

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



UNIVERSITE DE SAAD DAHLEB BLIDA 1

Faculté de technologie

Département de Génie des Procédés

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

Option : Pharmacie Industrielle

THEME

**Préparation d'une formulation à libération prolongée à
base de Metformine pour des tests in vivo**

Réalisé par :

Boubekri Nesma Dina.

Tchantchane Cerine.

Encadré par :

Promotrice : Pr Zermane.

Co-promoteur : Pr Chader.

Devant le jury composé de : Pr Boutoumi Président

Dr Djellouli Examineur

Promotion 2020 /2021

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à la mémoire de mon père, je ne saurais point te remercier pour
tes sacrifices, ta bienveillance et ton amour.*

Que dieu t'accueille dans son vaste paradis, Je t'aime Papa.

*A la lumière de mes yeux Ma Mère. Qui m'a toujours soutenu et cru en moi. Je ne te
remercierai jamais assez.*

A mes très chers frères 'Fayçal', 'Farid', 'Fateh'. Qui n'ont jamais cessé de me soutenir.

*A mes sœurs Nesrine et Nada. Qui m'ont chaleureusement encouragé, je vous remercie d'être
toujours à mes côtés.*

A mon adorable binôme 'Cerine' ainsi que sa famille.

A mes belles-sœurs, mon beau-frère.

A mes neveux, mes nièces.

A ma meilleure amie Celia.

A tous ceux qui me sont chers.

Boubekri Nesma Dina

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié et qui n'a lésiné sur aucun moyen dans le but de ma réussite, à toi mon père << Redha >>.

A ma maman << Amel >> pour son amour, sa tendresse et sa confiance qu'elle m'a toujours accordé.

Je vous serai éternellement reconnaissante.

A mes chères sœurs, et mon cher frère : << Hafidha >>, << Imene >> et << Abderezzak >> que dieu vous garde pour moi, et vous donne santé, bonheur et réussite.

A ma tante << Maroua >> merci d'avoir toujours été présente à mes côtés.

A mes deux grands-mères << Nafissa >>, et << Fatima Zohra >> que dieu leur accorde santé et prospérité.

A la mémoire de mes deux grands-pères que dieu les accueille dans son vaste paradis.

A mon cher binôme << Dina >> et toute sa famille.

A mes oncles et tantes, et à toute la famille.

Et finalement à mes copines << Sabrina >>, << Leila >> et << Zineb >> qui n'ont jamais cessées de me soutenir.

Tchantchane Cerine.

REMERCEMENTS

Tout d'abord nous tenons à remercier dieu le tout puissant de nous avoir donné la force et la bénédiction pour accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer notre gratitude à notre directrice de mémoire Pr Zermane Faiza, qui nous a apporté une aide précieuse pour l'accomplissement de ce mémoire, pour le temps qu'elle a consacré à nous, de nous avoir donné les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre Co-promoteur Pr Chader Henni qui a accepté de nous encadrer, votre compétence pratique et vos qualités professionnelles nous ont été bénéfiques.

Nous remercions également Mr Cheknane qui a mis à notre disposition toutes les informations pour que notre travail soit mené à bien.

Un grand merci à Dr Kazed qui nous a aidé à modifier l'un des dispositifs indispensables dans notre travail.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'université de Blida 1 et les intervenants professionnels responsables de ma formation particulièrement notre chef d'option Mme Hadj Ziane.

Résumé

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

La formule optimale obtenue sera destinée à une future étude in vivo.

Mots clés: Metformine, Comprimé, Libération prolongée, In vivo.

Abstract

The aim of this work is to obtain an optimal formulation of a metformin sustained release tablet. The formula giving the best sustained release will have to be chosen among several formulations. And this by optimizing the parameters of the pharmaco-technical and biopharmaceutical tests.

The optimal formulation obtained will be used for a future in vivo study.

المخلص

الهدف من هذا العمل هو الحصول على الصيغة المثلى لقرص الميتفورمين ذات الذوبان البطيء . يجب اختيار الصيغة التي تعطي أفضل إصدار مستدام من بين العديد من الصيغ. وهذا من خلال تحسين معايير الاختبارات الصيدلوتقنية و البيوصيدلية سيتم استخدام الصيغة المثلى التي تم الحصول عليها من أجل دراسة مستقبلية في الجسم الحي

Listes des tableaux

CHAPITRE 1 :

Tableau 1.1. Avantages et inconvénients de la forme pharmaceutique comprimé	03
--	----

CHAPITRE 2

Tableau 2.1. Caractérisation du principe actif	19
Tableau 2.2. Caractérisation des excipients	20
Tableau 2.3. Domaine expérimental et rôles des différents excipients	21
Tableau 2.4. La matrice d'expérience	22
Tableau 2.5. Pesée des matières premières	29
Tableau 2.6. Indice de Carr	32
Tableau 2.7. Ecart limites en fonction de la masse des comprimés	34

CHAPITRE 3

Tableau 3.1. Détermination de la dose toxique	37
Tableau 3.2. Efficacité de la dose thérapeutique (souris 1)	38
Tableau 3.3. Efficacité de la dose thérapeutique (souris 2)	39
Tableau 3.4. Valeurs de D_{50} et D_{moy}	49
Tableau 3.5. Résultats pharmaco-techniques	50
Tableau 3.6. Résultats de l'uniformité de masse	52
Tableau 3.7. Matrice d'optimum	56

Liste des figures

CHAPITRE 1 :

Figure 1.1. Représentation des différentes méthodes de préparation des comprimés selon A. le Hir.....	04
Figure 1.2. Représentation du profil de libération immédiate versus prolongée d'une substance active	06
Figure 1.3. Représentation des matrices de la forme pharmaceutique libération prolongée...	08
Figure 1.4. Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte.	09
Figure 1.5. Mécanisme de libération du principe actif à partir d'une matrice hydrophile	10
Figure 1.6. Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.....	11

CHAPITRE 2 :

Figure 2.1. souris	24
Figure 2.2. Nourriture des souris	24
Figure 2.3. Sonde de gavage	25
Figure 2.4. Administration intragastrique	25
Figure 2.5. Incision de la veine caudale de la souris	27

CHAPITRE 3 :

Figure 3 .1. Distribution granulométrique [Essai 1]	40
Figure 3 .2. Distribution granulométrique [Essai 2]	40
Figure 3 .3. Distribution granulométrique [Essai 3]	41
Figure 3 .4. Distribution granulométrique [Essai 4]	41
Figure 3 .5. Distribution granulométrique [Essai 5]	42
Figure 3 .6. Distribution granulométrique [Essai 6]	42
Figure 3 .7. Distribution granulométrique [Essai 7]	43
Figure 3 .8. Distribution granulométrique [Essai 8]	43

Figure 3 .9. Distribution granulométrique [Essai 9]	44
Figure 3 .10. Distribution granulométrique [Essai 10]	44
Figure 3 .11. Distribution granulométrique [Essai 11]	45
Figure 3 .12. Distribution granulométrique [Essai 12]	45
Figure 3 .13. Distribution granulométrique [Essai 13]	46
Figure 3 .14. Distribution granulométrique [Essai 14]	46
Figure 3 .15. Distribution granulométrique [Essai 15]	47
Figure 3 .16. Distribution granulométrique [Essai 19]	47
Figure 3 .17. Distribution granulométrique [Essai 24]	48
Figure 3 .18. Distribution granulométrique [Essai 25]	48
Figures 3.19. Rendements en fonction du temps [essai 1]	53
Figures 3.20. Rendements en fonction du temps [essai 2]	53
Figures 3.21. Rendements en fonction du temps [essai 3]	53
Figures 3.22. Rendements en fonction du temps [essai 4]	53
Figures 3.23. Rendements en fonction du temps [essai 5]	53
Figures 3.24. Rendements en fonction du temps [essai 6]	53
Figures 3.25. Rendements en fonction du temps [essai 7]	54
Figures 3.26. Rendements en fonction du temps [essai 8]	54
Figures 3.27. Rendements en fonction du temps [essai 9]	54
Figures 3.28. Rendements en fonction du temps [essai 10]	54
Figures 3.29. Rendements en fonction du temps [essai 11]	54
Figures 3.30. Rendements en fonction du temps [essai 12]	54
Figures 3.31. Rendements en fonction du temps [essai 19]	55
Figure3.32. Rendements en fonction du temps [essai 24]	55
Figures 3. 33. Rendements en fonction du temps [essai 25]	55

Liste des abréviations

PA : Principe Actif

pH : potentiel Hydrogène.

Conc : concentration.

Pka : constante de dissociation acide.

AUC : Aire Sous la Courbe.

HPMC 4 : Hydroxypropylméthylcellulose 4000.

CMV : complément minéralisé vitaminé.

IC : Indice de Carr.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

F : Friabilité

UV : Ultraviolet.

J : Jour.

h : heure.

USP : United States Pharmacopeia.

Table des matières

Introduction générale.....	01
CHAPITRE 1 : Généralités sur les comprimés	03
1.1. Définition du comprimé	03
1.2. Avantages et inconvénients de la forme pharmaceutique comprimé	03
1.3. Procédés de fabrication des comprimés	04
1.4. Les types de la libération des formes pharmaceutiques comprimés	04
1.4.1. La libération conventionnelles	04
A- Comprimés enrobés.....	04
B- Comprimés non enrobés.....	04
1.4.2. La libération modifiée	05
A- Les comprimés à libération prolongée	05
B- Les comprimés à libération retardée	06
C- Les comprimés à libération accélérée	06
D- Les comprimés à libération séquentielle	06
1.5. Mécanisme de la forme matricielle	07
1.5.1. Classification des matrices à libération prolongée	07
A- Les matrices inertes.....	08
B- Les matrices hydrophiles.....	10
C- Les Matrices érodables.....	10
1.6. Les facteurs influençant la libération prolongée du principe actif.....	11
1.6.1. Les propriétés physico-chimiques du principe actif.....	11
1.6.2. Les facteurs qui influent la libération prolongée	13
1.6.3. Alimentation	15
1.7. Généralité sur la metformine	15
1.7.1. Définition.....	15
1.7.2. Mécanisme d'action de la metformine	16

1.7.3. Propriétés pharmacocinétique de la metformine	16
E- Absorption.....	16
F- Distribution.....	16
G- Biotransformation.....	17
H- Elimination	17
1.7.4. Les doses de la metformine.....	17
 CHAPITRE 2 : Matériels et Méthodes.....	 18
2.1. Présentation des sites d'accueil	18
2.2. Matériels et méthodes	18
2.2.1. Matières premières utilisées	18
A- Caractérisation du principe actif	18
B- Présentation des excipients.....	19
2.2.2. Méthodes utilisées.....	21
2.2.3. Le matériel utilisé pour l'étude in vivo.....	23
A- Méthode de gavage	24
B- Choix de la dose thérapeutique	26
C- Efficacité de la dose thérapeutique	26
2.2.4. Essais de formulation	28
2.2.5. Procédé de fabrication	28
2.2.6. Les contrôles pharmaco-techniques au cours et en fin de fabrication	31
A- Contrôle au cours de fabrication	31
B- Contrôle pharmaco-technique en fin de production	33
 CHAPITRE 3 : Résultats et discussion	 37
3.1. Résultats de l'étude in vivo	37
A- Etude de toxicité.....	37
B- Etude d'efficacité	38
3.2. Analyse granulométrique	39
3.3. Résultats pharmaco-techniques	49

3.4.	Résultats biopharmaceutiques	52
3.5.	Détermination de l'optimum	56
	Conclusion.....	57

Introduction générale :

L'industrie pharmaceutique, qui s'intègre dans l'industrie chimique¹, est un secteur stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments et d'autres produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine ou vétérinaire. [1]

Tout d'abord, un médicament peut se définir comme une molécule rentrant dans une forme pharmaceutique stable, reproductible, mais aussi réunissant des critères de sécurité dans son utilisation chez l'homme, des critères avérés d'efficacité dans le traitement de la maladie que le médicament est destiné à traiter, et enfin, des critères d'efficience (efficacité donnée au plus faible coût).

Un projet de développement pharmaceutique est alors un processus d'acquisition de connaissances permettant à une molécule issue de la recherche et présumée active sur des cellules vivantes de devenir un médicament, c'est à dire d'obtenir une autorisation d'être commercialisé par le dépôt et l'acceptation d'un dossier volumineux (plusieurs centaines de milliers de pages pour un nouveau médicament) garantissant pour le produit tous les critères. [2]

L'innovation joue un rôle clé dans l'industrie pharmaceutique, l'Innovation de nouveaux principes actifs ont été découverts, des améliorations ont également été apportées aux médicaments (ou principes actifs) déjà sur le marché, tels que le mode de libération du principe actif, cette innovation fait partie intégrante du « cycle de vie » du médicament.

L'administration d'une substance active (SA) par voie orale est la plus fréquente pour soigner une pathologie de par ses avantages tels que son acceptabilité, son confort pour le patient, ainsi que son faible coût de fabrication. Les formes orales sèches occupent la majeure partie du marché pharmaceutique.

La libération prolongée a pour objectif d'obtenir des taux plasmatiques constants ou de réduire la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée d'action brève dont on souhaite une action prolongée.

La metformine est utilisée dans le traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique sont insuffisants pour contrôler le diabète. Le traitement du diabète de type 2

a pour but de corriger l'hyperglycémie, de diminuer les risques de complications micro et/ou microvasculaires ainsi que la mortalité.

L'objectif de notre travail est donc, de formuler des comprimés à libération prolongée à base de Metformine destinés à une future étude in vivo, cette étude aura pour but de prouver l'efficacité de la libération prolongée chez des rats.

Cet objectif peut être atteint en utilisant plusieurs procédés. L'un des procédés les plus couramment utilisé est l'inclusion du principe actif dans une matrice. L'intérêt d'un tel procédé est de pouvoir mettre en œuvre une technologie simple de fabrication des comprimés par granulation humide.

Afin de structurer notre travail, nous avons proposé le plan suivant :

- Le premier chapitre consiste en une recherche bibliographique, dans laquelle nous rapportons d'abord quelques informations utiles sur les comprimés ; puis nous faisons le point sur la forme de libération prolongée, ensuite des généralités sur la Metformine ;
- Le deuxième chapitre est dédié aux différents matériels et méthodes utilisés dans ce travail ;
- Le troisième chapitre sera consacré à la présentation de l'ensemble des résultats obtenus et aux discussions qui en découlent.

Ces chapitres sont précédés d'une introduction générale et terminés par une conclusion générale.

Chapitre 1 : Généralités sur les comprimés.

1.1. Définition du comprimé :

Les comprimés sont des préparations galéniques solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives et d'excipients qui facilitent la mise en forme médicamenteuse.

Ils sont obtenus par plusieurs procédés de fabrication :[3]

- Par compression d'un volume constant de particule.
- Par cryodessiccation ou lyophilisation (comprimés lyophilisés ou lyocs).

1.2. Avantages et inconvénients de la forme pharmaceutique comprimé :

La forme pharmaceutique comprimé présente plus d'avantages qu'inconvénients, ces derniers sont résumés dans le tableau suivant : [3]

Tableau 1.1. Avantages et inconvénients de la forme pharmaceutique comprimé.

Avantages de la forme pharmaceutique comprimé	Inconvénients de la forme pharmaceutique comprimé
-Un dosage par unité de prise qui est précis. -L'enrobage permet de masquer une saveur désagréable. -Le(s) principe(s) actif(s) se trouve(nt) en milieu sec et concentré ce qui est favorable à la conservation du médicament. -L'administration de substances peu ou insolubles dans eau est facilitée. -Une forme d'emploi facile. -Une forme pharmaceutique facile à conditionner. -La fabrication industrielle à grande échelle permet d'obtenir un prix de revient peu élevé.	-Une forme galénique potentiellement irritante pour la muqueuse du tractus gastro-intestinal. -La compression de substances actives liquides est impossible. -La mise au point galénique (pré formulation et formulation) peut être délicate.

1.3. Procédés de préparation :

Il existe trois Principaux procédés de fabrication, à savoir :

- A- Compression directe
- B- Compression après granulation par voie humide
- C- Compression après granulation par voie sèche.

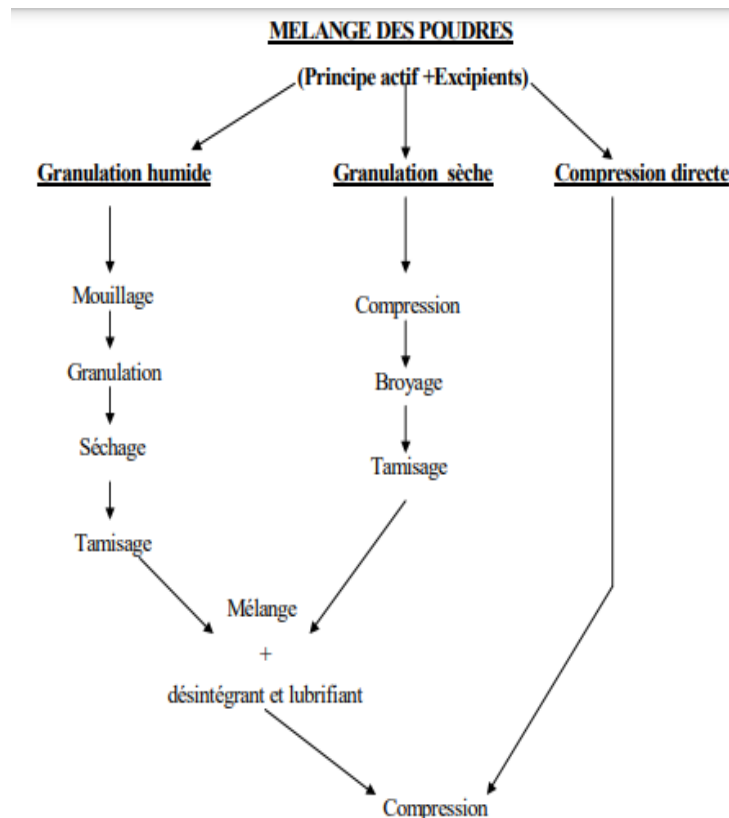


Figure 1.1. Représentation des différentes méthodes de préparation des comprimés selon A. le Hir. [18]

1.4. Les types de la libération des formes pharmaceutiques comprimés :

On peut distinguer différents types de libération des principes actifs :

1.4.1. La libération conventionnelle :

Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale sont multiples et ont des caractéristiques variées. Nous citons dans ce qui suit les formes suivantes :

A- Comprimés non enrobés :

Les comprimés non enrobés comprennent :

- Comprimés à couche unique qui résultent d'une seule compression ;
- Comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement qui

Résultent de compressions successives sur des ensembles différents de particules. [4]

B- Comprimés enrobés :

Le comprimé est enrobé, pour obtenir un effet particulier (comme la gastro-résistance), ou pour cacher la couleur ou un goût désagréable ou encore, avoir une couleur « Commerciale ». [5]

L'enrobage est un procédé industriel consistant à appliquer une couche de liquide ou de poudre sur la surface d'un produit de base de forme quelconque afin de lui conférer des propriétés particulières. [6]

1.4.2. La libération modifiée :

La Pharmacopée Européenne définit les comprimés à libération modifiée comme des 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. [7]

A- Les comprimés à libération prolongée :

La libération peut être prolongée en retenant le PA au sein d'un système contrôlant sa 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 peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue. [7]

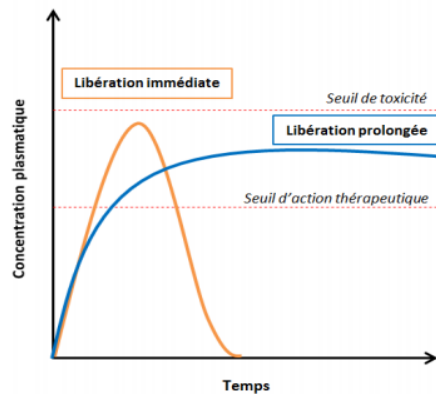


Figure 1.2. Représentation du profil de libération immédiate versus prolongée d'une substance active.

➤ **Les avantages de la forme à libération prolongée :**

Les avantages de la libération prolongée sont multiples, à savoir :

- 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. [7]

B- Les comprimés à libération retardée :

La libération retardée ou différée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique à un moment ou un lieu différent par rapport à une forme conventionnelle, par exemple dans l'intestin au lieu de l'estomac.[8]

C- Les comprimés à libération accélérée :

Les comprimés à libération accélérée sont des préparations dont la vitesse de libération de la substance active est plus rapide, Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse. [7]

D- Les comprimés à libération séquentielle :

Les systèmes à libération séquentielle comprennent les comprimés multicouches et les comprimés matriciels et réservoirs. Les comprimés multicouches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désaggrégation ou dissolution du PA.[7]

1.5. Mécanisme de la forme matricielle :

Les matrices peuvent être destinées à toutes les voies principales d'administration. Mais c'est pour la voie orale qu'elles sont les plus utilisées. Le mode de libération du principe actif à partir de la matrice dépend de sa nature : il peut intervenir par diffusion, par érosion ou par gonflement. Il arrive aussi que deux mécanismes interviennent simultanément.

Les matrices sont donc des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes et formant un réseau destiné à piéger le principe actif d'une manière uniforme et résistant à la désagrégation ».

Les matrices sont caractérisées par la présence d'une dose unique du principe actif, l'effet initial étant obtenu par dissolution rapide du principe actif en surface. Sa libération se fait ensuite par épuisement progressif de la matrice. [9]

1.5.1. Classification des matrices à libération prolongée :

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

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

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

Selon cette classification on peut distinguer trois grandes catégories de matrices :

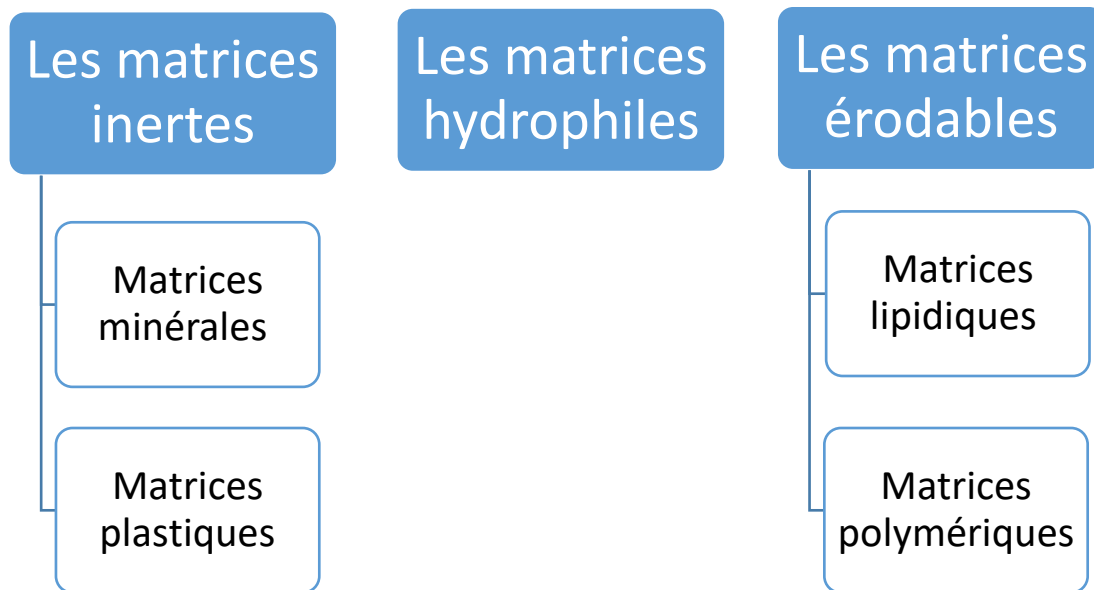


Figure 1.3. Représentation des matrices de la forme pharmaceutique libération prolongée.

A- Les matrices inertes :

Les matrices inertes, appelées également insolubles ou de façon parfois incorrecte plastiques, sont constituées d'un support insoluble formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif. Elles sont caractérisées par le fait qu'elles ne subissent pas de modification de forme lors du transit gastro-intestinal.

Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse et un mécanisme de libération du principe actif indépendant des conditions extérieures et donc très peu influencé par les variables physiologiques.

La libération du principe actif à partir de la matrice se fait d'abord par la libération plus ou moins importante d'une dose initiale de surface ensuite par l'épuisement graduel de la matrice en principe actif la libération peut être schématisée en trois étapes :

- pénétration par capillarité du fluide environnant ou des liquides digestifs à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le réseau poreux de la matrice,
- dissolution progressive du prince actif,
- diffusion lente de la solution vers l'extérieur le long des canalicules de la matrice poreuse.[9]

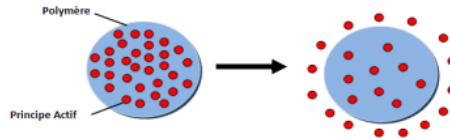


Figure 1.4. Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte.

- **Les matrices minérales :**

Les matrices minérales d'emploi assez rare, sont généralement constituées d'un excipient pulvérulent d'origine minérale en forte proportion, le ciment. Ce dernier assure l'inclusion du principe actif par durcissement au cours de la formation de la matrice.

Les matrices minérales sont composées d'au moins deux éléments structurels :

- 1- Un excipient pulvérulent d'origine minérale qui représente l'agent matriciel : il peut s'agir par exemple de sulfate de calcium et de phosphate de calcium anhydres ou de talc. Ils donnent en présence d'eau un hydrate de consistance dure. Des silicates mixtes d'aluminium et de magnésium ainsi que le talc peuvent être également employés.
- 2- Un liant afin de permettre la formation du squelette de la matrice tel que l'éthylcellulose ou la polyvinylpyrrolidone. Ce liant permet la cohésion de la matrice.

La technique de fabrication la plus employée des matrices minérales est la granulation par voie humide suivie de la compression. Ce type de matrices est peu développé.[9]

- **Les matrices plastiques :**

Les matrices plastiques sont essentiellement composées de polymères thermoplastiques insolubles qui doivent répondre à des critères plus spécifiques. Ces polymères doivent être totalement inertes, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal, non réactifs avec le principe actif et les autres adjuvants.

Ils doivent pouvoir former après compression une structure poreuse, mais cohérente et de plus ne pas présenter de toxicité, notamment celle qui serait liée aux additifs utilisés lors de leur synthèse qui peuvent être extraits en contact des sucs digestifs et qui peuvent ainsi être susceptibles de créer des irritations gastriques.

Les procédés de préparation des matrices plastiques ne font pas appel à des technologies particulières ; ce sont des technologies classiques de préparation des comprimés.

La vitesse de libération du principe actif à partir des matrices plastiques dépend essentiellement en plus des caractéristiques propres du principe actif, de la mouillabilité du polymère, ainsi que de la porosité et de la tortuosité du support du constituant la matrice.[9]

B- Les matrices hydrophiles :

Les matrices hydrophiles sont des comprimés à libération prolongée constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Elles se distinguent donc des précédentes par le fait qu'elles gonflent après hydratation par les liquides digestifs en raison de la présence du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. [9]

Au contact de l'eau ou des liquides digestifs, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension et traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif.

Le principe actif est libéré par diffusion après sa dissolution.[9]

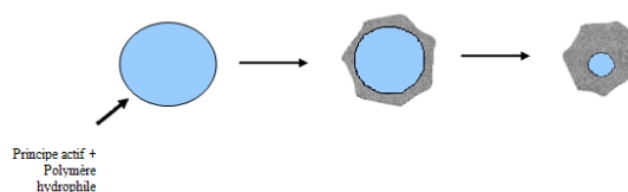


Figure 1.5. Mécanisme de libération du principe actif à partir d'une matrice hydrophile.

C- Les Matrices érodables :

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastrointestinal sous l'action des enzymes ou de pH.

La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice.[10]

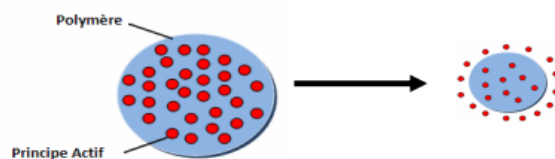


Figure 1.6. Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.

- **Les matrices lipidiques ou hydrophobes :**

Elles sont constituées de corps gras (glycérides, acides, alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.[10]

- **Les matrices polymériques :**

Elles sont composées par un polymère de solubilité pH dépendante (acétophtalate de cellulose, phtalate de l'hydroxypropylméthylcellulose, sels minéraux insolubles polyvinylpyrrolidone, acétate de vinyle).[10]

1.6. Les facteurs influençant la libération du principe actif :

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

1.6.1. Les propriétés physico-chimiques du principe actif :

A- Solubilité aqueuse et vitesse de dissolution à différents pH :

Une substance ne peut traverser une membrane que si elle est en solution. La solubilité d'une molécule doit être étudiée à divers pH en raison de la variation du pH.

Généralement, pour les substances solubles, la vitesse de dissolution est l'étape limitant l'absorption tandis que pour les substances peu solubles, c'est la solubilité. Il existe divers moyens pour modifier ces deux facteurs, par exemple la formation de sels, d'esters, d'eutectiques de co-précipités ou encore de complexes, la modification de l'état cristallin ou l'ajout d'excipients.[11]

B- Taille des particules et morphologie des cristaux :

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

C- Stabilité du principe actif :

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

D- Coefficient de partage :

Le caractère lipidique de la membrane facilite le passage des substances liposolubles, i.e. des substances dont le coefficient de partage huile/eau est élevé. Ce coefficient se définit comme le rapport des quantités de principe actif dissous réparties entre l'eau ou un tampon et un solvant organique du type octanol supposé représenter les lipides.[11]

$$\text{Coefficient de partage} = \frac{\text{Conc.PA dans l'octanol}}{\text{Conc.PA dans l'eau}} \quad \text{Eq1.1}$$

E- pKa et ionisation :

Le pH influence le degré d'ionisation des molécules et joue un grand rôle dans la mise en solution et l'absorption de principes actifs. La vitesse de passage trans membranaire est liée à la forme non ionisée des molécules et donc à leur pKa. Pour calculer la fraction non ionisée d'un principe actif en fonction du pH, les équations de Henderson et Hasselbach, présentées ci-dessous, sont souvent utilisées.

Pour les bases, la formule s'écrit comme :

$$\log \frac{\text{non ionisé}}{\text{ionisé}} = \text{pH} - \text{pka} \quad \text{Eq1.2}$$

Et pour les acides :

$$\log \frac{\text{non ionisé}}{\text{ionisé}} = pka - pH \quad \text{Eq1.3}$$

Au niveau du pH intestinal, les acides et bases faibles ne posent pas de problème particulier d'absorption, une fraction non ionisée importante existant à ce niveau. En revanche, pour les acides forts et les bases fortes, le rapport des formes non ionisées / ionisées est plus faible et l'absorption plus dépendante du pH. Au niveau de l'estomac et du début de l'intestin, les acides forts sont absorbables, car ils sont peu dissociés, alors que les bases fortes absorbables vers l'extrémité de l'intestin grêle, ou même au niveau du côlon. En revanche, ils sont fortement dissociés dans toute la partie moyenne de l'intestin, donc peu absorbables malgré la présence d'une surface de contact importante.[11]

F- Liaison aux protéines :

Beaucoup de médicaments se lient aux protéines plasmatiques avec une influence concomitante sur la durée de l'action du médicament. Cette liaison peut donc servir à établir une libération prolongée, surtout quand il y a une liaison de haut niveau.[11]

1.6.2. Les facteurs qui influent la libération prolongée :

Le tractus gastro-intestinal humain est un organe complexe absorbant, métabolique, excrétoire, dépendant du temps, de la position et du patient. Les facteurs physiologiques principaux influençant l'absorption du principe actif au niveau du tractus gastro-intestinal incluent le profil du transit gastro-intestinal, le mécanisme d'absorption, le métabolisme et la sécrétion liés aux cellules intestinales.[11]

A- Absorption :

Pour maintenir un niveau constant de médicament dans le sang ou les tissus, il faut que ce médicament soit uniformément libéré à partir du système à libération contrôlée et soit uniformément absorbé. Or, l'étape limitante de l'absorption sanguine d'un médicament, pour un produit pharmaceutique à libération contrôlée, est généralement la libération du principe actif de la forme pharmaceutique plutôt que son absorption proprement dite. Donc, relativement à la libération à partir de la forme pharmaceutique, l'absorption rapide est souvent attendue, mais ce n'est pas le seul cas. Dans le cas de l'administration orale, une variation de la

prolongation et du taux d'absorption peut se produire. Les médicaments absorbés lentement sont peu appropriés pour une forme à libération contrôlée.[11]

B- Distribution :

La distribution de médicaments dans les tissus est un facteur important car non seulement elle diminue la concentration du médicament circulant mais elle influence aussi son équilibre avec le sang et les fluides extracellulaires. Le volume apparent de distribution d'un médicament est le paramètre pharmacocinétique qui reflète l'ampleur de sa distribution dans l'organisme.[11]

$$V = \frac{\text{quantité dans le corps à l'équilibre}}{\text{concentration plasmatique totale}} \quad \text{Eq 1.4}$$

Où V dénote le volume apparent de distribution.

C- Métabolisme :

Le métabolisme peut causer l'inactivation d'un médicament actif ou convertir un médicament inactif en un métabolite actif. Pour une biodisponibilité optimale, la voie d'administration d'un médicament est souvent dictée par son mode métabolique. Le métabolisme d'un médicament se reflète souvent dans sa constante d'élimination ou par l'apparition d'un métabolite particulier.[11]

D- Durée d'activité :

Les facteurs influençant la demi-vie biologique d'un médicament incluent son élimination, son métabolisme et son mode de distribution. Le médicament dont la demi-vie est courte a besoin d'administrations fréquentes afin de minimiser la fluctuation de la concentration dans le sang ou dans les tissus. Pour un tel médicament, un système à libération contrôlée est désirable. Or, pour obtenir une concentration constante, le taux de libération selon un ordre zéro doit être proportionnel à celui d'élimination. Pour un médicament de demi-vie très courte, le taux désiré de libération sera très grand. Cela nécessite alors de fortes doses et, possiblement, le dépassement de la limite de tailles acceptables pour des formes pharmaceutiques.[11]

E- Effets secondaires :

Les propriétés du médicament peuvent amener des effets secondaires locaux et systémiques. Pour certains médicaments, l'incidence des effets secondaires est une fonction de la concentration plasmatique et théoriquement, elle peut être minimisée en contrôlant la concentration plasmatique. Les effets secondaires peuvent être inhibés en plaçant le médicament dans un système convenable à libération contrôlée. Donc, lorsqu'on choisit un

système à libération contrôlée, il faut que les effets secondaires du médicament soient considérés avec les autres propriétés.[11]

F- Marge de sécurité :

L'indice thérapeutique, défini par l'Équation, est souvent employé pour évaluer la marge de sécurité d'un médicament.

$$\text{Indice thérapeutique} = \frac{\text{Médiane de la dose toxique(TD50)}}{\text{Médiane de la dose effective(ED50)}} \quad \text{Eq 1.5}$$

Lors de la conception d'un système à libération contrôlée, il faut considérer la marge de sécurité du principe actif, surtout pour un médicament avec un indice thérapeutique faible.[11]

G- Facteurs physiopathologiques :

Toutes les maladies touchant le tube digestif ont une influence sur l'absorption. La vitesse de vidange gastrique peut aussi être changée. Le pH gastrique augmente à la suite de la prise de médicaments antiacides ou d'une achlorhydrie et donc influence (augmente ou diminue) la dissolution des principes actifs. Les maladies du foie entraînent une modification du premier passage hépatique et de la sécrétion des sels biliaires. Les malades opérés au niveau de la région gastro-intestinale ne retrouvent pas immédiatement l'intégrité de la fonction intestinale. De plus, toutes les maladies provoquant un stress important retardent la vidange gastrique.[11]

1.6.3. Alimentation :

L'interaction entre les aliments et les médicaments peut se produire au cours de toutes les étapes biopharmaceutiques (libération, dissolution) et pharmacocinétiques.[11]

1.7 Généralités sur la metformine :

1.7.1. Définition :

La metformine (commercialisée sous les noms de Glucophage, Stagid et leurs génériques) est un antidiabétique oral de la famille des biguanides normoglycémiants utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Son rôle est de diminuer l'insulino-résistance de l'organisme intolérant aux glucides et de diminuer la néoglucogenèse hépatique. Après l'intervention sur les habitudes de vie (alimentation, activité physique, perte de poids), ce médicament est utilisé en première intention médicamenteuse dans le traitement du diabète de type 2, seul ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux.[12]

1.7.2. Mécanisme d'action de la metformine :

Son mécanisme d'action est complexe et n'est pas à ce jour totalement élucidé. La metformine est un normoglycémiant : elle n'agit pas sur la sécrétion d'insuline, mais en augmentant la sensibilité à l'insuline des tissus utilisateurs de glucose (muscles, tissus adipeux). La metformine a également un rôle dans l'inhibition de la néoglucogenèse, en inhibant la glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale, et dans le transport membranaire du glucose (diminution de sa résorption intestinale). Elle augmente également le relargage de Glucagon-like peptide-1, inhibe la voie du glucagon, augmente la production de lactates par les entérocytes.[12]

1.7.3. Propriétés pharmacocinétiques de la metformine :

A- Absorption :

Après administration par voie orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte en 2,5 heures (T_{max}) environ. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine de 500 mg ou de 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire. Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 5 µg/ml, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé à 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue.[13]

B- Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît approximativement au

même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres.[13]

C- Biotransformation :

La metformine est absorbée au niveau de l'intestin grêle, circule dans le sang de manière non fixée et est excrétée, inchangée, par les reins.[12]

D- Élimination :

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

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.[13]

1.7.4. Les Doses de la metformine :

La metformine est conditionnée sous forme de comprimés de 500, 700, 850 et parfois 1 000 mg, la posologie variant d'un à trois comprimés par jour en trois prises différentes selon l'état rénal du sujet et la gravité de son diabète. Afin d'en diminuer les doses, la metformine est souvent associée à un traitement utilisant des insulines rapides, ainsi que lentes.[12]

Chapitre 2 : Matériels et Méthodes

Dans ce chapitre, nous commençons par la présentation des sites d'accueil où nous avons réalisé notre étude. Et la deuxième partie de ce chapitre sera consacrée à la présentation des matériels et méthodes utilisés pour réaliser les différents essais de la présente étude.

2.1. Présentation des sites d'accueil :

Notre étude a été réalisée au laboratoire de Recherche de Blida 1, SAIDAL Antibiotical de Médéa et le Laboratoire National de contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP).

2.2 Matériels et méthodes utilisés :

Dans cette partie, nous allons présenter tout d'abord les différentes propriétés du PA ainsi que les excipients utilisés.

2.2.1 Matières premières utilisées :

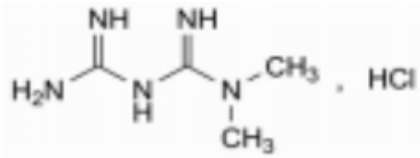
Les matières premières utilisées sont la metformine, l'HPMC 4000, le lactose monohydrate, la povidone K-30, et le stéarate de magnésium.

A-Caractérisation du principe actif :

La metformine est l'antidiabétique oral le plus prescrit dans le monde. Ce PA a un effet bénéfique sur le contrôle du diabète.

Le tableau suivant décrit les caractéristiques du principe actif :

Tableau 2.1. Caractérisation du principe actif.[22]

Caractérisation du principe actif	
Structure chimique de la metformine (chlorohydrate)	
Aspect	Cristaux blancs ou sensiblement blancs.
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau. Peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
Point de fusion	222 À 226 °C.

B- Présentation des excipients :

Nous avons choisi les excipients les plus couramment utilisés en technologie Pharmaceutique et qui font partie des formulations sèches. Ces excipients sont : Hydroxypropylméthylcellulose 4000 (HPMC4), povidone K-30, stéarate Magnésium et lactose monohydraté.

Le rôle de ces excipients est d'assurer l'opération de compression, procéder de manière satisfaisante et s'assurer que les comprimés produits présentent les propriétés spécifiques. Le tableau ci-dessous décrit les propriétés de chaque excipient utilisé.

Tableau 2.2. Caractérisation des excipients.

	Caractérisation des excipients			
	Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC)	Povidone K-30	Stéarate de magnésium	Lactose monohydrate
structure chimique				
Aspect	Poudre de couleur de blanc cassé léger à beige.	Une fine couche de couleur blanche à blanc crème, inodore ou presque inodore, poudre hygroscopique.	Un sel constitué de deux anions stéarate et d'un cation magnésium, Solide à température ambiante. [15]	Une poudre blanche et cristalline, inodore et au goût légèrement sucré.
solubilité	Soluble dans un mélange d'éthanol et de dichlorométhane. Soluble dans un mélange d'eau et d'alcool. Pratiquement insoluble dans l'eau chaude, chloroforme, l'éther et dans l'éthanol a 95% .	Soluble dans les acides, l'éthanol a 95%, le méthanol, l'eau. Insoluble dans l'éther, les Hydrocarbures et l'huile minérale.		Pratiquement insoluble dans le chloroforme, l'éthanol et l'éther. Soluble dans l'eau à partir de 40°C.[14]
viscosité	Pas plus de 1,5 % d'HPMC qui a une viscosité supérieure à 50 m Pa s. Pas plus de 3% d'HPMC qui a une viscosité égale à 50 m Pa s.[14]			
choix d'utilisation	Le grade à haute viscosité HPMC 4000 a été choisi d'après ses propriétés de retarder la libération du principe actif pour les formes matricielles. [14]	La povidone est principalement utilisé dans les formes solides. En comprimés, les solutions de povidone sont utilisées comme liants dans la granulation humide. [14]	Le stéarate de magnésium est souvent utilisé comme diluant dans l'industrie des comprimés. Le stéarate de magnésium est le lubrifiant le plus utilisé pour les comprimés. [15]	Le lactose est largement utilisé comme remplisseur et diluant dans les comprimés, les gélules et dans la préparation des comprimés par la méthode de granulation humide car la taille fine permet un meilleur mélange.[14]

Nous avons résumé les pourcentages choisis pour les excipients (HPMC, Povidone et le Stéarate de magnésium) dans le tableau suivant :

Tableau 2.3. Domaine expérimental et rôles des différents excipients.

Excipient	Utilisation	Concentration	Observation
HPMC	Agent matriciel dans la granulation humide pour les formes à libération prolongée	10 – 80 %	Nous avons choisi 13-30% selon les articles publiés et les brevets d'inventions.
Povidone	Agent liant	0,5-5%	Dans notre étude nous avons minimisé l'intervalle de 2-5 %, suivant des articles et des brevets d'inventions.
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	0,25-5%	Dans notre cas nous avons choisi 1 % selon les brevets d'inventions et les articles publiés.

2.2.2. Méthodes utilisées :

Outre les méthodes d'optimisation mathématique classiques qui permettent de calculer le maximum ou le minimum d'une fonction préétablie et de déterminer sa nature géométrique, il existe des méthodes d'optimisation basées sur l'exploitation de sa surface de réponse par des plans expérimentaux. Ces méthodes sont divisées en deux approches différentes :

- les méthodes directes ou au moyen d'expérimentation successives il s'agit de s'approcher le plus rapidement possible de l'optimum. Ces méthodes sont simples à mettre en œuvres et l'optimisation se développe en même temps que l'expérimentation ;
- les méthodes indirectes qui utilisent les plans d'expériences permettant ainsi la détermination de la surface de réponse, en fonction de laquelle on déterminera l'optimum. [7]

- **Construction de la matrice d'expérience :**

Afin de construire la matrice d'expériences, nous avons choisi d'utiliser le logiciel statistique MODDE 6.0 pour obtenir une matrice expérimentale. En introduisant divers facteurs et leur intervalle de variation, À savoir : la Metformine [41%] ; l'HydroxyPropylMethyl Cellulose (HPMC) [13-30%] ; la povidone K- 30 [2-5%], le stéarate de magnésium [1%] et le lactose monohydrate [23-40%].

Compte tenu de l'objectif visé par cette recherche, les réponses sont : la dureté (Kp), la friabilité (%), l'écoulement (s), l'indice de Carr IC (%) et le taux de fine (%). La stratégie de planification expérimentale la plus adéquate est l'étude de surface de réponses La matrice d'expériences répondant à cette stratégie est de type D-Optimal.

Le tableau 2.4, ci-dessous, présente la matrice d'expériences obtenue :

Tableau 2.4. La matrice d'expérience.

Run Order	Metformine (%)	HPMC 4 (%)	POVIDONE (%)	Lactose (%)	STEARATE (%)
1	41	24,33	2	40	1
2	41	13	4	23	1
3	41	24,33	5	40	1
4	41	13	5	34,33	1
5	41	13	5	28,66	1
6	41	21,5	3,5	31,5	1
7	41	30	5	23	1
8	41	13	2	34,33	1
9	41	30	2	40	1
10	41	30	3,5	31,5	1
11	41	13	2	28,66	1
12	41	13	4	40	1

13	41	13	3	23	1
14	41	21,5	3,5	31,5	1
15	41	18,66	5	40	1
16	41	21,5	3,5	31,5	1
17	41	30	5	40	1
18	41	21,5	3,5	31,5	1
19	41	13	5	23	1
20	41	24,33	2	23	1
21	41	18,66	2	40	1
22	41	13	3	40	1
23	41	18,66	2	23	1
24	41	30	5	23	1
25	41	30	2	23	1

2.2.3. Le matériel utilisé pour l'étude in vivo :

L'utilisation des animaux est strictement envisagée pour mieux comprendre la physiologie d'un organisme et sa réponse à divers facteurs ou substances particulièrement chez l'Homme.

Six souris femelles saines (département de toxicologie au sein du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP)) ont été utilisées dans le cadre des études de toxicité et d'efficacité. Le poids des animaux était compris entre 22 et 34 g.

Les animaux étaient soumis à un cycle jour-nuit de 12 heures, et étaient nourris quotidiennement avec des rations de 20g dont la composition est : orge, maïs, son, remoulage, soja, CMV. Les souris ont été gardées dans une chambre calme à une température ambiante de (24 °C).

Avant chaque expérimentation, l'absence de signes comportementaux de stress était contrôlée. L'ensemble des procédures ont été réalisées dans un environnement calme, silencieux.



Figure 2.1. souris.



Figure 2.2. Nourriture des souris.

Le protocole experimental comprenait six souris ,reparties en deux groupe :

- Groupe 1 :deux souris ont été gavées pour determiner la dose therapeutique et la dose toxique de la metformine , deux autres ont servi de temoins.
- Groupe 2 : deux souris on les a gavé pour assurer l'efficacité de la dose therapeutique.

A- Méthode de gavage :

La contention est la manière de soulever et de fixer un animal sans lui causer de souffrances inutiles. Elle permet de minimiser les mouvements de l'animal lors des manipulations, administration de substances...

Le gavage ne doit se faire que sur les animaux sobres et éveillés. L'anesthésie ou la sédation augmente le risque d'aspiration du produit et son passage dans les poumons.

Des aiguilles spéciales de longueur appropriée à la grosseur de l'animal, appelées sondes de gavage sont utilisées. Elles ont des pointes à billes à la fin pour empêcher leur passage dans la trachée.

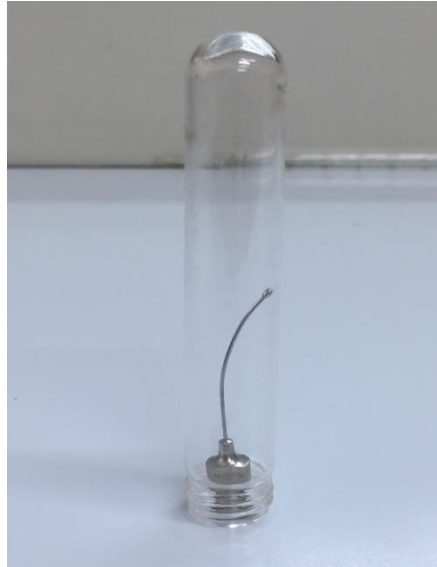


Figure 2.3. Sonde de gavage.

L'animal est retenu de telle sorte que sa tête et le corps sont dans une ligne droite verticale. Cette contention redresse l'œsophage, ce qui facilite le passage de l'aiguille d'alimentation. On insère la pointe de la sonde dans la bouche de l'animal, sur la langue. Une fois que le bout de la sonde est en place, on pousse la sonde en appuyant doucement contre le palais. Si une tension est ressentie empêchant le passage de la sonde, on peut l'ajuster et la rediriger légèrement. On continue à passer la sonde jusqu'à ce que la distance prédéterminée soit atteinte. L'aiguille doit passer facilement, et l'animal ne doit pas haleter ou s'étouffer. Une fois la sonde est en place, on applique l'administration la substance. Elle doit s'écouler dans l'estomac.

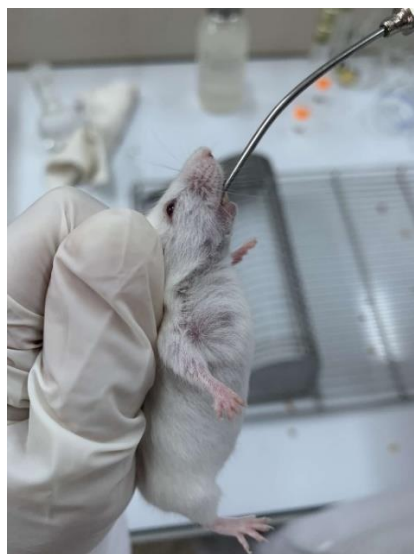


Figure 2.4. Administration intragastrique.

B- Choix de la dose thérapeutique :

Le protocole consiste à gaver des souris (groupe 1) avec deux différentes doses de metformine, pour but de déterminer la dose toxique et la dose thérapeutique de la metformine (étude de toxicité).

On a procédé comme suit :

- Préparation de deux solutions à base de metformine et une solution témoin.

Solution 1 : on a solubilisé 250 mg de metformine dans 5 ml d'eau physiologique.

Solution 2 : on a solubilisé 500 mg de metformine dans 5 ml d'eau physiologique.

Solution témoin : eau physiologique.

- Maintenir les souris de façon à ce que leurs têtes ne puissent bouger pendant la procédure.
- Prélever un volume de 0.5 ml de la solution 1 (équivalent à 25mg de metformine) et gaver la souris 1.
- Prélever un volume de 0.5 ml de la solution 2 (équivalent à 50mg de metformine) et gaver la souris 2.
- Prélever 0.5 ml de la solution témoin et gaver les souris 3 et 4.
- Nourrir les souris 1h après le gavage.
- Observer l'état des souris pendant quelques jours consécutifs.

C- Efficacité de la dose thérapeutique :

Le but de cette manipulation est de prouver l'efficacité de la dose thérapeutique chez la souris qui est de 25 mg.

Le groupe 2 a été soumis au protocole suivant :

- Pour la souris 1 :

On a administré 0.5ml de la solution de metformine (dose équivalente à 25mg) chez la souris 15 min avant l'administration de la solution hypertonique (solution glucosée) et on a mesuré la glycémie à t_0 (G_0).

Une hyperglycémie est provoquée par voie orale en administrant 1ml d'une solution hypertonique à 50 % (5mg de D (+) - glucose monohydrate dans 10 ml d'eau physiologique).

La queue a été nettoyée avec l'alcool chirurgical qui a contribué de vasodilatateur de la veine. Chez la souris, l'incision de la veine caudale avec une lame tranchante est recommandée pour des échantillons jusqu'à 0,1 ml de sang. On met la goutte de sang sur la bandelette déjà insérée dans le glucomètre.

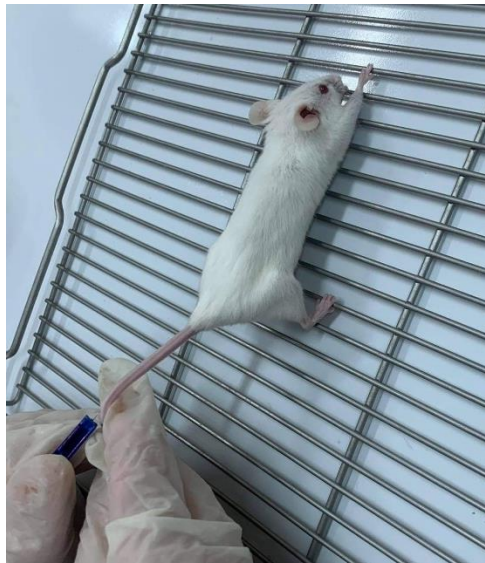


Figure 2.5. Incision de la veine caudale de la souris

Le taux de la glycémie a été mesuré et noté après 15,30,45,60,75,90 min d'administration de la solution hypertonique.

- Pour la souris 2 :

On débute par mesurer le taux de la glycémie avant toute administration à t_0 (G_0), on a administré 1 ml de la même solution hypertonique préparée auparavant.

On a suivi la glycémie après 15,30,45,60,75,90 min après l'administration de la solution glucosée.

2.2.4. Essais de formulation :

L'objectif de notre étude est la formulation de comprimés pour faire le test in vivo de la metformine, ces comprimés de type matrices hydrophiles pouvant assurer une libération prolongée et régulière sur une période de 8 heures. Dans notre cas, ce sera la formulation des comprimés dosés à 25 mg en Metformine, cette dose a été déterminée selon une étude toxicité sur des souris (2.2.3)

2.2.5. Procédé de fabrication :

La granulation humide est la méthode de granulation la plus appropriée pour la fabrication Comprimés à base de metformine. Pour cela, nous avons effectué les étapes suivantes :

- La pesée des matières premières :

Après avoir déterminé les matières premières requises, la pesée des matières premières est un processus minutieux. L'action visée du produit dépend toujours du bon équilibre entre les quantités de chacune des matières premières.

La sécurité est toujours au premier plan, pour cela avant de procéder à la pesée des matières premières, nous avons vérifié la propreté du local ainsi que la propreté et l'état du matériel, ensuite nous avons pesé les excipients et le principe actif à l'aide d'une balance de marque KERN. Ensuite, nous avons étiqueté chaque sac de pesée.

Nous avons pesé la quantité de chaque matière première pour 18 formulations au lieu de 25 formulations.

Le tableau 2.5 ci-dessous illustre la pesée des matières premières.

Tableau 2.5. Pesée des matières premières.

Run order	Metformine(g)	HPMC4 (g)	Povidone (g)	Lactose (g)	Stearate de Mg (g)
1	75,69	44,92	7,39	73,85	2
2	100	31,71	19,51	56,10	2
3	73,65	43,71	17,96	71,86	2
4	86,93	27,56	21,20	72,79	2
5	92,48	29,32	22,55	64,66	2
6	83,25	43,65	14,21	63,96	2
7	82	60	20	46	2
8	89,78	28,47	8,76	75,18	2
9	71,93	52,63	7,02	70,18	2
10	76,64	56,07	13,08	58,88	2
11	95,72	30,35	9,34	66,92	2
12	82,83	26,26	16,16	80,81	2
13	101,23	32,10	14,81	56,79	2
14	83,25	43,65	14,21	63,96	2
15	77,60	35,33	18,93	75,70976	2
16	83,249	43,65	14,21	63,96	2
17	70,09	51,28	17,09	68,38	2
18	83,25	43,65	14,21	63,96	2
19	98,80	31,32	24,10	55,42	2
20	89,78	53,28	8,76	50,36	2
21	79,87	36,36	7,79	77,92	2
22	83,67	26,53	12,24	81,63	2
23	95,72	43,58	9,34	53,70	2
24	82	60	20	46	2
25	84,54	61,86	8,25	47,42	2

Remarque : Nous avons réalisé 18 formulations au lieu de 25 formulations, en vue du manque de la quantité nécessaire d'un excipient.

- Préparation de la solution de mouillage :

Dans un Bécher en verre, nous avons introduit par petite quantité la Povidone K-30 dans de l'eau purifiée (60 ml) à température ambiante sous agitation continue à l'aide d'un agitateur jusqu'à parfaite dissolution. Nous avons laissé reposer cette solution pendant 24 heures.

- Le mélange des poudres :

Le mélange des poudres est très important dans la production des comprimés. Pour chacun des essais, nous avons mélangé les quantités du principe actif (Metformine), le Lactose monohydraté et le HPMC 4000, tamisées préalablement pendant cinq (05) minutes dans le mélangeur.

- Le mouillage et la granulation :

L'injection de liquide de mouillage (solution liante) se fait par une buse de pulvérisation, sous agitation, sur le mélange de poudre préalablement mélangé.

A la fin du mouillage le mélangeur continue à fonctionner à la même vitesse pendant quelques minutes jusqu'à la formation du grain.

- Le séchage :

Nous avons étalé les granulés sur des plateaux recouverts de papier blanc sans trop les charger, ensuite nous les avons laissé sécher dans l'étuve à une température de 40°C, en remuant les granulés de temps en temps, le séchage a pris 12h de temps.

- Le calibrage :

Nous avons transféré les granulés séchés sur une grille d'ouverture de maille de 1,6 mm.

- La lubrification :

Après avoir introduit les granulés dans le mélangeur, nous avons ajouté le stéarate de magnésium (2 grammes), ensuite nous avons procédé à leur mélange pendant 2 minutes.

- La compression :

Les grains sont comprimés sur une machine rotative de type Pressima (kilian) équipée d'un poinçon (diamètre 7) avec un poids moyen de 74 mg.

La compression a été faite que pour 15 formulations au lieu de 18, en raison d'un mauvais séchage qui a engendré le collage que les poinçons.

2.2.6. Les contrôles pharmaco-techniques au cours et en fin de fabrication :

Les différents contrôles sont effectués au cours et en fin de fabrication à savoir :

A- Contrôle au cours de fabrication :

- Ecoulement :

Le test comprend la mesure de 100 g de poudre qui s'écoule complètement à travers l'entonnoir de la taille prescrite dans la pharmacopée Européenne. Ce test est effectué 3 fois, et la moyenne des 3 est prise pour déterminer à quel point il est facile pour cette poudre de s'écouler dans la trémie. Si ce temps est inférieur à 10 secondes, ce qui est généralement considéré comme satisfaisant.

Après avoir coulé 100 grammes des granulés dans un entonnoir normalisé. Nous avons répété l'opération 3 fois et nous avons noté le temps, puis nous avons calculé la moyenne.

- Tassement :

La capacité de la poudre à se réarranger représente l'interaction des particules, donc La cohésion du milieu et sa fluidité. La poudre visqueuse versée dans le récipient aura Tendance à adopter une organisation lâche.

La densité tassée est la mesure obtenue après avoir tassé un échantillon de poudre en appliquant des chocs successifs. Lors du tassement d'une poudre, les forces inter-particulaires sont rompues, provoquant une rupture de contact entre les particules l'espace d'un instant. Durant ce laps de temps, les forces de friction sont réduites et les particules peuvent se réarranger pour former un lit de poudre plus dense. Il y a donc un minimum d'air au sein de la poudre et un maximum de points de contact entre les différentes particules.[16]

L'essai du volume apparent est destiné à déterminer, dans des conditions définies, les volumes apparents de 100 grammes du mélange de poudre avant et après tassement, et puis de déterminer l'aptitude au tassement, ainsi que les masses volumiques apparentes des solides divisés. L'essai

est réalisé selon la Pharmacopée Européenne. Dans une éprouvette sèche de 500 ml gradué à 10 ml, on introduit 100 grammes de grain sans tasser, et on lit le volume apparent (V0) (il faut faire la moyenne car le niveau de grain dans l'éprouvette est inégal), puis on fait 10 et 490 coups sur l'éprouvette, on note les volume apparents correspondants V10 moyen et V500 moyen.

L'aptitude au tassement est calculée comme suit :

$$V = V10 - V500 \quad \text{Eq 2.1}$$

La réponse « Aptitude au tassement » est liée à la réponse « Indice de Carr » par la relation :

$$IC = [(V10 - V500) / V10] \times 100$$

C'est à dire :

$$IC = (\text{Aptitude au tassement} / V10) \times 100 \quad \text{Eq 2.2}$$

Tableau 2.6. Indice de Carr.

Indice de Carr	Coulabilité
5-11	Excellente
12-17	Bonne
18-22	Acceptable
26-31	Médiocre
35-38	Mauvaise
>38	Très mauvaise

- Analyse granulométrique:

Une mesure de la distribution de taille des particules est effectuée dans le but de relier cette analyse à une propriété ou un comportement de la poudre. Lors du choix d'une méthode de mesure de la distribution de taille des particules, l'application finale doit être toujours prise en compte.[17]

Les différentes techniques de l'analyse granulométrique sont utilisables, mais le plus souvent on a recours au tamis. Dans la majorité des cas, les particules doivent être de dimensions homogènes, mais dans celui des grains pour comprimés, une certaine proportion de « fines » peut être souhaitable pour améliorer l'écoulement. La forme des particules est importante car elle a une influence sur la plupart des autres propriétés du granulé. Elle peut être appréciée à

l'œil nu ou à l'aide d'un système optique approprié. Elle peut être selon les cas plus ou moins régulière, arrondie ou allongée.[18]

Nous avons passé une quantité de 100 grammes des granulés à travers une série de tamis d'ouverture de maille comprise entre 200 et 800 μm . Ensuite, nous avons mis en marche le dispositif pendant 10 minutes.

- Humidité résiduelle :

L'humidité résiduelle de la poudre est mesurée par la méthode de la perte à la dessiccation. L'appareil est constitué d'une balance, d'un système de chauffage par lampe infra-rouge et d'une imprimante. La poudre à analyser est mise sur un plateau en aluminium avec lequel on a précédemment taré la balance. 54 Une prise d'essai d'environ 10 g est placée sous la balance. L'appareil réalise ensuite la mesure de la perte de masse de l'échantillon chauffé à 105°C pendant 30 minutes. [19]

B- Contrôle pharmaco-techniques en fin de production :

Ces contrôles sont des tests à effectuer afin d'assurer que notre produit répond aux normes qui existaient déjà dans la pharmacopée européenne.

- Contrôle macroscopique :

L'observation visuelle des comprimés non revêtus révèle leurs défauts (forme, couleur, texture) qui peuvent être des indicateurs de défauts de fabrication ou conservation.

La Pharmacopée européenne n'exige pas le contrôle macroscopique des Comprimés. Le macro-contrôle du comprimé non enrobé se fait en vérifiant la conformité des observations faites sur ces comprimés, par rapport aux spécifications fixées par le laboratoire fabricant dans le dossier d'AMM.

Par examen visuel, on vérifie l'homogénéité de couleur en surface puis dans la masse du comprimé cassé. La surface du comprimé doit être lisse et brillante (ni collage ni grippage). [18]

- Uniformité de masse :

L'essai d'uniformité de masse des comprimés non enrobés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque comprimé), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et

donc une même teneur en PA pour l'ensemble des comprimés d'un même lot. Cet essai fait partie des méthodes proposées par les pharmacopées pour vérifier l'uniformité des préparations unidoses que sont les comprimés non enrobés.

Le test d'uniformité de masse appliqué aux comprimés non enrobés d'un même lot, consiste à vérifier, que les poids individuels d'un nombre spécifié de comprimés prélevés sur le lot, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des comprimés de l'échantillon prélevé.[20]

L'essai est réalisé sur dix comprimés. Nous les avons pesés individuellement et nous avons déterminé la masse moyenne et l'écart type. La pharmacopée européenne donne les spécifications en fonction de la masse du comprimé comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 2.7. Ecarts limites en fonction de la masse des comprimés

Masse moyenne	Ecart type
$m \leq 80 \text{ mg}$	+/- 10 %
$80 \text{ mg} < m < 250 \text{ mg}$	+/- 7,5 %
$m \geq 250 \text{ mg}$	+/- 5 %

- Friabilité :

Les grains doivent être suffisamment résistants pour ne pas retourner à l'état de poudre au cours des manipulations et transports. La friabilité peut être déterminée par agitation pendant un temps donné dans une enceinte close suivie d'un nouveau contrôle de la granulométrie par tamisage. C'est la méthode la plus utilisée. Elle est décrite dans la Pharmacopée européenne.

Les comprimés à essayer sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé. Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de masse doit être minime sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation. La pharmacopée décrit l'appareil à utiliser pour cet essai et les conditions opératoires à observer. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale.[20]

Nous avons Pesé précisément les comprimés, nous les avons placés dans le tambour de l'appareil du test de friabilité. On les a fait subir à 100 rotations.

A la fin, nous avons éliminé les poussières libres et pesé les comprimés.

$$F (\%) = \frac{\text{masse d'échantillon avant essai} - \text{masse d'échantillon après essai}}{\text{masse d'échantillon avant essai}} \quad \text{Eq 2.3}$$

- Dureté :

Dureté ou résistance à la rupture. L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression constante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. On note au moment de la rupture la force exercée à un newton près. [18]

L'essai est réalisé sur 10 comprimés selon la monographie de la Pharmacopée Européenne.

Nous avons pris 10 comprimés et les avons placés entre deux mâchoires, le comprimé est orienté horizontalement dans l'appareil. Nous avons mesuré la force maximale nécessaire pour le casser, le duromètre utilisé est de marque ERWEKA.

- Dissolution :

L'essai de dissolution in vitro appliqué aux comprimés non enrobés est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les principe actif(s) qu'ils contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du principe actif dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents. [21]

Pour les formes à libération prolongée, au moins trois points pour caractériser le profil de libération in vitro dans le contrôle de routine. D'autres points d'échantillonnage peuvent être nécessaires aux études de développement de la formulation. Un premier point est choisi pour éviter une libération trop rapide de la substance active « dose dumping » ; le temps choisi correspond en Développement des essais de dissolution générale à un taux de dissolution de 20% à 30 %. Un point intermédiaire est choisi pour définir le profil de dissolution de la forme et correspond par conséquent à un taux de libération d'environ 50 %. Un dernier point est choisi pour vérifier qu'il y a libération complète de la substance active, c'est-à-dire, selon l'acceptation la plus courante, supérieure à 80%. [21]

L'appareil à palette est fréquemment employé pour les formes solides orales avec en premier lieu les comprimés, dans notre cas, l'appareil est composé de :

- Un récipient cylindrique à fond hémisphérique, d'une capacité de 1000 ml ;
- Un agitateur constitué par une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée une palette ou un panier. La partie supérieure de la tige est reliée à un moteur muni d'un

régulateur de vitesse. La rotation de l'agitateur est uniforme, sans oscillation importante ;

- Un bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5^\circ$ pendant l'essai.

Les conditions opératoires du test de dissolution sont :

- Appareil : ERWEKA (à palettes).
- Milieu de dissolution : solution tampon de pH 1,2.
- Vitesse d'agitation : 50tr/min.
- Température du milieu : 37°C .
- Volume de dissolution : 500 ml.

Le test de dissolution consiste à placer les comprimés dans les huit vases d'un tel appareil dans un milieu simulé au milieu gastrique de pH égale à 1,2 avec un volume donné (500 ml), Nous avons réglé la température à 37°C .

Le test de dissolution consiste à suivre l'évolution des quantités de principe actif libérées 1h après ensuite après chaque 2h, au moyen de prélèvements manuels de 5 ml du milieu de dissolution au niveau de chaque vase. Puis, après une dilution de 1/50 ml avec le milieu frais, nous avons fait passer l'échantillon à travers un spectrophotomètre UV qui donne l'absorbance qu'on traduit en % dissout de principe actif. Tout ça en fixant la longueur d'onde qui est égale 234 nanomètres.

Chapitre 3 : Résultats et Discussions

Dans ce chapitre, nous mettons en avant les résultats obtenus, nous commençons par les résultats de l'étude in vivo, en deuxième lieu nous intéressons à l'analyse granulométrique ainsi que les résultats pharmaco-technique, nous concluons avec les résultats biopharmaceutiques.

3.1. Résultats de l'étude in vivo :

Dans cette partie, nous avons donné les résultats de toxicité et d'efficacité.

A- Etude de Toxicité :

Dans le tableau suivant nous avons noté ce qui a été observé sur les souris chaque jour.

Tableau3.1. Détermination de la dose toxique.

J-1 (avant gavage) date : 12/04/2021				
Souris	1 (dose=25mg)	2 (dose=50mg)	3 (témoin 1)	4 (témoin 2)
Poids (g)	25.1	33.7	31.1	33.1
J (gavage) date : 13/04/2021				
Poids (g)	25.1	33.7	31.1	33.1
Heure d'administration	13h17	13h20	13h30	13h35
NourritureDonné (g)	20 [1h après gavage]			
Observation	Etat stable	Souris tremblante	Etat stable	Etat stable
J1 (après gavage) date : 14/04/2021				
Poids (g)	22.5	29.6	31.3	32.8
Nourriture consommée (g)	12.8			
Observation	Etat stable	Souris tremblante	Etat stable	Etat stable
J2 (après gavage) date : 15/04/2021				
Poids (g)	24	26.8	30.7	32.5
Nourriture consommée (g)	15.2			
Observation	Etat stable	Souris tremblante	Etat stable	Etat stable
J3 (après gavage) date : 16/04/2021				
Poids (g)	24.7	25	30.4	32.5
Nourriture consommée (g)	12.9			
Observation	Etat stable	Souris tremblante	Etat stable	Etat stable
J4(après gavage) date : 17/04/2021				
Poids (g)	24.4	24	30.7	31.9
Nourriture consommée (g)	14.5			
Observation	Etat stable	Souris immobile	Etat stable	Etat stable
J5 (après gavage) date : 18/04/2021				
Poids (g)	24.9	22.5	30.8	31.2
Observation	Etat stable	Souris morte	Etat stable	Etat stable

Après 5 jours d'observation on a remarqué que la souris ayant pris la dose de 50mg de metformine est morte, cette dose est donc toxique et ne peut être utilisée. Par conséquent la dose de 25 mg a donné des résultats souhaitables.

B- Etude d'efficacité :

Les résultats obtenus sont mentionnés dans les deux tableaux ci-dessous :

Tableau 3.2. Efficacité de la dose thérapeutique (souris 1).

Souris 1 (poids 22.9g)						
Administration de la metformine		Administration de la solution hypertonique			Administration de la 2 ^{ème} dose de la solution hypertonique	
Temps (min)	Après administration	Après 15 min	Après 30 min	Après 45 min	Après 15 min	Après 15 min
	0.77	0.75	0.60	0.48	0.67	0.57
Taux de glycémie (g/l)						

Tableau 3.3. Efficacité de la dose thérapeutique (souris 2).

	Souris 2 (poids 27g)					
	/	Administration de la solution hypertonique				
Temps de (min)	Avant administration de la solution hypertonique	Après 15min	Après 30min	Après 45 min	Après 60 min	Après 75 min
Taux de glycémie (g/l)	0.71	0.96	0.81	0.73	0.87	0.77

Les deux souris étaient en hypoglycémie, vu qu'elles ont été privé de la nourriture pendant 12h.

Pour la souris 1, on a administré la metformine et mesuré le taux de glycémie a ce temps, après 15 min une solution hypertonique a été donné. Par la suite nous avons suivi l'évolution du taux de glycémie après chaque 15 min la glycémie continuait à chuter. Ce qui prouve l'efficacité de la dose administrée.

Par précaution plusieurs administrations de solution hypertonique ont été administré pour sauver la souris.

Pour la souris 2, la metformine n'a pas été administrée avant la solution hypertonique, cette dernière a provoqué une augmentation du taux de glycémie qui est resté quasiment élevé après 75 min.

Ceci nous confirme que la dose de metformine avait un effet anti-hyperglycémiant.

3.2. Analyse granulométrique :

Nous avons superposé 6 tamis dont l'ouverture de mailles va en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieurs, on a mis 100g de chaque mélange de poudre dans le tamis supérieur.

Nous avons fait subir à l'ensemble des vibrations pendant 10 minutes, à la fin de l'opération on a pesé le retenu de chaque tamis.

Les histogrammes représentant la distribution granulométrique en fonction de diamètre sont donnés dans les figures suivantes :

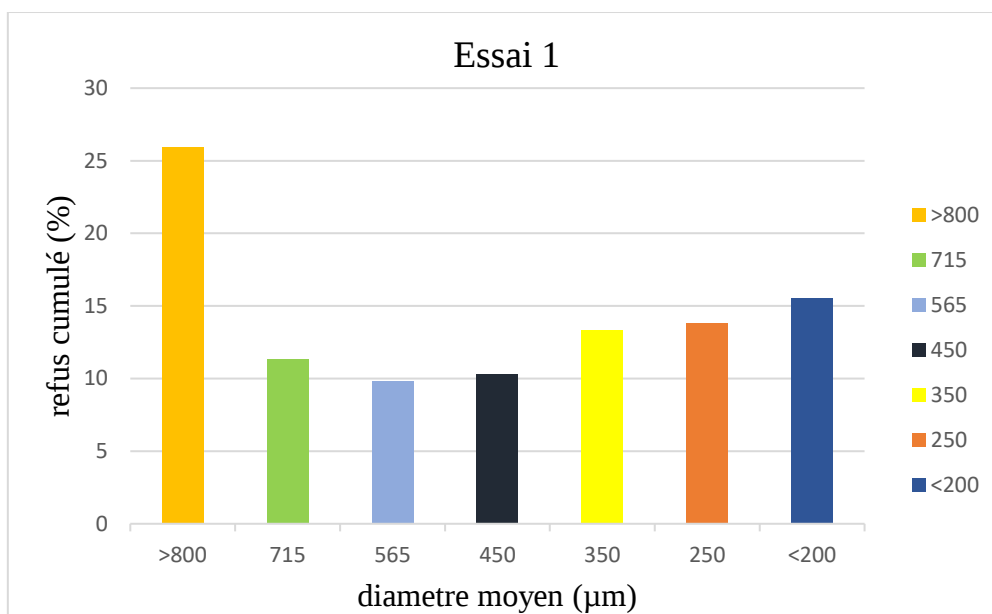


Figure 3 .1. Distribution granulométrique [Essai 1].

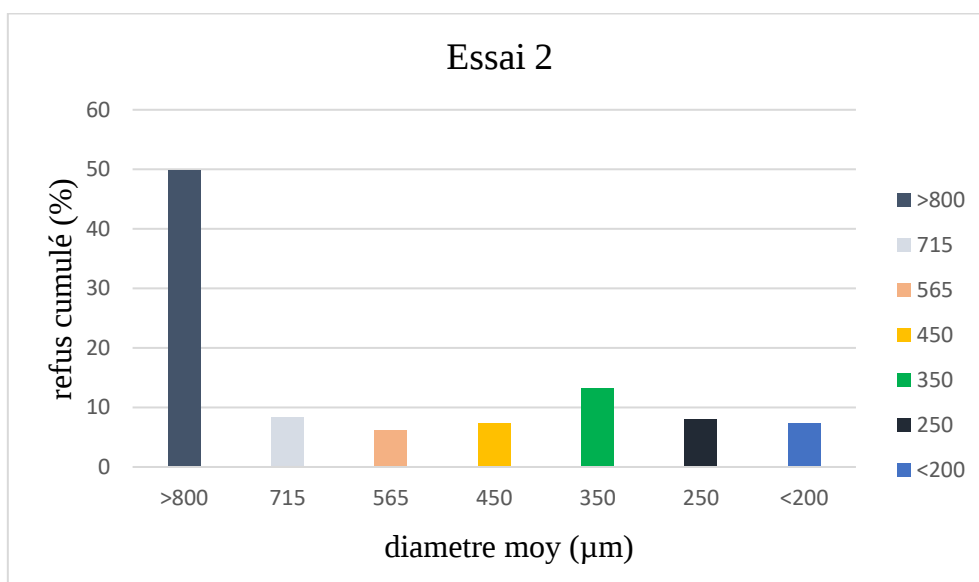


Figure 3 .2. Distribution granulométrique [Essai 2].

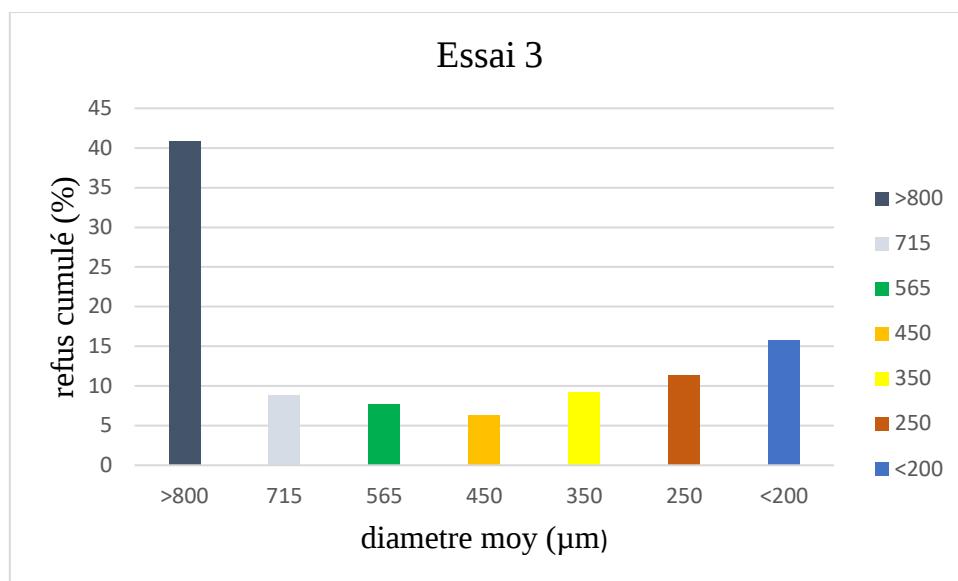


Figure 3 .3. Distribution granulométrique [Essai 3].

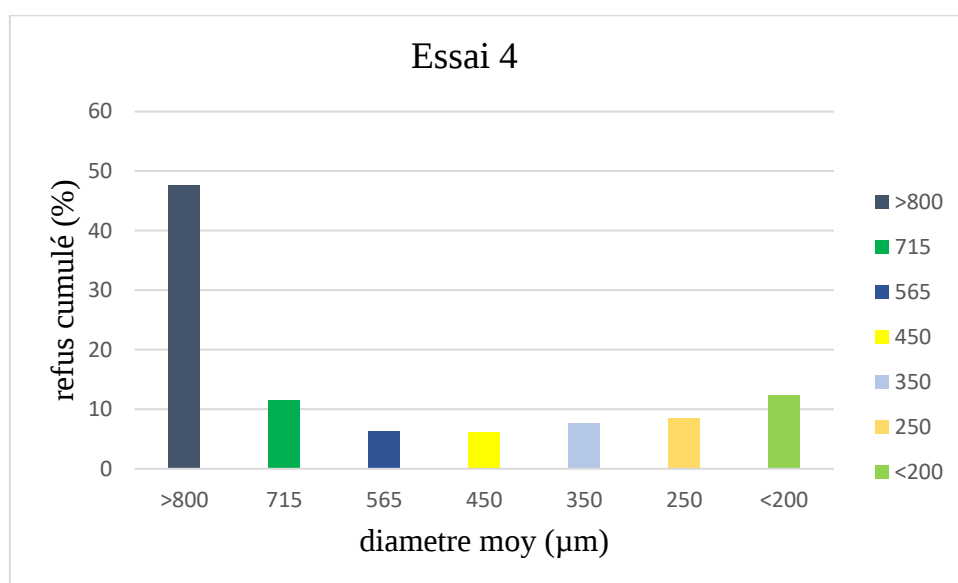


Figure 3 .4. Distribution granulométrique [Essai 4].

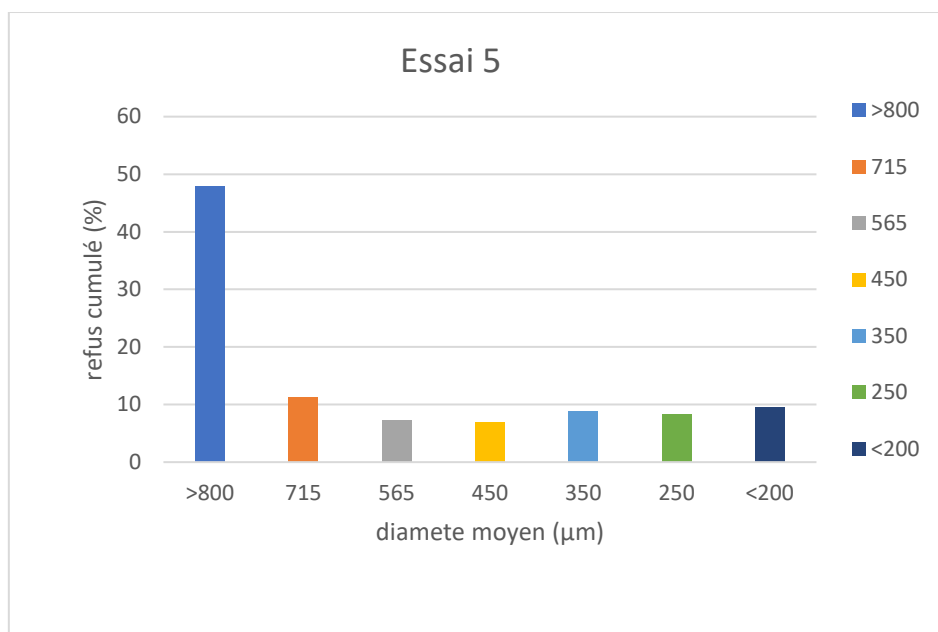


Figure 3 .5. Distribution granulométrique [Essai 5].

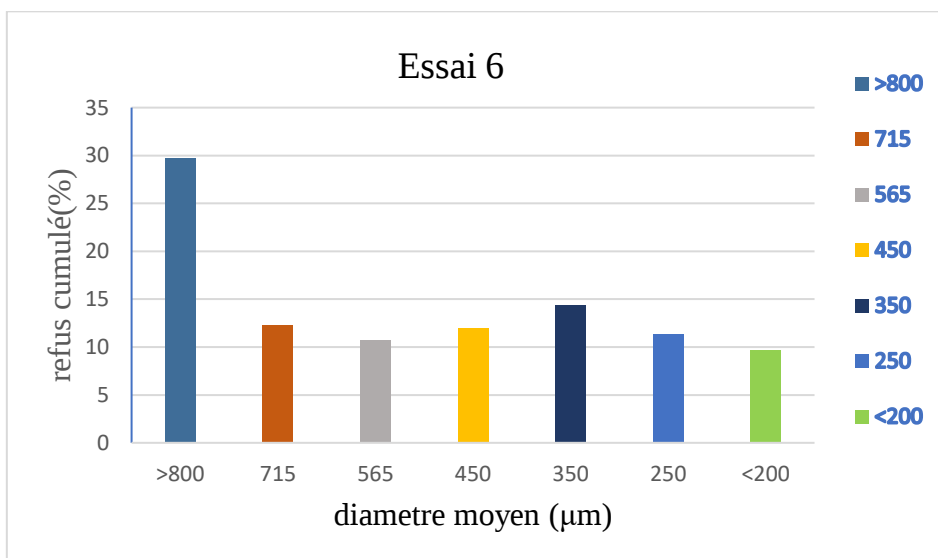


Figure 3 .6. Distribution granulométrique [Essai 6].

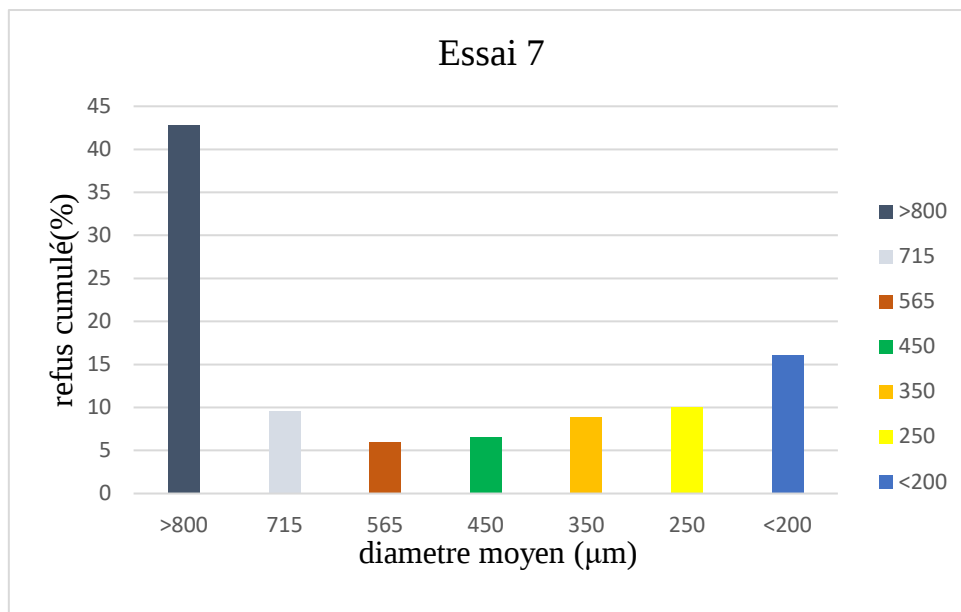


Figure 3 .7. Distribution granulométrique [Essai 7].

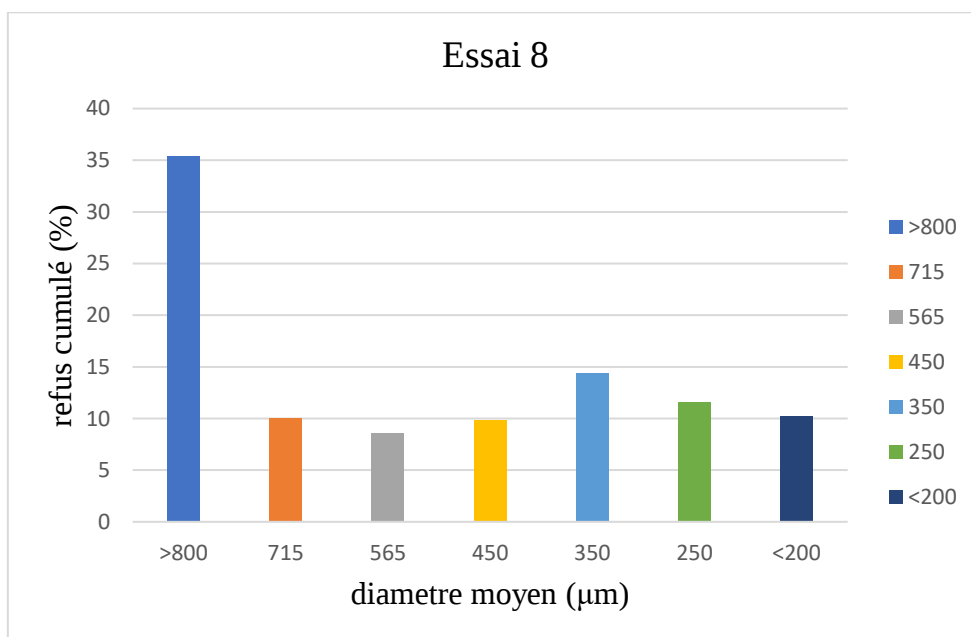


Figure 3 .8. Distribution granulométrique [Essai 8].

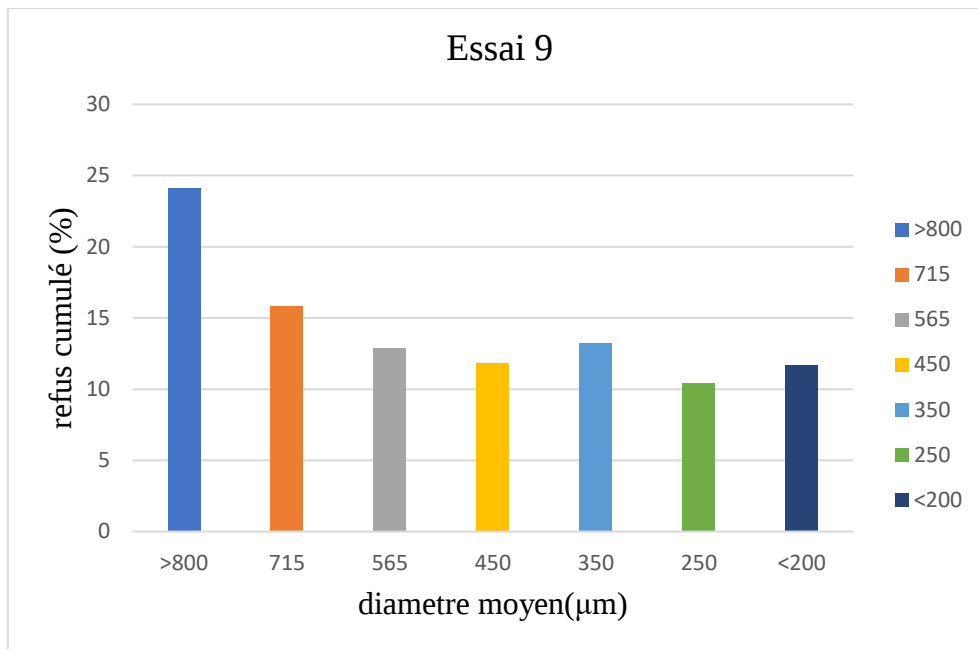


Figure 3 .9. Distribution granulométrique [Essai 9].

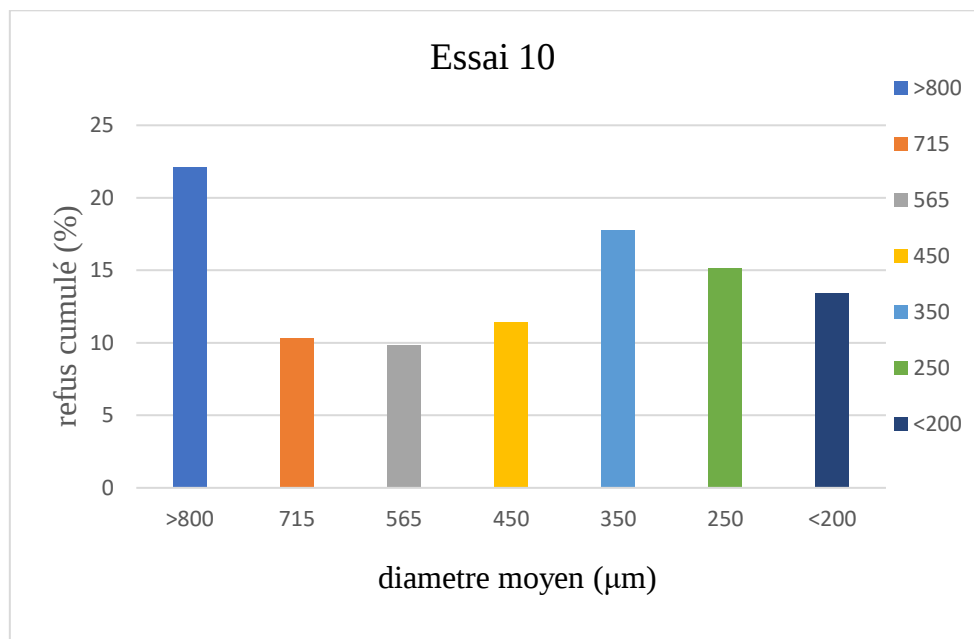


Figure 3 .10. Distribution granulométrique [Essai 10].

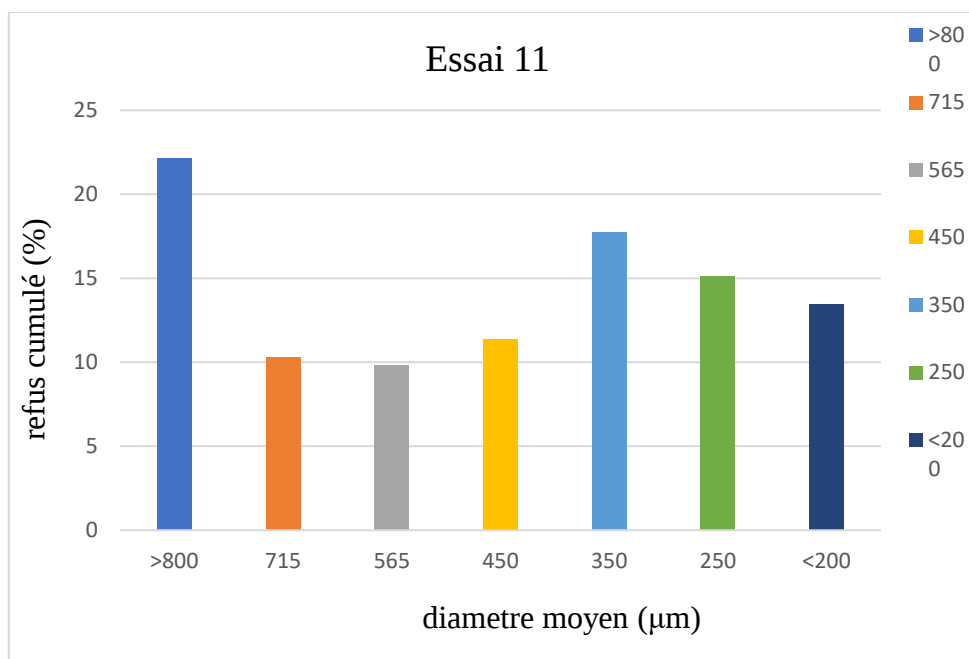


Figure 3 .11. Distribution granulométrique [Essai 11].

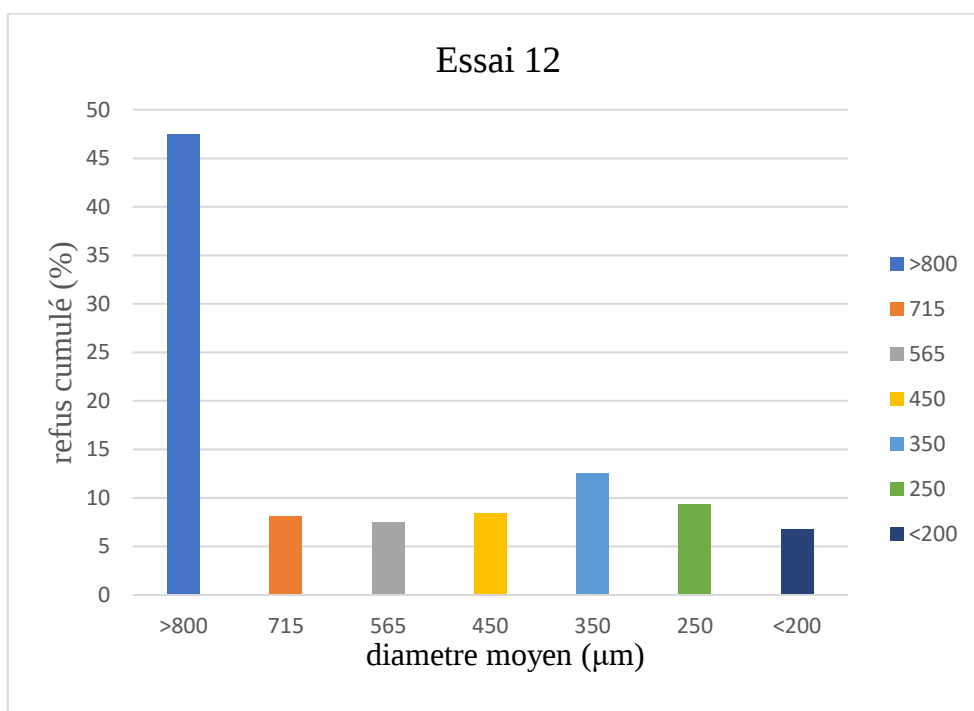


Figure 3 .12. Distribution granulométrique [Essai 12].

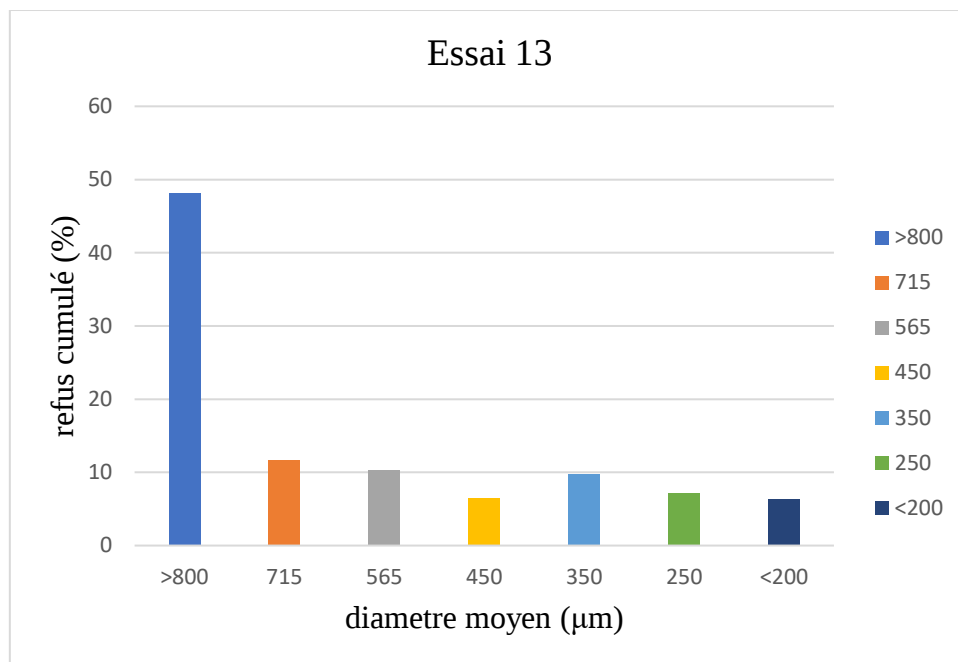


Figure 3 .13. Distribution granulométrique [Essai 13].

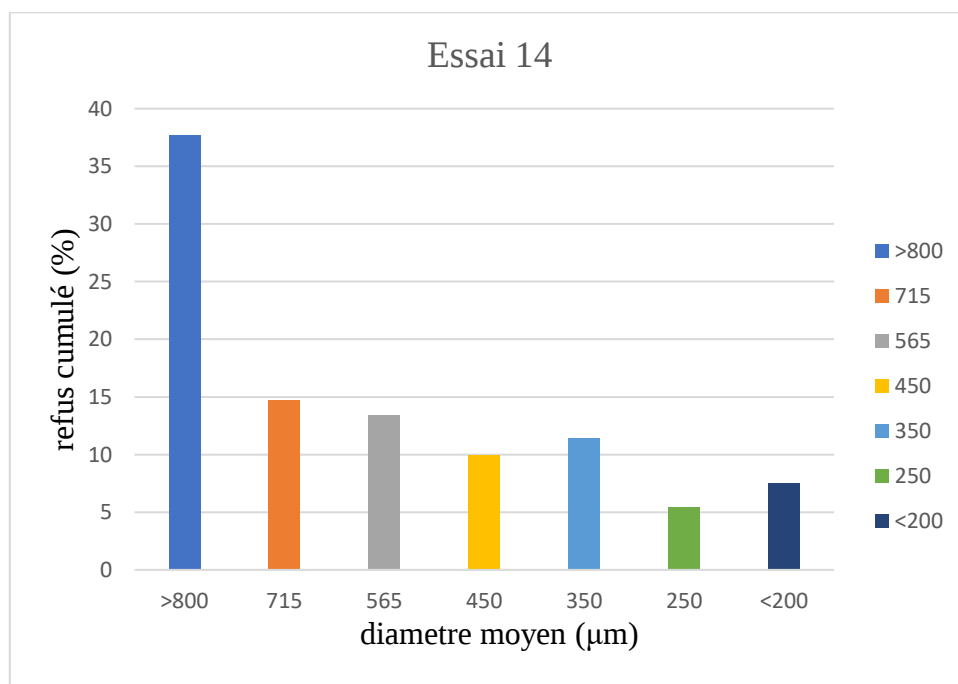


Figure 3 .14. Distribution granulométrique [Essai 14].

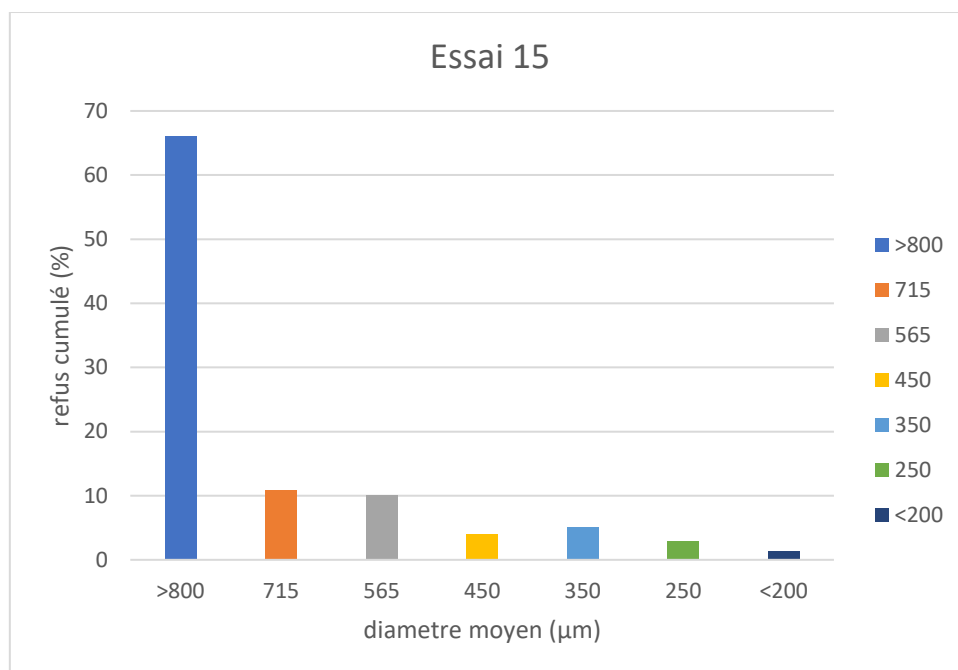


Figure 3 .15. Distribution granulométrique [Essai 15].

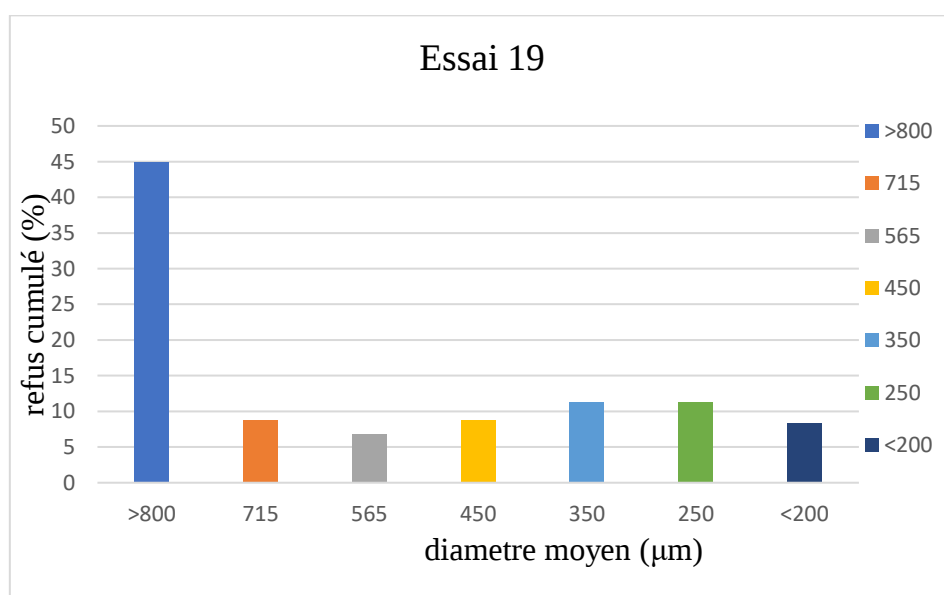


Figure 3 .16. Distribution granulométrique [Essai 19].

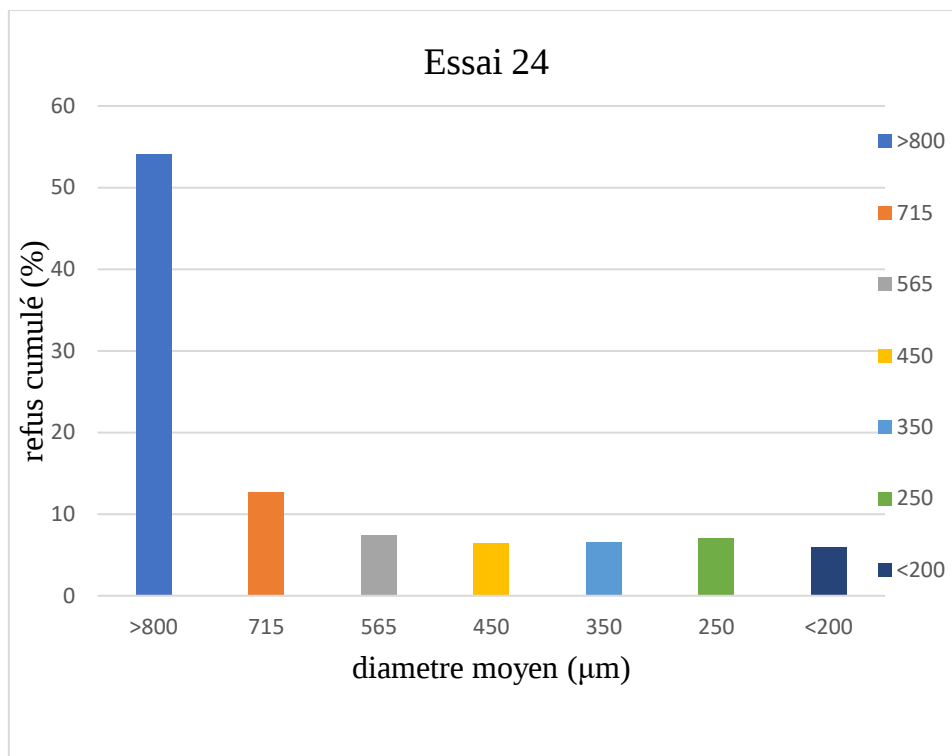


Figure 3 .17. Distribution granulométrique [Essai 24].

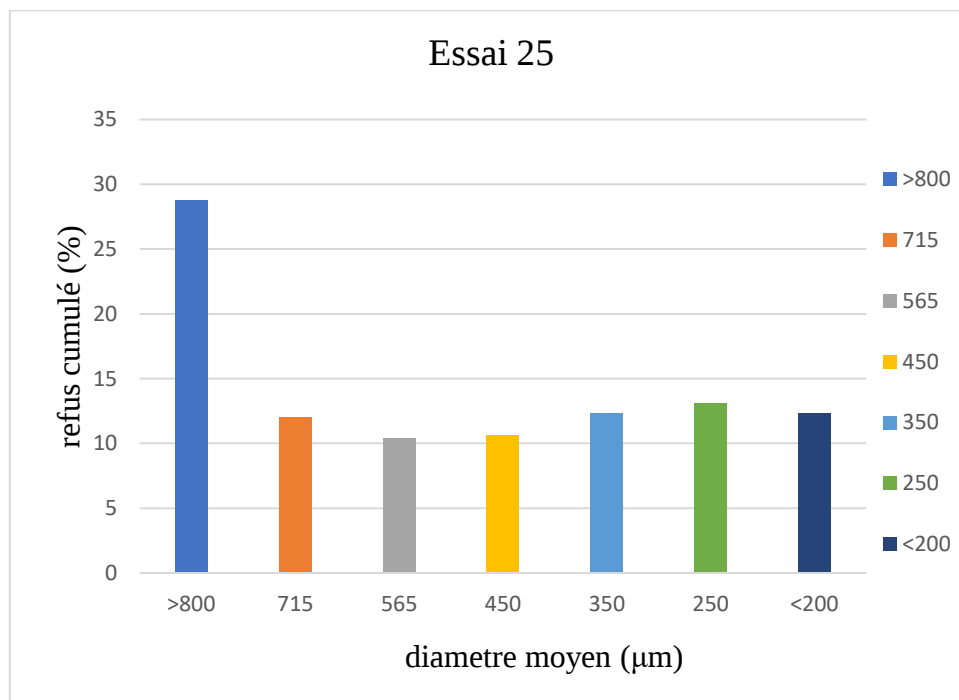


Figure 3 .18. Distribution granulométrique [Essai 25].

Les valeurs du médiane D50, Dmoy des différents essais sont résumés dans le tableau 3.4 suivant:

Tableau 3.4. Valeurs de D₅₀ et Dmoy.

Essai	D ₅₀	Dmoy
1	528,94	502,48
2	797,66	605,88
3	709,53	550,63
4	782,59	599,05
5	783,82	606,24
6	603,76	538,05
7	736,12	562,81
8	634,30	547,05
9	597,66	527,73
10	465,02	456,68
11	486,95	484,43
12	772,58	597,71
13	786,63	621,19
14	728,94	595,36
15	926,59	706,25
19	750,182	583,58
24	827,49	646,25
25	585,70	525,61

A la lumière des résultats présentés dans le tableau ci-dessus, nous remarquons que les valeurs de D50, Dmoy pour chaque essai ne sont pas identiques, mais qui sont très proches, donc nous pouvons dire que notre distribution est une distribution homogène monomodale.

3.3. Résultats pharmaco-techniques:

Les résultats pharmaco-techniques des différents essais sont résumés dans le tableau 3.5 Suivant:

Tableau 3.5. Résultats pharmaco-techniques.

N° d'essai	Ecoulement (s)	Tassement (ml)	IC (%)	Durete (Kp)	Friabilité (%)	Taux de fine (%)
1	4,10	10	6,90	2,01	19,44	15,50
2	4,18	10	7,14	2,01	6,66	7,32
3	4,47	10	6,25	2,7	1,35	15,73
4	4,50	10	7,40	2,96	2,85	12,34
5	3,33	15	10,34	2,56	0	9,55
6	4,22	20	11,76	2,5	1,33	9,62
7	3,3	15	10,34	1,94	0	16,13
8	3,67	5	3,57	1,9	1,28	10,24
9	4,69	15	8,33	1,41	0	11,71
10	4,70	15	8,82	1,35	0	17,29
11	3,68	10	6,89	1,81	1,33	13,43
12	3,87	10	7,14	1,26	1,33	6,80
13	3,89	10	6,89	/	/	6,38
14	4,12	15	9,37	/	/	7,48
15	5,11	15	10	/	/	1,40
19	4,85	20	13,33	1,86	1,49	8,30
24	3,97	5	3,33	1,72	1,35	5,90
25	4,04	10	6,25	1,59	14,66	12,37
normes	< 10	< 20	< 18	/	< 1%	<20%

Au regard, des résultats granulométriques obtenus sur les grains des différents essais, il est possible de faire les commentaires suivants :

- L'écoulement des grains issus des différents essais est bon étant donné qu'ils s'écoulent tous en moins de 10 secondes.
- Quant à leur aptitude au tassement, pour tous les essais, les valeurs trouvées ne dépassent pas 20ml, et leurs indices de Carr sont tous inférieurs à 18%.
- Les taux de fines de la majorité des grains prennent des valeurs voisines de 20%. Ce taux représente le pourcentage de particules, dans le grain, ayant un diamètre inférieur à 180 μm . Plus le pourcentage de fines particules est inférieur à 20% plus le grain a de chance d'avoir des propriétés de fluidité intéressante et de facilité lors de la compression du grain.

La compression a été faite que pour 15 formulations au lieu de 18, en raison d'un mauvais séchage qui a engendré le collage que les poinçons.

Concernant les résultats pharmaco-techniques sur le produit fini, les commentaires suivants sont faits :

- Les essais présentent des comprimés relativement friables à l'exception de quatre (04) d'entre eux qui ont une friabilité qui ne dépasse pas 1%.
- Quant aux autres essais, les comprimés ont une dureté entre 1,26 et 2,96 Kp. Aucune des pharmacopées consultées pour notre étude ne présentent de normes de dureté pour les Cp non enrobés. En effet, la dureté d'un Cp est fonction de sa formulation qui peut varier d'une spécialité pharmaceutique à une autre. Les normes de dureté de Cp sont donc fixées pour chaque spécialité pharmaceutique dans le dossier d'AMM.

Les masses unitaires des comprimés et la masse moyenne des différents essais sont résumées dans le tableau 3.6 suivant :

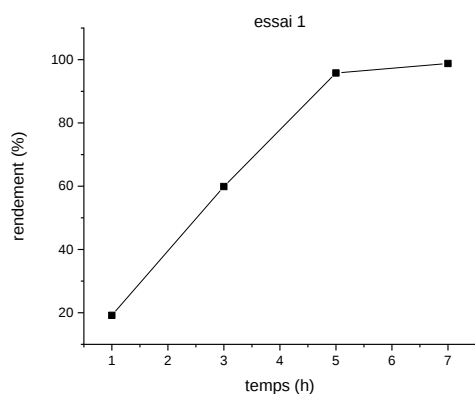
Tableau 3.6. Résultats de l'uniformité de masse.

Cp (mg) Essai	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
1	73	70	81	78	68	79	74	66	68	70
2	68	76	75	74	76	75	73	74	74	75
3	83	76	73	75	73	75	72	79	73	72
4	68	67	65	85	82	70	75	81	70	71
5	80	83	79	83	86	85	78	89	77	74
6	75	76	76	74	74	75	77	73	71	78
7	77	76	77	75	78	76	78	76	72	74
8	78	81	76	80	79	72	77	74	74	73
9	75	62	81	74	75	78	71	75	66	76
10	62	67	65	65	65	69	62	65	68	62
11	75	73	74	75	71	72	77	73	76	74
12	75	75	74	76	78	75	73	76	76	76
19	78	59	73	75	61	74	62	66	74	69
24	72	79	73	76	74	73	75	72	74	70
25	78	72	85	80	78	76	77	83	75	72

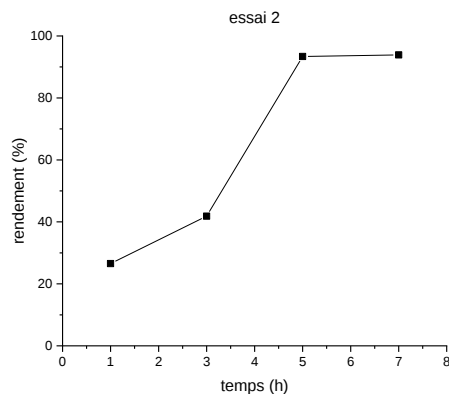
- Les résultats des masses moyennes présentent des variations qui ne peuvent être prises en compte, les variations d'une formule à une autre sont dues au réglage de la machine et pas à la formulation elle-même.
- En ce qui concerne la réponse « écart type des masses », elle présente des résultats qui sont inférieurs et supérieurs à la limite qui est 10%.

3.4.Résultats biopharmaceutiques :

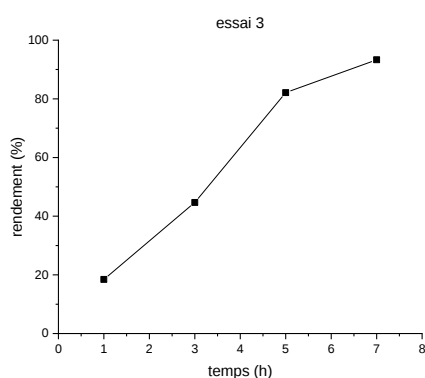
Les Figures 3.19 à 3.33 Représentent les résultats biopharmaceutiques des 15 essais qui sont donnés sous forme de courbes exprimant le rendement en fonction du temps.



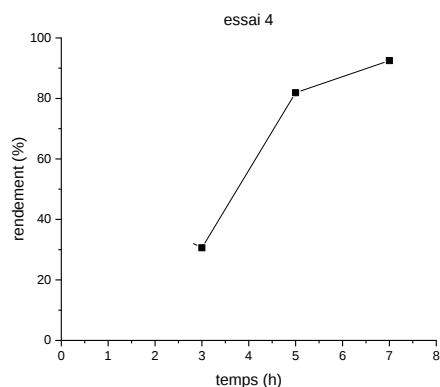
Figures 3.19. Rendements en fonction du temps [essai 1].



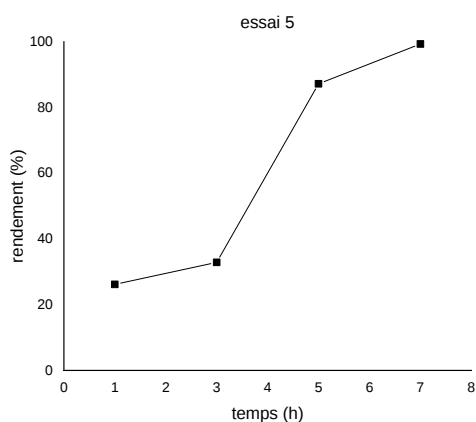
Figures 3.20. Rendements en fonction du temps [essai 2].



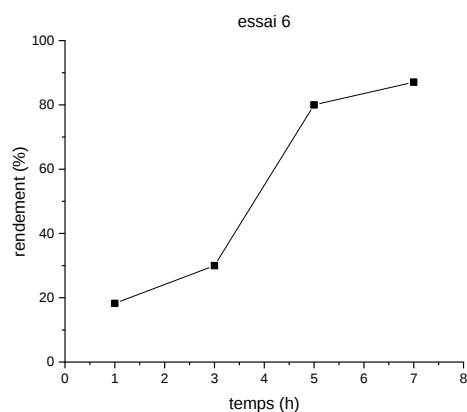
Figures 3.21. Rendements en fonction du temps [essai 3].



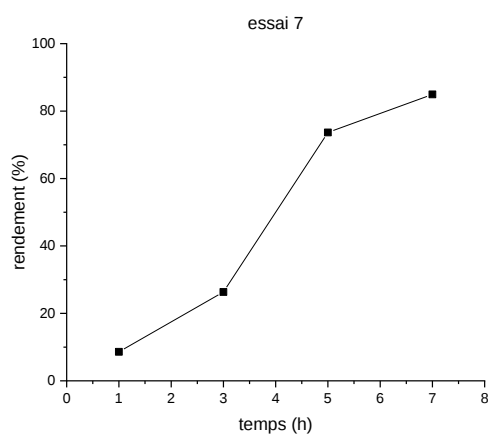
Figures 3.22. Rendements en fonction du temps [essai 4].



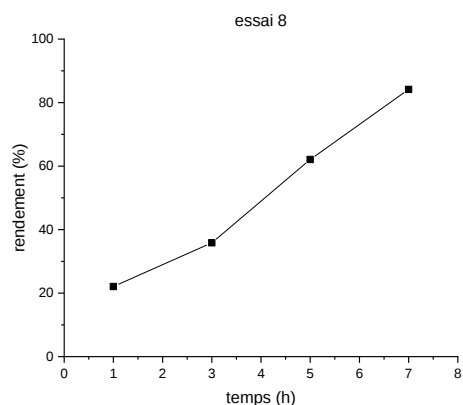
Figures 3.23. Rendements en fonction du temps [essai 5].



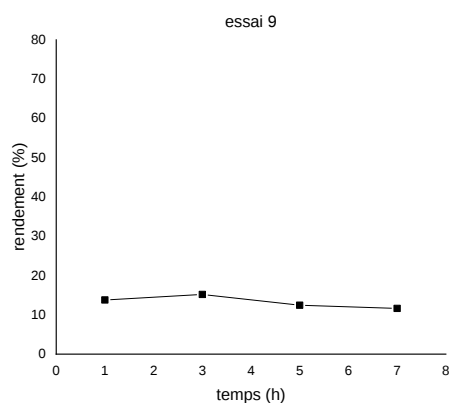
Figures 3.24. Rendements en fonction du temps [essai 6].



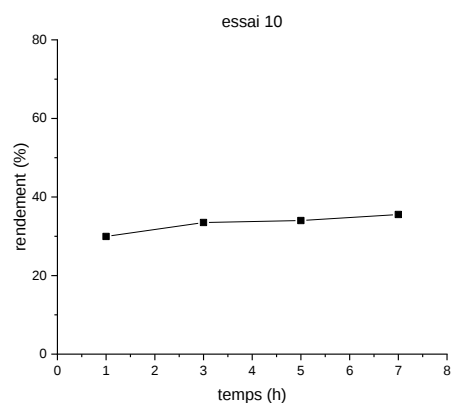
Figures 3.25. Rendements en fonction du temps [essai 7].



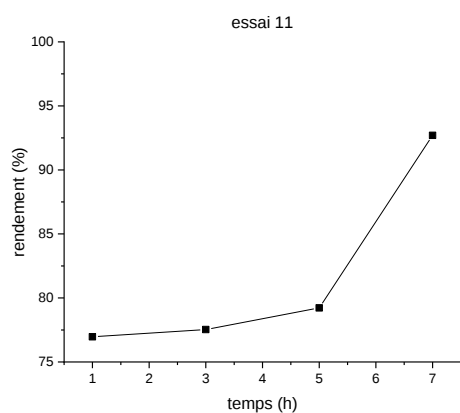
Figures 3.26. Rendements en fonction du temps [essai 8].



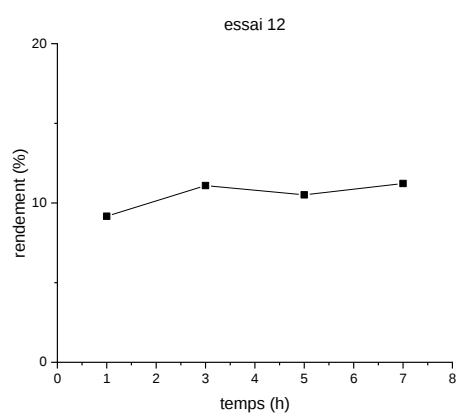
Figures 3.27. Rendements en fonction du temps [essai 9].



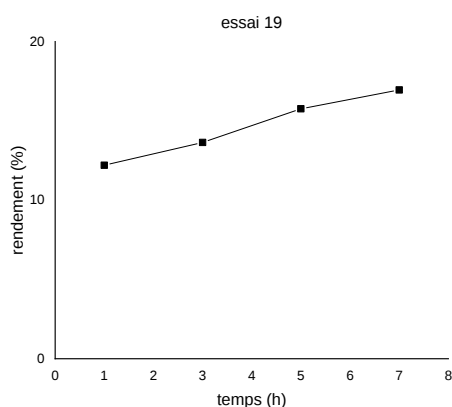
Figures 3.28. Rendements en fonction du temps [essai 10].



Figures 3.29. Rendements en fonction du temps [essai 11].



Figures 3.30. Rendements en fonction du temps [essai 12].



Figures 3.31. Rendements en fonction du temps [essai 19].

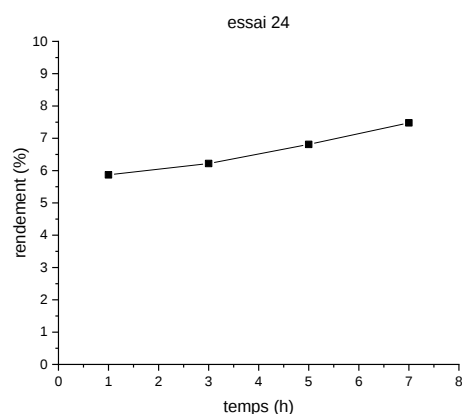
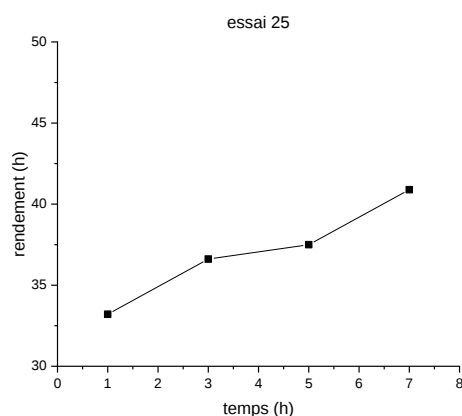


Figure3.32. Rendements en fonction du temps [essai 24].



Figures 3. 33. Rendements en fonction du temps [essai 25].

Ces résultats peuvent être expliqués comme suit :

Les comprimés obtenus à l'issue des 15 essais qui libèrent 80% de leur principe actif au bout de 8 heures, sont conformes aux normes exigées par USP 23.

Les résultats obtenus pour les essais 09,10,11,12,19,24 et 25 de la dissolution étaient aberrants, car il avait un problème au niveau de ces derniers.

Lors de la pénétration du milieu biologique, il y a dissolution du principe actif puis sa diffusion à travers le gel formé.

Il faut préciser que la vitesse de pénétration du milieu biologique dans la matrice, pour former le gel, influe également sur la cinétique de libération du principe actif.

Dans les premiers instants, la libération est assez rapide (régime in stationnaire ou transitoire), puis un régime stationnaire s'installe au fur et à mesure que le solvant pénètre dans la matrice et que la couche de diffusion qui représente la résistance à la diffusion du principe actif, s'élargit jusqu'à atteindre l'épaisseur du comprimé.

En conclusion, la vitesse de libération du principe actif dépend des effets combinés de la pénétration du solvant (solution biologique) dans la matrice du comprimé à travers les pores de celui-ci et de la dissolution–diffusion du principe actif à travers le gel formé.

3.5. Détermination de l'optimum :

Le but de cette étape de travail est de déterminer une formulation optimale. Pour ce faire, on s'est basées principalement sur les résultats biopharmaceutiques, les résultats de l'analyse granulométrique et les résultats pharmaco-techniques.

Les résultats de l'analyse granulométrique ont démontré que les dix-huit formules étaient homogènes, donc on peut dire que ces formules sont optimales de ce point de vue.

En ce qui concerne les résultats de l'écoulement et tassement les dix-huit formules sont conformes selon les normes, les tests sur le produit fini (uniformité de masse, friabilité, dureté) n'ont pas donné des résultats satisfaisants à l'exception de certaines formulations à cause de la non disponibilité du poinçon adéquat qui correspond au poids (70 mg) de notre comprimé.

Concernant les résultats biopharmaceutiques, certains essais ont donné une dissolution souhaitable, la première formule (essai 1) à l'allure la plus rapproché à celle de la libération prolongée.

On obtient finalement notre essai optimum qui est présenté comme suit dans le tableau 3.7 ci-dessous :

Tableau 3.7. Matrice d'optimum.

Metformine (%)	HPMC 4 (%)	Povidone k-30 (%)	Lactose monohydraté (%)	Stearate de magnesium (%)
41	24.33	2	40	1

Appendice A

Appareillages et matières premières

A.1. Appareillages :

Le matériel utilisé dans ce présent travail est spécifique à la formulation des comprimés selon le procédé de granulation par voie humide, à savoir :



Figure A.1.1 : Balance



Figure A.1.2 : Mélangeur-granulateur



Figure A.1.3 : Etuve



Figure A.1.4: Tamiseur



Figure A.1.5 : Entonnoir normalisé



Figure A.1.6: Voluménomètre



Figure A.1.7: Duromètre



Figure A.1.8 : Friabilimètre



Figure A.1.9 : Dissolutest

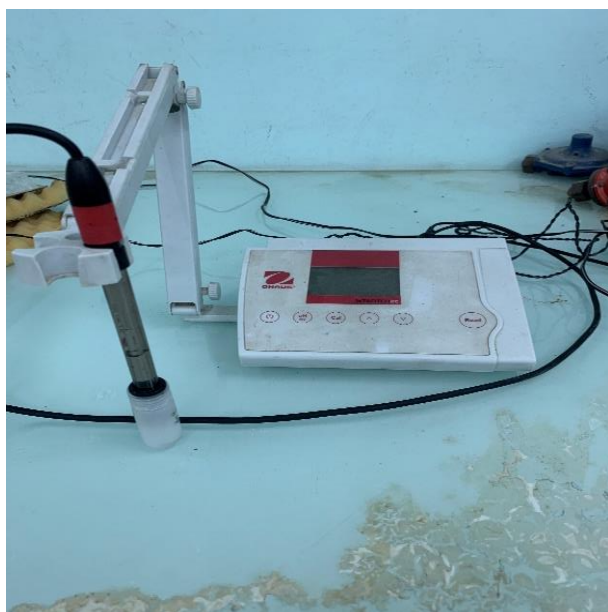


Figure A.1.10: pH-mètre



Figure A.1.11 : Comprimeuse

A.2.Matières premières :

Les matières premières utilisés pour les différentes formulations :

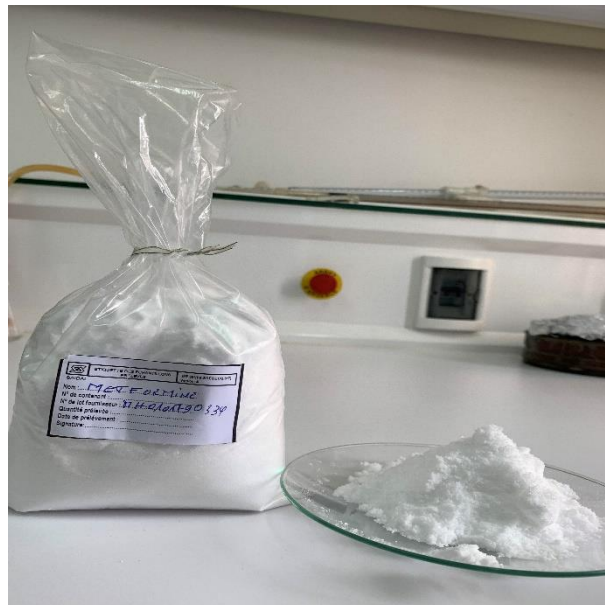


Figure A.2.1 : Metformine

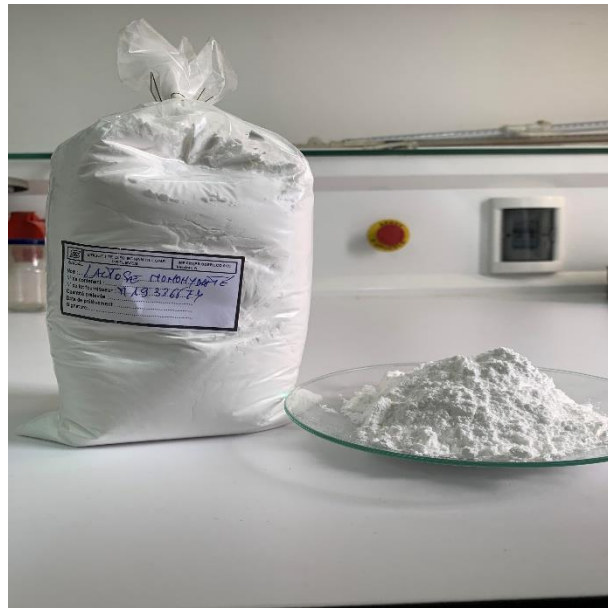


Figure A.2.2 : Lactose Monohydraté

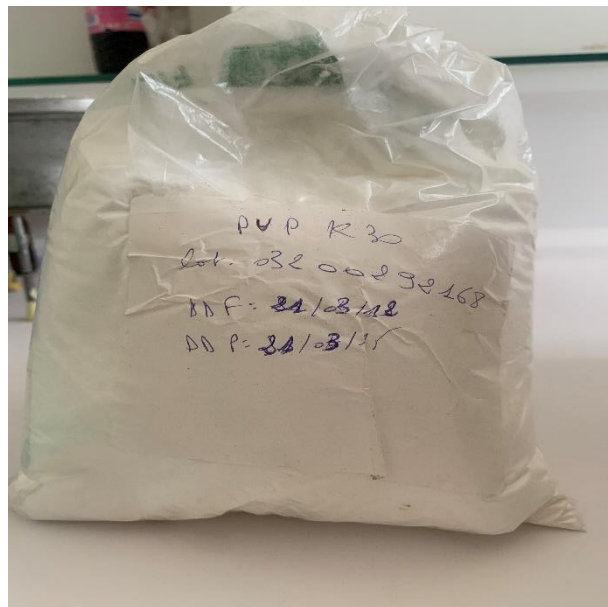


Figure A..2.3 : Povidone K-30

Appendice B

Résultats d'analyse granulométrique

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 1] :

ouverture tamis (μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	25,43	25,97283219	25,97283219
630	715	11,1	11,33694209	37,30977428
500	565	9,58	9,784495966	47,09427025
400	450	10,06	10,27474211	57,36901236
300	350	13,02	13,29792667	70,66693903
200	250	13,54	13,82902666	84,49596568
fond	<200	15,18	15,50403432	100

Tableau C.2 : l'analyse granulométrique [essai 2] :

ouverture tamis (μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	43,23	49,76974442	49,76974442
630	715	7,27	8,369790467	58,13953488
500	565	5,29	6,090260189	64,22979507
400	450	6,32	7,276076445	71,50587152
300	350	11,42	13,14759383	84,65346535
200	250	6,97	8,024407092	92,67787244
fond	<200	6,36	7,322127562	100

Tableau C.3: l'analyse granulométrique [essai 3] :

ouverture tamis (μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	40,88	40,88	40,88
630	715	8,84	8,84	49,72
500	565	7,68	7,68	57,4
400	450	6,33	6,33	63,73
300	350	9,2	9,2	72,93
200	250	11,34	11,34	84,27
fond	<200	15,73	15,73	100

Tableau C.4: l'analyse granulométrique [essai 4] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	46,48	47,64736	47,64736033
630	715	11,19	11,47104	59,11840082
500	565	6,16	6,31471	65,43311123
400	450	6,02	6,171194	71,60430548
300	350	7,4	7,585853	79,19015889
200	250	8,26	8,467453	87,65761148
fond	<200	12,04	12,34239	100

Tableau C.5: l'analyse granulométrique [essai 5] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé(%)
800	>800	47,05	47,8734229	47,8734229
630	715	10,99	11,1823362	59,0557591
500	565	7,2	7,32600733	66,3817664
400	450	6,8	6,91900692	73,3007733
300	350	8,65	8,8013838	82,1021571
200	250	8,2	8,34350834	90,4456654
fond	<200	9,39	9,55433455	100

Tableau C.6: l'analyse granulométrique [essai6] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	29,58	29,7525649	29,7525649
630	715	12,23	12,3013478	42,0539127
500	565	10,65	10,7121304	52,766043
400	450	11,88	11,949306	64,715349
300	350	14,29	14,3733655	79,0887145
200	250	11,23	11,295514	90,3842285
fond	<200	9,56	9,61577147	100

Tableau C.7: l'analyse granulométrique [essai7] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	42,5	42,773752	42,773752
630	715	9,55	9,61151369	52,3852657
500	565	6	6,03864734	58,423913
400	450	6,49	6,53180354	64,9557166
300	350	8,79	8,84661836	73,8023349
200	250	10	10,0644122	83,8667472
fond	<200	16,03	16,1332528	100

Tableau C.8: l'analyse granulométrique [essai8] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	34,24	35,4231326	35,4231326
630	715	9,64	9,97310159	45,3962342
500	565	8,27	8,55576247	53,9519967
400	450	9,48	9,80757294	63,7595696
300	350	13,92	14,4009932	78,1605628
200	250	11,21	11,5973515	89,7579143
fond	<200	9,9	10,2420857	100

Tableau C.9 : l'analyse granulométrique [essai9] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	23,8	24,0890688	24,0890688
630	715	15,66	15,8502024	39,9392713
500	565	12,71	12,8643725	52,8036437
400	450	11,68	11,8218623	64,6255061
300	350	13,07	13,2287449	77,854251
200	250	10,31	10,4352227	88,2894737
fond	<200	11,57	11,7105263	100

Tableau C.10 : l'analyse granulométrique [essai10] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	15	15,25941	15,25941
630	715	11	11,190234	26,4496439
500	565	11,5	11,698881	38,1485249
400	450	13,4	13,6317396	51,7802645
300	350	15	15,25941	67,0396745
200	250	15,4	15,6663276	82,706002
fond	<200	17	17,293998	100

Tableau C.11 : l'analyse granulométrique [essai11] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	21,75	22,1216436	22,1216436
630	715	10,14	10,3132628	32,4349064
500	565	9,67	9,8352319	42,2701383
400	450	11,2	11,3913751	53,6615134
300	350	17,46	17,7583401	71,4198535
200	250	14,89	15,1444264	86,5642799
fond	<200	13,21	13,4357201	100

Tableau C.12 : l'analyse granulométrique [essai12] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	43,71	47,4026678	47,4026678
630	715	7,43	8,05769439	55,4603622
500	565	6,88	7,4612298	62,921592
400	450	7,78	8,43726277	71,3588548
300	350	11,57	12,547446	83,9063008
200	250	8,57	9,29400282	93,2003037
fond	<200	6,27	6,79969635	100

Tableau C.13 : l'analyse granulométrique [essai13] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	Refus cumulé(%)
800	>800	45,8	48,1851657	48,1851657
630	715	11,1	11,6780642	59,8632299
500	565	9,76	10,2682799	70,1315097
400	450	6,14	6,45975802	76,5912678
300	350	9,31	9,79484482	86,3861126
200	250	6,88	7,23829563	93,6244082
fond	<200	6,06	6,37559179	100

Tableau C.14 : l'analyse granulométrique [essai14] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	36,28	37,7170184	37,7170184
630	715	14,13	14,6896767	52,4066951
500	565	12,88	13,3901653	65,7968604
400	450	9,52	9,8970787	75,6939391
300	350	10,94	11,3733236	87,0672627
200	250	5,25	5,45794781	92,5252105
fond	<200	7,19	7,47478948	100

Tableau C.15 : l'analyse granulométrique [essai15] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	66	66,0396238	66,0396238
630	715	10,76	10,7664599	76,8060837
500	565	10	10,0060036	86,8120873
400	450	3,97	3,97238343	90,7844707
300	350	5	5,0030018	95,7874725
200	250	2,81	2,81168701	98,5991595
fond	<200	1,4	1,4008405	100

Tableau C.19 : l'analyse granulométrique [essai19] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	38,02	44,8613569	44,8613569
630	715	7,43	8,76696165	53,6283186
500	565	5,78	6,820059	60,4483776
400	450	7,42	8,75516224	69,2035398
300	350	9,52	11,2330383	80,4365782
200	250	9,54	11,2566372	91,6932153
fond	<200	7,04	8,30678466	100

Tableau C.24 : l'analyse granulométrique [essai24] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	54,07	54,1078755	54,1078755
630	715	12,7	12,7088962	66,8167717
500	565	7,36	7,36515561	74,1819273
400	450	6,4	6,40448314	80,5864105
300	350	6,5	6,50455319	87,0909637
200	250	7	7,00490343	94,0958671
fond	<200	5,9	5,90413289	100

Tableau C.25 : l'analyse granulométrique [essai25] :

ouverture tamis(μm)	diamètre moyen (μm)	refus (g)	refus (%)	refus cumulé (%)
800	>800	28,77	28,9232935	28,9232935
630	715	12	12,0639389	40,9872323
500	565	10,4	10,4554137	51,442646
400	450	10,6	10,6564793	62,0991254
300	350	12,3	12,3655373	74,4646627
200	250	13,1	13,1697999	87,6344627
fond	<200	12,3	12,3655373	100

APPENDICE C

RESULTATS DU TEST DE DISSOLUTION

Tableau C.1: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°1]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,032	0,10	0,16	0,165
Rendement(%)	19,16	59,88	95,81	98,80

Tableau C.2: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°2]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,052	0,082	0,183	0,184
Rendement (%)	26,53	41,84	93,37	93,88

Tableau C.3: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°3]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,033	0,08	0,147	0,176
Rendement(%)	18,44	44,69	82,12	98,32

Tableau C.4: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°4]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	/	0,049	0,131	0,148
Rendement(%)	/	30,63	81,88	92,50

Tableau C.5: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°5]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,039	0,049	0,131	0,148
Rendement(%)	26,17	32,89	87,92	99,33

Tableau C.6: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°6]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,031	0,051	0,136	0,148
Rendement(%)	18,24	30	80	87,06

Tableau C.7: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°7]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,016	0,049	0,137	0,138
Rendement(%)	8,60	26,34	73,66	74,20

Tableau C.8: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°8]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,052	0,052	0,09	0,122
Rendement(%)	35,86	35,86	62,07	84,14

Tableau C.9: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°9]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,155	0,171	0,14	0,131
Rendement(%)	13,78	15,2	12,44	11,64

Tableau C.10: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°10]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,118	0,132	0,134	0,14
Rendement(%)	29,95	33,50	34,01	35,53

Tableau C.11: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°11]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,137	0,138	0,141	0,165
Rendement(%)	76,97	77,53	79,21	92,70

Tableau C.12: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°12]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,143	0,173	0,164	0,175
Rendement(%)	9,17	11,09	10,52	11,22

Tableau C.13: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°19]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,144	0,161	0,186	0,2
Rendement(%)	12,20	13,64	15,76	16,95

Tableau C.14: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°24]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,149	0,158	0,173	0,19
Rendement(%)	5,87	6,22	6,81	7,48

Tableau C.15: L'absorbance et le rendement en fonction du temps [Essai n°25]

Temps(h)	1	3	5	7
ABS	0,186	0,205	0,21	0,229
Rendement(%)	33,2142857	36,61	37,5	40,89

Références bibliographiques :

- [1] « L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE EN ALGERIE : Le rôle du protectionnisme réglementaire dans la promotion de la production locale et d'interdiction à l'importation » [En ligne]. Disponible sur : <http://www.univ-bejaia.dz/xmlui/bitstream/handle/123456789/13548/L%E2%80%99INDUSTRIE%20PHARMACEUTIQUE%20EN%20ALGERIE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [2] Didier Gourc et Sophie Bougaret, « L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : SES PROJETS DE DEVELOPPEMENT, LEURS CARACTERISTIQUES ET LEUR MANAGEMENT ». [En ligne]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/259655692_L'industrie_pharmaceutique_ses_projets_de_developpement_leurs_caracteristiques_et_leur_management
- [3] « L'ESSENTIEL SUR LES COMPRIMES ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.alainrusterholtz.com/wp-content/uploads/2013/10/comprim%C3%A9s.pdf>
- [4] D. Dr M, « Les comprimés », 2019 2018. [En ligne]. Disponible sur : http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_galenique23-comprimés_djebbar.pdf
- [5] « Comprimé », *Wikipédia*. février. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Comprim%C3%A9&oldid=179850145>
- [6] Amrouche « Les procédés d'enrobage ». . [En ligne]. Disponible sur: <http://genie-alimentaire.com/spip.php?article329>
- [7] B. Dekyndt, « La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches », p. 20-22. [En ligne]. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01255232/document>
- [8] RI, « FORMES GALÉNIQUES ORALES PARTICULIÈRES ». Site web de la Pharmacie des HUG, août 21, 2019. [En ligne]. Disponible sur https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/forme_gal.pdf
- [9] A. H. BOUDENDOUNA, « Thèse « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. » », toulouse. [En ligne]. Disponible sur <https://docplayer.fr/11484234-Boudendouna-abdel-hakim.html>
- [10] E.-K. SOLTANI, « Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique ». [En ligne]. Disponible sur : <https://mmagister.univ-setif.dz/images/facultes/TEC/2011/soltaniElkhamssa.pdf>

- [11] W. Hongwei, « Développement et évaluation de comprimés enrobés à sec, à base d'amylose substitué, pour la libération contrôlée de médicaments », de Montréal. [En ligne]. Disponible sur : https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/15653/WangHongwei_2006_memoire.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [12] « Metformine », *Wikipédia*. avr. 09, 2021. [En ligne]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Metformine&oldid=181714018>
- [13] « Résumé des caractéristiques du produit - METFORMINE ALTER 1000 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
- [14] « (PDF) Handbook-of-Pharmaceutical-Excipients 6th Edition | Zied Kanzaki - Academia.edu ». https://www.academia.edu/16731682/Handbook_of_Pharmaceutical_Excipients_6th_Edition.
- [15] « Stéarate de magnésium », *Wikipédia*. mars 21, 2021. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=St%C3%A9arate_de_magn%C3%A9sium&oldid=181092876
- [16] Tess VINCENT, « Caractérisation fonctionnelle de Principes Actifs en poudre et influence sur leur mise en gélule par remplissage gravimétrique ». Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2337/1/2018TOU32067.pdf>
- [17] Caroline LABOULLE, « GRANULOMETRIE ET EXEMPLES D'IMPACTS EN FABRICATION ». Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/3ef39fed-ddf7-4010-8c8d-3efb6b9b0904>
- [18] A. Le Hir/chaumeil/Brossard, « Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments », p. 188-253. Disponible sur : https://www.academia.edu/38873179/Pharmacie_gal%C3%A9nique_Bonnes_pratiques_de_fabrication_des_m%C3%A9dicaments
- [19] Xavier Gauthier, « COMPARAISON DE DEUX TECHNIQUES DE SECHAGE EN GRANULATION HUMIDE. » [En ligne]. Disponible sur: https://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2003_GAUTHIER_XAVIER.pdf

[20] KOISSI JOEL FRANCK, « Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline » p74. [En ligne]. Disponible sur:
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14497/P0792008.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

[21] L.EL BERBOUCHI « Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expériences Cas de l'amlodipine comprimés » p 8-33. [En ligne]. Disponible sur:
<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/5251/P0672010.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

[22] monographie Metformine (Chlorhydrate de) PH.EUR 10^{ème} Edition

Conclusion générale :

Le développement des formes pharmaceutiques à libération prolongée représente une solution aux problèmes des médicaments nécessitant des prises journalières multiples. Pour la réalisation de telle forme, le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de la forme médicamenteuse.

En vue de concevoir un comprimé à libération prolongée guidée par des considérations de sécurité et d'efficacité, nous nous sommes intéressées à la formulation d'un comprimé à base de Metformine à effet antidiabétique destinée à une future étude in vivo.

Afin de développer la formule adéquate, nous avons opté pour l'approche des plans d'expérience.

La méthode des plans d'expériences permet d'organiser au mieux les essais de formulation, afin de rationaliser au maximum le nombre d'essais expérimentaux (gain du temps ainsi que la matière première) et d'en assurer une meilleure qualité des résultats. Pour ce faire, le logiciel MODDE 6.0 a été utilisé.

Cette étude de formulation a donné des réponses pharmaco-techniques conformes aux normes exigées par la pharmacopée à l'exception de certaines formules, ainsi que des résultats bio pharmaceutiques présentés sous forme de profil qui est bien celui d'une forme à libération prolongée, retenu à l'issue d'une interprétation physique du mécanisme de libération de notre système matriciel.

En effet, la libération du principe actif à travers la matrice hydrophile dépend non seulement de son pouvoir de diffusion à travers l'hydrogel, formé par pénétration de l'eau, mais aussi par la dissolution du principe actif et le gonflement du polymère.

L'étude in vitro est un paramètre clé pour la détermination de l'optimum. Ce dernier a été dégagé, réalisé et validé expérimentalement, en se référant aux résultats obtenus.

Ce projet de recherche nous a permis :

- De formuler un comprimé à libération prolongé d'un poids minime, dans le but de son utilisation pour une future étude in vivo.
- De déterminer la dose thérapeutique convenable aux poids des rats, et s'assurer de son efficacité.

- De vérifier la libération prolongée du comprimé par un test de dissolution dans un milieu acide à pH 1,2.

Cependant, comme tout travail réalisé nous nous sommes heurtés à des difficultés d'ordre expérimentales notamment lors de l'entreprise des tests pharmaco-techniques qui n'étaient pas totalement concluantes à cause d'un problème de compression.

Ce travail est loin d'être achevé, et nécessite une étude in vivo pour voir la façon d'interagir avec l'organisme et prouver sa libération prolongée par la méthode du dosage de la metformine.