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 de mémoire

Conception et optimisation d'une matrice à base de HPMC pour la libération de la metformine

Encadré par :

Promotrice : Pr Zermane Faiza

Co-promoteur : Dr Amtsif Anis

Réalisé par :

Anine Rania

Ghouali Naim

Année universitaire : 2024/2025

Remerciement

Toute notre gratitude va à Dieu, qui nous a guidés, soutenus et accordé la patience nécessaire pour mener à bien ce travail

Nous tenons à exprimer notre gratitude et nos sincères remerciements à notre promotrice, **Professeur ZERMANE**, pour l'honneur qu'elle nous a fait en dirigeant ce travail, pour sa gentillesse, ses aides, et ses précieux conseils tout au long de ce travail

Nos remerciements chaleureux vont également à notre co-promoteur, **Docteur AMTSIF Anis**, pour son accompagnement, ses orientations précieuses et son soutien constant, et pour sa disponibilité et sa patience qui ont grandement contribué à la réalisation de ce travail.

Nous tenons à remercier aussi les membres du jury, ainsi que tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail de près ou de loin

Nos remerciements vont également à tous les ingénieurs du laboratoire CPIMAE de l'Université de Saad Dahleb Blida. Ainsi qu'aux doctorants, et ingénieurs du département de Génie des procédés.

Rania et Naim

Dédicace

À ma chère mère,
Je n'ai même pas les mots pour te remercier.

Grâce à toi, à ton amour, à tes encouragements et à ta présence constante, j'ai pu avancer et arriver jusqu'ici.

Pour ton amour infini, ta patience, tes prières silencieuses et ton soutien sans faille...

Ce mémoire est le fruit de ton dévouement.

À mon père,
Pour tes sacrifices silencieux et ton exemple de persévérance.

À mon frère adoré ***Karim*** *et mes sœurs* ***Safaa*** *et* ***Ichrak,*** *merci pour votre affection, votre humour et votre présence à chaque étape, ainsi qu'à mon petit neveu* ***Akram****, source de joie au quotidien.*

À mes chères copines ***Nada*** *et* ***Yousra****,*
Pour votre amitié sincère, votre bienveillance et votre soutien tout au long de ce chemin.

Rania

Dédicaces

À la mémoire de mon grand-père paternel Boualem
dont les valeurs, la sagesse et l'amour continuent d'illuminer mon chemin.

À ma chère mère,
Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit.
Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtes a
toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon cher père,
Aucune dédicace ne saura exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération
pour tout ce que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être.

À ma sœur Imene et son mari Mohamed,
pour leur affection sincère et leur présence constante.

À mon frère Issam et sa femme,
pour leurs encouragements et leur gentillesse.

À mes chères tantes Houria et Farida et ses enfants : Sarah, Islem, Lina et Mehdi,
pour l'amour familial et les moments partagés.

À ma cousine Lila et son mari Toufik,
pour leur bienveillance et leur complicité.

À mes chers amis : Anis, Aziz, Mohamed et Adel,
pour leur amitié fidèle et leurs mots réconfortants.

À mes amis de l'université : khaled, ma chère Amyna, Ikram et Rania
pour les souvenirs précieux et les défis partagés tout au long de ce parcours.

À mon cher co-promoteur Anis,
pour sa disponibilité, ses conseils avisés et son accompagnement bienveillant.

Naïm Youssef

ملخص

يهدف هذا العمل إلى تطوير أقراص ميتفورمين ذات تحرير مطوّل باستخدام تقنية التحبيب الرطب، مع استخدام البوليمر (HPMC)لتحكم في سرعة التحرير. تم إعداد اثنتي عشرة تركيبة وفق خطة تجريبية من نوع CCF مع تعديل تركيب السواغات. أظهرت اختبارات ما قبل الضغط تدفقًا جيدًا للمساحيق (زمن تدفق أقل من 10 ثوانٍ، وزاوية ارتخاء ونسبة هاوسنر ضمن القيم المقبولة)، بينما كشفت اختبارات ما بعد الضغط عن تجانس ممتاز في الكتلة (الانحراف المعياري < 5%) مما يدل على تحكم جيد في العملية، بالإضافة إلى هشاشة منخفضة (< 1%) ومتانة ميكانيكية مناسبة. أظهرت نتائج اختبار التحلل في الوسط المائي (in vitro) تحريرًا كاملاً للميتفورمين (~100%) بعد 7 ساعات لجميع التركيبات. كما لوحظ انتفاخ ملحوظ في المصفوفة، حيث تضاعف مؤشر الانتفاخ أو تضاعف ثلاث مرات في بعض الحالات، مما يشير إلى قدرة عالية على الاحتفاظ بالماء تساهم في تنظيم سرعة التحرير. تؤكد هذه النتائج الدور الحاسم للسواغات في تعديل خصائص التحرير وتشكل أساسًا مهمًا لتحسين الشكل الصيدلاني للميتفورمين بتحرير مطوّل.

Abstract

The aim of this study is to develop sustained-release metformin tablets using a wet granulation process, with HPMC as the release-controlling polymer. Twelve formulations were designed based on a central composite face-centered (CCF) experimental design by varying the composition of excipients. Pre-compression tests showed good powder flowability (flow time < 10 s, with acceptable angle of repose and Hausner ratio), while post-compression evaluations revealed excellent mass uniformity (standard deviation < 5 %), indicating robust process control, along with low friability (< 1 %) and adequate mechanical strength. In vitro dissolution testing demonstrated complete drug release (~100 %) within 7 hours for all formulations. Furthermore, a significant matrix swelling was observed, with the swelling index doubling or even tripling in some cases, reflecting high water-retention capacity favorable for sustained drug release. These results highlight the critical role of excipients in modulating drug release kinetics and provide a valuable basis for the galenic optimization of sustained-release metformin formulations.

Résumé

L’objectif de ce travail est de développer des comprimés à libération prolongée de metformine par granulation humide, en utilisant l’HPMC comme polymère de contrôle de la libération. Douze formulations ont été élaborées selon un plan d’expériences de type CCF, en modulant la composition des excipients. Les tests pré-compressionnels ont révélé une bonne fluidité des poudres (temps d’écoulement < 10 s, angle de repos et ratio de Hausner satisfaisants), tandis que les contrôles post-compressionnels ont mis en évidence une excellente uniformité de masse (écart-type < 5 %), traduisant un bon contrôle du procédé,

ainsi qu'une faible friabilité (< 1 %) et une résistance mécanique adéquate. Le profil de dissolution in vitro a montré une libération complète de la metformine (~100 %) au bout de 7 heures pour toutes les formulations. Par ailleurs, un gonflement important de la matrice a été observé, avec un indice de gonflement doublé, voire triplé dans certaines conditions, traduisant une forte capacité de rétention d'eau favorable au contrôle de la cinétique de libération. Ces résultats soulignent le rôle déterminant des excipients dans le comportement libératoire de la metformine et constituent une base pertinente pour son optimisation galénique.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

HPMC : Hydroxypropylmethylcellulose

PVP : Polyvinylpyrrolidone

MgSt : Stéarate de Magnésium

QSP : Quantité Suffisante Pour

UV-Vis : UltraViolet - Visible (Spectrophotométrie)

FTIR : Fourier Transform InfraRed (Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier)

DRX : Diffraction des Rayons X

PA : Principe Actif

CCF : Central Composite Face-centered (Plan Factoriel)

R^2 : Coefficient de Corrélation

M_t/M_∞ : Fraction de médicament libéré au temps t par rapport à la quantité totale libérable

K0 : Constante de vitesse d'ordre zéro

K1 : Constante de vitesse d'ordre un

K : Constante de diffusion ou cinétique (selon le modèle)

n : Exposant de diffusion (Modèle de Korsmeyer-Peppas)

Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne

USP : United States Pharmacopeia

CMC Na : Carboxyméthylcellulose sodique

API : Active Pharmaceutical Ingredient (Principe Actif)

CPIMAE : Laboratoire de Chimie Physique des Interfaces des Matériaux Appliqués à l'Environnement

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE 3

METFORMINE ET DIABETE : DE LA THERAPIE CONVENTIONNELLE A LA LIBERATION PROLONGEE 3

1. LE DIABETE 3

2. CLASSIFICATION DU DIABETE : 3

2.1 Le diabète de type 1 3

2.2 Le diabète de type 2 4

2.3 Le diabète gestationnel 4

3. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2 4

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU DIABETE 4

4.1 Traitements non-pharmacologiques 4

4.2 Traitements pharmacologiques 5

5. GENERALITE SUR LA METFORMINE : 5

6. MEDICAMENTS A BASE DE METFORMINE 6

7. INTERET THERAPEUTIQUE DE LA METFORMINE A LIBERATION PROLONGEE 8

TECHNOLOGIE DES COMPRIMES MATRICIELS A LIBERATION PROLONGEE 9

1. LES COMPRIMES 9

2. CLASSIFICATION DES COMPRIMES 9

3. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES COMPRIMES PHARMACEUTIQUE 10

4. PROCEDE DE FABRICATION DES COMPRIMES 10

4.1 Mélange des poudres 11

4.2 La granulation 11
4.2.1 La granulation humide 11
4.2.2 La granulation sèche 12

4.3 La compression 12

5. LES TYPES DE LIBERATION DES COMPRIMES 13

5.1 La libération conventionnelle 13

5.2 La Libération Modifiée 13

5.3 La Libération Accélérée 13

5.4 La Libération Prolongée 14

5.5 La Libération Retardée 14

5.6 La Libération Séquentielle 14

6. INTERETS THERAPEUTIQUES ET CONTRAINTES DES FORMES A LIBERATION PROLONGEE 15

7. LES SYSTEMES MATRICIELS : 16

8. LA CLASSIFICATION DES MATRICES 16

8.1 Les matrices hydrophiles 16

8.2 Les matrices inertes 17

8.3 Les matrices érodables 17
8.3.1 Matrices lipidiques (hydrophobes) 17
8.3.2 Matrices polymériques 17

9. FACTEUR MODULANT LA CINETIQUE DE LIBERATION PROLONGEE 17

9.1 Propriétés physico-chimiques de la substance active 17
9.1.1 Solubilité 18
9.1.2 Morphologie et taille des particules 18
9.1.3 Coefficient de partage 18

9.2 Propriétés biologiques 19
9.2.1 Absorption 19
9.2.2 La distribution 19
9.2.3 Métabolisme : 20
9.2.4 Interactions avec les protéines plasmatiques 20
9.2.5 Durée d'activité 20

10. MECANISME DE LIBERATION DES FORMES A LIBERATION PROLONGEE 20

11. CINETIQUE DE LIBERATION DES FORMES A LIBERATION PROLONGEE 21

11.1 Modèle d'ordre 0 _____ 21

11.2 Modèle d'Ordre 1 _____ 22

11.3 Modèle d'Higuchi _____ 22

11.4 Modèle de Korsmeyer et Peppas (loi puissance) _____ 22

11.5 Modèle de Weibull _____ 23

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE _____ 24

1. MATIERES PREMIERES _____ 24

1.1 Le chlorhydrate de metformine _____ 24

1.2 L'Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) _____ 24

1.3 La povidone _____ 25

2. MATÉRIELS ET ÉQUIPEMENTS _____ 25

3. PROCEDE DE FABRICATION _____ 26

4. CARACTERISATION PRE-COMPRESSIONNELLES _____ 28

4.1 Analyse granulométrique _____ 28

4.2 Ecoulement _____ 29

4.3 Angle de repos _____ 29

4.4 Mesure de densité : _____ 30

4.5 Calcul de ratio d'Hausner et l'indice de Carr _____ 30

5. CARACTERISATION POST-COMPRESSIONNELLES _____ 31

5.1 Contrôle macroscopique et dimensionnement _____ 31

5.2 Uniformité de masse _____ 31

5.3 Test de Friabilité _____ 31

5.4 Etude du gonflement _____ 32

5.5 Test de dissolution in vitro 32

5.6 Modélisation mathématique de la cinétique de dissolution 33

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS 36

6. CARACTERISATION PRE-COMPRESSIONNELLES 36

6.1 Analyse granulométrique 36

6.2 Ecoulement 41

6.3 Angle de repos 42

6.4 Calcul du ratio d'Hausner 43

6.5 Mesure de la densité 43

7. CARACTERISATION POST-COMPRESSIONNELLES 44

7.1 Contrôle macroscopique et dimensionnement 44

7.2 Uniformité de masse 45

7.3 Test de Friabilité 46

7.4 Etude du gonflement 46

7.5 Test de dissolution in vitro 50

7.6 Modélisation mathématique de la cinétique de dissolution 55

CONCLUSION 57

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 38

LISTE DES FIGURES

FIGURE I.1 : REPRESENTATION DES DIFFERENTS PROFILS DE LIBERATION D'UN PRINCIPE ACTIF 15

FIGURE II.1 : PROCESSUS DE FABRICATION DES COMPRIMES 28

FIGURE III.12 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 1 36

FIGURE III.13 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 2 37

FIGURE III.14 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 3 37

FIGURE III.15 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 4 37

FIGURE III.16 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 5 38

FIGURE III.17 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 6 38

FIGURE III.18 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 7 38

FIGURE III.19 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 8 39

FIGURE III.20 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 9 39

FIGURE III.21 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 10 40

FIGURE III.22 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 11 40

FIGURE III.23 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE L'ESSAI 12 40

FIGURE III.24 : RESULTATS DE L'ECOULEMENT (DOUZE FORMULES) 42

FIGURE III.25 : L'ANGLE DE REPOS (EN DEGRES) POUR DOUZE FORMULES DIFFERENTES 42

FIGURE III.26 : RESULTATS RATIO D'HAUSNER(DOUZE FORMULES) 43

FIGURE III.27 : RESULTATS DE DENSITE (APPARENTE/TASSEE) 44

FIGURE III.27 : COURBE D'ETALONNAGE (PH : 1.2) 49

FIGURE III.28 : Comprimés a libération prolongée a base de metformine……..……51

Figure III.29 : Indice de gonflement de la formule 1……51

Figure III.30 : Indice de gonflement de la formule 2…… …51

Figure III.31 : Indice de gonflement de la formule 3……51

Figure III.32 : Indice de gonflement de la formule 4……52

Figure III.33 : Indice de gonflement de la formule 5…….52

Figure III.34 : Indice de gonflement de la formule 6……52.

Figure III.35 : Indice de gonflement de la formule 7…….52

Figure III.36 : Indice de gonflement de la formule 8…….53

Figure III.37 : Indice de gonflement de la formule 9…….53

Figure III.38 : Indice de gonflement de la formule 10……...……53

Figure III.39 Indice de gonflement de la formule 11…….54

Figure III.40 : Indice de gonflement de la formule 12……...…54

Figure III.41 : :Courbe d'étalonnage (pH : 1.2)…….54

Figure III.42 : :Courbe d'étalonnage (pH : 6.8)…….……55

Figure III.43 : Taux de libération de la formulation 1……55

Figure III.44 : Taux de libération de la formulation 2……57

Figure III.45 : Taux de libération de la formulation 3……57

Figure III.46 : Taux de libération de la formulation 4……57

Figure III.47 : Taux de libération de la formulation 5……57

Figure III.48 : Taux de libération de la formulation 6……58

Figure III.43 : Taux de libération de la formulation 7……58

Figure III.44 : Taux de libération de la formulation 8……58

Figure III.45 : Taux de libération de la formulation 9……58

Figure III.46 : Taux de libération de la formulation 10……..59

Figure III.47 : Taux de libération de la formulation 11……..59

Figure III.48 : Taux de libération de la formulation 12……..59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Spécialités à base de metformine commercialisées en Algerie 5
Tableau I.2 : Critères de classification des comprimées pharmaceutique 7
Tableau II.1 : Caractéristiques physico-chimiques de la metformine chlorhydrate 22
Tableau II.2 : Propriétés physico-chimiques des excipients utilisés 24
Tableau II.3 : Les équipements de préparation et de contrôle utilisé 24
Tableau II.4 : Matrice d'expérience type CCF 26
Tableau II.5 : Propriétés d'écoulement et angles de repos correspondants 30
Tableau II.6 : Classification de l'aptitude à l'écoulement des poudres 31
Tableau II.7 : Tolérances de l'écart type de masse pour les comprimés 32
Tableau III.1 : Paramètres granulométriques des différentes formulations 45
Tableau III.2 : Masse moyenne des comprimes formuler 50
Tableau III.3 : Taux de friabilité des formules 1 à 12 50
Tableau III.5 : Paramètre du modèle mathématique de krosmayer-Peppas 60

Introduction

Le développement de formes galéniques à libération prolongée constitue aujourd'hui un domaine stratégique dans la recherche pharmaceutique. Ce type de système a vu le jour vers la fin des années 1960, et a connu depuis un essor considérable. L'objectif principal est d'optimiser l'efficacité thérapeutique en assurant une libération contrôlée et soutenue du principe actif, permettant ainsi de maintenir une concentration plasmatique stable, de limiter les effets secondaires et d'améliorer l'observance du patient[1].

Les systèmes à libération prolongée permettent notamment de contourner certaines limitations pharmacocinétiques des principes actifs à courte demi-vie, en réduisant la fréquence des administrations. Pour atteindre cet objectif, différents mécanismes de libération peuvent être mis en œuvre, tels que l'encapsulation, l'enrobage, ou l'inclusion du principe actif dans une matrice polymérique. Les polymères, qu'ils soient naturels, semi-synthétiques ou synthétiques, jouent un rôle essentiel dans la régulation de cette libération. En particulier, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) est largement utilisée comme agent de contrôle de libération grâce à ses propriétés gélifiantes et hydrophiles[2].

La metformine, molécule de référence dans le traitement du diabète de type 2, est caractérisée par une demi-vie courte et nécessite des administrations répétées quotidiennes. Ceci peut engendrer une mauvaise observance, d'où l'intérêt de développer une formulation à libération prolongée de ce principe actif, permettant une meilleure gestion glycémique sur une période étendue[3].

Le travail présenté dans ce mémoire s'inscrit dans cette problématique. Il a pour objectif le développement d'une formulation de Metformine 500 mg à libération prolongée, sous forme de comprimés obtenus par granulation humide. Le polymère HPMC est utilisé comme excipient principal pour moduler la cinétique de libération. Différentes formulations ont été réalisées en variant les proportions des excipients afin d'identifier les paramètres influençant le profil de libération.

Ce mémoire est structuré en deux parties principales :

La première partie est une synthèse bibliographique, abordant successivement le diabète de type 2, la metformine et ses formes galéniques disponibles, ainsi que les principes de base des systèmes matriciels à libération prolongée, les types de comprimés, les mécanismes de libération, et les paramètres influençant la cinétique.

La deuxième partie est consacrée à l'étude expérimentale. Elle comprend, dans un premier temps, la description des matériaux et méthodes utilisés, incluant les matières premières, les équipements, les étapes de fabrication et les essais galéniques. Dans un second temps, elle présente les résultats obtenus ainsi que leur interprétation. L'étude aboutit à l'identification de la formulation offrant le meilleur contrôle de la libération

Chapitre I

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Metformine et Diabète : de la thérapie conventionnelle à la libération prolongée

1. Le diabète

Le diabète sucré est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante due à un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline. Cette anomalie entraîne, à long terme, des complications graves classées en atteintes microvasculaires (néphropathie, rétinopathie, neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, artériopathie des membres inférieurs) et systémiques (dépression, troubles cognitifs, retard de cicatrisation). Ces complications sont favorisées par l'hyperglycémie chronique, l'inflammation systémique et les comorbidités associées. Sur le plan mondial, la prévalence du diabète est en constante hausse, atteignant 14 % des adultes en 2022, avec une majorité de patients non traités dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. La maladie a été directement responsable de 1,6 million de décès en 2021, et contribue largement à la mortalité cardiovasculaire et rénale[4]. En Algérie, le diabète constitue un enjeu de santé publique majeur. Des études régionales révèlent une prévalence croissante avec l'âge, atteignant jusqu'à 12,29 % chez les 35-70 ans selon l'enquête nationale Tahina. Toutefois, les données restent parcellaires et probablement sous-estimées, en raison du caractère souvent silencieux du diabète de type 2, dont le diagnostic est fréquemment tardif[5]

2. Classification du diabète :

2.1 Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune où le système immunitaire détruit les cellules bêta du pancréas, responsables de la production d'insuline, entraînant ainsi une carence absolue en insuline. Cette forme de diabète apparaît souvent dès l'enfance ou à l'adolescence, se manifestant rapidement et nécessitant un traitement par insuline injectable à vie [6].

2.2 Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est un trouble métabolique marqué par une résistance à l'insuline, ce qui signifie que le corps ne l'utilise pas efficacement, ainsi qu'une production insuffisante d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Il est généralement associé à des facteurs de risque tels que l'obésité, la sédentarité et l'âge avancé. La prise en charge de ce type de diabète commence par des mesures hygiéno-diététiques et peut évoluer vers l'utilisation de médicaments antidiabétiques oraux, voire d'insuline en cas de besoin [6]

2.3 Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel se manifeste par une intolérance au glucose diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, chez des femmes ne présentant pas de diabète avant cette période. Il accroît le risque de complications pour la mère, comme l'hypertension et un accouchement difficile, ainsi que pour le fœtus, qui peut présenter une macrosomie et une hypoglycémie néonatale. Bien que cette forme de diabète disparaisse généralement après l'accouchement, la mère demeure à risque de développer ultérieurement un DT2 [6].

3. Physiopathologie du diabète de type 2

Le DT2 résulte d'une double anomalie métabolique : une résistance à l'insuline, principalement liée à l'accumulation de graisse abdominale, et une altération progressive de la fonction des cellules β pancréatiques responsables de la sécrétion d'insuline. Initialement, le pancréas compense cette résistance en augmentant sa production d'insuline. Toutefois, à mesure que la maladie évolue, cette compensation devient insuffisante en raison de l'épuisement des cellules β, entraînant une perte progressive du contrôle glycémique. L'hyperglycémie persistante, associée à une élévation des acides gras libres, accentue à la fois la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement pancréatique, ce qui aggrave les déséquilibres métaboliques et accélère la progression de la maladie [7].

4. Prise en charge thérapeutique du diabète

4.1 Traitements non-pharmacologiques

La prise en charge non pharmacologique du DT2 sur des mesures hygiéno-diététiques incluant une alimentation équilibrée (répartition adaptée des macronutriments, faible index glycémique, richesse en fibres) et une activité physique régulière. Ces interventions visent à améliorer le contrôle glycémique, réduire l'insulinorésistance et prévenir les complications métaboliques et cardiovasculaires [8],[9].

4.2 Traitements pharmacologiques

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 vise à maintenir un contrôle glycémique optimal, à prévenir les complications micro- et macrovasculaires, et à améliorer la qualité de vie des patients. Après l'échec des mesures hygiéno-diététiques seules, l'instauration d'un traitement médicamenteux est recommandée, avec comme première intention la metformine, sauf contre-indication. Le choix du médicament ou des associations repose sur des critères individualisés, incluant l'âge, le poids, les comorbidités (notamment cardiovasculaires et rénales), le risque d'hypoglycémie, la tolérance, et les préférences du patient [10]

Diverses classes thérapeutiques sont disponibles, chacune présentant des profils d'efficacité, de tolérance et de sécurité distincts. Certaines visent à stimuler la sécrétion d'insuline, comme les sulfonylurées (gliclazide, glibenclamide) et les glinides (répaglinide). D'autres cherchent à améliorer la sensibilité à l'insuline, notamment la metformine qui appartient à la famille des biguanides. Certaines encore réduisent l'absorption du glucose dans l'intestin, par exemple les inhibiteurs des α-glucosidases (acarbose, miglitol), tandis que d'autres favorisent son élimination rénale grâce aux inhibiteurs des SGLT2 (dapagliflozine) [11]

5. Généralité sur la metformine :

La metformine est dérivée de la *Galega officinalis*, une plante médicinale utilisée depuis le Moyen Âge. Elle a été synthétisée pour la première fois en 1922, puis introduite en thérapeutique humaine en 1957 grâce aux travaux du Dr Jean Sterne. Son usage s'est généralisé à partir des années 1990, notamment après son autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en 1994. La metformine est reconnue pour son effet antihyperglycémiant, qui s'expliquent principalement par une inhibition de la néoglucogenèse hépatique, une amélioration de la sensibilité périphérique à l'insuline et une réduction de l'absorption intestinale du glucose. Contrairement aux sulfamides hypoglycémiants, elle n'induit pas d'hypoglycémie, car elle ne stimule pas la sécrétion pancréatique d'insuline. Elle présente également une neutralité pondérale, voire un effet bénéfique sur la réduction du poids corporel, ce qui constitue un avantage thérapeutique important chez les patients en surpoids. Son faible coût, sa bonne tolérance et son usage largement éprouvé en font un pilier incontournable du traitement du diabète de type 2 [3].

Sur le plan pharmacocinétique, le chlorhydrate de metformine, après administration orale, suit un parcours complexe influençant son efficacité clinique. Son absorption, localisée dans la partie supérieure de l'intestin grêle, est incomplète et saturable, avec une concentration plasmatique maximale atteinte environ 2 h 30 min après la prise [12][13]Les posologies usuelles varient de 1,5 à 3 g/jour, avec une biodisponibilité moyenne oscillant entre 50 et 60 %, marquée par une forte variabilité interindividuelle [12][14] Une fois absorbée, la molécule se distribue rapidement dans les tissus, notamment dans l'intestin, le foie et les reins, où elle peut s'accumuler transitoirement. Sa distribution, suivant une cinétique non linéaire et relativement lente sur environ six heures, est probablement liée à ses propriétés physicochimiques [14][15]. La metformine n'est pratiquement pas métabolisée et est éliminée sous forme inchangée dans l'urine, sans métabolites identifiés chez l'homme [13],[15] La metformine se lie très peu aux protéines du sang. Elle se répartit surtout dans les globules rouges, ce qui en fait un compartiment secondaire dans le corps. Son volume de distribution est élevé (entre 63 et 276 litres), ce qui montre qu'elle se diffuse largement dans les tissus [16].

La metformine est généralement bien tolérée, bien que certains effets indésirables puissent survenir, principalement à caractère gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et anorexie) surtout en début de traitement. Ces effets, le plus souvent transitoires, peuvent être atténués par une prise au cours des repas et une augmentation progressive des doses. Un goût métallique est également rapporté chez certains patients. Plus rarement, des réactions cutanées peuvent être observées. L'effet indésirable le plus redouté reste l'acidose lactique, complication rare, survenant principalement chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, ou un éthylisme chronique. Par ailleurs, un traitement prolongé peut entraîner une malabsorption de la vitamine B12, responsable de cas d'anémie mégaloblastique [3].

6. Médicaments à base de metformine

Les tableaux 1 présent la nomenclature de quelque spécialité pharmaceutique algériennes contenant du chlorhydrate de metformine. Ces médicaments, utilisés dans le traitement du diabète de type 2, se déclinent en différentes formulations et dosages, selon les laboratoires fabricants. Leur identification est essentielle pour comprendre l'offre thérapeutique disponible sur le marché national et évaluer la diversité des options proposées aux patients diabétiques.

Tableau I.1: Spécialités à base de metformine commercialisées en Algérie

Nom commerciale	Forme	Dosage	Conditionnement			Laboratoires détenteur de la D.E	Type
GLUCOPHAGE	Comprime pellicule sécable	500mg	B/30	B/90		Merck	Princeps
	Comprime pellicule	850mg	B/30	B/90			
	Comprime pellicule	1000mg	B/30	B/60			
STAGID	Comprime sécable	700mg	B/30			Merck	
DIAGUANID	Comprime pellicule	850mg	B/30			Saidal groupe	Générique
	Comprime pellicule sécable	1000mg	B/30				
NOVOFORMINE	Comprime pellicule	500mg	B/30			Aldaph SPA	
		850mg					
		1000mg					
PHYSIOPHORMINE	Comprime pellicule	500mg	B/50			Physiopharm SARL	
		1000mg	B/30	B/60	B/90		
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose	500mg	B/30				
		850mg					
		1000mg					

7. Intérêt thérapeutique de la metformine à libération prolongée

La metformine à libération prolongée (LP) représente une avancée thérapeutique significative dans le traitement du diabète de type 2, offrant non seulement une amélioration de l'efficacité métabolique, mais aussi une meilleure tolérance digestive. Contrairement à la forme classique à libération immédiate (LI), la formulation LP permet une libération progressive du principe actif, réduisant ainsi les effets indésirables gastro-intestinaux et facilitant une prise unique quotidienne, ce qui favorise une meilleure adhésion thérapeutique [17].

L'efficacité de cette forme prolongée est bien établie, particulièrement chez les patients obèses et insulinorésistants, mais elle reste également démontrée chez les patients non obèses. Une étude dirigée par Chul-Hee Kim, réalisée dans six pays asiatiques sur 3 556 patients atteints de diabète de type 2, a montré que la metformine LP, administrée une fois par jour, est bien tolérée, avec un taux de poursuite du traitement de 97,4%. En comparaison, seulement 0,7 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets secondaires digestifs, bien inférieurs à ceux observés avec la metformine LI [18].

Par ailleurs, une revue systématique de 2021 a confirmé que la metformine LP est associée à une réduction de la dyspepsie, tout en conservant une efficacité glycémique similaire à celle de la forme classique. La légère supériorité de la metformine LI sur l'hémoglobine glyquée (-0,09 %) est jugée cliniquement négligeable [19].

Enfin, une étude rétrospective (Donnelly et al., 2009) sur l'adhérence thérapeutique a révélé que les patients sous metformine LP ont un taux d'adhérence de 80 %, contre 72 % pour ceux sous LI. Les patients ayant changé de LI à LP ont montré une augmentation de l'adhérence, accompagnée d'une réduction de l'HbA1c, confirmant l'intérêt de la metformine LP pour améliorer l'adhérence thérapeutique, particulièrement chez les patients ayant des difficultés à tolérer la metformine LI [20].

Ces résultats démontrent que la metformine à libération prolongée est une alternative thérapeutique efficace et bien tolérée, notamment pour les patients souffrant de troubles digestifs liés à la forme classique, tout en simplifiant le schéma posologique et en améliorant l'observance du traitement.

Technologie des comprimés matriciels à libération prolongée

1. Les comprimés

Le comprimé est une forme pharmaceutique solide unidose destinée à l'administration orale d'un ou plusieurs principes actifs (PA). Conformément à la définition de la Pharmacopée Européenne, il s'agit d'une préparation obtenue, le plus souvent, par compression d'un volume défini de particules, ou par d'autres procédés technologiques appropriés tels que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). La formulation d'un comprimé repose sur l'incorporation de divers excipients fonctionnels : agents de liaison (liants), agents de désagrégation, lubrifiants, diluants, et parfois des agents d'enrobage, qui assurent non seulement la cohésion mécanique du comprimé, mais aussi son comportement biopharmaceutique (désintégration, dissolution, libération contrôlée du PA). Son état sec et compact facilite sa conservation, tandis que les dosages disponibles permettent une adaptation précise de la posologie en fonction des besoins thérapeutiques [21], [22], [23].

2. Classification des comprimés

Les comprimés constituent l'une des formes pharmaceutiques solides les plus répandues, offrant une grande variété de profils galéniques adaptés aux besoins thérapeutiques. Leur classification peut s'effectuer selon plusieurs critères, notamment leur mode d'administration, leur technologie de fabrication ou leur profil de libération, le tableau suivant souligne les diffèrent critères de classification des comprimés [24].

Tableau I.2 : Critères de classification des comprimés pharmaceutiques

Critères de classification	Sous-catégorie	REF
Voie d'administration	Comprimés oraux, sublinguaux, buccaux, vaginaux/urétraux…	[25]
Technologie de fabrication	Compression directe, granulation humide, granulation sèche…	[26]
Profil de libération	Immédiate, prolongée, retardée …	[27]
Fonctionnalité pharmaceutique	Pelliculés /enrobés, multicouches, orodispersibles, implantables…	[28]

3. Avantages et inconvénients des comprimés pharmaceutique

Les comprimés présentent de nombreux avantages qui en font une forme pharmaceutique largement utilisée. Tout d'abord, ils permettent un dosage précis, assurant l'administration exacte de la quantité souhaitée de principe actif. Leur bonne stabilité physicochimique, notamment lorsqu'ils sont formulés avec des excipients adaptés, contribue à une excellente conservation, ce qui prolonge leur durée de vie. Sur le plan industriel, les comprimés offrent une facilité de fabrication (la compression est un procédé bien maîtrisé, économique, et facilement automatisable). Du point de vue du patient, cette forme est généralement bien acceptée par les adultes, sous réserve d'une adaptation appropriée en termes de taille, goût ou enrobage, comme le souligne la Pharmacopée Européenne. Enfin, les comprimés offrent une grande flexibilité de formulation, pouvant être conçus pour des libérations modifiées (prolongée, retardée, entérique, etc.), afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique ou d'améliorer la tolérance [29].

Bien que les comprimés présentent de nombreux avantages, ils comportent également certains inconvénients qui peuvent impacter leur efficacité et leur acceptabilité. La difficulté d'ingestion est un obstacle majeur, en particulier pour les enfants, les personnes âgées, ou ceux souffrant de dysphagie, ce qui peut compromettre l'adhésion au traitement. Par ailleurs, les comprimés contenant des principes actifs peu solubles peuvent rencontrer des problèmes de dissolution dans le tractus gastro-intestinal, entraînant une absorption inefficace du médicament. Ce phénomène est particulièrement prononcé pour les substances actives à faible solubilité, ce qui peut limiter leur efficacité. En outre, la flexibilité de dosage des comprimés est restreinte, ce qui complique l'adaptation des doses selon les besoins spécifiques des patients. Enfin, certains comprimés sont sensibles à des facteurs environnementaux comme l'humidité, la chaleur ou la lumière, ce qui peut entraîner leur dégradation et affecter leur efficacité.[29].

4. Procédé de fabrication des comprimés

Le procédé de fabrication des comprimés comprend plusieurs étapes clés, débutant par le mélange des poudres, où les principes actifs et excipients sont homogénéisés pour assurer une distribution uniforme. Cette étape est suivie par la granulation, qui peut être humide ou sèche, et qui permet de former des granulés cohésifs, facilitant la fluidité et la compaction. Enfin, la compression des granulés permet de donner au produit sa forme définitive, en garantissant la qualité, l'efficacité et la stabilité du produit [24].

4.1 Mélange des poudres

L'objectif principal de cette opération est d'obtenir une répartition uniforme des différents composants au sein de la préparation, de manière à garantir que chaque fraction prélevée aléatoirement présente une composition identique à l'ensemble du lot. Cette homogénéité est indispensable pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. Dans le cas des mélanges pulvérulents, l'homogénéisation des composants dépend de plusieurs facteurs, tels que la taille et la forme des particules, leur densité, leur hygroscopicité, ainsi que les propriétés électrostatiques. Le choix de l'équipement de mélange (turbuleur, mélangeur en V, à double cône, ou intensif) doit être adapté à la nature des poudres et à la complexité de la formulation[21].

4.2 La granulation

La granulation permet d'agglomérer des particules fines solides en granulés plus gros appelés agglomérats, par création ou renforcement de forces de cohésion interparticulaires. Ce procédé améliore les propriétés physiques des poudres, telles que la coulabilité, la compressibilité et l'homogénéité, tout en facilitant leur manipulation et en réduisant les risques de poussières, de mottage ou d'explosibilité. La taille des granulés obtenus peut varier selon la méthode employée, se situant généralement entre 0,1 et 5 mm. Ce procédé est particulièrement utile lorsque les poudres ne sont pas aptes à la compression directe, et constitue une étape clé dans la fabrication de formes solides orales, comme les comprimés [30] Il existe deux méthodes principales de granulation : la granulation humide et la granulation sèche

4.2.1 La granulation humide

La granulation humide vise à améliorer la cohésion des poudres grâce à l'ajout d'un liquide de mouillage, souvent constitué d'un solvant (eau, alcool) et d'un liant (ex. : polyvidone, méthylcellulose, amidon, gélatine). Le mouillage se réalise dans des mélangeurs (type pétrin, planétaire ou à tourbillonnement). Après homogénéisation, la masse humide est soumise à une force mécanique dans des granulateurs (oscillants ou rotatifs) pour former les granulés. Ceux-ci sont ensuite séchés (étuves ou lits fluidisés), broyés si nécessaire, puis tamisés afin d'obtenir une granulométrie uniforme [9].

Plusieurs variantes techniques existent, parmi lesquelles la granulation en turbine ou mélangeur, caractérisée par un mouillage contrôlé dans un enrobeur ou un mélangeur à projection, avec un séchage parfois intégré au procédé. Une autre méthode est la granulation par fluidisation, qui combine le mouillage et le séchage simultanément dans un lit fluidisé, permettant un processus rapide et continu [9].

4.2.2 La granulation sèche

La granulation sèche est une méthode de choix pour la formulation de principes actifs sensibles à l'humidité, à la chaleur ou trop solubles dans les solvants de mouillage, car elle s'effectue sans ajout de liquide et ne nécessite aucune phase de séchage, ce qui la rend particulièrement adaptée aux substances instables. Ce procédé comprend deux étapes principales : la compaction de la poudre pour obtenir une matière cohésive, réalisée soit par des presses alternatives produisant des briquettes dures, soit par des presses à cylindres (compacteurs) qui compriment la poudre entre deux rouleaux pour former des plaques compactes ; puis une phase de broyage-tamisage, au cours de laquelle les briquettes ou plaques sont broyées puis tamisées afin d'obtenir les granulés aux caractéristiques souhaitées [21].

4.3 La compression

La compression pharmaceutique est une étape clé dans la fabrication des comprimés, consistant à transformer un mélange de poudres (souvent préalablement granulé) ou de granulés en comprimés solides de forme et de masse définies. Le principe de cette opération repose sur l'utilisation d'une matrice dans laquelle coulisse un poinçon inférieur. Un volume, appelé chambre de dosage, est créé dans cette matrice, dans lequel le mélange de poudre ou de granulés est introduit. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, en collaboration avec le poinçon inférieur, comprime le mélange jusqu'à l'obtention d'un comprimé. Une fois la compression réalisée, le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé formé. Cette opération, effectuée à l'échelle industrielle, est réalisée à l'aide de machines spécialisées, qui peuvent être de type alternatif, utilisant un poinçon unique, ou rotatif, permettant une production continue et plus rapide. Le choix du type de machine dépend du débit de production souhaité, des propriétés du produit, et de la capacité de production requise. Les machines rotatives sont particulièrement adaptées aux productions à grande échelle, tandis que les machines alternatives sont généralement utilisées pour des productions plus petites ou des essais en laboratoire [31].

5. Les types de libération des comprimés

Les types de libération des comprimés jouent un rôle crucial dans l'efficacité thérapeutique des médicaments. En fonction des besoins cliniques, il est possible d'adapter la formulation des comprimés afin de contrôler la vitesse et la durée de libération du principe actif dans l'organisme, ce qui permet d'optimiser son efficacité et de réduire les effets secondaires. Parmi les principaux types, on retrouve la libération immédiate, accélérée, prolongée, retardée et séquentielle [24].

5.1 La libération conventionnelle

La libération conventionnelle (libération immédiate) désigne une forme pharmaceutique dont le mode de libération du principe actif n'a pas été modifié intentionnellement par une formulation spécifique ni par un procédé technologique particulier. Pour les formes solides, le profil de dissolution dépend principalement des propriétés intrinsèques du principe actif [32].

5.2 La Libération Modifiée

La libération modifiée fait référence à une catégorie de comprimés qui ont été formulés pour libérer leur principe actif de manière contrôlée ou retardée. Contrairement aux comprimés à libération conventionnelle, ces comprimés ont un profil de dissolution différent, permettant de modifier la vitesse, la localisation ou la durée de la libération du principe actif. La libération modifiée comprend plusieurs sous-catégories [33].

5.3 La Libération Accélérée

Les comprimés à libération accélérée sont conçus pour libérer leur principe actif plus rapidement que les comprimés à libération conventionnelle. Ce type de formulation est utilisé dans des situations où un effet rapide est nécessaire, par exemple pour un soulagement immédiat de la douleur ou des symptômes aigus. La libération est accélérée par l'utilisation de technologies telles que les agents de désintégration rapides ou des formulations solubles (Exemple : les comprimés effervescent, dispersible …)[28].

5.4 La Libération Prolongée

Les comprimés à libération prolongée sont formulés pour libérer leur principe actif lentement, sur une période prolongée. Cela permet de maintenir des concentrations plasmatiques stables et d'éviter les pics et les creux dans la concentration du médicament dans le sang. Ce type de formulation est particulièrement utile pour les traitements chroniques, où une administration fréquente peut être désagréable pour le patient. L'objectif est d'éviter de multiples prises quotidiennes, améliorant ainsi la conformité au traitement [34], [35].

5.5 La Libération Retardée

Les comprimés à libération retardée sont conçus pour libérer leur principe actif après un délai spécifique, généralement après avoir franchi l'estomac. Ce type de formulation est souvent utilisé pour protéger une substance active sensible à l'acidité gastrique ou pour libérer le médicament dans une partie spécifique du tractus gastro-intestinal, comme l'intestin. Les comprimés à libération retardée sont souvent formulés avec des enrobages entérosolubles qui les empêchent de se dissoudre dans l'estomac [36], [37].

5.6 La Libération Séquentielle

Les comprimés à libération séquentielle sont conçus pour libérer le principe actif à différentes étapes dans le tractus gastro-intestinal. Cela signifie que le comprimé libère successivement différentes doses du médicament, ou différentes formes de libération, en fonction des besoins thérapeutiques. Ce type de formulation est utilisé pour créer des profils de libération complexes où différentes substances sont libérées à des moments spécifiques pour des effets thérapeutiques optimisés [33], [38].

La figure I.1 présente les différents profils de libération d'un principe actif de son support galénique.

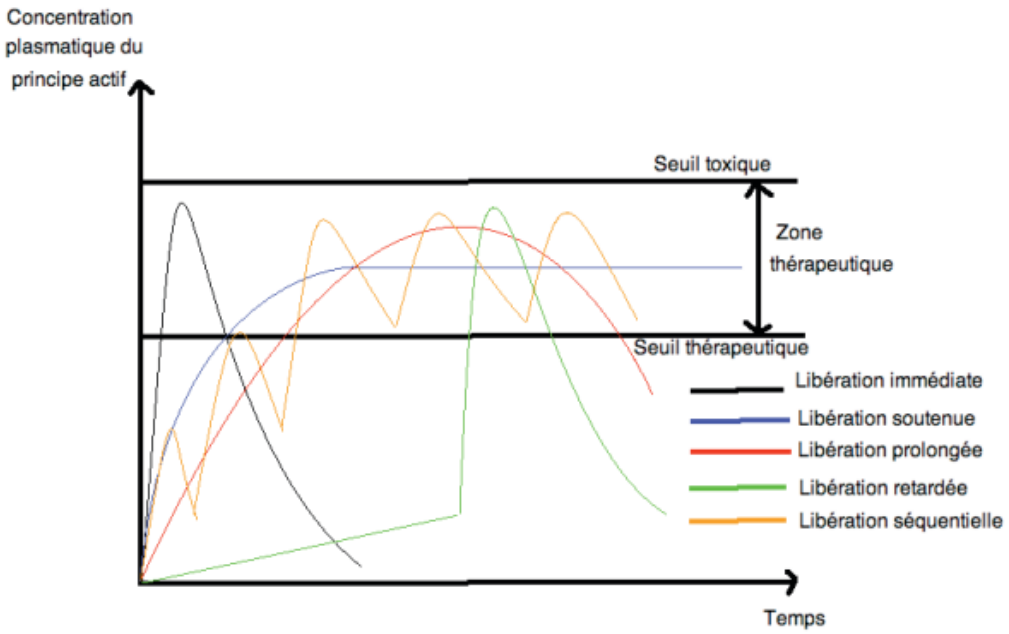


Figure I.1: Représentation des différents profils de libération d'un principe actif

6. Intérêts thérapeutiques et contraintes des formes à libération prolongée

Les formes à libération modifiée présentent plusieurs avantages thérapeutiques significatifs. Elles permettent notamment de réduire la fréquence d'administration, ce qui favorise l'observance du traitement en supprimant par exemple les prises nocturnes. Ces formulations contribuent également à limiter les fluctuations des concentrations plasmatiques du principe actif atténuant ainsi les effets de pics et de creux observés avec les formes à libération immédiate. Cela se traduit par un effet thérapeutique plus uniforme grâce à un apport continu et contrôlé du principe actif. Enfin, la libération prolongée peut permettre de diminuer l'incidence et l'intensité des effets secondaires en évitant les concentrations plasmatiques trop élevées ou instables [39], [40].

Les formes à libération prolongée présentent quelques inconvénients. D'abord, il est impossible d'interrompre immédiatement le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication ce qui peut compromettre la sécurité du patient. Ensuite, une mauvaise manipulation (mastication ou broyage) ou un défaut de fabrication peut provoquer un surdosage. Par ailleurs, le principe actif peut s'accumuler dans l'organisme exposant à une « décharge » brutale. Enfin, la conception et la production de ces formes nécessitent un contrôle strict du mécanisme de libération ; sans cette maîtrise la délivrance du principe actif peut devenir imprévisible [39], [40].

7. Les systèmes matriciels :

Une matrice est définie comme une dispersion homogène du principe actif au sein d'un excipient. Le principe actif peut être dissous à l'échelle moléculaire ou dispersé sous forme particulaire dans le réseau matriciel. Les systèmes matriciels sont conçus pour l'ensemble des voies d'administration, mais ils sont particulièrement répandus pour la voie orale. Le profil de libération du principe actif à partir de la matrice dépend de la nature de cette dernière : il peut s'effectuer par diffusion, par érosion. Dans certains cas, deux mécanismes de libération peuvent opérer simultanément [41].

8. La classification des matrices

La classification des matrices pharmaceutiques repose sur divers critères tels que la structure, le comportement en milieu digestif, le mécanisme et la cinétique de libération du principe actif, ainsi que la nature chimique des matériaux utilisés. Parmi les classifications proposées, celle fondée sur la nature de l'agent matriciel est la plus répandue. Elle distingue trois types principaux : les matrices hydrophiles, inertes et érodables [42].

8.1 Les matrices hydrophiles

Les matrices hydrophiles sont des comprimés à libération prolongée constitués du mélange d'une ou de plusieurs substances active avec un agent gélifiant. Elles se distinguent donc des autres matrices par le fait qu'elles gonflent après hydratation par les liquides digestifs en raison de la présence du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. Au contact de l'eau ou des liquides digestifs, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension et traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif [42].

Les matériaux hydrophiles les plus couramment employés comprennent notamment les dérivés cellulosiques, lesquels se divisent en deux catégories : ioniques, telles que la carboxyméthylcellulose sodique (CMC Na), et non ioniques, à l'instar de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Ces polymères hydrosolubles se distinguent par leur degré de substitution et de polymérisation, paramètres qui déterminent leur viscosité et, par conséquent, leur comportement en solution. L'HPMC est privilégiée en formulation du fait de son remarquable pouvoir gélifiant et de ses propriétés rhéologiques favorables [43].

8.2 Les matrices inertes

Les matrices inertes, également appelées matrices insolubles, se composent d'un excipient insoluble formant un réseau poreux au sein duquel le principe actif est dispersé. Ces systèmes ne subissent aucune modification de leur structure lors du transit gastro-intestinal. La libération prolongée du principe actif résulte de la porosité du réseau qui constitue le « squelette » insoluble de la forme galénique et s'opère selon un mécanisme indépendant des conditions externes, donc faiblement sensible aux variations physiologiques. La cinétique de libération peut par ailleurs être modulée par simple modification de la structure poreuse de la matrice [44].

8.3 Les matrices érodables

Les matrices érodables se dégradent progressivement au cours du transit gastro-intestinal sous l'action conjuguée des enzymes digestives et des variations de pH. On distingue deux grandes catégories :

8.3.1 Matrices lipidiques (hydrophobes)

Ce type de matrices est composées de lipides (glycérides, acides et alcools gras, cires, etc.), elles subissent une érosion lente, principalement sous l'effet de la lipase pancréatique.

8.3.2 Matrices polymériques

Ces matrices sont construites à partir de polymères à solubilité pH-dépendante (exemple : acétophtalate de cellulose) ou de sels minéraux insolubles (exemple : acétate de vinyle). La libération du principe actif s'effectue simultanément par érosion de la surface matricielle et par diffusion du médicament hors de la matrice, offrant ainsi un profil de libération contrôlé et prolongé [24], [45].

9. Facteur modulant la cinétique de libération prolongée

La libération d'un principe actif dépend à la fois de ses propriétés physico-chimiques et de ses caractéristiques biologiques [46].

9.1 Propriétés physico-chimiques de la substance active

Les propriétés physico-chimiques des principes actifs jouent un rôle déterminant dans la performance de leur libération au sein de l'organisme. Ces caractéristiques, généralement évaluées par des essais in vitro, englobent notamment la solubilité dans l'eau, la morphologie, la taille des particules ainsi que le coefficient de partage [46].

9.1.1 Solubilité

Une solubilité aqueuse trop faible ou trop élevée d'un principe actif constitue un facteur limitant majeur dans la conception de formes pharmaceutiques à libération prolongée. Cette contrainte s'explique par l'impact direct de la solubilité sur la vitesse de dissolution. Un PA peu soluble présente des défis importants, car sa biodisponibilité est déjà restreinte par une dissolution lente, rendant la mise au point de systèmes à libération contrôlée plus difficile. Toutefois, il a été démontré qu'une réduction de la taille des particules en dessous du micromètre peut considérablement améliorer la vitesse de dissolution, facilitant ainsi leur intégration dans des formes à libération prolongée. À l'inverse, les principes actifs très solubles posent également problème. Leur dissolution rapide complique le contrôle de la libération du médicament, ce qui nuit à l'efficacité des formulations destinées à une action prolongée [46].

9.1.2 Morphologie et taille des particules

La taille des particules ainsi que la morphologie des particules jouent un rôle déterminant dans la vitesse de dissolution d'un principe actif. Des particules de grande taille ralentissent généralement ce processus, ce qui peut limiter l'efficacité de la libération prolongée. La production de particules plus fines ou l'ajout de tensioactifs constitue une solution couramment employée pour améliorer la solubilisation. Cependant, l'utilisation de poudres extrêmement fines peut engendrer des effets indésirables, telles qu'une flottaison à la surface des liquides gastriques, réduisant ainsi leur capacité à s'imprégner du milieu et à amorcer la libération du principe actif [46].

Contrairement aux formes cristallines, les formes amorphes ne possèdent pas d'organisation moléculaire régulière. Cette absence d'ordre confère aux substances amorphes une énergie libre plus élevée, ce qui les rend thermodynamiquement moins stables mais plus solubles. Par conséquent, les principes actifs amorphes présentent en général une vitesse de dissolution supérieure par rapport à leur forme cristalline équivalent[38].

9.1.3 Coefficient de partage

Le coefficient de partage et la taille moléculaire influence non seulement la perméabilité d'une drogue à travers la membrane biologique mais également la diffusion à travers une membrane ou une matrice contrôlant le taux libéré [46].

En général, les médicaments à très haut coefficient de partage (c.à.d. très liposolubles) vont pénétrer facilement les membranes du corps produisant une accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination lente. Une autre possibilité est que le PA reste localisé dans la phase lipidique du tissu, puisqu'il doit traverser des barrières huileuses et aqueuses lors de son passage à travers les tissus. Dans les deux cas, un système à libération contrôlée paraît peu utile pour ce type de PA [46].

9.2 Propriétés biologiques

Plusieurs facteurs physiologiques influencent directement l'absorption des principes actifs au niveau intestinal. Parmi les plus déterminants figurent la cinétique du transit gastro-intestinal, les mécanismes d'absorption, ainsi que les processus métaboliques [47].

9.2.1 Absorption

Le maintien d'une concentration stable du médicament dans le sang ou les tissus repose sur une libération régulière du principe actif à partir du système à libération contrôlée, couplée à une absorption efficace au site d'administration. Dans les formes à libération prolongée, c'est généralement la libération depuis la matrice galénique qui constitue l'étape limitante, l'absorption intervenant plus rapidement. Ainsi, une absorption rapide est recherchée pour optimiser la performance du système. Néanmoins, lors d'une administration orale, des fluctuations du taux et de la durée d'absorption peuvent apparaître. Les principes actifs naturellement absorbés lentement s'avèrent alors peu compatibles avec les systèmes à libération contrôlée, car ils rendent difficile le maintien prolongé de concentrations plasmatiques thérapeutiques [46].

9.2.2 La distribution

La distribution des médicaments dans les tissus constitue un facteur déterminant, car elle contribue à la diminution de la concentration plasmatique du principe actif et modifie son équilibre entre le compartiment sanguin et les fluides extracellulaires. Le volume apparent de distribution représente le paramètre pharmacocinétique permettant d'évaluer l'étendue de cette diffusion au sein de l'organisme[46].

9.2.3 Métabolisme :

Le métabolisme joue un rôle clé dans l'efficacité des formes à libération prolongée. En effet, même si la libération contrôlée permet de maintenir une concentration stable du principe actif, un métabolisme rapide peut réduire la durée d'action effective du médicament en accélérant son élimination. À l'inverse, certains médicaments administrés sous forme de prodrogues nécessitent une conversion métabolique pour devenir actifs, ce qui peut influencer la conception des systèmes à libération prolongée pour garantir une libération adaptée au temps nécessaire à cette activation. Ainsi, la compréhension du profil métabolique est essentielle pour choisir la voie d'administration et optimiser la formulation, afin d'assurer une biodisponibilité prolongée et un effet thérapeutique stable [47].

9.2.4 Interactions avec les protéines plasmatiques

L'interaction entre le PA et les protéines plasmatique influence la durée d'action de la drogue. Il est bien connu que des protéines sanguines sont la plupart du temps recyclées et pas éliminées, ainsi la liaison entre les protéines et le PA peut servir à un dépôt du PA produisant un profil de libération prolongée si un degré élevé de la liaison se produit [46].

9.2.5 Durée d'activité

Lorsqu'un principe actif présente une demi-vie courte, des administrations répétées sont nécessaires afin de maintenir des concentrations plasmatiques ou tissulaires relativement stables, et d'éviter des fluctuations importantes. Dans ce contexte, l'utilisation d'un système de libération contrôlée devient pertinente pour assurer un apport constant du médicament. Toutefois, pour un médicament ayant une demi-vie très courte, le taux de libération requis devient particulièrement élevé, ce qui peut imposer l'administration de fortes doses. Cela peut poser des contraintes technologiques, notamment en termes de volume et de taille, pouvant dépasser les limites acceptables pour les formes pharmaceutiques [47].

10. Mécanisme de libération des formes à libération prolongée

Dans les formes pharmaceutiques à libération prolongée, la diffusion est en effet l'un des mécanismes principaux de contrôle de la libération du principe actif.

Lorsqu'un médicament est incorporé dans une matrice polymérique, qu'elle soit hydrophile ou hydrophobe, la pénétration du liquide biologique provoque la dissolution du principe actif, qui diffuse ensuite à travers le réseau polymérique vers l'extérieur du système. Ce mécanisme suit généralement les lois de Fick, qui régissent la diffusion de substances à travers une membrane, et dépend de plusieurs facteurs, notamment la porosité de la matrice, la solubilité du principe actif, la viscosité du polymère et la température. Ce type de système est largement utilisé dans les formulations à libération prolongée pour garantir une libération progressive du médicament, améliorer l'observance thérapeutique et maintenir des concentrations plasmatiques constantes [48].

La diffusion d'une substance à travers un système matriciel, qu'il soit hydrophile ou lipidique, est influencée par non seulement les propriétés physico-chimiques du principe actif, mais également par celles du réseau matriciel, telles que l'hydrophilie, le degré de polymérisation, la vitesse de gélification et l'érosion. Ces paramètres déterminent la vitesse à laquelle la substance est libérée du système matriciel et influencent directement l'efficacité du système à libération prolongée [42].

11. Cinétique de libération des formes à libération prolongée

La cinétique de libération des principes actifs à partir des formes à libération prolongée constitue un paramètre fondamental pour garantir l'efficacité thérapeutique et la sécurité du traitement. Contrairement aux formes conventionnelles, ces systèmes sont conçus pour libérer le médicament de manière contrôlée, sur une période prolongée, selon des lois cinétiques spécifiques (ordre zéro, premier ordre, etc.). La compréhension de ces profils permet d'anticiper le comportement in vivo du médicament et d'optimiser la fréquence d'administration [41].

11.1 Modèle d'ordre 0

Le modèle d'ordre zéro décris les systèmes ou la vitesse de libération du médicament est indépendante de sa concentration. C'est-à-dire une vitesse de libération constante au cours temps. Le modèle d'ordre zéro se représente par l'équation suivante :

$$Q = K_0 \times t \quad \text{.....(1)}$$

Q est la quantité du médicament libérée

K_0 est la constante de vitesse d'ordre zéro

t est le temps [49].

11.2 Modèle d'Ordre 1

Ce modèle est observé dans le cas de la dissolution du médicament hydrophile à partir des formes pharmaceutiques poreuses. La fraction de dissolution est fonction du logarithme du temps, la vitesse de dissolution diminue en fonction du temps. La libération du médicament qui suit la cinétique du premier ordre peut être exprimée par l'équation si dessous :

$$\text{Log } Q = \text{Log } Q_0 - K_1 \times t \quad \text{.....(2)}$$

Q_0 est la quantité initiale du médicament

K_1 est la constante d'ordre 1

t est temps [49].

11.3 Modèle d'Higuchi

Ce modèle a été proposé par Higuchi en 1961, c'est le premier modèle mathématique conçu pour décrire la libération du médicament à partir des systèmes matriciels. Le modèle est connu comme un modèle de diffusion. La fraction de libération du PA évolue linéairement en fonction de la racine carrée du temps. L'équation simplifie du modèle d'Higuchi est donnée par l'équation suivante :

$$\ln(Q) = \ln(k) + \frac{1}{2}\ln(t) \quad \text{.....(3)}$$

K : est la constante de dissolution d'Higuchi

Q : est la fraction du principe actif libérée à un temps t [50]

11.4 Modèle de Korsmeyer et Peppas (loi puissance)

Ce modèle a été proposé en 1983 par Korsmeyer et Peppas pour décrire les mécanismes de libération des systèmes polymériques. Ce modèle, reconnu comme la loi de puissance, est donné par l'équation suivante :

$$\log\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = n\log(t) + \log(k) \quad \text{.....(4)}$$

La valeur de n est utilisée pour caractériser les différents mécanismes de libération du médicament correspondant, qui est déterminé juste pour la fraction $Mt/M\infty$ inférieure à 60 %. Les résultats sont tracés comme log % de libération en fonction du log du temps.

M_t, M_∞: est la quantité de médicament libérée au temps t et au temps ∞

K : est la constante cinétique

n : est l'exposant de diffusion.

Un tracé entre le logarithme de Mt/M∞ et le logarithme du temps sera linéaire si la libération obéit à l'équation de Korsmeyer-Peppas et la pente de ce tracé représente la valeur "n". Cela permet d'interpréter l'exposant de diffusion et le mécanisme de libération du soluté pour le mécanisme de libération de forme cylindrique à partir d'un film polymère présenté [49].

11.5 Modèle de Weibull

$$\log\left(-\log(1)-\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right)\right) = b\log(t) + \log(\tau) \text{.....(5)}$$

La valeur du paramètre b, dérivée de l'équation de Weibull, permet de caractériser le mécanisme de diffusion ou de libération selon les critères suivants :

- b < 0,35 : valeur non observée en simulation
- 0,35 ≤ b ≤ 0,75 : la libération du principe actif est principalement gouvernée par un mécanisme de diffusion
- 0,75 < b < 1 : Diffusion avec contribution possible d'un mécanisme combiné (diffusion + érosion).
- b = 1 : correspond à une cinétique de libération d'ordre 1 conforme à la loi de Fick ; la vitesse de libération est contrôlée par une constante de diffusion.
- b > 1 : profil sigmoïde indiquant un mécanisme complexe de libération ; le taux de libération croît jusqu'au point d'inflexion, puis diminue [49].

Chapitre II

Matériel et Méthode

Chapitre II : Matériel et Méthode

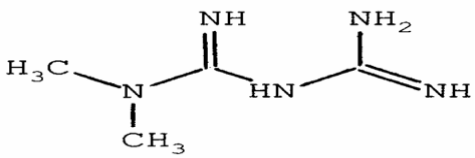
Les travaux expérimentaux menés dans le cadre de cette étude ont été réalisés au sein du Laboratoire de Chimie Physique des Interfaces des Matériaux Appliqués à l'Environnement (CPIMAE) pour les étapes de formulation et de caractérisation ainsi qu'au sein du Département de Génie des Procédés de l'Université de Blida 1 pour la caractérisation pharmaco-technique des échantillons et de l'étude de dissolution in vitro.

1. Matières premières

1.1 Le chlorhydrate de metformine

La Metformine est une molécule qui fait partie de la classe des biguanides utilisés comme médicament dans le traitement du diabète de type 2. Ce PA reste l'antidiabétique oral de première intention. Le tableau ci-dessus présente les caractéristiques physico-chimiques de la metformine [51].

Tableau II.1 : Caractéristiques physico-chimiques de la metformine

Formule chimique	$C_4H_{12}ClN_5$
Structure chimique	
Nom chimique	Chlorhydrate de N, N-diméthyle-biguanide
Poids moléculaire	165.63 g/mol
Description	Cristaux blancs ou sensiblement blancs
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, Il est pratiquement insoluble dans le chloroforme, l'acétone, le chlorure de méthylène et l'éther..
Point de fusion	225°C

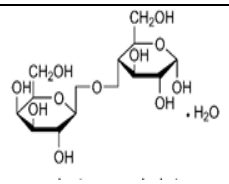
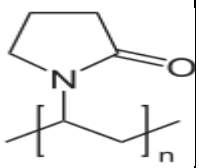
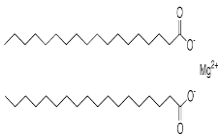
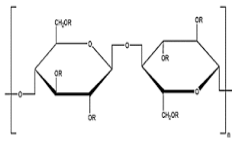
1.2 L'Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

Les HPMC sont des polymères couramment utilisés dans le domaine pharmaceutique commercialisés sous la marque methocel™. Il est le plus souvent utilisé en raison de son important potentiel de gélification et de ses bonnes propriétés rhéologiques qui lui confèrent de meilleures caractéristiques de granulation et de compression. L'HPMC, est un éther cellulosique non toxique [52] .

1.3 La povidone

La povidone ou polyvinylpyrrolidone est un polymère hydrosoluble largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme agent liant dans les formulations solides orales. Elle est particulièrement efficace dans les procédés de granulation humide, où des solutions aqueuses ou hydroalcooliques de povidone sont pulvérisées sur les poudres pour favoriser leur agglomération. Elle peut également être incorporée à l'état sec dans les mélanges, puis activée par adjonction de liquide au cours de la granulation. Chimiquement. Les différents grades de povidone se différencient par leur viscosité en solution aqueuse. [52].

Tableau II.2 : Propriétés physico-chimiques des excipients utilisés

	Lactose	**Povidone k30**	**Stéarate de magnésium**	**HPMC 4000**
Structure chimique				
Aspect	Particules cristallines blanches à blanc cassé ou de poudre	Fine couche de couleur blanche à blanc crème, inodore ou presque, hygroscopique	Fine couche de couleur blanche à blanc crème, inodore ou presque, hygroscopique.	Poudre de couleur de blanc cassé léger à beige.
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'ethanol et l'ether, modérément soluble dans l'eau	Soluble dans les acides, l'éthanol a 95%, le méthanol, l'eau.	Pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%), l'éther et l'eau. Légèrement soluble dans le benzène chaud.	Soluble dans l'eau froide en donnant une solution limpide ou une solution colloïde visqueuse.

2. Matériels et équipements

Le tableau ci-dessous présente les différents équipements utilisés pour la préparation et la caractérisation des matières premières et du produit fini.

Tableau II.3 : Les équipements de préparation et de contrôle utilisé

Appareillage	**Marque**	**Utilisation**
Balance électronique	KERN ALS 220-4N	La pesé des matières premières
Agitateur magnétique	Lab Tech	L'agitation des matières
Etuve	Memmert	Séchage des grains
pH mètre	OHAUS	Mesure le pH
Spectrophotomètre UV/Visble	SHIMADZU, UV-VIS	L'analyse quantitative des matières premières et du produit fini
Dissolu test	ERWEKA	Etude de dissolution in vitro
Pied à coulisse		Mesure du diamètre
Spectrophotomètre FTIR	JASCO FTIR-4X	L'analyse qualitative des matières première et du produit fini
Diffractomètre à rayon X	RIGAKU	Pour étudier l'état structurale des matériaux des matières premières et du produit fini
Voluminométre	ERWEKA	Détermination du volume apparent et du volume tassé des poudres (calcul de la densité et de l'indice de compressibilité).
Tamiseur	RETSCH AS200	Séparation granulométrique des poudres par tamisage selon les différentes mailles
Entonnoir normalisé	-	Mesure de l'angle de repos pour évaluer l'écoulement des poudres.

3. Procédé de fabrication

Le procédé de fabrication des comprimés repose sur une série d'étapes essentielles visant à garantir la qualité et l'efficacité du produit final. Il commence par la préparation des matières premières, telles que le principe actif et les excipients, suivie d'un mélange homogène des composants. Ce mélange est ensuite mouillé, granulé, séché, calibré et lubrifié avant d'être comprimé sous forme de comprimés solides.

Dans cette optique, la matrice d'expérience a été construite à l'aide du logiciel statistique MODDE 6.0, permettant d'analyser les facteurs influençant la formulation. Différents paramètres et leurs plages de variation ont été définis, incluant l'agent retardateur et l'agent liant. La matrice d'expérience a été réalisée en utilisant la méthode des surfaces de réponse, avec un plan factoriel à trois niveaux (CCF). Cette approche a permis de développer une formule de fabrication pour un lot de 100 g, en optimisant les variables pour obtenir la formulation souhaitée.

Tableau II.4 : Matrice d'expérience type CCF

	L'agent retardateur	**L'agent liant**
Formule 1	-1	-1
Formule 2	0	-1
Formule 3	1	-1
Formule 4	-1	0
Formule 5	0	0
Formule 6	1	0
Formule 7	-1	1
Formule 8	0	1
Formule 9	1	1
Formule 10	0	0
Formule 11	0	0
Formule 12	0	0

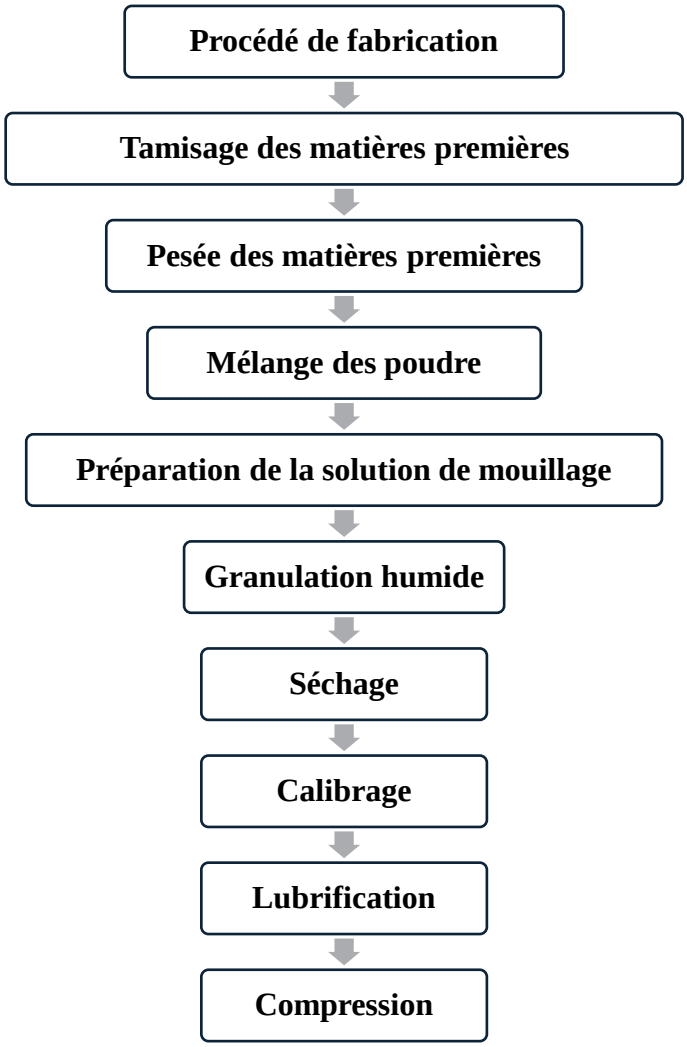


Figure II.1 : Processus de fabrication des comprimés

4. Caractérisation pré-compressionnelles

Les tests pharmaco-techniques appliqués aux poudres permettent d'évaluer leurs caractéristiques physiques fondamentales. Ces paramètres influencent directement la maniabilité de la poudre lors des étapes de fabrication (mélange, compression) ainsi que la qualité du produit final. Une caractérisation rigoureuse est donc essentielle pour assurer la reproductibilité des procédés et la conformité aux exigences des pharmacopées.

4.1 Analyse granulométrique

Pour l'analyse granulométrique, un tamiseur a été utilisé, équipé de tamis de contrôle aux mailles de dimensions décroissantes : 1000, 800, 630, 500, 400, 300, 200 et 100 µm. L'échantillon à analyser a été placé dans le tamis supérieur, qui a ensuite été recouvert d'un couvercle. L'ensemble a été soumis à une agitation d'amplitude 0,90 mm/g pendant 10 minutes, permettant la répartition des particules sur les différents tamis en fonction de leur taille. À

l’issue de l’opération, la fraction de poudre retenue sur chaque tamis a été soigneusement récupérée et pesée, afin de déterminer la distribution granulométrique de l’échantillon [53].

4.2 Ecoulement

La coulabilité d’une poudre correspond à sa capacité à s’écouler librement et de manière régulière. Cet essai est réalisé à l’aide d’un entonnoir normalisé, conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne (10e édition). Une prise d’essai de 100 g de poudre non tassée est introduite dans l’entonnoir sans compression, puis l’orifice d’écoulement est libéré. Le temps nécessaire pour que la poudre s’écoule complètement est chronométré. Cet essai est répété trois fois et la moyenne des temps d'écoulement est calculée. Selon la Ph. Eur., un temps d'écoulement inférieur à 10 secondes est requis pour garantir une bonne fluidité de la poudre [53] .

4.3 Angle de repos

L**’**angle de repos est l’angle formé entre la surface d’un tas de poudre librement versée et l’horizontale. Il permet d’évaluer la fluidité d’une poudre**,** une propriété essentielle influençant le remplissage des moules ou des matrices lors de la compression. Un angle faible indique une bonne fluidité, tandis qu’un angle élevé signale un mauvais écoulement. Cette mesure est utilisée dans le cadre des essais pharmaco-techniques pour garantir la régularité des procédés de fabrication [53].

Tableau II.5 : Propriétés d'écoulement et angles de repos correspondants

Propriété d'écoulement	**Angle de repos (degrés)**
Excellente	25-30
Bonne	31-35
Moyenne (aide non nécessaire)	36-40
Acceptable (peut se bloquer)	41-45
Médiocre (agitateur ou vibration nécessaire)	46-55
Très médiocre	56-65
Extrêmement médiocre	> 66

4.4 Mesure de densité :

La densité tapée d'une poudre représente la densité apparente qu'elle atteint après avoir été soumise à un tassement mécanique dans un récipient gradué. Elle permet d'évaluer le comportement d'un matériau pulvérulent lors de la compression, du transport ou du stockage.

Le test est réalisé en introduisant un échantillon de poudre dans une éprouvette graduée de 250 mL, dont le volume initial (Vi) est relevé. L'éprouvette est ensuite soumise à une série de chocs verticaux (taps), selon une méthode normalisée décrite dans la Pharmacopée Européenne (2.9.34). Des mesures de volume sont prises après 10, 500 et 1250 chocs. Lorsque la différence de volume entre deux séries successives de taps est inférieure ou égale à 2 mL, le volume final (V_f) est retenu pour le calcul. Plusieurs répétitions sont généralement recommandées pour assurer la reproductibilité des résultats [53].

4.5 Calcul de ratio d'Hausner et l'indice de Carr

Bien qu'il existe certaines variations dans la méthode de détermination de l'indice de compressibilité (indice de Carr) et du rapport d'Hausner, la procédure de base consiste à mesurer le volume apparent non réglé (V_i) et le volume tassé final (V_f) de la poudre après l'avoir tassé jusqu'à ce qu'il y ait de nouvelles variations de volume [53].

L'indice de compressibilité et le rapport de Hausner sont calculés comme suit

$$Indice\ de\ Carr = 100 * \frac{V_i - V_f}{V_i}$$

$$Ratio\ de\ Hausner = \frac{V_i}{V_f}$$

Tableau II.6 : Classification de l'aptitude à l'écoulement des poudres

Indice de compressibilité (%)	Caractère d'écoulement	Indice d'Hausner
1 – 10	Excellent	1,00 – 1,11
11 – 15	Bon	1,12 – 1,18
16 – 20	Moyen	1,19 – 1,25
21 – 25	Passable	1,26 – 1,34
26 – 31	Mauvais	1,35 – 1,45
32 – 37	Très Mauvais	1,46 – 1,59
> 38	Extrêmement mauvais	> 1,60

5. Caractérisation post-compressionnelles

5.1 Contrôle macroscopique et dimensionnement

Un examen visuel est effectué sur 10 comprimés, portant sur les critères suivants : la forme de chaque comprimé, la présence ou l'absence de barre de cassure ou de gravure, l'intégrité de chaque comprimé (en vérifiant la présence ou l'absence de cassure due à un choc), la texture de la surface (rugueuse ou lisse), la couleur en surface, ainsi que la couleur dans la masse des comprimés cassés. Par ailleurs, 10 comprimés ont été prélevés du lot de chaque formulation et mesurés à l'aide d'un pied à coulisse pour déterminer le diamètre et l'épaisseur de chaque comprimé [53].

5.2 Uniformité de masse

L'uniformité des unités posologiques représente un élément clé de la qualité pharmaceutique, notamment pour les formes orales solides telles que les comprimés. En règle générale, les comprimés non enrobés et pelliculés doivent répondre aux critères de l'essai d'uniformité de la masse, tel que défini dans le **Tableau 9**.

Cet essai a pour but de s'assurer que les écarts de poids entre les unités restent dans des marges acceptables, assurant ainsi une administration constante de la dose au patient. Le contrôle de la masse constitue donc une étape cruciale après la compression, permettant de valider la régularité du procédé de fabrication et la précision du dosage unitaire[53].

Tableau II.7 : Tolérances de l'écart type de masse pour les comprimés

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart-type (%)
Comprimés (non enrobés et pelliculés)	80 mg ou moins	10
	Plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

5.3 Test de Friabilité

L'évaluation de la friabilité constitue un essai complémentaire aux tests de résistance mécanique des comprimés tels que la force de rupture. Elle permet de vérifier la capacité des comprimés non enrobés à résister à l'abrasion et aux chocs mécaniques pouvant survenir lors

des opérations de conditionnement, de transport et de manipulation. Selon la Pharmacopée, l'essai est réalisé à l'aide d'un tambour rotatif en polymère synthétique transparent, dont le diamètre interne est compris entre 283 et 291 mm, et la profondeur entre 36 et 40 mm. L'intérieur du tambour est poli et conçu pour minimiser l'accumulation électrostatique. Une projection incurvée située à l'intérieur du tambour provoque la chute répétée des comprimés à chaque rotation, simulant les chocs qu'ils peuvent subir dans des conditions réelles. Le tambour est fixé horizontalement à un dispositif rotatif réglé à 25 ± 1 tours par minute. À chaque tour, les comprimés roulent, glissent, puis chutent contre la paroi ou les autres comprimés. Pour l'essai, 10 comprimés entiers sont utilisés. Les comprimés sont soigneusement dépoussiérés avant l'essai, puis pesés avec précision. Après 100 tours du tambour, ils sont de nouveau dépoussiérés puis pesés. L'essai est généralement effectué une seule fois. Si des comprimés fissurés, cassés ou brisés sont observés après le test, l'échantillon est considéré comme non conforme. Si les résultats sont ambigus ou si la perte de masse dépasse la limite spécifiée (généralement 1,0 %), l'essai est répété deux fois supplémentaires, et la moyenne des trois essais est calculée [53].

5.4 Etude du gonflement

L'étude du gonflement est une étape cruciale dans la caractérisation des comprimés matriciels à libération prolongée. Ces mécanismes influencent directement la cinétique de libération du principe actif et permettent de mieux comprendre les interactions entre les polymères hydrophiles (tels que l'HPMC) et le milieu de dissolution.

Conformément aux recommandations de la Pharmacopée Européenne et aux directives scientifiques en développement galénique, le gonflement est évalué en mesurant l'augmentation de masse ou de volume du comprimé après immersion dans un milieu aqueux simulant les conditions gastro-intestinales (pH=1.2, pH=6.8) à différents temps. Ces paramètres permettent de corréler la structure de la matrice, la composition polymérique, et le profil de libération du principe actif [53].

5.5 Test de dissolution in vitro

Le test de dissolution est une méthode analytique essentielle permettant d'évaluer la vitesse et l'étendue de la libération d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique solide, en simulant les conditions physiologiques. Pour les comprimés à libération prolongée,

ce test est d'autant plus crucial qu'il permet de s'assurer que le médicament est libéré de manière contrôlée et sur une période de temps étendue, conformément au profil pharmacocinétique attendu. Le test est généralement réalisé à l'aide d'un appareil de dissolution type II (pale rotative), selon les monographies de la Pharmacopée Européenne ou de l'USP. La température est maintenue à 37 ± 0,5 °C dans un volume de 900 mL pendant 2 h en milieu gastrique (pH = 1,2) et 6 h en milieu intestinal (pH = 6,8). Des prélèvements de 5 mL sont effectués à des intervalles réguliers, filtrés à l'aide d'un filtre de 45 µm, puis analysés après une dilution de 1/50 avec le milieu de dissolution par spectrophotométrie à une longueur d'onde fixée à à 233 nm, afin de trace le profil de % de libération du principe actif [53].

5.6 Modélisation mathématique de la cinétique de dissolution

Les profils de dissolution in vitro de la metformine ont été ajustés à différents modèles cinétiques de référence, notamment : le modèle de libération à zéro ordre, le modèle de premier ordre, le modèle de Higuchi, le modèle de Korsmeyer-Peppas et le modèle de Weibull. Ces modèles sont essentiels pour optimiser la formulation, garantir un profil de libération adapté à une administration prolongée, et interpréter ainsi que quantifier les mécanismes de libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique. Le modèle mathématique retenu sera celui présentant le coefficient de corrélation (R^2) le plus élevé, indiquant la meilleure concordance entre les données expérimentales et la courbe théorique.

Chapitre III

Résultats et Discussions

Chapitre III : Résultats et Discussions

Dans cette section, les résultats obtenus à travers les différentes étapes de la formulation des comprimés à libération prolongée de la metformine seront présentés, accompagnés de leur interprétation et analyse. Cette étude inclut la caractérisation physicochimique des matières premières. Elle est suivie par la caractérisation pré-compressionnelle et post-compressionnelle, permettant d'évaluer les propriétés d'écoulement des poudres ainsi que les caractéristiques mécaniques des comprimés obtenus. Enfin, une étude de dissolution in vitro est réalisée afin d'apprécier le profil de libération de la metformine et de vérifier la conformité du système aux objectifs d'une libération prolongée.

6. Caractérisation pré-compressionnelles

6.1 Analyse granulométrique

Nous avons prélevé une quantité de 100 grammes de granulés, que nous avons soumis à un tamisage à l'aide d'une série de tamis dont les ouvertures de maille variaient entre 100 et 1000 µm. Nous avons ensuite mis en fonctionnement le dispositif de tamisage pendant une durée de 10 minutes, afin de permettre une séparation efficace des particules selon leur taille. Les résultats obtenus sont présentés dans les **figure III.12** et dans **le tableau III.1**

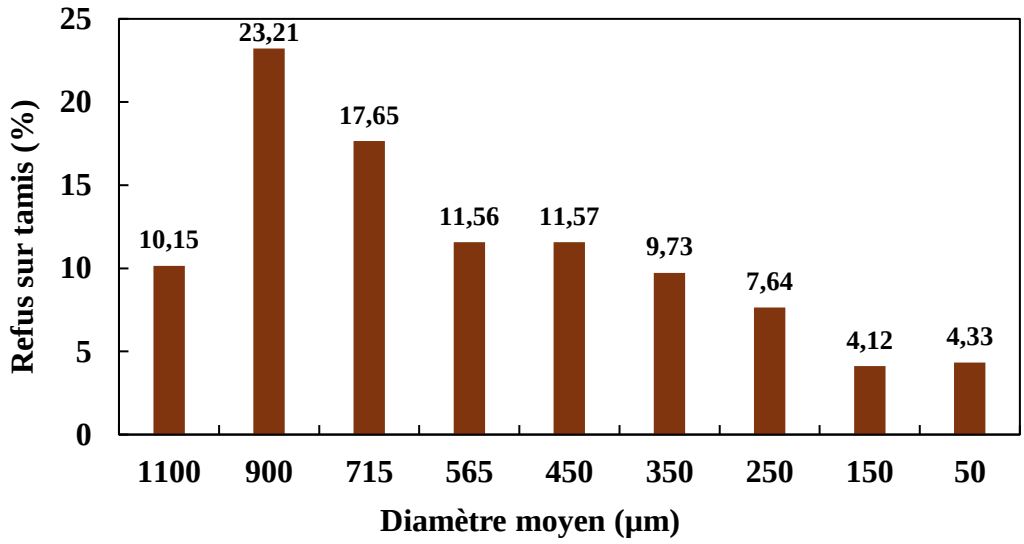


Figure III.12 : Analyse granulométrique de l'essai 1

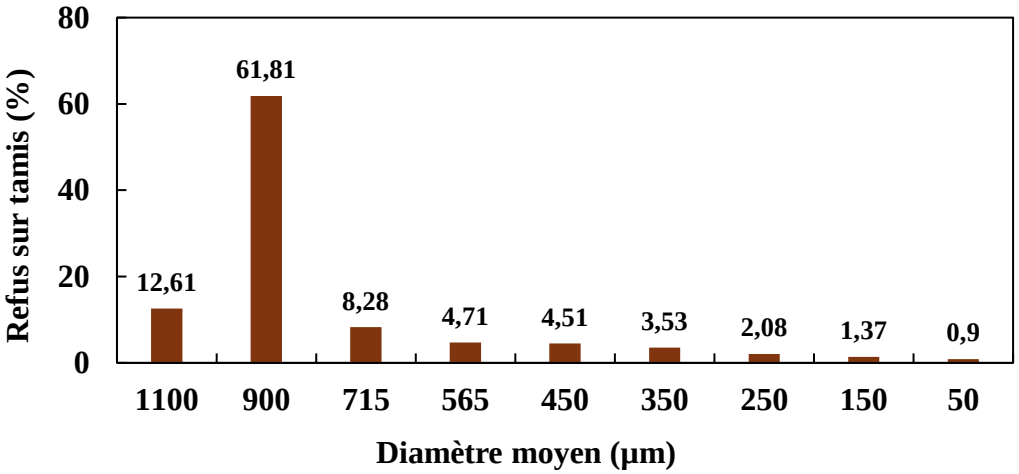


Figure III.13 : Analyse granulométrique de l'essai 2

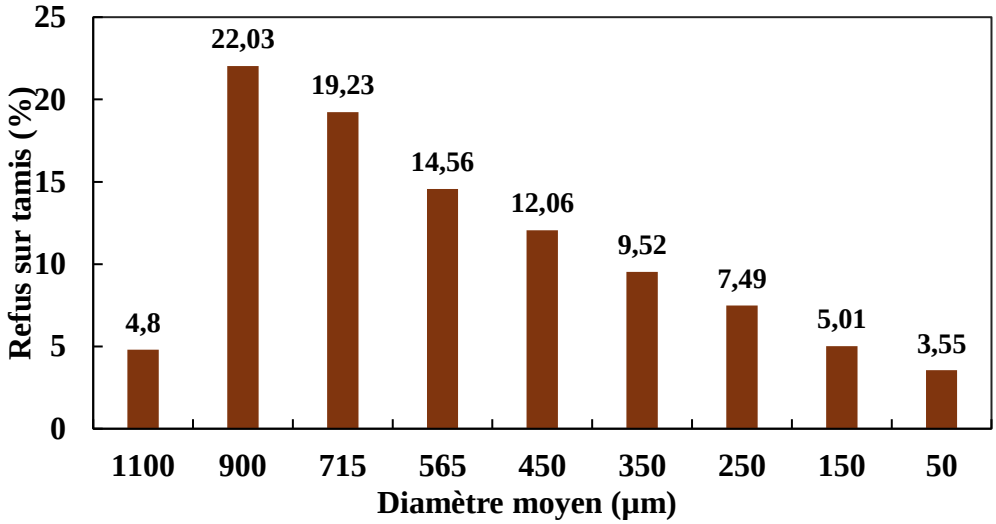


Figure III.14 : Analyse granulométrique de l'essai 3

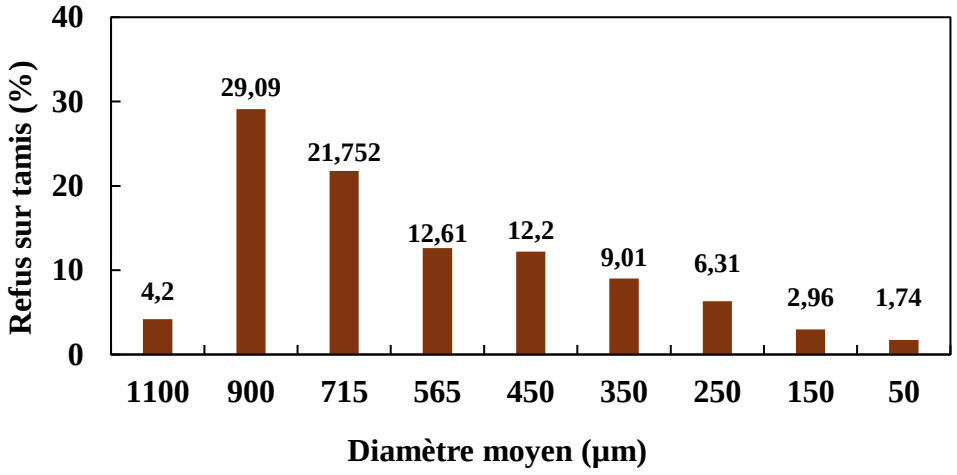


Figure III.15 : Analyse granulométrique de l'essai 4

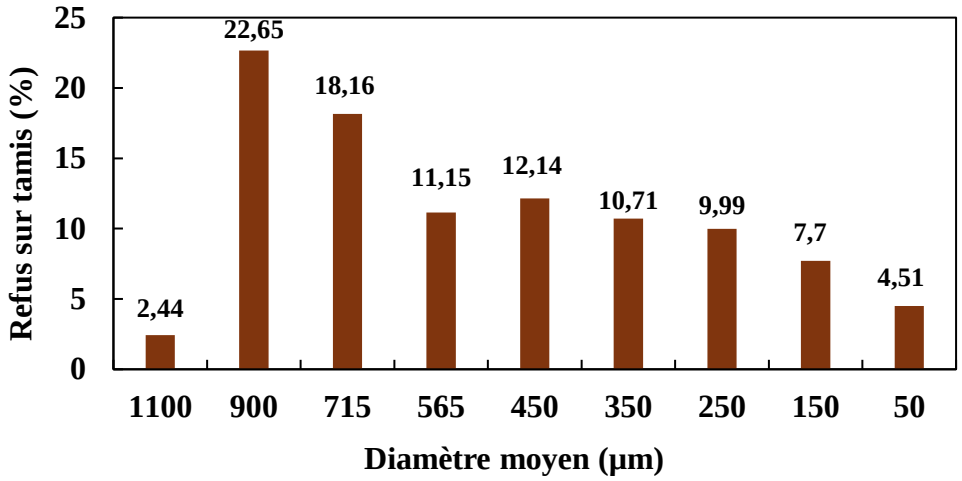


Figure III.16 : Analyse granulométrique de l'essai 5

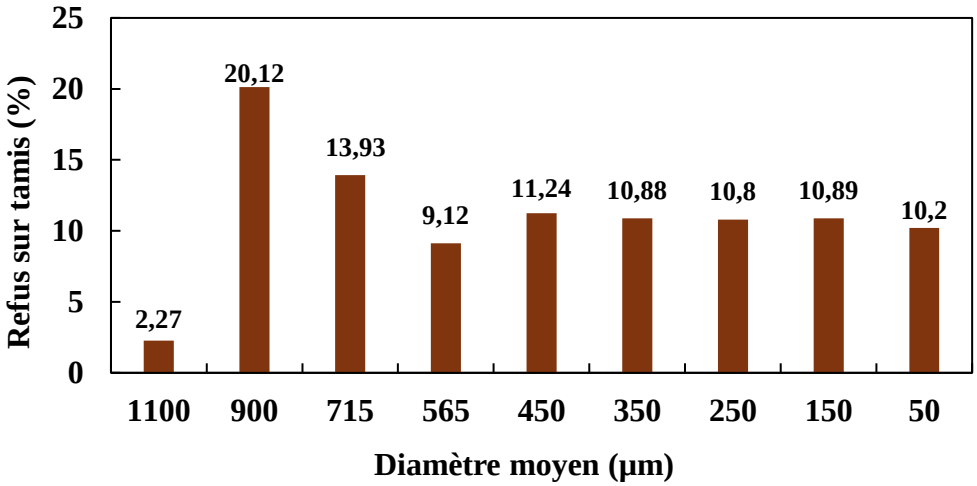


Figure III.17 : : Analyse granulométrique de l'essai 6

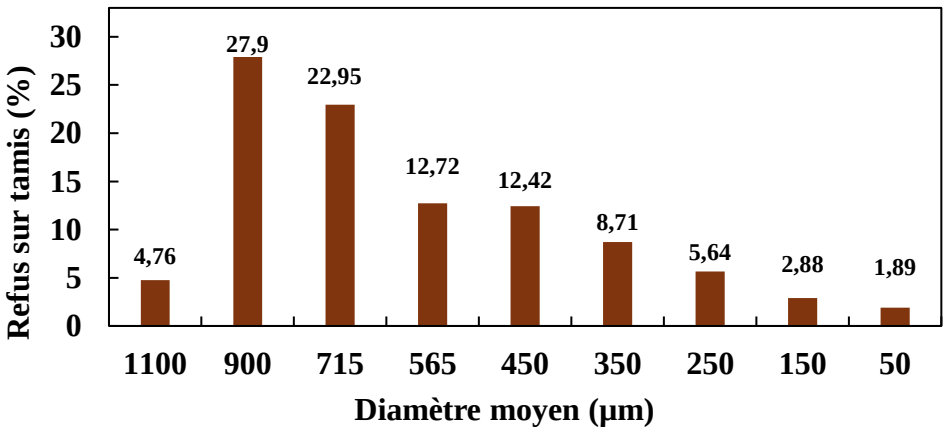


Figure III.18 : Analyse granulométrique de l'essai 7

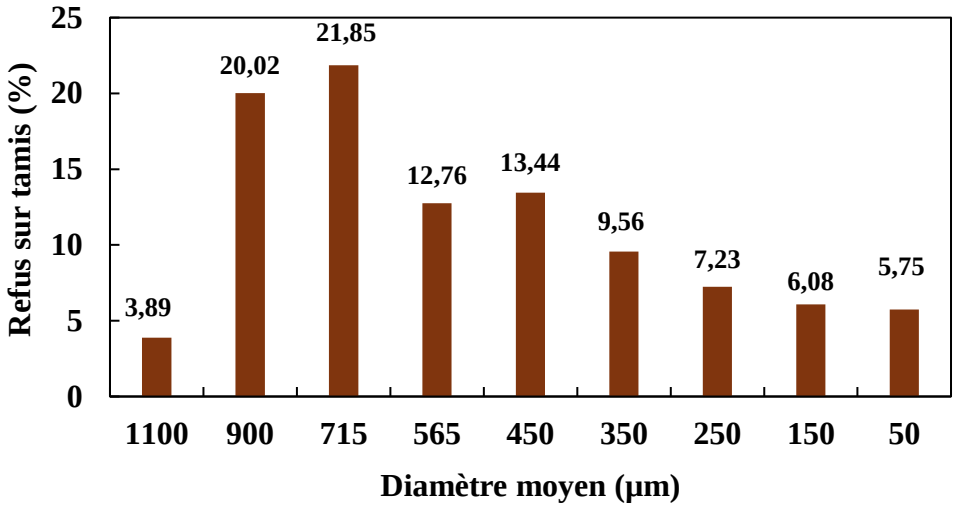


Figure III.19 : Analyse granulométrique de l'essai 8

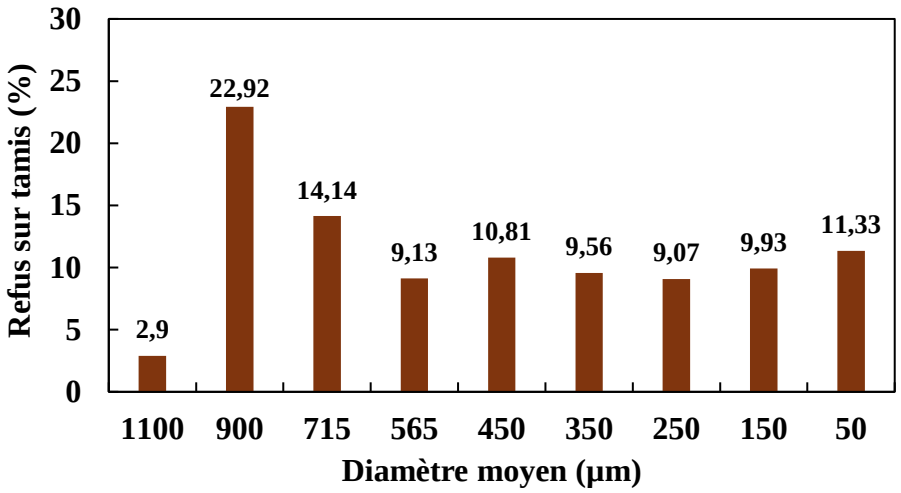


Figure III.20 : Analyse granulométrique de l'essai 9

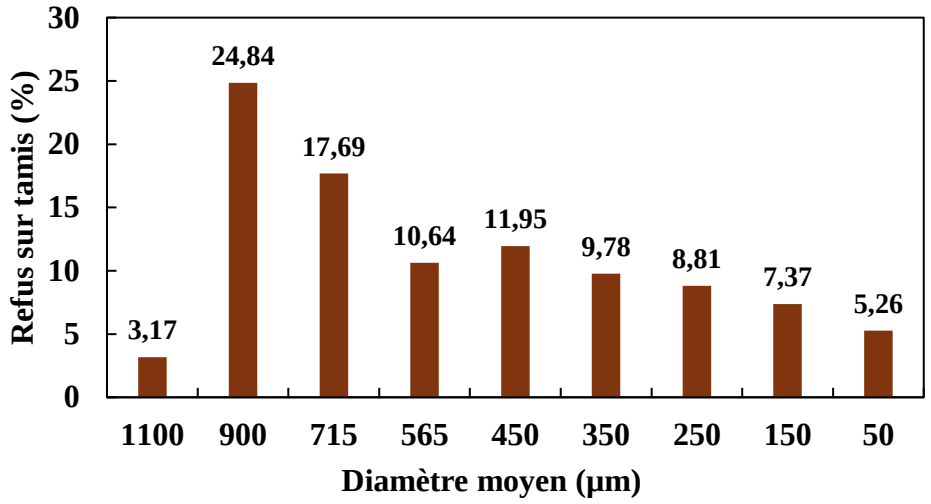


Figure III.21 : Analyse granulométrique de l'essai 10

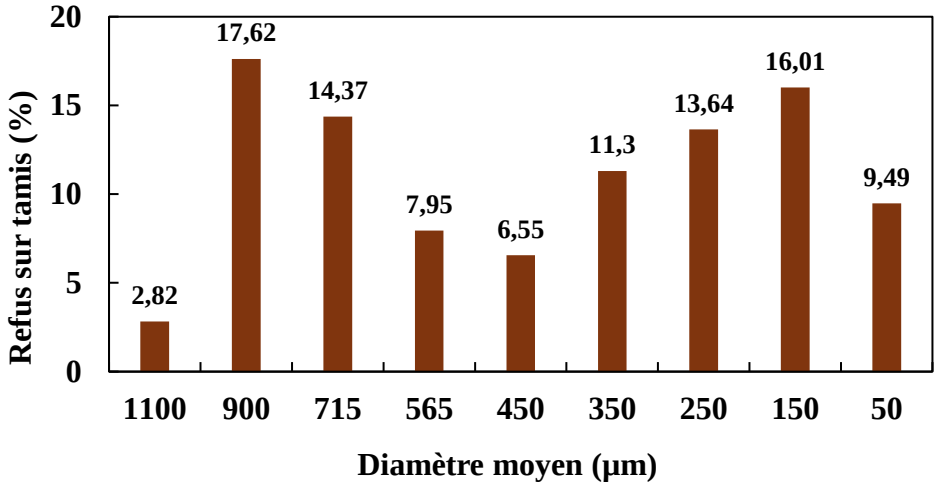


Figure III.22 : Analyse granulométrique de l'essai 11

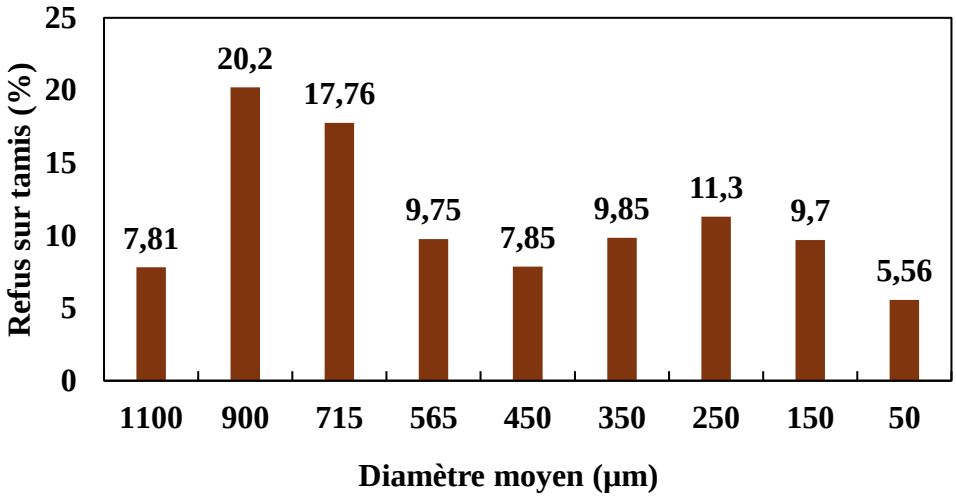


Figure III.23 : Analyse granulométrique de l'essai 12

La majorité des formulations présentent un D_{modal} constant à 900 µm, indiquant une taille de particule dominante stable. La formule 8 fait exception avec un D_{modal} de 750 µm. Les formules 2 et 7 affichent les tailles médianes les plus élevées (938 µm et 822 µm), traduisant une granulation plus grossière, probablement favorisée par un mouillage optimal. À l'inverse, la formule 11 présente la taille médiane la plus faible (418 µm), ce qui pourrait entraîner une mauvaise fluidité. La comparaison entre D_{50} et D_{moyen} révèle que les formulations 3, 4, 10 et 12 présentent une distribution granulométrique homogène, favorable à une bonne compressibilité et uniformité.

Tableau III.1 : Paramètres granulométriques des différentes formulations

Formule	D_{50} (µm)	D_{moyen} (µm)	D_{modal} (µm)
1	595	726.60	900
2	938	847.96	900
3	623	679.77	900
4	722	748.56	900
5	590	738.57	900
6	495	605.16	900
7	822	605.15	900
8	619	677.8	750
9	524	623.68	900
10	608	679.06	900
11	418	561.37	900
12	531	616.59	900

6.2 Ecoulement

Les résultats obtenus (**Figure III.24**) montrent que l'ensemble des formulations affiche des valeurs comprises entre 4,41 s et 7,72 s. La formulation F5 présente le temps d'écoulement le plus faible, traduisant une excellente fluidité, tandis que la formulation F2 enregistre la valeur la plus élevée parmi l'échantillon. Malgré cette variation, toutes les formulations démontrent une fluidité satisfaisante et adaptée aux exigences de la pharmacopée, les douze formulations peuvent être considérées comme ayant une bonne fluidité, leurs temps d'écoulement étant tous inférieurs à 10 secondes

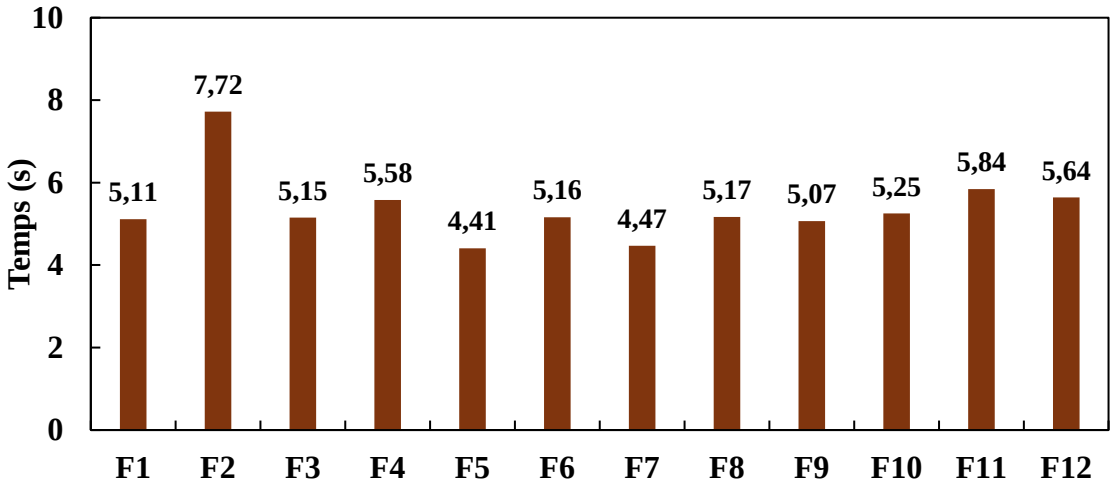


Figure III.24 : Histogramme de l'écoulement des 12 Formules

6.3 Angle de repos

La figure (III.25) présente l'angle de repos pour douze formules différentes (formule 1 à formule 12), avec des valeurs variantes entre environ 25° et 46°. Les formules 1, 2, 4, 5, 6, 7, 11 et 12 affichent une excellente fluidité, caractérisée par des angles de repos relativement faibles, ce qui indique un bon écoulement des poudres sans besoin d'agitation ou de vibration. Ces formulations répondent favorablement aux exigences des normes de la pharmacopée et sont bien adaptées aux procédés de fabrication nécessitant une fluidité optimale (voir tableau 7). En revanche, les formules 3, 8, 9 et 10 présentent de bonnes propriétés d'écoulement, bien qu'elles soient légèrement moins performantes que les précédentes. Elles demeurent néanmoins adaptées à la majorité des conditions de production industrielle, offrant un équilibre satisfaisant entre fluidité et stabilité.

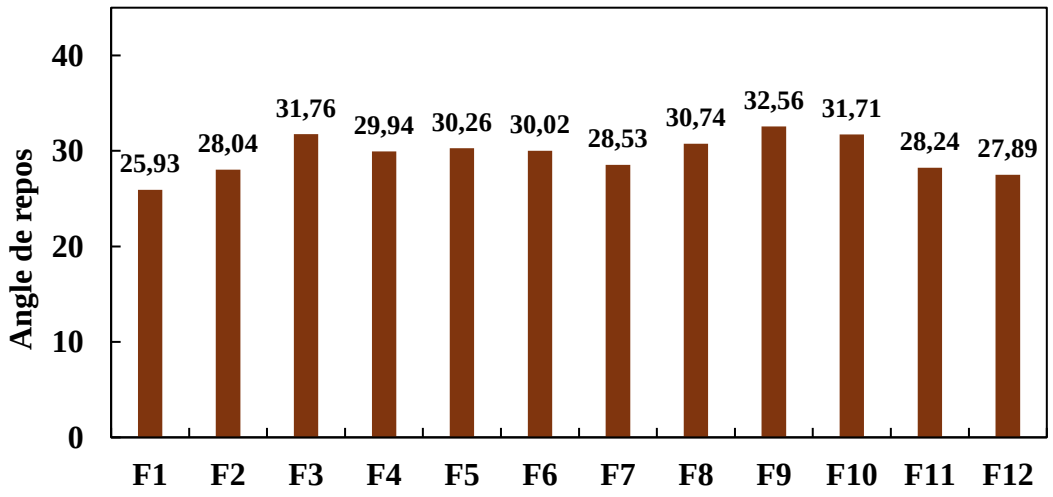


Figure III.25 : Histogramme de l'angle de repos des 12 formules

6.4 Calcul du ratio d'Hausner

La figure (**III.26**) illustre les valeurs du rapport de Hausner pour les douze formulations étudiées, en conformité avec les normes établies par la pharmacopée (Tableau 8). Les formules 1 et 7 se distinguent par une excellente fluidité, traduite par une faible compressibilité et un écoulement aisé, ce qui les rend particulièrement adaptées aux procédés de fabrication en continu, sans risque de blocage. La formule 4 présente un écoulement satisfaisant, répondant aux exigences standard de la pharmacopée et convenant à la majorité des applications industrielles. En revanche, les formules 2, 3, 5, 6, 8, 10 et 12 montrent une fluidité acceptable ; bien que globalement conformes. Enfin, les formules 9 et 11 révèlent une fluidité limitée, pour y remédier, l'incorporation d'un agent lubrifiant est envisagée, afin d'améliorer significativement les propriétés d'écoulement et de garantir une meilleure performance lors des étapes de compression.

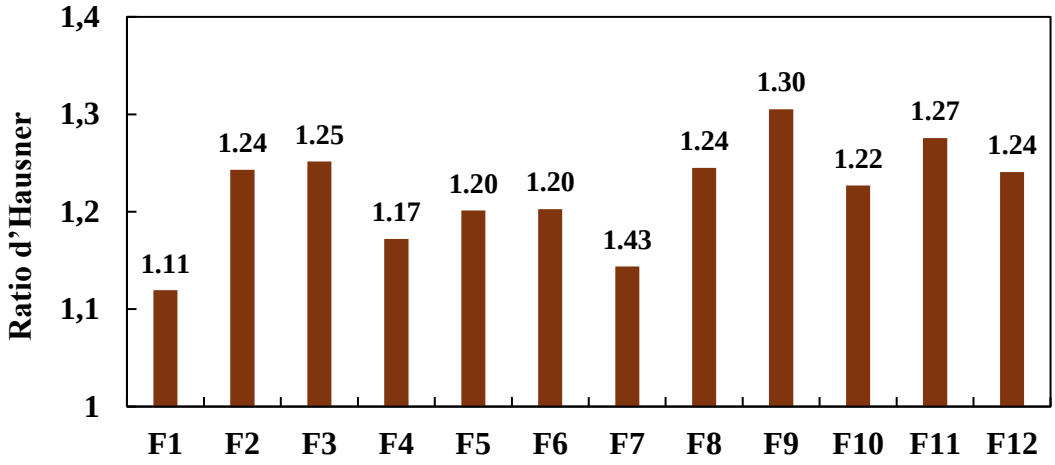


Figure III.26 : Histogramme du Ratio d'Hausner des 12 formules

6.5 Mesure de la densité

Les résultats présentés dans la figure (III.27) concernent les mesures de densité en vrac et de densité après tassement pour les 12 formules, effectuées conformément aux recommandations de la pharmacopée. La densité en vrac mesure la compaction naturelle des particules sans pression, tandis que la densité après tassement évalue la capacité d'un matériau à se compacter sous pression.

En règle générale, les formules avec une densité en vrac plus élevée ont tendance à mieux se tasser, comme observé pour la plupart des formules, qui présentent des densités après tassement relativement élevées. Cependant, certaines formules, comme la formule 3, avec une densité en vrac faible (0.478g/mL), montrent une compaction limitée après tassement (0.599g/mL), ce qui indique une capacité de compression moins optimale. Cette

formule pourrait nécessiter des ajustements pour améliorer sa compaction En revanche, la formule 7, avec une densité en vrac relativement élevée (0.585g/mL), présente une excellente capacité de compaction, atteignant une densité après tassement de (0.669g/mL). Cela fait de cette formule l'une des meilleures en termes de compaction et de stabilité après tassement.

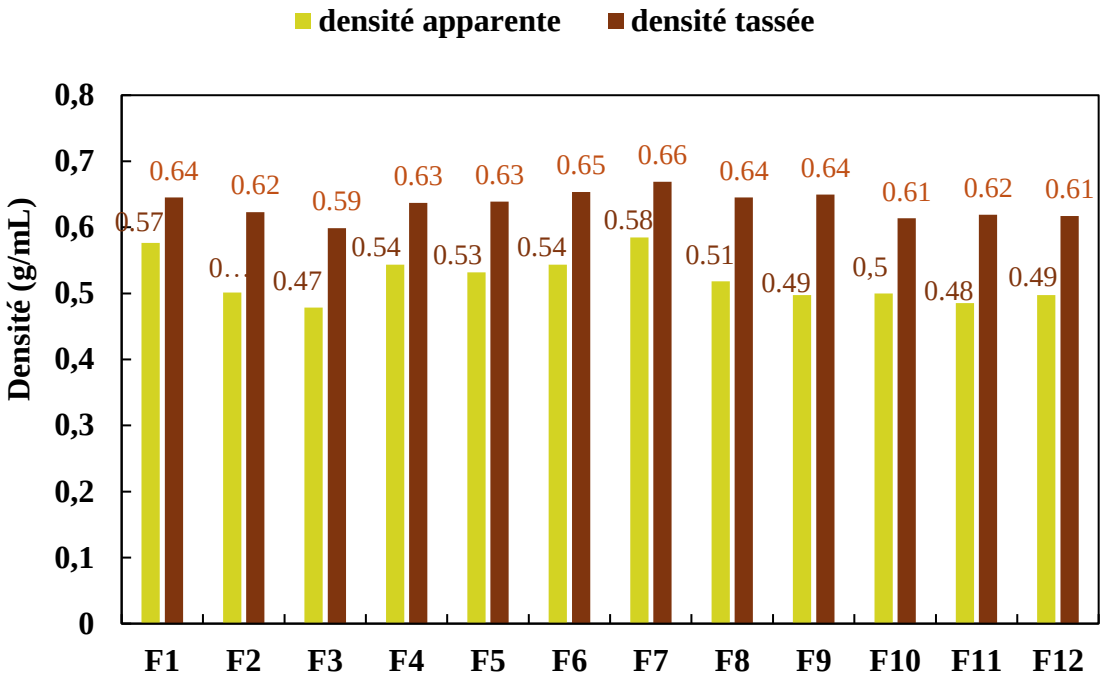


Figure III.27 : Histogramme de densité (apparente/tassée) des 12 formules

7. Caractérisation post-compressionnelles

7.1 Contrôle macroscopique et dimensionnement

La figure suivante illustre les comprimés obtenus pour toutes les formulations après le processus de compression. Les comprimés, quelle que soit la formulation, présentent une forme oblongue et biconvexe, sans barre de cassure ni de gravure. Aucune cassure due au choc n'a été observée. La texture est lisse, avec une couleur presque blanche à la surface et à l'intérieur du comprimé cassé. Les dimensions moyennes des comprimés sont de 21,15 mm x 10,12 mm, avec une épaisseur moyenne de 5,75 mm. L'uniformité des résultats entre les différentes formulations indique un bon contrôle du procédé de fabrication, ce qui témoigne de sa maîtrise et de sa stabilité.

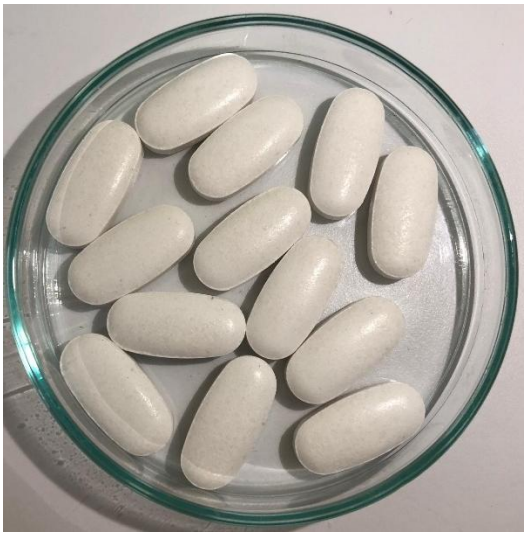


Figure III.28 : Comprimés à libération prolongée à base de metformine

7.2 Uniformité de masse

Le tableau suivant présente les résultats de l'uniformité de masse. Les résultats montrent que toutes les formulations respectent l'intervalle autorisé de masse de ±50 mg autour de la cible de 1000 mg, avec des masses moyennes variant de 985 mg à 1027 mg, ce qui indique un bon contrôle global du procédé de fabrication. Les formulations présentent une faible dispersion des masses, en particulier les formulations 2, 8 et 10, qui affichent des écarts-types relativement faibles (de 11 mg à 18 mg), suggérant une précision élevée dans le processus de production. Cependant, certaines formulations, telles que les 3, 6, 9 et 12, présentent des écarts-types plus élevés (jusqu'à 32 mg), ce qui indique une plus grande variabilité. Bien que cette variabilité soit plus importante, elle reste toutefois acceptable selon les normes en vigueur et ne nécessite pas d'ajustements majeurs du procédé.

Tableau III.2 : Masse moyenne des comprimes formulés

Formulation	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Masse moyenne (mg)	992	997	993	1026	994	1002
Ecart-type (mg)	21	18	31	26	22	32
Formulation	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
Masse moyenne (mg)	1025	1000	1008	1027	1007	985
Ecart-type (mg)	17	11	23	17	19	18

7.3 Test de Friabilité

Toutes les formulations présentent des valeurs de friabilité inférieures à 1%, conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne, ce qui indique une bonne résistance à la fragmentation et à l'abrasion. Il est à noter que, lorsque la concentration de l'agent liant augmente, une diminution significative de la friabilité des comprimés est observée (par exemple, les formulations 7 à 9), où la concentration du liant atteint son maximum. La friabilité y est particulièrement faible, avec une valeur de 0,04% pour la formulation 9. Cette tendance est logique, car les agents liants sont des excipients qui favorisent la cohésion des comprimés, réduisant ainsi leur fragmentation et leur usure pendant le stockage ou la manipulation. En revanche, l'effet de l'agent retardateur semble moins clair et pourrait être modifié par la quantité du liant présente dans la formulation. Les résultats détaillés de ce test de friabilité sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau III.3 : Taux de friabilité des formules 1 à 12

Formule	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
Friabilité (%)	0.34	0.79	0.62	0.17	0.27	0.24	0.2	0.21	0.04	0.23	0.22	0.3

7.4 Etude du gonflement

L'analyse conjointe des indices de gonflement et des compositions montre que le comportement hydrique des comprimés est principalement influencé par la teneur en HPMC , un polymère hydrophile responsable de la formation du gel matriciel. Les formulations F5, F3, F9 et F12, qui présentent les indices de gonflement les plus élevés à 240 minutes (≥2.19), sont celles contenant des concentrations élevées en HPMC. À l'inverse, les formulations F6 et F11, bien que contenant la même quantité de HPMC que F5 ou F12, montrent un gonflement plus limité, ce qui suggère un impact potentiel d'autres facteurs comme la densité de compactage ou la répartition des excipients. Globalement, l'augmentation de la teneur en HPMC s'accompagne d'une élévation significative de l'indice de gonflement, confirmant le rôle prépondérant de ce polymère dans la capacité d'hydratation et de gonflement de la matrice. Les formulations F5 et F12 émergent comme les plus équilibrées en termes de gonflement, traduisant une optimisation entre viscosité du gel et perméabilité à l'eau, ce qui en fait de solides candidates pour une libération prolongée efficace.

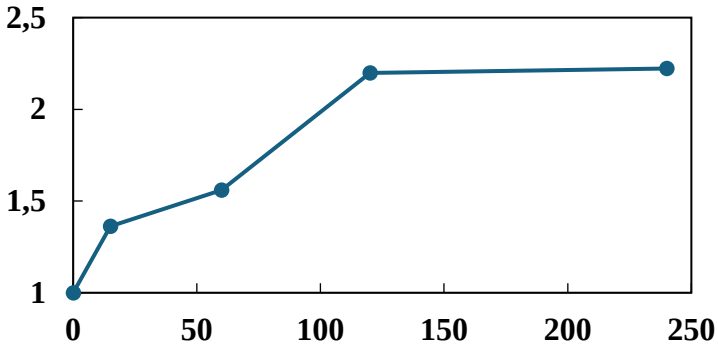


Figure III.29 : Indice de gonflement de la formule 1

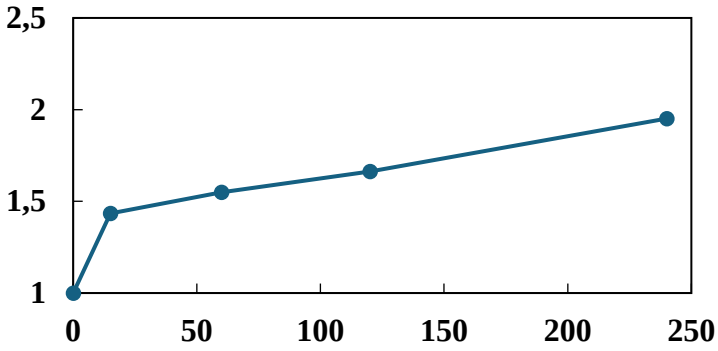


Figure III.30 : Indice de gonflement de la formule 2

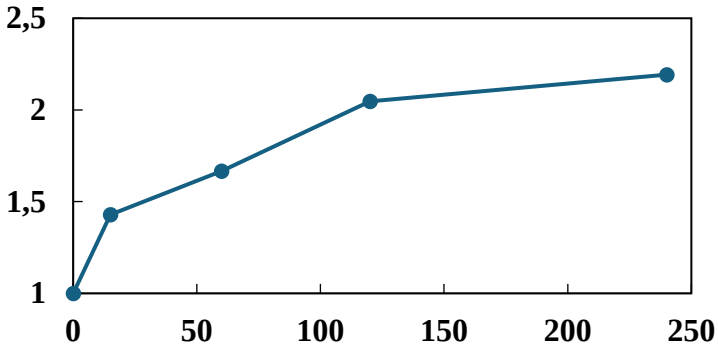


Figure III.31 : Indice de gonflement de la formule 3

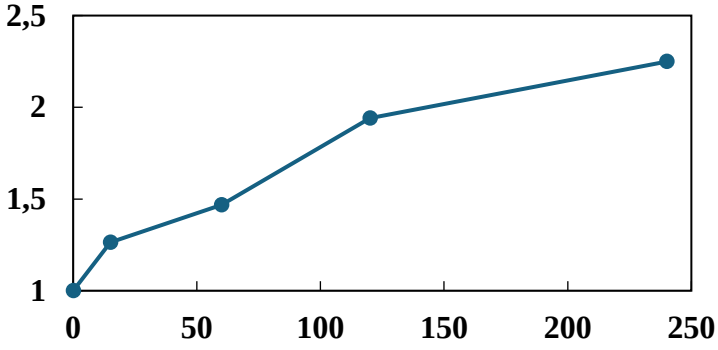


Figure III.32 : Indice de gonflement de la formule 4

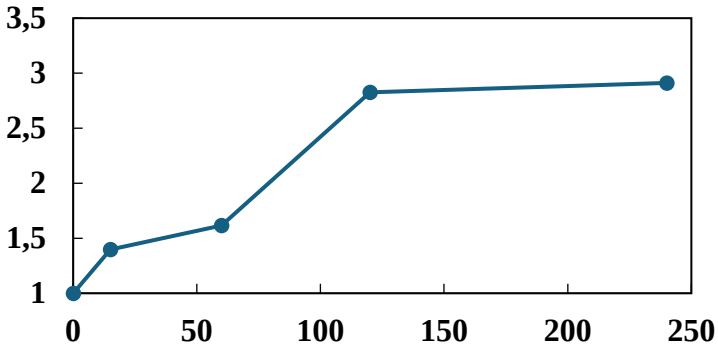


Figure III.33 : Indice de gonflement de la formule 5

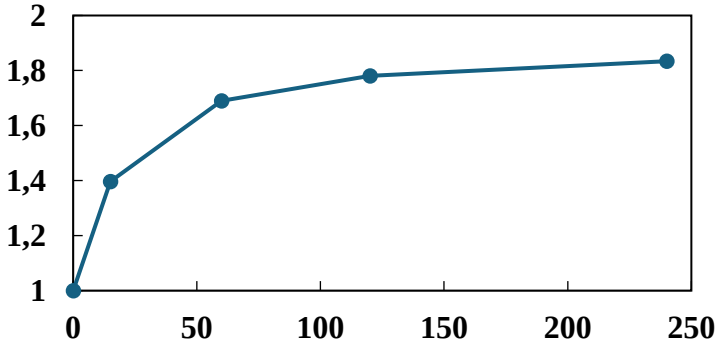


Figure III.34 : Indice de gonflement de la formule 6

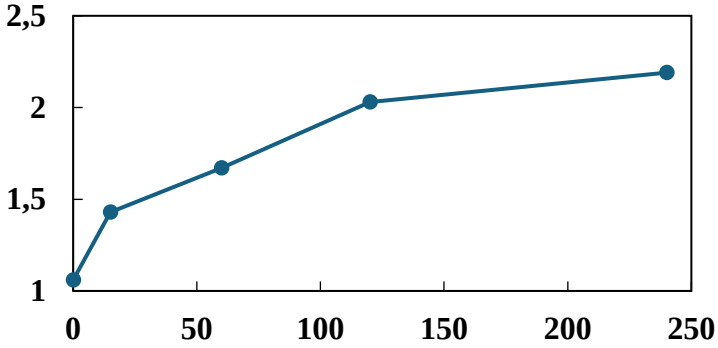


Figure III.35 : Indice de gonflement de la formule 7

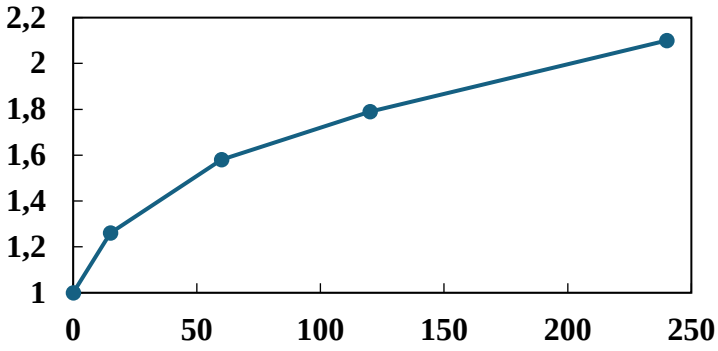


Figure III.36 : Indice de gonflement de la formule 8

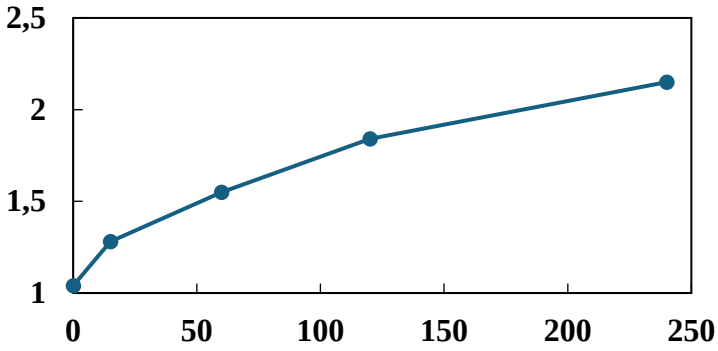


Figure III.37 : Indice de gonflement de la formule 9

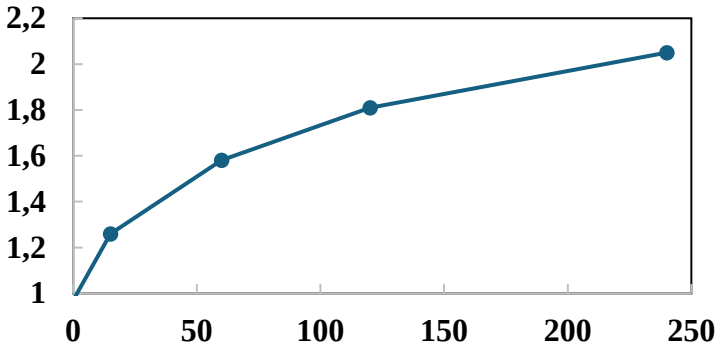


Figure III.38 : Indice de gonflement de la formule 10

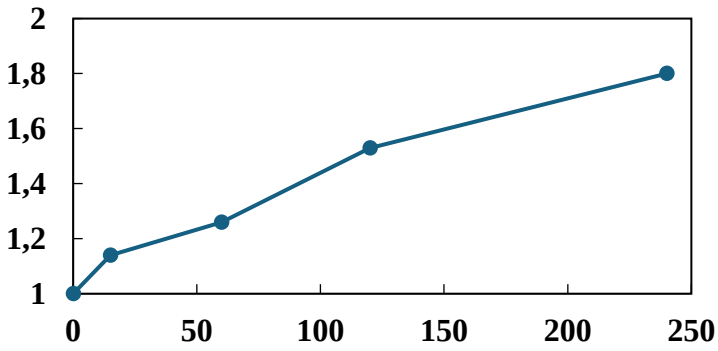


Figure III.39 : Indice de gonflement de la formule 11

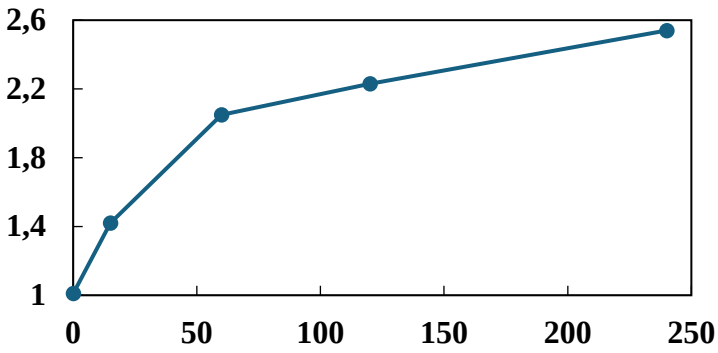


Figure III.40 : Indice de gonflement de la formule 12

7.5 Test de dissolution in vitro

Des courbes d'étalonnages dans le milieux gastrique et intestinal (pH 1.2 et pH 6,8) ont été utilisées afin de déduire les concentrations de la metformine libérées durant les études de dissolution à des temps préétablis. Les courbes standard des deux milieux sont indiquées sur les figures ci-dessous :

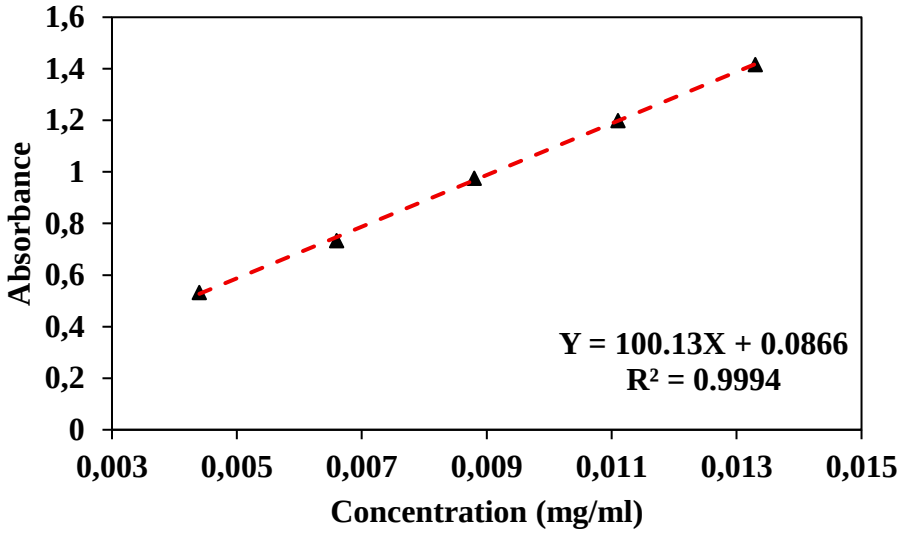


Figure III.41 : Courbe d'étalonnage (pH : 1.2)

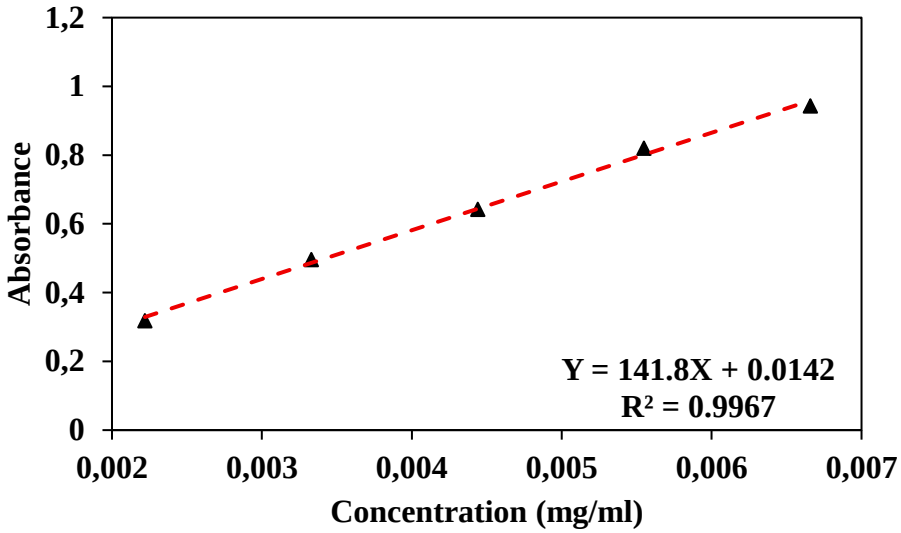


Figure III.42 : Courbe d'étalonnage (pH= 6.8)

Nous avons obtenu respectivement pour le milieu gastrique et intestinal les équations suivantes :

$$Y = 100.13X + 0.0866$$

$$Y = 141.8X + 0.0142$$

Avec des coefficients de corrélation élevés (0.9994 et 0.9967), indiquant une excellente adéquation entre les données expérimentales.

Les absorbances des échantillons collectées à différents intervalles de temps ont été utilisées pour calculer le taux de libération correspondantes de chaque échantillon, à l'aide des équations établies.

Les profils de libération montrent une dissolution progressive pour toutes les formulations, avec une transition nette dans la cinétique après 120 minutes correspondant au changement de pH. Globalement, la libération du principe actif est ralentit en milieu intestinal, ce qui est cohérent avec le comportement des matrices à base d'HPMC, dont la gélification augmente en pH neutre ou basique. Les formulations F3, F4, F10 et F11 atteignent des taux de libération supérieurs à 100 % à 420 minutes, traduisant une libération quasi complète voire une légère surestimation due à des erreurs analytiques courantes. Les formulations F2, F9 et F12 montrent également une libération élevée (>100 % ou proche), suggérant une bonne performance prolongée. À l'inverse, F1, F5, F6, F7 et F8 affichent une libération plus modérée à la fin du test, ce qui peut indiquer soit une matrice plus rigide, soit une concentration plus élevée en HPMC freinant la diffusion. Il est clair que l'augmentation de la concentration en HPMC (comme en F3 et F9) conduit à une libération plus lente au départ mais prolongée et soutenue dans le temps, tandis qu'une concentration plus faible (ex. F1,

F5) peut entraîner un relargage plus rapide initialement mais sans maintenir un profil contrôlé sur toute la durée. Le passage du pH 1.2 à 6.8 favorise systématiquement la poursuite de la libération, mettant en évidence l'influence majeure du pH sur les propriétés de gonflement et d'érosion de la matrice polymérique.

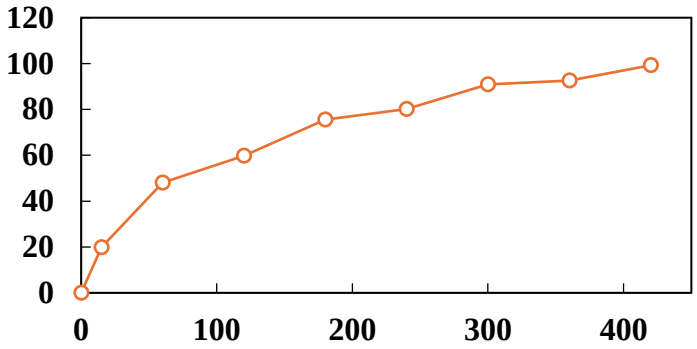


Figure III.43 : Taux de libération de la formulation 1

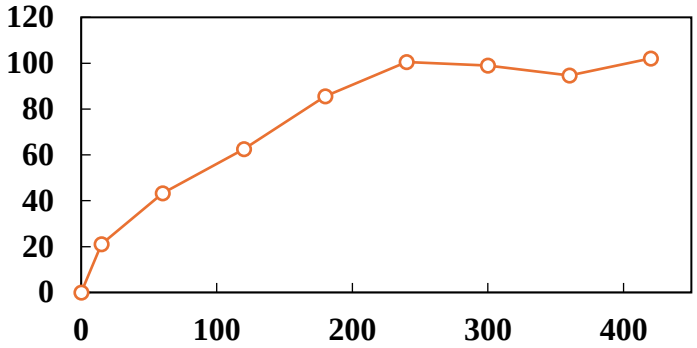


Figure III.44 : Taux de libération de la formulation 2

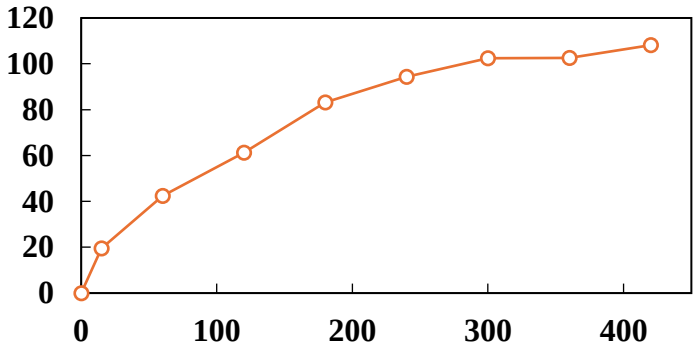


Figure III.45 : Taux de libération de la formulation 3

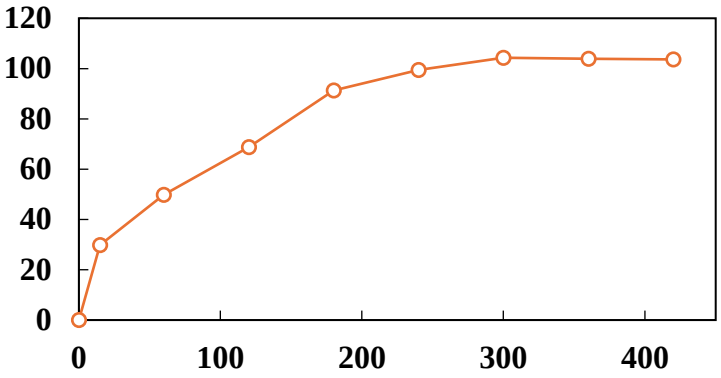


Figure III.46 : Taux de libération de la formulation 4

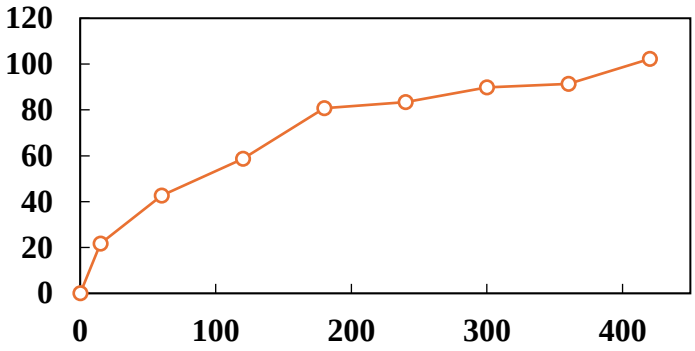


Figure III.47 : Taux de libération de la formulation 5

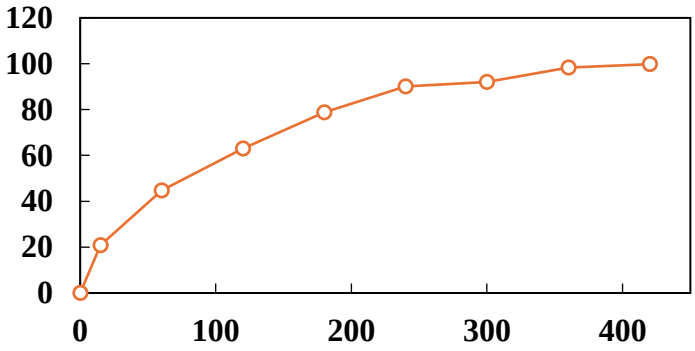


Figure III.48 : Taux de libération de la formulation 6

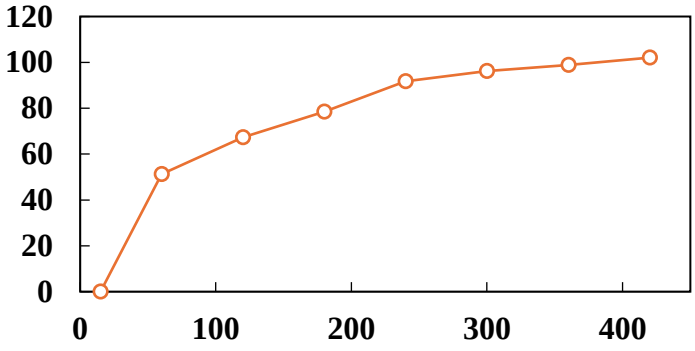


Figure III.49 : Taux de libération de la formulation 7

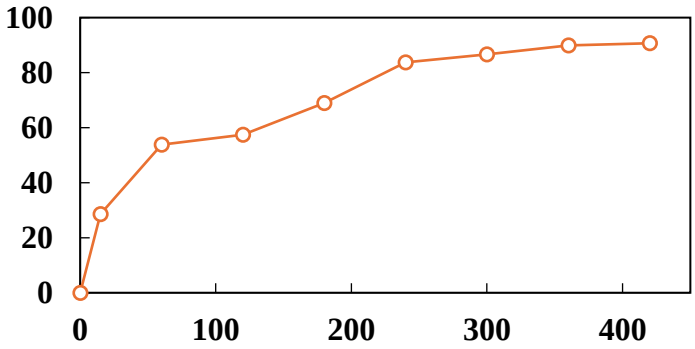


Figure III.50 : Taux de libération de la formulation 8

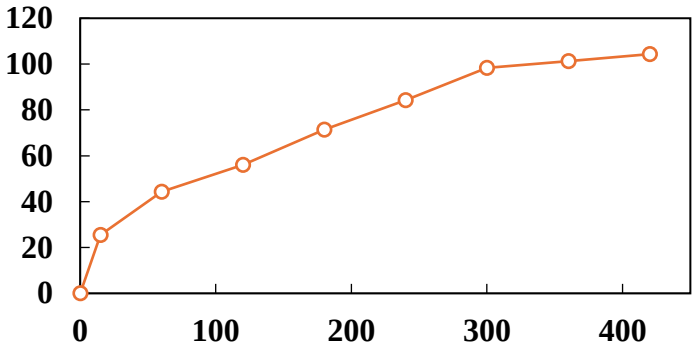


Figure III.51 : Taux de libération de la formulation 9

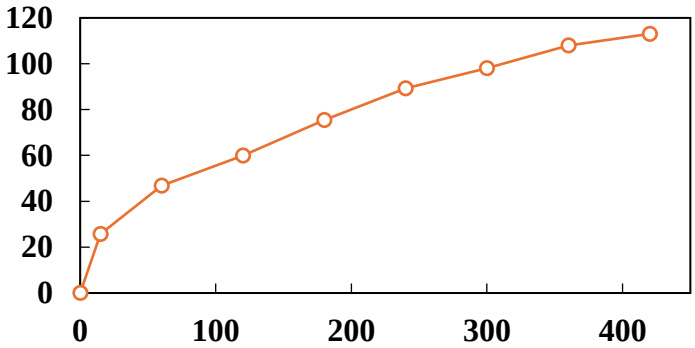


Figure III.52: Taux de libération de la formulation 10

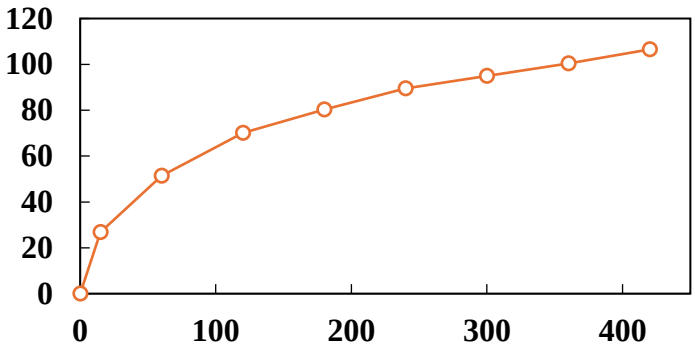


Figure III.53 : Taux de libération de la formulation 11

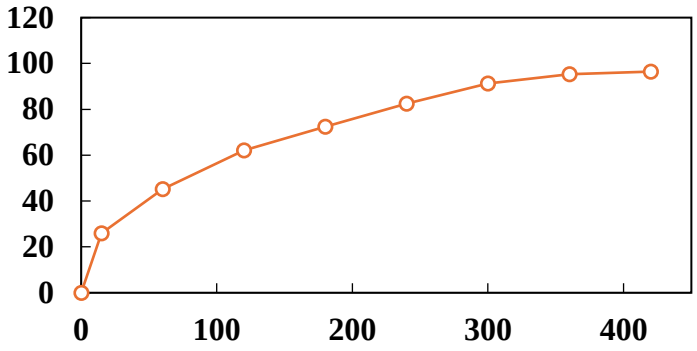


Figure III.54 : Taux de libération de la formulation 12

7.6 Modélisation mathématique de la cinétique de dissolution

Le modèle de Korsmeyer–Peppas, appliqué aux profils de dissolution des 12 formulations, fournit des coefficients de corrélation R2 très élevés (allant de 0.970 à 0.997), ce qui indique une excellente adéquation des données expérimentales au modèle, et valide son usage pour caractériser les mécanismes de libération du principe actif.

L'exposant diffusif n varie entre 0.467 et 0.531 pour les formules F1 à F3 et F5 à F6, indiquant donc une libération anomale, suggérant que le gonflement de la matrice HPMC, la diffusion et peut-être l'érosion contrôlent conjointement la libération. En revanche, les formules F4 et F7 à F12 ont des valeurs $n<0.45$, ce qui indique une libération majoritairement contrôlée par diffusion passive. Cela pourrait être dû à une matrice plus rigide, moins gonflée ou moins érodable (comme observé dans les résultats de gonflement précédents).

Concernant le coefficient cinétique K, qui reflète la vitesse globale de libération, les formulations F7 et F8 présentent les valeurs les plus élevées (≈0.117), confirmant leur libération plus rapide, tandis que F3 (K = 0.048) est la plus lente, ce qui est cohérent avec son gonflement progressif et sa libération contrôlée. En somme, les formulations à forte teneur en HPMC (F3, F6) offrent une libération plus soutenue et anomale, tandis que les formulations avec des comportements plus diffusifs (F4, F7 à F12) libèrent plus rapidement et dépendent davantage de la diffusion du principe actif à travers la matrice.

Tableau III.5 : Paramètre du modèle mathématique de krosmayer-Peppas

Formule	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
n	0.473	0.494	0.531	0.404	0.467	0.481
K	0.061	0.058	0.048	0.101	0.063	0.060
R^2	0.980	0.970	0.989	0.976	0.988	0.986
Formule	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
n	0.366	0.349	0.439	0.450	0.411	0.409
K	0.117	0.116	0.075	0.074	0.093	0.086
R^2	0.984	0.976	0.991	0.996	0.993	0.997

Conclusion

La libération prolongée représente, d'un point de vue industriel et thérapeutique, une stratégie innovante qui permet de valoriser des principes actifs bien établis en prolongeant leur durée d'action. Elle contribue ainsi à réduire la fréquence des prises et à améliorer l'observance des traitements chroniques, tout en favorisant la tolérance et l'efficacité. Dans ce travail, notre objectif principal était de développer une forme galénique de metformine à libération prolongée, afin de maintenir une efficacité thérapeutique constante tout en réduisant le nombre de prises journalières.

Pour cela, douze formulations ont été élaborées selon un plan d'expériences de type CCF, en modulant la composition des excipients. L'approche rationnelle par plan expérimental nous a permis d'optimiser la formulation de manière structurée et efficace. Les tests pré-compressionnels ont mis en évidence une bonne fluidité des poudres (temps d'écoulement < 10 s, angle de repos et ratio de Hausner satisfaisants), tandis que les contrôles post-compressionnels ont révélé une excellente uniformité de masse (écart-type < 5 %), une faible friabilité (< 1 %) et une résistance mécanique adéquate. Le profil de dissolution in vitro a montré une libération complète de la metformine (~100 %) en 7 heures pour toutes les formulations. De plus, un gonflement marqué de la matrice a été observé, avec un indice de gonflement doublé, voire triplé dans certains cas, traduisant une forte capacité de rétention d'eau.

L'analyse des profils de libération a permis d'identifier un mécanisme de libération mixte, impliquant plusieurs phénomènes simultanés :

- Pénétration du liquide de dissolution dans la matrice comprimée ;
- Gonflement du polymère (HPMC) et formation d'une barrière gélifiée ;
- Diffusion du principe actif dissous à travers cette couche visqueuse ;
- Libération progressive du médicament à travers la matrice hydratée.

Ces travaux ouvrent des perspectives intéressantes pour la conception rationnelle de formes orales à libération prolongée de principes actifs hydrosolubles comme la metformine. L'approche méthodique adoptée, combinant plan expérimental et caractérisation approfondie, pourrait être transposée à d'autres molécules dans le cadre d'optimisations galéniques futures, en vue d'améliorer l'efficacité thérapeutique et le confort du patient.

ANNEXES

Figure : Comprimeuse

Figure : Balence

Figure : FTIR

Figure : Dissolutest

Figure : Voluménomètre

Figure : Friabilimètre

Figure : DRX

Références bibliographiques

[1] B. Bonnemain et F. Puisieux, « History of prolonged-release formulations and the contribution of French pharmacy in this field. », *Rev Hist Pharm (Paris)*, vol. 53, nº 345, p. 33-44, 2005, doi: 10.3406/pharm.2005.5758.

[2] « FR2656525A1 ».

[3] « La Metformine une vieille molécule pleine d'espoir ».

[4] O. mondiale de la senté, « Diabète », juin 2024.

[5] C. M. Belhadj, « Épidémiologie, coûts et organisation des soins », 2019.

[6] A. M. Egan et S. F. Dinneen, « What is diabetes? », juin 2019, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.mpmed.2018.10.002.

[7] S. E. Kahn, « The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes », juin 2003, *Springer Verlag*. doi: 10.1007/s00125-002-1009-0.

[8] A. D. Association, « Standards of Medical Care in Diabetes—2024 », *Diabetes Care*, vol. 47, nº Suppl 1, p. S1–S300, 2024.

[9] H. Hauner et others, « Nutritional management for people with diabetes mellitus », *EFAD Position Paper*, 2019.

[10] M. Foretz, B. Guigas, L. Bertrand, M. Pollak, et B. Viollet, « Metformin: From mechanisms of action to therapies », 2 décembre 2014, *Cell Press*. doi: 10.1016/j.cmet.2014.09.018.

[11] S. P. Marso *et al.*, « Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes », *New England Journal of Medicine*, vol. 375, nº 4, p. 311-322, juin 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

[12] M. Bouchoucha, B. Uzzan, et R. Cohen, « « metformin and digestive disorders » diabetes and Metabolism ».

[13] « Medicines and Medical Devices Safety Authority,Ministère de la santé, New Zealand, Rapport (mise à jour 2017). »

[14] M. Bouaziz et M. Amir, « « Etude de la libération prolongée de chlorhydrate de metformine à travers une matrice de poly (acide lactique) », mémoire master, université de Bejaia, (2009) », mémoire master, université de Bejaia, (2009), 2009.

[15] Y. Idrissou, « « Diffusion d'un principe actif metformine à travers une matrice poly (acide lactique) », » mémoire master, université de Bejaia, 2008.

[16] « MONOGRAPHIE DE PRODUIT INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS ».

[17] « GLUCOPHAGE® XR Monographie ».

[18] C. H. Kim *et al.*, « Safety, tolerability, and efficacy of metformin extended-release oral antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes: An observational trial in Asia », *J Diabetes*, vol. 4, nº 4, p. 395-406, déc. 2012, doi: 10.1111/j.1753-0407.2012.00220.x.

[19] A. A. Abrilla, A. N. N. I. Pajes, et C. A. Jimeno, « Metformin extended-release versus metformin immediate-release for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », 1 août 2021, *Elsevier Ireland Ltd*. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108824.

[20] L. A. Donnelly, A. D. Morris, et E. R. Pearson, « Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: A population-based study », *Diabetes Obes Metab*, vol. 11, nº 4, p. 338-342, 2009, doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00973.x.

[21] Le Hir.A, J.-C. Chaumeil, et D. (Éds.). & Brossard, *pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9éme. paris, france.

[22] *pharmacopée européenne*, 8éme. 2014.

[23] « EDQM (European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare, 2007 ».

[24] A. Le Hir, *« Pharmacie galénique : bonne pratiques de fabrication des médicaments »*, 8éme. paris, 2001.

[25] « Allen, L. V., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2011). Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. ».

[26] « Aulton, M. E., & Taylor, K. M. G. (2018). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines (5th ed.). Elsevier. ».

[27] J. Siepmann et N. A. Peppas, « Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) », décembre 2012. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.028.

[28] G. S. Banker et N. R. & Anderson, « The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lea & Febiger », 1986.

[29] *pharmacopée européenne*, 10éme.

[30] P. G. Khashayar SALEH et Pierre GUIGON, « Mise en œuvre des poudres - Granulation humide », oct. 2024.

[31] CHEMSA SAOUSSENE IMANE., « Elaboration d'une forme comprimé à libération prolongée d'hydrochlorothiazide », setif, 2019.

[32] A. , , , C. C. , & C.-M. S. (Éds.). Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard, C. Charrueau, et S. (Éds.) Crauste-Manciet, *Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments* , 10e éd. paris, 2021.

[33] L. Shargel et A. B. C. Yu, . *Modified-Release Drug Delivery Technology*. 2016.

[34] N. Sadrieh et al, « Development of Extended Release Oral Dosage Forms. Journal of Pharmaceutical Sciences, 93(2), 327-334 », *Journal of Pharmaceutical Sciences, 93(2), 327-334*, 2004.

[35] E. Parrott et & R. A. . L., « Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1. Marcel Dekker », 2000.

[36] M. Meyer, W, et al, « Meyer, M. W., et al. (2005). Delayed-Release Dosage Forms: A Review. Drug Development and Industrial Pharmacy, 31(10), 1057-1066 », 2005.

[37] michael.E et Aulton, « Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design. Churchill Livingstone », 2007.

[38] B. C. Hancock et G. Zografi, « Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. Journal of Pharmaceutical Sciences, 90(3), », p. 295-304, 2001.

[39] L. Azouz, *« Etude des interactions de mélanges (polymères biodégradables/principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations »*. Université Abderrahmane MIRA-bejaia.

[40] S. IKNI, « Elaboration d‟un Matériau Biodégradable à Effet Thérapeutique », Université Abderrahmane MIRA, bejaia, 2010.

[41] P. Colombo, P. Santi, R. Bettini, et C.S. Brazel, *Drug Release from Swelling-Controlled Systems:Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology .Marcel Dekker*. New York, 2000.

[42] A. Hakim Boudendouna, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée ». [En ligne]. Disponible sur: https://theses.hal.science/tel-04273316v1

[43] J. R. Robinson. , V. H. H.W. Hui., J.R. Robinson., et I. V.H. Lee., *Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems., Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker.* New York, 1987.

[44] Hyacinthe M. Ingani, « Étude des paramètres de formulation influençant les caractéristiques de libération de principes actifs à partir de matrices hydrophiles à base de gomme xanthane et conception de comprimés matriciels bicouches flottantsÉtude des paramètres de formulation influençant les caractéristiques de libération de principes actifs à partir de matrices hydrophiles à base de gomme xanthane et conception de comprimés matriciels bicouches flottants », thèse de doctorat, Université libre de Bruxelles (ULB), 1987.

[45] R. Denine, *« Cours de pharmacie galénique »,*. OPU, Alger, 2008.

[46] KHABERAZI MOUNA, « Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guar (3) ».

[47] E. T. De *et al.*, « REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ».

[48] J. Siepmann et N. A. Peppas, « Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) », 2001. [En ligne]. Disponible sur: www.elsevier.com/locate/drugdeliv

[49] A. Roy, K. Roy, S. Roy, J. Deb, A. Ghosh, et K. A. Ali, « Response Surface Optimization of Sustained Release Metformin-Hydrochloride Matrix Tablets: Influence of Some Hydrophillic Polymers on the Release », *ISRN Pharm*, vol. 2012, p. 1-10, sept. 2012, doi: 10.5402/2012/364261.

[50] bouriche sihem, « Optimisation des paramètres d'encapsulation d'un antidiabétique (chlorhydrate de metformine) dans du polylactide (PLA), étude de la cinétique de libération in vitro et in-vivo ».

[51] A. E. Bretnall, G. S. Clarke, et B.-M. Squibb, « METFORMIN HYDROCHLORIDE ' 4 4 », 1998.

[52] ROWE (Raymond C.), SHESKEY (Paul J.), et QUINN (Marian E.), *Handbook of pharmaceutical excipients.*, 6émé. london.

[53] « EUROPEAN PHARMACOPOEIA-8 th EDITION ». [En ligne]. Disponible sur: www.edqm.eu