
Classe thérapeutique	traitement du diabète de type 2
Classe pharmacologie Indications	Le glimépiride est un hypoglycémiant oral, appartenant à la classe des sulfonylurées. Il est utilisé dans le diabète non insulino-dépendant.
Indications	Traitement antidiabète
Laboratoire fabricant	Inpha-medis

❖ **Posologie et mode d'administration :**

Pour déterminer la dose minimale efficace il faut mesurer périodiquement la glycémie et le taux de HbA chez chaque patient. Pour déceler un abaissement insuffisant dépit de l'administration de la dose maximale recommandée et une perte de l'équilibre glycémique après

une période initiale de stabilisation. Le dosage de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) doit faire partie intégrante de la surveillance de la réponse thérapeutique.

La posologie initiale de glimépiride est de 1 mg par jour, Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie doit être augmentée en fonction du bilan métabolique à 2, 3 ou 4 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier .

❖ **Contre-indications :**

Le glimépiride est contre indiqué dans les situations suivantes :

- Diabète de type 1
- Hypersensibilité ou allergie connue à aux sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament
- Grossesse ou allaitement
- Il est contre indiqué aussi chez les patients qui présentent une altération grave de la fonction hépatique ou chez ceux qui sont sous dialyse

❖ **Effets indésirables :**

Les effets indésirables survenus le plus souvent lors des essais comparatifs avec placebo réalisés aux États-Unis ont été les suivants : étourdissements (1,7 %), asthénie (1,6 %), céphalées (1,5 %) et nausées (1,1 %)

- Hypoglycémie grave pouvant être prolongée, voire potentiellement fatale
- Atteinte de la fonction hépatique (p. ex., avec cholestase et ictère), ainsi qu'hépatite pouvant évoluer en une insuffisance hépatique potentiellement fatale
- Réactions cutanées graves avec dyspnée et hypotension, évoluant parfois vers un état de choc
- Une agranulocytose ou une pancytopenie peuvent apparaître. En outre, des cas graves de thrombocytopénie avec une numération plaquettaire inférieure à 10 000/ μ L et des cas de purpura thrombocytopénique ont été signalés .

❖ **Condition de conservation :**

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C .

❖ **Principe actif :**

Le principe actif glimépiride est pratiquement insoluble dans l'eau il est décrit à la pharmacopée européenne

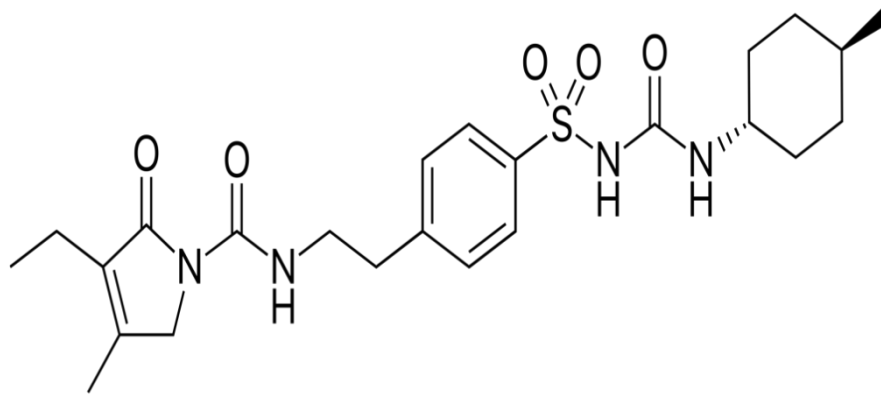


Figure 3.1 Formule structurale de glimépiride.

Tableau3.2 : Présentation du principe actif

Propriétés physico-chimique	Le glimépiride est une poudre cristalline, blanche à blanc jaunâtre, inodore ou presque inodore. Le glimépiride est pratiquement insoluble dans l'eau. Valeur pKa : $6,2 \pm 0,1$ à 37 °C Point de fusion : 207 °C
Nom UICPA	5-chloro-N-(2-{4-[N-(N-cyclohexylcarbamoyl)sulfamoyl]phényl}éthyl)-2-méthoxybenzamide

Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant appartenant à la classe des sulfonylurées. Il est utilisé dans le diabète sucré de type 2

Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par la cellule bêta des îlots de Langerhans pancréatiques, le glimépiride, comme d'autres sulfonylurées, semble exercer d'importants effets extra pancréatiques.

Tableau 3.3 : présentation principales matières utilisées

Polymère	Aspect	Solubilité	Rôle	Structure chimique
Alginate	poudre cristalline ou amorphe, brun-jaune pâle	très peu soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool	Agent stabilisant Agent gélifiant	$\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6$
Chitosane	Poudre blanche amorphe	Insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques Soluble dans le milieu acide	Agent de conservation Stabilisateur Antimicrobien Immunostimulant Anti tumoraux Anticoagulants Bactériostatique Libération contrôlées	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5$

3.1.2. Matériels :**❖ UV-Visible :**

Le dosage des échantillons prélevés a été réalisé par spectroscopie UV-Vis, une technique spectroscopique faisant intervenir des longueurs d'onde dans l'ultraviolet (200 nm – 400 nm), le visible et le proche infrarouge (750 nm – 1 400 nm). Lorsqu'elles sont irradiées dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules subissent des transitions électroniques. Les instruments utilisés pour la spectroscopie UV-Vis sont appelés spectrophotomètres. Ils mesurent l'intensité lumineuse (I) traversant l'échantillon et la compare à l'intensité lumineuse avant de traverser (I_0). Le rapport I/I_0 est appelé transmittance et est généralement exprimé en pourcentage. L'absorbance A est représentée par la transmittance :

$$A = -\log(T)$$

❖ Equipement de contrôle biopharmaceutique et condition du test :

Le test de dissolution a pour but de déterminer la vitesse de dissolution du principe actif, c'est-à-dire l'action de disperser à l'état moléculaire, le principe actif dans le milieu de dissolution.

Le dissolutest de type ERWEKA contient 08 vases à palettes tournantes réglés à une vitesse de rotation de 50tr/mn. Le milieu de dissolution de 900 ml est un milieu de (HCl, 0,1N, pH1.2) et à une température de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



Figure 3. 2 : Photo d'un dissolu test USP à palette tournante.

- | | |
|--|--|
| (1) : Palette tournante | (5) : Afficheur de température/enregistreur de temps |
| (2) : Vase de dissolution | (6) : Résistance |
| (3) : Bac | (7) : Afficheur de vitesse |
| (4) : Panneau de commande du dissolutest | (8) : régulateur de position de la palette |

❖ **Rhéomètre :**

L'étude rhéologique des suspensions formulées a été réalisée au niveau du Laboratoire de Recherches d'Analyse fonctionnelle des procédés chimiques. Toutes les analyses rhéologiques ont été effectuées sur un rhéomètre à contrainte et déformation imposées de marque MCR 302 Anton Paar Physica (Anton Paar, GmbH, Germany) menu d'un logiciel de commande et de traitement type Rheoplus US200 .

❖ **Microscope :**

Est un instrument optique qui donne une image grandie d'un objet, l'objet est transformé en une image réelle à l'aide d'un objectif, le microscope comporte :

- Une base.
- Une potence qui supporte le revolver porte objectif, le tube porte-oculaires.
- La platine qui se déplace dans deux dimensions.
- Le support du condensateur.

- Des systèmes de crémaillères.

Un objectif est un système de lentille convergente plus ou moins complexe avec une distance focale court, qui projette l'image agrandie et inversée de l'échantillon vers le plan focale inférieur de l'oculaire, de sorte que celui-ci puisse grossir encore l'image [50].

3.2-Methodes :

❖ Test de gélification in situ (test préliminaire) :

Ce test consiste à simuler le milieu gastrique in vitro afin d'évaluer l'intensité de la gélification in-situ de chaque suspension préparée. Le système est constitué d'un béccher de 250 ml dans lequel on met un volume d'une solution d'acide chlorhydrique HCl 0.1M correspondant à 150 ml. Le béccher en question est thermostaté dans un bain marie à une température de 37°C à l'aide d'une résistance. Une fois la température atteinte, une quantité de 10 ml de chaque suspension est incorporée au centre dans le milieu acide pour provoquer la gélification. Le gel obtenu est identifié par observation visuelle et par analyse rhéologique [46] .



Figure 3.3: Dispositif expérimental utilisé pour la gélification in-situ.

❖ Planification expérimentale :

La démarche adoptée pour cette formulation est basée sur la planification des expériences. Le recours à cette méthode permet d'obtenir des modèles prévisionnels des réponses étudiées, ainsi que les conditions optimales avec un minimum d'essais et un maximum de crédibilité.

Une réponse expérimentale, parfois appelée Variable Dépendante, est une caractéristique mesurable d'un produit ou d'un processus, et dont la variation est analysée en fonction des variations des facteurs. La réponse doit être la plus représentative possible du phénomène observé. Le choix des réponses est un problème difficile qui ne relève pas directement de la théorie des plans d'expériences. Ce n'est qu'après une analyse minutieuse des phénomènes, des enjeux des objectifs et des contraintes que l'on peut définir les bonnes réponses.

La stratégie de planification expérimentale adéquate repose sur la modélisation en surface de réponses (RSM), qui s'appuie sur l'utilisation d'un modèle réponse d'ordre 2.

Ceci permet de tenir compte de toutes les interactions simples entre facteurs et leur effet potentiellement non linéaire.

Le plan d'expériences emprunté est un composite à faces centrées (CCF), contenant 11 essais, dont trois aux centre du domaine de variation.

La matrice d'expériences CCF générée par le logiciel des plans d'expériences, Modde 6.0 (Umetrics).

❖ **La formulation :**

La formulation des suspensions a été effectuée de la même manière que la préformulation, le principe actif est ajouté avant l'ajustement de la quantité d'eau.

Les intervalles pour les différentes matières premières (MP) servies à la formulation des suspensions sont reportés dans le tableau 3.4

Tableau 3.4 : Concentration de MP utilisées dans les essais

Matière première	Intervalle (g/ml)
Alginate de sodium	Entre 3 et 8 g /100ml
Chitosane	Entre 0,5 et 2g /100ml
Eau distillée	Q.s.

• **Mode opératoire**

1. On remplit un bécher avec de l'eau distillée, puis on incorpore de l'alginate de sodium jusqu'à dissolution complète, A ce moment, l'aspect l'alginate de sodium dans la solution passe d'état crémeux à état mielleux.
2. Puis on ajoute progressivement le chitosane pour éviter l'agglutination.
3. A la fin on rajoute 0.025% de glimépéride que l'on disperse, sous homogénéisation.
4. Finalement, la quantité de 10 ml est obtenue par ajout la quantité d'eau distille restent.

Lorsque l'effet d'un facteur dépend de la valeur prise par un autre facteur, cela se traduit par une interaction entre les deux facteurs.

Dans ce sens il est impérativement important d'étudier les effets de variation des concentrations des paramètres de formulation sur :

- Les caractéristiques rhéologiques : Détermination de la courbe d'écoulement, ainsi que le comportement viscoélastique
- Contrôle biopharmaceutique : Test de dissolution

❖ **Caractérisation physico-chimique de la formulation :**

- Contrôle visuel :

Le contrôle visuel vise à s'assurer que la formulation préparé présente une phase macroscopiquement homogène.

- Mesure de PH :

Le degré d'acidité des suspensions formuler est paramètre un important étant donné qu'ils destinés à une utilisation humaine, ce paramètre est contrôlé à l'aide d'un pH mètre type ohaus starter 2C.

- Détermination du profile de la dissolution :

Le milieu de dissolution est de 900 ml d'HCl 0,1 M à 37°C (+/- 0,5°C). Cette solution stimule l'environnement gastrique.

La vitesse de rotation du plateau a été réglée à 50 tr/min, des prélèvés ont été effectués à des intervalles de 15 min pendant 30 min, puis 30 min pendant 1h puis 1h pendant 5h.

- Détermination de l'absorbance par spectromètre :

La quantité de PA contenue dans chaque échantillon a été déterminée par spectroscopie UV/Vis à une longueur d'onde de 205 nm.

- Caractérisation rhéologique :

Le but de la caractérisation rhéologique des suspensions est l'étudier l'influence de variation des concentrations sur la formulation.

Les géométries utilisées lors de notre travail sont de type plan-plan avec $\theta = 5^\circ$ et $\theta = 1^\circ$ et con-plan.

- ✓ Détermination des courbes d'écoulement.
- ✓ Détermination de la viscosité

Les valeurs de la viscosité apparente ont été déterminé à partir des modèles mathématique, trois modèles ont été choisis, CROSS, CASSON, CARREAU

- Modèle de CROSS :

$$\frac{\eta - \eta_\infty}{\eta_0 - \eta_\infty} = \frac{1}{1 + (K\dot{\gamma})^p} \dots\dots\dots 3.1$$

Avec :

η_0 :viscosité a $\dot{\gamma} \rightarrow 0$ [Pa.s]

η_∞ : viscosité a $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$ [Pa.s]

K : constant de cross

P : exposant de cross $P > 0$

On peut simplifier le modèle de CROSS , en remplaçant η_∞ par 0, étant donné que la valeur de cette dernière est très petite devant η_0

➤ Modèle de CARREAU :

$$\frac{\eta - \eta_\infty}{\eta_0 - \eta_\infty} = \frac{1}{(1 + (K\dot{\gamma})^2)^P} \dots\dots\dots 3.2$$

K : constante de CARREAU

P : exposant de CARREAU

➤ La loi de CASSON :

$$\tau^{1/2} = \tau_c^{1/2} + \mu_c^{1/2} \dot{\gamma}^{1/2} \quad \tau > \tau_c \dots\dots\dots 3.3$$

$$\dot{\gamma} = 0 \quad \tau < \tau_c$$

✓ Comportement viscoélastique.

• Test microscopique :

Dans le test microscopique Nous avons suivi les étapes suivantes :

- ✓ Prélever une goutte de la suspension et la déposer sur une lame propre
- ✓ Poser la lamelle
- ✓ Observer à l'objectif avec un diaphragme quasiment fermé pour augmenter le contraste

Le grossissement utilisé pour effectuer cette microscopie sont de $\times 5$, $\times 10$ et $\times 40$.

4. Caractérisation physico-chimique des formulations :

A partir de la matrice d'expérience obtenue (tableau 4.6) on a réalisé les différents essais de la formulation selon le procédé décrit précédemment.

Sur chacun des essais et aux exigences pharmaceutiques dont les protocoles opératoires sont décrits dans le chapitre 3, des contrôles visuels des formulations ont été effectuées pour assurer l'homogénéité et l'absence des grumeaux.

4.1. Résultats du test de gélification in-situ :

Des observations visuelles ont montré que pour les 11 essais, la formation de gel a été observée lorsque de l'introduction de la suspension dans un milieu acide (simulant le pH du suc gastrique = 1,2) à 37°C (voir Figure 4.1).



Figure 4.1 : Image du gel d'alginate de sodium et du chitosane.

La formation de gels est causée par une complexation de poly électrolytes entre le chitosane (un poly cation) et l'alginate de sodium (un poly anion), qui sont des interactions attractives qui se produisent dans l'estomac simulé environnement .

Cette interaction attractive est due à la présence d'interactions électrostatiques entre les groupes carboxyle de l'alginate et les groupes amine du chitosane, (liaison hydrogène entre les groupes carboxyle et amine, et les liaisons type van der Waals), ces liaisons augmentent le degré de couplage latéral. La création de ces liaisons est associée à une diminution de l'énergie libre entre le chitosane et l'alginate [50].

4.2. Résultat du contrôle du pH :

Le contrôle de l'acidité est un paramètre important étant donné que le produit est destiné à la consommation autant que médicament, les valeurs du pH sont regroupées dans le tableau 4.1 :

Tableau 4.1 : Les résultats de mesure du Ph

Essai	PH
1	5,27
2	5,24
3	5,82
4	5,65
5	6,19
6	5,73
7	5,47
8	5,53
9	5,67
10	6,29
11	6,18

A partir du tableau 4.1, on remarque que les valeurs des pH de toutes les suspensions sont comprises entre [5,24 et 6,29], ces valeurs obéissent aux normes de la pharmacopée.

4.3 Résultat du test de dissolution :**• Courbe d'étalonnage :**

Afin de préparer la solution mère, Glimepiride (PA) (2 mg) a été dissous dans une solution comparable au milieu gastrique dans une fiole jaugée de 100ml. A partir de cette solution des solutions filles de différentes concentrations varie entre [0,25 à 1,5 mg/ml] ont été préparées

L'absorbance de chaque solution été mesurer à $\lambda = 205$ nm en utilisant spectrophotomètre UV et la solution simule du milieu gastrique comme référence.

La courbe standard a été générée pour les solutions filles du [0,25 à 1,5 mg/ml]. Les résultats de la préparation de la courbe standard sont indiqués sur la figure 4.2

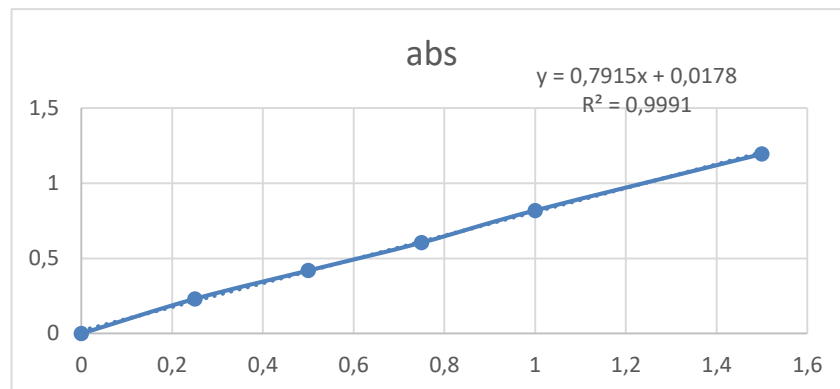


Figure 4.2 : Courbe d'étalonnage du glimépiride dans un milieu simulé gastrique.

À partir de la courbe d'étalonnage l'équation : $y = 0,7915x + 0,0178$ ($R^2 = 0,9991$) a été obtenue. Cette équation a servi à trouver les concentrations des échantillons après la libération.

• Cinétique de libération du PA :

Les essais de la dissolution ont été réalisés selon les conditions décrites dans le chapitre 3, dans l'appareil à palettes tournantes de la Pharmacopée Européenne 6^{ème} édition.

Chaque échantillon a été analysé par UV ($\lambda = 205$ nm) à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS afin de déterminer les taux de libérations ainsi que pour déterminer la concentration de PA en utilisant l'équation obtenue à partir de la courbe d'étalonnage en se référant à notre solution étalon.

Le suivi de la dissolution du principe actif a été effectué pendant six heures, les taux de libération des différents prélèvements pour les différentes suspensions sont regroupés dans le tableau 4.3.

Tableau 4.2 : les taux de libération des différents prélèvements.

Temps (min) N°=d'essai	15	30	60	120	180	240	300	360
1	17,64483	17,67931	20,78276	22,33103	24,02759	24,28621	25,1931	26,37931
2	45,28966	47,50345	47,62759	49,02414	49,32414	52,7069	56,6931	93,48621
3	6,931034	7,403448	10,46207	12,49655	13,52069	14,43793	15,7	19,90345
4	23,75172	25,24138	25,24483	26,53448	26,63448	26,62414	26,7931	27,23103
5	45,3069	45,98966	46,02069	46,1	46,13103	47,08621	50,57586	53,6069
6	12,7069	16,35172	29,33103	30,93103	31,8482	33,72414	33,79655	33,93103
7	15,26552	15,57241	15,57931	18,21034	18,95172	20,0931	20,26552	34,37241
8	15,31724	17,4	17,84828	20,28621	21,96207	22,16552	22,79655	24,08276
9	20,41379	20,42414	21,54828	21,92414	22,2	24,70345	24,9931	26,08621
10	21,92414	28,53793	28,64483	28,82069	28,84828	29,28276	30,16897	31,53793
11	45,5724	47,01379	49,15517	49,84483	50,14483	50,33793	55,38621	55,86207

Pour que les résultats soit plus Claire un histogramme a été établi sur la figure 4.3

Sur ce dernier on Remarque que le taux de libération le moins important est celui de la suspension N°= 3

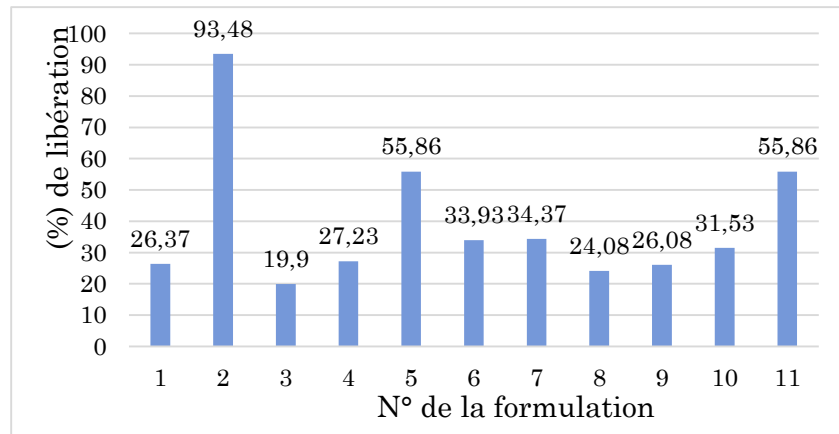


Figure 4.3 : histogramme représente les taux de libération des différents prélèvements.

Afin de bien exploité les résultats de la dissolution, une des suspensions a été prise comme exemple. L'évolution du taux de libération en fonction du temps est représentée sur la figure 4.4.

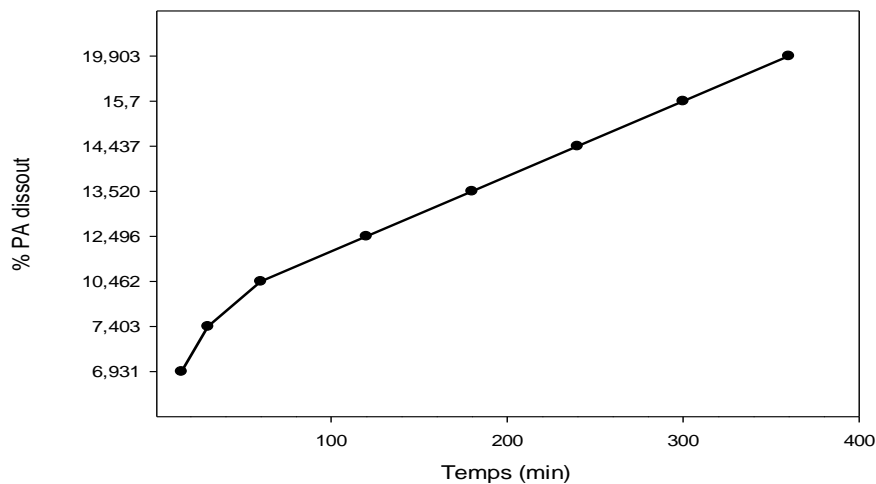


Figure 4.4 : Profil de dissolution de l'essai N 3, T= 37° C

. En effet, la figure 4.4 illustre un des profils typiques qui montre clairement que la quantité de médicament libère évolue sur une échelle du temps ayant minute comme unité. [45]. Il est important de noter que pour cette échantillon la libération après six heures n'est que de 19,9 %, ce qui permet de constater que la libération peut se prolonge

dans le temps. A partir des résultats obtenus le profil de dissolution de la glémipéride semble être de type à libération prolongée.

4.4 Résultats de l'étude rhéologique des suspensions :

4.4.1 Etude rhéologique en écoulement

Le test d'écoulement permet une mesure macroscopique de la force nécessaire pour vaincre les résistances à l'écoulement, ainsi d'évaluer la stabilité et la facilité de prise au moment de l'emploi. Alors, tous les éléments obtenus lors de cette étude permettent de cerner le domaine de variation, auquel les essais présentent un comportement rhéologique intéressant.

L'analyse rhéologique en écoulement a été effectuée avec un rhéomètre type plan-plan, la vitesse de cisaillement a été imposée sur une fourchette de 0,001 à 1000 s^{-1}

Nous présentons dans cette partie l'étude des propriétés rhéologiques des différentes suspensions. L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour différentes suspensions est représentée sur la figure 4.5.

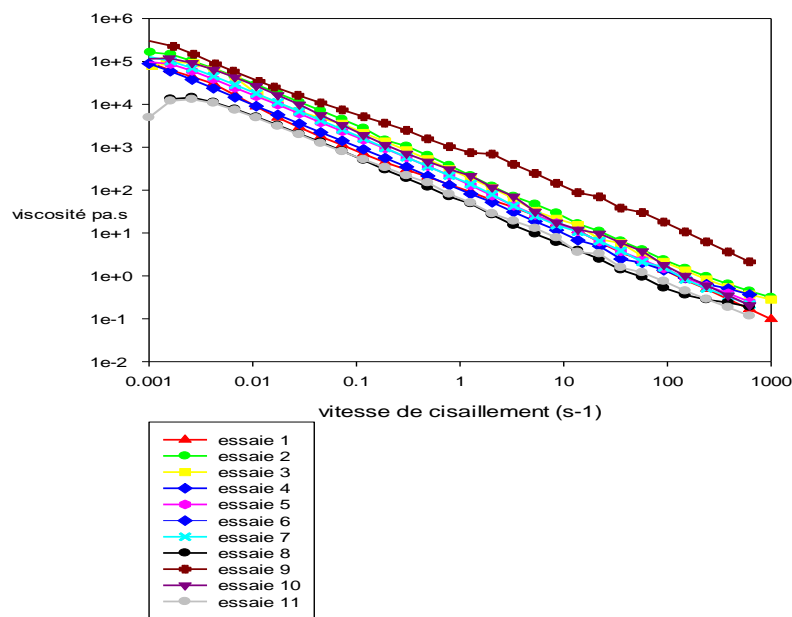


Figure 4.5: L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour différentes suspensions à 20°C.

Sur la figure 4.5 on remarque que toutes les suspensions présentent la même allure, avec un comportement globalement rhéofluidifiant. Néanmoins un plateau newtonien est observé aux faibles vitesses de cisaillement. Il est à souligner que l'allure des courbes exprime un comportement typique d'une suspension.

Pour déterminer la valeur des viscosités des différents suspensions les modèles mathématiques de CARREAU, CASSON, CROSS ont été utilisées selon les relations 3.1, 3.2 et 3.3. Le modèle de CARREAU a été adopté comme étant le plus significatif avec un coefficient de corrélation le plus proche de 1. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.3

Les courbes de la modélisation pour la suspension N°= 3 est présenté sur la figure 4.6 pour les autres suspensions voire l'annexe.

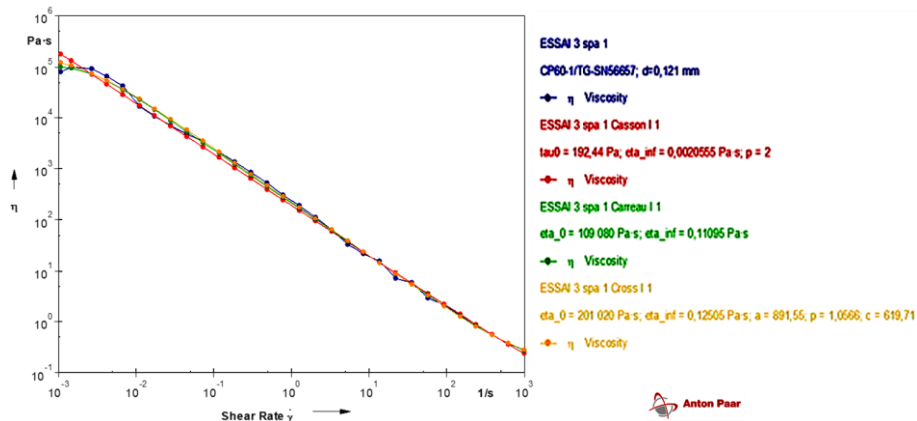


Figure 4.6: Les courbes de la modélisation pour la suspension N°= 3

Le comportement des suspensions formulées pour une gélification in situ dans un milieu gastrique est en accord avec la bibliographie [45].

Les viscosités et leurs coefficients de corrélation sont représentés dans le tableau

Tableau 4.3 : Résultat de la viscosité et des coefficients de corrélation des gels obtenus par le rhéomètre.

Essais	R ²	Viscosité (Pa.s)
1	0,9891	12740
2	0,9965	179010
3	0,95859	109080
4	0,99992	186310
5	0,99769	116570
6	0,99228	11318
7	0,99886	153830
8	0,99285	15124
9	0,99438	1,52×10 ⁶
10	0,97346	218840
11	0,9692	24932

On remarque du tableau 4.3 que les valeurs de la viscosité varient beaucoup d'une formulation à une autre, alors que la formulation N^o=9 est de $1,52 \times 10^6$ celle de la formulation N^o=6 est $1,1318 \times 10^4$. Ces viscosités peuvent avoir une influence sur le comportement de la suspension vis-à-vis de la libération prolongée du principe actif.

4.4.2 Comportement viscoélastique des gels

L'étude des effets des paramètres tel que le module de conservation G' et le module de perte G'' permet de se renseigner sur l'état de la suspension en fonction de la déformation. Les courbes sont représentées dans la figure 4.7

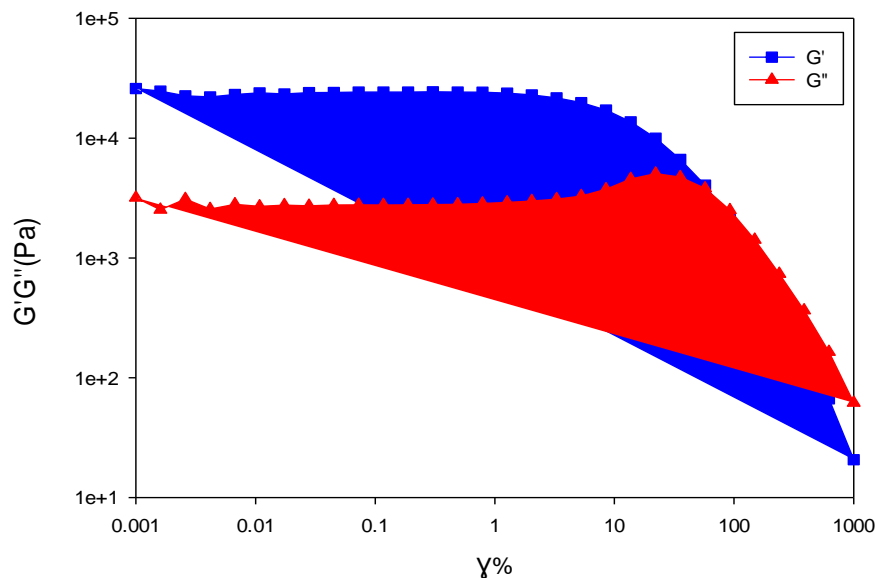


Figure 4.7 : variation de deux modules de conservation G' et perte G'' d'un des gels du plan d'expériences en fonction de la déformation (%), $T=37^\circ = C$.

La figure 4.7 illustre l'évolution de deux modules G' et G'' , en fonction de la déformation de l'essai N^o=3 du plan d'expériences. Dans le cas où G' et G'' sont insensible à la déformation, on a remarqué que $G' > G''$ donc le gel exhibe le comportement d'un solide viscoélastique [49]. Au-delà d'une certaine déformation au point de gel ($G' = G''$), G'' devient supérieur à G' , ce qui résulte une inversion du comportement rhéologique d'un solide viscoélastique à un liquide viscoélastique non linéaire avec un caractère plastique, dans ce cas les déformations sont importantes et ne sont pas récupérables.

4.5 Modélisation en surface des réponses et études des essais

La modalisation en surface des réponses consiste à calculer les coefficients des différents polynômes de réponses. Les réponses prise en considération pour cette modélisation sont la moyenne du module de conservation au plateau et le point gel des différentes suspensions formulées (courbes sur l'annexe). Ces valeurs sont regroupées dans le tableau 4.4

Tableau 4.4 : les valeurs de point gel et le module de conservation des différentes suspensions.

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Point gel (Pa)	$3,76 \times 10^2$	$5,64 \times 10^2$	$4,06 \times 10^3$	$3,94 \times 10^3$	$1,86 \times 10^3$	$5,64 \times 10^3$	$5,02 \times 10^3$	$8,12 \times 10^3$	$7,64 \times 10^3$	$5,61 \times 10^2$	$8,97 \times 10^2$
G" moy (Pa)	1790	1790	23900	20800	9420	26100	24500	26600	7410	5150	10900

On comparaison avec les résultats de la dissolution, on remarque que les valeurs du point gel ne concorde pas avec le taux de libération, donc on peut dire que ce sont des paramètres indépendants.

4.5.1 Matrice d'expériences et matrice de corrélation réponse-réponse :

Le calcul des paramètres des modèles polynomiaux de surface de réponse présentés dans le tableau 4.5, s'effectue par la méthode des moindres carrés partiels (PLS), en utilisant les valeurs expérimentales des réponses en fonction des concentrations des constituants. La qualité au sens statistique des résultats, obtenue à l'issue des ajustements, est conditionnée par le coefficient expliquant la variance, R². Il indique à quel point le modèle explique les valeurs observées. Plus il est proche de 1, plus le modèle est bien ajusté (adéquat).

Les valeurs de R² et Q² en fonction des réponses sont montrées dans l'histogramme de la figure 4.8

Tableau 4.5 : la matrice expérimentale obtenue du plan d'expérience

No	Alg	chi	y1	y2
1	-1	-1	897	10900
2	1	-1	8120	26600
3	-1	1	7640	7410
4	1	1	3940	20800
5	-1	0	5610	5150
6	1	0	4060	23900
7	0	-1	5640	26100
8	0	1	5020	24500
9	0	0	1860	9420
10	0	0	564	1790
11	0	0	376	1790

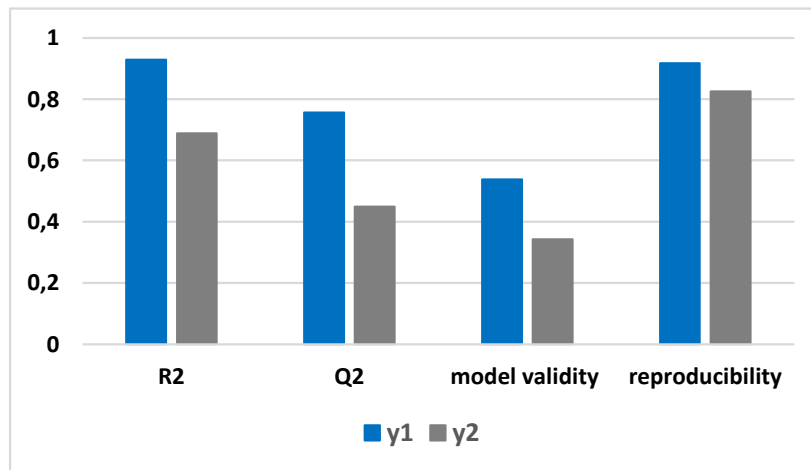


Figure 4.8: histogramme illustrant les quatre valeurs indicatrices de la qualité au sens statique.

On remarque sur la figure 4.7 illustre le pourcentage de quatre indicateurs de qualité tels que $R^2=0,929$, $Q^2=0,756$ validité du modele= 0.538589 et reproductibilité= 0.917508 ,

Avec ces valeurs, il est clairement que la qualite stastique des modeles est satisfisante et en consequent on peut dire que les modèles sont potentiellement exploitables en terme de prediction, donc le modèle est valide.

➤ **Analyse de variance ou ANOVA**

La table d'ANOVA est une méthode d analyse qui permis d'envisage l'étude de la dépendance d'une variable quantitative ou qualitative (ou plusieurs variables) nous

permettant d'assurer la validité de modèles, a partir de résultats du tableau 4.6, $F_{reg} > F_{res}$ est positive on peut dire que l'hypothèse est alternative et que l'analyse de la variance (ANOVA) nous confirme que le modèle est valide.

Tableau 4.6 : analyses de la variance pour les réponses.

y1	DF	SS	MS	F	p	SD
			(variance)			
Total	9	2,1724e+008	2,41378e+007			
Constant	1	1,53925e+008	1,53925e+008			
Total Corrected	8	6,33149e+007	7,91436e+006			2813,25
Regression	5	5,88372e+007	1,17674e+007	7,88403	0,060	3430,37
Residual	3	4,4777e+006	1,49257e+006			1221,71
Lack of Fit (Model Error)	1	3,17196e+006	3,17196e+006	4,8585	0,158	1781
Pure Error (Replicate Error)	2	1,30574e+006	652869			808,003

N = 9 Q2 = 0,756 Cond. no. = 4,6463
 DF = 3 R2 = 0,929 Y-miss = 0
 Comp. = 2 R2 Adj. = 0,811 RSD = 1221,7067

➤ **Le modèle mathématique :**

D'après l'étude statistique, l'équation des effets obtenus est la suivante :

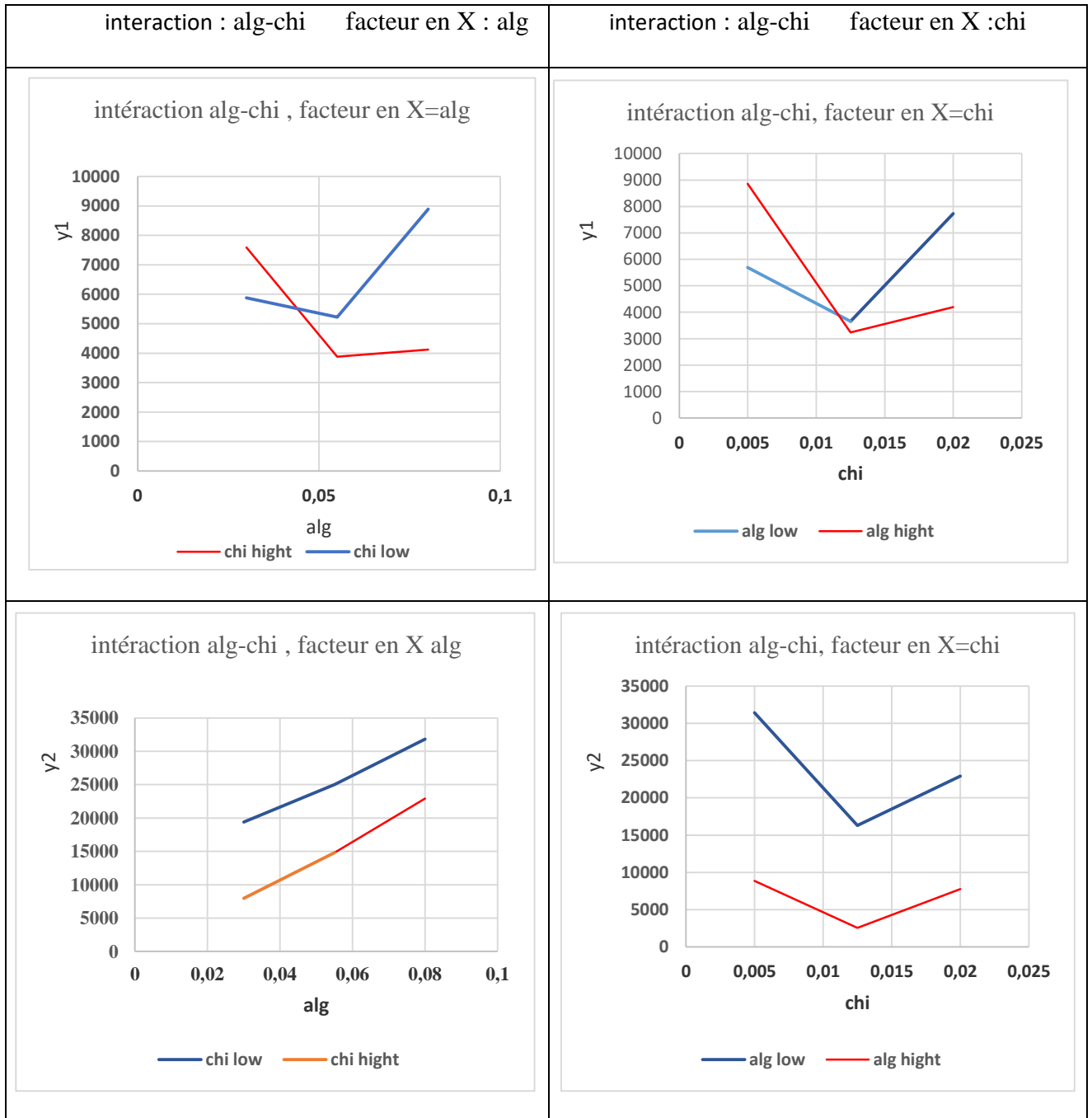
$$y = 1386,72 + 399,349X_1 - 275,801X_2 + 896,05X_1^2 + 1946,58X_2^2 - 852,163X_1X_2.$$

D'après l'équation mathématique on trouve que l'alginat a l'effet le plus important dans notre expérience.

➤ **Etude des interactions**

La matrice des réponses nous permet d'étudier les effets des paramètres deux à deux présentés par des courbes regroupées dans le Tableau 4.7

Tableau 4.7 : effet de l’alginate et du chitosane sur les réponses y1 (point gel) et y2 (module de conservation)



On remarque d’après les graphes du tableau 4.7 qu’il existe de fort interaction entre l’alginate et le chitosane par rapport à y1 c’est à dire au point gel ($G'=G''$). Alors qu’aucune interaction ni visible pour le même couple concernant la réponse y2 (le module de conservation G'').

Pour mieux visualiser et interpréter ces effets, il est judicieux de tracer les différentes isoréponses sur un diagramme à trois axes (voir figure 4.9).

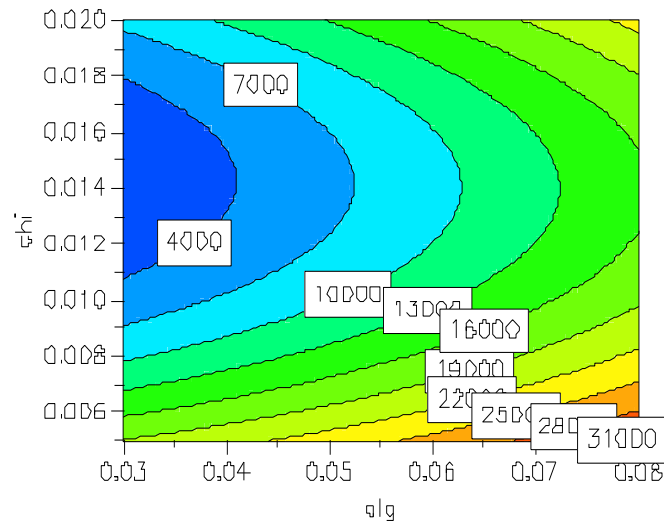


Figure 4.9 : les contours isoreponses de point gel en fonction des concentrations de l'alginate et du chitosane.

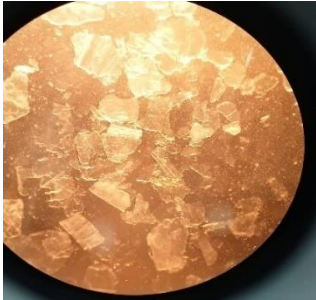
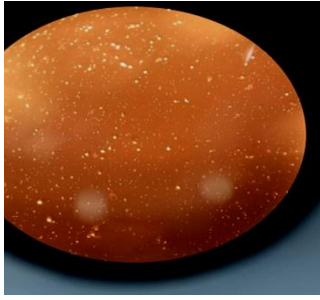
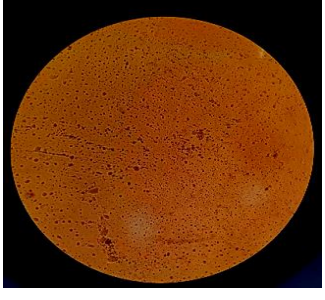

Ces isoréponses montrent les effets des différents facteurs sur le point gel. On rappelle que ce dernier est le point de l'inversion de comportement solide plastique à un comportement liquide visqueux des suspensions elle traduit donc la résistance de la matière à la déformation.

Plus le point gel est important plus la résistance à la déformation est importante. Les courbes tracées montrent bien l'effet positif et important de la combinaison entre l'alginate et le chitosane, plus la concentration de ces deux ingrédients augmente plus le point gel augmente et ceci est favorable par rapport au comportement viscoélastique des suspensions.

4.6 Résultats de test microscopique

Un produit pharmaceutique doit avoir une bonne qualité de dispersion, pour cela une observation microscopique a été effectuée à l'aide d'un microscope optique. Des images de la microscopie sont présentées dans le tableau 4.8

Tableau 4.8 : images microscopiques de la suspension N°3 avec le grossissement x5, x10 et x40.

Grossissement	X5	X10	X40
Essai 3			
Référence			

On remarque à partir des images microscopiques que le grossissement x5 permet de voir la dispersion d'une manière très grossière. Le chitosane se voit clairement car il est présent sous forme de suspension. Un grossissement plus élevé montre clairement la suspension, on note alors la présence du principe actif.

La microscopie du produit de référence montre une bonne dispersion (système monodisperse comparable à la suspension formulée).

Conclusion

L'objectif de notre travail consiste à la formulation d'une suspension buvable à base de principe actif d'un anti diabétique à libération prolongée avec gélification in-situ.

L'étude de modélisation rhéologique et biopharmaceutique a été effectuée sur les suspensions formulées dans le but de cerner l'intervalle de variation donnant des résultats intéressants de point de vue rhéologique et biopharmaceutique.

Une matrice de formulation a été élaboré par le logiciel Mode 6. Des essais de dissolution du principe actif ont été effectués par libération dans un milieu acide simulé (suc gastrique).

L'étude de la cinétique de la dissolution à montrer des résultats assez intéressants et ce pour toutes les suspensions formulées. L'essai 3 a présenté une libération de 19.90% pour une durée de 6 heure. Ce résultat aurait pu donner des résultats plus intéressants si la cinétique avait été suivie au-delà de 6h.

L'étude rhéologique des suspensions et des gels a montré que les valeurs de la viscosité déterminés par le modèle de CARREAU sont de l'ordre de 10^4 à 10^5 Pa.s.

Les courbes présentant les modules de conservation G' et de perte G'' nous ont permet de rendre compte que le comportement solide l'emporte sur le comportement liquide pour les suspensions et les gels.

La matrice des réponses montre clairement que les paramètre Q^2 et R^2 présente de bon résultats, ce qui confirme la validité des essais.

L'étude des effets des paramètres de formulation ont montrés de forte interactions entre l'alginate et le chitosane vis à vis du facteur de réponse y_1 (point ge).

Tous ces résultats ont confirmés la possibilité de la réalisation de la suspension à base d'anti diabétique Glimépiride.

Références bibliographiques

- [1] CLAUDE JAFFIOL PIERRE GODEAU BERNAD GROSBOIS, rapport rédigé par des spécialistes à l' intention d'une communauté pluridisciplinaire le bulletin de l'académie nationale des médecines, 21 juin 2016.
- [2] JULIETTE BLOCH Médecin épidémiologiste, directrice du Département des maladies chroniques et des traumatismes, Institut de veille sanitaire -adsp-n°72-maladies chroniques-et-Tr-ETP 2010-09.
- [3] ERIC. MARAUDONS. Le diabète, PDF Les 200questions clés pour mieux vivre, Edition Ellébore,France, 2011.
- [4] D. Simon, « Épidémiologie du diabète », Endocrinologie-Nutrition, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier Masson, [DOI 10.1016/S1155-1941(16)51211-6] 2016.
- [5] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium. [Disponible en ligne, <https://www.diabetesatlas.org>] (Cité le 21/01/2021).
- [6] LUCAS DEBBAB, « LE DIABETE DE TYPE 2 A L'ILE DE LA REUNION UN ENJEU MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE » THESE doctorat, FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE, juillet 1994.
- [7] MICHEL RODIER Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique - vol.25 - n°2 -2001.
- [8] C. German et al. Diabète de type 2 Prise en charge initiale, VIDAL Recos Recommandations en pratique 2014, 5ème éd. Issy-Les-Moulineaux Vidal, 2013, p 2600. [ISBN 9782850912047]
- [9] Goldenberg et al ; Définition, classification et diagnostic du diabète, Dupré diabète et du syndrome métabolique ; Canadian diabètes association ; Can Diabètes 369-372; 2013 (37).

[10] WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva, World Health Organization, 1999. [Disponible en ligne https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf] (cité le 21/01/2021).

[11] F. Galtier. Définitions, épidémiologie, facteurs de risque. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 1684, no 18002 S1. [DOI 10.1016/S0368-2315(10)70044-2] (décembre 2010).

[12] Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. BMC PregnancyChildbirth, 2012 ;12 (1)23. [DOI 10.1186/1471-2393-12-23].

[13] DR CHERIF-H, Maitre assistant, livre diabète de l'enfant, service pédiatrie, CHU DE SETIF.

[14] CLIFFORD J BAILEY, Day C (2004) Metformine :itsbotanical background. PractDiabetes Int 21 :115–117 / Faure S. La metformine, antidiabétique de référence, Actualités Pharmaceutiques, Elsevier Masson, Volume 56, Issue 571, 2017, Pages 1-5. [DOI [dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.018](https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.018)]

[15] . Orban J-C., Ghaddab A., Chatti O., Ichai C. Acidose lactique et metformine, Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Elsevier Masson, Volume 25, Pages 1046-1052. [DOI 10.1016/j.annfar.2006.05.009] , Issue 10, 2006.

[16] Scheen AJ. Existe-t-il encore une place pour les sulfamides hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2 en 2021 ? Médecine des Maladies Métaboliques, Elsevier Masson, Volume 14 15, [DOI 10.1016/j.mmm.2020.11.001] Issue 7, 2020.

[17] Marre M. Sulfamides hypoglycémiantes : les diurétiques de la diabétologie, Médecine des Maladies Métaboliques, Elsevier Masson, Volume 11, Pages 485-600, [DOI10.1016/S1957-2557(17)30126-8] , Issue 6, 2017.

[18] Faure S. Glinides Actualités Pharmaceutiques, Elsevier Masson, Volume 50, , Pages : 55-57. [DOI : ACTPHA-10-2011-50-509-0515-3700-101019-201105031] Issue 509, 2011.

[19] Gerson M. Le répaglinide Antidiabétiques oraux : portrait de famille (4e partie). Médecine, John LibbeyEurotext, Volume 3, Pages 155-157. [DOI 10.1684 /med.2007 .0105] , Issue 4, 2007.

[20] Dupuy O., Bordier L., Vallet C., Mayaudon H., Bauduceau B. P201 Hypoglycémie prolongée sous répaglinide (Novonorm®), Diabetes&Metabolism, Elsevier Masson, Volume 36, Supplément 1, Pages A86. [DOI 10.1016/S1262-3636(10)70349-9] , 03/2010.

[21] Dr DUSSELIER JAT, La voie des incrétones: Une nouvelle arme thérapeutique pour les patients diabétiques de type 2 , février 2008

[22] Blicklé J-F., Andres E., Brogard J-M. Actualités dans les traitements du diabète de type 2. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases, La Revue de Médecine Interne, Elsevier Masson, Volume 20, Supplément 3, Pages 379-383. [DOI 10.1016/S0248- 8663(99)80511-6], 1999.

[23] Le Code de la Santé Publique (article L. 5111-1), directive 2003/83, 14/05/2020

[24] Thomas Boulanger Pharmacien « Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration PHARMACIE GALENIQUE » le Mercredi 24 septembre 2014 .

[25] Heinz L., Klaus M. Atlas de poche de pharmacologie. 3ème édition. France. Flammarion SA. 2003.

[26] Gabriel G. L'opothérapie thyroïdienne : thyroïde, parathyroïde et hypophyse. 2^{ème} édition, 2013.

- [27] Goinard F., Bardou M., Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11. Elsevier Masson 2011.
- [28] Stewart KD, Johnston JA, Matza LS, Curtis SE, Havel HA, Sweetana SA, Gelhorn HL. Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. *Patient Preference Adherence*; 10:1385-99. 2016.
- [29] Seddon G, Lounnas V, McGuire R, van den Bergh T, Bywater RP, Oliveira L, Vriend G. Drug design for ever, from hype to hope. *J Comput Aided Mol Des*, 26(1) 137-50; 2012 Jan.
- [30] Snell ES, Griffin JP. How many medicines are there? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 09;290(6470):773-4. 1985 Mar.
- [31] A Le Hir., J-C Chaumeil., D Brossard.. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition. Paris. Elsevier-Masson. 2009
- [32] [Kearns, et al., 2003, Standing, et al., 2005, European Medicine Agency, 2006, Bowles, et al, 2010, European Medicine Agency, 2013.
- [33] Mémoire de magister par Mlle BOUHAOUCH AMINA, université houari boumedién faculté de génie des procédés et génie mécanique, formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée en 04/05/2011.
- [34] R.DENIN « Cours de pharmacie galénique ». Tome II. Edition OPU, 1989.
- [35] A.DENOEL, F. JAMINET.MOES « Formes liquides et systèmes dispersés », Tome II, Nouvelle édition, 1981.
- [36] F.Puisieux, M.Seiller, « GALENICA 5 », Technique et Documentation Lavoisier, 1983.
- [37] V.Gallardo, M.A.Ruiz, A.V.Delgado, « Pharmaceutical Suspensions and Their Applications », *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*, Gilberte Marti-Mestres, 1986.

[38] G.LEGRAN, «Manuel de préparation en pharmacie», 3ème édition MASSON et CIE, Paris 1965.

[39] S. P. L. Travis, D. Schnell, P. Krzeski, M. T. Abreu, D. G. Altman, J.-F. Colombel, B. G. Feagan, S. B. Hanauer, G. R. Lichtenstein, P. R. Marteau, W. Reinisch, B. E. Sands, B. R. Yacyshyn, P. Schnell, C. A. Bernhardt, J.-Y. Mary, et W. J. Sandborn, « Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity », *Gastroenterology*, vol. 145, no 5, p. 987-995, nov, 2013.

[40] M. D. Del Curto, A. Maroni, L. Palugan, L. Zema, A. Gazzaniga, et M. E. Sangalli, « Oral delivery system for two-pulse colonic release of protein drugs and protease inhibitor/absorption enhancer compounds », *J. Pharm. Sci.*, vol. 100, no 8, p. 3251–3259, 2011.

[41] S. Klein, M. W. Rudolph, B. Skalsky, H.-U. Petereit, et J. B. Dressman, « Use of the BioDis to generate a physiologically relevant IVIVC », *J. Controlled Release*, vol. 130, no 3, p. 216-219, sept. 2008.

[42] Endo, H. Watanabe, Y. Matsumoto, M. Shirotake, S. Preparation and Evaluation of heat-sensitive meltinggel–acetaminophen gel. *Jpn. J. Hosp. Pharm.* 26, 250–258 ,2000.

[43] Sung-Joo Hwang, Gye Ju Rhee, Ki Myung Lee, Kyoung-Hee Oh, Chong-Kook Kim. Release characteristics of ibuprofen from excipient-loaded alginate gel beads *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 116, Issue 1, 14, Pages 125-128 March 1995.

[44] Shozo Miyazaki , Hirotatsu Aoyama , Naoko Kawasaki , Wataru Kubo ,David Attwoodb ,*aFaculty of Pharmaceutical Sciences, Health Science University of Hokkaido, Ishikari-Tohbetu,Hokkaido 061-0293, Japan bSchool of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,

University of Manchester, Manchester M13 9PL, UK Received 1 November 1998, received in revised form 11 March 1999, accepted 12 March 1999

[45] THESE DE DOCTORAT EN SCIENCE En Chimie industrielle, Présenté par LINDA BELHADJI THEME, Etude et mise au point de suspensions buvable médicamenteuses à libération prolongée Par gélification in situ UNIVERSITE DE BLIDA 1 Faculté de Technologie Département de Génie des Procédés à Blida, le 24 Juin 2018.

[46] Mémoire de MASTER EN GENIE DES PROCEDES, Spécialité, Génie Chimique ,Intitulé du Formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée Présenté par, Mr.GRERIFA Soufyane et Melle.BOURKAIB Camila Encadré par, Mm. S.DJEDRI (Promotrice) et Mm.L.Belha dji (Co-promotrice), Année universitaire 2015/2016

[47]Martin Buyschaert Les sulfamidés hypoglycémians: généralités et spécificités en 2018.

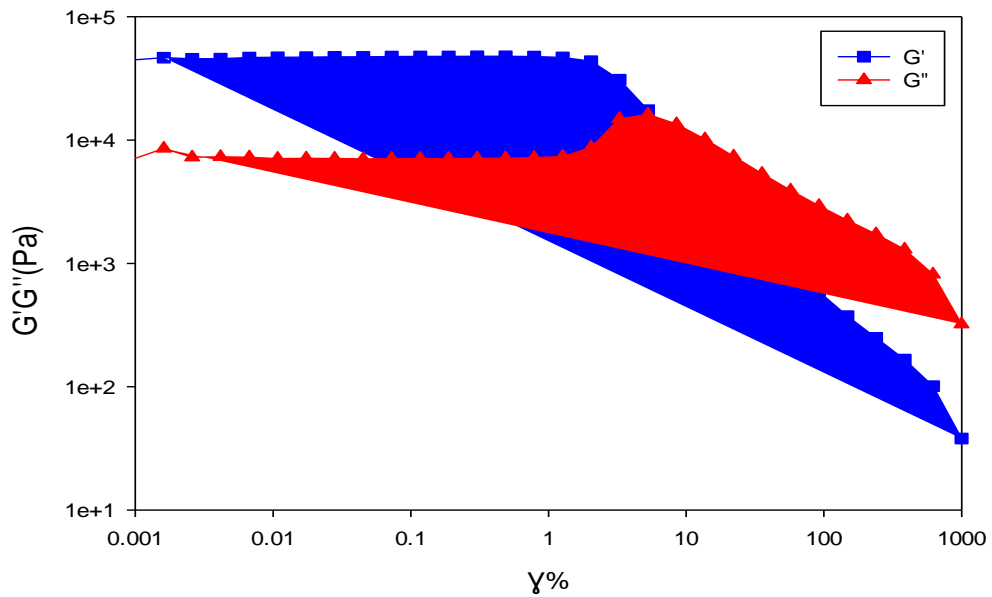
[48] sanofi-aventis Canada Inc. 2905 Place Louis R.-Renaud Laval (Québec) H7V 0A3 No de contrôle de la préparation : 198596 Date de révision, 23 décembre 2016.

[49] Direction de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques Rapport public d'évaluation GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg, comprimé GLIMEPIRIDE 13/10/2010.

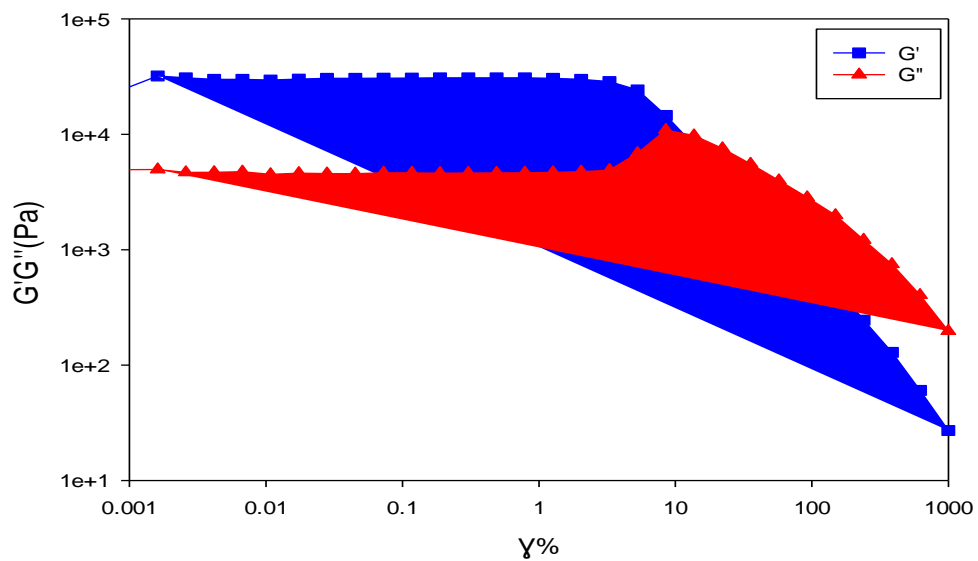
[50] T.TAANAKA, Polyelectrolyte gels ,proprties ,prepatation ,and application American Chemical Society 1992,1-21.

Annexe A

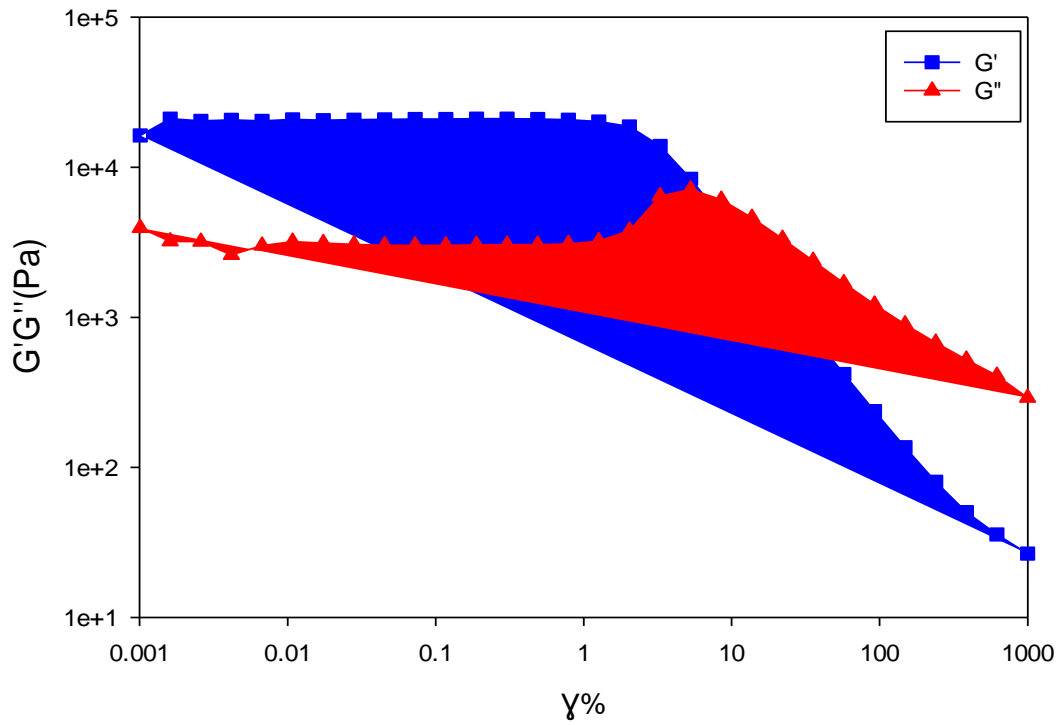
Rhéologie



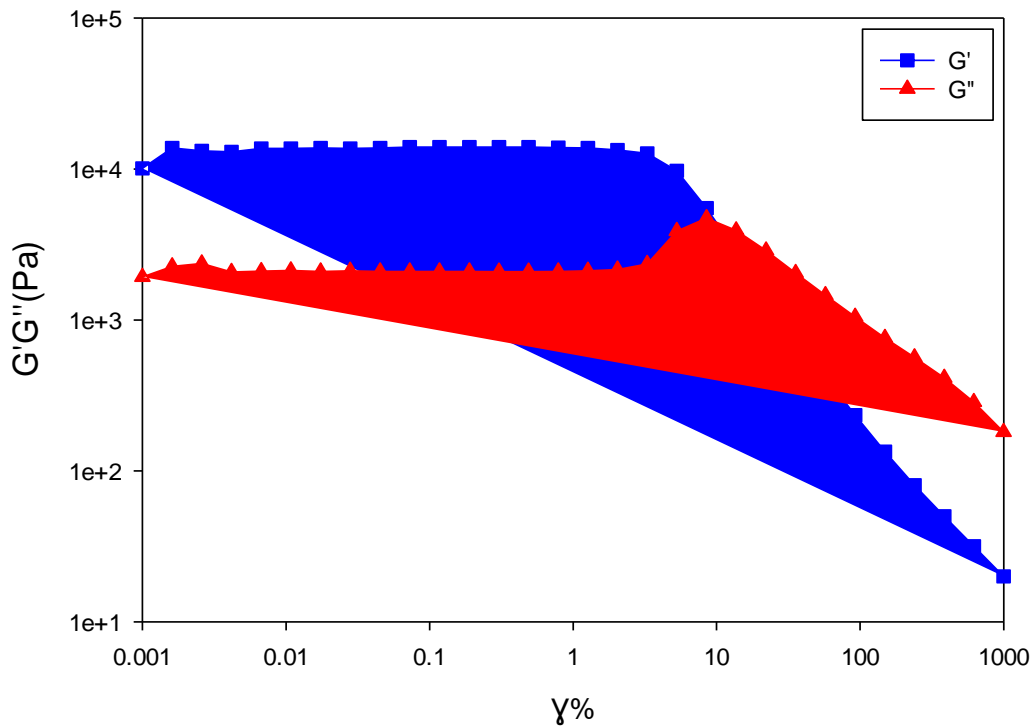
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 1^{ère} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) avant dissolution, $T=37^\circ\text{C}$.



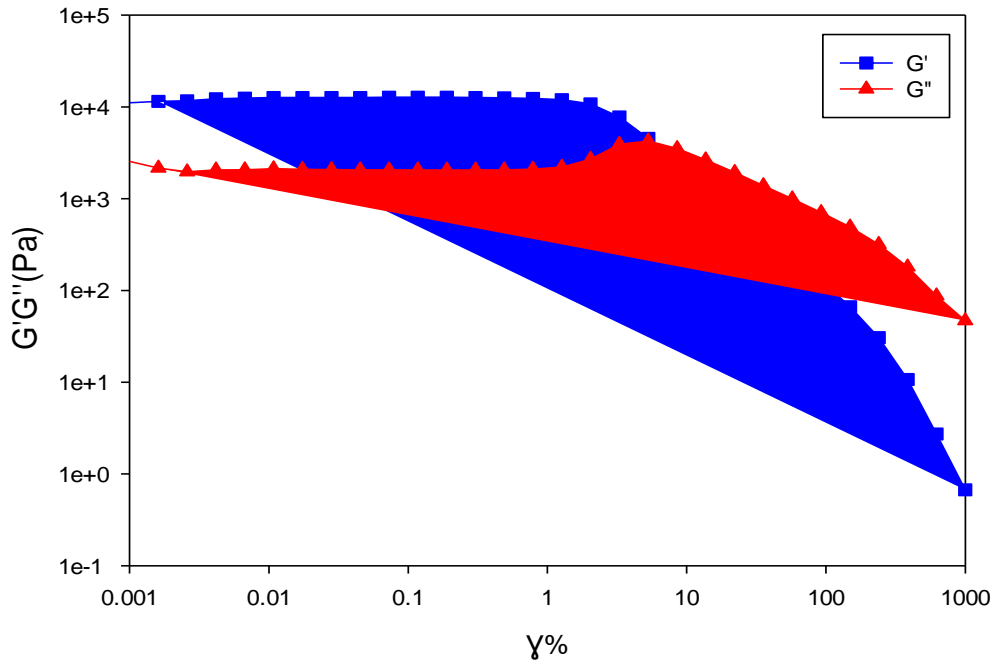
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 2^{ème} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) v, $T=37^\circ\text{C}$



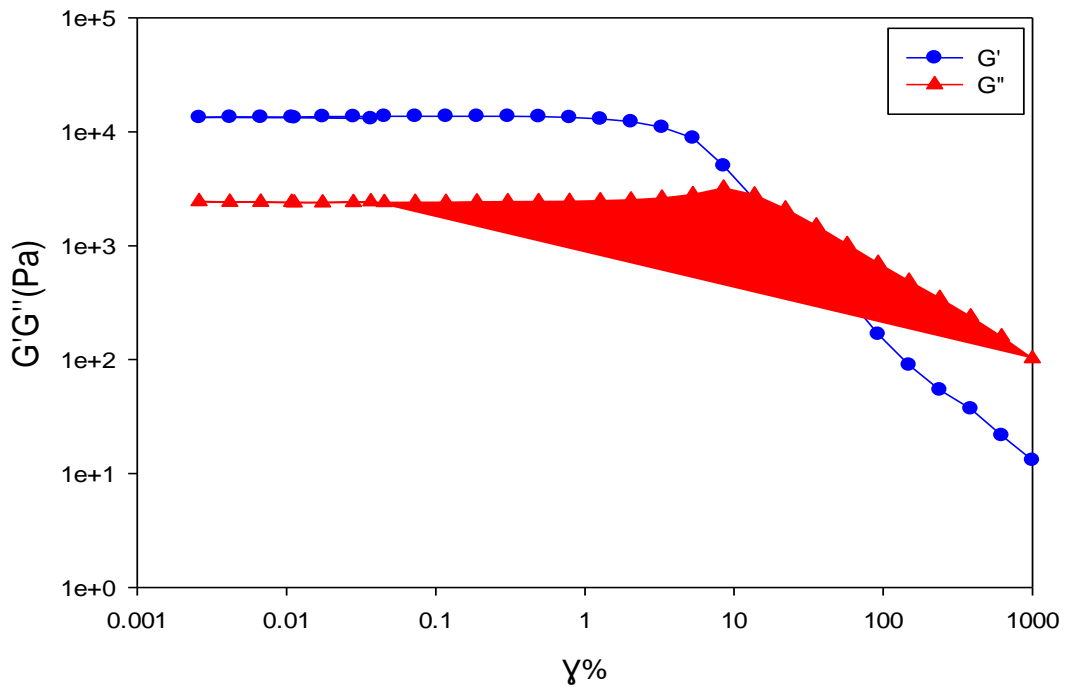
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 4^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) avant dissolution, $T=37^\circ\text{C}$



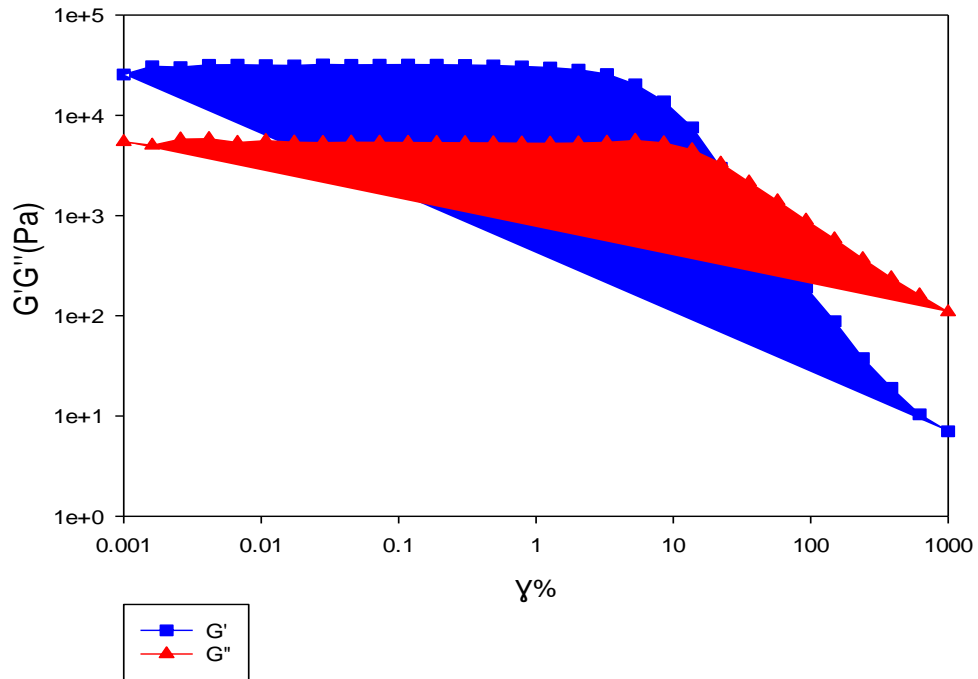
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 5^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) avant dissolution, $T=37^\circ\text{C}$



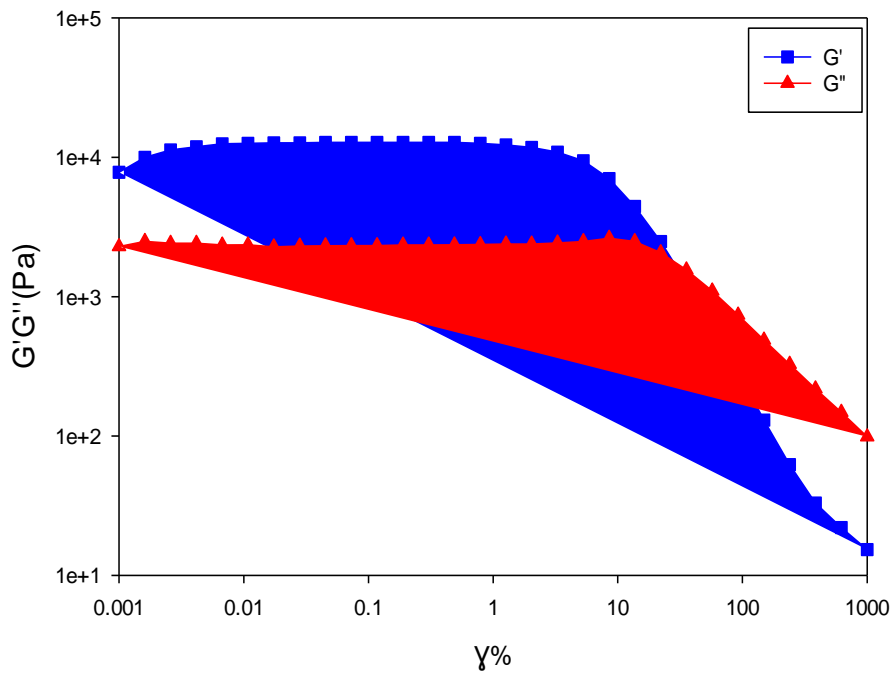
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 6^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%), $T=37^{\circ}C$



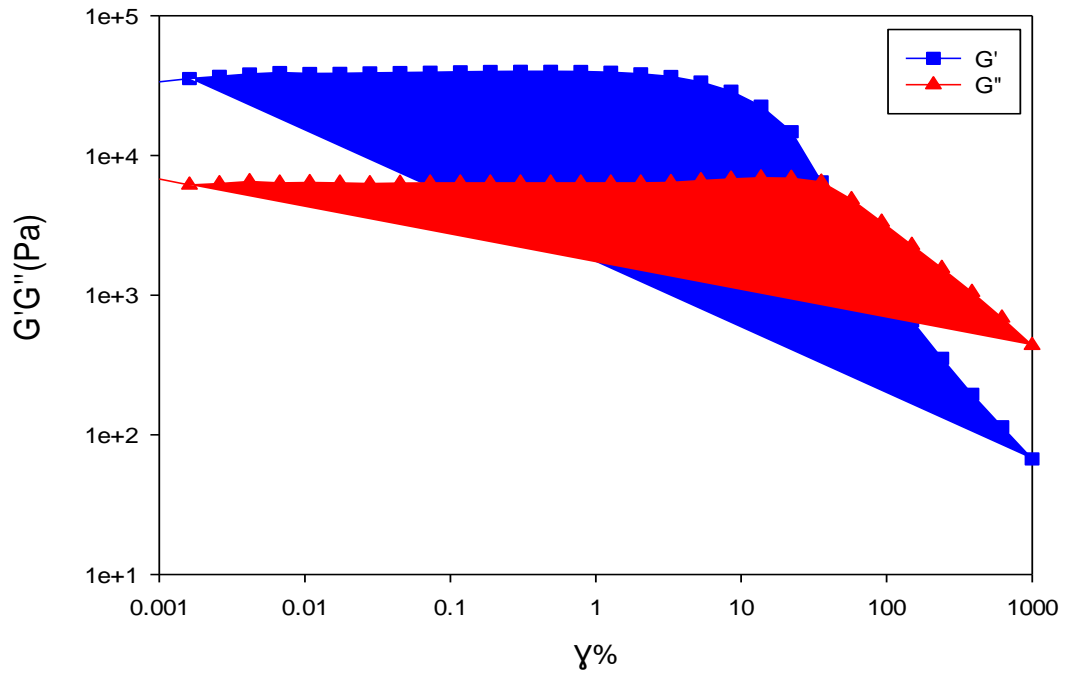
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 7^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%), $T=37^{\circ}C$



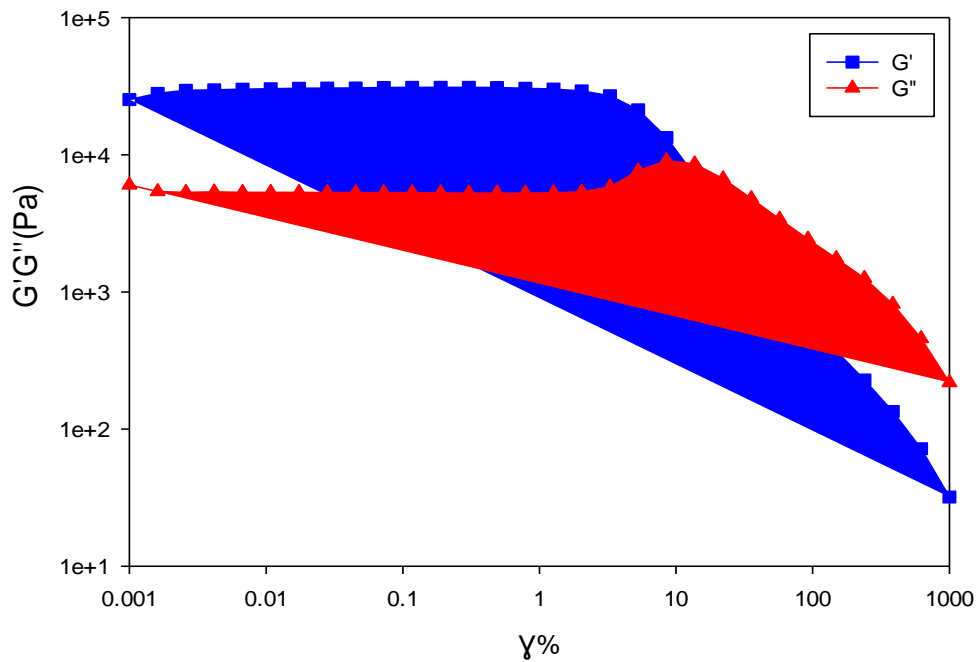
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 8^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) avant dissolution, $T=37^\circ\text{C}$



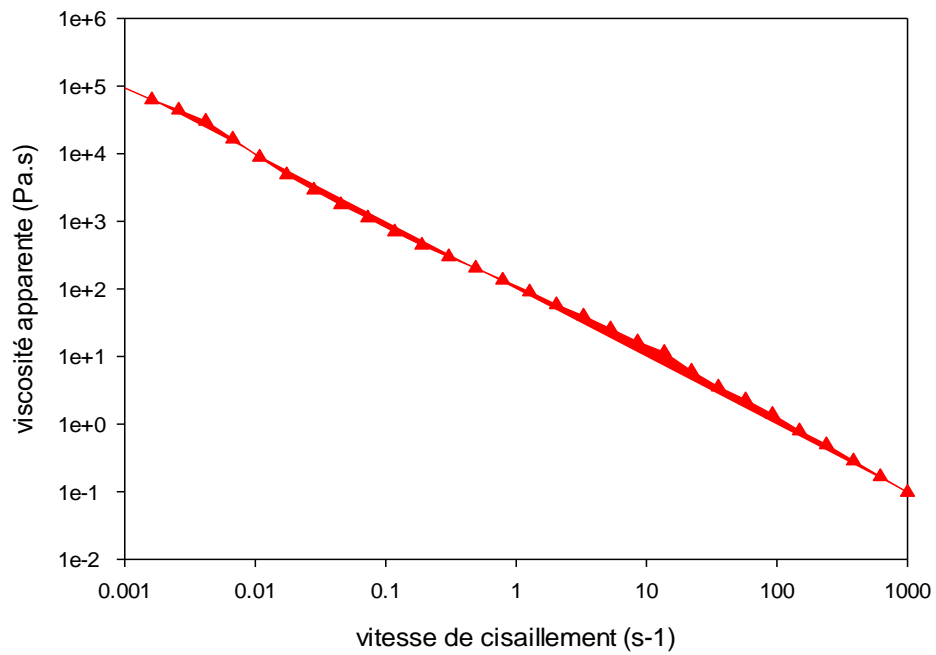
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 9^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) avant dissolution, $T=37^\circ\text{C}$



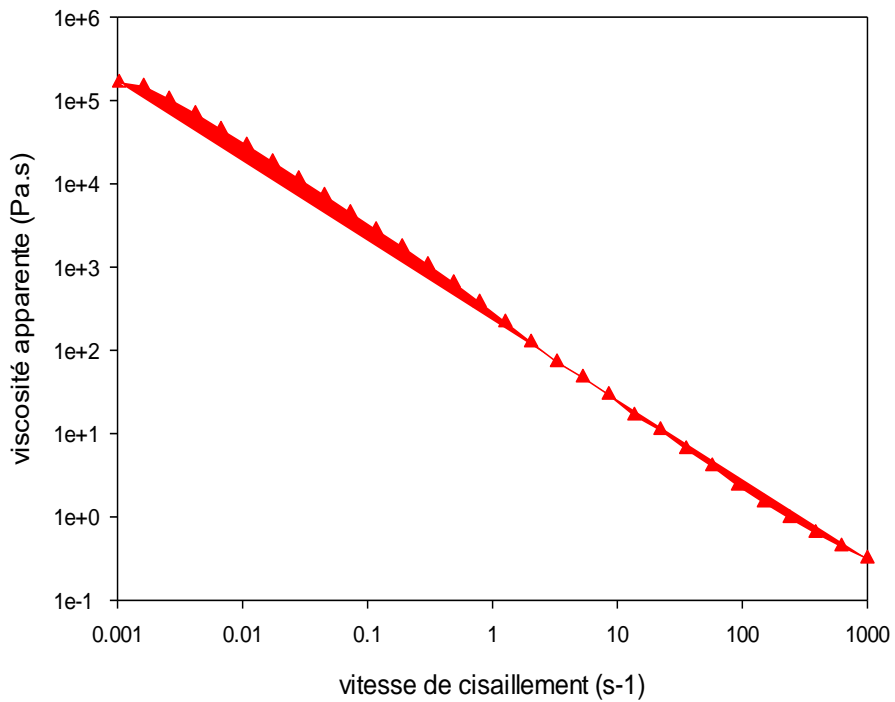
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 10^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) avant dissolution, $T=37^\circ\text{C}$



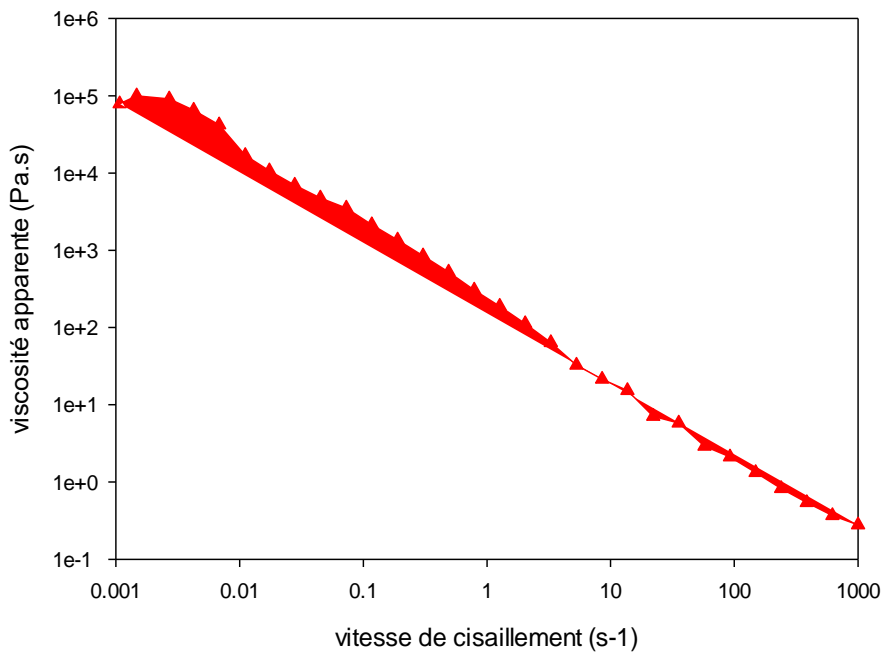
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 11^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%), $T=37^\circ\text{C}$



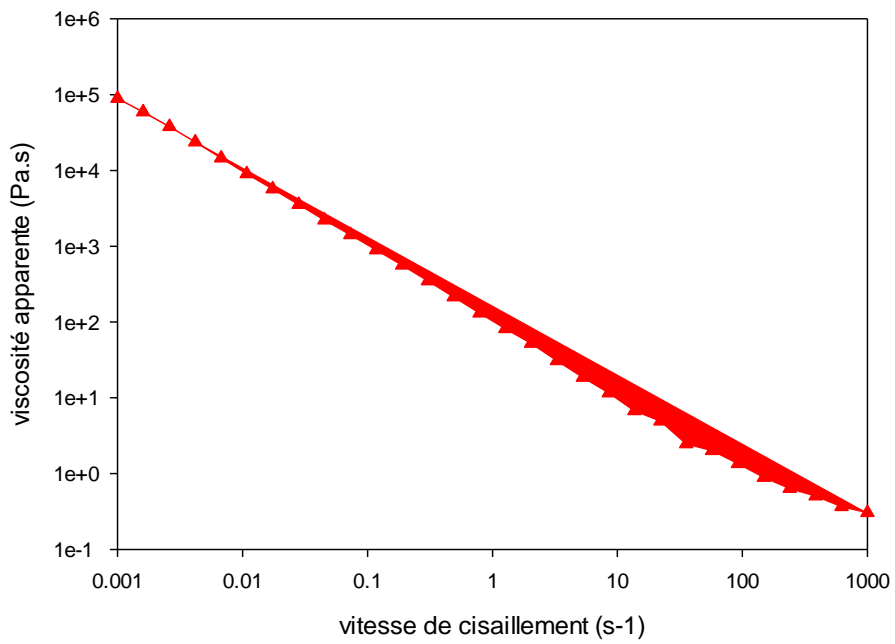
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 1



Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 2

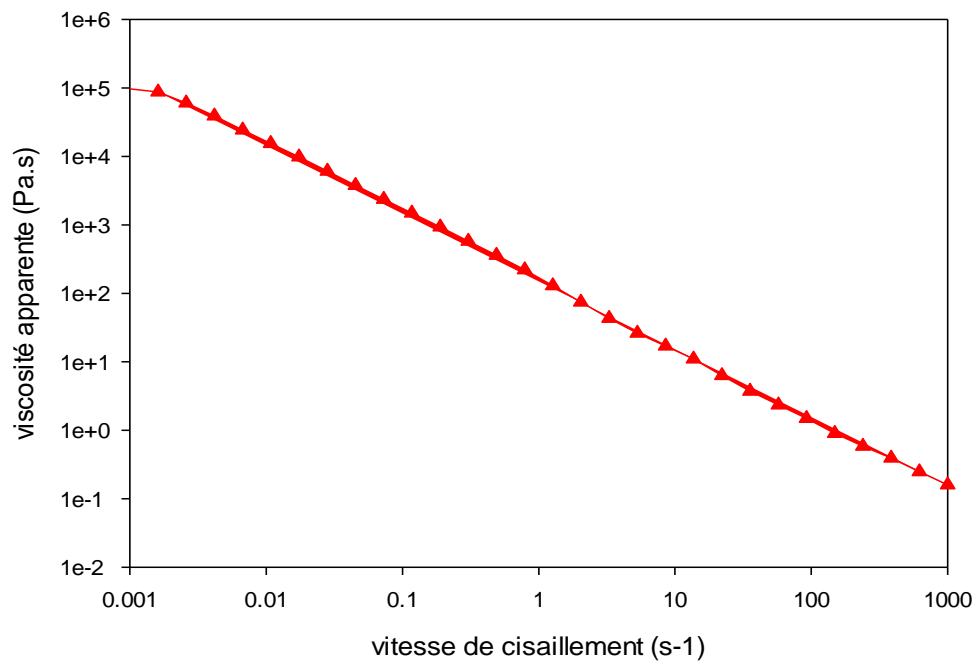


Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 3

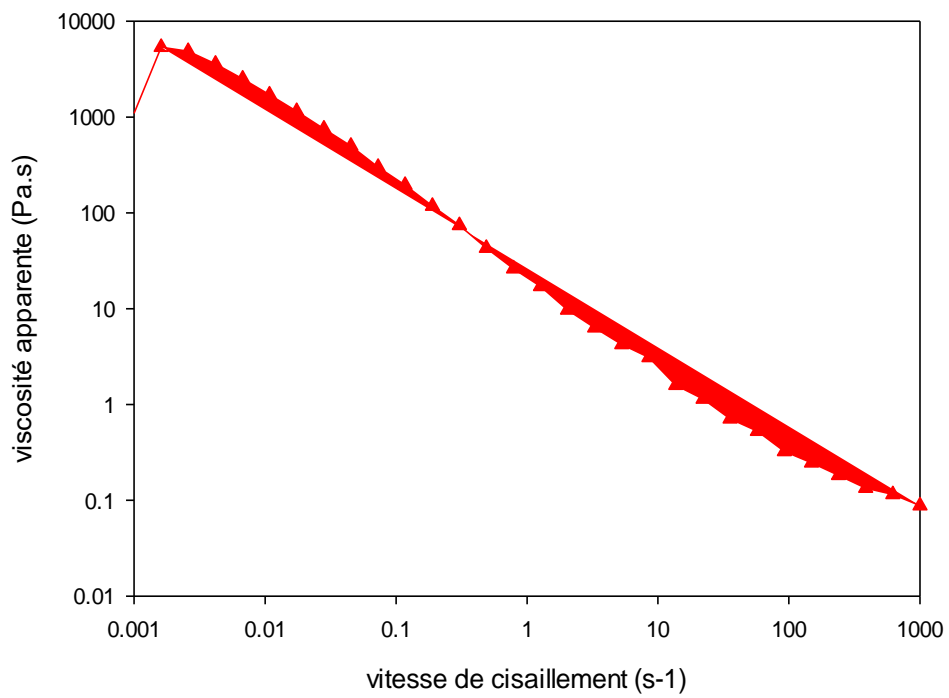


Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 4

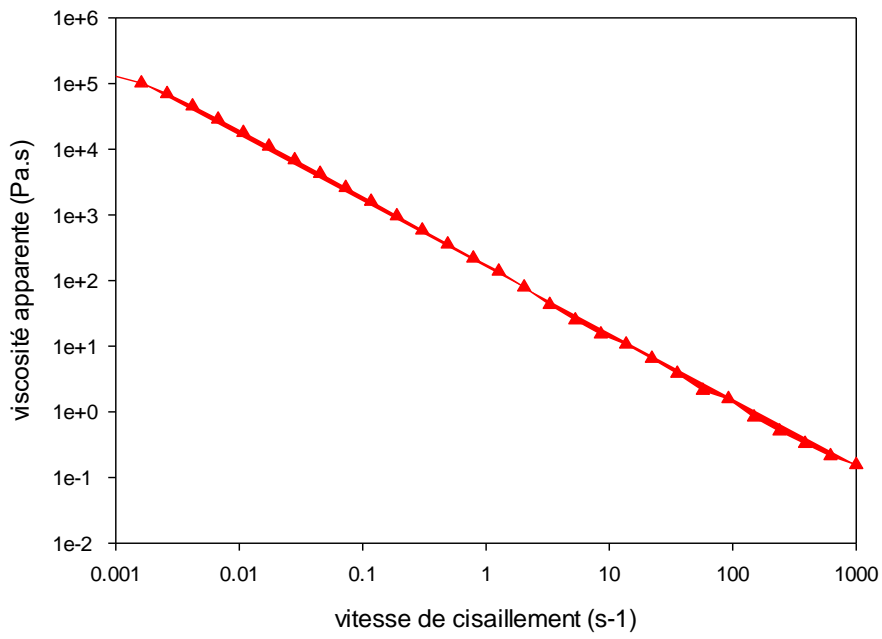
Essai 5



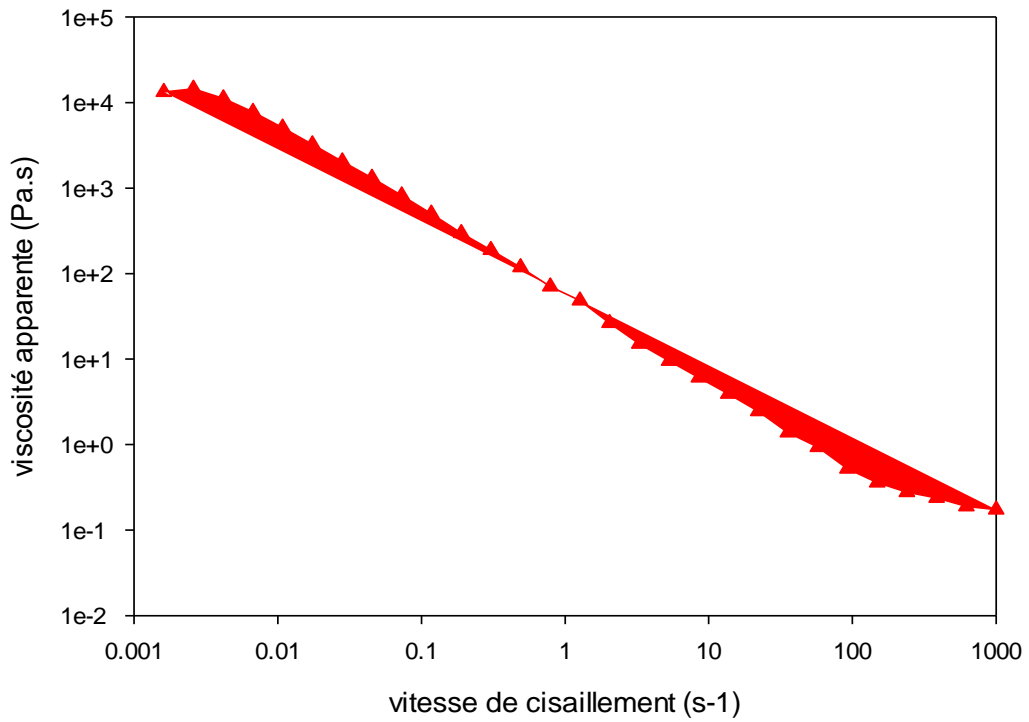
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 5



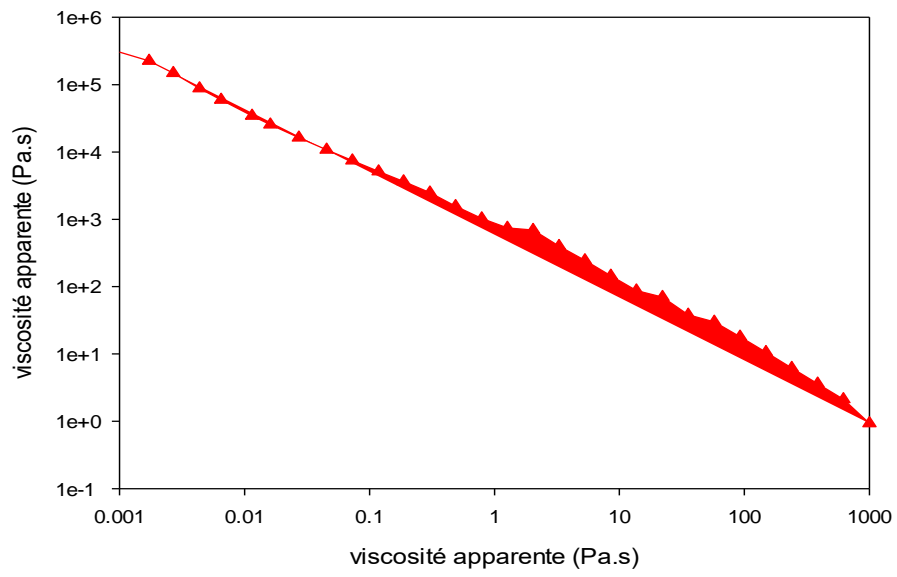
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 6



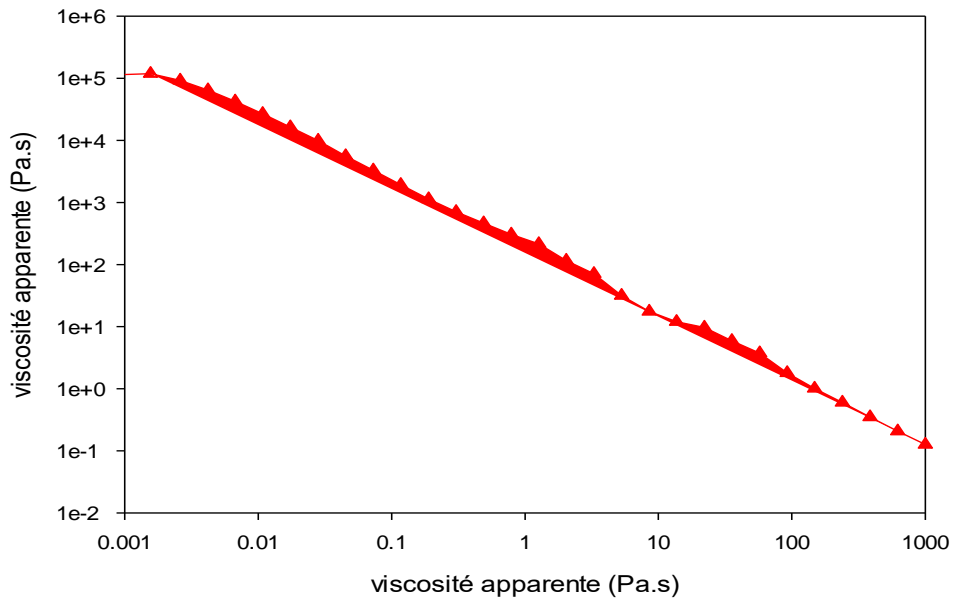
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 7



Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 8

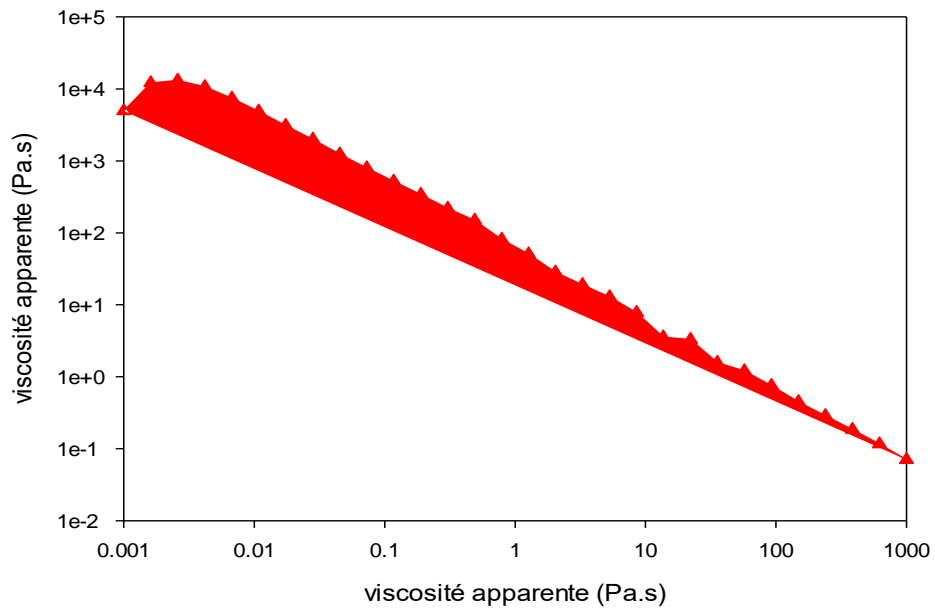


Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 9

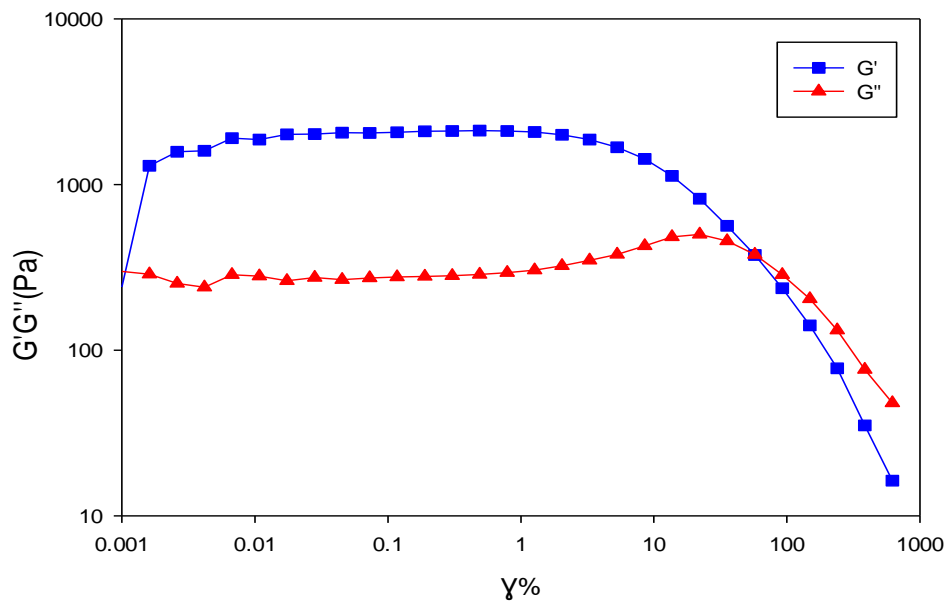


Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 10

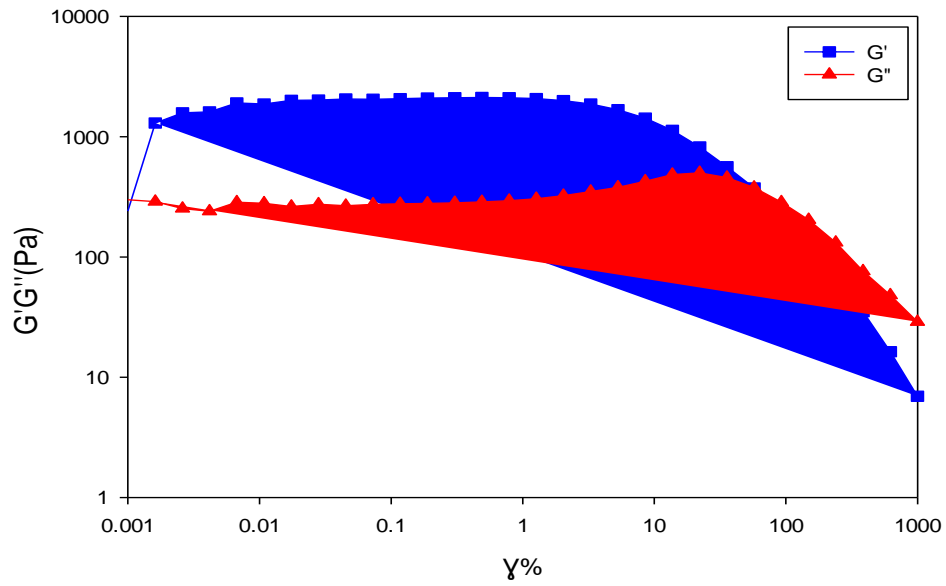
2D Graph 12



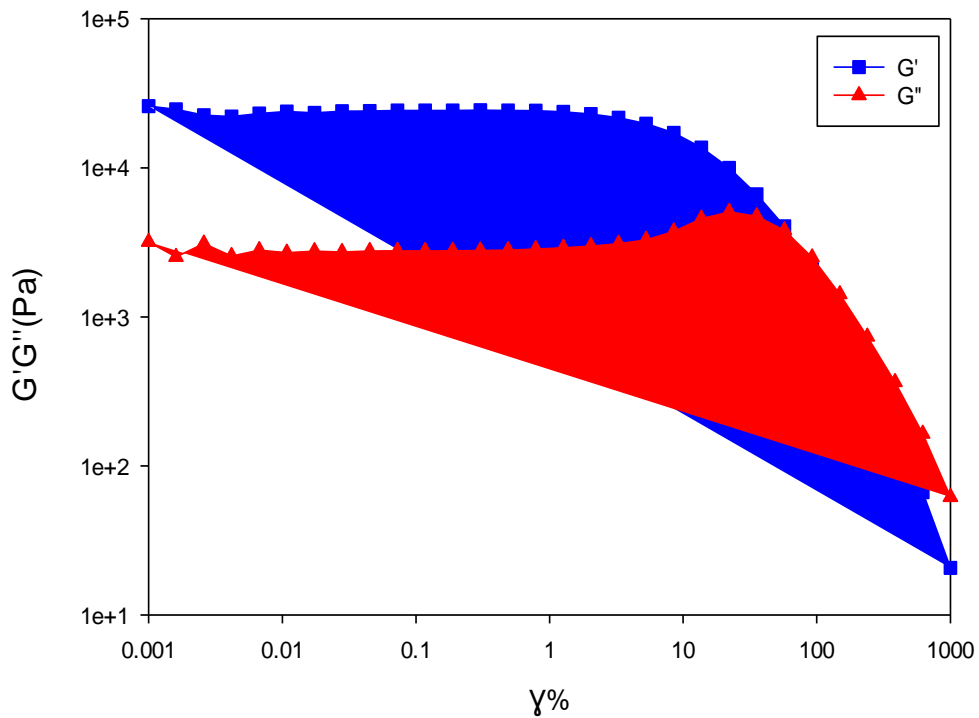
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 11



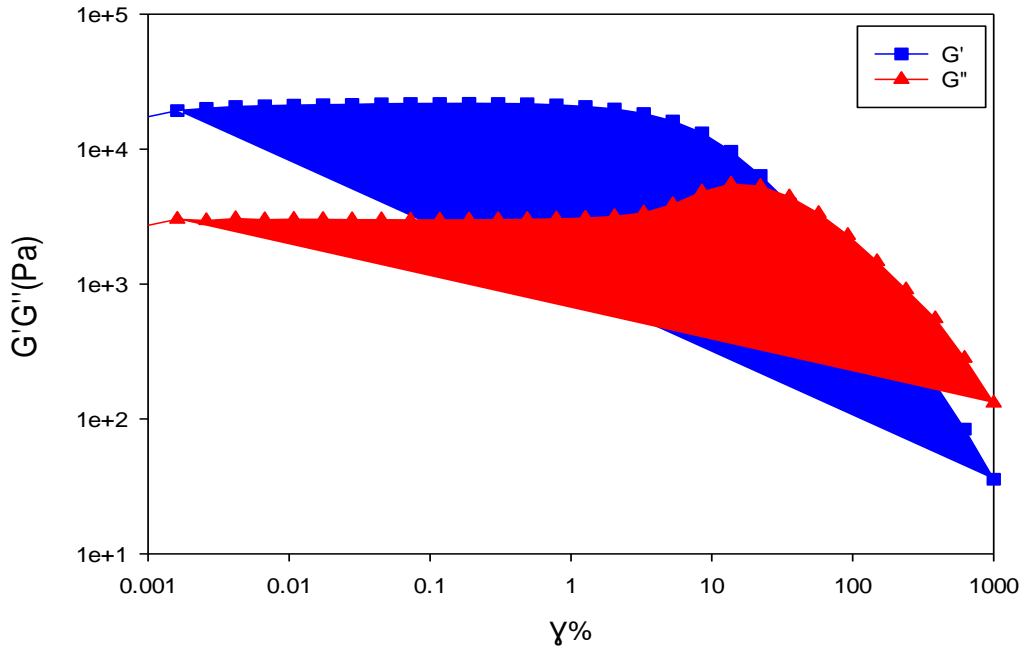
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 1^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^{\circ}$



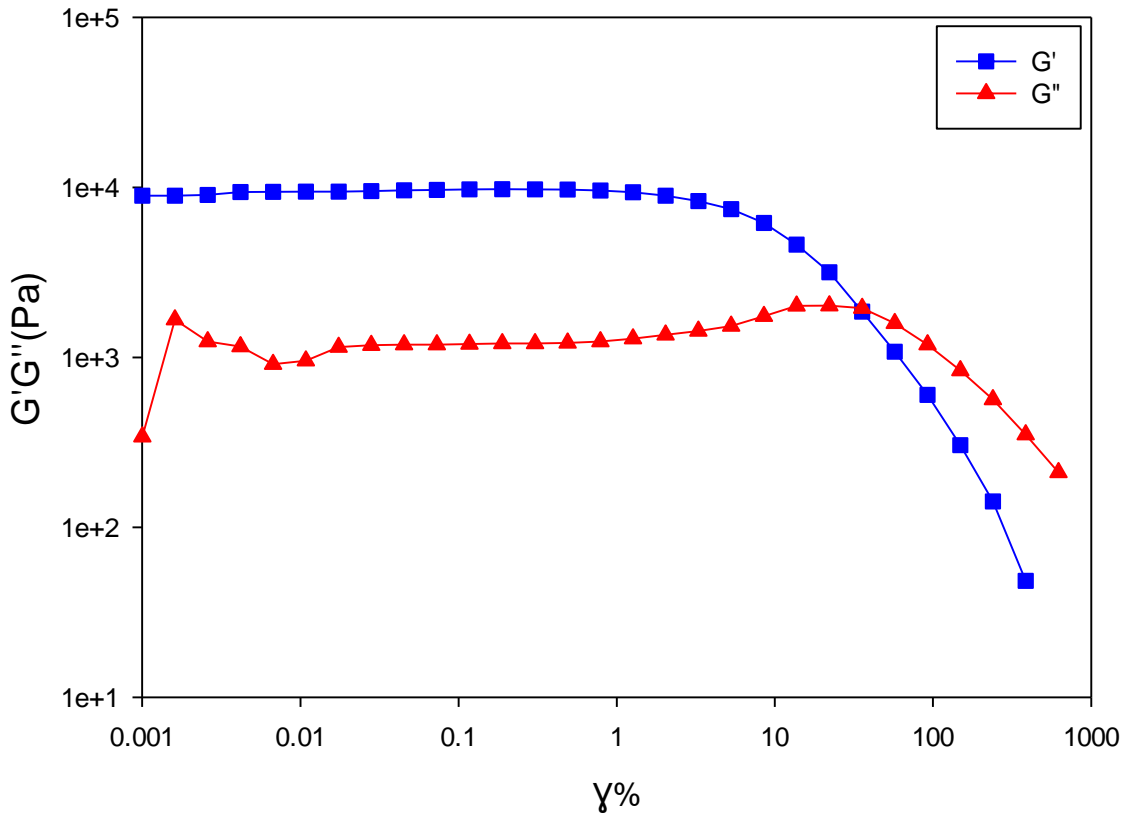
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 2^{ème} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^{\circ}C$



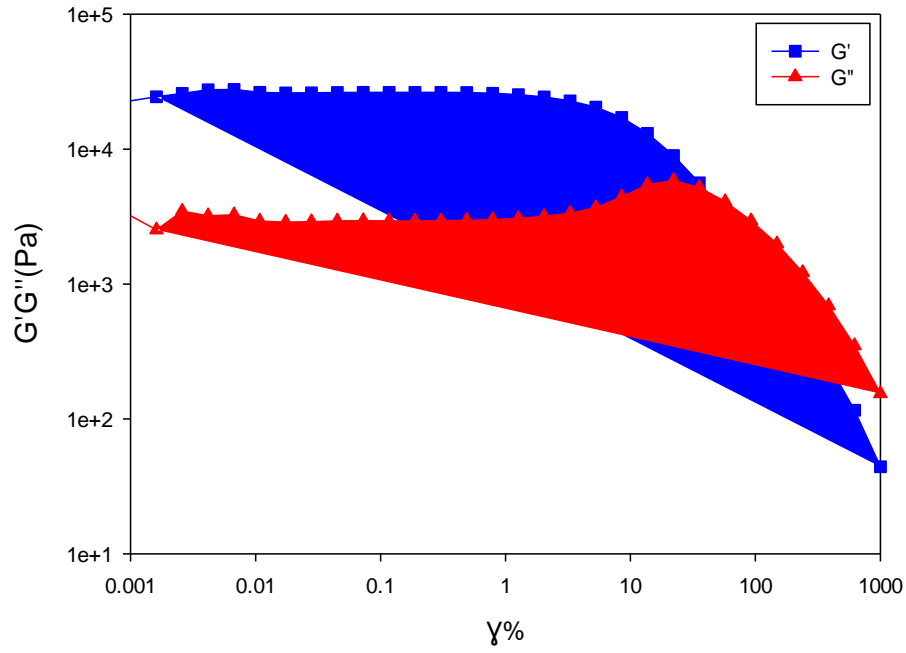
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 3^{ème} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^{\circ}C$



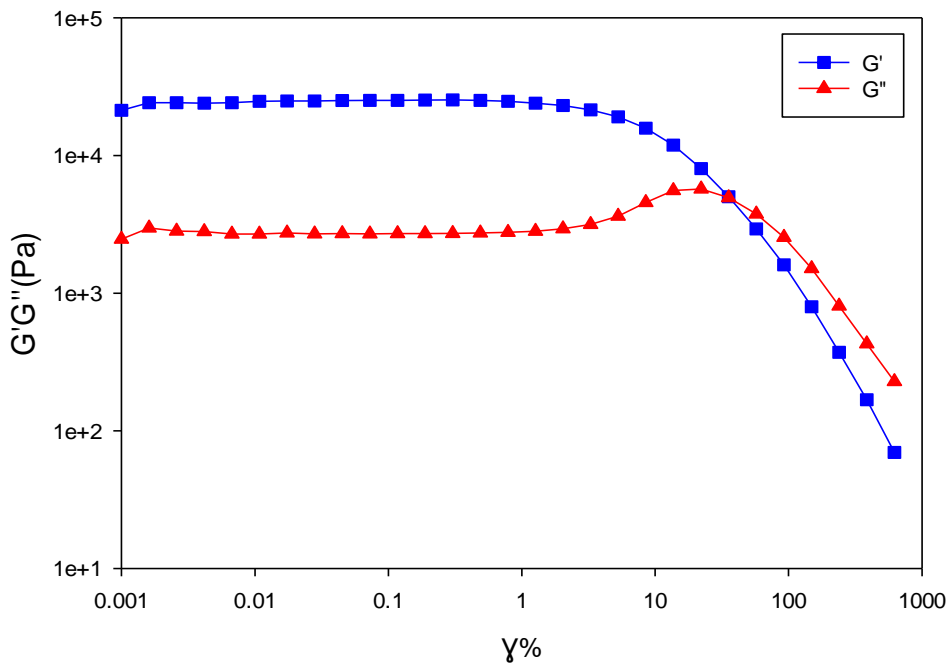
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 4^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^{\circ}C$



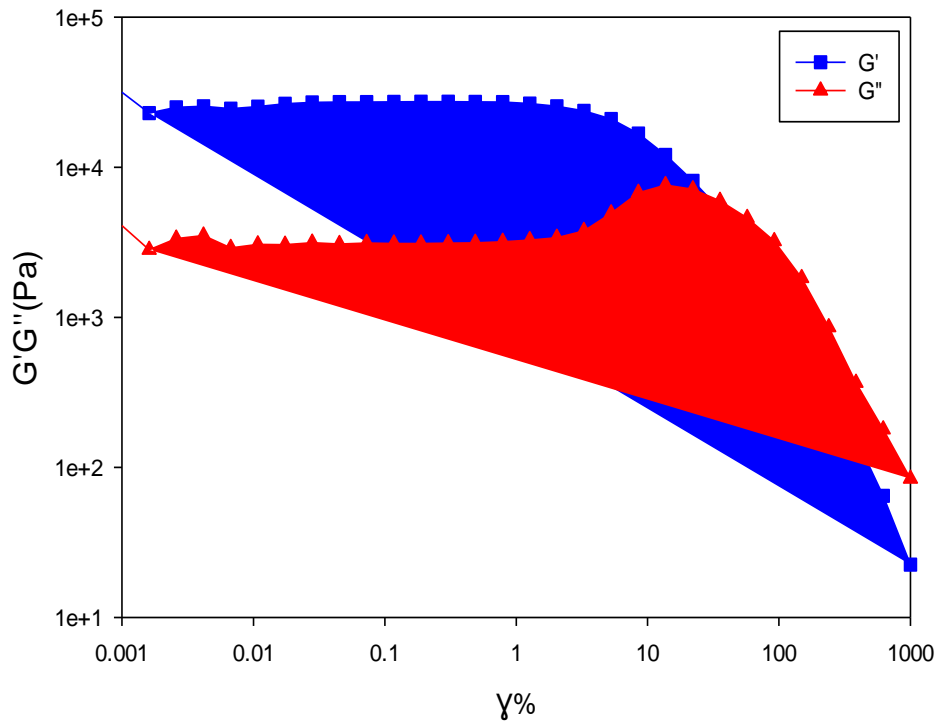
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 5^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^{\circ}C$



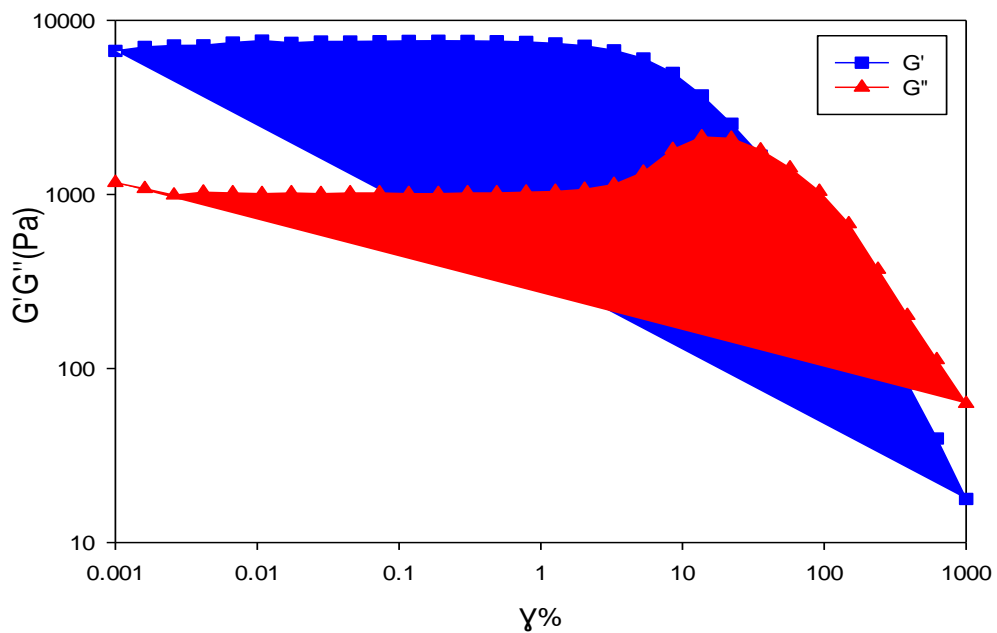
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 6^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^{\circ}C$



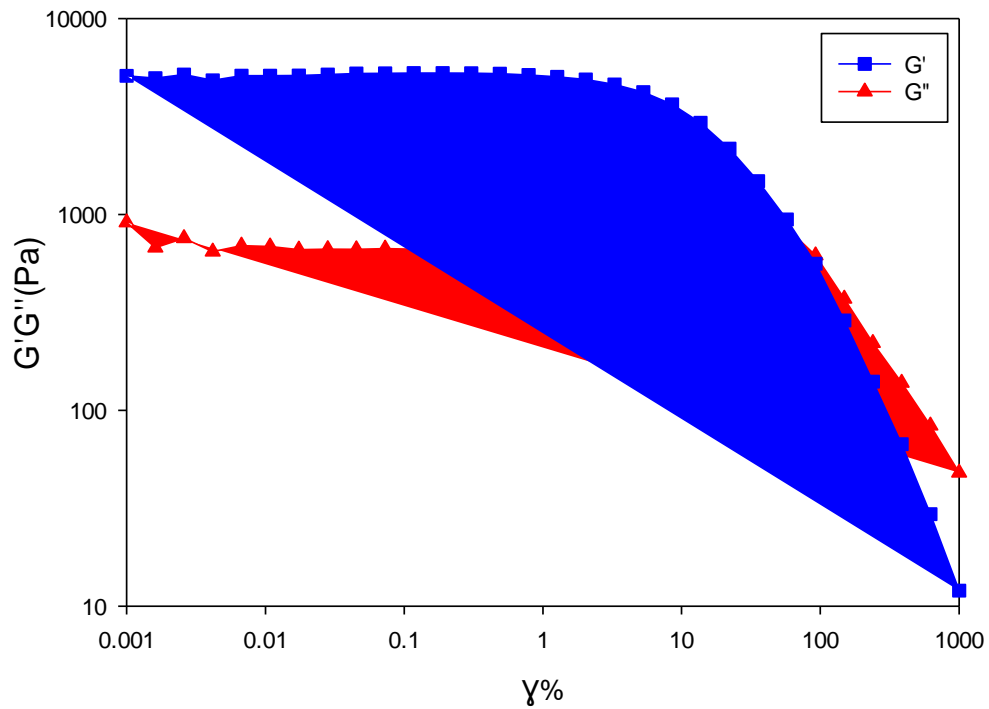
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 7^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^{\circ}C$



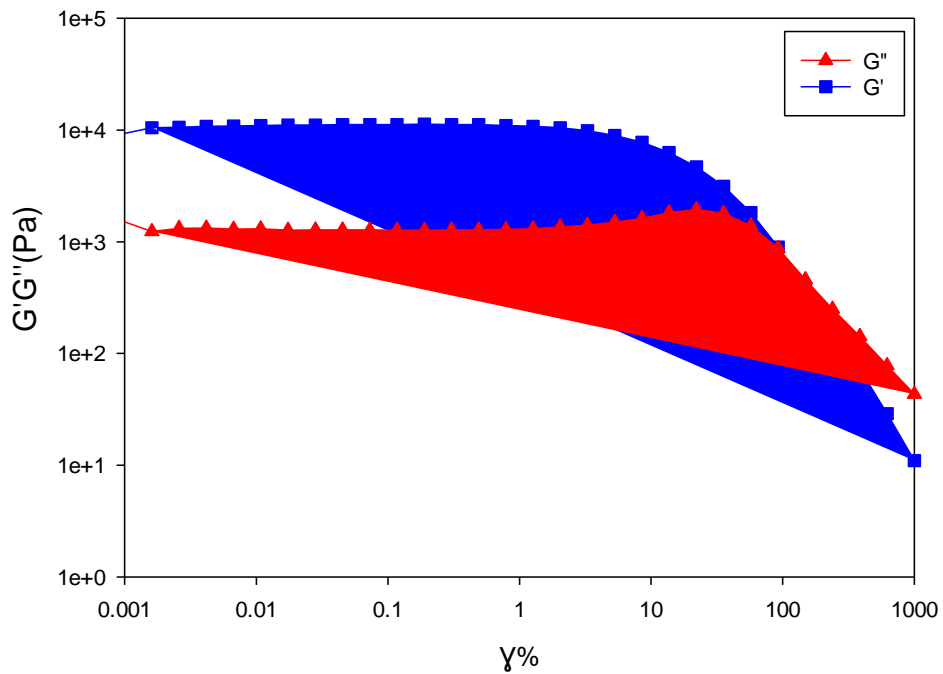
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 8^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^\circ\text{C}$



Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 9^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^\circ\text{C}$



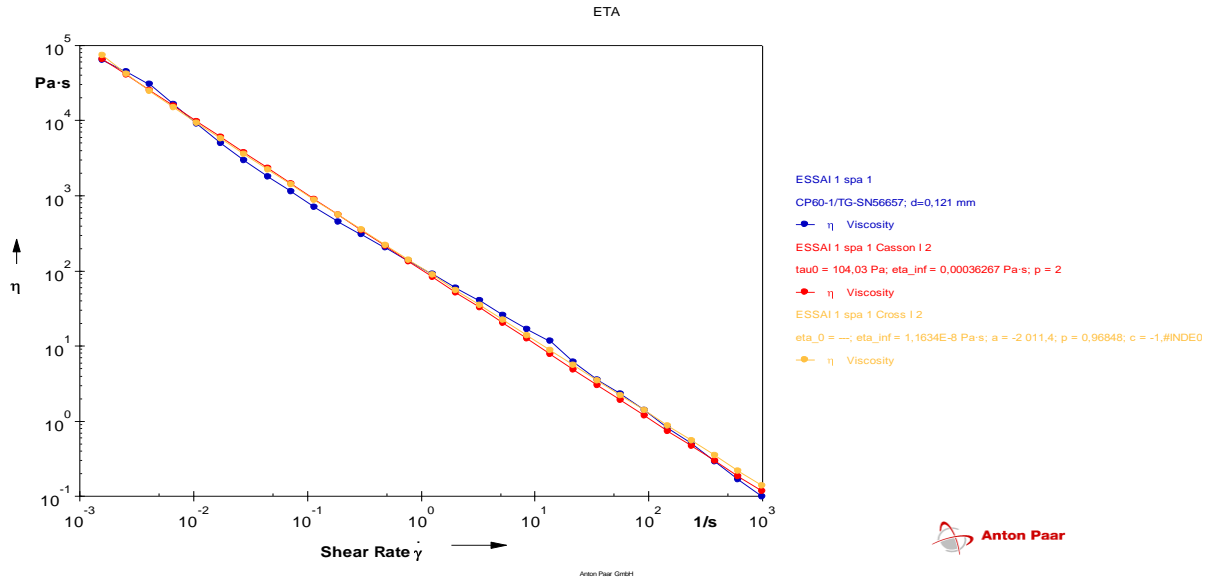
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 10^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^{\circ}C$



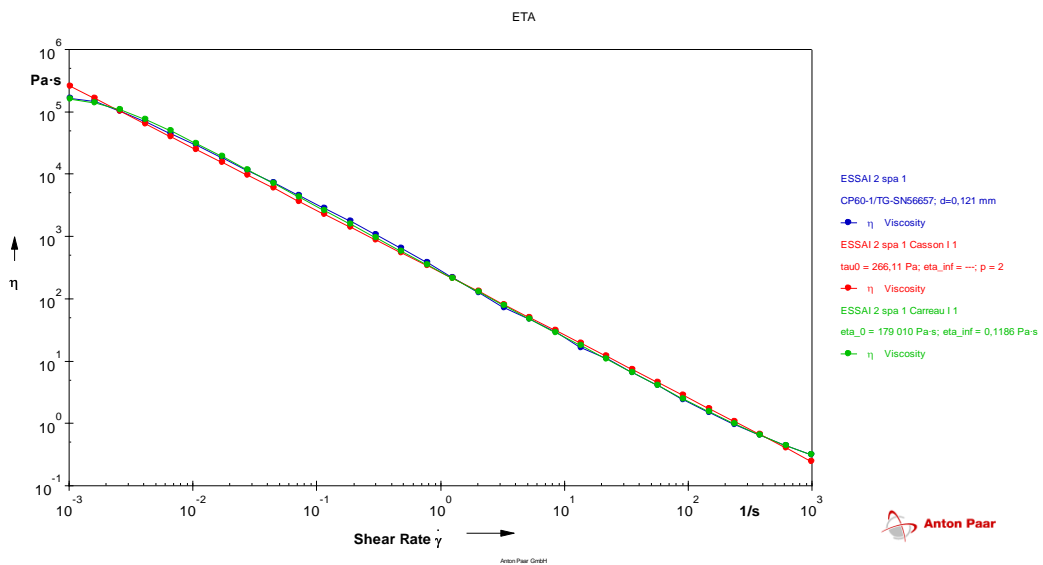
Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' de gel de 11^{eme} essai du plan d'expériences en fonction de la déformation (%) après dissolution, $T=37^{\circ}C$

AnnexeB

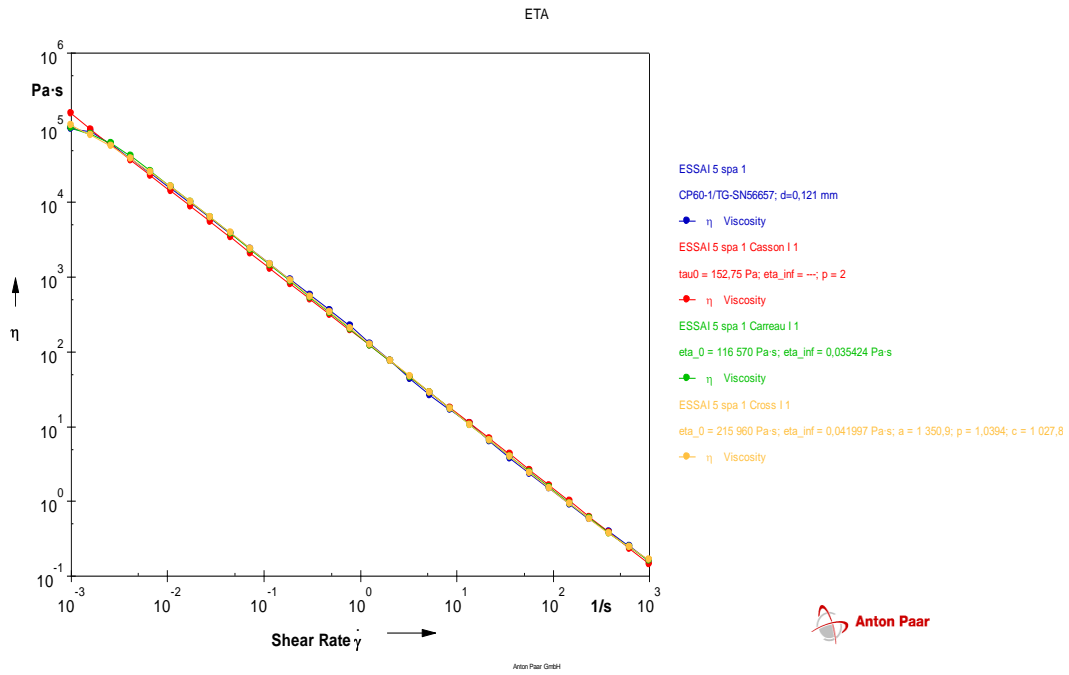
Modélisation



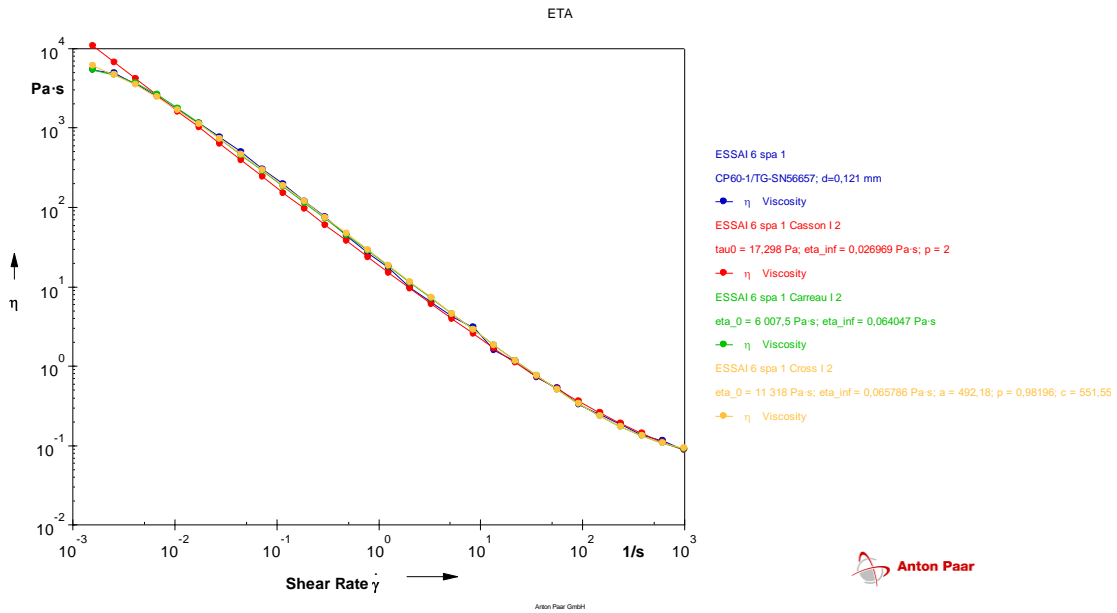
Les courbes de la modélisation pour la suspension N°= 1



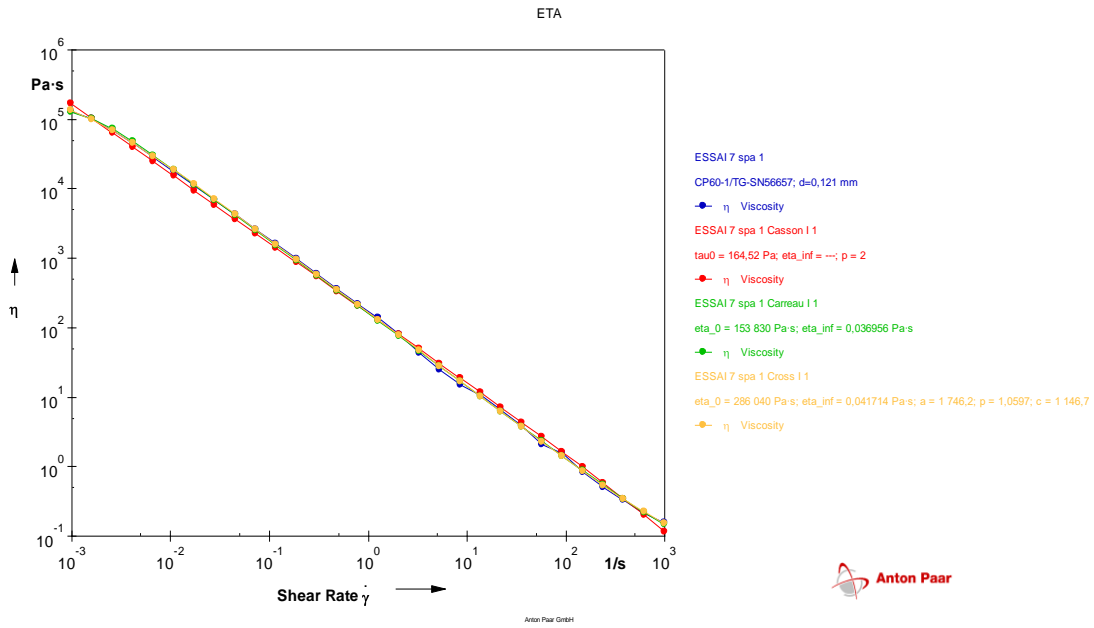
Les courbes de la modélisation pour la suspension N°= 2



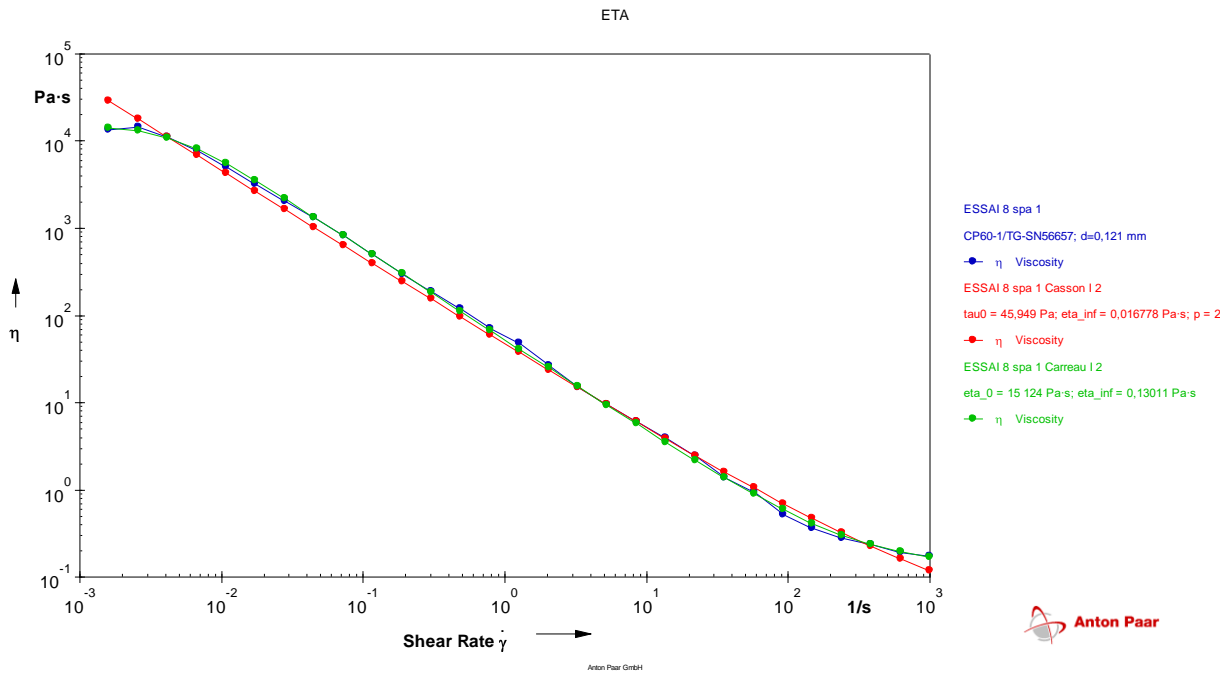
Les courbes de la modélisation pour la suspension $N^{\circ}=5$



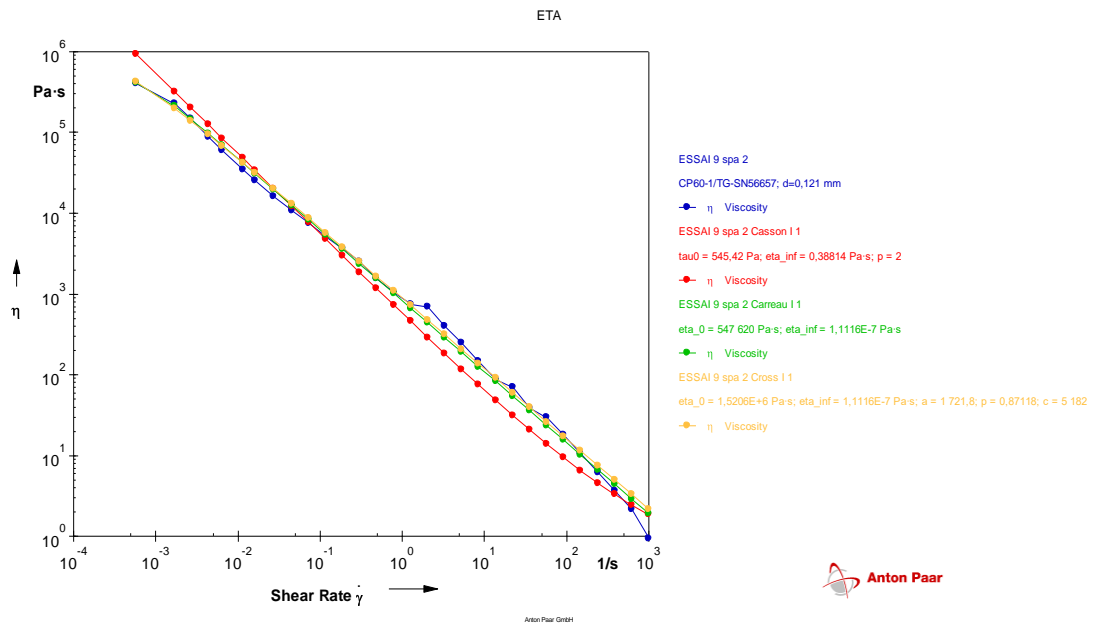
Les courbes de la modélisation pour la suspension $N^{\circ}=6$



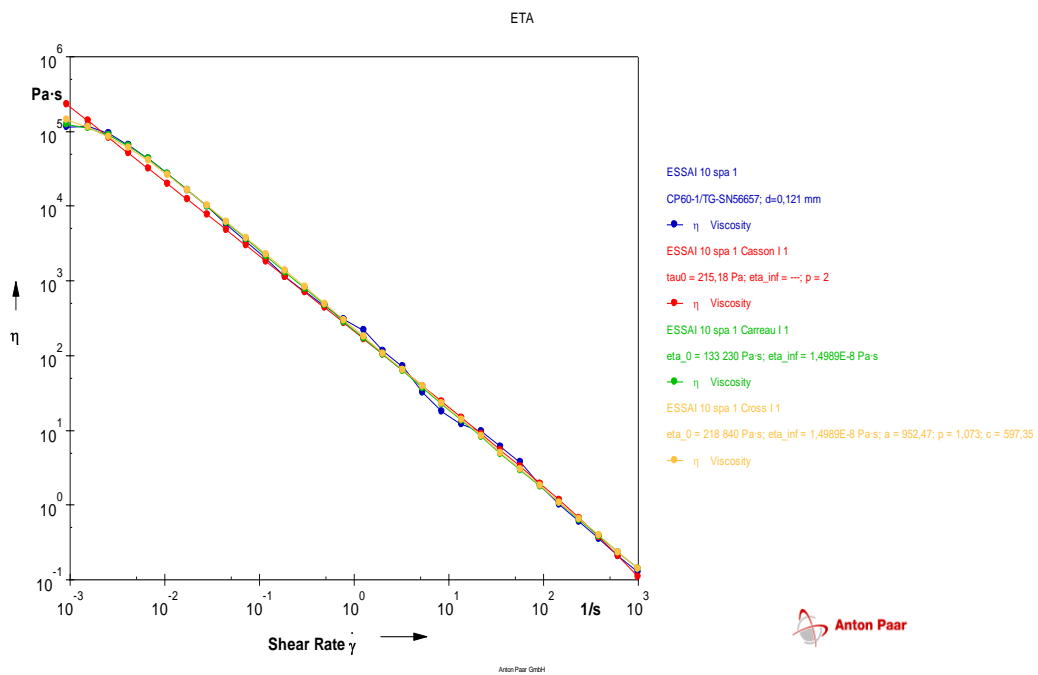
Les courbes de la modélisation pour la suspension N^o= 7



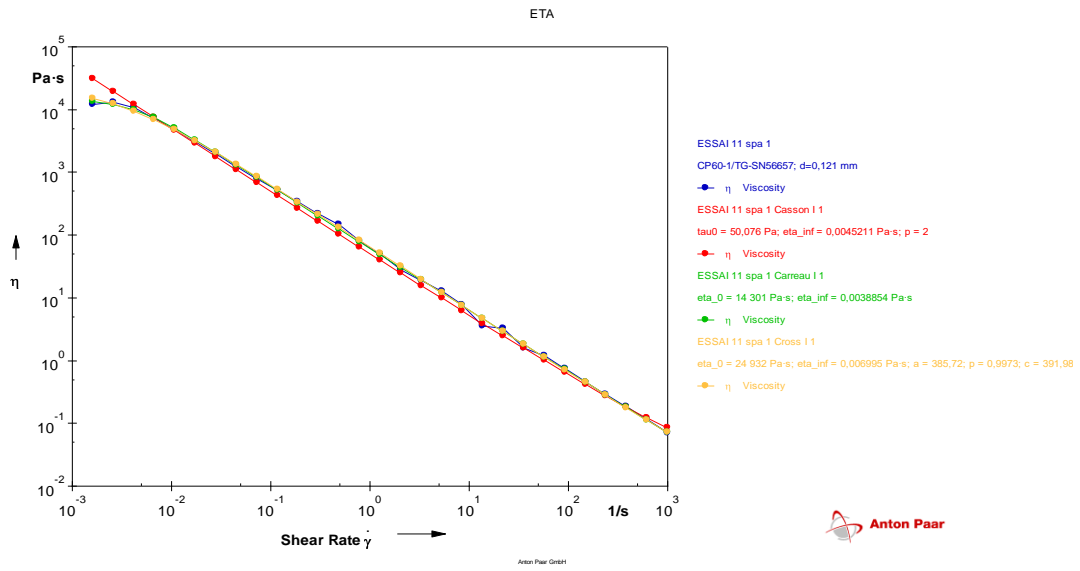
Les courbes de la modélisation pour la suspension N^o= 8



Les courbes de la modélisation pour la suspension N^o= 9



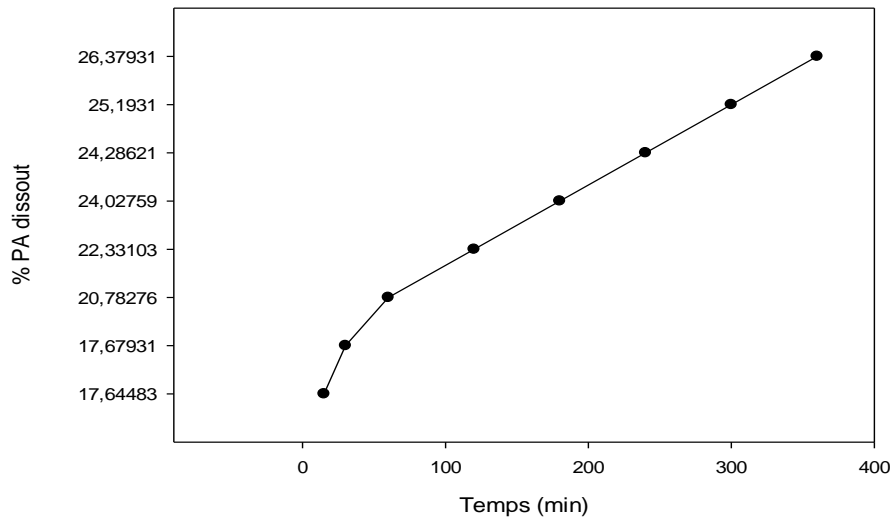
Les courbes de la modélisation pour la suspension N^o= 10



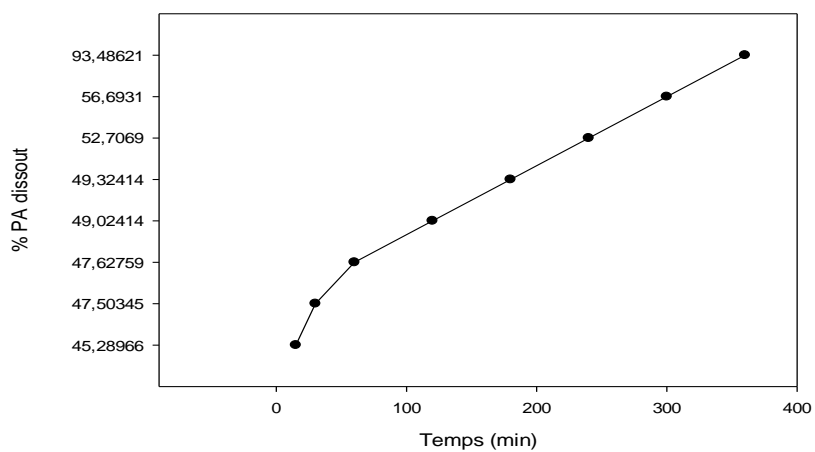
Les courbes de la modélisation pour la suspension $N^{\circ}=11$

Annexe C

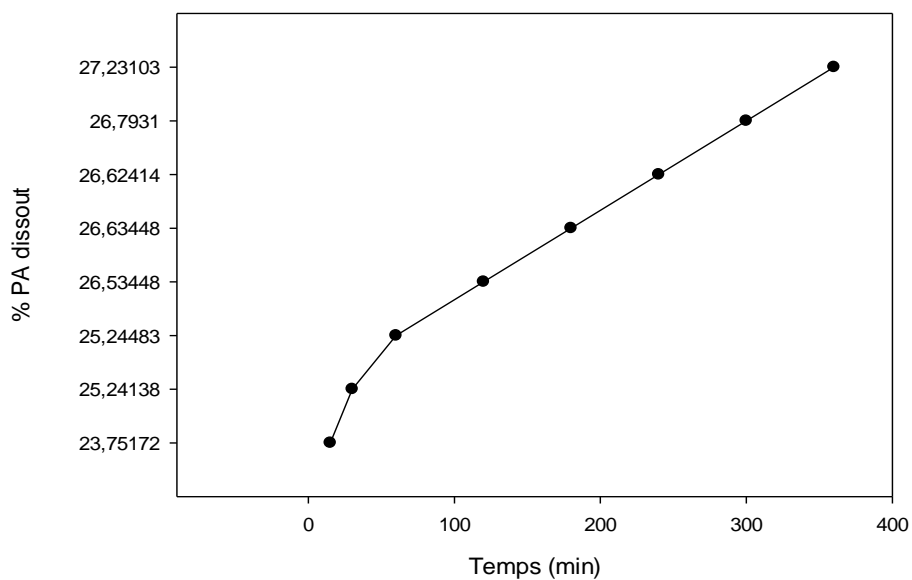
Profil de dissolution



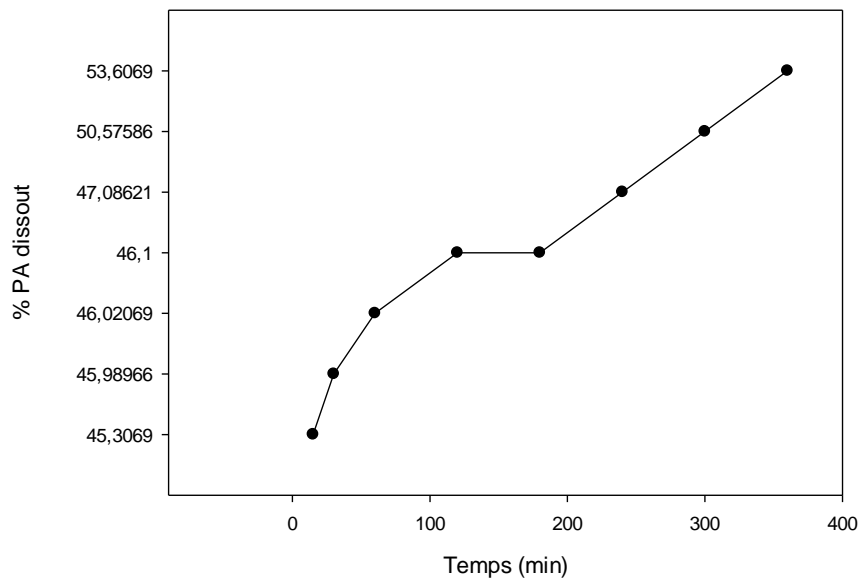
Profil de dissolution de l'essai N°1, $T = 37^{\circ} \text{C}$



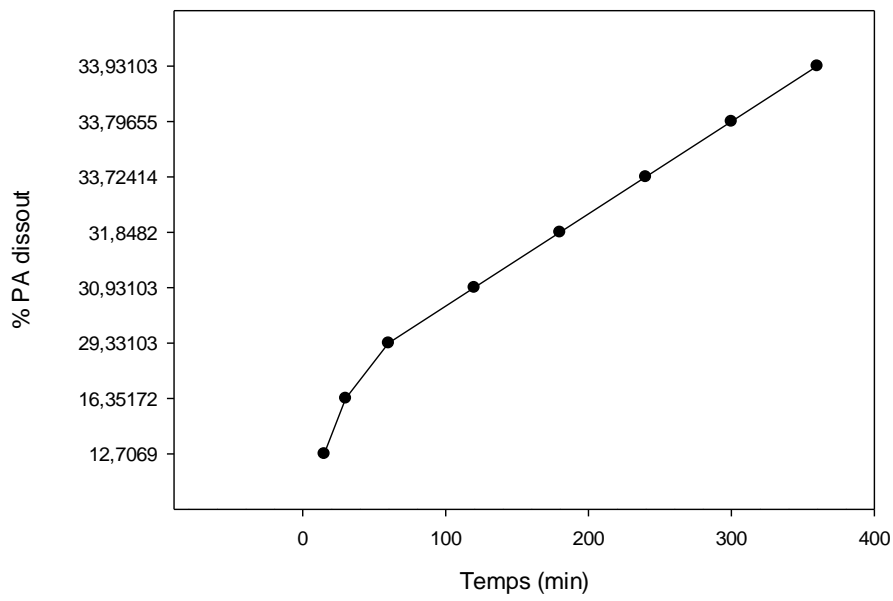
Profil de dissolution de l'essai N°2, T= 37⁰ C



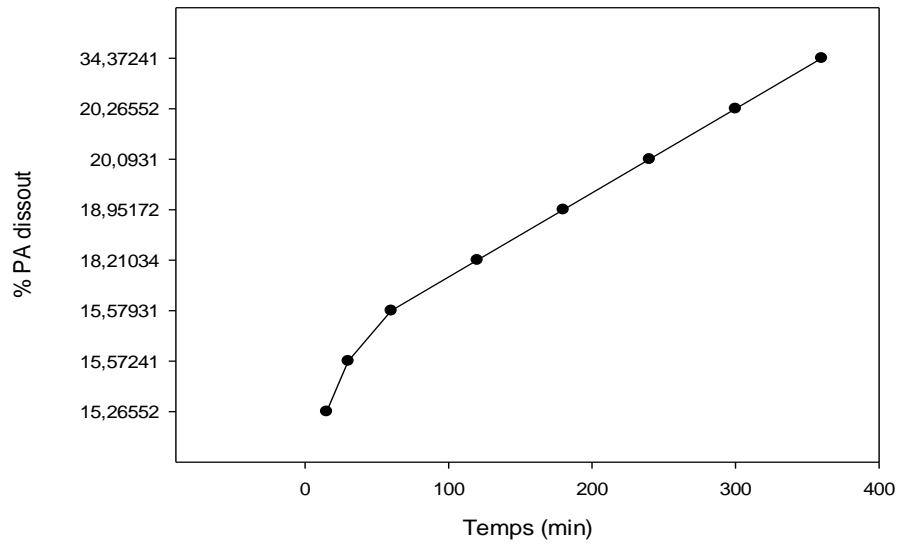
Profil de dissolution de l'essai N°4, T= 37⁰ C



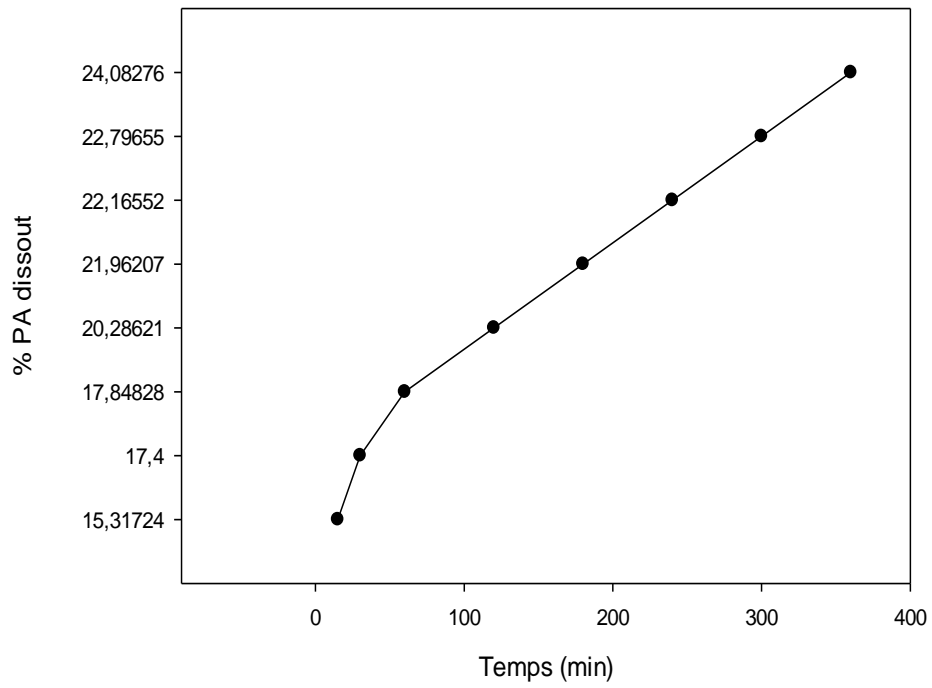
Profil de dissolution de l'essai N°5, T= 37⁰ C



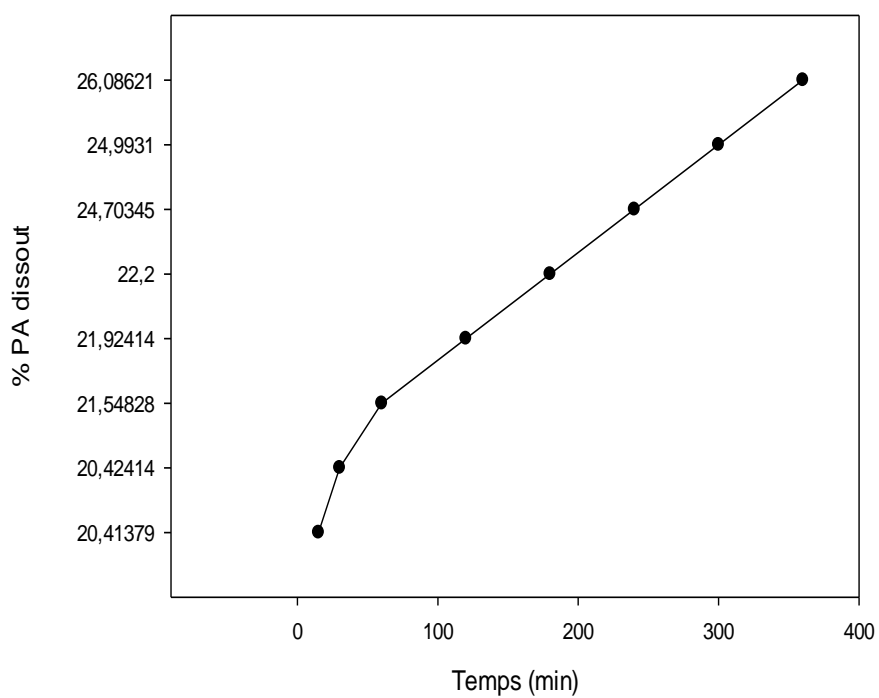
Profil de dissolution de l'essai N°6, T= 37⁰ C



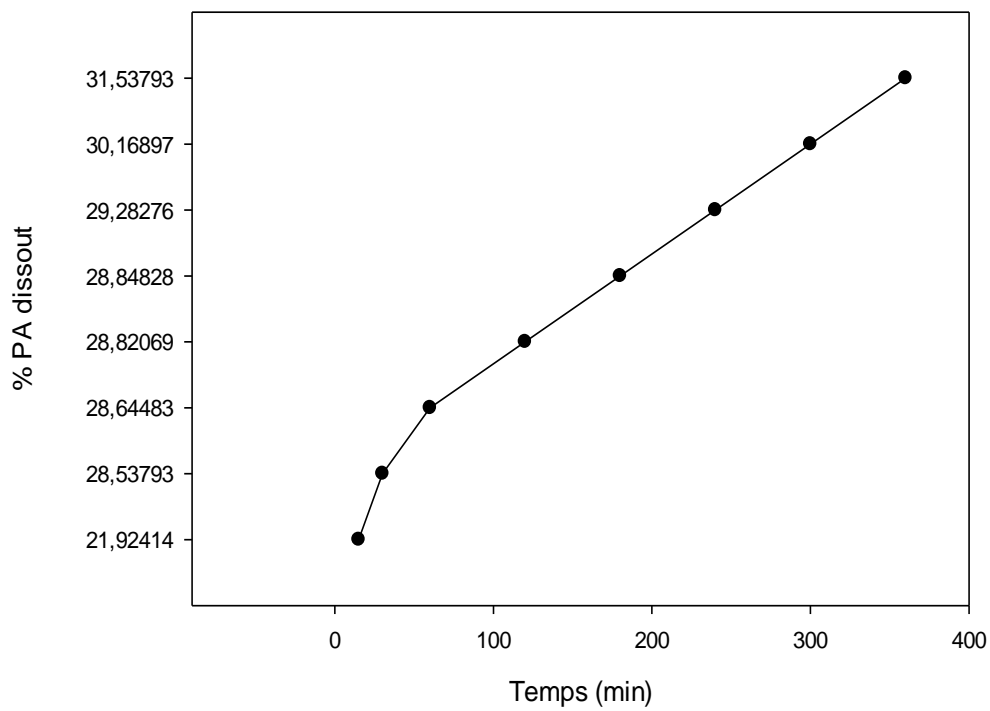
Profil de dissolution de l'essai N°7, T= 37⁰ C



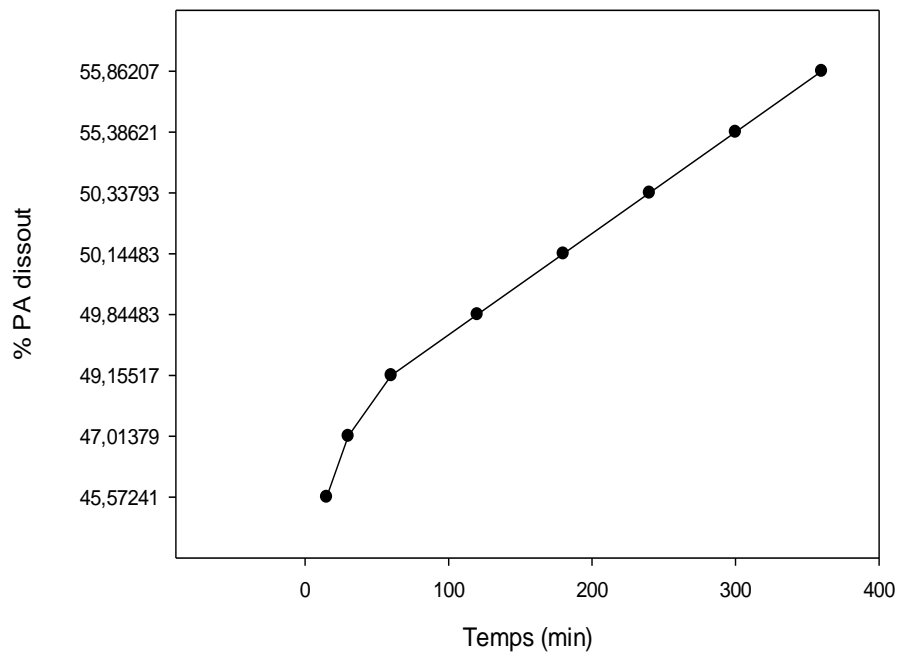
Profil de dissolution de l'essai N°8, T= 37⁰ C



Profil de dissolution de l'essai N°9, T= 37⁰ C



Profil de dissolution de l'essai N°10, T= 37⁰ C



Profil de dissolution de l'essai N°11, T= 37⁰ C