

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Effet des biopolymères sur la libération de la
metformine à partir des microcapsules**

Présenté par :

ZERMANE Khaoula

Encadré par :

Promotrice : Pr CHENNOUF Zohra

Co-promotrice : MOURACHEDI Youssaira

Année universitaire 2024/2025

REMERCIEMENTS

Je remercie infiniment le tout puissant « الله » souverain de l'univers, pour toutes les bénédictions accordées dans les moments de difficulté, présence réconforte et guide.

Une reconnaissance toute particulière est adressée à Mme **ZERMANE Faiza** et à M. **CHEKNANE Benamar**, dont la bienveillance et la disponibilité m'ont accompagnée et soutenue à chaque étape de mon parcours. Leur soutien constant ainsi que leurs conseils avisés ont profondément enrichi ma formation. Un grand merci est également adressé à l'ensemble des enseignants du département du Génie des procédés.

Je souhaite adresser mes plus sincères remerciements à ma promotrice, Mme **CHENNOUF Zohra**, pour sa disponibilité, son soutien inestimable, ses conseils éclairés, et sa précieuse guidance.

Je tiens à remercier aussi ma co-promotrice **MOURACHEDI Youssaira**, pour son aide précieux, ses vifs encouragements et son accompagnement tout au long de mon travail.

Ce travail a été effectué au niveau du laboratoire de chimie physique des interfaces des matériaux appliqués à l'environnement (CPIMAE) au niveau de l'université de Blida 1. Je tiens à remercier tout le personnel pour m'avoir accueilli chaleureusement et avoir partagé avec moi leurs connaissances professionnelles.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail. Leur temps, leur expertise et la richesse de leurs retours sont vivement appréciés.

Enfin, je remercie, toutes les personnes qui m'ont encouragé et soutenu, de près ou de loin, durant la réalisation de ce travail.

DEDICACES

*Avec admiration, respect et tout mon amour, je dédie ce travail à
tous ceux qui me sont chers ;*

*A mes parents, sans qui je ne serais pas là où j'en suis
aujourd'hui.*

*A mes frères, et ma petite sœur, qui sont ma source de joie et de
bonheur.*

A toute ma famille.

Khaoula

ملخص

يهدف العمل الحالي إلى تحسين صياغة حبيبات هلامية تعتمد على الميتفورمين، وهو دواء يستخدم على نطاق واسع لإدارة ارتفاع سكر الدم المرتبط بمرض السكري من النوع 2. ويهدف أيضًا إلى تقييم تأثير البوليمرات الحيوية على ملف الإطلاق المستدام لهذا العنصر النشط. تعتمد التركيبة بشكل أساسي على مزيج من البكتين وألجينات الصوديوم كبوليمرات حيوية هلامية. تم تحضير الخرز عن طريق التجلط الأيوني (طريقة البثق)، ثم تم اختباره في المختبر في وسائط تحاكي ظروف المعدة (درجة الحموضة = 1.2) والأمعاء (درجة الحموضة = 6.8). بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء اختبارات أخرى لتقييم الأداء العام للكرات التي تم الحصول عليها. تتميز الخزرات المنتجة بأحجام متنوعة، وإنتاجية تغليف معتدلة، ومستوى رطوبة مرتفع، وكفاءة محاصرة جيدة. كما أظهر مؤشر التورم قدرة امتصاص جيدة في الوسط الحمضي، ولكن تفكك سريع في الوسط المعوي.

الكلمات المفتاحية: حبيبات هلامية، هيدروكلوريد الميتفورمين، البوليمرات الحيوية، البكتين، ألجينات الصوديوم، إطلاق مستدام.

ABSTRACT

The present work aims to optimize the formulation of gelled beads based on metformin, a drug widely used for the management of hyperglycemia related to type 2 diabetes. It also aims to evaluate the impact of biopolymers on the sustained release profile of this active ingredient. The formulation is mainly based on a combination of pectin and sodium alginate as gelling biopolymers. The beads were prepared by ionotropic gelation (extrusion method), then tested in vitro in media simulating gastric (pH = 1.2) and intestinal (pH = 6.8) conditions. In addition, other tests were carried out to evaluate the overall performance of the beads obtained. The produced beads have varied sizes, moderate encapsulation yields, a high humidity level, and good trapping efficiency. As well as the swelling index revealed a good absorption capacity in acidic medium, but rapid disintegration in intestinal medium.

Key words : Gelled beads, metformin hydrochloride, biopolymers, pectin, sodium alginate, sustained release.

RESUME

Le présent travail a pour objectif l'optimisation de la formulation des billes gélifiées à base de metformine, un médicament largement utilisé pour la gestion de l'hyperglycémie liée au diabète de type 2. Il vise également à évaluer l'impact des biopolymères sur le profil de libération prolongée de ce principe actif. La formulation repose principalement sur une combinaison de pectine et d'alginate de sodium comme biopolymères gélifiants. Les billes ont été préparées par gélification ionotrope (méthode d'extrusion), puis testées in vitro dans des milieux simulant les conditions gastriques (pH = 1,2) et intestinales (pH = 6,8). En complément, d'autres tests ont été réalisés afin d'évaluer les performances globales des billes obtenues. Les billes produites présentent des tailles variées, des rendements d'encapsulation modérés, un fort taux d'humidité, et une bonne efficacité de piégeage. Ainsi que l'indice de gonflement a révélé une bonne capacité d'absorption en milieu acide, mais une désintégration rapide en milieu intestinal.

Mots clés : Billes gélifiées, chlorhydrate de metformine, biopolymères, pectine, alginate de sodium, libération prolongée.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	
DEDICACES	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES ABREVIATIONS	
LISTE DES EQUATIONS	
Introduction générale	1
Chapitre 1 : Synthèse bibliographique	3
1.1. Généralités sur les billes gélifiées.....	3
1.1.1. Introduction.....	3
1.1.2. Définition.....	3
1.1.3. Composition.....	4
1.1.4. Classification structurelle.....	4
1.1.5. Propriétés mécaniques.....	5
1.1.6. Avantages et inconvénients.....	6
1.1.7. Microencapsulation.....	7
A. Historique.....	7
B. Définition.....	7
C. Différents procédés.....	8
C.1. Microencapsulation par gélification ionotropique.....	9
1.2. Aperçu sur les biopolymères.....	11
1.2.1. Définition.....	11
1.2.2. Différentes familles.....	11
A. Biopolymères de synthèse bactérienne.....	11
B. Biopolymères obtenus par synthèse chimique.....	11
C. Biopolymères issus de la biomasse.....	11
C.1. Alginate de sodium.....	12
C.2. Pectine.....	14
1.3. Notions de base sur la metformine.....	18
1.3.1. Propriétés pharmacologiques.....	19
1.3.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	20
1.4. Les formes à libération prolongée.....	21
1.4.1. Définition.....	21

1.4.2. Avantages et inconvénients	22
1.4.3. Conception d'un système à libération prolongée	22
1.4.4. Propriétés physico-chimiques affectant la formulation d'un médicament à libération prolongée par voie orale	23
A. Solubilité dans les milieux aqueux	23
B. Stabilité	23
C. pKa du médicament et ionisation au pH physiologique	24
D. Coefficient de partition (P(o/w))	24
E. Interaction avec les protéines plasmatiques	24
1.4.5. Mécanisme de libération prolongée de PA par diffusion	24
A. Système réservoir	25
B. Système matricielle	25
1.5. Synthèse des travaux réalisés dans le domaine	28
Chapitre 2 : Matériels et méthodes	35
2.1. Introduction	35
2.2. Matières premières de la formulation	35
2.2.1. Présentation du principe actif " chlorhydrate de metformine"	35
2.2.2. Présentation des excipients	37
A. Alginate de sodium	37
B. Pectine	37
2.3. Matériels et équipements utilisés	41
2.3.1. Equipements de préparation	41
2.3.2. Equipements de contrôle	42
2.4. Caractérisation de la substance active " le chlorhydrate de metformine "	42
2.4.1. Point de fusion	43
2.4.2. Spectroscopie UV-Visible	43
2.4.3. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	44
2.4.4. Diffraction des Rayons X (DRX)	45
2.5. Protocole de détermination du degré d'estérification (DE) de la pectine	46
2.5.1. Principe	46
2.5.2. Mode opératoire	46
2.6. Formulation des billes gélifiées	47
2.6.1. Matrice du plan d'expérience	47
2.6.2. Protocole de formulation des billes gélifiées	47
A. Préparation du mélange PA /excipients	47

B. Elaboration des billes gélifiées	48
2.7. Caractérisation des billes gélifiées	48
2.7.1. Aspect macroscopique	48
2.7.2. Nombre de billes pour chaque formulation	48
2.7.3. Taille des billes	49
2.7.4. Rendement d'encapsulation	49
2.7.5. Taux d'humidité	49
2.7.6. Indice de gonflement	49
2.7.7. Efficacité de piégeage de médicament	50
2.7.8. Test de dissolution	50
A. Définition	50
B. Préparation des milieux physiologiques	50
C. Courbes d'étalonnage	51
D. Test de dissolution des billes	51
Chapitre 3 : Résultats et discussions	53
3.1. Introduction	53
3.2. Caractérisation de la matière première "chlorhydrate de metformine "	53
3.2.1. Point de fusion	53
3.2.2. Spectroscopie UV-visible	53
3.2.3. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	54
3.2.4. Diffraction des rayons X (DRX)	55
3.3. Détermination du degré d'estérification (DE) de la pectine	55
3.4. Caractérisation des billes obtenues	56
3.4.1. Aspect macroscopique	56
3.4.2. Nombre et diamètre des billes	57
3.4.3. Rendement d'encapsulation	58
3.4.4. Taux d'humidité	59
3.4.5. Indice de gonflement	60
3.4.6. Efficacité de piégeage	61
3.4.7. Test de dissolution	62
A. Courbes d'étalonnage	62
B. Calcul des pourcentages de dissolution	63
Conclusion générale	69
Références bibliographiques

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Représentation schématique d'une microcapsule et d'une microsphère.....	3
Figure 1.2 : Classification structurelle des microcapsules.....	5
Figure 1.3 : Déformation de la bille durant le test.....	6
Figure 1.4 : Schéma illustratif du procédé d'extrusion	10
Figure 1.5 : Structure chimique de l'alginate de sodium	12
Figure 1.6 : Mécanisme de gélification de l'alginate de sodium "egg-box"	14
Figure 1.7 : Structure chimique de la pectine	16
Figure 1.8 : Mécanisme de gélification de la pectine "egg-box"	18
Figure 1.9 : Représentation des effets pléiotropes de la metformine	19
Figure 1.10 : Présentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.....	21
Figure 1.11 : Cinétique de libération d'ordre 0	25
Figure 1.12 : Diffusion d'un PA à travers un système réservoir et un système matriciel...	26
Figure 1.13 : Schéma d'une matrice hydrophile après l'entrée du milieu de dissolution...	27
Figure 2.1 : La metformine utilisée	37
Figure 2.2 : Appareil de point de fusion (banc kofler)	43
Figure 2.3 : Spectrophotomètre UV-visible.....	44
Figure 2.4 : Spectrophotomètre Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR)	45
Figure 2.5 : Diffractomètre à rayons X.....	45
Figure 2.6 : Dissolu test à palettes tournantes	52
Figure 2.7 : Dissolution des billes dans le milieu 1,2.....	52
Figure 2.8 : Dissolution des billes dans le milieu 6,8.....	52
Figure 3.1 : Spectre d'absorption de la metformine.....	53
Figure 3.2 : Spectre IR de la metformine.	54
Figure 3.3 : Diffractogramme de rayons X (DRX) de la metformine	55
Figure 3.4 : Aspect des billes gélifiées à l'état humide.....	56
Figure 3.5 : Histogramme représentant le rendement d'encapsulation des différentes formulations	58
Figure 3.6 : Histogramme représentant le taux d'humidité des différentes formulations...	59
Figure 3.7 : Histogramme représentant l'indice de gonflement des différentes formulations	60
Figure 3.8 : Histogramme illustrant l'efficacité de piégeage des différentes formulations	61

Figure 3.9 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu tampon pH =1,2	62
Figure 3.10 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu tampon pH = 6,8	63
Figure 3.11 : Profils de libération pour les formulations 01, 02 et 03 en fonction du temps	64
Figure 3.12 : Profils de libération pour les formulations 04, 05 et 06 en fonction du temps	65
Figure 3.13 : Profils de libération pour les formulations 07, 08 et 09 en fonction du temps	65
Figure 3.14 : Profils de libération pour les formulations 10, 11 et 12 en fonction du temps	66
Figure 3.15 : Profils de libération pour les formulations optimales en fonction du temps.	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé.....	8
Tableau 2.1 : Caractéristiques physico-chimiques de la metformine.....	36
Tableau 2.2 : Propriétés pharmacocinétiques de la metformine.....	36
Tableau 2.3 : Caractéristiques physico-chimiques des excipients.....	39
Tableau 2.4 : Caractéristiques physico-chimiques des réactifs.....	40
Tableau 2.5 : Liste des équipements de préparation utilisés.....	41
Tableau 2.6 : Liste des équipements de contrôle utilisés.....	42
Tableau 2.7 : Matrice expérimentale de la formulation.....	47
Tableau 3.1 : Valeurs obtenues pour le nombre de billes formées et leur diamètre moyen.....	57
Tableau 3.2 : Rendement d'encapsulation des différentes formulations.....	58
Tableau 3.3 : Taux d'humidité des diverses formulations.....	59
Tableau 3.4 : Indice de gonflement des différentes formulations.....	60
Tableau 3.5 : Efficacité de piégeage des différentes formulations.....	61
Tableau 3.6 : Pourcentages de dissolution pour les formulations 01, 02 et 03 en fonction du temps.....	64
Tableau 3.7 : Pourcentages de dissolution pour les formulations 04, 05 et 06 en fonction du temps.....	64
Tableau 3.8 : Pourcentages de dissolution pour les formulations 07, 08 et 09 en fonction du temps.....	65
Tableau 3.9 : Pourcentages de dissolution pour les formulations 10, 11 et 12 en fonction du temps.....	66
Tableau 3.10 : Pourcentages de dissolution pour les formulations optimales en fonction du temps.....	67

LISTES DES EQUATIONS

Equation 2.1 : Degré d'estérification (%).....	46
Equation 2.2 : Rendement d'encapsulation (%)	49
Equation 2.3 : Taux d'humidité (%)	49
Equation 2.4 : Indice de gonflement (%)	49
Equation 2.5 : Efficacité de piégeage (%).....	50
Equation 3.1 : Pourcentage de dissolution (%)	63

LISTE DES ABREVIATIONS

ALG : Alginate.

CMC : Carboxyméthylcellulose.

CS : Chitosane.

DRX : Diffraction des rayons X.

FTIR : Spectroscopie infrarouge a transformée de Fourier.

MEB : Microscopie électronique à balayage.

UV-visible : Spectroscopie ultraviolet-visible.

PA : Principe actif.

PLA : Acide poly lactique.



Introduction

Introduction générale

La découverte de nouvelles substances actives représente une étape cruciale dans le développement pharmaceutique de médicaments. Cependant, la simple identification d'une molécule ne suffit pas à garantir son activité systémique. Un support galénique approprié est indispensable pour sa mise en œuvre [1].

Les révélations acquises sur les phénomènes associés à « la mise à disposition » des principes actifs et leur distribution dans l'organisme suite à l'absorption ont conduit à une remise en question profonde de la mission de la pharmacie galénique. Cette évolution a mis en lumière de nouvelles revendications, l'un des principaux défis proposés étant la maîtrise de la libération du principe actif à partir des formes pharmaceutiques, ainsi que celle de la durée d'action des médicaments. Une partie des initiatives s'est focalisée sur l'élaboration de formes pharmaceutiques promouvant une libération et un effet rapides, pendant que la majorité des tentatives sont orientées vers le développement des systèmes prolongent la durée d'action en ralentissent la libération du principe actif, d'où le concept de la libération prolongée [2].

Dans ce contexte, la micro encapsulation est l'une des méthodes pertinentes qui offre la possibilité de maîtriser et d'ajuster le profil de libération des substances actives, facilitant ainsi l'atteinte d'effets prolongés. Cette fonctionnalité est essentielle pour des utilisations nécessitant une performance stable et durable [3].

De plus, les systèmes de distribution de médicaments polymériques suscitent un vif intérêt pour leur capacité à délivrer de manière modérée, car ils présentent des avantages significatifs grâce à une optimisation du chargement et de la libération. Néanmoins, les inconvénients des polymères synthétiques dépassent de loin qu'ils mènent à certaines difficultés, comme ils imposent une réduction de dose, des interruptions de traitement, ou une thérapie discontinue. Les matériaux polymères naturels, tels que les biopolymères, semblent représenter une alternative envisageable du fait de leur faible toxicité, leur capacité à se biodégrader, leur stabilité et leur caractère renouvelable [4].

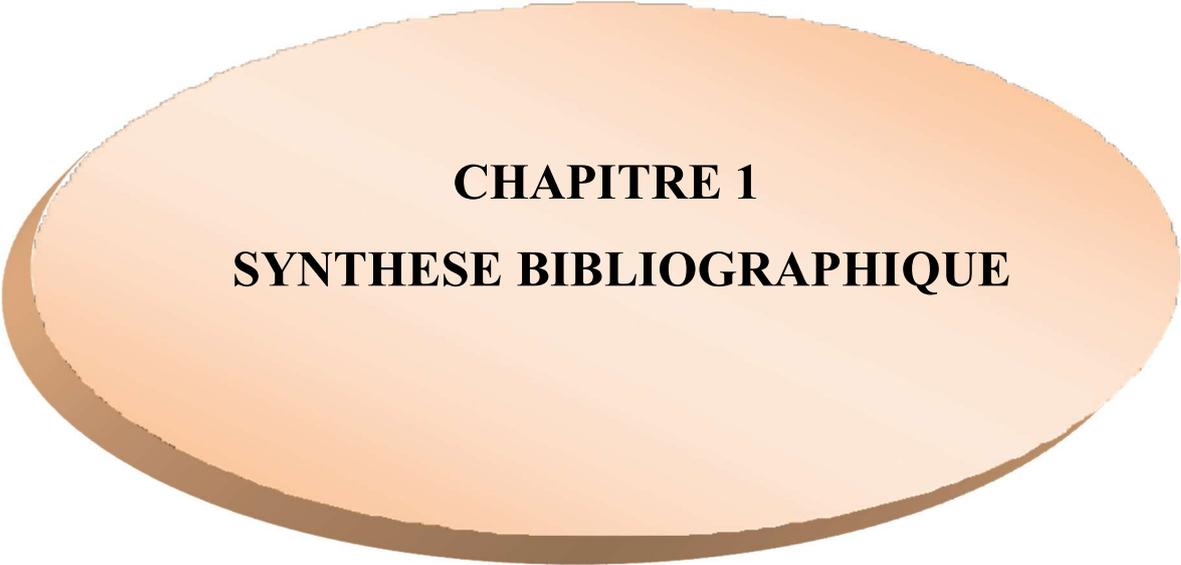
La metformine représente une molécule d'intérêt dans le développement des systèmes à libération prolongée grâce à ses caractéristiques pharmacocinétiques et à son utilisation répandue dans le traitement du diabète de type 2. Bien qu'elle soit considérée comme la moins puissante des biguanides, elle a réussi à rester jusqu'à la fin des années 1970, une période marquée par le retrait du marché de la phénformine et de la buformine en raison d'un risque élevé d'acidose lactique. Des recherches et des études cliniques ultérieures ont mis en évidence son efficacité, créant un terrain favorable à sa reprise d'utilisation. Son introduction aux États-Unis en 1995 a stimulé la recherche et la pratique clinique, et des données à long terme ont renforcé son emploi dans la gestion de l'hyperglycémie du diabète de type 2 [5].

Ce travail vise à formuler des billes gélifiées à libération prolongée à base de metformine, en effectuant une série de contrôles biotechnologiques et biopharmaceutiques.

Afin de structurer notre travail, nous avons exécuté le plan ci-dessous :

- Une première partie théorique qui englobe des généralités sur les billes gélifiées, la microencapsulation et les différents procédés de fabrication des billes gélifiées, ainsi qu'un aperçu sur les biopolymères. Cette partie est finalisée par des notions de base sur la metformine. Ensuite, nous avons abordé le concept de la libération prolongée, et en dernier, nous terminons par une synthèse des travaux réalisés dans le domaine de la libération prolongée de la metformine.
- Une deuxième partie expérimentale qui est divisée en deux chapitres :
 - Le premier rassemble les matériels et méthodes utilisés dans ce travail.
 - Le deuxième est consacré à la présentation des résultats obtenus ainsi que leurs discussions.

Une introduction générale précède ces chapitres et une conclusion générale les clôture.



CHAPITRE 1
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : Synthèse bibliographique

1.1. Généralités sur les billes gélifiées :

1.1.1. Introduction :

Les découvertes récentes en matière de médicament ne cessent de croître. Parmi ces découvertes, on trouve les systèmes microparticulaires, qui s'imposent comme des solutions prometteuses. Leurs propriétés structurelles et fonctionnelles ouvrent des possibilités inédites dans la manière dont les médicaments sont délivrés aux patients. En outre, la tolérance de ces systèmes par plusieurs voies d'administration, permet d'incorporer des médicaments de diverses formes pharmaceutiques [6].

Contrairement aux nanoparticules, les microparticules sont trop grosses et incapables de traverser la barrière à l'échelle nanométrique, ce qui permet une action localisée. Ainsi que la répartition de la dose en de nombreuses petites particules assurent une meilleure biodisponibilité et une gestion rigoureuse de la libération du médicament. Les microcapsules sont conçues pour préserver le noyau des influences externes, masquer un goût indésirable, maintenir l'intégrité des substances volatiles ou la viabilité cellulaire, séparer les éléments incompatibles, protéger l'organisme des réactions nuisibles et améliorer, prolonger ou cibler l'effet d'un médicament [7].

Selon leur structure interne, les microparticules peuvent être catégorisées comme des microsphères et des microcapsules [3]. La figure ci-dessous représente un schéma d'une microcapsule et d'une microsphère.

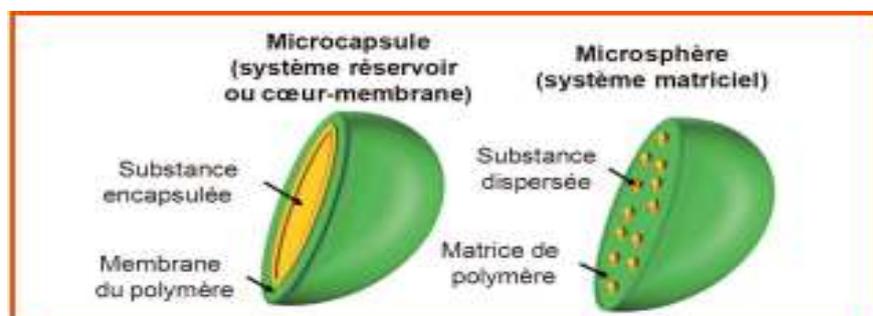


Figure 1.1 : Représentation schématique d'une microcapsule et d'une microsphère [3].

1.1.2. Définition :

Les microcapsules, également appelées billes gélifiées, sont des systèmes constitués d'un noyau central de matière liquide, solide ou semi-solide contenant le PA, entouré d'une écorce solide continue de matériau enrobant. Elles se caractérisent par un taux d'encapsulation de l'agent actif entre 85 et 90%, favorisant la libération totale de ce dernier soit par la rupture de l'enveloppe, soit par simple diffusion à travers l'enveloppe protectrice [8-9].

1.1.3. Composition :

A. Matériaux du noyau :

Le matériau du noyau peut prendre la forme de solide, de gouttelettes liquides ou de dispersions. La composition de ce matériau primaire peut varier, fournissant une grande flexibilité pour concevoir des microcapsules performantes avec les caractéristiques désirées [10].

B. Matériaux d'enrobage :

Le matériau d'enrobage choisi a un impact direct sur les caractéristiques physiques et chimiques des microcapsules produites. L'enrobage se fait généralement, en utilisant des polymères hydrophiles, ou des polymères hydrophobes, ou encore une combinaison des deux, comme la gélatine, l'alcool polyvinylique, l'éthylcellulose, le phtalate d'acétate de cellulose, etc.

Lors de la sélection du polymère, il est crucial de tenir compte des exigences du produit final, telles que la stabilisation, les propriétés de libération, les conditions environnementales, etc. Le polymère doit être capable de créer un film cohérent avec le matériau du noyau. Il doit être chimiquement compatible, inerte et il fournit les caractéristiques de revêtement requises [10].

1.1.4. Classification structurelle :

Structurellement, les microcapsules peuvent être classées en trois types différents, comme le montre la figure 1.2.

- **Mononucléaire** : il s'agit de la forme la plus simple des microcapsules, dans lesquelles le noyau est entouré d'une membrane continue définie. Ces particules sont également appelées microcapsules simples ou à un seul noyau.
- **Polynucléaire** : des microcapsules contenant plusieurs noyaux séparés et enfermés dans la coquille.
- **Type de matrice** : dans lequel le noyau est réparti de façon homogène dans la coquille [11].

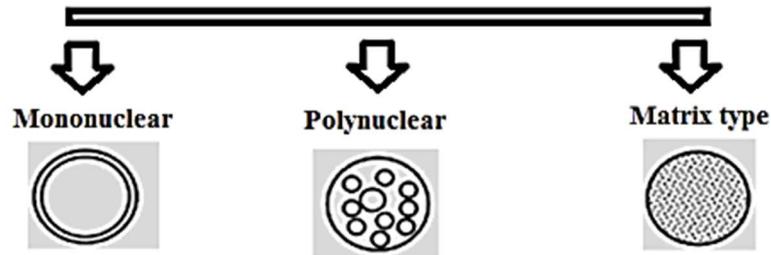


Figure 1.2 : Classification structurelle des microcapsules [11].

1.1.5. Propriétés mécaniques :

Dans de nombreuses applications, les billes gélifiées sont soumises à des contraintes mécaniques qui peuvent provoquer une déformation ou même une désintégration, limitant ainsi leur utilisation pratique. Par conséquent, la connaissance de leur propriété mécanique est indispensable lors de la conception et de la formulation, afin d'éviter leur défaillance indésirable, de la production à l'utilisation finale [12].

- **Test de compression** :

Ce test est le moyen principal pour évaluer le comportement mécanique des billes gélifiées. La méthode d'essai est basée sur la compression unie axiale d'une seule particule placée entre deux surfaces planes. Pendant la compression, la force et l'expansion latérale centrale sont enregistrées. La déformation de la bille est illustrée par la figure 1.3.

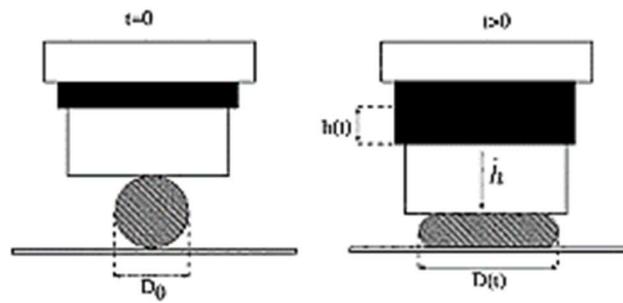


Figure 1.3 : Déformation de la bille durant le test [13].

($h(t)$ est le déplacement axial au temps t , h : est la vitesse de déplacement, $D(t)$ le diamètre latéral central au moment t et D_0 le diamètre initial).

Les conditions de préparation des billes influencent directement leur structure et leurs propriétés, en particulier la rigidité et la résistance à la déformation. Lorsque les billes sont gonflées dans un solvant, comme l'eau, leur comportement mécanique peut changer, ce qui nécessite une évaluation précise des effets viscoélastiques. Ces effets se manifestent par des réponses visqueuses et élastiques lors de l'application d'une force [13].

1.1.6. Avantages et inconvénients :

Les microcapsules présentent divers avantages ainsi que certaines limitations, qui sont détaillés ci-dessous :

A. Avantages :

- Garantir une libération ciblée du médicament.
- Faciliter la solubilisation des médicaments mal solubles.
- Modifier les qualités de surface et les caractéristiques physiques de certains médicaments.
- Favoriser la prise du médicament en camouflant le goût désagréable.
- Optimiser la gestion des médicaments dangereux [11].

B. Inconvénients :

- Nécessité d'une expertise technique accrue pour la mise en œuvre.
- Reproductibilité réduite.

- La stabilité des substances centrales est susceptible d'être affectée par le changement des paramètres de processus, comme la température, pH, etc.
- Possibilité d'interactions distinctes selon la nature chimique de la matrice polymère, des additifs ou des produits de dégradation, ces derniers réagissant différemment à la chaleur, à l'hydrolyse et aux agents biologiques [11].

1.1.7. Microencapsulation :

A. Historique :

L'évolution de la microencapsulation a commencé avec une découverte accidentelle en 1902. Les deux chimistes, Wolfgang Pauli et Peter Rona, ont observé que l'incorporation de sels dans une solution tiède de gélatine entraînait une division de celle-ci en deux couches distinctes. Ce phénomène, nommé « coacervation », par H. G. Bungenberg de Jong dans les années 1920, a suscité un intérêt dans la production de microcapsules pour le secteur pharmaceutique. Toutefois, cette proposition n'a pas été explorée plus avant cette époque.

C'est dans les années 1930, que Barry Green de la National Cash Register Company (NCR) s'est intéressé à la coacervation dans l'intention de remplacer le papier carbone par de l'encre microencapsulée, pour améliorer la propreté et l'efficacité des produits de bureau. En 1942, il a créé un prototype de papier sans carbone, composé d'une couche de papier d'encre sensible aux acides encapsulée et d'une couche d'argile acide. Ce dispositif permettait à l'encre de réagir au contact et de produire un marquage lisible. Afin de renforcer les capsules, il a utilisé de la gélatine traitée avec des agents chimiques tels que le formaldéhyde, créant ainsi des microcapsules plus durables [14].

Vers la fin des années 1950, la technologie de micro encapsulation a été adoptée dans le secteur pharmaceutique, notamment pour les médicaments analgésiques à libération prolongée, ainsi que pour diverses applications industrielles comme les adhésifs [15].

B. Définition :

Le terme « microencapsulation » désigne un ensemble de technologies utilisées pour piéger des solides, des liquides ou des gaz à l'intérieur d'une matrice polymère ou d'une coquille, permettant l'obtention des microparticules individualisées. La matrice enrobante agit comme barrière, assurant la protection du principe actif tout en régulant sa libération [15].

Habituellement, la substance médicamenteuse est encapsulée dans un polymère biocompatible ou biodégradable, formant des particules d'un diamètre compris entre 1 et 1000 μm [16].

C. Différents procédés :

Le choix du procédé d'encapsulation dépend de plusieurs facteurs, parmi lesquels, le domaine voulu de l'encapsulation, la nature du polymère utilisé, les propriétés de la molécule encapsulée et la structure souhaitée des particules. A chaque technique correspondent un intervalle de tailles ainsi qu'un taux d'encapsulation et une structure interne spécifiques.

La classification des techniques d'encapsulation disponibles la plus répandue s'appuie principalement sur le mécanisme du procédé et parfois sur le milieu dispersant utilisé [17]. Le tableau 1.1 présente une classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé.

Tableau 1.1 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé [43].

Type du procédé	Mode d'encapsulation	Gamme de tailles (μm)	Nature
Procédés physico-chimiques	Séparation de phases ou coacervation simple ou complexe	2–1200	Microcapsules
	Evaporation-extraction de solvant	0,5–200	Microsphères
	Gélification thermique d'émulsions (hot melt)	20 –2000	Microsphères
	Gélification ionotropique	20–2000	Microsphères
Procédés chimiques	Polycondensation interfaciale	2–2000	Microcapsules
	Polymérisation interfaciale	2–2000	Microcapsules
	Polymérisation en milieu dispersé		Microsphères
Procédés mécaniques	Nébulisation/séchage (spray-drying)	1–200	Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes	200–800	Microsphères
	Enrobage en lit d'air fluidisé (spray-coating)	35 –5000	Microcapsules
	Extrusion/sphéronisation	≥ 200	Microsphères

A. Les procédés mécaniques :

S'appuyant sur le processus de séchage ou de solidification de gouttelettes contenant tous les constituants de la future particule [17].

B. Les procédés chimiques :

Ils se distinguent par un déclenchement simultané de la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et de l'encapsulation du principe actif. Ainsi, les procédés chimiques n'utilisent pas des matrices enrobantes préformées [17].

C. Les procédés physico-chimiques :

Ils sont dépendants de la solubilité des agents enrobants sous l'influence de la variation des conditions physiques (température, pH, ajout d'un agent non solvant ou d'un polymère incompatible...), et du changement d'état (fusion et solidification) des agents enrobants [17].

C.1. Microencapsulation par gélification ionotropique :

La gélification ionotrope est un phénomène qui exploite la capacité des polyélectrolytes comme les polysaccharides à réagir avec des molécules de charge opposée. Cette réaction provoque la transition sol-gel, ce qui entraîne la formation de matériaux physiques structurés tels que des films, des billes, des hydrogels et des nanoparticules.

Les hydrogels à base de polysaccharide destinés à l'encapsulation des principes actifs sont particulièrement intéressants. Il existe plusieurs techniques pour la formation d'hydrogel, et beaucoup d'entre eux consistent à créer des billes sphériques ou ovales composées de principe actif et d'excipients polymères. La taille et la forme des billes varient en fonction de plusieurs paramètres, par exemple, la viscosité du mélange initial, la tension superficielle, les interactions dynamiques entre les gouttelettes et le fluide de matrice (flux laminaire ou turbulent), ainsi que la concentration en polymère et le poids moléculaire du polymère.

Son mécanisme implique l'interaction entre les chaînes de polymères chargées positivement et des ions divalents ou multivalents chargés négativement. La réaction électrostatique conduit à la formation des particules microstructurées avec des réseaux nanofibrillaires interconnectés. Une telle structure peut être obtenue en utilisant trois méthodes distinctes : gélification interne, externe ou inverse [18].

➤ **L'extrusion :**

L'extrusion, également connue sous le terme de "dripping", est l'une des méthodes utilisées pour la gélification ionotrope dans le but de produire des billes de calcium-alginate. En réalité, elle demande une maîtrise rigoureuse de divers paramètres expérimentaux pour obtenir des billes de taille et de forme uniformes. Cette complexité souligne la nécessité de saisir les variables concernées et leur influence sur les caractéristiques des billes élaborées [19].

Le principe de cette méthode repose sur l'extrusion goutte à goutte de la formulation d'une seringue chargée dans un bain gélifiant. Lorsque la solution s'écoule de l'ouverture de la seringue, une goutte se forme à l'extrémité de l'aiguille. La goutte augmente de taille jusqu'à ce qu'elle se détache de l'aiguille et tombe vers le bain gélifiant. Pendant ce temps, une goutte sphérique se forme en raison de la tension de surface du liquide [20]. La figure 1.4 représente un schéma illustratif du procédé d'extrusion.

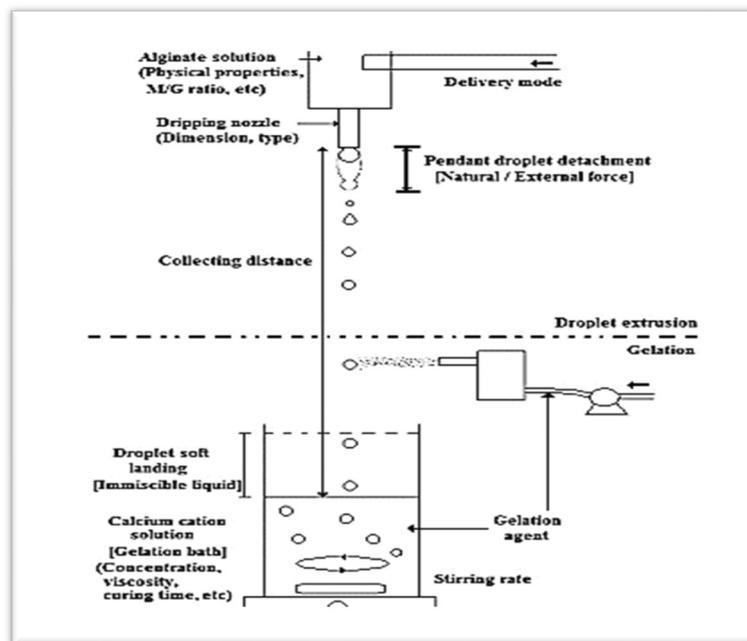


Figure 1.4 : Schéma illustratif du procédé d'extrusion [19].

1.2. Aperçu sur les biopolymères :

1.2.1. Définition :

On peut définir les biopolymères comme étant des polymères produits par des organismes vivants et capables de se dégrader naturellement, grâce à des processus biologiques. Les biopolymères ont une structure fondamentale composée d'atomes de carbone, d'oxygène et d'azote, ce qui permet leur biodégradation aisée en dioxyde de carbone, en eau, en matière humique (matériau macromoléculaire organique), en biomasse et en d'autres substances naturelles.

Dans un monde de plus en plus sensible à l'impact environnemental, les biopolymères représentent une alternative potentielle aux plastiques synthétiques [21].

1.2.2. Différentes familles :

Les biopolymères biologiques peuvent être classés en trois catégories :

A. Biopolymères de synthèse bactérienne :

Il s'agit généralement des polyesters qui peuvent être utilisés sans modification. Comme les polyhydroalkanoates (PHA), le polyhydroxybutyrate (PHB), l'hydroxyl-valérate (PHV), ainsi que la cellulose bactérienne et le xanthane [22].

B. Biopolymères obtenus par synthèse chimique :

Ils sont produits par synthèse chimique, en utilisant des monomères d'origine naturelle renouvelable. Le Poly Lactic Acid (PLA), est l'exemple le plus courant, il est constitué d'unités répétitives d'acide lactique [22].

C. Biopolymères issus de la biomasse :

Les biopolymères dérivés de la biomasse se trouvent naturellement dans l'environnement, comme les polysaccharides (l'amidon, le chitosane, la cellulose...), les protéines (qu'elles soient de sources animales comme le collagène ou la caséine, ou végétales comme le gluten), ainsi que les résines naturelles [22].

C.1. Alginate de sodium :

C.1.1. Définition :

L'alginate de sodium est un hétéropolysaccharide anionique hydrophile, se trouve en grande quantité dans la nature, comme composant dans les algues brunes (Phaeophyceae) et comme polysaccharide capsulaire de certaines bactéries du sol. Les macroalgues sont une source de nombreux hydrocolloïdes. D'après leur teneur en pigments, elles sont divisées en algues brunes, vertes et rouges. Chacune d'entre elle a un polysaccharide matriciel spécifique et prédominant, et celle des algues brunes est l'alginate.

Les alginates commerciaux sont produits à partir de *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Macrocystis pyrifera*, *Ascophyllum nodosum*, *Ecklonia maxima*, *Saccharina japonica* (anciennement *Laminaria japonica*), *Lessonia nigrescens*, *Durvillea antarctica* et *Sargassum* spp. Chaque année, 23000 tonnes d'alginates sont produites à partir d'environ 85000 tonnes d'algues. Les algues brunes commerciales telles que *Laminaria* *Ecklonia* et *Macrocystis* et, dans une certaine mesure, *Sargassum* contiennent de l'alginate de sodium précieux. Selon la source, l'alginate de sodium représente environ 40 % du poids sec total des algues brunes [23].

C.1.2. Structure chimique :

Structurellement, l'alginate de sodium est le sel de sodium de l'acide alginique. La formule chimique qui décrit ce composé est $(C_6H_7NaO_6)_n$ et son poids moléculaire moyen est de 216,121 g/mol. Par une réaction d'hydrolyse partielle en milieu acide, l'alginate molécule peut être décomposée en trois fractions successives : manuronique (MMMMM), glucuronique (GGGGG) et un mélange de fractions manuroniques avec glucuronique (MGMGMG), comme illustré dans la figure 1.5 [24].

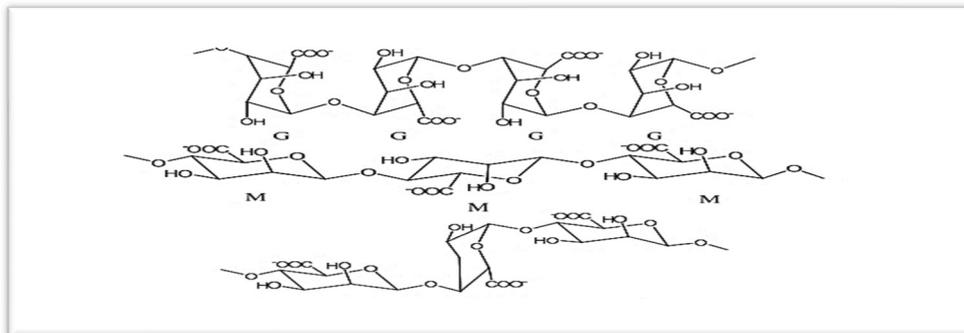


Figure 1.5 : Structure chimique de l'alginate de sodium [24].

C.1.3. Propriétés physico-chimiques :

- **Solubilité :**

L'alginate de sodium est soluble à froid, ce qui permet d'obtenir facilement des solutions visqueuses. Sa solubilité dans l'eau en fait le type d'alginate le plus utilisé. Bien qu'il soit également soluble dans l'éthanol et les solvants organiques. Sa solubilité diminue avec l'augmentation de la longueur de la chaîne.

Sa solubilité est influencée par plusieurs paramètres, notamment, le pH du solvant, la force ionique du milieu et la présence d'ions favorisant la gélification [25].

- **Viscosité :**

La viscosité des solutions d'alginate de sodium varie en fonction de plusieurs facteurs. La concentration du polymère et de sa masse moléculaire jouent un rôle crucial : plus ces deux paramètres augmentent, plus la viscosité croît. La forme et la rigidité de la macromolécule influencent aussi le comportement rhéologique de la solution obtenue.

De plus, les alginates de sodium présentent un caractère pseudo-plastique, ce qui signifie que leur viscosité est modifiée par la force du cisaillement par une relation inversement proportionnelle. Plus le cisaillement est important, plus la viscosité diminue, car les molécules se déforment et s'orientent dans le sens du cisaillement, réduisant la gêne à la mobilité.

Les alginates de sodium commercialisés sont capables de se dissoudre dans l'eau à différentes températures, produisant des solutions dont la viscosité varie de quelques centipoises à plusieurs centaines de centipoises [25].

- **Stabilité :**

L'alginate de sodium est souvent vendu sous forme de poudre sèche. Dans cet état, il peut être conservé pour plusieurs mois, en respectant les conditions de stockage favorables (endroit frais, sec et à l'abri de la lumière).

Cependant, la viscosité d'une solution d'alginate peut diminuer rapidement à cause de dégradation. La dégradation est minimale à un pH neutre, mais elle peut tout de même survenir, car la plupart des algues brunes contiennent des composés phénoliques qui sont

extraits simultanément avec l'alginate, contaminant ainsi de nombreux produits commerciaux. Pour réduire la dégradation des alginates en solution, il est possible de diminuer la quantité de phénols présents en les rendant insolubles avant extraction par ajout de formaldéhyde [25].

- **Gélification :**

L'alginate de sodium se révèle intéressant du fait de sa capacité à former des gels poreux [26]. En présence de cations divalents tels que le calcium, l'alginate forme un gel en raison de l'empilement des blocs d'acide guluronique (G) avec la formation de jonctions en "egg-box" liées au calcium [27]. Le mécanisme de gélification de l'alginate de sodium "egg-box" est donné dans la figure 1.6.

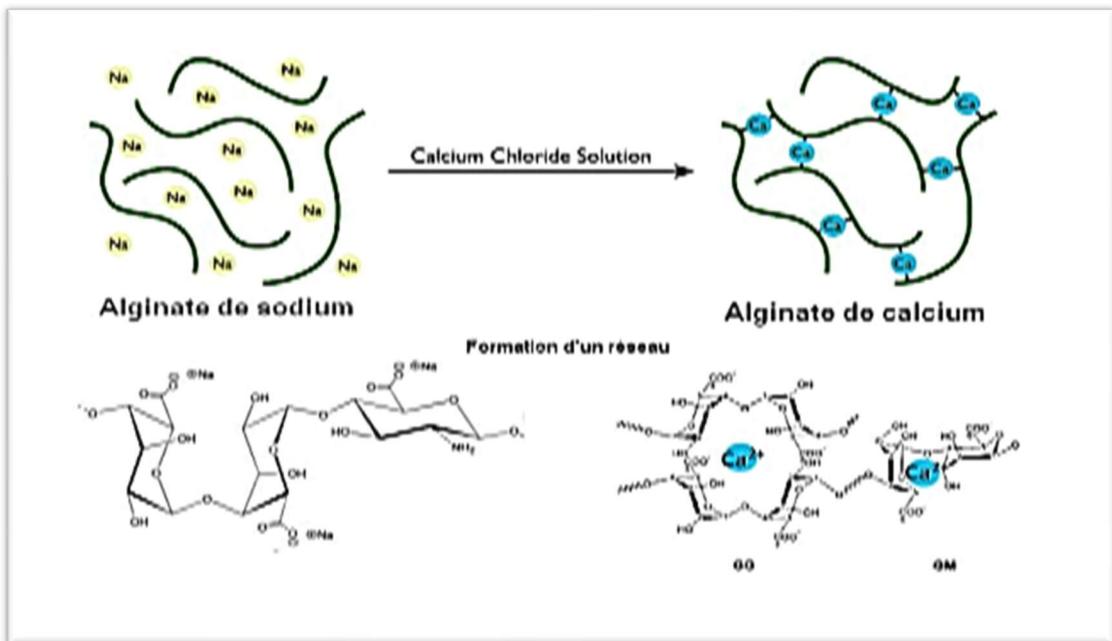


Figure 1.6 : Mécanisme de gélification de l'alginate de sodium "egg-box" [26].

C.2. Pectine :

C.2.1. Définition :

La pectine est un polysaccharide qui a été découvert pour la première fois dans le jus de pomme par Vauquelin en 1790. Son nom provient du mot grec "pektikos" qui signifie se congeler ou se solidifier. Présente dans tous les végétaux et localisée au niveau de la paroi cellulaire.

Sa biodégradabilité, sa biocompatibilité et sa non-toxicité, associées à ses propriétés physiques intéressantes, en font un choix attractif. Les industries exigent un minimum de 65% d'acide galacturoniques dans la pectine. Actuellement, le marc de pomme et le zeste d'agrumes sont les principales sources commercialement acceptables.

Les pectines peuvent être modifiées par méthylation de leurs fonctions acides carboxyliques. Le degré de méthylation (DM) correspondant à la proportion des fonctions acides méthylées. Deux types de pectines sont alors identifiés, les « pectines hautement méthylées » (HM), correspondant à plus de 50% de méthylation des fonctions acides, et les « pectines faiblement méthylées » (LM), correspondant à moins de 50% de méthylation des fonctions acides. Le DM de la pectine dépend de son origine végétale, du type de tissu et de sa maturité. Celui-ci a un rôle important dans la structure de la plante et dans les propriétés physiques de la pectine [28].

C.2.2. Structure chimique :

La structure chimique de la pectine la plus connue est principalement celle des parois primaires, car la pectine des parois secondaires doit être extraite par des méthodes chimiques ou enzymatiques qui changent leur structure [29].

Les pectines sont principalement un polymère d'acide D-galacturonique (homopolymère d'unités d'acide D-galactopyranosyluroniques [1->4] O-C-D-galacturoniques avec des degrés de groupes carboxyles méthylestérifiés variables) et de rhamnogalacturonane (hétéropolymère d'unités disaccharidiques répétées de [1 → 2] α-L-rhamnosyl-[1-L] α-D-galactosyluroniques), ce qui en fait un OC-D-galacturonane. La molécule est formée par des liaisons glycosidiques L-1,4 entre les cycles pyranose des unités d'acide D-galacturonique. Étant donné que les deux groupes hydroxyles de l'acide D-galacturonique aux atomes de carbone 1 et 4 sont en position axiale, le polymère formé est un polysaccharide 1,4 [30]. La structure chimique de la pectine est représentée par la figure 1.7.

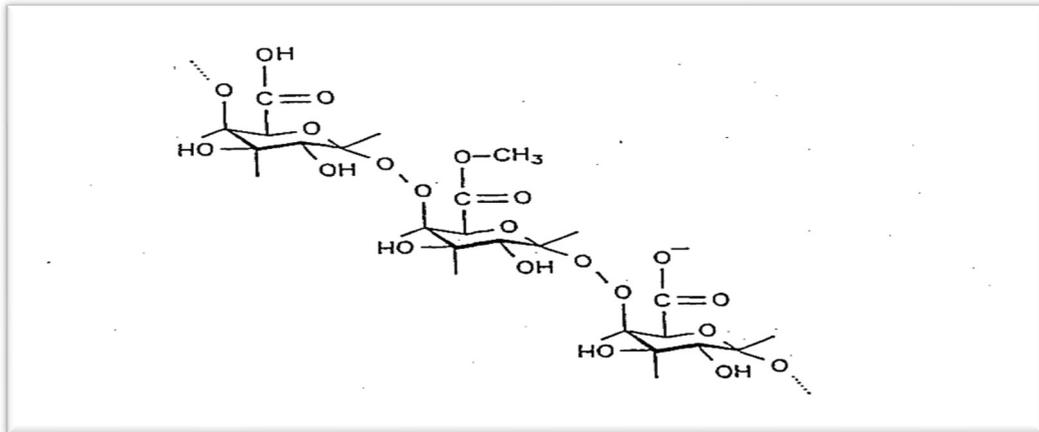


Figure 1.7 : Structure chimique de la pectine [30].

C.2.3. Propriétés physicochimiques :

- **Solubilité :**

La solubilité de la pectine dans l'eau est influencée par plusieurs facteurs, notamment son degré de polymérisation, son nombre et à sa distribution des groupes méthoxyles. En général, la solubilité augmente avec la diminution du poids moléculaire et l'augmentation des groupes carboxyle estérifiés. Des études ont montré que l'acide pectique avec un degré d'estérification (DE) < 10 % à une faible hydrosolubilité.

De plus, le pH, la température et la nature du sucre neutre présent affectent la solubilité. La pectine en poudre sèche dans l'eau a tendance à s'hydrater très rapidement, ce qui induit la formation de grumeaux. La solubilisation de ces agrégats reste très lente. Une augmentation du brassage et/ou de la température peut résoudre ce problème. D'ailleurs, la présence de groupes chargés augmente la solubilité de la pectine en raison des répulsions électrostatiques entre les anions carboxylates empêchant l'agrégation des chaînes polymères [31].

- **Viscosité :**

La viscosité des pectines est relativement faible comparée à celle de la plupart des autres gommages comme la gomme xanthane, la gomme de guar, etc.

La viscosité et d'autres propriétés gélifiantes d'une solution de pectine dépendent de sa concentration, de sa taille moléculaire et de sa conformation. Les facteurs qui influencent la conformation de la pectine et les interactions intra- et intermoléculaires entre les chaînes

de biopolymères, comme le DE, le pH, la force ionique, la température, etc, joueront un rôle important dans le comportement rhéologique des pectines en solution.

En général, plus la concentration de la pectine, le DE et le poids moléculaire augmentent, plus la viscosité croît, tenant compte que l'ensemble des autres facteurs restent inchangés [32].

- **Stabilité :**

Les pectines sont instables dans des milieux aqueux. Le pH et la température influencent fortement la réactivité chimique des molécules de pectine, ce qui peut entraîner des modifications.

Dans des conditions acides, les liaisons glycosidiques et les liaisons ester méthyles peuvent subir une hydrolyse à différents degrés. Lors du traitement acide à température réduite, le taux d'hydrolyse des liaisons glycosidiques est beaucoup plus lent que le taux de désestérification ; par conséquent, les préparations de pectines à faible méthoxyle peuvent être obtenues par traitement acide sans dégradation extensive de la chaîne principale ni diminution du poids moléculaire de la pectine. Une augmentation de la température augmente le taux de la réaction de β -élimination plus que celui de la désestérification [32].

- **Gélification :**

La gélification de la pectine est un processus dans lequel la pectine forme un gel en présence de cations multivalents, tels que Ca^{2+} . Ce processus repose sur la capacité des groupes carboxylate de la pectine à interagir avec ces cations, induisant la formation de la structure dite "egg-box" [33].

Le poids moléculaire de la pectine, le degré d'estérification et les motifs d'estérification le long des chaînes de polysaccharides déterminent si la gélification peut se produire ou non, et affectent en profondeur les propriétés des gels. D'autres paramètres, tels que la température, le pH, la présence de Co solutés ou de cations, doivent également être considérés pour la fabrication de gels de pectine [34]. Le mécanisme de gélification de la pectine " egg-box est illustré sur la figure 1.8.

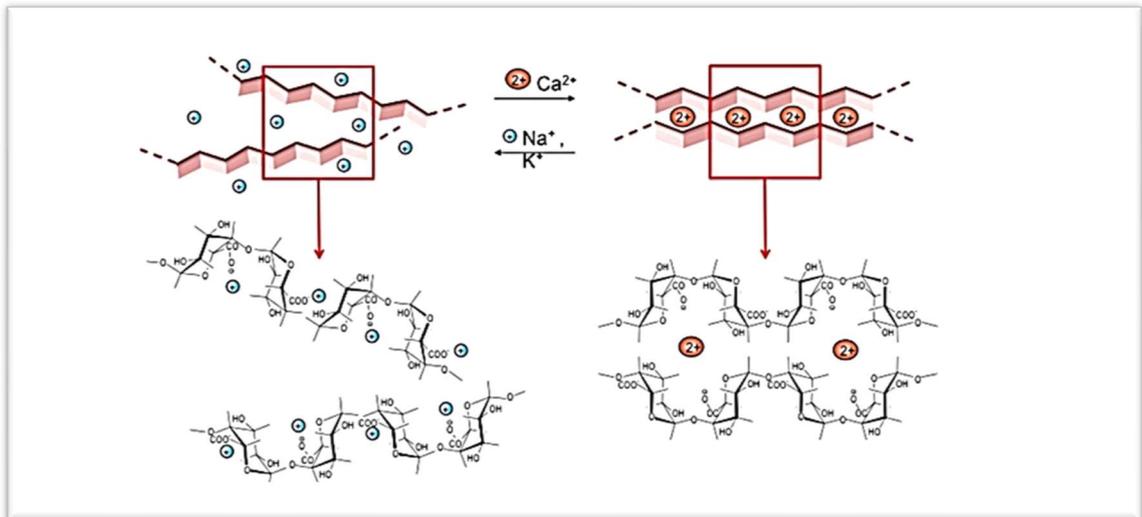


Figure 1.8 : Mécanisme de gélification de la pectine " egg-box " [34].

1.3. Notions de base sur la metformine :

La metformine (diméthylbiguanide) est un antidiabétique oral de la classe des biguanides qui ont été développés dans les années 1920 à partir de la galéine (isoamylène guanidine), un dérivé de la guanidine isolé des fleurs et des graines de *Galega officinalis* (« lilas français » ou « rue-des-chèvres »), une plante médicinale utilisée depuis des siècles pour ses propriétés thérapeutiques contre le diabète sucré.

La metformine est une molécule hydrophile caractérisée par une charge nette positive, un pKa qui varie entre 11,5 et 12,4 au pH physiologique, ce qui limite sa diffusion passive à travers les membranes cellulaires et nécessite la présence de transporteurs spécifiques pour son entrée ou sortie des cellules [35].

Au cours du traitement, plusieurs symptômes gastro-intestinaux concomitants, tels que l'inconfort abdominal, les nausées et les diarrhées, peuvent survenir. Afin de minimiser ses complications, la metformine peut être administrée dans une forme à libération prolongée microencapsulée. Cela aide également à diminuer le nombre de prises quotidiennes et à améliorer la qualité de vie des patients [36].

1.3.1. Propriétés pharmacologiques :

Jusqu'à présent, le mécanisme d'action précis de la metformine n'est pas encore entièrement défini. Mais, il est établi qu'elle est principalement extra-pancréatique, c'est-à-dire qu'elle n'agit pas directement sur la sécrétion d'insuline par le pancréas. La metformine exerce de multiples effets (effets pléiotropes) sur l'organisme, contribuant à la bonne gestion du diabète de type 2, comme suit :

- Réduction de la gluconéogenèse dans le foie et les reins.
- Diminution de l'absorption du glucose par le tractus gastro-intestinal.
- Réduction de la résistance à l'insuline.
- Augmentation de l'absorption du glucose par les muscles et les tissus adipeux.
- Réduction de la glycémie à jeun et postprandiale.
- Stabilisation ou réduction du poids corporel.
- Diminution du LDL (lipoprotéines de basse densité) et l'augmentation du HDL (lipoprotéines de haute densité) [37].

La figure ci-dessous montre les effets pléiotropes de la metformine :

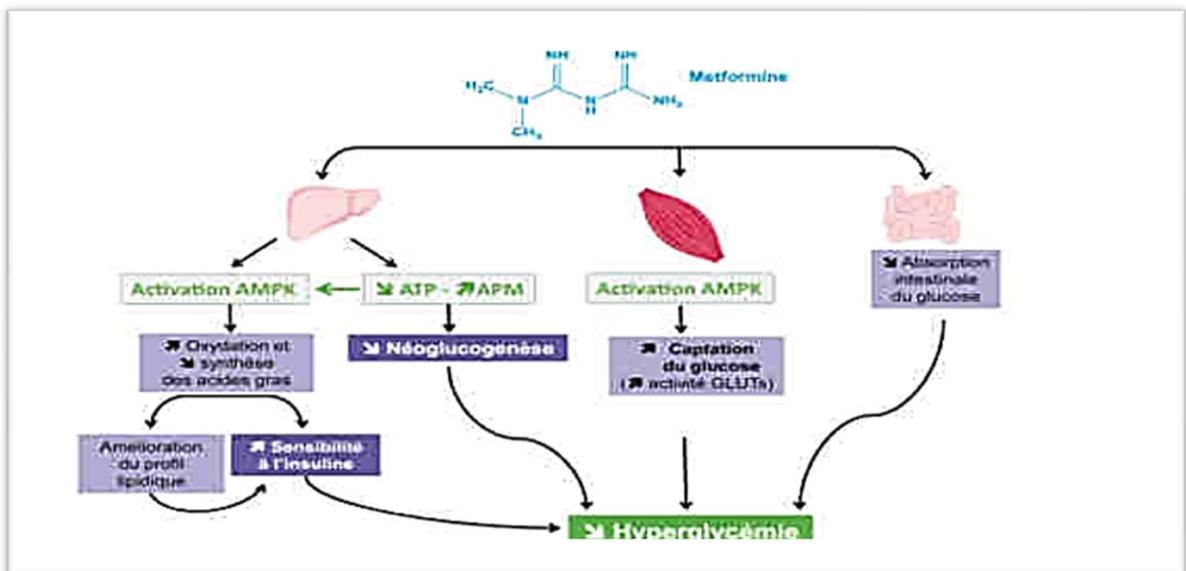


Figure 1.9 : Représentation des effets pléiotropes de la metformine [37].

1.3.2. Propriétés pharmacocinétiques :

La metformine présente les propriétés pharmacocinétiques suivantes :

- Une pharmacocinétique dite de type Flip-Flop : absorption digestive correcte après administration orale.
- Une biodisponibilité limitée d'environ 50-60 %.
- Une demi-vie ($t_{1/2}$) courte de période de 2-4h : concentration plasmatique à l'état stable chez les patients est d'environ 4 à 15 μM (0,5 à 2,0 $\mu\text{g/ml}$).
- Une élimination rénale sous forme inchangée.
- Un effet maximal obtenu après une semaine : accumulation intracellulaire à l'intérieur des cibles, notamment les cellules musculaires et hépatiques. Cette accumulation permet une mise en route de la signalisation cellulaire à long terme, favorisant ainsi les effets bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline et la régulation glycémique [37].

1.4. Les formes à libération prolongée :

1.4.1. Définition :

La libération prolongée, appelée aussi libération progressive, consiste à libérer d'abord une dose initiale du principe actif, puis la libération est plus ou moins étendue. La concentration plasmatique est maintenue beaucoup plus longtemps par rapport aux formes conventionnelles [38]. Les différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif sont représentés sur la figure 1.10.

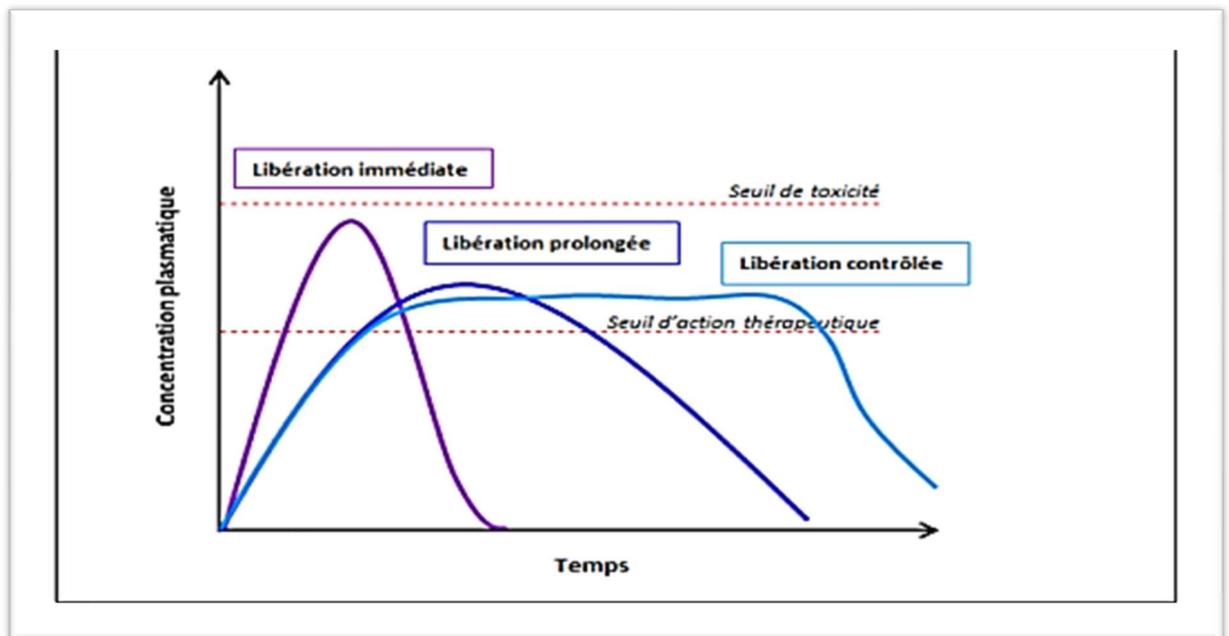


Figure 1.10 : Présentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif [38].

Pour les formes à libération prolongée, l'objectif est d'obtenir un taux de principe actif le plus constant possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre d'administrations. Il faut s'efforcer de maintenir la concentration au lieu d'action le plus longtemps possible entre le seuil d'activité et le seuil de toxicité. Pour y parvenir, soit par des moyens physiologiques en cherchant à réduire l'élimination, ce qui est rarement réalisable et n'est pas sans danger, soit par des moyens chimiques en recherchant à réaliser un dérivé moins soluble du principe actif à administré, soit enfin par des moyens galéniques [39].

1.4.2. Avantages et inconvénients :

A. Avantages :

Les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages, comme :

- La réduction du nombre de prises journalières, en améliorant le confort du patient.
- La maintenance d'un taux sanguin constant et efficace du médicament à demi-vie courte en administrant un traitement continu, afin de garantir une libération du principe actif même pendant la nuit.
- La diminution des effets secondaires indésirables causés par les pics brusques de la concentration du médicament dans le sang après son administration [40].

B. Inconvénients :

Elles comportent certains inconvénients, tels que :

- Le risque de surdosage en fonction de la vitesse d'élimination.
- La difficulté de gérer rapidement les accidents d'intolérance ou d'intoxication.
- Le manque de reproductibilité en fonction de la vidange gastrique souligne l'importance du moment de la prise du médicament.
- Une efficacité limitée, en cas d'une mauvaise absorption du principe actif, au niveau du site d'administration ou de libération, ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré [40].

1.4.3. Conception d'un système à libération prolongée :

Un système à libération prolongée se compose d'un principe actif et du matériau qui le supporte. De ce fait, la réussite de la conception d'un système à libération prolongée repose sur la sélection du principe actif et du polymère, en tenant compte de différentes propriétés telles que, la voie d'administration choisie, la dose administrée, l'effet thérapeutique visé, ainsi que les propriétés physico-chimiques, la cinétique d'élimination, la biodisponibilité et la pharmacodynamie de la substance active [41].

1.4.4. Propriétés physico-chimiques affectant la formulation d'un médicament à libération prolongée par voie orale :

A. Solubilité dans les milieux aqueux :

En général, les médicaments sont classés comme des acides ou des bases faibles, et cette classification affecte leur comportement dans le corps.

Les médicaments ayant une faible solubilité dans l'eau posent des défis pour leur incorporation dans un mécanisme de libération prolongée, car ils se dissolvent lentement, ce qui peut rendre leur absorption moins efficace. En revanche, les médicaments hautement solubles se dissolvent rapidement dans l'eau ou dans les fluides gastro-intestinaux et tend à libérer leur forme posologique rapidement, ce qui entraîne une absorption rapide, conduisant à une augmentation brusque de la concentration du médicament dans le sang par rapport à un médicament moins soluble. Il est souvent difficile de ralentir la libération de ces médicaments, surtout à fortes doses.

La solubilité des médicaments peut varier également en fonction du pH, particulièrement dans la plage de pH physiologique, ce qui peut poser un autre problème pour la formulation à libération prolongée en raison de la variation du pH dans tout le tractus gastro-intestinal et de la variation du taux de dissolution [42].

B. Stabilité :

Les médicaments subissent à la fois une hydrolyse acide/base et une dégradation enzymatique lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

Lorsque le médicament est sous forme solide, la dégradation se produira à un taux réduit ; ce qui peut être bénéfique pour certains médicaments qui sont sensibles à l'environnement acide de l'estomac. Cependant, si le médicament est administré sous forme posologique à libération prolongée et qu'il est instable dans l'intestin grêle, il peut présenter une biodisponibilité réduite. Cela se produit en raison du fait qu'une plus grande quantité de médicament est délivrée dans l'intestin grêle et est soumise à une dégradation plus importante [42].

C. pKa du médicament et ionisation au pH physiologique :

Les médicaments existants principalement sous forme ionisée sont inadéquats pour les systèmes de délivrance de médicaments à libération prolongée par voie orale. La perméabilité des médicaments ionisés est négligeable, car leur taux d'absorption est de 3 à 4 fois inférieur à celui des médicaments non ionisés.

La plage de pKa pour les médicaments acides dont l'ionisation est sensible au pH est d'environ 3,0 à 7,5, et celle pour les médicaments basiques se situe entre 7,0 et 11,0, ce qui est idéal pour une absorption optimale. Le médicament doit être non ionisé sur le site à un degré de 0,1-5,0 %, pour garantir une absorption efficace [43].

D. Coefficient de partition (P(o/w)) :

Le coefficient de partition est défini comme la fraction du médicament dans une phase huileuse par rapport à celle d'une phase aqueuse adjacente. Le coefficient de partition et la taille moléculaire influencent non seulement la perméation d'un médicament à travers les membranes biologiques, mais également la diffusion ou à travers une membrane ou une matrice contrôlant le taux libéré [44].

E. Interaction avec les protéines plasmatiques :

L'interaction entre les médicaments et les protéines plasmatiques influence leur durée d'action. Ainsi, les protéines sanguines sont principalement recyclées et non éliminées, et la liaison du médicament aux protéines peut servir de dépôt pour le médicament, produisant un profil de libération prolongé, surtout si un degré élevé de liaison du médicament se produit [44].

1.4.5. Mécanisme de libération prolongée de PA par diffusion :

Le mécanisme de libération prolongée par diffusion est le plus utilisé pour la délivrance de médicaments à action prolongée. Il est caractérisé par le taux de libération d'un principe actif à travers une barrière membranaire, qui est généralement constituée d'un polymère insoluble. Est assurée par un gradient de concentration [16,45].

Un profil de libération d'ordre zéro, caractérisé par une libération uniforme et constante du principe actif, est l'objectif visé pour les systèmes d'administration à libération

prolongée. Cependant, la réalisation de ce profil de libération est souvent limitée par les changements dynamiques qui se produisent au sein de la matrice d'enrobage. L'érosion, le gonflement, et la formation de canaux, tous induits par la dissolution du principe actif, modifient les conditions de diffusion au fil du temps [42,46]. La cinétique de libération d'ordre 0 après administration orale d'une forme à libération prolongée est donnée sur la figure ci-dessous.

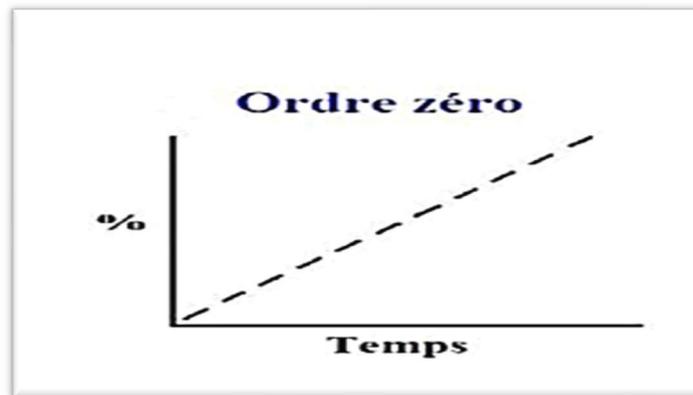


Figure 1.11 : Cinétique de libération prolongée d'ordre (0) [47].

Deux types de systèmes de diffusion sont classifiés [16] :

- Système réservoir.
- Système matricielle.

A. Système réservoir :

Ce système consiste en un noyau contenant le principe actif, enveloppé d'une membrane polymère qui régule la vitesse à laquelle le principe actif est libéré vers l'environnement biologique.

Les systèmes réservoirs présentent des inconvénients potentiels liés à leur biodégradabilité. En effet, si la membrane polymère se déchire, cela pourrait être dangereux. La gravité des risques dépend du type de médicament utilisé [48].

B. Système matricielle :

Dans le système matriciel, (également appelé monolithique), le principe actif est uniformément dispersé à l'intérieur du matériau de la matrice. La diffusion du principe actif à travers le matériau de la matrice polymère permet une libération soutenue par le système

d'administration [49]. La figure 1.12 représente la diffusion d'un principe actif à travers un système réservoir et matricielle.

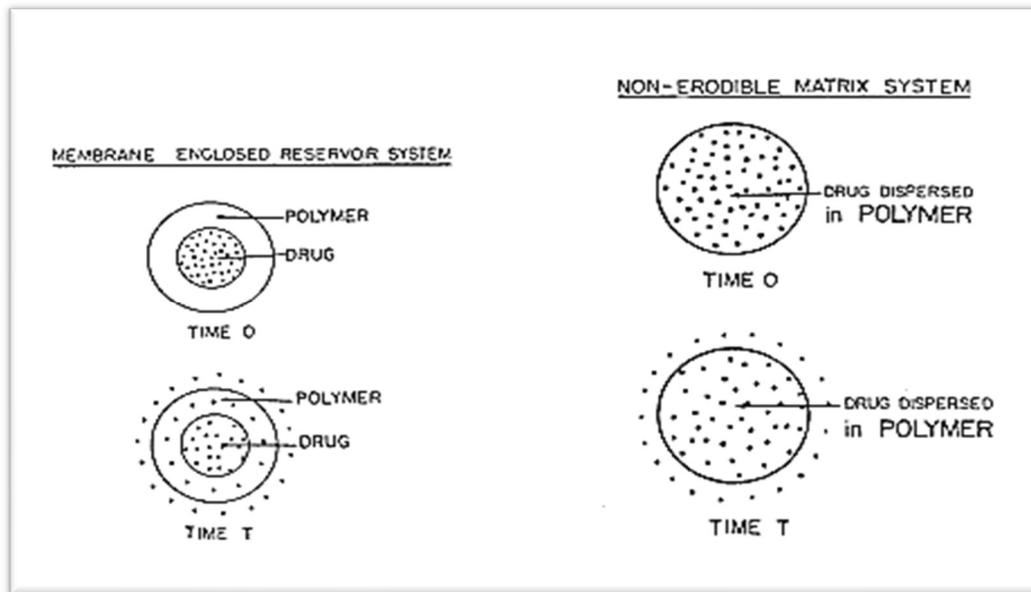


Figure 1.12 : Diffusion d'un principe actif à travers un système réservoir et un matriciel [49].

- **Matrice hydrophile :**

Une matrice hydrophile est une dispersion homogène des molécules du principe actif à l'intérieur d'un squelette polymère hydrophile.

En contact avec l'eau, les matrices hydrophiles, en raison de la « gélification » rapide des polymères qui les composent, deviennent hydratées. Cette hydratation, due à l'augmentation de la taille des molécules polymères en conséquence de l'entrée du solvant (un relâchement des chaînes polymères : une diminution de la température de transition vitreuse (T_g) à 37 °C), conduit à la formation d'une zone dans laquelle le polymère passe de l'état cristallin à un état « élastique » connu sous le nom de couche de gel. Plusieurs phénomènes de transport se produisent à travers cette couche de gel : l'entrée du milieu aqueux et la sortie de la substance active à l'extérieur du système, et des phénomènes d'érosion matricielle [51]. Le schéma ci-dessous démontre une matrice hydrophile après l'entrée du milieu de dissolution.

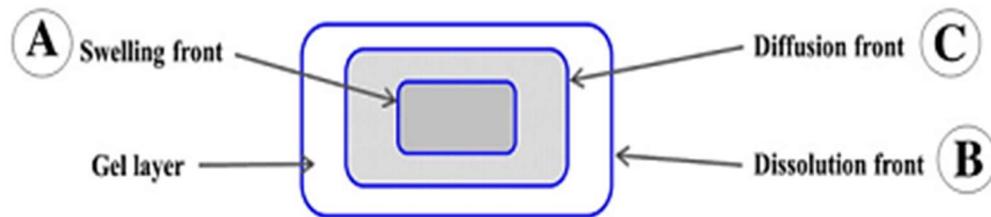


Figure 1.13 : Schéma d'une matrice hydrophile après l'entrée du milieu de dissolution [50].

Les matrices hydrophiles sont largement utilisées dans la formulation de formes orales à libération prolongée. Différents polymères hydrophiles et gonflants sont employés lors de la création de ces systèmes, notamment hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC, hypromellose), particulièrement, les qualités « grades » de viscosité élevée. L'HPMC présente une bonne capacité de gonflement en contact avec un milieu aqueux et une faible toxicité, en plus il est facile à manipuler [51].

- **Matrice lipophile :**

La matrice lipophile est souvent constituée de cire, utilisée pour des substances hautement solubles. Le contrôle de libération des agents actifs se fait par érosion. Cependant, ce type de matière était fréquemment critiqué à cause de la non stabilité des taux de libération, les interactions matrice-agents actifs et la longueur du procès de formulation et de fabrication [52].

- **Matrice inerte :**

La matrice inerte, également appelée matrice insoluble, formée par des particules polymériques inertes non toxiques, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal. Elle est théoriquement indéformable [53].

Pour la libération prolongée, les systèmes internes de pores et de canaux du système matriciel sont élémentaires. Durant la libération de la substance active, le milieu de dissolution pénètre dans la matrice ; la substance active dissoute traverse les pores initiaux et les pores ultérieurs qui apparaissent après la libération du PA ou des excipients hydrosolubles [54].

1.5. Synthèse des travaux réalisés dans le domaine :

Cette partie présente les avancées récentes réalisées au cours des 20 dernières années, en ce qui concerne la libération prolongée du chlorhydrate de metformine à partir des microparticules. Ainsi que diverses techniques, essais et contrôles effectués pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ces formulations.

✚ **P k choudhury & all en 2005**, ont préparé des billes gélifiées de metformine, en utilisant la méthode de la gélification par émulsification. La méthode consiste à mélanger la phase huileuse et la phase aqueuse qui contient le polymère qui est l'alginate de sodium, puis les extruder dans une solution de chlorure de calcium qui permet l'obtention des billes. L'étude a examiné l'impact du type et du pourcentage d'huile sur la morphologie et les caractéristiques de libération des billes. La méthode a permis de concevoir des billes ayant un diamètre moyen augmentant avec la quantité d'huile, ainsi que la taille des pores était influencée par la concentration de l'huile [55].

✚ **L IU Hong-fei1 & all en 2006**, ont préparé des microsphères à libération prolongée de metformine, en utilisant des complexes résines échangeuses comme matériaux du cœur, suivis d'un revêtement en éthylcellulose (EC) par la technique de diffusion de solvant en émulsion. L'objectif été d'étudier l'influence de différents facteurs sur les complexes de résine médicamenteuse microencapsulés. Des expériences orthogonales ont permis d'optimiser la composition du revêtement, aboutissant à une formulation finale où le ratio de EC (20 cp) à EC (45 cp) était de 50:50 ; le plastifiant représentait 20 % des matériaux de revêtement, et le ratio de complexes résine-metformine aux matériaux de revêtement était de 5:1 [56].

✚ **Ashutosh Nayak & all en 2011**, ont développé des billes flottantes de metformine, en combinant la solution médicamenteuse avec une solution d'alginate et du carbonate de calcium, puis en les gélifiant dans une solution de chlorure de calcium. Suite au durcissement, elles ont été lavées, séchées, et des billes non flottantes ont été construites sans l'agent générant du gaz. Les billes ont été évaluées sur divers critères, notamment la taille des particules, l'efficacité d'encapsulation, la capacité de flottabilité in vitro, et des études de stabilité ont été effectuées à 25 et 40 °C jusqu'à 45 jours, ainsi qu'une évaluation in vivo par une réponse hypoglycémique chez des rats albinos normaux et diabétiques. Les résultats ont montré que les billes, de forme sphérique et de taille moyenne entre 861,34 et 991,75 µm,

avaient un pourcentage d'encapsulation de 77,61 à 82,48 %. Leur flottabilité était favorable, et toutes les formulations suivaient un mécanisme de libération non Fickien. Les études in vivo ont révélé que les billes chargées de metformine avaient un effet hypoglycémiant significativement plus important et prolongé par rapport aux billes non flottantes [57].

✚ **Akash Yadav & Dinesh Kumar Jain en août 2012**, ont formulé des microballons gastro-rétentifs à libération prolongée de metformine par la méthode d'évaporation de solvant et de diffusion. Les microballons ont été élaborés en mélangeant la metformine avec l'HPMC et l'EC dans diverses proportions, puis en dissolvant le tout dans un mélange de solvant qui a été évaporé à différentes températures. Les microballons formés ont été filtrés, lavés et séchés. Les microballons ont été caractérisés pour la taille des particules, la morphologie de surface, l'efficacité d'incorporation, le comportement flottant et la libération in vitro du médicament. Les résultats ont montré que la taille moyenne des particules variait de 34,2 à 95,7 μm , avec des efficacités d'incorporation dépassant 83,8 % pour les formulations optimisées. Les formulations ont également présenté une flottabilité maximale de 81,4 % pendant plus de 12 heures. Ainsi que, la cinétique de libération a révélé que la diffusion était le mécanisme prédominant de libération du médicament [58].

✚ **B.V. Ramana & all en 2013**, ont comparé l'efficacité et la sécurité de deux agents hypoglycémiants qui sont la glimépiride (à libération immédiate comme dispersion solide) et de la metformine (à libération prolongée comme microcapsule mucoadhésive), par la formulation des capsules qui combinent les deux agents. Cette capsule peut contenir plus de 500 mg de metformine et est destinée à une administration orale quotidienne. Les résultats ont montré que les dispersions solides de glimépiride ont un taux de dissolution élevé et une biodisponibilité améliorée. Les microcapsules de metformine, formulées avec HPMC et de l'alginate de sodium, présentent une action mucoadhésive et prolongée [59].

✚ **D. Lohithasu & all en 2013**, ont formulé des billes de metformine, par la méthode de gélification ionotropique, en utilisant divers polymères. Les solutions de polymère ont été introduites dans une solution de chlorure de calcium (par extrusion), formant des billes qui ont été laissées à reposer, puis filtrées, lavées et séchées. Des lots répétitifs ont été exécutés pour assurer la reproductibilité des résultats. Les billes ont montré des rendements de 78 à 101,99 % et une efficacité d'encapsulation de 81,10 à 81,6 %. Les analyses de libération in vitro ont révélé que la libération du médicament suivait des modèles d'ordre zéro, de Higuchi

et de Korsmeyer-Peppas, le modèle de Korsmeyer-Peppas étant le plus significatif. Les billes combinées d'alginate de sodium et de CMC ont présenté le meilleur rendement et une capacité de chargement maximale. Les études sur l'indice de gonflement ont montré que les billes gonflaient davantage dans l'intestin, avec une libération rapide du médicament dans les deux premières heures, suivie d'une libération prolongée [60].

✚ **Zafar & all en 2014**, ont développé des billes d'alginate pour la délivrance flottante de la metformine par la technique de gélification par émulsification, en utilisant différentes concentrations d'alginate de sodium et en ajoutant de l'huile dans la solution. Après homogénéisation et extrusion dans une solution de chlorure de calcium, les billes ont été durcies, filtrées, lavées et séchées à 40 °C. La préparation de billes de ca-alginate enrobées d'huile avec de la pectine a suivi une méthode similaire, en maintenant des paramètres constants et en optimisant le temps de séchage jusqu'à obtenir un poids constant. Plusieurs paramètres étaient optimisés comme : le rapport de polymère, le temps de durcissement sur la teneur en médicament, le temps de flottement, la morphologie, le gonflement des billes et la cinétique de libération. Les résultats montrent que les billes obtenues sont dures, sphériques et possèdent une surface poreuse, avec une efficacité d'encapsulation supérieure à 90 %. Elles présentent une bonne capacité de flottement et un comportement de libération contrôlée. La méthode de préparation est simple et reproductible, offrant un bon rendement [61].

✚ **Ahmed N & Mohammed M. Mehanna en 2015**, ont préparé des microbilles par gélification ionotropique induite par cation à partir d'une solution de GG (1-3 % p/v) dans de l'eau déionisée à 90 °C. Après ajout de la metformine, la solution homogène a été extrudée goutte à goutte dans une solution de CaCl₂ (4 %). Les microbilles se sont formées immédiatement et ont atteint un durcissement complet en 5 minutes. Elles ont été ensuite séparées par filtration, lavées à l'eau bidistillée et séchées à l'air pendant 24 heures. Ces microbilles ont été caractérisées par leur rendement, efficacité d'encapsulation, taille et morphologie, ainsi que par leurs comportements de gonflement et de libération in vitro. Une étude de biodisponibilité relative a comparé ces microbilles avec des comprimés à libération immédiate et prolongée, utilisant une méthode HPTLC pour analyser la metformine dans l'urine. Les résultats ont montré des microbilles sphériques avec une bonne efficacité d'encapsulation et une libération prolongée de la metformine jusqu'à 8 heures [62].

- ✚ **Behzad Mokhtare & all en 2016**, ont préparé des billes d'alginate (AL) et d'alginate-chitosane (AL-CS) chargées de metformine par gélification ionotropique, en gouttant une solution d'alginate de sodium contenant le médicament dans des solutions de chlorure de calcium. Les billes formées ont été lyophilisées après filtration, et à évaluer leurs caractéristiques in vitro et in vivo. Les billes obtenues présentent des tailles moyennes de 1714 à 1850 μm et des taux d'encapsulation de 33,58 % pour AL et 24,11 % pour AL-CS. Elles assurent une libération soutenue de 93 à 96 % du médicament en 8 jours [63].
- ✚ **BIPLAB KUMAR CHAKRA & all en 2018**, ont préparé et caractérisé des microsphères à libération prolongée de metformine, élaborées par la technique d'évaporation de solvant en émulsion W1/O/W2, utilisant comme matrices de construction la gomme de guar et l'alginate de sodium, avec un revêtement en cellulose éthylique. Les résultats des études MEB ont montré des particules sphériques lisses, tandis que la FTIR a confirmé l'absence d'interaction entre les ingrédients de la formulation. Les analyses DRX ont révélé des formes polymorphes dans la formulation finale. L'efficacité d'encapsulation du médicament a varié entre 30 et 66,78 %, et la formulation optimisée a libéré 71,5 % de la metformine sur 12 heures, suivant une cinétique de libération d'ordre zéro. L'augmentation de la concentration de gomme dans la phase W1 a permis d'augmenter l'efficacité de piégeage du médicament et de prolonger son action [64].
- ✚ **M. Swetha & all en 2018**, ont préparé des microsphères à partir de mucus d'okra et d'alginate de sodium, par gélification ionotropique en mélangeant la metformine et le polymère dans une solution d'alginate de sodium, puis en formant des gouttelettes dans une solution de chlorure de calcium. Après filtration, les microsphères ont été séchées à 40 °C pendant 6 heures et stockées dans un conteneur hermétique. Les sphères obtenues ont été évaluées pour des propriétés micrométriques telles que la densité apparente, l'indice de compressibilité, et l'angle de repos, et ont été caractérisées par MEB, l'indice de gonflement, le rendement en pourcentage et l'encapsulation du médicament [65].
- ✚ **Ediana Paula Rebitski & all en 2020**, ont développé des systèmes bionanocomposites pour la libération contrôlée de metformine. Les systèmes sont basés sur l'incorporation de complexes d'intercalation de metformine et d'argile dans des matrices de biopolymères (chitosane ou pectine), avec des revêtements supplémentaires pour garantir la stabilité dans l'estomac et des propriétés mucoadhésives. Deux configurations noyau-revêtement ont été

testées : une avec une encapsulation dans le chitosane et un revêtement en pectine, et une autre avec des billes de pectine, recouvertes de chitosane et d'une seconde couche en pectine. Ce dernier système a réussi à encapsuler environ 90 % de metformine. Les tests in vitro ont révélé une efficacité supérieure de ces bionanocomposites par rapport aux formulations sans revêtement [66].

✚ **S. E. Cahyaningrum & all en 2020**, ont examiné l'encapsulation de la metformine dans une solution d'alginate à 2 % avec des rapports de composition variant de 1:1 à 2:1, puis gouttée dans une solution de chlorure de calcium. Les billes de metformine encapsulées ont ensuite été enrobées de chitine à différentes concentrations de 0,1 à 0,5 % et immergées pendant 10 à 30 minutes avant d'être filtrées et séchées à température ambiante. L'efficacité de l'encapsulation a été évaluée par l'analyse de la morphologie de surface, des groupes fonctionnels et du pourcentage d'efficacité d'encapsulation. Les résultats ont montré que la surface de la metformine encapsulée était légèrement rugueuse, avec une efficacité d'encapsulation variant de 7,06 à 30,32 %. L'encapsulation était influencée par la composition alginate : metformine, la concentration de chitosane et le temps d'immersion, avec une efficacité maximale constatée après 20 minutes de trempage, à un ratio de 1:1,5 d'alginate à metformine et une concentration de chitosane de 0,3 % (b/v). L'ajout de surfactant a conduit à une encapsulation plus poreuse [67].

✚ **M. Mady Fatma & all en 2021**, ont préparé des microsphères mucoadhésives de metformine, par gélification ionotropique en combinant l'alginate de sodium avec des copolymères naturels comme la gomme d'okra (OKG), la gomme de gellan (GLG), l'. Les microsphères formées ont été durcies pendant 30 min, rincées, séchées à l'air et stockées jusqu'à utilisation. Les microsphères ALG-OKG se sont révélées les plus performantes, avec une efficacité d'encapsulation de 90 % et un profil de libération prolongé sur 10 heures, ainsi qu'une meilleure adhésion à la muqueuse intestinale de chèvre par rapport aux autres formulations. Les microsphères étaient de forme sphérique et présentaient des surfaces variées selon la formulation. La libération de la metformine des microsphères ALG-OKG a été déterminée par des mécanismes de diffusion et de relaxation des polymères [68].

✚ **M. Meligi Noha & all en 2021**, ont développé une plateforme de micro encapsulation double pour améliorer la biodisponibilité de la metformine. Cette plateforme utilise de la sporopollénine de *Lycopodium clavatum* (LCS) et des pollens de palmier dattier brut (DPP) pour encapsuler la metformine via des techniques de vide et de gonflement induit par hydratation. Les capacités de chargement et d'efficacité d'encapsulation des microcapsules étaient respectivement de 14,9 % et 29,8 % pour LCS, et de 15,2 % et 30,3 % pour DPP. La libération de metformine a été contrôlée par ré-encapsulation dans des microbilles d'alginate de calcium (ALG), entraînant une libération plus lente et dépendante du pH. Dans une étude in vivo, les billes LCS-ALG chargées de metformine ont montré une biodisponibilité relative 1,215 fois plus élevée par rapport à la metformine pure, avec un effet hypoglycémiant significatif et une amélioration des paramètres biochimiques et histopathologiques chez des rats diabétiques induits par la streptozotocine [69].

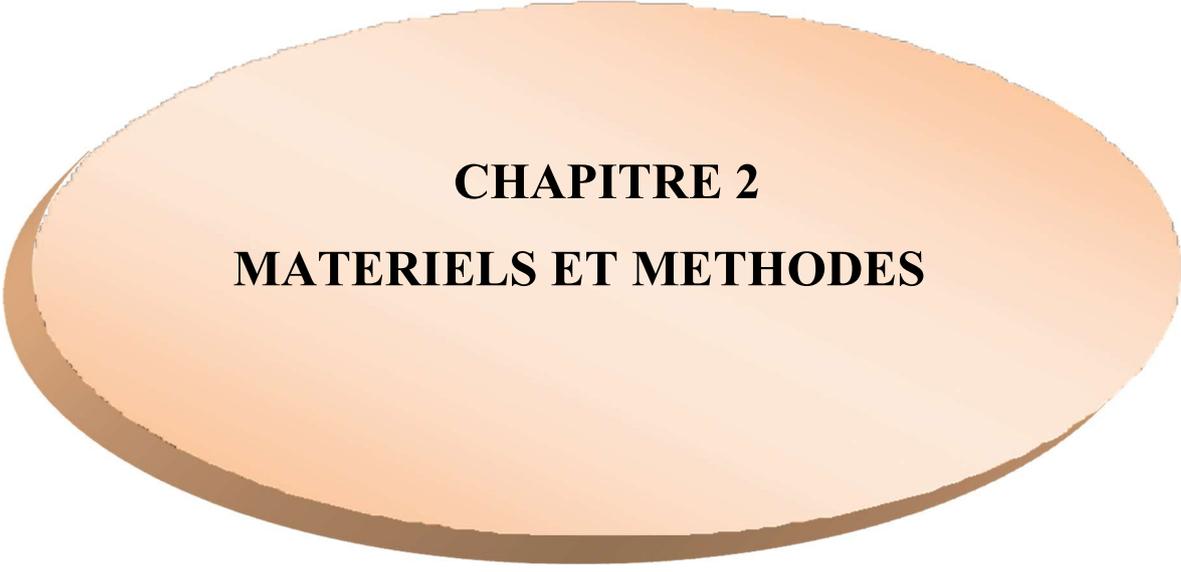
✚ **Sihem Bouriche & all en 2021**, ont évalué une formulation de microparticules de metformine à base d'acide poly lactique (PLA) chez des lapins, en réalisant une étude pharmacocinétique sur l'administration intraveineuse et orale de metformine, ainsi que sur l'administration de microparticules PLA. Les microparticules de PLA chargées de metformine présentaient une forme sphérique avec une haute efficacité d'encapsulation. Des interactions entre la metformine et le PLA ont été observées. L'étude pharmacocinétique a révélé des caractéristiques de libération prolongée, avec un retard dans le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (Tmax), une diminution de Cmax et de biodisponibilité, ainsi qu'une augmentation du temps de résidence moyen (MRT) et de la demi-vie par rapport à la solution de metformine pure [70].

✚ **Madiha Melha Yahoum & all en 2023**, ont formulé des microsphères de gomme xanthane pour l'encapsulation de la metformine via la gélification ionotropique. Les microparticules obtenues, avec des tailles variant de 110,96 µm à 208,27 µm, ont montré une efficacité d'encapsulation allant jusqu'à 93,11 % à une concentration de 1,25 % de biopolymère. L'étude de gonflement a révélé un taux de 29,8 % dans un milieu gastrique (pH 1,2) et de 360 % dans un milieu intestinal (pH 6,8). La libération du médicament a été complète dans le milieu intestinal, atteignant 90 % après 6 heures, tandis que seulement 32,50 % a été libéré dans le milieu gastrique. Les résultats de la spectroscopie FTIR ont montré l'absence d'interactions entre la metformine et la gomme xanthane, et des tests de viscosité ont conduit à restreindre la concentration de gomme xanthane entre 0,5 % et 1,25 % [71].

✚ **Sura Zuhair Mahmood & all en 2025**, ont formulé des billes flottantes de metformine, en mélangeant des solutions d'alginate avec la metformine et du carbonate de calcium, puis en les réticulant dans une solution de chlorure de calcium. Après durcissement et séchage, un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBPK) a été développé à l'aide du logiciel Gastroplus® afin de prédire les paramètres *in vivo* à partir d'études de libération *in vitro*. L'étude a examiné divers tests, tels que le rendement, l'efficacité d'encapsulation et la propriété flottante. Les billes ont montré différents profils de libération, avec les formulations F1-F5 observant une libération progressive, tandis que F6 a libéré plus rapidement. La formulation F7 a présenté une diminution graduelle de la quantité de metformine et une Cmax proche de celui d'un comprimé à libération prolongée de 500 mg [72].

Les recherches mettent en évidence la capacité des billes chargées de chlorhydrate de metformine à optimiser la libération contrôlée de ce médicament, tout en démontrant des caractéristiques de libération soutenue et des effets hypoglycémisants notables, avec des résultats motivants lors des tests réalisés sur les animaux. L'utilisation des polymères comme l'alginate, le chitosane, le mucus d'okra, etc, favorise une meilleure absorption du médicament et contribue à une meilleure observance du traitement par les patients.

Par ailleurs, les paramètres pharmacocinétiques indiquent une bioéquivalence avec les produits commercialisés, ce qui renforce l'idée que ces systèmes de délivrance pourraient constituer une option viable pour le traitement du diabète de type 2.



CHAPITRE 2
MATERIELS ET METHODES

Chapitre 2 : Matériels et méthodes

2.1. Introduction :

Ce chapitre est dédié à l'étude du procédé de fabrication des microcapsules à libération prolongée à base de biopolymères, afin de concevoir un système d'encapsulation capable d'assurer une libération progressive et contrôlée de la substance active (metformine) dans le temps. Il présente de manière structurée les matières premières utilisées (principe actif et excipients), les équipements de préparation et de contrôle mis en œuvre, ainsi que les différentes étapes de préparation des billes gélifiées. Les méthodes de caractérisation du principe actif et du produit fini sont également détaillées.

2.2. Matières premières de la formulation :

Les formulations réalisées reposent sur les matières premières suivantes :

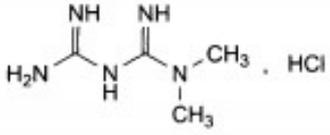
- **Le principe actif** : le chlorhydrate de metformine.
- **Les excipients** : l'alginate de sodium, la pectine et d'autres excipients.

2.2.1. Présentation du principe actif " chlorhydrate de metformine" :

La metformine est un médicament de la classe des biguanides. Elle agit en contrôlant le taux de glucose dans le sang, en abaissant les niveaux de glycémie basale (à jeun) et postprandiale (après le repas), grâce à ses propriétés anti-hyperglycémiantes [73].

Dans cette étude, le chlorhydrate de metformine a été fourni par le groupe pharmaceutique SAIDAL en Algérie. Ses principales caractéristiques physico-chimiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2.1 : Caractéristiques physico-chimiques de la metformine [74].

Nom chimique	Chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide
Formule chimique	C ₄ H ₁₂ ClN ₅
Structure chimique	
Poids moléculaire	165.6 g/mol
Aspect	Cristaux blancs ou sensiblement blancs
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol (96 %), pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
Point de fusion	222-226°C
pKa	11.5 - 12.4

La metformine se caractérise aussi par les propriétés pharmacocinétiques suivants :

Tableau 2.2 : Propriétés pharmacocinétiques de la metformine [75].

Biodisponibilité	40 à 60 % (orale).
Métabolisme	Ne subit pas de métabolisme hépatique.
Demi – vie d'élimination (excrétion)	Entre 2 et 4 heures après administration orale.

La figure ci-dessous montre l'aspect de la metformine utilisée comme principe actif :



Figure 2.1 : La metformine utilisée.

2.2.2. Présentation des excipients :

Les excipients choisis pour nos formulations sont :

A. Alginate de sodium :

L'alginate de sodium est principalement constitué du sel de sodium de l'acide alginique, qui est un mélange d'acides polyuroniques composés de résidus d'acide D-mannuronique et d'acide L-guluronique. L'alginate de sodium est utilisé dans une variété de formulations pharmaceutiques orales et topiques. Récemment, l'alginate de sodium a été utilisé pour la microencapsulation aqueuse de médicaments, contrairement aux techniques de microencapsulation plus classiques qui utilisent des systèmes à solvants organiques. Il est généralement considéré comme un matériau non toxique et non irritant, bien qu'une consommation orale excessive puisse être nuisible [76].

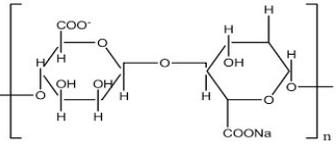
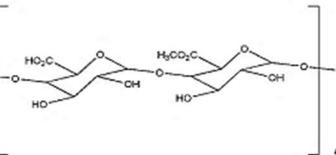
B. Pectine :

La pectine est un polysaccharide complexe composé principalement de résidus d'acide D-galacturonique estérifiés en chaîne α -(1-4). Les groupes acides le long de la chaîne sont en grande partie estérifiés par des groupes méthoxy dans le produit naturel. Les groupes hydroxyle peuvent également être acétylés. Les caractéristiques de gélification de la pectine peuvent être divisées en deux types : la gélification à haute méthoxylation qui se produit généralement à un pH inférieur à 3,5, et celle à faible méthoxylation qui se gélifie en présence d'ions calcium et ne dépend pas de la présence d'acide ou d'une teneur élevée en solides.

Expérimentalement, la pectine a été utilisée pour la libération prolongée orale de médicaments, notamment sous forme de gels, matrices biodégradables, patchs transdermiques, comprimés. Ainsi que des systèmes de microsphères polymériques mixtes pour une libération contrôlée de médicaments. Les pectines à faible méthylation ont montré un taux de libération plus sensible à la teneur en calcium de la formulation [76].

Les caractéristiques physico-chimiques des excipients sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 2.3 : Caractéristiques physico-chimiques des excipients utilisés [76].

Excipient	Structure chimique	Aspect	Solubilité	pH
Alginate de sodium		Poudre inodore et sans goût, de couleur blanche à brun jaunâtre pâle	Faiblement soluble dans l'eau formant une solution colloïdale visqueuse, pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%).	7,2 pour une solution aqueuse à 1 % p/v.
Pectine		Poudre grossière ou fine, blanc jaunâtre et inodore qui a un goût mucilagineux.	Soluble dans l'eau ; insoluble dans l'éthanol (95%) et d'autres solvants organiques.	6.0–7.2

Les réactifs utilisés sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 2.4 : Caractéristiques physico-chimiques des réactifs utilisés [76].

Réactif	Aspect	Formule brute	Masse molaire	Solubilité	pH	T° de fusion	T° d'ébullition
Eau	Liquide clair, incolore, inodore et sans goût.	H ₂ O	18,02 g/mol	Miscible avec la plupart des solvants polaires.	7 à 25°C	0°C	100°C
Chlorure de calcium	Poudre cristalline blanche ou incolore, sous forme de granules ou de masse cristalline, et est hygroscopique (déliquescence).	CaCl ₂	110,98 g/mol	Facilement soluble dans l'eau et l'éthanol (95%), insoluble dans l'éther diéthylique.	4,5 à 9,2 pour une solution aqueuse de 5% m/v.	772°C	>1600°C
Hydroxyde de sodium	Masse fondue blanche ou presque blanche, sous forme de petites pastilles ou autres formes dures et cassantes et montre une fracture cristalline. Ainsi qu'elle est très déliquescence et lorsqu'elle est exposé à l'air, elle absorbe rapidement le dioxyde de carbone et l'eau.	NaOH	40 g/mol	A 20°C, très soluble dans l'eau, soluble dans le glycérol, modérément soluble dans l'éthanol, et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'éther.	Entre 12 et 13 pour une solution aqueuse de 0,05% m/m, et 14 pour une solution aqueuse de 5% m/m.	318°C	
Acide chloridrique	Liquide clair, incolore, fumé solution de chlorure d'hydrogène, avec une odeur âcre.	HCl	36,4 g/mol	Miscible avec de l'eau, soluble dans l'éther diéthylique, l'éthanol (95 %) et du méthanol.	0,1 pour une solution aqueuse de 10% v/v.		110°C

2.3. Matériels et équipements utilisés :

Les équipements utilisés au cours de cette étude expérimentale ont été mis à disposition par le laboratoire de recherche de chimie physique des interfaces des matériaux appliqués à l'environnement. Ils comprennent :

- Equipements de préparation pour l'élaboration des formulations.
- Equipements de contrôle pour l'évaluation des performances des billes produites.

2.3.1. Equipements de préparation :

Les équipements de préparation utilisés sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 2.5 : Liste des équipements de préparation utilisés.

Appareillages	Marques	Spécifications	Utilisations
Balance électronique	KERN ALS 220-4N	De 0,01 mg à 220g Précision : $d = 0,0001g$ $e = 0,001g$	Pesée des matières premières.
Agitateur magnétique avec plaque chauffante	Stuart	Vitesse et température réglables	Agitation et chauffage de différentes préparations.
Pompe péristaltique	ISMATEC	De 1 à 100 ml/min	Transfert de la préparation pour la formulation des billes gélifiées.

- Ainsi que le petit matériel utilisé au cours des différentes manipulations comprenait notamment des béchers, éprouvettes, fioles jaugées, erlenmeyers, pipettes, barreaux magnétiques, boîtes de Petri, spatules, verres de montre.

2.3.2. Equipements de contrôle :

Les équipements de contrôle utilisés sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 2.6 : Liste des équipements de contrôle utilisés.

Appareillages	Marques	Utilisations
pH mètre	pH-2601	Mesure du pH
Spectrophotomètre UV	SHIMADZU (UV-VIS)	L'analyse qualitative et quantitative du produit
Dissolu test	ERWEKA	Évaluation de la cinétique de libération du principe actif
FTIR	JASCO FTIR-4X	L'analyse qualitative du produit
DRX	Rigaku smartlab	Caractérisation de la structure du matériau
Pied à coulisse	Insize	Mesure précise du diamètre
Etuve	Memmert	Séchage du produit fini
Banc kofler	Wagner Munz	Mesure du point de fusion

2.4. Caractérisation de la substance active " le chlorhydrate de metformine " :

La caractérisation de la substance active est indispensable afin de confirmer son identité, son état physique (cristallin ou amorphe), sa pureté, ainsi que sa compatibilité avec les excipients utilisés dans la formulation. Elle permet également d'évaluer sa stabilité tout au long du processus de microencapsulation.

2.4.1. Point de fusion :

Le point de fusion est l'une des propriétés caractéristiques essentielles de préformulation. Il correspond à la température à laquelle une substance cristalline passe de l'état solide à l'état liquide sous pression atmosphérique. Au cours de ce processus, le solide et le liquide peuvent se trouver en équilibre [77].

Le point de fusion de la metformine a été déterminé en faisant passer une petite quantité sur la plaque chauffante du banc kofler. A l'aide d'un curseur mobile gradué sur le bord de la plaque, la température à laquelle la substance commence à fondre a été notée.

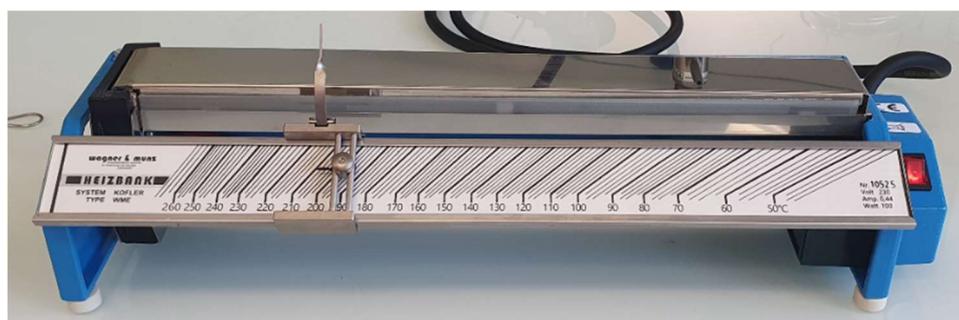


Figure 2.2 : Appareil de point de fusion (banc kofler).

2.4.2. Spectroscopie UV-Visible :

La spectroscopie UV-visible est une technique analytique polyvalente, qui permet d'examiner des composés incolores dans la plage UV de 200 à 400 nm ainsi que des composés colorés dans la plage visible de 400 à 800 nm. Elle permet de mesurer les longueurs d'ondes spécifiques de la lumière absorbée ou transmise par un échantillon, en les comparant à une référence. Les résultats de la spectroscopie UV-visible sont représentés graphiquement sous forme de spectres, fournissant une représentation visuelle et qualitative des données spectrales [78]. Le spectrophotomètre intègre un système optique destiné à émettre un rayonnement monochromatique dans la gamme de longueurs d'ondes s'étendant de 200 à 800 nm, ainsi qu'un dispositif permettant la mesure précise de l'absorbance. Ce spectrophotomètre mesure l'intensité de la lumière transmise à travers un échantillon (I) et la compare à l'intensité d'origine (I_0). Le rapport I/I_0 , désigné sous le nom de la transmittance (T), souvent donnée en pourcentage.

L'absorbance A est obtenue à partir de la transmittance, en appliquant la relation suivante :

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

Pour cette analyse, un spectrophotomètre SHIMADZU UV-VIS a été utilisé afin d'examiner une solution de metformine, préparée à une concentration appropriée. Cette solution a été analysée qualitativement par balayage dans la gamme de 200 à 400 nm. Le spectre UV-visible obtenu a ensuite été comparé à un spectre de référence afin de confirmer l'identité du composé.

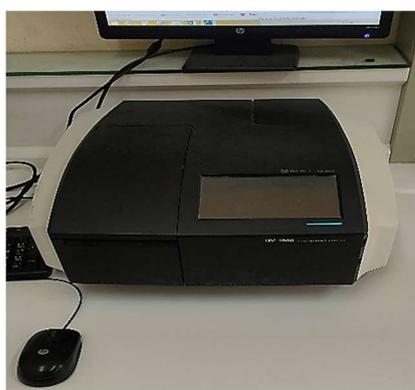


Figure 2.3 : Spectrophotomètre UV-Visible.

2.4.3. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :

La spectroscopie infrarouge est une technique d'analyse qui étudie l'interaction entre la lumière infrarouge et la matière. L'étude porte principalement la région du moyen infrarouge, qui varie entre 400 et 4000 cm^{-1} . Les résultats sont représentés sous forme de spectre, c'est-à-dire un graphique de l'intensité lumineuse mesurée en fonction d'une propriété de la lumière, telle que la longueur d'onde ou le nombre d'ondes [79].

L'appareillage utilisé dans notre étude est un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier de type JASCO FTIR-4X. Les analyses ont été effectuées dans la plage spectrale de nombres d'onde allant de 4000 à 400 cm^{-1} .

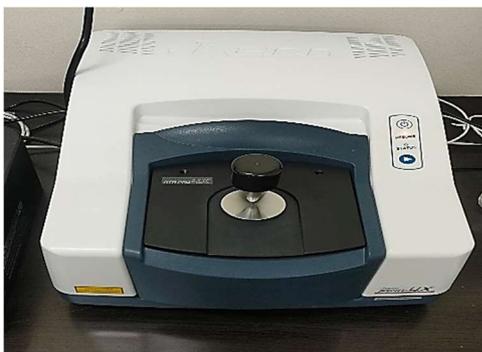


Figure 2.4. : Spectrophotomètre Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR).

2.4.4. Diffraction des Rayons X (DRX) :

La diffraction des rayons X (DRX) sur poudre est une technique couramment utilisée pour identifier les phases cristallines au sein d'un matériau. Chaque phase cristalline présente un motif de diffraction unique, se traduisent par des raies caractéristiques, dont l'analyse permet de déterminer la nature et la composition structurale du composé étudié [80].

Pour l'analyse, une quantité de quelques grammes de la metformine brute est placée sur une plaquette en une surface la plus régulière possible, la plaquette est positionnée au centre goniomètre de tel manière que le faisceau diffracté soit focalisé sur le détecteur, la surface irradiée comprend des milliers de grains qui nous donnent des informations fiables sur la structure de poly-cristal.



Figure 2.5 : Diffractomètre à rayons X.

2.6. Formulation des billes gélifiées :

2.6.1. Matrice du plan d'expérience :

Pour mener cette étude, un plan d'expérience a été établi à l'aide du logiciel MODDE 6.0. Ce logiciel a permis de générer automatiquement une matrice expérimentale en fonction des facteurs choisis.

Plusieurs matrices expérimentales ont été testées, en faisant varier les excipients, les proportions, ainsi que les conditions opératoires. Ces essais ont néanmoins conduit à la formation de microcapsules déformées, et dans certains cas, à l'impossibilité d'en obtenir. Après cette phase d'essais, une matrice finalement été retenue, car elle a permis d'obtenir des résultats proches des critères visés.

La matrice expérimentale retenue est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2.7 : Matrice expérimentale de la formulation.

	1	2	3
1	Exp No	HPMC	pectine
2	1	-1	-1
3	2	0	-1
4	3	1	-1
5	4	-1	0
6	5	0	0
7	6	1	0
8	7	-1	1
9	8	0	1
10	9	1	1
11	10	0	0
12	11	0	0
13	12	0	0

2.6.2. Protocole de formulation des billes gélifiées :

A. Préparation du mélange PA /excipients :

- La formulation réalisée en dispersant l'ensemble des excipients, dans de l'eau distillée sous agitation magnétique pendant un temps t.
- Une fois l'obtention d'un mélange homogène, la metformine est ajoutée, et la dispersion est poursuivie jusqu'à homogénéisation complète. Le mélange est ensuite

maintenu sous agitation pendant 40 minutes afin d'assurer une bonne répartition de tous les composants.

B. Elaboration des billes gélifiées :

➤ **Préparation de la solution de chlorure de calcium (CaCl₂) :**

- Une quantité déterminée de chlorure de calcium est dissoute dans un volume d'eau distillée.

➤ **Préparation des billes :**

- La formulation obtenue est introduite goutte à goutte à l'aide d'une pompe péristaltique avec un débit spécifique.
- Les gouttes sont recueillies dans une solution de chlorure de calcium (CaCl₂) d'une concentration appropriée, avec une hauteur de chute suffisante entre la sortie du tube et la surface de la solution, afin de favoriser la formation de billes sphériques.
- Les billes sont agitées pendant 30 minutes afin de permettre une réticulation complète et de renforcer leur rigidité.
- Elles sont ensuite rincées à l'eau distillée et conservées au réfrigérateur.

2.7. Caractérisation des billes gélifiées :

2.7.1. Aspect macroscopique :

L'aspect macroscopique permet d'effectuer une première évaluation visuelle et une caractérisation rapide des billes gélifiées obtenues, en observant leur taille, leur forme, leur état de surface, et leur couleur, qu'elles soient opaques ou transparentes. Les billes sont examinées à l'état humide.

2.7.2. Nombre de billes pour chaque formulation :

Pour chaque formulation, le nombre de billes correspond à la quantité totale produite après l'encapsulation.

2.7.3. Taille des billes :

A l'aide d'un pied à coulisse, le diamètre moyen de vingt billes humides est mesuré [61].

2.7.4. Rendement d'encapsulation :

Le pourcentage de rendement d'encapsulation (R) a été mesuré à partir du rapport entre le poids du produit obtenu après séchage à 105°C pendant 24 heures pour chaque formulation et le poids total initial des composants utilisés.

Ce pourcentage a été déterminé par la formule suivante :

$$R \% = \frac{\text{poids des billes séchées}}{\text{poids total des matières premières utilisées}} \times 100 \dots \dots \dots \mathbf{Eq\ 2.2\ [60]}.$$

2.7.5. Taux d'humidité :

La détermination du taux d'humidité (TH) a été réalisée en pesant les billes avant et après un séchage en étuve à 105°C durant 24 heures, jusqu'à l'obtention de masses constantes.

Le taux d'humidité a ensuite été calculé selon l'équation ci-dessous :

$$TH \% = \frac{\text{masse des billes humides} - \text{masse des billes sèches}}{\text{masse des billes humides}} \times 100 \dots \dots \mathbf{Eq\ 2.3\ [81]}.$$

2.7.6. Indice de gonflement :

Les billes sèches ont été immergées pendant 24 heures dans de l'HCl 0.1M et du milieu tampon phosphate 6.8 à température ambiante. Après les 24 heures, elles ont été retirées de leur support, puis l'excès de l'eau a été éliminé à l'aide du papier filtre. Les billes ont ensuite été pesées de nouveau.

L'indice de gonflement (Ig) a été déterminé à l'aide de l'équation suivante :

$$Ig \% = \frac{\text{poids des billes humides} - \text{poids des billes sèches}}{\text{poids des billes sèches}} \times 100 \dots \mathbf{Eq\ 2.4\ [60]}.$$

2.7.7. Efficacité de piégeage de médicament :

L'efficacité de piégeage (EP) a été évaluée en analysant le filtrat des billes, ces dernières ayant été préparées en immergeant 50 mg dans 100 ml du tampon phosphate à pH 6,8. La quantité de metformine encapsulée a été déterminée par un spectrophotomètre UV à 232 nm. L'absorbance mesurée dans le filtrat donne la concentration du médicament. Cette quantité de médicament a été soustraite de la quantité totale initialement ajoutée, afin de déterminer la masse de médicament réellement piégée dans les billes.

Le pourcentage d'efficacité de piégeage a ensuite été calculé comme suit :

$$EP \% = \frac{\text{masse du principe actif encapsulée}}{\text{masse du principe actif introduite initialement}} \times 100. \dots \text{Eq 2.5 [60].}$$

2.7.8. Test de dissolution :

A. Définition :

Au sein de l'organisme, l'absorption d'un principe actif nécessite que ce dernier soit au préalable dissous dans un solvant qui est généralement aqueux, afin de traverser les membranes biologiques. Cette phase de solubilisation constitue l'étape de la « dissolution » [82].

Le test de dissolution est une méthode analytique utilisée pour évaluer la vitesse de libération du principe actif à partir d'une forme galénique dans un milieu de dissolution donnée. Pour l'évaluer, des échantillons du milieu de dissolution sont prélevés, puis la quantité de principe actif dissous est détectée et quantifiée à l'aide de la spectroscopie UV-visible.

B. Préparation des milieux physiologiques :

Les milieux physiologiques ont été préparés selon la pharmacopée européenne 6^{ème} édition (16 juillet 2008).

➤ Milieu gastrique (pH = 1,2) :

Le milieu gastrique a été préparé en dissolvant 14,5 g de NaCl dans 1250 mL d'eau distillée sous agitation dans un erlenmeyer approprié. Ensuite, 2150 mL d'acide chlorhydrique (HCl 0,2 M) ont été ajoutés, puis le volume total a été complété avec de l'eau

distillée jusqu'à atteindre 5 litres. Enfin, le pH de la solution a été ajusté à 1,2 afin de reproduire les conditions physiologiques gastriques.

➤ **Milieu intestinal (pH= 6,8) :**

Le milieu intestinal a été préparé en plaçant 4 litres d'eau distillée dans un erlenmeyer. Ensuite 65,62 g d'heptahydrate dibasique de phosphate de sodium ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) ont été ajoutés, suivis de 35,217 g de phosphate de sodium monohydraté monobasique ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Après dissolution complète des sels sous agitation, le pH de la solution a été ajusté à 6,8 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique (HCl) pour simuler les conditions physiologiques de l'intestin. Enfin, l'eau distillée est ajoutée jusqu'à atteindre 5 litres.

C. Courbes d'étalonnage :

Des courbes d'étalonnage ont été établies dans deux milieux de dissolution présentant des valeurs de pH différentes (pH 1,2 et pH 6,8), dans le but de déterminer les concentrations de metformine libérées au cours des études de dissolution, à des temps préalablement définis. Les longueurs d'onde de 211 nm (pour le milieu 1,2) et 232 nm (pour le milieu 6,8), correspondant au maximum d'absorption de la molécule dans chaque milieu, ont été choisies après réalisation d'un balayage spectral entre 200 et 400 nm.

Pour l'élaboration des courbes d'étalonnage, une série de solutions filles a été préparée à partir d'une solution mère, puis analysée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible à la longueur d'onde appropriée pour chaque milieu.

D. Test de dissolution des billes :

Suite à l'encapsulation et afin de suivre la libération de la metformine à partir des billes gélifiées, l'aptitude des microcapsules à libérer le principe actif dans les milieux stimulant les conditions physiologiques est étudiée en utilisant un dissolu test de types (ERWEKA) à palettes tournantes qui assurent une agitation et une dispersion de l'échantillon à analyser. Ce dispositif est équipé de 08 vases en verre d'une capacité d'un litre contenant les milieux de dissolution. Ces vases sont immergés dans un bain d'eau thermostatique, dans lequel une résistance chauffante est intégrée, afin de maintenir la température à 37°C (température du corps). La vitesse de rotation des palettes est fixée à 100 tr/min.

Pour chaque essai, 500 mg de billes ont été placées dans un vase de dissolution contenant 900 mL du milieu correspondant. Les essais ont été menés dans le tampon acide pendant 2 heures, puis poursuivis dans le tampon phosphate pendant 6 heures [68].

Des échantillons de 5 mL ont été prélevés manuellement à l'aide d'une pipette à des temps déterminés : 20, 40, 60, 120, 240, 360, 480 minutes. Après chaque prélèvement, un volume équivalent de milieu a été ajouté pour maintenir le volume total constant. Les échantillons ont été filtrés à l'aide d'un filtre seringue de 0,45 μm , puis dilués avec le milieu de dissolution approprié. La concentration de metformine libérée a ensuite été déterminée par spectrophotométrie UV-visible dans les deux milieux étudiés, à des longueurs d'onde spécifiques à chacun.



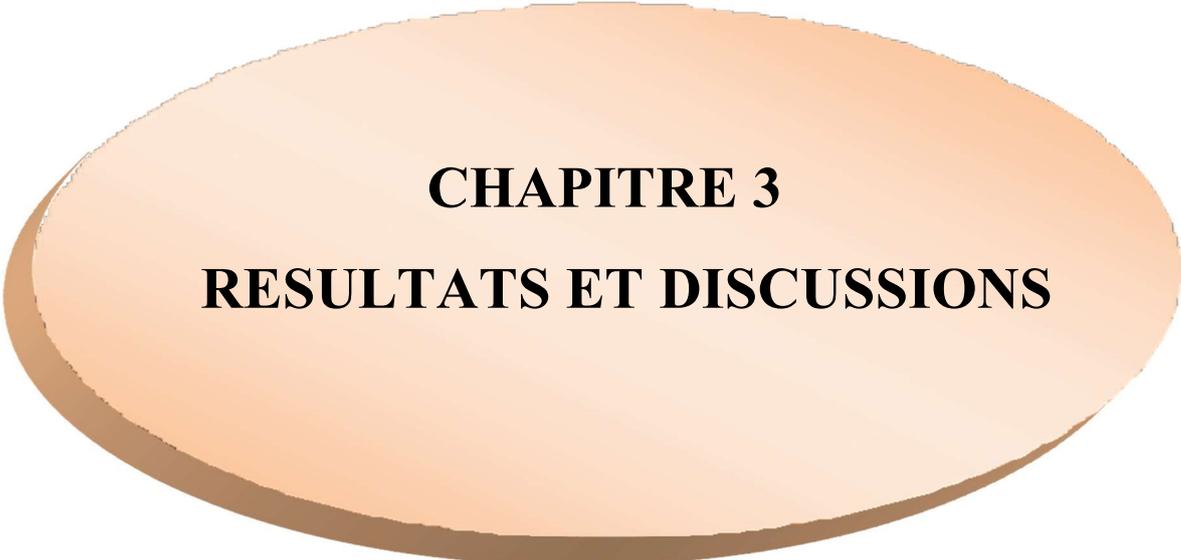
Figure 2.6 : Dissolu test à palettes tournantes.



Figure 2.7 : Dissolution des billes dans le milieu 1,2.



Figure 2.8 : Dissolution des billes dans le milieu 6,8.



CHAPITRE 3
RESULTATS ET DISCUSSIONS

Chapitre 3 : Résultats et discussions

3.1. Introduction :

Dans ce chapitre, les résultats expérimentaux obtenus sont présentés et interprétés. Ils seront organisés selon la structure suivante :

- Caractérisation de la substance active "chlorhydrate de metformine".
- Détermination du degré d'estérification de la pectine.
- Caractérisation des billes gélifiées.
- Evaluation de la libération prolongée in vitro.

3.2. Caractérisation de la matière première "chlorhydrate de metformine" :

3.2.1. Point de fusion :

Le point de fusion de la metformine a été déterminé expérimentalement à 224°C. La valeur obtenue est incluse dans l'intervalle (222 - 226°C), spécifié par la Pharmacopée Européenne [74].

3.2.2. Spectroscopie UV-visible :

Afin d'identifier la longueur d'onde d'absorption maximale de la metformine dissoute dans l'eau distillée, un balayage spectral a été effectué dans la gamme de 200 à 400 nm. Le spectre résultant est présenté dans la figure ci-dessous :

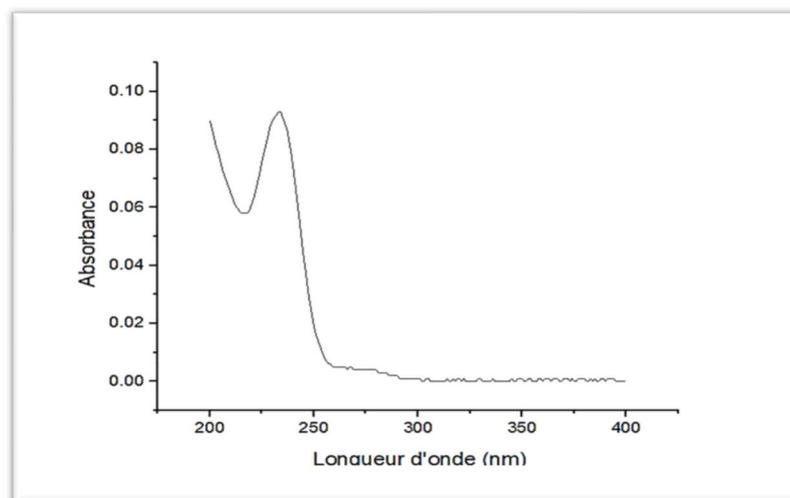


Figure 3.1 : Spectre d'absorbance de la metformine.

Le spectre obtenu présente une bande d'absorption maximale détecté à 232 nm. Cette longueur d'onde correspond à celle cité dans la bibliographie [83].

3.2.3. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :

La figure suivante montre le spectre IR de la metformine :

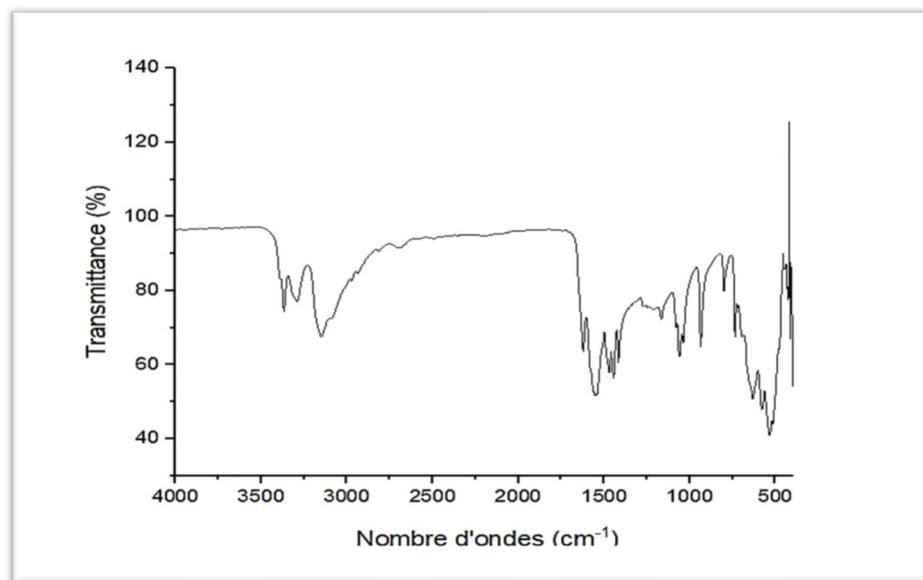


Figure 3.2 : Spectre IR de la metformine.

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

La première région correspond aux vibrations des liaisons N–H et NH_2 , qui apparaissent entre 3367 et 3166 cm^{-1} , traduisent la présence de fonctions amines primaires et secondaires. Deux bandes d'absorption sont localisées à 2972 cm^{-1} et 2938 cm^{-1} , correspondent respectivement aux vibrations des groupes CH_3 et CH_2 . Une bande intense à 1621 cm^{-1} est attribuée à la vibration de groupement $\text{C}=\text{NH}$, typique des biguanides. D'autres bandes apparaissent à 1456 cm^{-1} et 1414 cm^{-1} , associées aux déformations de la liaison C–H des groupes méthyle. La bande à 1245 cm^{-1} est liée aux vibrations des liaisons C–N–C et C–C–N dans la structure de la molécule, tandis qu'un pic à 1060 cm^{-1} correspond à la vibration de la liaison C–N. Enfin, plusieurs pics sont observés en dessous de 1000 cm^{-1} notamment à 936, 800, 739, 611 cm^{-1} , appartenant à la région caractéristique d'empreinte spectral ($<1500\text{cm}^{-1}$). L'ensemble de ces bandes caractéristiques, réparties sur les différentes régions du spectre, confirme que l'échantillon étudié correspond bien à la metformine [84].

3.2.4. Diffraction des rayons X (DRX) :

La diffraction des rayons X de la metformine, est représentée dans la figure ci-dessous :

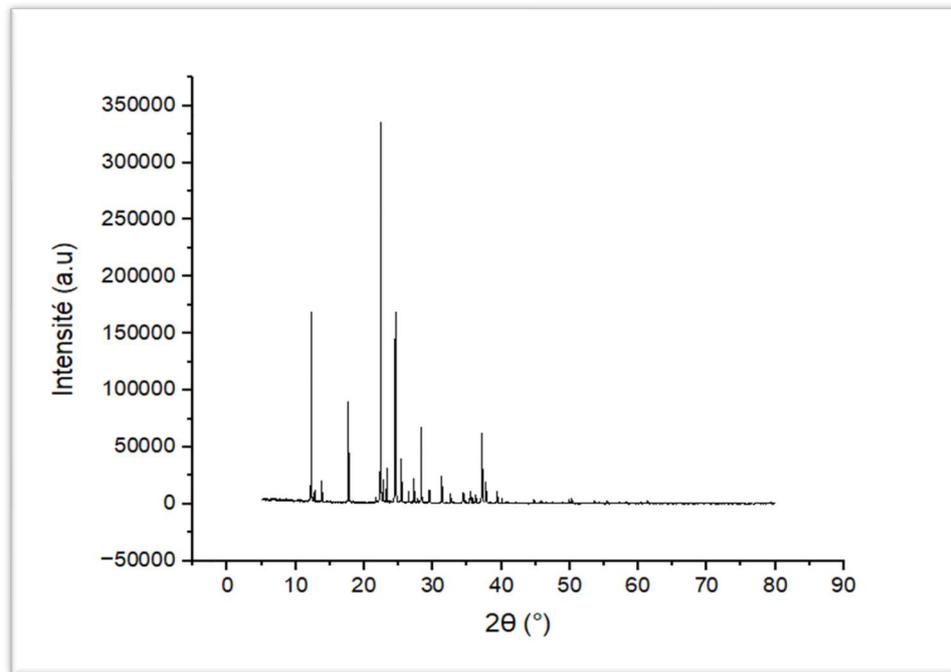


Figure 3.3 : Diffractogramme de rayons X (DRX) de la metformine.

Le diffractogramme de rayons x du metformine obtenu montre une série de pics intenses et bien définies, ce qui indique que l'échantillon est hautement cristallin. De plus, la présence des pics situés entre $2\theta = 10^\circ$ et 40° , avec un pic majeur autour de 22° , confirme la structure cristalline attendue de la metformine [74].

3.3. Détermination du degré d'estérification (DE) de la pectine :

Afin de déterminer le degré d'estérification (DE) de la pectine, les volumes de NaOH consommés ont été mesurés : $V_1 = 0,4$ mL et $V_2 = 0,3$ mL, ce qui donne :

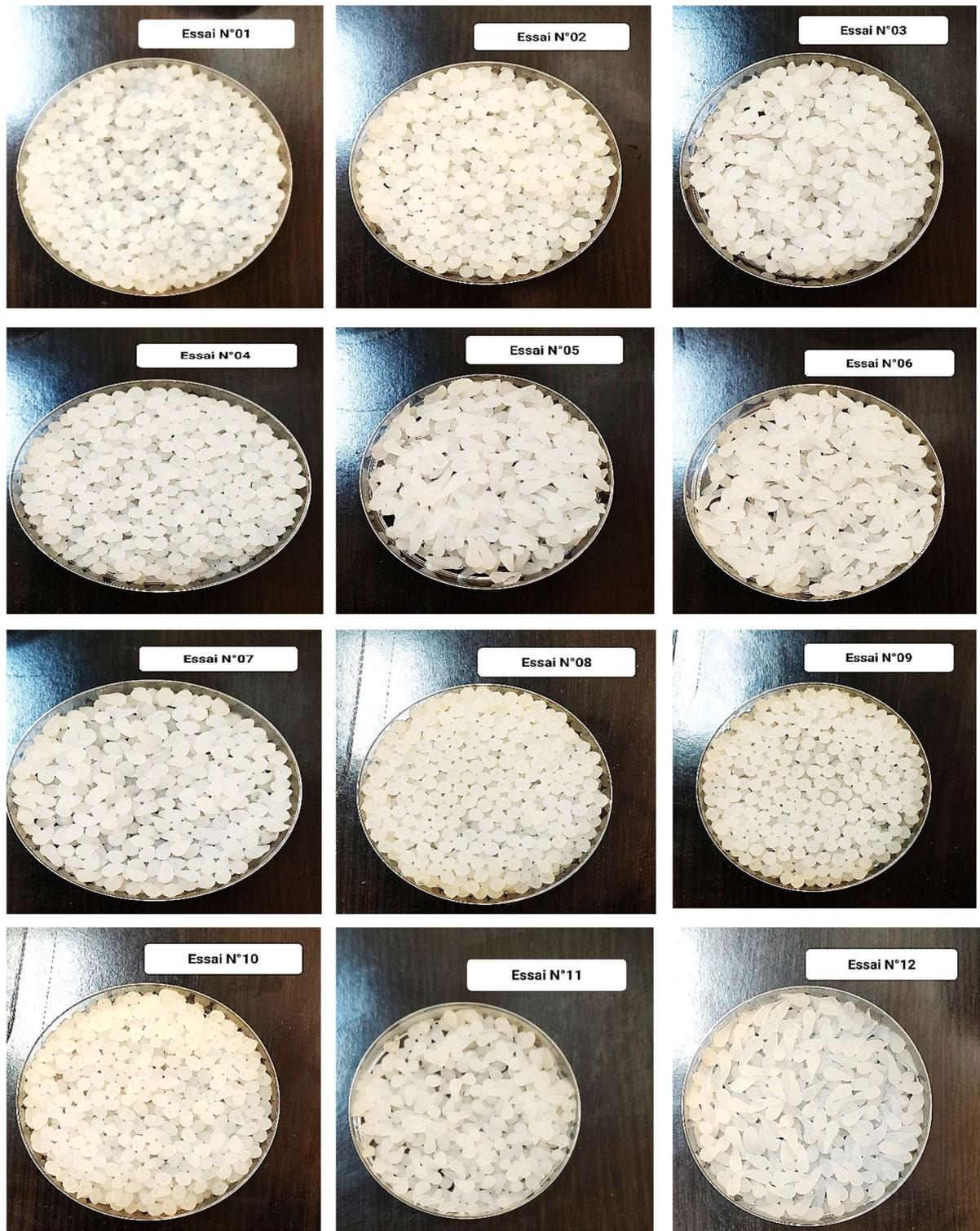
$$DE \% = \frac{0,3}{(0,4 + 0,3)} \times 100 = \frac{0,3}{0,7} \times 100 = 42,85 \%$$

- Ce résultat confirme que la pectine utilisée est faiblement méthylée (DE <50%).

3.4. Caractérisation des billes obtenues :

3.4.1. Aspect macroscopique :

Les diverses formulations réalisées sont illustrées ci-après :



Figures 3.4 : Aspect des billes gélifiées à l'état humide.

A l'échelle macroscopique, les formulations F1, F2, F4, F8, F9 et F10 ont donné des billes globalement sphériques, suggèrent une interaction favorable entre les excipients, créant une texture qui renforce la stabilité du réseau sans causer de déformation. A l'inverse, les formulations F3, F5, F6, F7, F11 et F12 ont conduit à des billes présentant des déformations, allant de simples prolongements à des queues plus marquées. La différence d'intensité de déformations peut être due à un excès d'HPMC ou un déséquilibre entre les excipients.

3.4.2. Nombre et diamètre des billes :

Les différentes mesures prises pour le nombre de billes et leur diamètre moyen sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 3.1 : Valeurs obtenues pour le nombre de billes formées et leur diamètre moyen.

Formulations	Nombre des billes	Diamètre moyen (mm)
F 01	1596	4,37
F 02	1052	4,76
F 03	956	6,54
F 04	1178	4,53
F 05	545	8,50
F 06	597	8,11
F 07	766	6,85
F 08	1177	4,93
F 09	821	4,87
F 10	1104	5,37
F 11	821	6,63
F 12	738	6,7

Selon les résultats recueillis, les essais ayant produit un grand nombre de billes présentent généralement un diamètre moyen plus faible, cela peut être due à une bonne fluidité du mélange qui facilite la formation de gouttelettes uniformes et une gélification efficace. A l'opposé, les essais avec moins de billes montrent des diamètres moyens plus élevés, cela peut provenir d'une viscosité importante, qui entrave la formation et la chute des gouttelettes.

3.4.3. Rendement d'encapsulation :

Les pourcentages d'encapsulation mesurés pour chaque formulation sont présentés ci-dessous :

Tableau 3.2 : Rendement d'encapsulation des différentes formulations.

Formulations	Rendement d'encapsulation %
F 01	62,24
F 02	48,92
F 03	60,71
F 04	67,15
F 05	65,67
F 06	71,64
F 07	52,85
F 08	77,09
F 09	47,62
F 10	61,27
F 11	62,81
F 12	69,37

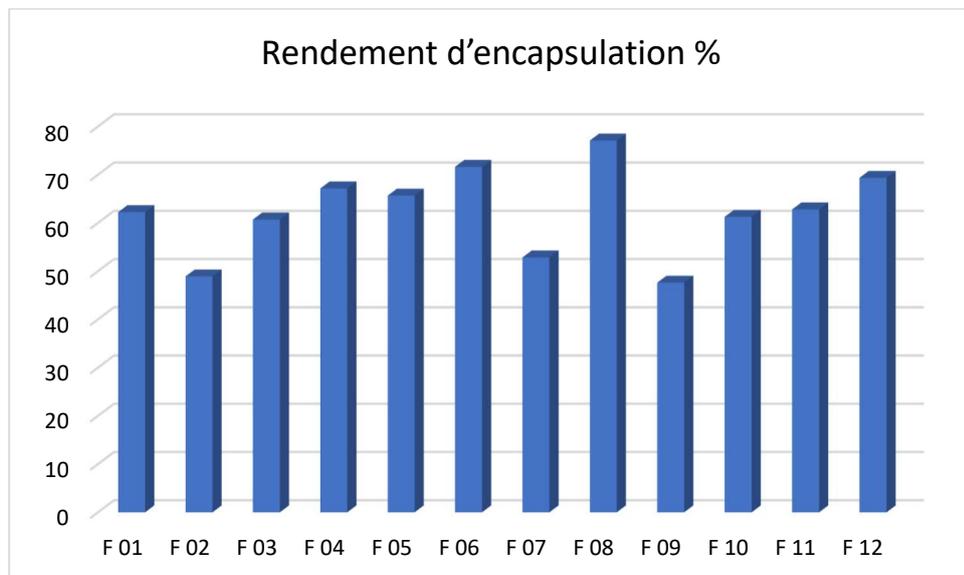


Figure 3.5 : Histogramme représentant le rendement d'encapsulation des différentes formulations.

Les pourcentages calculés des rendements d'encapsulations varient entre 47,62% et 77,09 %, reflètent une efficacité variable du procédé selon les différentes formulations. Les valeurs élevées indiquent une bonne rétention du principe actif, résultant d'une affinité entre les polymères et d'une formulation optimale du réseau gélifié. En revanche, les rendements les plus faibles, peuvent provenir d'un séchage inefficace, des pertes de matières, ou des interactions défavorables.

3.4.4. Taux d'humidité :

Les résultats relatifs au taux d'humidité des formulations sont illustrés ci-après :

Tableau 3.3 : Taux d'humidité des diverses formulations.

Formulations	Taux d'humidité %
F 01	92,58
F 02	93,84
F 03	93,37
F 04	29,40
F 05	92,21
F 06	92,12
F 07	93,18
F 08	92,34
F 09	30,81
F 10	92,56
F 11	92,95
F 12	92,08

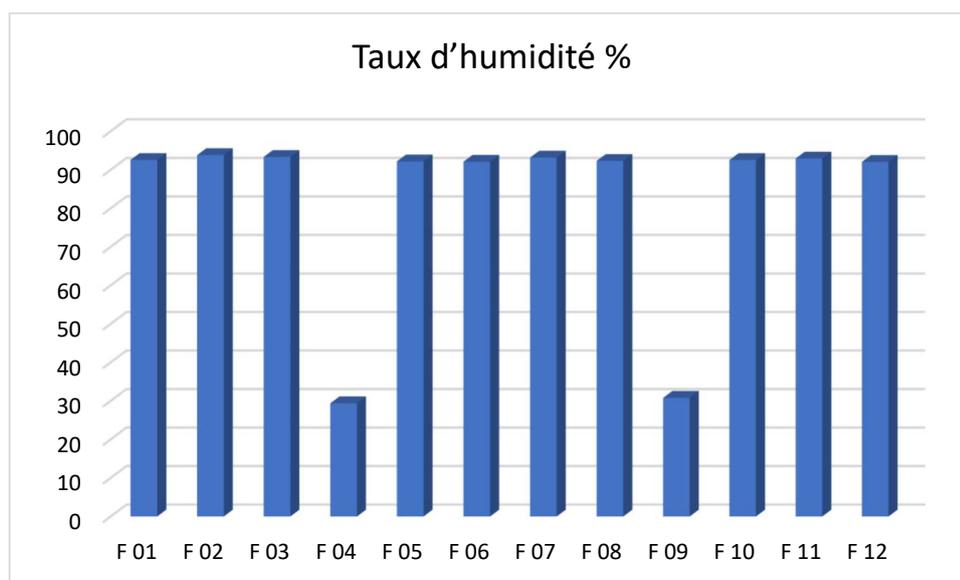


Figure 3.6 : Histogramme représentant le taux d'humidité des différentes formulations.

La majorité des essais présentent un taux d'humidité élevé, compris entre 92,08 % et 93,84%. Cependant deux formulations présentent des taux faibles de 29,40 % et 30,81 %, cette baisse peut s'expliquer par une teneur faible en polymères hydrophiles, ce qui limite la rétention d'eau, associée à une concentration élevée en HPMC qui augmente la viscosité et perturbe la formation d'un réseau gélifié homogène, facilitant ainsi l'évaporation de l'eau durant le séchage.

3.4.5. Indice de gonflement :

Les résultats de l'indice de gonflement sont mentionnés ci-dessous :

Tableau 3.4 : Indice de gonflement des différentes formulations.

Formulations	Ig (HCl 0,1 M)
F 01	28,18
F 02	66,67
F 03	94,55
F 04	48,72
F 05	118,90
F 06	137,41
F 07	140,29
F 08	78,77
F 09	29,38
F 10	43,64
F 11	116,74
F 12	149,34

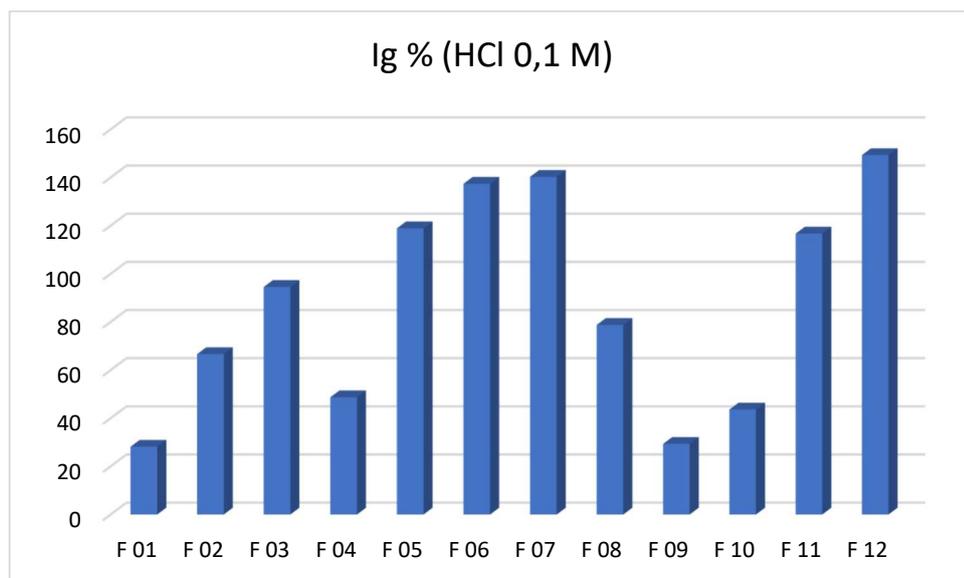


Figure 3.7 : Histogramme représentant l'indice de gonflement des différentes formulations.

L'analyse des indices de gonflement des différentes formulations en milieu acide (HCl 0,1M) souligne une variabilité significative entre les échantillons. Les valeurs élevées observées pour les formulations 03, 05, 06, 07, 11 et 12 traduisent une forte affinité pour le liquide, probablement liée à une composition riche en polymères hydrophiles tels que l'alginate de sodium, pectine et l'HPMC, combinée à une structure poreuse qui facilite l'absorption. A l'inverse, les formulations 01, 04, 09 et 10 présentent un gonflement limité,

suggérant une teneur réduite en polymères hydrophiles et une structure compacte et peu poreuse, ce qui limite leur expansion.

Enfin, les formulations 02 et 08 affichent un gonflement intermédiaire, révélant un équilibre entre perméabilité structurelle et hydrophilie.

En milieu tampon phosphate (pH = 6,8), aucune mesure d'indice de gonflement n'a pu être réalisée, les billes ayant perdu leur intégrité structurelle durant l'immersion. Cela suggère une solubilité accrue de certains polymères à ce pH ou une réticulation insuffisante.

3.4.6. Efficacité de piégeage :

Les résultats concernant l'efficacité de piégeage sont fournis ci-dessous :

Tableau 3.5 : Efficacité de piégeage des formulations.

Formulations	Efficacité de piégeage %
F 01	81,29
F 02	97,58
F 03	103,97
F 04	103,33
F 05	98,34
F 06	101,66
F 07	76,79
F 08	94,40
F 09	96,76
F 10	96,05
F 11	96,52
F 12	94,47

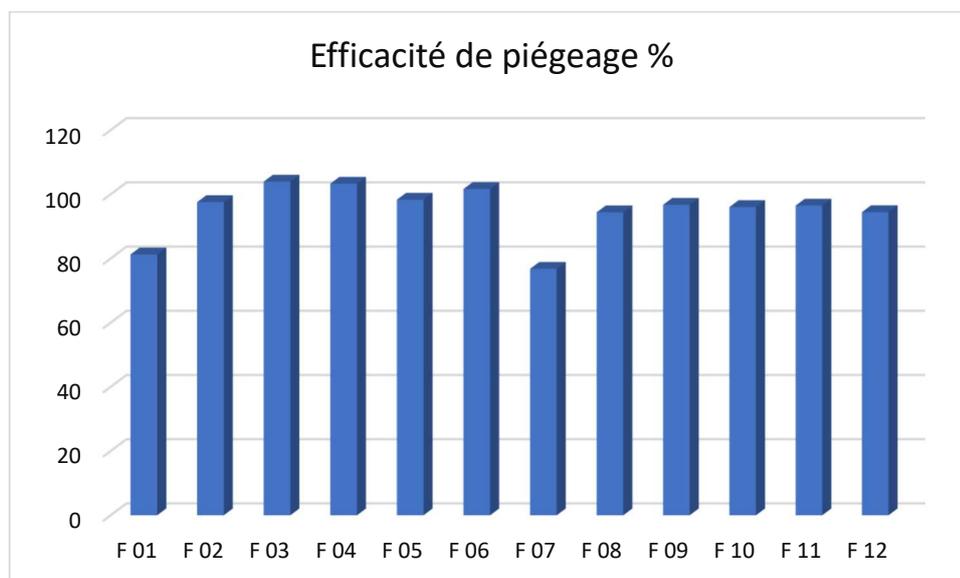


Figure 3.8 : Histogramme illustrant l'efficacité du piégeage des différentes formulations.

Les formulations présentent majoritairement une efficacité de piégeage élevée supérieure à 90 %, ce qui traduit une bonne compatibilité entre les biopolymères utilisés et la metformine. Ces derniers ont la capacité à former une matrice gélifiée capable à emprisonner efficacement la metformine et limiter sa diffusion vers l'extérieur. Toutefois, certaines valeurs basses ou légèrement supérieures à 100% ont été observées. Ces écarts peuvent être attribués à une répartition non uniforme de la metformine au sein de la formulation.

3.4.7. Test de dissolution :

A. Courbes d'étalonnage :

Les courbes d'étalonnage des deux milieux sont illustrées dans les figures suivantes :

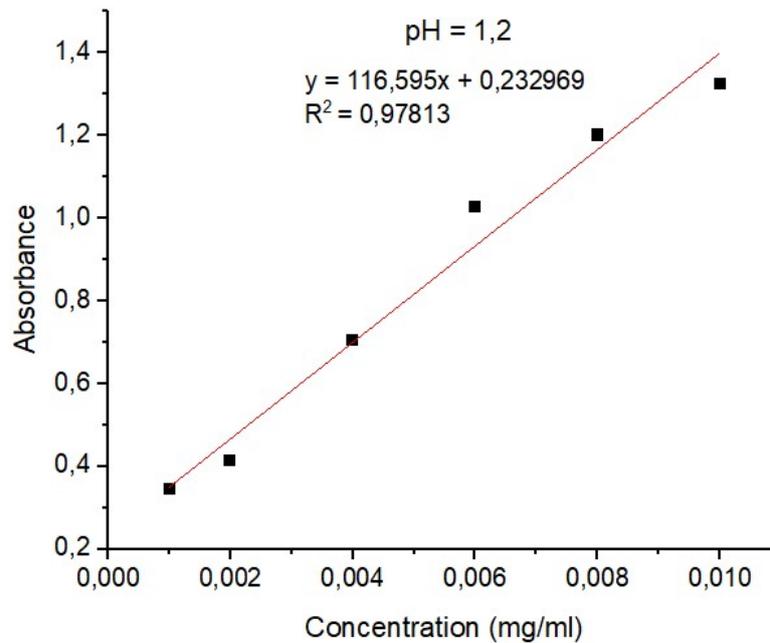


Figure 3.9 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu tampon pH =1,2.

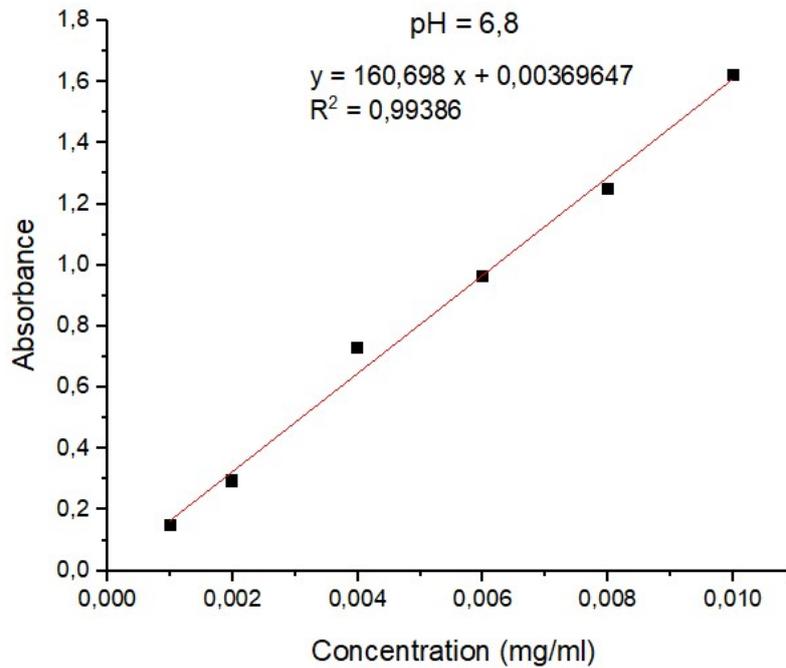


Figure 3.10 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu tampon pH = 6,8.

A partir des courbes d'étalonnage des deux milieux pH = 1,2 et pH = 6,8, les équations suivantes sont obtenues respectivement :

- Equation 1 : $y = 116,595x + 0,232969$
- Equation 2 : $y = 160,698x + 0,00369647$

Les concentrations des échantillons prélevés à différents intervalles de temps, ont été déterminées à partir de leurs absorbances mesurées par spectrophotométrie UV-visible, en appliquant les équations d'étalonnage correspondantes.

B. Calcul des pourcentages de dissolution :

Le pourcentage de dissolution de la metformine à partir des billes gélifiées a été déterminé en utilisant la relation suivante :

$$\text{Pourcentage de dissolution (\%)} = \frac{C}{C_0} \times 100 \dots \dots \dots \text{Eq 3.1}$$

Avec :

C_0 : concentration initiale de l'échantillon.

➤ Les résultats obtenus sont présentés ci-après :

Tableau 3.6 : Pourcentages de dissolution pour les formulations 01, 02 et 03 en fonction du temps.

Temps (mn)	F 01	F 02	F 03
20	13,44	6,59	11,06
40	15,02	8,01	11,71
60	13,29	6,34	12,30
120	14,12	7,57	12,76
240	15,34	39,07	24,71
360	14,43	7,81	24,20
480	14,37	7,81	13,11

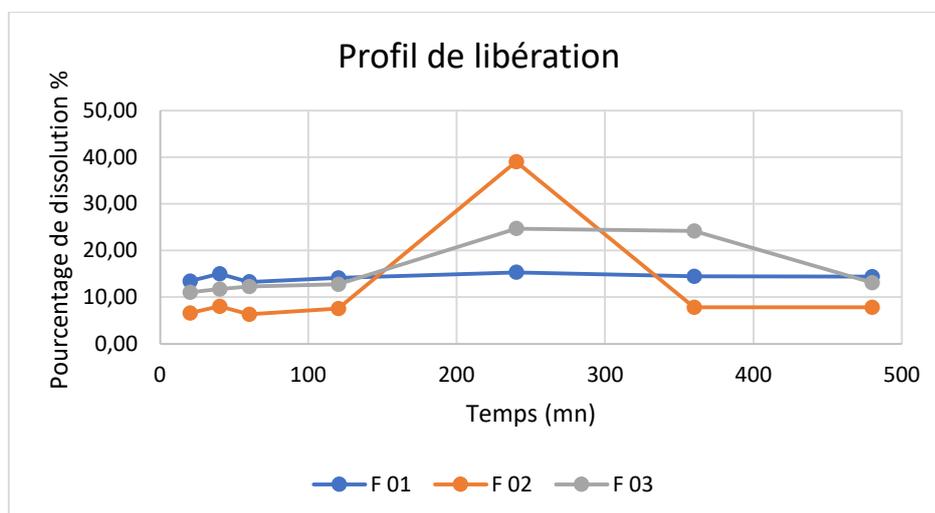


Figure 3.11 : Profils de libération pour les formulations 01, 02 et 03 en fonction du temps.

Tableau 3.7 : Pourcentages de dissolution pour les formulations 04, 05 et 06 en fonction du temps.

Temps (mn)	F 04	F 05	F 06
20	11,34	4,88	11,86
40	12,39	4,27	11,69
60	20,54	3,71	11,86
120	14,31	4,02	12,73
240	23,73	4,12	12,90
360	14,63	4,08	12,83
480	14,59	4,06	12,86

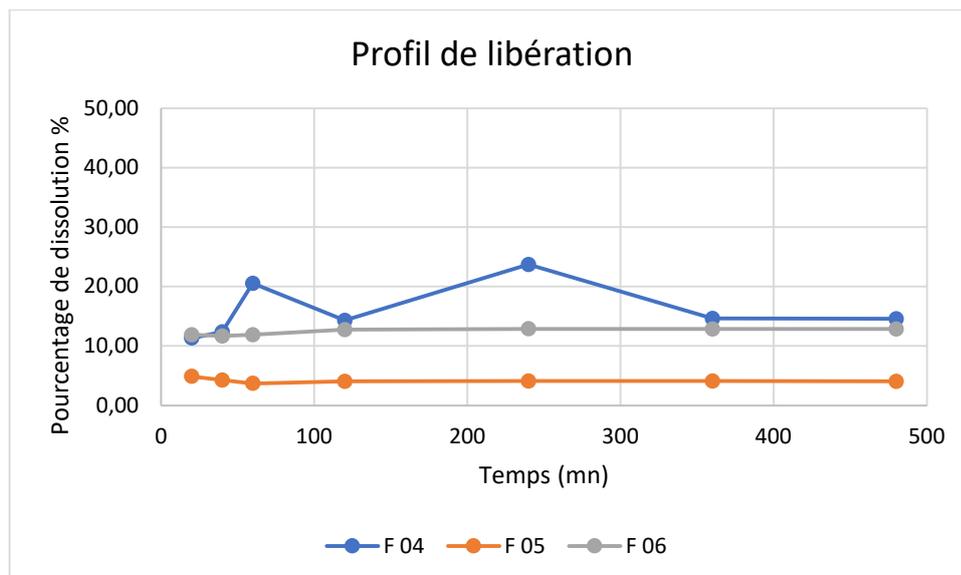


Figure 3.12 : Profils de libération pour les formulations 04, 05 et 06 en fonction du temps.

Tableau 3.8 : Pourcentages de dissolution pour les formulations 07, 08 et 09 en fonction du temps.

Temps (mn)	F 07	F 08	F 09
20	9,25	16,94	9,04
40	10,33	14,24	9,84
60	9,36	17,31	8,76
120	12,17	17,08	10,10
240	12,30	17,27	10,19
360	12,25	17,23	10,14
480	12,28	17,24	10,15

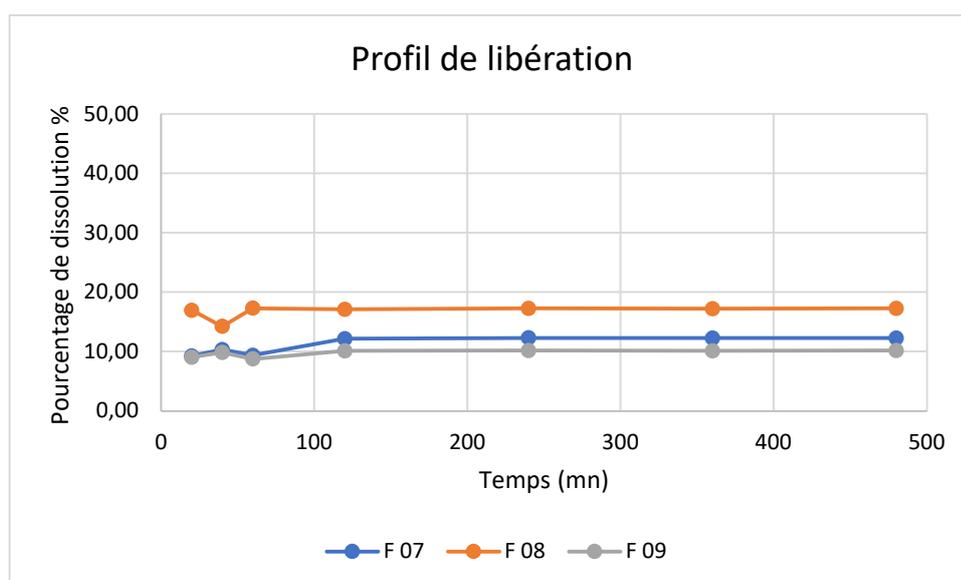


Figure 3.13 : Profils de libération pour les formulations 07, 08 et 09 en fonction du temps.

Tableau 3.9 : Pourcentages de dissolution pour les formulations 10, 11 et 12 en fonction du temps.

Temps (mn)	F 10	F 11	F 12
20	9,07	16,14	11,37
40	7,85	15,47	11,66
60	9,14	16,08	10,84
120	8,23	16,23	13,13
240	8,36	16,41	13,26
360	8,31	16,35	13,22
480	8,31	16,41	13,23

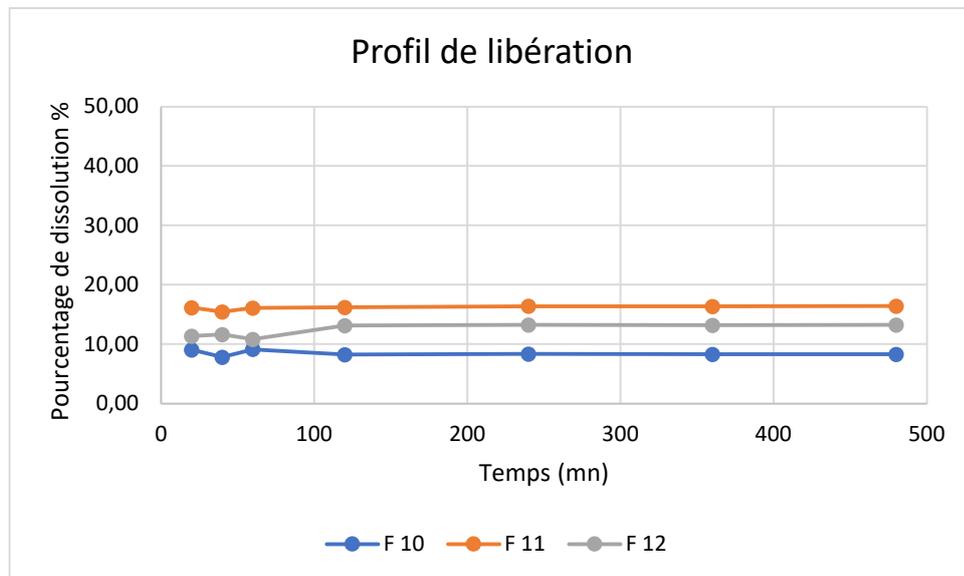


Figure 3.14 : Profils de libération pour les formulations 10, 11 et 12 en fonction du temps.

L'ensemble des profils de libération obtenus montre l'impact déterminant de la composition polymérique sur la cinétique de libération de la metformine à partir des billes gélifiées.

Au cours des deux premières heures, la libération de la metformine reste modérée à faible, avec des pourcentages généralement compris entre 10 et 13 %. Cette cinétique est largement influencée par la nature des polymères utilisés. L'alginate de sodium et la pectine, forment des matrices gélifiées peu soluble qui créent une barrière à la diffusion du principe actif, en plus l'HPMC gonfle rapidement au contact du milieu aqueux et forme un gel visqueux en surface qui renforce cette barrière. Ainsi, la synergie entre ces polymères

permet une libération progressive avec de très faibles rendement de libération du PA (metformine), sans pic de concentration brutale.

Au-delà des deux premières heures, la libération se poursuit de manière progressive mais les quantités libérées restent très limitées. Les faibles rendements obtenus peuvent s'expliquer par le fait que le passage soudain du pH acide au pH intestinal ne reproduit pas graduellement les conditions physiologiques réelles. Cela peut entraîner un choc osmotique qui perturbe le mécanisme de diffusion contrôlée.

Afin de comprendre convenablement les faibles rendements obtenus, nous avons enlevé la pectine de la matrice et refaire les tests de dissolution au pH = 1,2 puis à pH = 6,8 séparément. Les résultats obtenus pour les formulations optimales sont donnés ci-dessous :

Tableau 3.10 : Pourcentages de dissolution pour les formulations optimales.

Temps (mn)	F 01	F 02	F 03
20	14,42	17,07	14,59
40	12,22	18,44	14,57
60	12,59	18,42	15,59
120	11,32	15,51	12,55
240	25,68	41,27	34,36
360	30,69	40,26	30,96
480	30,42	29,62	26,95

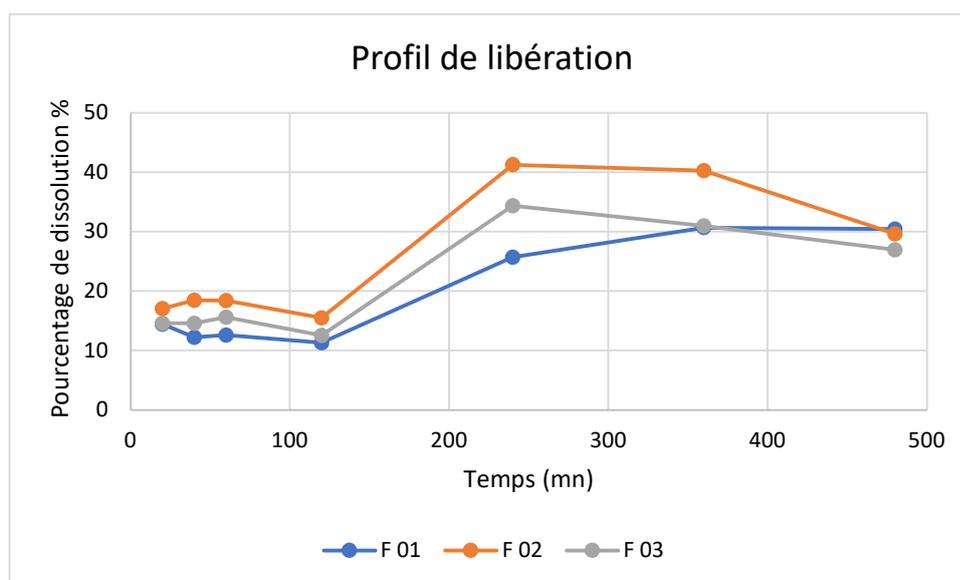
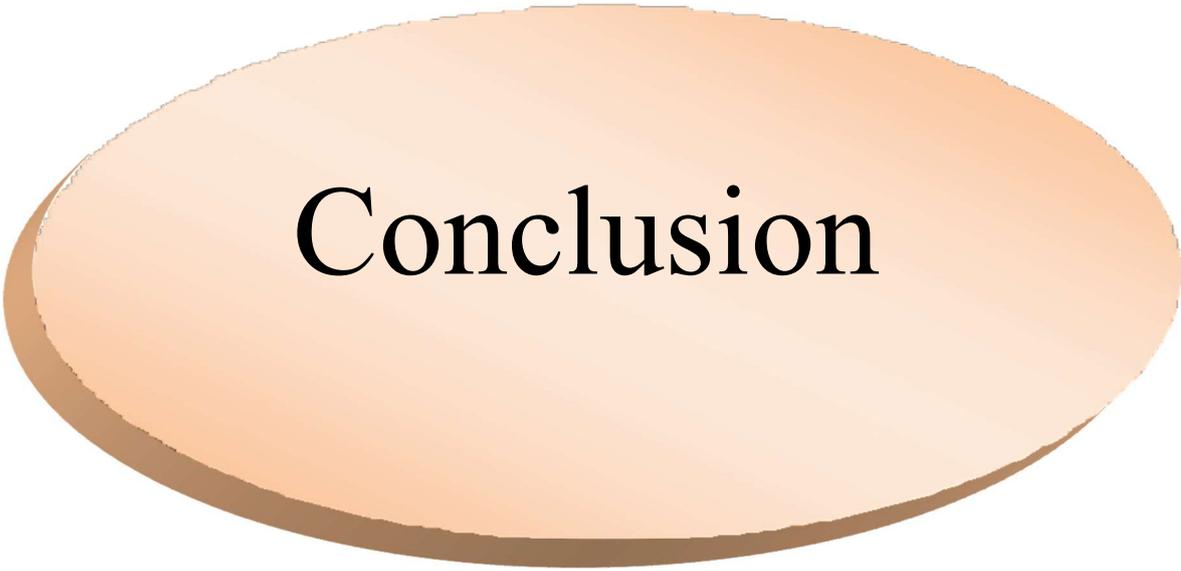


Figure 3.15 : Profils de libération pour les formulations optimales en fonction du temps.

Au regard de ces courbes, il apparaît clairement que l'association pectine-alginate empêche la libération prolongée de la metformine, car l'élimination de la pectine de ces formulations a entraîné une augmentation notable de pourcentage de libération.

L'alginate de sodium seul forme un gel moins compact et moins dense. Cette structure, plus perméable permet la pénétration facile du liquide à l'intérieur des billes gélifiées, et favorise la diffusion de la metformine vers l'extérieur. De plus, la matrice gélifiée est moins résistante à la dégradation notamment en milieu phosphate (pH = 6,8), en l'absence de pectine, ce qui accélère la libération de la metformine.



Conclusion

Conclusion générale

La présente étude avait comme objectif d'évaluer l'effet des biopolymères sur la libération prolongée de la metformine à partir de microcapsules préparées par la technique d'encapsulation ionotropique, en associant l'alginate de sodium et la pectine. Pour ce faire, une démarche structurée a été suivie, débutant par la caractérisation du chlorhydrate de metformine afin d'assurer son identité et sa conformité aux standards. Parallèlement, le degré d'estérification de la pectine a été déterminé, paramètre essentiel pour anticiper son comportement gélifiant. La formulation a ensuite été optimisée en modulant la composition et les conditions opératoires. Cette optimisation a conduit à la préparation de billes gélifiées, soumises à une série de contrôles.

Les principaux résultats de la caractérisation de la metformine peuvent être résumés comme suit :

- Le point de fusion de la metformine (224 °C) est conforme à la Pharmacopée Européenne.
- Le spectre UV montre une absorption maximale à 232 nm, confirmant l'identité de la molécule.
- Le spectre IR présente des bandes caractéristiques conformes à celles de la metformine.
- Le diffractogramme DRX révèle une structure hautement cristalline, avec un pic majeur à 22°.
- Le degré d'estérification de la pectine est de 42,85%, indiquant qu'elle est faiblement méthylée.

Les résultats des contrôles réalisés sur les billes gélifiées sont les suivants :

- Aspect macroscopique : les observations ont révélé des formes variables des billes selon les formulations, entre des formes sphériques et des formes irrégulières.
- Taille et diamètre : une relation inversement proportionnelle a été observée entre le nombre de billes et leur diamètre moyen.
- Rendement d'encapsulation : les variations constatées sont le reflet d'un procédé sensible à la composition, certains mélanges offrent une meilleure rétention que d'autres.

- Taux d'humidité : la majorité des formulations retiennent fortement l'eau, deux d'entre elles se distinguent par une déshydratation marquée.
- Indice de gonflement : en milieu acide, certaines formulations ont montré une forte capacité d'absorption, traduisant une bonne hydrophilie et une structure poreuse ; en revanche, à pH intestinal, la désintégration rapide des billes indique une faible résistance du réseau polymérique.
- Efficacité de piégeage : la majorité des formulations présentent une forte rétention de la metformine, tandis que les écarts quantifiés résultent d'une distribution hétérogène au sein de la matrice.
- Cinétique de libération : en conditions simulées, la metformine se libère progressivement au cours de 8 heures mais avec des taux de libération relativement faibles. Ce comportement peut être corrélé à la fois à l'effet combiné de biopolymères utilisés et à une méthode de test, dont le changement brutal de pH a altéré le mécanisme de libération prolongée.

A la lumière de ces résultats, plusieurs perspectives peuvent être proposées :

- ✚ Poursuivre l'ajustement des compositions polymériques, en incorporant d'autres biopolymères compatibles avec l'alginate de sodium.
- ✚ Tester d'autres protocoles de libération in vitro incluant une transition plus douce entre les milieux.
- ✚ Réaliser des études de stabilité dans le temps, pour mieux comprendre le comportement des billes face à des conditions environnementales variées.

Références bibliographiques :

- [1] A.H. Boudendouna, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée ». Institut National Polytechnique de Toulouse, (2010).
- [2] B. Bonnemain, F. Puisieux, « Histoire des formes orales à libération prolongée et de la contribution de la pharmacie galénique dans ce domaine ». Histoire de la pharmacie, (2005).
- [3] J.P. Benoît, J. Richard, & M.C. Venier-Julienne, « Microencapsulation ». Technique de l'ingénieur, (2018).
- [4] S. Gopi, A. Amalraj, N.P. Sukumaran, J.T. Haponiuk, S. Thomas, « Biopolymers and their composites for drug delivery ». Macromolecular Symposia, (2018).
- [5] C. J. Bailey, « Metformin: historical overview ». Diabetologia, (2017).
- [6] A. Vlachopoulos, G. Karlioti, E. Balla, V. Daniilidis, T. Kalamas, M. Stefanidou, N.D. Bikiaris, E. Christodoulou, L. Koumentakou, E. Karavas, et al, « Poly (Lactic Acid) -Based Microparticles for Drug Delivery Applications ». Pharmaceutics, (2022).
- [7] M. Lengyel, N. Kállai-Szabó, V. Antal, A. J. Laki, I. Antal, « Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery ». Scientia pharmaceutica, (2019).
- [8] J. Carpentier, « Etude de la coacervation complexe de biopolymères d'origine végétale pour l'élaboration de systèmes d'encapsulation à libération contrôlée d'actifs lipophiles ». Université de la Rochelle, (2021).
- [9] P. Blasi, « Poly (lactic acid) /poly (lactic-co-glycolic acid)-based microparticles ». Journal of Pharmaceutical Investigation, (2019).
- [10] M.N. Singh, K. S. Y. Hemant, M. Ram, H. G. Shivakumar, « Microencapsulation: A promising technique for controlled drug delivery ». Research in pharmaceutical sciences, (2010).
- [11] S.A Sarode, A. U. Thakare, T. V. Somawanshi, M. A. Sarode, R.K Suralkar., Y. N Sonawane, P. R. Patil, « Microencapsulation Technology For Novel Pharmaceutical Formulations », (2024).

- [12] E. S. Chan, T.K. Lim, W. P. Voo, R. Pogaku, B.T. Tey, Z. Zhang, « Effect of formulation of alginate beads on their mechanical behavior and stiffness ». *Particuology*, (2011).
- [13] R. D. Egholm, S. F. Christensen, P. Szabo, « Stress–strain behavior in uniaxial compression of polymer gel beads ». *Journal of applied polymer science*, (2006).
- [14] D. LEDNICER, « A capsule history ». *American heritage of invention & technology*, (2003).
- [15] J. Bile, « Microencapsulation d’agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés ». *Université Claude Bernard*, (2015).
- [16] S. Benita, « Microencapsulation: methods and industrial applications », (2005).
- [17] B. Ait taleb, A. Benrejdal, M. Takherboucht, T. Tidmimt, « Mise au point et optimisation de microparticules à base de biopolymère : application du procédé de gélification par émulsification et caractérisations physico-chimiques », (2021).
- [18] P. Gadziński, A. Froelich, B. Jadach, M. Wojtyłko, A. Tatarek, A. Białek, T. Osmałek, « Iontropic gelation and chemical crosslinking as methods for fabrication of modified-release gellan gum-based drug delivery systems. *Pharmaceutics*, (2023).
- [19] B. B. Lee, P. Ravindra, « Size and Shape of Calcium Alginate Beads Produced by Extrusion Dripping ». *Chem. Eng. Technol*, (2013).
- [20] S.H. Ching, N. Bansal, B. Bhandari, « Alginate gel particles–A review of production techniques and physical properties ». *Food Science and Nutrition*, (2017).
- [21] R. Gheorghita, L. Anchidin-Norocel, R. Filip, M. Dimian, M. Covasa, « Applications of biopolymers for drugs and probiotics delivery ». *Polymers*, (2021).
- [22] C. Jacquot, « Vieillissement des bio-polymères : étude structurale et fonctionnelle. *Alimentation et Nutrition* ». *Université de Lorraine*, (2013).
- [23] R. Abka-Khajouei, L. Tounsi, N. Shahabi, A. K. Patel, S. Abdelkafi, P. Michaud, « Structures, properties and applications of alginates ». *Marine drugs*, (2022).

- [24] O. D. Frent, L. G. Vicas, N. Duteanu, C.M. Morgovan, T. Jurca, A. Pallag, A. E. Marian, « Sodium alginate—natural microencapsulation material of polymeric microparticles ». *International journal of molecular sciences*, (2022).
- [25] I. Goujon, « Les Alginates : excipients d'origine marine utilisés dans l'industrie pharmaceutique Application à la synthèse d'un gel chimique ». Université de Lorraine, (2004).
- [26] N. Djebri, N. Boukhalifa, M. Boutahala, « Les alginates et leurs applications en ingénierie : Application à la construction d'un biomatériau », (2018).
- [27] C.M. Silva, A. J. Ribeiro, M. Figueiredo, D. Ferreira, F. Veiga, « Microencapsulation of hemoglobin in chitosan-coated alginate microspheres prepared by emulsification/internal gelation ». *The AAPS Journal*, (2005).
- [28] J. Mahé, « La Pectine : applications d'un polymère biodégradable dans le domaine de la santé ». Université d'angers, (2019).
- [29] E. Esposito, R. Cortesi, G. Luca, C. Nastruzzi, « Pectin-Based Microspheres: A Preformulatory Study ». *Annals of the New York Academy of Sciences*, (2011).
- [30] B. R. Thakur, R. K. Singh, A. K. Handa, M. A. Rao, « Chemistry and uses of pectin ». *Food Science and Nutrition*, (1997).
- [31] Thi Diem Uyen Huynh, « Structuration de matrices à base de pectine : formulation, caractérisation, fonctionnalités et libération contrôlée lors de l'encapsulation ». Université de Bourgogne, (2016).
- [32] J. L. Da Silva, M. A. Rao, « Pectins: Structure, 11 Functionality, and Uses ». *Food polysaccharides and their applications*, (2011).
- [33] U. T. Huynh, A. Lerbret, F. Neiers, O. Chambin, A. Assifaoui, « Binding of divalent cations to polygalacturonate: A mechanism driven by the hydration water ». *The Journal of Physical Chemistry*, (2016).
- [34] F. Munarin, M. C. Tanzi, P. Petrini, « Advances in biomedical applications of pectin gels ». *International Journal of Biological Macromolecules*, (2012).

- [35] M. Foretz, B. Guigas, B. Viollet, « Données récentes sur le mécanisme d'action de la metformine dans le diabète de type 2 ». Médecine des Maladies Métaboliques, (2021).
- [36] D. Mancer, E. Allemann, K. Daoud, « Metformin hydrochloride microencapsulation by complex coacervation : Study of size distribution and encapsulation yield using response surface methodology ». Journal of Drug Delivery Science and Technology, (2018).
- [37] P. Jean-Yves, « Impact du conditionnement primaire sur les formes injectables des incrétino mimétiques et les nouvelles aires thérapeutiques dans le traitement du diabète de type 2 ». Université de Strasbourg, (2023).
- [38] L. Adil, « Les formes galéniques orales à libération modifiée ». Université Cheikh Anta Diop de Dakar, (2002).
- [39] A. Le Hir, J.C. Chaumeil, D. Brossard « Bonne pratiques de fabrication des médicaments ». Masson 9ème édition, (2009).
- [40] N. Ayachi, « Elaboration de microcapsules biodégradables en vue d'une libération prolongée de principe actif hydrosoluble appartenant à la famille des antihypertenseurs ». Université de Blida 1, (2020).
- [41] B. Dekyndt, « La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches. Médecine humaine et pathologie ». Université du Droit et de la Santé, (2015).
- [42] V. H. Lee, « Controlled drug delivery: fundamentals and applications», (1987).
- [43] D. M. Brahmankar, S. B. Jaiswal, « Biopharmaceutics and pharmacokinetics ». Vallabh prakashan, (2019).
- [44] M. S. Wani, S. A. Polshettiwar, V. V. Chopade, R. N. Joshi, M. H. G. Dehghan, A. A. Gadkari, V. Mute, « Controlled release system ». Pharmaceutical Reviews, (2008).
- [45] R. Langer N. A. Peppas, « Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems ». Biomaterials, (1981).
- [46] G. H. Son, B. J. Lee, C. W. Cho, « Mechanisms of drug release from advanced drug formulations such as polymeric-based drug-delivery systems and lipid nanoparticles ». Journal of Pharmaceutical Investigation, (2017).

- [47] P. G. Welling, M. R. Dobrinska, « Dosing considerations and bioavailability assessment of controlled drug delivery systems », (1987).
- [48] M. Danckwerts, A. Fassihi, « Implantable controlled release drug delivery systems ». Drug development and industrial pharmacy, (1991).
- [49] A. Dash, G. H. Cudworth, « Therapeutic applications of implantable drug delivery systems ». Journal of pharmacological and toxicological methods, (1998).
- [50] C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J. M. Lanao, « Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices ». Journal of controlled release, (2011).
- [51] C. Principe, « Développement de mini-comprimés matriciels à libération prolongée destinés à un usage pédiatrique ». Université d'Aix-Marseille, (2017).
- [52] N. Benyerbah, « Nouveaux dérivés ampholytiques et complexes polyélectrolytiques à base d'amidon comme matrices pour la libération contrôlée des médicaments ». Université Québec à Montréal, (2019).
- [53] H. M. Ingani, J. Timmermans, A. J. Moës, « Conception and in vivo investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit ». International journal of pharmaceutics, (1987).
- [54] G. Vasvári, J. Kalmár, P. Veres, M. Vecsernyés, I. Bácskay, P. Fehér, J. Váradi, « Matrix systems for oral drug delivery: Formulations and drug release ». Drug Discovery Today: Technologies, (2018).
- [55] P. K. Choudhury, M. Kar, « Preparation of alginate gel beads containing metformin hydrochloride using emulsion-gelation method ». Tropical Journal of Pharmaceutical Research, (2005).
- [56] L. I. U. Hong-fei, S. U. Xian-ying, L. I. Xiang, Z. H. A. O. Z. A. N. G. Xin, Lei, P. A. N. Wei-san, « Development of prolonged release microspheres of metformin hydrochloride using ion exchange resins ». Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, (2006).
- [57] A. Nayak, S. K. Jain, R. S. Pandey, « Controlling release of metformin HCl through incorporation into stomach specific floating alginate beads ». Molecular pharmaceutics, (2011).

- [58] A. Yadav, D. K. Jain, « Formulation and characterization of sustained release floating microballoons of metformin hydrochloride ». *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, (2012).
- [59] B. V. Ramana, D. S. Anand, C. Triveni, V. P. Kumar, P. V. Reddy, U. V. Sekhar, « Comparative in vitro drug release studies of glimepiride solid dispersions & metformin microcapsules ». *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, (2013).
- [60] D. Lohithasu, J. V. Ramana, V. Anil Kumar, N. Pratap Anand, G. Praveen, « Formulation and evaluation of metformin hydrochloride beads by using various polymers with sodium alginate ». *Der Pharmacia Lettre*, (2013).
- [61] Y. Mohd, A. Bhattacharyya, M. Bajpai, M. Yasir, M. Asif, « Formulation and In vitro Characterization of Floating Gel Beads of Metformin Hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology (IJPSN)*, (2014).
- [62] A. N. Allam, M. M. Mehanna, « Formulation, physicochemical characterization and in-vivo evaluation of ion-sensitive metformin loaded-biopolymeric beads ». *Drug Development and Industrial Pharmacy*, (2015).
- [63] B. Mokhtare, M. Cetin, R. S Ozakar, H. Bayrakceken, « In vitro and in vivo evaluation of alginate and alginatechitosan beads containing metformin hydrochloride ». *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, (2016).
- [64] B. K. Chakra, S. Karan, B. Das, S. Debnath, T. K. Chatterjee, « A controlled release microsphere formulation of an antidiabetic drug and characterization of the microsphere ». *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, (2018).
- [65] M. Swetha, B. Shireesha, G. Shruthi, A. Islam, H. Rahman, P. Sushma, « Invitro Characterization of Metformin Okra Alginate Microspheres ». *CRDDS*, (2018).
- [66] E. P. Rebitski, M. Darder, R. Carraro, P. Aranda, E. Ruiz-Hitzky, « Chitosan and pectin core-shell beads encapsulating metformin-clay intercalation compounds for controlled delivery ». *New Journal of Chemistry*, (2020).

- [67] S. E. Cahyaningrum, N. Herdyastuti, W. Imroni, A. Sholikhah, « The encapsulation of metformin on chitosan matrix as diabetes mellitus drug slow-release system ». *Rasayan Journal of Chemistry*, (2020).
- [68] F. M. Mady, S. Ibrahim, M. Abourehab, « Development and evaluation of alginate-gum blend mucoadhesive microspheres for controlled release of Metformin Hydrochloride ». *Journal of advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, (2021).
- [69] N. M. Meligi, A. K. Dyab, V. N. Paunov, « Sustained in vitro and in vivo delivery of metformin from plant pollen-derived composite microcapsules ». *Pharmaceutics*, (2021).
- [70] S. Bouriche, A. Alonso-García, C. M. Cárceles-Rodríguez, F. Rezgui, E. Fernández-Varón, « An in vivo pharmacokinetic study of metformin microparticles as an oral sustained release formulation in rabbits ». *BMC Veterinary Research*, (2021).
- [71] M. M. Yahoum, S. Toumi, H. Tahraoui, S. Lefnaoui, M. Kebir, A. Amrane, L. Mouni, « Formulation and evaluation of xanthan gum microspheres for the sustained release of metformin hydrochloride ». *Micromachines*, (2023).
- [72] S. Z. Mahmood, N. Z. Yousif, M. B. Mohsin Mohamed, « Forecasting in vivo pharmacokinetics of metformin HCl floating beads using Gastroplus® PBPK ». *F1000Research*, (2025).
- [73] Site [vidal](#).
- [74] *Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition (Ph. Eur. 10.0)*, 2019.
- [75] M. T. da Trindade, A. C. Kogawa, H. R. N. Salgado, « Metformin: a review of characteristics, properties, analytical methods and impact in the green chemistry. *Critical reviews in analytical chemistry*, (2018).
- [76] R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn, « *Handbook of pharmaceutical excipients* », (2009).
- [77] S. K. Savale, « Formulation and evaluation of metformin HCl micro beads by ionotropic gelation method », (2016).

- [78] A. Mandru, J. Mane, R. Mandapati, R, « A Review on UV-visible spectroscopy ». Journal of Pharma Insights and Research, (2023).
- [79] B. C. Smith, « Fundamentals of Fourier transform infrared spectroscopy ». CRC press. (2011).
- [80] T. Bibienne, « Alliages cubiques centrés Ti-VX (X= Cr ou Mn) pour le stockage de l'hydrogène », thèse de doctorat dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières, (2015).
- [81] N. N. Bidgar R. H. Pawar R. D. Chakole, K. B. Burade, M. S. Charde, « An Overview: Sustained-Release Sodium Alginate Beads », IJPPR, (2021).
- [82] J.M. AIACHE, J.G. BESNER, P. BURI, P. P. LEBLANC, MLESNE, « Traité de biopharmacie et pharmacocinétique », 2ème édition. (1997).
- [83] M. S. Arayne, N. Sultana, M. H. Zuberi, F. A. Siddiqui, « Spectrophotometric quantitation of metformin in bulk drug and pharmaceutical formulations using multivariate technique ». Indian journal of pharmaceutical sciences, 71(3), (2009).
- [84] J. Ansary, A. K. Chaurasiya, K. B. Huq, « Formulation and evaluation of metformin HCl floating microspheres ». Asian Journal of Medical and Biological Research, (2015).