

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE BLIDA -1-
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE
En vue de l'obtention du diplôme de
MASTER EN PHARMACIE INDUSTRIELLE

Thème :

**Etude de pré formulation d'une forme à
libération prolongée à base de
Métoclopramide**

Présenté par :
M.ELARIFI
YACOUB ABALLAH

Encadré par :
Mme : L.BELHADJI
Mme : N.AYACHI

Année universitaire : 2020/2021

Dédicaces

Je dédie ce

modeste travail À

moi-même

À mes chers parents

*Pour leurs encouragements durant toutes mes années
d'études, Vous êtes l'exemple de dévouement qui n'a pas
cessé de m'encourager et de prier pour moi. Puisse dieu,
le Tout Puissant, vous préserver et vous accorder santé,
longue.*

vie et bonheur.

À mes frères et mes sœurs

les filles de ma chère sœur tasnim et ranim

À mes amis Ismail, mohamed, wassim,

yucef, adel ...

Et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans ce travail

Elarifi Yacoub Abdallah .

Remerciement :

En premier lieu, on remercie **Dieu** « *الله* » le Tout Puissant qui nous a guidés vers le savoir et qui nous a donné la force de concevoir ce modeste travail.

Le travail qui fait l'objet du présent mémoire a été réalisé au laboratoire de recherche et de département de génie des procédés, la faculté de technologie à l'université «BLIDA.1. »

Nos sincères remerciements s'adressent à notre directrice de thèse Madame **L.Belhadji** pour avoir accepté d'encadrer et réaliser ce travail et de proposer ce sujet d'une valeur scientifique, pour la qualité de son encadrement, ses conseils, sa disponibilité et ses qualités humaines qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

On remercie aussi du fond du cœur notre co-promotrice Madame **AYACHI**, qui a été toujours là pour nous, et qu'elle ne nous a épargné de rien du tout.

On témoigne ici notre reconnaissance aussi Madame **HADJZIAN**, qui a su nous guider et nous encourager dans toutes nos démarches.

On tient à remercier le président et les membres de jury, pour l'honneur qu'ils nous font d'accepter la tâche d'examiner notre travail pour la soutenance de notre mémoire.

Enfin, Un très grand merci à **nos parents** pour leurs innombrables sacrifices, et qui nous ont toujours entouré et aidé de près ou de loin.

On ne saura oublier toutes les autres personnes qui, plus ou moins directement, ont contribué aussi à la réussite de ce travail.

Résumé :

Le but de notre travail est la formulation de microparticules à base d'un principe actif antiémétique en vue de prolonger sa libération dans l'estomac. Ce type de système est constitué d'un ensemble de polymères connus pour ralentir la libération du PA à l'exemple de l'HPMC, l'Alginate de sodium, moyennant le procédé de gélification par les ions calcium. Pour cela nous avons réalisé quatre essais en faisant varier les pourcentages de polymères, les microparticules obtenus ont été caractérisés sur le plan structurel et biopharmaceutique afin d'évaluer la cinétique de libération du PA.

Les résultats obtenus ont mis en évidence des microparticules de taille macroscopique avec une libération en milieu gastrique simulé (HCl 0.1 N) à caractère prolongé de l'ordre de 2 heures, Ce qui confirme une libération ralentie du PA dans le temps.

Mot clés : Gélification, encapsulation, libération prolongée, polysaccharides

الملخص :

الغرض من عملنا هو صياغة الجسيمات الدقيقة بناءً على عنصر نشط مضاد للقيء من أجل إطالة إطلاقه في المعدة. يتكون هذا النوع من النظام من مجموعة من البوليمرات المعروفة بإبطاء إطلاق PA، مثل HPMC، ألجينات الصوديوم، من خلال عملية التلقيم بواسطة أيونات الكالسيوم. لهذا أجرينا أربعة اختبارات عن طريق تغيير النسب المئوية للبوليمرات، تم تمييز الجسيمات الدقيقة التي تم الحصول عليها هيكلًا وأحيانًا من أجل تقييم حركية إطلاق PA.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن الجسيمات الدقيقة ذات الحجم العياني مع محاكاة إطلاق المعدة (HCl 0,1 N) ذات طبيعة مطولة تبلغ حوالي 2 ساعة، مما يؤكد بطء إطلاق السلطة الفلسطينية بمرور الوقت.

الكلمات الرئيسية: هلامية، تغليف، إطلاق مطول، عديد السكريات

Abstract

The purpose of our work is the formulation of microparticles based on an antiemetic active ingredient in order to prolong its release in the stomach. This type of system consists of a set of polymers known to slow down the release of PA, such as HPMC, sodium alginate, through the process of gelification by calcium ions. For this we carried out four tests by varying the percentages of polymers, the microparticles obtained were characterized structurally and biopharmaceutically in order to evaluate the release kinetics of PA.

The results obtained showed macroscopic-sized microparticles with a simulated gastric release (HCl 0.1 N) of a prolonged nature of about 2 hours, confirming a slow release of PA over time.

Keywords: Gelification, encapsulation, prolonged release, polysaccharides

SOMMAIRE

Introduction Générale.....	01
Chapitre I : Généralité sur les médicaments et leurs libérations	
I.1 Définition d'un médicament.....	02
I.2 Origine des médicaments.....	02
I.3 Composition d'un médicament.....	02
I.3.1 Principe actif.....	02
I.3.2 Excipients.....	02
I.4 Les différentes formes pharmaceutiques.....	03
I.4.1 Forme pharmaceutique liquide.....	03
I.4.2 Forme pharmaceutique pâteuse.....	03
I.4.3 Forme pharmaceutique solide destinée à la voie orale.....	03
I.5 Les comprimés.....	03
I.5.1 Définition des comprimés.....	03
I.5.2 Différentes formes des comprimés.....	04
I.6 Action des médicaments administrés par voie orale.....	04
I.6.1 Le devenir du médicament dans l'organisme.....	04
I.6.2 Passage du Médicament dans L'organisme.....	05
I.7 Les différentes formes de délivrance des médicaments.....	05
Chapitre II : Encapsulation	
II.1 Historique de l'encapsulation.....	13
II.2 Définition.....	13
II.3 Avantages de l'encapsulation.....	13
II.4 Rôle de l'encapsulation.....	14
II.5 Systèmes à encapsuler.....	15
II.6 Classification des microparticules.....	15

II.7 Caractéristiques physicochimiques des microparticules.....	17
II.8 Méthodes d'encapsulation et de préparation des billes.....	18

Chapitre III : Matériel et méthodes

III.1. Matériel.....	19
III.1.1 Présentation du médicament Clopramide® comprimé 10 mg.....	19
III.1.2 Le principe actif.....	20
III.1.3 Matières utilisées.....	22
III.1.4 Equipements.....	24
III.2 Méthodes.....	26
III.2.1 Méthode de préparation des microsphères.....	26
III.2.2 Mode opératoire.....	26
III.2.3 Caractérisation du comportement rhéologique des suspensions et des microsphères.....	27
III.2.4 Validation du dosage analytique du principe actif.....	27
III.2.5 Caractérisation des microsphères.....	30

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1 Résultat du contrôle de pH et mesure de la densité.....	32
IV.2 Résultats de la validation de la méthode de dosage du standard et les échantillons.....	32
IV.2.1 La spécificité.....	32
IV.2.2 La linéarité de standard et l'échantillon.....	33
IV.3 Résultat de la Caractérisation macroscopique et morphologique des microsphères.....	33
IV.4 Résultat de la Caractérisation rhéologique.....	35
Conclusion.....	41

Références bibliographiques

Liste des figures

Figure I.1 : Représentation de différentes formes de libération immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif

Figure I.2 : Représentation schématique de la cinétique de libération d'un PA incorporé dans une forme pharmaceutique – k_l : constante de libération ; k_d : constante de dissolution ; k_a : constante de vitesse d'absorption ; k_e : constante d'élimination

Figure I.3 : Les différents systèmes présentant une rétention gastrique.

Figure I.4 : Interaction entre une fonction d'acide acrylique et une molécule de mucine .

Figure I.5 : Schéma d'une forme extensible

Figure II.1 : Schéma de principe de l'encapsulation des particules solides .

Figure II.2 : Schéma de manipulation et l'appareil d'encapsulation .

Figure II.3 : Morphologie de particules obtenues par micro encapsulation : (a) microcapsule simple, (b) microsphère simple, (c) microcapsule multi enveloppe, (d) microsphère avec double cœur.

Figure II.4 : Représentation schématique des différents systèmes de microparticules.

Figure II.5 : représente des photographies obtenues par Microscopie Electronique à Balayage (MEB) d'une microsphère et d'une microcapsule

Figure III.1 : Formule structurale de metoclopramide

Figure III.2 : Formule structurale d'alginate de sodium

Figure III.3 : Formule structurale de hypromellose

Figure III.4 : Appareil d'encapsulation.

Figure III.5 : Appareil : UV- Visible.

Figure III.6 : Appareil : Rhéomètre.

Figure III.7 : Appareil de Dissolution

Figure IV.1 : longueur d'onde 273nm

Figure IV.2 : Courbe d'étalonnage de métoclopramide

Figure IV.3 : Courbe d'écoulement de l'essai N° 1.

Figure IV.4 : Courbe d'écoulement des essais N° 2 et 3.

Figure IV.5 : Comportement viscoélastique des microsphères des trois essais.

Figure IV.6 : Variation des deux modules G' et G'' en fonction de la variation de la fréquence $T=20C^{\circ}$.

Figure IV.7 : Profil de dissolution de l'essai 1, $T=37^{\circ}C$

Figure IV.8 : Profil de dissolution de l'essai 3, $T=37^{\circ}C$

Figure IV.9 : Profil de dissolution de l'essai 2, $T=37^{\circ}C$.

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Les différences systèmes gastriques

Tableau II.1 : Les Techniques et les procédés de microencapsulation.

Tableau III.1 : Présentation de CLOPRAMID 10mg.

Tableau III.2 : Composition de CLOPRAMID10 mg.

Tableau III.3 : Présentation du principe actif

Tableau III.4 : Différents antiémétiques qui existent sur le marché.

Tableau III.5 : Concentrations de MP utilisées dans les essais de pré-formulation.

Tableau III.6 : Autre équipement utilisés.

Tableau IV.1 : Propriétés physico-chimiques des suspensions.

Tableau IV.2 : Résultat de taux de gonflement

Tableau IV.3 : Résultat du taux d'humidité

Tableau IV.4 : Résultat de densité.

Liste d'Abréviation

PA : Principe actif.

MP : matière première.

MCP : métopropramide.

DCI: dénomination commune internationale.

HPMC : Hydroxypropylmethylcellulose. **CaCO₃** :Carbonate de calcium.

CaCl₂ : Chlorure de calcium. **NaCl**: chlorure de sodium **HCl**: L'acide chlorhydrique **G(%)**: Taux de gonflement. **X(%)**:Taux d'humidité.

AMM : l'Autorisation de mise sur le marché.

kl : constante de libération.

kd : constante de dissolution.

ka : constante de vitesse d'absorption.

ke : constante d'élimination.

MEB : Microscopie Electronique à Balayage

Introduction

Introduction Générale

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

Le développement du domaine de la recherche scientifique et plus particulièrement de la recherche en science pharmaceutique, nous a permis de découvrir que les médicaments peuvent être fabriqués à l'aide de différents systèmes, nous permettant de contrôler la façon dont les médicaments sont libérés dans le corps (durée, quantité, comment ils affectent, etc.) . Ce qui permet d'aider le patient et lui apporter un confort psychologique et réduire les frais de médicaments et améliorer l'observance du traitement.

La formulation concerne « l'ensemble des opérations mises en œuvre lors du mélange, de l'association ou de la mise en forme d'ingrédients [1], de façon à obtenir un produit commercial caractérisé par sa fonction d'usage [2]. La formulation peut avoir un impact majeur sur le rapport bénéfice/ risque en améliorant l'efficacité (ex : rapidité d'action avec les formes à libération immédiate, réduction du nombre de prise avec les formes à libération prolongée) et/ou la tolérance [3].

L'objectif de notre travail s'inscrit dans le cadre de la formulation de microparticules à base d'un principe actif antiémétique en vue de prolonger sa libération dans l'estomac. Ce type de système est constitué d'un ensemble de polymères connus pour ralentir la libération du PA à l'exemple de l'HPMC, l'Alginate de sodium moyennant le procédé de gélification par les ions calcium.

Les résultats obtenus ont mis en évidence des microparticules de taille macroscopique avec une libération en milieu gastrique simulé (HCl 0.1 N) à caractère prolongé de l'ordre de 2heures.

Ce manuscrit est subdivisé en deux parties : une partie bibliographique avec un rappel sur les formes à libération prolongées et la technique de micro encapsulation, et une partie pratique dans laquelle nous avons présenté le matériel et les méthodes utilisées, puis nous exposons les résultats expérimentaux obtenus avec des commentaires.

Nous terminerons ce travail par une conclusion et des perspectives.

Chapitre I :

Généralité sur les

médicaments

Chapitre I : Généralité sur les médicaments

I.1 Définition d'un médicament

La définition du médicament est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne, elle est donc essentielle car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe, en particulier l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités pharmaceutiques [4].

Le médicament est défini ainsi : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »[4].

I.2 Origine des médicaments

L'origine des médicaments peut être:

- Végétal : extraction des huiles à partir des plantes.
- Animal : extraction des hormones polypeptidique à partir du sang humain (insuline).
- Synthétique: par synthèse directe ou par héli-synthèse (certaines pénicillines).
- Biologique : domaine du génie génétique [5].

I.3 Composition d'un médicament

Un médicament est composé de deux sortes de substances :

- Principe actif.
- Excipient.

I.3.1 Principe Actif

Le principe actif (substance active) est tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Il peut être naturel ou synthétique .Le choix du principe actif se fait en fonction du mode d'administration et de considération de stabilité et de biodisponibilité [6].

I.3.2 Excipient

Un excipient est une substance sans activité thérapeutique entrant dans la composition du médicament ou utilisée pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site

d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. Parmi les excipients les plus rencontrés nous citons : Les diluants, les agglutinants (liants), les lubrifiants, les délitant (désagrégant) et les adjuvants (mouillants, substances tampons, colorants, aromatisants, absorbants et adsorbants...) [7]

I.4 Les différentes formes pharmaceutiques

Il existe une grande variété de formes pharmaceutiques et chacune d'entre elles possède un usage et des précautions particulières [8].

I.4.1 Forme pharmaceutique liquide

C'est une forme importante appliquée à cause de ses avantages, elle est homogène, facilement administrable, généralement bien tolérée, elle ne présente pas le problème de délitement ou de dissolution dans le tube digestif comme les collyres, émulsions buvables, liquides oraux, sirops, suspensions buvables, etc. [9]

I.4.2 Forme pharmaceutique pâteuse

Les systèmes pâteux sont des formes galéniques sous un état physique intermédiaire entre un matériau solide et un liquide. Ce sont des préparations semi-solides pour application cutanée, sont définies comme étant des « préparations formulées en vue d'une libération locale ou transdermique des substances actives, ou pour leur action émollissante ou protectrice. Elles présentent un aspect homogène, peuvent être constituées d'un excipient simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissoutes ou dispersées une ou plusieurs substances actives. Il existe plusieurs catégories de préparations semi-solides pour application cutanée comme les pommades, crèmes, gels, etc.[10]

I.4.3 Forme pharmaceutique solide destinée à la voie orale

C'est une forme galénique très populaire. La raison de cette domination s'explique par les avantages proposés aussi bien aux industriels qu'aux malades comme l'emploi facile et un dosage précis par unité de prise. La saveur désagréable peut être masquée par l'enrobage et l'association des principes actifs incompatibles. Parmi les différents types disponibles nous citons les sachets, comprimés, gélules, granulés, pilules, poudre... [11].

I.5 Les comprimés

I.5.1 Définition des comprimés

Les comprimés sont des Préparations solides, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives, obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation [12]

I.5.2 Différentes formes des comprimés

Il existe plusieurs types de comprimés, chaque type a des propriétés différentes, ces propriétés dépendent de la maladie, voie d'administration ou le malade lui-même. Parmi ces types de comprimés nous citons [12]

- ✓ Comprimés enrobés.
- ✓ Comprimés pelliculés.
- ✓ Comprimés gastro-résistants.
- ✓ Comprimés effervescents.
- ✓ Comprimés solubles.
- ✓ Comprimés dispersibles.
- ✓ Comprimés orodispersibles.
- ✓ Comprimés non enrobés.

I.6 Action des médicaments administrés par voie orale

Certains médicaments apportent des substances de substitution (sels minéraux, hormones, vitamine D contre le rachitisme, insuline contre le diabète sucré) et soignent les maladies de carence, c'est-à-dire les maladies dues à l'absence ou à l'insuffisance de ces substances.

Les médicaments anti-infectieux inhibent la reproduction des microbes ou les tuent (antiseptiques, antibiotiques). D'autres médicaments détruisent les cellules anormales, telles les cellules cancéreuses (antineoplasiques).

Indépendamment de leur but, tous les médicaments n'agissent pas dans les mêmes délais. Certains ont un effet très rapide ou quasi immédiat (trinitrine contre l'angine de poitrine, adrénaline contre la crise d'asthme). D'autres, à l'opposé, ont parfois besoin de plusieurs semaines pour atteindre leur plein effet (antidépresseurs). [12].

I.6.1 Le devenir du médicament dans l'organisme

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps est appelée la pharmacocinétique, c'est la vitesse à laquelle la substance active du médicament va être absorbée, distribuée dans l'organisme, métabolisée (transformée), puis éliminée de l'organisme. Elle conditionne la méthode de prise : orale (par la bouche), intraveineuse, etc. le nombre quotidien de prises, leur horaire, la dose journalière (quotidienne). Par opposition à la pharmacodynamique qui est l'étude de l'effet des médicaments sur l'organisme (l'étude de son action sur l'organisme) [13].

I.6.2 Passage du Médicament dans L'organisme

Une fois administré, un médicament suit trois phases : la résorption, la distribution et l'élimination. Leur étude est nommée pharmacocinétique.

➤ Résorption

La résorption est le passage du médicament de son site d'administration vers la circulation générale. Une fraction seulement de la dose administrée atteint la circulation générale (biodisponibilité), sauf en cas d'injection intraveineuse. La biodisponibilité doit être assez grande pour que le médicament soit absorbé en quantité suffisante et assez rapidement pour avoir l'efficacité souhaitée. Elle dépend des propriétés physicochimiques du médicament (solubilité, vitesse de dissolution, etc.).

➤ Distribution

Après son entrée dans la circulation générale, un médicament se distribue dans tout l'organisme. Sa répartition entre les différents tissus est inégale, du fait des différences de perméabilité, de volume ou d'irrigation sanguine de ces tissus.

Le fait que le médicament commence à être métabolisé (transformation physicochimique) dès son entrée dans l'organisme, rend le processus de distribution instable et complexe.

➤ Élimination

L'organisme tente d'éliminer le plus rapidement possible toute substance étrangère et/ou toxique qui y a été introduite. L'élimination se fait par excrétion directe (élimination sans transformation du médicament) ou par excrétion des métabolites (produits résultant de la transformation du médicament dans l'organisme) grâce aux divers organes servant à évacuer les déchets du métabolisme : rein, foie, poumon, intestin, etc.

I.7. Les différentes formes de délivrance des médicaments

En accord avec la Pharmacopée Européenne [13], on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives. » Sous l'expression « forme à libération modifiée » (*Modified release dosage forms*), on distingue les formes à libération retardée (*Delayed release dosage forms*) qui retardent la libération et les formes à libération ralentie (*Extended release dosage forms*) qui prolongent ou ralentissent la libération (Figure 1.3) :

- Forme à libération immédiate.
- La libération contrôlée.
- Libération prolongée. [11].
- Libération retardée

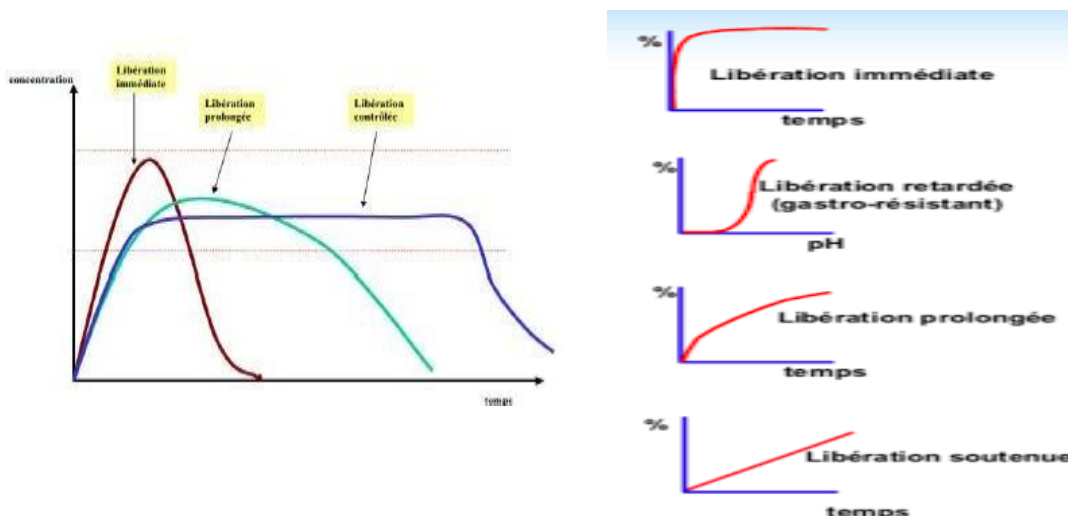


Figure 1.1: Représentation de différentes formes de libération immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif[11]

➤ **Formes Libération immédiate**

Des formes à libération immédiate doivent être capables de libérer le ou les PA dans le tractus GI, sans délai ni prolongation de sa dissolution ou de son absorption. En outre, il est spécifié qu'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% (m/m) du PA incorporé en une l'heure [15]. Un système à libération immédiate implique une constante de libération supérieure à la constante d'absorption et la constante d'élimination ($k_l > k_a, k_e$) (Figure 5). Dans ce cas, c'est l'absorption du PA à travers la membrane biologique qui constitue l'étape limitant et non pas la libération du PA à partir de la forme pharmaceutique [16].

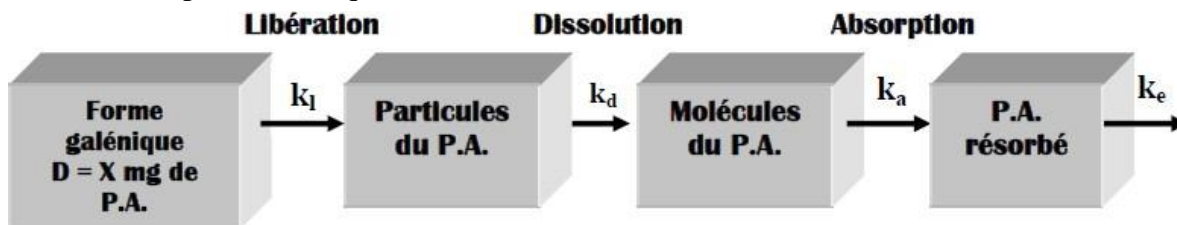


Figure I.2: Représentation schématique de la cinétique de libération d'un PA incorporé dans une forme pharmaceutique – k_l : constante de libération ; k_d : constante de Dissolution ; k_a : constante de vitesse d'absorption ; k_e : constante d'élimination. [5].

➤ **Formes à Libération contrôlée**

Une forme pharmaceutique à libération contrôlée peut être définie comme étant un système capable de délivrer une substance active au niveau d'une cible fixée, à une vitesse constante et pendant une durée prévue pour obtenir l'effet thérapeutique désiré [17]. Elle Contrôle la vitesse de libération du PA afin d'obtenir des taux plasmatiques constants compris dans la fenêtre thérapeutique pendant une période de temps déterminée [18].

➤ **Formes à libération retardée**

Les systèmes à libération retardée présentent un temps de latence entre l'administration de la forme pharmaceutique et la libération du PA :

➤ **Formes gastro résistantes**

La cinétique de libération ne peut d'ailleurs être altérée et doit être immédiate une fois le processus enclenché [18]. Un cas particulier de la libération retardée concerne la libération ciblée. Le PA est alors libéré uniquement au niveau des tissus, de la population de cellules ou de récepteurs ciblés, en laissant les autres sites vierges de toute substance active [15].

➤ **Formes à libération prolongée**

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce délatrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement. La libération prolongée est basée sur deux principes :

- ✓ La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption,
- ✓ La durée de cette libération augmente avec le temps. Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices [17].

➤ **Formes à rétention gastrique**

L'augmentation du temps de résidence gastrique d'une forme à libération prolongée est parfois nécessaire pour augmenter l'efficacité thérapeutique. En effet, la résorption de certains PA est Notamment limitée par leur solubilité et/ou leur fenêtre d'absorption. Pour ce type de PA, plus longtemps la forme pharmaceutique reste en amont des sites d'absorption les plus performants, plus la quantité de PA résorbée n'est élevée. Ainsi, le développement de formes à rétention gastrique est particulièrement utile pour [19] :

- Des PA présentant une meilleure absorption au niveau de l'intestin supérieur;
- Des PA se dégradant dans l'intestin sauf ceux instables;
- Des PA caractérisés par une importante solubilité en milieu acide

- Des PA possédant une activité locale au niveau de l'estomac;
- Des PA rapidement absorbés lorsqu'ils sont libérés à partir de formes conventionnelles. Plusieurs approches ont été envisagées pour avoir une meilleure rétention de ce type de système

➤ Utilisation d'agents chimiques ralentissant la motilité gastrique

Une des premières solutions envisagées a été d'utiliser des substances chimiques capables de freiner la vidange gastrique. Incorporés en tant qu'excipients, les acides gras saturés à longues chaînes - C10-C14 ou les substances narcotiques peuvent également ralentir la motilité stomacale. Leur utilisation a été rapidement abandonnée car ces substances modifient la physiologie naturelle du transit GI. Les risques d'obstruction stomacale et/ou d'occlusion intestinale sont donc accrus [20]. Le développement galénique a permis de concevoir des formes dont la rétention gastrique se base majoritairement sur des phénomènes physiques ex. densité et taille (Figure I.3.) [21]. Elles n'agissent pas chimiquement sur la motilité stomacale et n'influencent donc pas le transit naturel des substances ingérées.

➤ Les systèmes magnétiques

Un petit aimant à base de ferrite de magnésium ($MgO-Fe_2O_3$) est placé au centre d'un comprimé matriciel hydrophile. La dimension de cette forme est $D = 10\text{mm}$ et $E = 5.5\text{mm}$ (Diamètre . épaisseur). Après administration, un aimant extra corporel doit être fixé devant l'estomac, exactement à l'endroit où se trouve la forme magnétique. La difficulté de positionner l'aimant extra corporel, ajoutée à l'impossibilité de le maintenir en place pendant toute la durée de libération du PA, rend le traitement très déplaisant pour le patient [21].

➤ Formes à haute densité

Les formes à densité élevée restent positionnées dans la partie inférieure de l'antre. Seules des microbilles ont été développées car aucun accroissement de la rétention gastrique n'a pu être confirmé après administration de formes monolithiques. La densité de ces systèmes (min. 1.4) doit être supérieure à celle du contenu stomacal (± 1.005). Elle est obtenue en dispersant le PA dans une matrice contenant une teneur élevée en matériel inerte de haute densité comme le sulfate de baryum, l'oxyde de zinc, le dioxyde de titane ou de la poudre de fer [21].

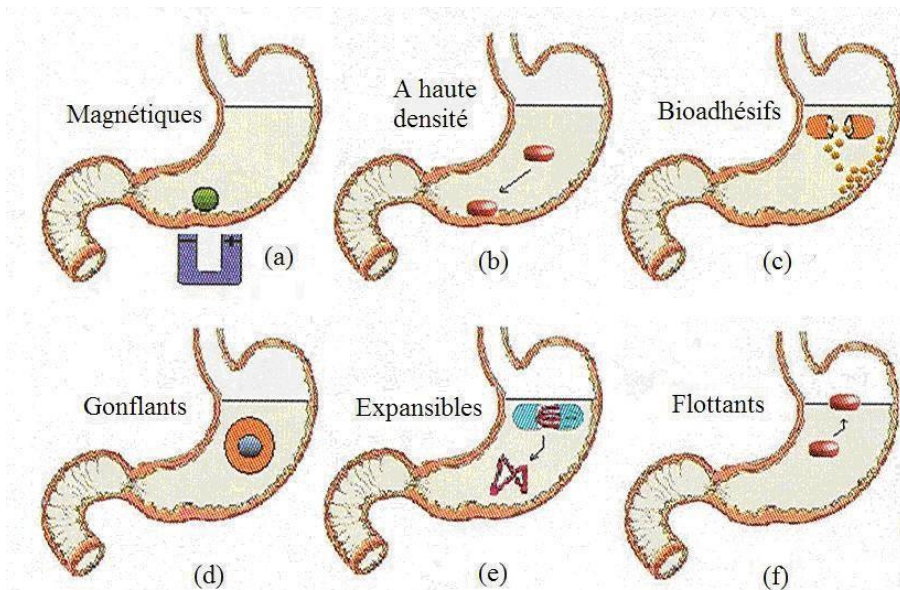


Figure I.3.: Les différents systèmes présentant une rétention gastrique[11].

➤ **Formes bio adhésives**

L'adhésion d'un polymère implique trois zones d'intérêt différentes :

- La surface du matériel bio adhésif ;
- La première couche superficielle du tissu ;
- La région inter faciale de contact..

Lorsqu'une forme bio adhésive entre en contact avec un tissu biologique, trois types d'interactions peuvent survenir [22].

Interaction tissulaire ;

- Des liaisons chimiques primaires – ex. covalentes, ioniques ;
- Des liaisons chimiques secondaires – ex. ponts hydrogènes, forces de van der Waals

Les formes adhésives adhèrent aux cellules épithéliales sécrétant le mucus stomacal à hauteur de l'antre. La diffusion partielle du matériel adhésif à travers le gel muqueux étant une étape primordiale de l'adhésion, une bonne solubilisation de ce matériel est essentielle pour lier efficacement la forme au tissu. Il est possible d'obtenir une solubilité suffisante en développant des formes possédant une structure chimique similaire au mucus [22]. L'adhésion est ainsi rendue possible par l'utilisation de glycoprotéines greffées dont les chaînes oligosaccharidiques contiennent des groupements sulfatés ou des résidus d'acide acrylique. Les liaisons responsables de la mucus adhésion sont donc majoritairement des ponts hydrogènes (Figure I.4.) ou des Interactions électrostatiques [20]. Ainsi, les hydrogels anioniques – ex. Carbopol® 934 - présentent une meilleure capacité d'adhésion que les neutres ou les cationiques

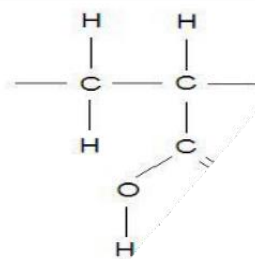


Figure I.4: Interaction entre une fonction d'acide acrylique et une molécule de mucine [22].

➤ Les systèmes gonflants et expansibles

Les formes présentant une taille supérieure à l'ouverture du pyllore (13 ± 7 mm) peuvent être retenues dans l'estomac pendant une période de temps prolongée. La largeur définitive du système (2 à 50 fois la taille initiale) est atteinte rapidement après ingestion de la forme [23]. Une première technologie se base sur la capacité de certains matériaux à gonfler au contact du fluide gastrique.

Le gonflement peut être obtenu de différentes façons :

- Par hydratation des chaînes de polymère – ex. hydrogels, hydrogels super poreux (1000 fois leur taille initiale) ;
- En enrobant des agents osmotiques par une membrane semi-perméable expansible –ex. sucres, résines, sels ;
- En utilisant des gaz solidifiés ou liquéfiés à température ambiante, mais possédant un point d'évaporation inférieur à 37°C .

La rétention gastrique de ces formes n'a jamais pu être démontrée. En effet, le gonflement aléatoire ne permet pas d'obtenir un effet reproductible [22]. Un second procédé consiste à placer dans une gélule, un dispositif capable de se déplier après dissolution de la capsule (Figure I.5.). Ces systèmes contiennent également, au moins un dérivé éroda blé – ex. Klucel® ou Eudragit® E - et peuvent se présenter sous la forme d'une tige, d'un cercle ou d'une figure plane [24].

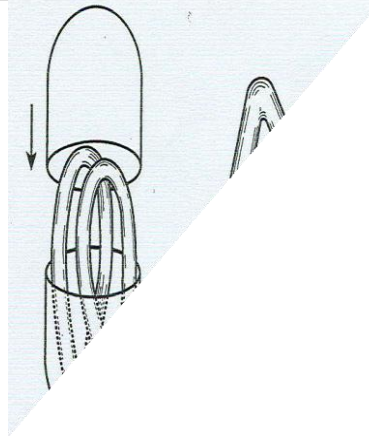


Figure I.5.: Schéma d'une forme extensible [22].

Ils doivent présenter une rigidité suffisante pour résister aux forces destructrices de l'estomac. Toutefois, les dérivés érodables leur permettent de passer le pylore après un laps de temps déterminé afin d'éviter l'obstruction gastrique [24].

Leur utilisation chez l'homme est également limitée par l'utilisation de gélule difficile à avaler [25]. Au niveau industriel, leur développement est basé uniquement sur le principe d'essai-erreur. Chaque optimisation demande donc la mise en place d'études cliniques ou de tests et coûteuses.

De plus, les dérivés érodables peuvent déjà subir une dégradation progressive lors du stockage. Les formes deviennent alors inefficaces en quelques semaines [22].

➤ **Les formes flottantes**

Le concept de formes flottantes a été décrit dans la littérature dès 1968, quand Davis proposa une méthode capable de réduire les problèmes de déglutition rencontrés chez de nombreux patients [26]. Une forme flottante possède une densité inférieure au fluide stomacal et flotte ainsi à sa surface pendant une période de temps prolongée, ce qui permet de diminuer le nombre de prises quotidiennes. En comparant des formes flottantes à des non flottantes, Davis et col. ont montré que la rétention gastrique d'une forme flottante était statistiquement accrue après repas [27]. La présence de nourriture dans l'estomac est donc une condition favorisant la résidence stomacale d'une forme flottante [28]. Grâce à une étude scintigraphique, Moës a même été jusqu'à affirmer que la présence de nourriture dans l'estomac favorisait d'avantage la flottaison des formes que la technologie mise en œuvre pour lui faire acquérir ses propriétés de flottaison [29].

Tableau I.1: Les différents systèmes gastriques [19].

Système gastrique	Concept	Remarques
Co-administration de molécules réduisant la mobilité intestinale	Co-administration de molécules réduisant la mobilité intestinale.	Impact sur la digestion Réduction de la mobilité aléatoire.
Systèmes ayant une densité importante ($\geq 2,5 \text{ g/cm}^3$)	Système de délivrance piégé au niveau de l'atrium.	Efficacité chez les ruminants mais pas non observé chez l'homme Pas de système commercialisé.
Systèmes flottants de densité inférieure à celle des fluides gastriques ($\approx 1,004 \text{ g/cm}^3$):	Système équilibré hydro dynamiquement (Hydrodynamically balanced systems: HBSTM) Forme unitaire contenant au moins un polymère qui gélifie par hydratation et qui assure ainsi le maintien en surface	Juste équilibre entre libération et maintien en surface : optimisation facilitée par l'emploi de deux polymères (un pour la libération, l'autre pour faire flotter).
	Système effervescent, générant du CO ₂ (Gas generating systems).	Remplacement des substances effervescentes (carbonates, bicarbonates) par un liquide qui devient gazeux à la température du corps
	Système formant une couche à la surface des Fluides gastriques (Raft-forming systems).	Exemple commercial : Gaviscon (liquide) de GlaxoSmithkline
	Système de faible densité flottant immédiatement.	Systèmes à base d'excipients de faible densité et renfermant de l'huile ou de l'air.
Systèmes expansifs (Expandable systèmes)	Système de taille supérieure au diamètre du pylore mais n'obstruant pas le pylore :-à base de polymères biodégradables.	Différentes géométries.
	Système à base d'hydrogel super poreux et Gonflant rapidement.	Ex d'hydrogel : crosscarmellose de sodium.
Systèmes Bio adhésifs:	Système adhérent au mucus à base par exemple de poly(acrylic acid), chitosan, polyethylene glycol, dextran, ...	Renouvellement du mucus allant à l'encontre de la bio adhésion.
Systèmes Magnétiques:	Système contenant un petit aimant interne et rétention gastrique à l'aide d'un aimant externe..	Positionnement précis de l'aimant pouvant être contraignant.
Les systèmes gonflants	Peuvent être retenues dans l'estomac pendant une période de temps prolongée	Les formes présentant une taille supérieure à l'ouverture du pylore ($13 \pm 7 \text{ mm}$).

Chapitre II :

Encapsulation

Chapitre II : Encapsulation

II.1 Historique de l'encapsulation

C'est en 1931 que deux chimistes (Bungenburg de Jong et Kaas,) découvrirent la coacervation, un phénomène physique permettant de réaliser des systèmes colloïdaux. Ceux ci ont permis d'effectuer des premiers essais d'encapsulation (Boh, [30]). Le développement de cette technique de l'échelle du laboratoire à la production industrielle aura duré une vingtaine d'années. Durant cette époque, la technologie a été constamment améliorée, modifiée et adaptée. L'encapsulation devint alors un domaine dans lequel les connaissances scientifiques s'accumulèrent à l'image du nombre croissant d'articles Scientifiques et de brevets publiés dans ce domaine (Boh, [30]). Il existe à ce jour une très grande variété de méthodes d'encapsulation (Gouin, [31]).

II.2 Définition

L'encapsulation est un procédé qui permet de piéger un composé solide dispersé afin d'assurer son immobilisation, le contrôle de son transfert, sa protection et sa structure. Aussi, le fait d'encapsuler une substance peut permettre d'augmenter sa densité, ou encore de la diminuer en incluant de l'air dans la capsule. Un solide dense peut ainsi être converti en un produit flottant dans l'eau.

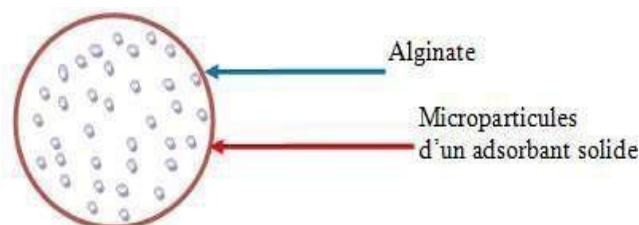


Figure 11.1 : Schéma de principe de l'encapsulation des particules solides [32].

II.3 Avantages de l'encapsulation

Le Processus d'encapsulation est innovant, l'enrobage présente des multiples avantages :

- Haute teneur en principes actifs >75%.
- Choix du point de fusion de la matrice d'enrobage entre 28° et 70°C.
- Protection maximale du principe actif vis-à-vis de l'oxydation, de l'hygroscopie, l'interaction avec d'autres composants, de la lumière, de l'acidité et l'alcalinité, de l'évaporation et bien d'autres facteurs.
- Masquage du goût et de l'odeur.
- Libération prolongée et contrôlée.
- Augmentation de la stabilité.
- Coloration et aromatisation de la tunique d'enrobage.
- Possibilité de transformation des liquides en solides.
- Choix du mode de libération (température, enzymatique mécanique).

- Facilité et commodité d'utilisation.
- Granulométries 50µmet3mm

II.4 Rôle de l'encapsulation

L'utilisation des mil i, micro ou nano particules va s'éclaircir mieux après la réponse d'une question très importante la quelle « Pourquoi encapsuler ou pourquoi on a besoin des capsules»: en regardant la question on constate vite que si on répond bien à la question, on comprendra les utilisations des capsules.

Alors on encapsule une substance pour l'un de ces 5 buts suivants :

- Protection d'une substance:**
Certains composés sont très fragiles et sont rapidement dégradés au contact du milieu environnant ; la micro encapsulation leur permet donc d'être protégés de cet environnement néfaste [33].
- Masquage de goût, d'odeur (immobilisation ou isolation de la substance):**
Le but est de limiter le contact entre certaines parties d'un système. Cet objectif est notamment retrouvé dans les médicaments où il est souhaitable que les deux réactifs n'entrent en contact qu'au moment de la rupture de la capsule[33].
- Contrôle de la libération:**
Dans de nombreux cas un profil de libération particulier est recherché. En effet certains médicaments doivent suivre une cinétique bien définie pour leur libération.[33]
- Libération ciblée ou déclenchée d'un PA:**
Grace aux capsules on peut finalement libérer le principe actif directement dans la cible et on peut même déclencher la libération du principe actif, ces deux propriétés sont largement utilisées dans le domaine pharmaceutique.
- Modification de l'aspect:**
Parfois nous avons besoin de modifier la structure d'une substance pour une raison ou une autre et cela à fin d'obtenir de nouvelles fonctions ou de modifier un peu la fonction d'origine de la substance. Par exemple l'activité d'un biocatalyseur peut être régulée en modifiant la perméabilité de la membrane qui l'entoure.

Dans le domaine cosmétologique l'encapsulation de substances actives permet d'atteindre éventuellement cinq objectifs:

- Un meilleur aspect visuel du produit fini;
- Une protection de l'ingrédient encapsulé;
- Une amélioration de sa biodisponibilité;
- Un pouvoir de pénétration accru;
- Une amélioration de la substantiviste vis-à-vis de la peau [34].

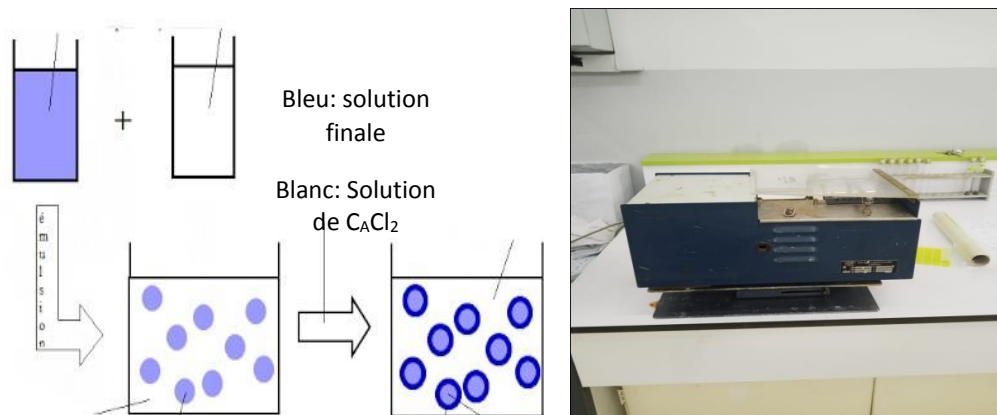


Figure II.2 : Schéma du dispositif de l'encapsulation

II.5 Systèmes à encapsuler

L'encapsulation peut être associée à une grande variété de systèmes allant de molécules très simple à très complexe telles que les peptides, les médicaments, l'ADN...etc.

Il peut même être un mélange de ces molécules ou de structure plus complexes comme des virus, des protéines, et même des cellules biologiques complètes [36].

La forme pharmaceutique « micro particulaire » de délivrance de médicament apporte un grand intérêt et beaucoup d'avantages pour l'administration orale des médicaments, la chimiothérapie, le ciblage de médicaments, l'utilisation des vaccins, l'amélioration de la biodisponibilité et les systèmes de délivrance de médicaments oculaire et transdermique [37].

II.6 Classification des microparticules

Généralement, la micro encapsulation regroupe les techniques qui consistent à produire des particules de taille comprise entre 5nm et 5µm. Pour des tailles plus petites, on parlera de nanoparticules, et au-delà de mini granules ou mini particules. La forme des microparticules n'est pas nécessairement sphérique, elles peuvent avoir des formes plus irrégulières, notamment dans le cas d'encapsulation de principes actifs solides [35]. Les microparticules sont des dispersions particulaires ou des particules solides distinguées sur la base de leur structure interne en deux micromorphologies générales : microcapsules et microsphères [37]. Il existe également des morphologies plus complexes (microparticules à double enveloppe, microsphère à double cœur...) suivant les procédés d'encapsulation et les applications [35]. La Figure I.1 représente les types de morphologie de particules obtenues par micro encapsulation [38].

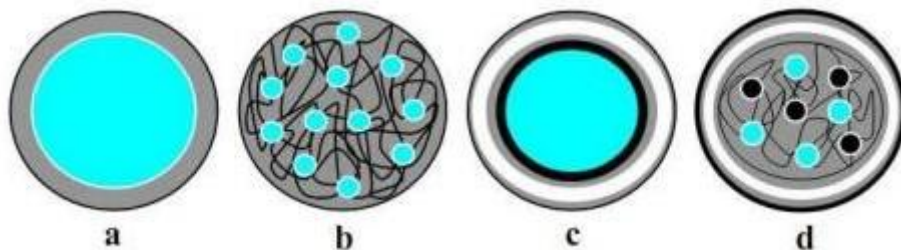


Figure II.3. Morphologie de particules obtenues par micro encapsulation : (a) microcapsule simple, (b) microsphère simple, (c) microcapsule multi enveloppe, (d) microsphère avec double cœur.

Les microsphères sont des systèmes sphériques composés d'une matrice (polymère, cire). La particule est constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice, où l'ingrédient actif est finement dispersé, sous forme moléculaire, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions. Les microcapsules désignent des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue de matériau enrobant. La Figure I.2 représente schématiquement, les deux types de microparticules [36].

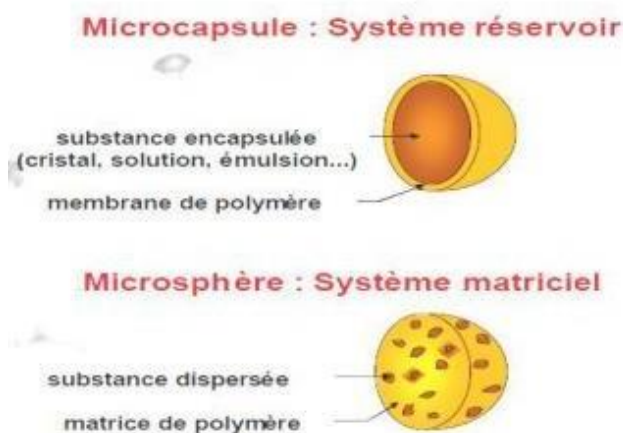


Figure II.4. : Représentation schématique des différents systèmes de microparticules

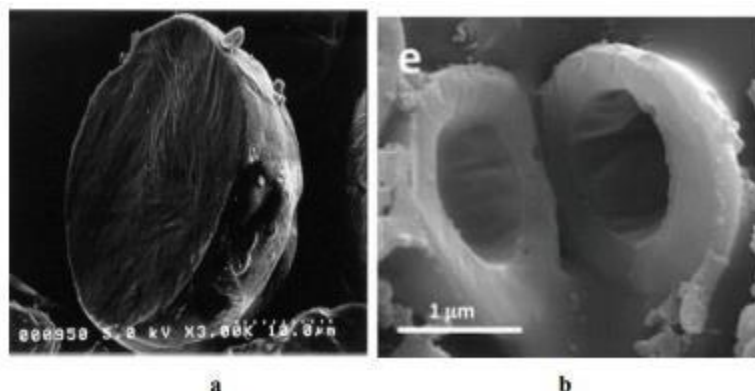


Figure II.5 photographies obtenues par Microscopie Electronique à Balayage (MEB) d'une microsphère et d'une microcapsule [39].

II.7 Caractéristiques physicochimiques des microparticules

La diversité des procédés de micro encapsulation aboutissent à des microparticules aux propriétés physiques différentes (taille, forme, texture ou structure : cristallinité du réseau, structure chimique) et aux propriétés mécaniques variables. Physico-chimiquement, de nombreux facteurs contribuant à la caractérisation de la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère. Par exemple, la charge électrique de la surface (potentiel zêta), la mouillabilité, la porosité, la tortuosité des pores, le degré de gonflement...etc. Les microcapsules ou microsphères sont caractérisées aussi par une distribution en taille (ou une granulométrie), par le mode et les conditions de libération de l'agent encapsulé [31].

Tableau II.1 : Les Techniques et les procédés de micro encapsulation [40]

Type de procédé	Mode d'encapsulation	Type de micro particule
Procède physico-chimiques	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	Microcapsules
	Evaporation -extraction de solvant	Microsphères.
	Gélification thermique d'émulsion(hot melt)	Microsphères
Procède chimiques	Polycondensation inter faciale	Microcapsule.
	Polymérisation inter facial	Microcapsule
Procède mécanique	Nébulisation /séchage(spraydrying)	Microsphères.
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	Microsphères.
	Enrobage en lit fluidisé (spraydrying)	Microcapsule.
	Extrusion /sphéronisation	Microsphères.

II.8 Méthodes d'encapsulation et de préparation des billes

Dans la pratique, la gélification des alginates peut être effectuée selon deux technologies

II.8.1. La gélification par diffusion

Le produit contenant l'alginate en solution est immergé dans un bain contenant le sions calcium. Il se forme alors instantanément en surface une pellicule gélifiée permettant de figer la forme qui reste cependant très fragile puisque la structure interne n'est pas assurée. Toute fois, cette pellicule reste perméable aux ions calcium qui peuvent diffuser vers le centre si le temps d'immersion est suffisant. Ce procédé n'est utilisé que pour les formes de tailles assez petites et permet une gélification dans un temps raisonnable [41].

II.8.2. La gélification dans la masse

Ce procédé nécessite le recours à un réactif réticulant, capable de créer progressivement dans toute la masse des zones de jonction de façon à réaliser un gel homogène. Vu que le gel ne doit se former qu'après la mise en forme, il importe que le réticulant ne réagisse pas trop rapidement; c'est pourquoi, on incorpore aux solutions d'alginate des sels retardateurs [41]. Le réticulant le plus utilisé est le sulfate de sodium alors que le sel retardateur n'est autre que le sulfate de calcium.

La synthèse par extrusion [42] consiste à introduire une solution de sel d'alginate ou l'alginate contenant le matériau encapsulé goutte à goutte à l'aide d'une seringue ou d'une pointe de pipette par l'intermédiaire d'une pompe péristaltique dans une solution contenant le réticulant. La réaction rapide entre l'alginate et le réticulant à la surface permet de figer la forme sphérique de la goutte au sein de la solution. Le volume de la goutte gélifie par la suite au fur et à mesure de la diffusion du réticulant au travers de la surface de la bille en formation. La gélification d'un aérosol repose sur la pulvérisation d'une solution d'alginate à l'aide d'un électro-spray, les gouttelettes de taille micrométrique ainsi formées sont dirigées vers un bain contenant le réticulant afin de figer leur forme et leur taille.[43] L'émulsion propose une méthode reposant sur la réticulation de l'alginate au sein d'une émulsion. Une solution d'alginate et de calcium lié (CaCO_3 par exemple) est émulsionnée dans une huile. Le pH est ensuite abaissé pour libérer les ions Ca^{2+} qui gélifient les gouttes d'alginate. La méthode d'émulsion permet une production massive mais une répartition des tailles moins homogène [44]

Chapitre III :

Matériel et méthodes

Chapitre III : Matériel et Méthodes

INTRODUCTION :

Notre travail expérimental est inscrit dans le cadre de l'élaboration des microsphères (billes) de METOCLOPRAMIDE à base de bio polymères tels que l'alginate de sodium, HPMC et une source de calcium ainsi que la validation analytique de la méthode de dosage du principe actif METOCLOPRAMIDE appartenant à la classe des antiémétiques, étant donné que ce dernier n'est pas monographie dans les pharmacopées. Le procédé de préparation repose sur la technique de gélification par les ions calcium, et ce en vue d'une libération prolongée du PA à partir de cette matrice

III.1. Matériel

III.1.1 Présentation du médicament Clopramide® comprimé 10 mg

Fabriqué par le groupe pharmaceutique Sidal

Le CLOPRAMID® appartient à la famille des médicaments de la Gastro-entérologie contenant du METOCLOPRAMIDE (principe actif), il est présenté sous forme de comprimés blancs non enrobés, plats et sécables. Il est utilisé pour le Traitement symptomatique des nausées et vomissements, y compris les nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg [45]

Tableau III.1. Présentation de CLOPRAMID 10mg.

Principe actif	Métoclopramide (chlorhydrate de) (DCI).
Dosage	10mg
Formes galénique	Comprimé blanc
Présentation par boîte	Boîte de 40 comprimés
Classe thérapeutique	Gastro-entérologie
Classe pharmacologie	Médicaments de la motricité digestive
Indications	Traitement des nausées et vomissements
Laboratoire fabricant	Groupe Sidal

Composition de CLOPRAMID®10mg :

Les différents constituants du comprimés CLOPRAMID®10mg avec leurs rôles sont donnés

dans le tableau suivant (tableau II.2) et détaillés après:

Tableau III.2. Composition de CLOPRAMID10 mg.

Excipients	Rôle
cellulose microcristalline pH 101 (Avicel pH 101)	Désintégrant
amidon de maïs	agent diluant
Gélatine	Agent liant et stabilisant
Mannitol	Agent édulcorant naturel
Stéarate de magnésium,	Lubrifiant
Eau purifiée	Solvant

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:

Ce médicament est administré par voie orale il est indiqué dans : Nausées et vomissements non induits par les antimétoproloides :

Posologie :

Adulte : ½ à 1 comprimé par prise, 3 fois par jour, avant les repas, en respectant un intervalle d'au moins 6 heures entre les prises.

Adulte et l'enfant de plus de 20 kg.

Adulte et enfant de plus de 20 kg : 0,5 mg/kg/prise, 4 fois par jour, soit 1 comprimé pour 20 kg de poids corporel par prise, en respectant un intervalle d'au moins 6 heures entre les prises.

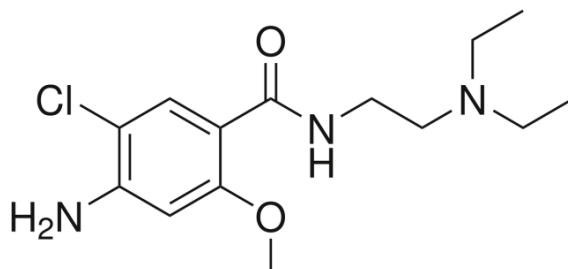
III.1.2 Le principe actif**III.1.2.1. Présentation du principe actif**

Figure III .1 : Formule structurale de metoclopramide

Le metoclopramide (DCI) est un neuroleptique antiémétique antagoniste de la dopamine, de la famille des benzamides couramment utilisé en médecine humaine et vétérinaire

(aussi bien en médecine générale qu'en médecine hospitalière). Il est aussi utilisé pour stimuler la motilité intestinale (prokinétique) en cas de gastroparésie. Il possède une petite action anti-refluxgastro-œsophagien². Il peut être administré par voie orale ou parentérale Depuis le 6 avril 1982, il est dans le domaine public. Il existe sous forme de médicament générique[46].

Tableau III.3 : Présentation du principe actif [47-48]

Classe pharmaco-thérapeutique :

Propriétés physique	Point d'ébullition : 418,7 Point de fusion: 171-173 °C Solubilité: à 25 °C (g/100 mL): <u>éthanol</u> à 95 % 2,30 <u>éthanol</u> absolu 1,90; <u>benzène</u> 0,10; <u>chloroforme</u> 6.60 Pression de vapeur : 4,6X10 ⁻⁹ mm Hg à 25 °C LogP =2,667 pka = 9,27
Nom UICPA	4-amino-5-chloro- <i>N</i> -(2-(diethylamino)ethyl)-2-methoxybenzamide
Propriétés chimiques	<u>Masse molaire</u> : 299,796 ± 0,016 g/mol C 56,09 %, H 7,4 %, Cl 11,83 %, N 14,02 %, O 10,67 %, <u>Formule</u> : C ₁₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ [Isomères]
Données pharmacocinétiques	<u>Biodisponibilité</u> : 80±15 % (voie orale) <u>Liaison protéique</u> :93 % <u>Métabolisme</u> : <u>Hépatique</u> <u>Demi-vie d'élim.</u> :5–6 heures <u>Excrétion</u> : 70–85 % <u>urinaire</u> , 2 % <u>fécale</u>

Métoclopramide est un neuroleptique antiémétique antagoniste de la dopamine, de la famille des benzamides.

Tableau III.4 : Différents antiémétiques qui existent sur le march

Les forms	Les médicaments	Dosage
Gouttes buvables	Pramidol	0.26%
Solution injectable	Clopramid—metoclopramide	10ml/2µl
Solution buvables	Metoclam Metoprin Pramidole	0.1G/100ml 0.1% 0.1G%
Comprime	Pasperampramidol Clopramid	10mg
Suppositoire	Mepramid	10mg
Solution buvable gouttes	Gemperan	2.6mg/0.26ml

PHARMACODYNAMIE:

Classe pharmaco thérapeutique : Stimulant de la motricité intestinale (code ATC : A03FA01 ; A : voies digestives et métabolisme).

Le métopropramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques.

PHARMACOCINÉTIQUE:**A. Absorption**

Le métopropramide est rapidement absorbé du tractus digestif. La biodisponibilité est généralement de 80 % ; toutefois, il existe une variabilité interindividuelle liée à un effet de premier passage hépatique.

B. Distribution:

Le métopropramide est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est de 2,2 à 3,4 l/kg. Il se fixe peu aux protéines plasmatiques. Il passe à travers le placenta et dans le lait.

C. Métabolisme:

Le métopropramide est peu métabolisé.

D. Excrétion:

Le métopropramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (45).

III.1.3 Matières utilisées**A. Alginate de sodium**

L'alginate de sodium se compose principalement du sel de sodium de l'acide alginique, qui est un mélange d'acides polyuroniques composés de résidus d'acide dmannuronique et d'acide L- guluronique. Il se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanche à brun jaunâtre pâle, sans odeur et sans goût. L'alginate de sodium est incompatible avec les dérivés d'acridine, le cristal violet, l'acétate et le nitrate phénylmercuriques, les sels de calcium, les métaux lourds et l'éthanol à des concentrations supérieures à 5% [52].L'alginate de sodium est utilisé comme agent : gélifiant, stabilisant, suspension et viscosifiant.

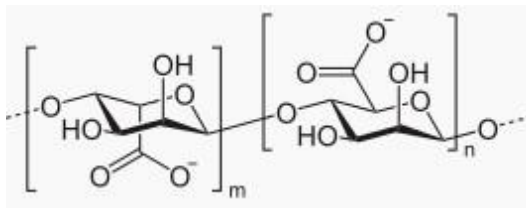


Figure III .2 : Formule structurale d'alginate de sodium [52].

B. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

L'hydroxypropylmethylcellulose est une poudre fibreuse ou granuleuse blanche, sans odeur et sans goût. Par rapport à la méthylcellulose, l'hypromellose produit des solutions aqueuses plus claires, avec moins de fibres non dissoutes présentes.

L'hypromellose est utilisée comme émulsifiant, agent de suspension et agent stabilisant dans les gels et les onguents topiques. En tant que colloïde protecteur, il peut empêcher la coalescence ou l'agglomération des gouttelettes et des particules, empêchant ainsi la formation de sédiments, il est incompatible avec certains agents oxydants. Comme il est non ionique, il ne se complexera pas avec les sels métalliques ou les composés organiques ioniques pour former des précipités insolubles [53]. Elle est utilisée comme agent : solubilisant, stabilisant, suspension, épaississant, viscosifiant, émulsifiant, filmogène, moussant et dispersion.

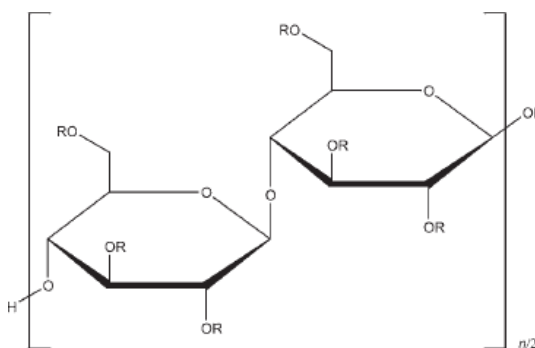


Figure III.3 : Formule structurale de hypromellose [53]

C. Carbonate de calcium(CaCO3)

Le carbonate est utilisé pour de multiples applications, principalement comme opacifiant et additif de blanchiment. Les carbonates de calcium d'Impers sont employés comme additifs pour l'alimentation animale et humaine, les [boissons](#) et les [produits pharmaceutiques](#). Ils fournissent un précieux apport en calcium, un minéral nécessaire à la croissance osseuse [54].

D. Chlorure de calcium(CaCl2)

Le chlorure de calcium se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou incolore, de granulés ou de masse cristalline, et est hygroscopique. Le chlorure de calcium est utilisé dans les préparations topiques, ophtalmiques et injectables. La forme pure du calcium est toxique par voie intraveineuse, intramusculaire, intra péritonéale et sous-cutanée, et modérément toxique par injection, provoquant des troubles gastriques et cardiaques. C'est un irritant oculaire grave et peut provoquer une dermatite [55].

Tableau III.5 : Concentrations de MP utilisées dans les essais de pré formulation

Matières utilisées	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Alginate de sodium (%)	3 Faible viscosité	1 Haute viscosité	3 Faible viscosité
CaCO₃(%)	0.5	0.5	0.5
HPMC (A) (%)	0.5	0.5	0.6
HPMC (B) (%)	0.5	0.5	0.4
PA (%)	1	1	1

III.1.4 Equipements

III.1.4.1. Equipements UV-Visible :

L'UV-visible s'applique à des produits contenant un groupement chromophore, surtout les molécules contenant au moins un noyau aromatique ou un radical, aussi sur les composés hétérocyclique. Lorsqu'un faisceau de radiation monochromatique parallèle traverse sous incidence normale un milieu absorbant homogène et constitué d'une solution N composés dissous ne réagissent pas les uns sur les autres, l'absorbance de l'ensemble est égale à la somme absorbance spécifiques. Lors de ce processus, la molécule passe de l'état fondamentale à l'état excité. Le Spectrophotomètre utilisé est UV-1700 Shimadzu. [58].

III.1.4.2. Equipements de contrôle biopharmaceutique et condition du test:

Le test de dissolution a pour but de déterminer la vitesse de dissolution du principe actif c'est-à-dire l'action de disperser à l'état moléculaire, le principe actif dans le milieu de dissolution. Le Dissolutest de type ERWEKA contient 08 back, à palettes tournantes réglées à une vitesse de rotation de 50tr/mn. Le milieu de dissolution de 750ml est un milieu de (HCl ; 0,1N ; pH 1.2) et à une température de 37±0,5°C [59]

Rhéomètre Anton Paar MCR 302 :

Caractérisation rhéologique des suspensions ainsi que les microsphères réalisées ont été effectuée au niveau du laboratoire de recherche physico-chimique. Le dispositif utilisé est un rhéomètre rotatif à plateaux parallèles(plan-plan) « physiqua MCR302 », ce dernier est géré par un ordinateur qui permet le traitement des résultats par un logiciel. afin de garder les mêmes conditions de température dans l'estomac.



Figure III.5 Appareil le Rhéomètre

Autres équipements :

Les autres équipements utilisés sont cités dans le tableau suivant :

Tableaux III.6 : Autre équipement utilisés.

Appareillage	Marque	Rôle
Un pH mètre	HANNA HI 8424	Affichage des pH des solutions
Etuve	Memmert	Séchage
Agitateur magnétique	MLW RH3	Homogénéisation
Agitateur à hélice	Natitamotorstirrer (DJ-1)	Agitation les solutions
Agitateur mécanique	DAIHAM SCIENTIFIC MSH-20D	L'homogénéisation d'une solution
Homogénéisateur	Ultra-turrax IKA-T25 digital	L'homogénéisation de la solution finale
Distillateur	ER WEKA	L'eau distillée
Une balance électronique	OHAUS (ADVENTURER)	Sert à peser les matières avec une précision.

III.2 Méthodes

III.2.1 Méthode de préparation des microsphères

Le protocole expérimental pour la préparation des microsphères d'alginate est donné selon la procédure suivante : Le principe est basé sur la gélification inotropique par les ions calcium[55]. A l'aide d'un dispositif d'encapsulation qui sert à former des microsphères de diamètre de 2.5mm. Une fois que la suspension est préparée, celle-ci est mise dans le dispositif et ensuite verser dans la solution de chlorure de calcium pour obtenir des microsphères. Puis laisser pendant 48 heures dans la solution de CaCl₂ à 0,5%, pour parfaire la gélification[56]

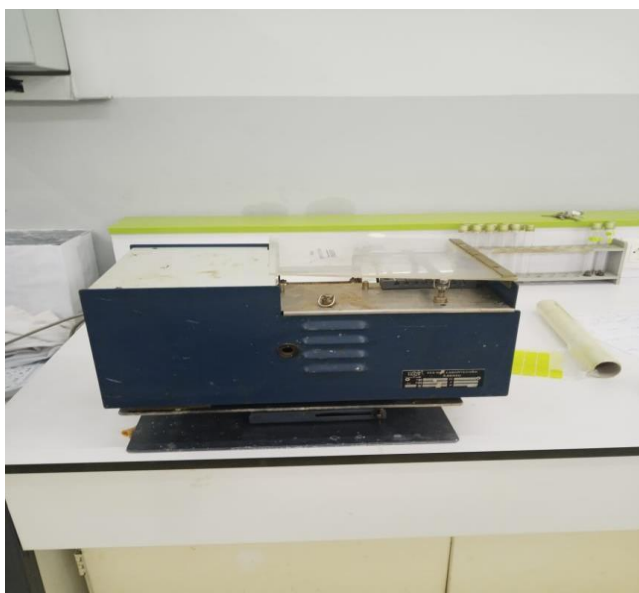


Figure III.6 pompe péristaltique

III.2.2.Mode opératoire

Au cours de la préparation des suspensions, nous avons procédé à la préparation des suspensions selon le protocole suivant :

- On remplit un bêcher avec de l'eau distillée, puis on incorpore d'alginate de sodium sous agitation jusqu'à dissolution complète ensuite on ajoute le carbonate de calcium. On remplit un deuxième bêcher avec de l'eau distillée en incorporant le HPMC (A) jusqu'à dissolution complète puis on ajoute le HPMC (B).
- Après avoir mélangé les deux phases, on ajoute en dernier le principe actif (métoclopramide) en utilisant un Ultraturax jusqu'à homogénéisation complète [56]

III.2.3 Caractérisation du comportement rhéologique des suspensions et des microsphères:

La caractérisation rhéologique des suspensions a pour objectif, d'étudier l'influence de variation des concentrations sur leur comportement rhéologique. Du fait que la résistance à l'écoulement des suspensions est liée à la rigidité du réseau de particules formées au sein du liquide, la rhéologie permet donc une mesure macroscopique de la force nécessaire pour vaincre les résistances à l'écoulement. Cette caractérisation inclut l'étude du comportement rhéologique des suspensions préparées ainsi que les microsphères formées pour permettre d'observer leur rigidité.

La détermination de la courbe d'écoulement permet de faire ressortir des paramètres caractéristiques qui sont susceptibles de refléter l'état mécanique des suspensions et des Microsphères.

Le protocole opératoire adopté pour les suspensions consiste à travailler en régime continu sous cisaillement variable. On met 3ml de la suspension sur le système de mesure, un cône-plan de 60 mm de diamètre avec un entrefer de 1mm. On applique alors une rampe croissante en vitesse de cisaillement de 0,0001s⁻¹ à 1000s⁻¹. Le temps de mesure entre deux points successifs varie en rampe décroissante logarithmique de 80s à 5s. Les courbes d'écoulements pour les suspensions sont données en termes de viscosité de cisaillement apparente (Pa.s) en fonction de la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ (s⁻¹).

Le Protocole opératoire adopté pour les microsphères consiste à travailler en mode d'oscillation, avec une fréquence de 1Hz. Une quantité de microsphères précédemment formé dans l'étape de la caractérisation est récupérée et séché de l'acide chlorhydrique. Cette quantité est entreposée dans le système de mesure (plan-plan) de 25 mm de diamètre avec un entrefer de 1mm. On impose alors une rampe croissante de déformation et on mesure les deux modules de conservation, G' et de perte G'' . Également, on identifie le point de gel qui représente le point d'intersection des deux courbes $G'(\gamma)$ et $G''(\gamma)$. Ce point correspond à la fin du régime viscoélastique linéaire et le début du comportement plastique irréversible. La valeur de la contrainte, en ce point, représente alors la contrainte seuil. La température est maintenue à 37°C. afin de garder les mêmes conditions de température dans l'estomac [57].

III.2.4 Validation du dosage analytique du principe actif

Définition :

La validation d'une méthode analytique (physique, chimique, physico-chimique) est un outil de l'assurance qualité. C'est un ensemble des activités de vérification, dans le but de confirmer par un examen et fourniture de preuves réelles, que les exigences particulières d'un usage de tout matériel, produit, procédé de fabrication, ou méthode d'analyse, elle consiste à déterminer certaines caractéristiques du dosage d'une substance dans un substrat, elle est indispensable afin de garantir la fiabilité et la traçabilité des résultats fournis [49].

Paramètres de validation :**Spécificité:**

la concentration et cela pendant 3 jours successifs.

Les concentrations du PA dans divers tests ont été déterminées par spectrophotométrie à double faisceau UV-1700 Shimadzu à 273 nm en utilisant des cellules en quartz de 1 cm d'épaisseur. Les conditions optimales pour l'analyse du métoprolol ont été établies, en faisant un balayage de 200 nm à 800 nm en utilisant HCl 0,1 N comme blanc et en prenant comme solution contenant 10 µg/ml de PA. Le maximum a été trouvé à 273 nm. A ce maximum de longueur d'onde, la courbe d'étalonnage a été tracée en traçant un graphe entre l'absorbance et

Linéarité :

La linéarité d'une procédure d'analyse est sa capacité, à l'intérieur d'un certain intervalle, à obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration en substance(s) à étudier dans l'échantillon à analyser.

Le signal mesuré Y s'exprime en fonction de la grandeur à mesure X par la relation :

$$Y = aX + b$$

L'étude de la linéarité comporte :

- La réalisation d'une gamme d'étalonnage.
- La détermination de l'équation de la droite.
- La vérification de la linéarité [50].

Rôle du domaine de linéarité :

Pour que la sensibilité et le blanc aient un sens pratique, il faut que le modèle soit réellement linéaire. Etant donné l'importance de ces deux critères, l'une des premières étapes de validation d'une méthode va donc consister à vérifier cette hypothèse. L'étendue de domaine de la linéarité peut varier de façon très importante, selon la technique d'analyse employée [51].

Différentes concentrations allant de 1 à 30 µg/ml ont été préparées en triple mesure, mais la linéarité a été trouvée entre 2 et 20 µg/ml [60].



Figure III.7. Appareil de Dissolu teste

a. Préparation de la solution mère standard:

100 mg de MCP (métoprolol) a été dissous avec précision dans du HCl 0,1N et le volume a été complété à 100 ml dans une fiole jaugée. Cette solution a été utilisée comme solution mère standard (1mg/ ml), 10ml de la solution mère a été dissous dans HCl 0,1N (100 μ g/ ml). Cette solution a été utilisée comme solution étalon pour la préparation de la courbe d'étalonnage, les dilutions ont été faites à partir de 2-20 μ g/ml.

b. Précision et exactitude:

La précision est le degré de répétabilité d'une méthode analytique dans des conditions de fonctionnement normales. La précision et l'exactitude ont été déterminées avec des échantillons de contrôle de qualité standard préparés en triple à différentes concentration couvrant toute la plage de linéarité. La précision du dosage a été déterminée par la répétabilité (intrajournalière. La précision intermédiaire a été étudiée en comparant le dosage sur trois jours différents et les résultats trouvés pendant trois jours successifs couvrant bien la plage spécifiée ont été obtenues.

c. Études de stabilité:

La stabilité des essais a été étudiée par la méthode UV. Les solutions d'échantillon ont été préparées en triple mesure et stockées à 4 et 25°C pendant 3 jours.

Le MCP est une molécule absorbant les UV avec des chromophores spécifiques dans la structure qui absorbent à une longueur d'onde particulière et ce fait a été utilisé avec succès pour leurs déterminations quantitatives à l'aide de la méthode spectrophotométrique UV. Le max du médicament pour l'analyse a été déterminé en

effectuant des scans des solutions d'échantillons de médicament dans toute la région UV. Il s'est avéré qu'un

III.2.5 Caractérisation des microsphères

- Caractérisation macroscopique :
les microsphères sont caractérisées sur le plan macroscopique : formes, aspect, couleur, etc. [61].
- Taux de gonflement :
Des échantillons de microsphères sont pesés et plongés dans de l'eau distillée afin d'atteindre l'équilibre de gonflement des microsphères et cela pendant 48h. Le taux de gonflement est calculé par la formule suivante:
seul pic a été observé dans cette méthode à la longueur d'onde de 273 nm.

Taux de gonflement $Gx = \frac{MF - M0}{M0} \cdot 100$

$m0$ = masse des microsphères à $t=0$ en g.

mt = masse des microsphères à chaque un instant t en g.[61].

- **Taux d'humidité X(%):**

Des échantillons de microsphères sont pesés et mis dans l'étuve sous vide à 100°C jusqu'à l'obtention de masses constantes. Le taux d'humidité est calculé par la formule suivante:[61].

$$X\% = \frac{Mt - MF}{M0} \cdot 100$$

$m0$ = masse initiale des.

mf =microsphères humides en g masse finale des microsphères séchée en g.

- **Mesure de la Densité:**

La mesure de la densité réelle (D) des microsphères gélifiées a été réalisée à l'aide d'une méthode de déplacement volumétrique.

La méthode déplacement volumétrique consiste à peser une quantité (m) des billes gélifiées humides et placées dans un éprouvette graduée de volume d'eau mesuré. l'augmentation du volume après l'ajout des billes a été mesurée, et la densité a été calculée à partir de la masse et le volume. la densité moyenne a été déterminée à partir de trois expériences. (61)

$$\rho = \frac{M}{(V_f - V_i)}$$

- **Diamètre et nombre des microsphères :**

Diamètre des microsphères :

Par le procédé de gélification de gouttes nous avons obtenu des particules à l'échelle de millimètre (milli sphères), ces particules ont des tailles homogènes, on a produit 3 types de diamètres, le 1er à l'aide d'une ampoule, le 2ème c'était avec une pipette , et le dernier avec une seringue [61].

Chapitre IV :

Résultats et discussion

Chapitre IV : Résultats et Discussion

IV.1 Résultat du contrôle de pH et mesure de la densité

Les résultats de mesure du pH ainsi que les densités sont regroupés dans le tableau

Tableau IV.1 : Propriétés physico-chimiques des suspensions

Essais	PH	Densité
Essais 1	7.7	1.06
Essais 2	7.4	1.04
Essais 3	7.7	1.05

D'après les résultats du tableau 1, on remarque que le pH des suspensions finales des différents essais réalisés sont proches de la neutralité et la densité est proche de 1.

IV.2 Résultats de la validation de la méthode de dosage du standard et les échantillons

IV.2.1 La spécificité

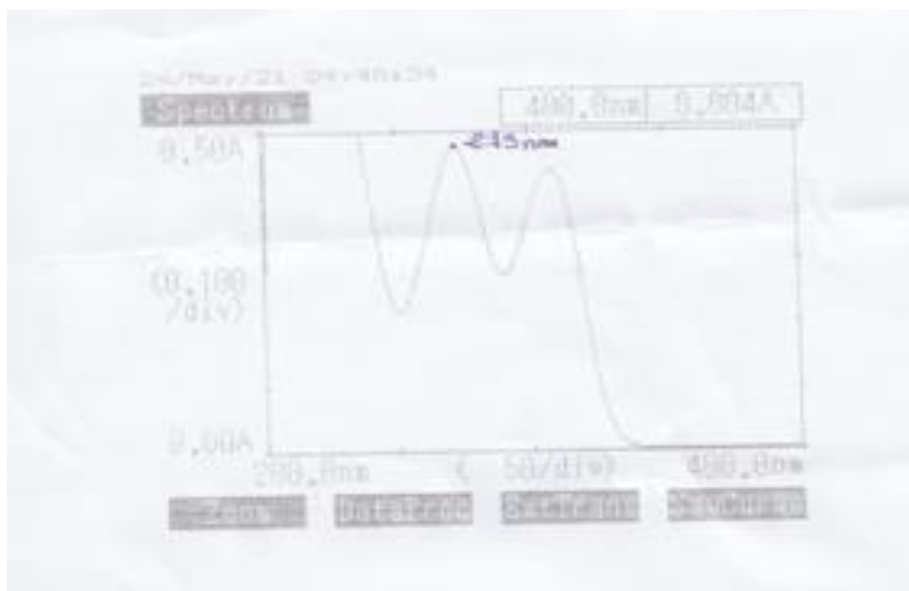


Figure IV.1 : longueur d'onde 273nm

IV.2.2. La linéarité de standard et l'échantillon :

La linéarité est déterminée en répétant la préparation de la courbe d'étalonnage pendant 03 jours successifs et chaque essai est répété trois fois. On obtient une droite de régression de forme : $Y = aX + b$.

X : mg/ml ; Y : L'Absorbance ; b : ordonnée à l'origine ; a : la pente.

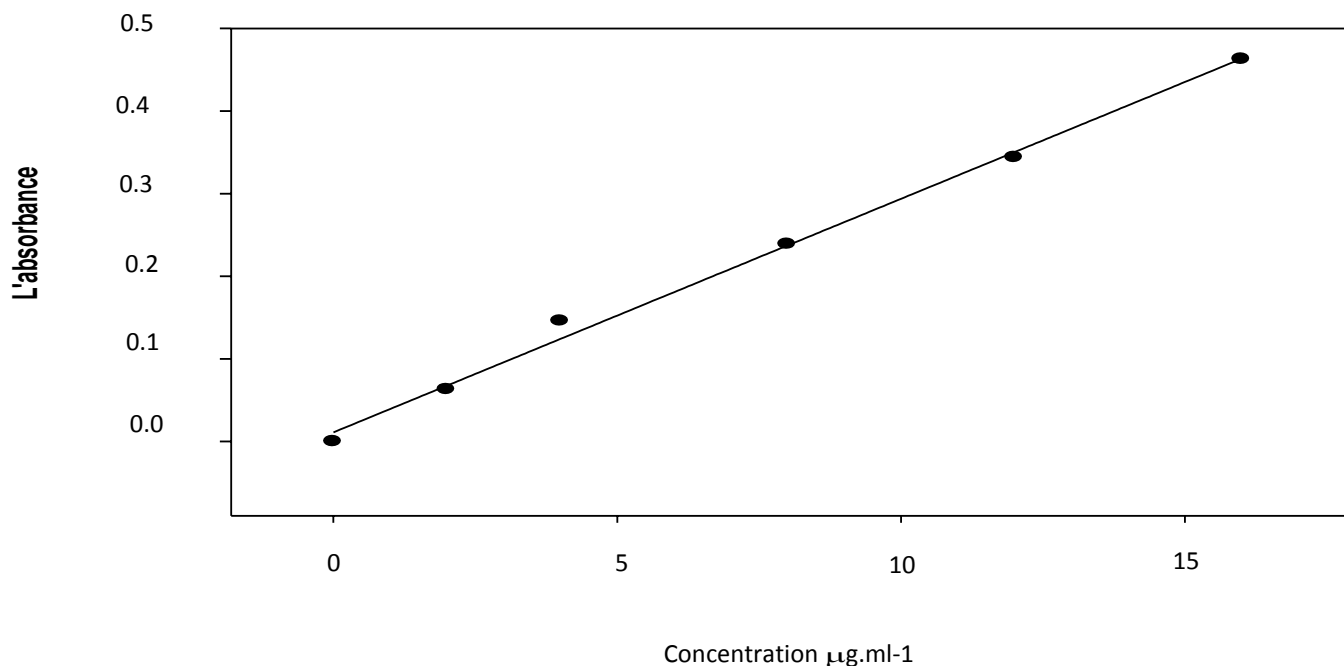


Figure IV.2: Courbe d'étalonnage de Métoprolol $Y=0,0283X + 0,0112$, $R=0,99$

IV.3 Résultat de la Caractérisation macroscopique et morphologique des microsphères

- **Aspect macroscopique** : les microsphères obtenus sont de formes sphérique et de couleur blanche



Figure IV.3. Aspect macroscopique des microsphères

➤ **Taux de gonflement:**

Le taux de gonflement est calculé par la formule ci-après :

$$G_x = \frac{MF - M0}{M0} * 100 \quad (\text{Eq. 1})$$

m0 = masse des billes à t=0 en g.

mt = masse des billes à chaque t en g.

Tableau1V.2 : Résultat du taux de gonflement

	T=0	T=48h	Pourcentage de perte de poids
Essais 1	M1=1.0137g	0.89	12.2%
Essais 2	M2=1.0444g	0.99	5.2%
Essais 3	M3=1.0041g	0.90	10.2%

Au vue de ces résultats on peut dire que les microsphères ont subi un gonflement suivi d'une érosion ce qui a provoqué une perte de poids des capsules.

➤ **Taux d'humidité:**

Tableau1V.3 : Résultat de taux d'humidité

	T=0	15 min	30 min	45 min	1 h	1 h 15 min	Pourcentage de perte de poids
1	0.72	0.550	0.480	0.4	0.320	0.320	55.5%
2	0.7093	0.455	0.377	0.303	0.218	0.217	69.4%
3	0.7054	0.478	0.483	0.420	0.323	0.323	54.21%

➤ **Densité :**

On prend un échantillon d'essais de microsphères de masse (m) de chaque échantillon, puis on les mets dans une burette remplie d'un volume (V) et on calcule la densité selon l'équation :

$$p = \frac{M}{(V_f - V_i)}$$

Tableau IV.4 : Résultat de densité

	V_i (ml)	V_F(ml)	P
Essais 1	40	45	0.20082
Essais 2	40	45	0.3379
Essais 3	40	45	0.2088

Selon le tableau on constate que les microsphères ont une densité relativement faible en raison de la porosité de ces dernières.

➤ **Nombre et diamètre des particules**

Le nombre de particules était dans les environs de 50 particules pour le diamètres de « d=2.5mm », pour essais 1 et 3 et pour le deuxième essais Le nombre de particules était dans les environs de 30 particules pour le« d=1.5mm », Mais la majorité ont une forme irrégulière.

IV.4 Résultat de la Caractérisation rhéologique

IV.4.1.Comportement visqueux des suspensions :

La figure 2 montre la variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement. On remarque qu'on a un seul tronçon, au-delà d'une certaine valeur de cisaillement critique, on remarque que la viscosité commence à chuter progressivement, ce qui correspond au comportement d'un fluide rhéofluidifiant. Le paramètre caractéristique de cette zone est la vitesse de cisaillement critique,

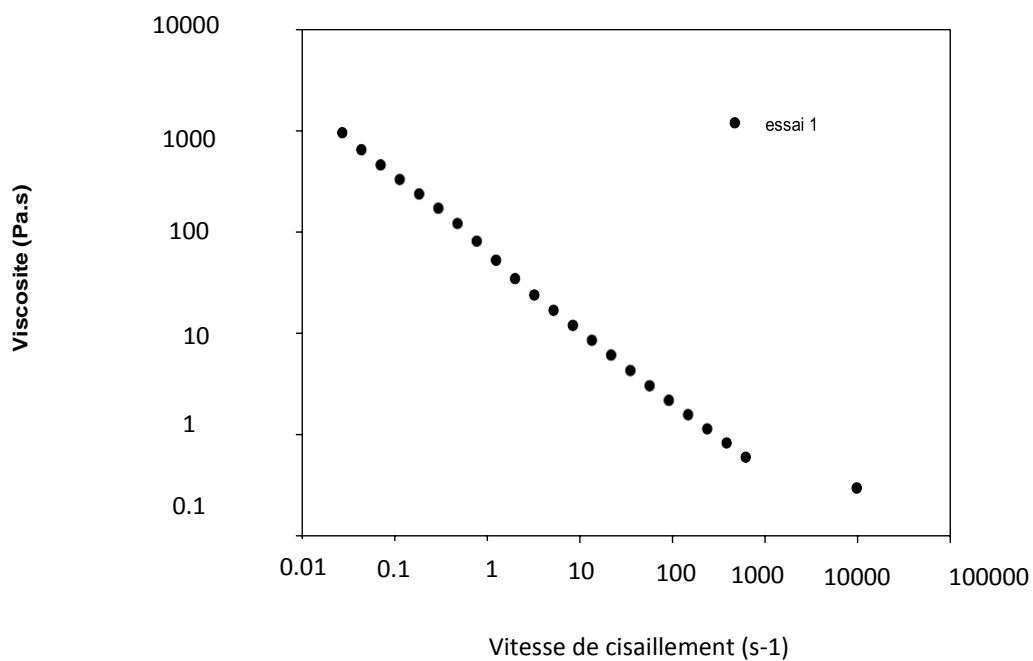


Figure IV.4: Courbe d'écoulement de l'essai N° 1

La figure IV.4 montre comment varie la viscosité apparente des deux suspensions de l'essai 2 et 3 en fonction de la vitesse de cisaillement. On peut remarquer la présence de deux zones :

- ❖ Aux très faibles cisaillements, la viscosité enregistre un petit plateau qui suggère un comportement liquide newtonien. La viscosité de ce palier est dite viscosité au taux de cisaillement nul (zeroshearviscosity).
- ❖ Au-delà d'une certaine valeur de cisaillement critique, on remarque que la viscosité commence à chuter progressivement, ce qui correspond au comportement d'un fluide rhéofluidifiant. Le paramètre caractéristique de cette zone est la vitesse de cisaillement critique, dénoté

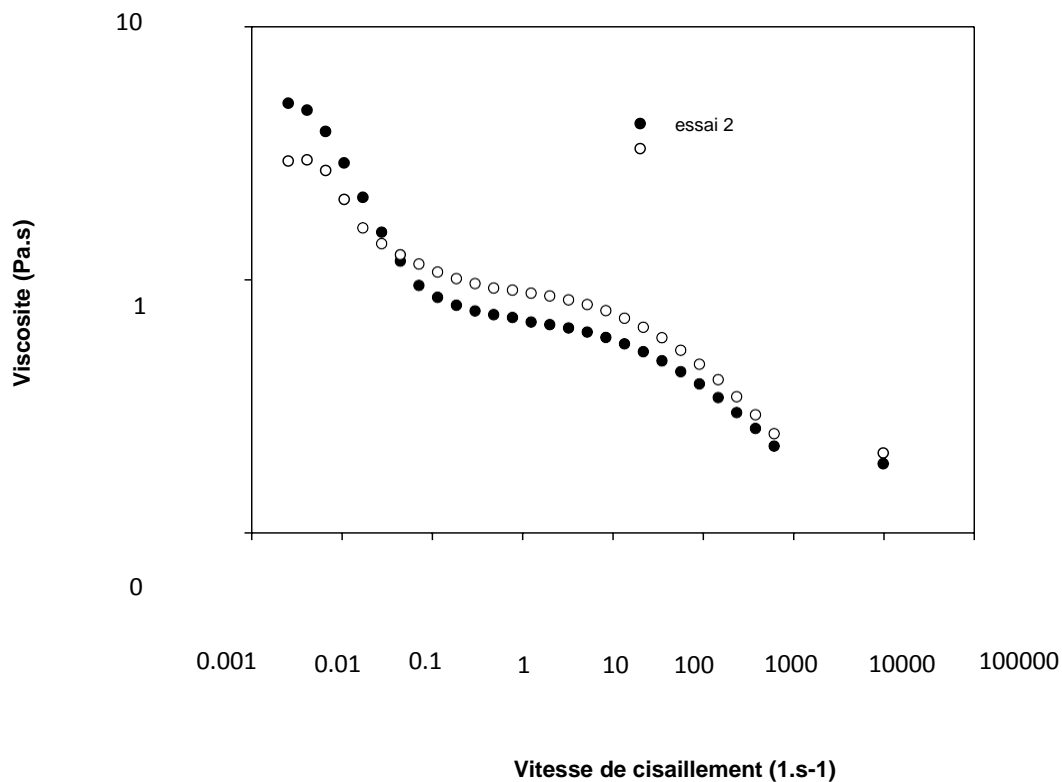


Figure IV.5 : Courbe d'écoulement des essais N° 2et 3

IV .4.2.Comportement viscoélastique des Suspension microsphères formées :

L'évolution des deux modules de conservation G' et de perte G'' en fonction de la déformation de cisaillement est illustrée dans la (figure IV.5). Aux faibles déformations, on remarque bien que les deux modules sont constants, ce qui correspond au domaine de la viscoélasticité linéaire, appelé, Linear Visco- Elastic Range, LVE range .Dans ce domaine, le comportement des microsphères est viscoélastique et les déformations enregistrées sont récupérables. Si on refait la même expérience, on obtient les mêmes valeurs de G' et de G'' . Lorsque la déformation dépasse une certaine valeur, on remarque que G' diminue et intercepte G'' au point de gel. A ce stade le comportement s'inverse et devient celui d'un liquide plastique, auquel cas, les déformations ne sont plus réversibles, autrement dit : si on réalise l'expérience de nouveau on n'obtient pas les mêmes valeurs.

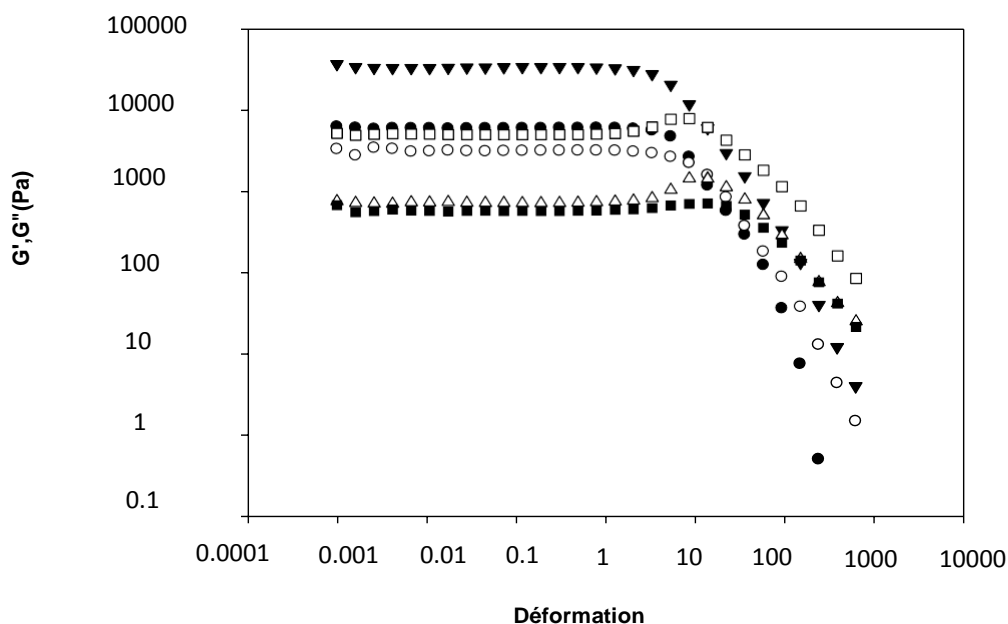


Figure IV.6 : Comportement viscoélastique des microsphères des trois essais

IV .4.3.Comportement viscoélastique des microsphères en fonction de la fréquence :

On remarque que les deux modules sont sensibles à la fréquence lorsque celle-ci est importante. Le module G' devient stable, ne dépendant plus de la fréquence. Dans ce domaine, la valeur de G' est supérieure à celle de G'' , ceci indique de la nature des échantillons mis au point. L'extrapolation de ces deux plateaux aux très faibles fréquences, à l'inverse des temps très grands. Toutefois, on remarque que le module G' devient stable.

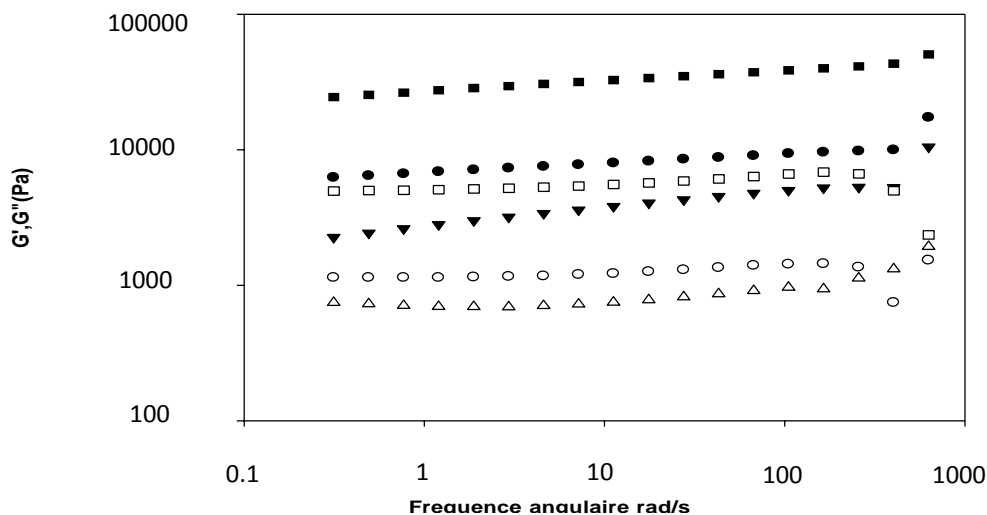


Figure. IV.7: Variation des deux modules G' et G'' en fonction de la variation de la fréquence, $T^\circ=20^\circ$

IV .4.4.Cinétique de libération du principe actif :

A partir des résultats obtenus, le profil de dissolution du métoprolol des figures(IV.6 et IV.7).semble être de type à libération prolongée. Puisque à partir de deux heures la quantité du PA libéré demeure constante.

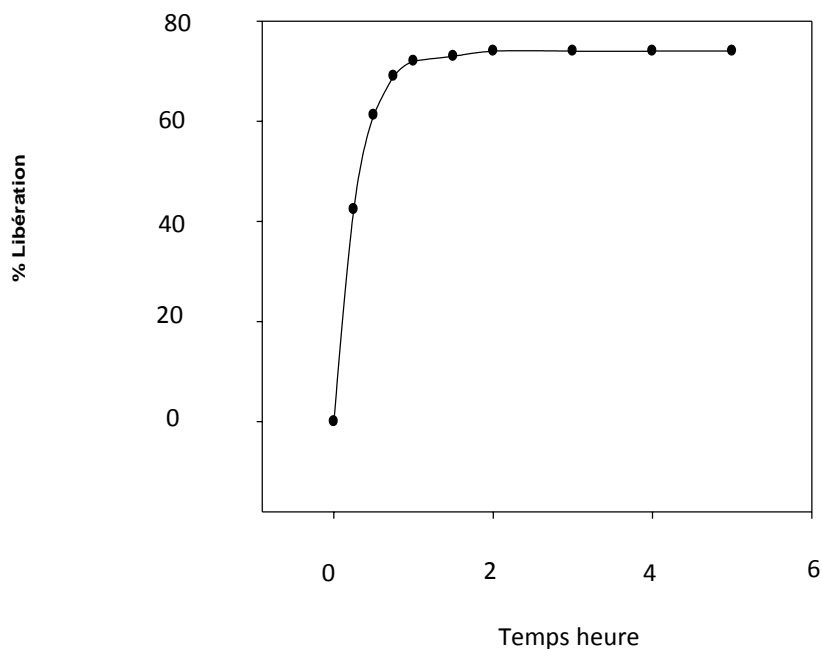


Figure IV.8: Profil de dissolution de l'essai 1, T=37°C

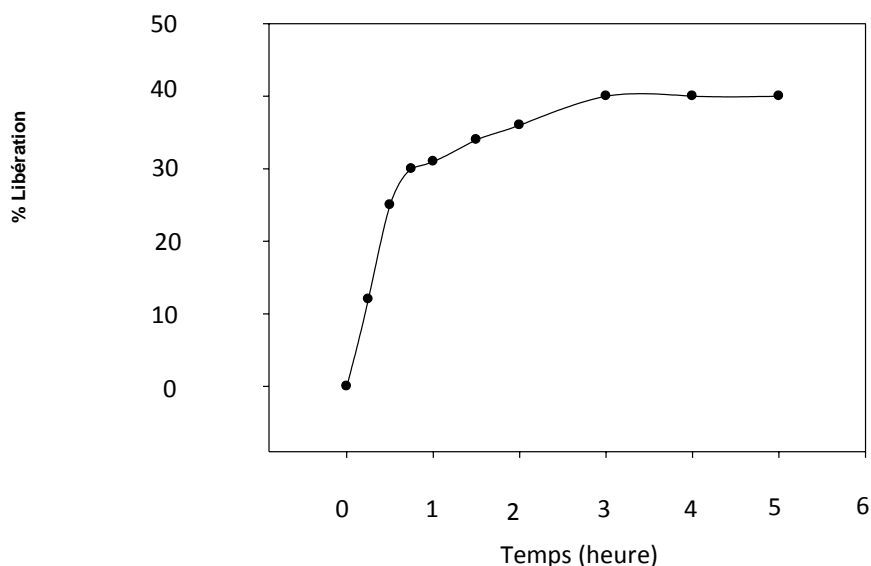


Figure IV.9 : Profil de dissolution de l'essai 3, T=37°C

Nous avons pu constater en observant la figure 2 que la libération du PA s'est effectuée de façon rapide au cours du temps, elle est constante après 1 heure de test et la libération totale atteignant 36% du PA dissout pour l'essai 2. Cela est dû que le PA n'est pas totalement encapsulé

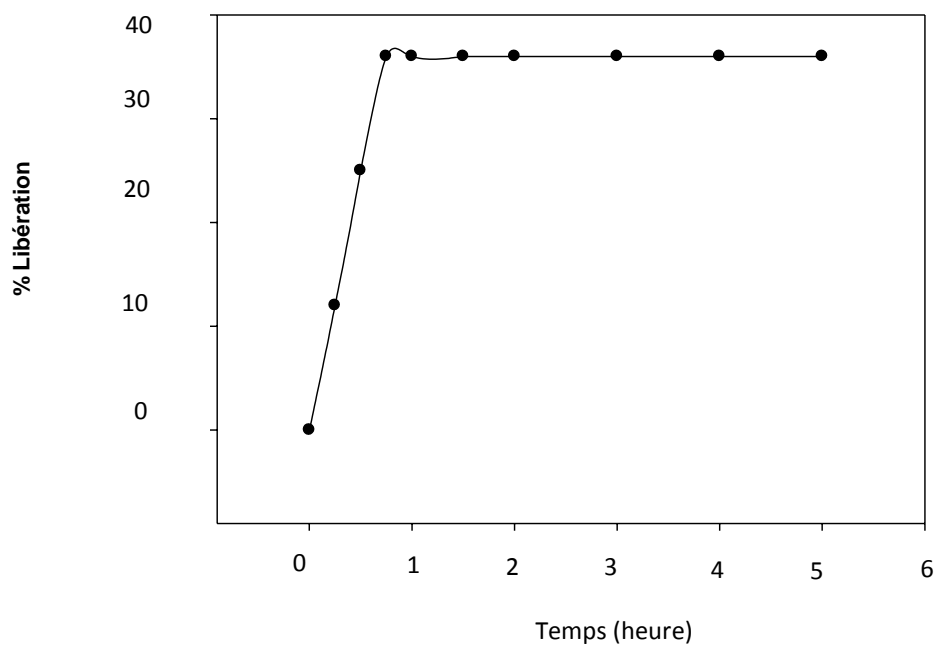


Figure IV.10 : Profil de dissolution de l'essai 2, T=37°C

Conclusion

Conclusion

Conclusion :

Les formes pharmaceutiques à libération prolongées ont toujours suscité l'intérêt des formulateurs et des chercheurs dans le domaine pharmaceutique, en raison des nombreux avantages en terme d'efficacité thérapeutique du PA par l'effet d'un relargage soutenu et prolongé que peut offrir ces formes pharmaceutiques.

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à l'étude de préformulation d'une forme pharmaceutique à libération prolongée à base de Métoprolol, contenu dans des microsphères obtenues par le procédé de gélification ionotropique .

A travers les résultats expérimentaux des microsphères obtenus, nous avons conclu que :

- La validation de la méthode de dosage du standard et l'échantillon nous avons identifié une longueur d'onde spécifique du principe actif à 273nm ;
- Pour la morphologie et les caractéristiques des billes nous avons constaté
- ✓ Sur le plan Aspect macroscopique : les microsphères de formes sphérique et de couleur blanche.
- ✓ Taux de gonflement:

Au vu de ces résultats on peut dire que les microsphères ont subi un gonflement suivi d'une érosion ce qui a provoqué une perte de poids des capsules.

- ✓ Une Taille macroscopique des microsphères comprise entre 1.5 et 2.5 mm et une forme sphérique plus ou moins régulière.
- Caractérisation rhéologique:

Un Comportement caractéristique d'un fluide rhéofluidifiant des suspensions polymériques ;

- La libération du principe actif :

La libération du PA à partir des microsphères est de nature prolongée puisque à partir de deux heures la quantité du PA libérée demeure constante, atteignant 36% du PA dissout pour l'essai 2. Cela est dû que le PA n'est pas totalement encapsulé.

Références bibliographiques

- [1] : Code de Santé Publique (CSP), Art. L5111-1].
- [2] :
- [3] :
- [4]: Article L.5111-1 du Le code de la Santé publique
- [5] : Elarifi yacoub abdallah "Fabrication et validation de comprimé PARALGAN 500mg par deux méthodes" Mémoire pharmacie industrielle L3 (2019).
- [6] : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Substance_active_\(m%C3%A9dicament\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Substance_active_(m%C3%A9dicament)).
- [7] : <http://sante.lefigaro.fr/social/sante-publique/medicaments-generiques/quest-ce-quun-excipient>.
- [8] : <http://webphysique.fr/forme-galenique-dun-medicament/>.
- [9] : UMR 5253 institut de chimie moléculaire et des matériaux de mont pelier.
- [10]:<http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharmath15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/formulation-des-systemes-pateux-ou-preparations-semi-solides-pha2016/>.
- [11]: Cours de monsieur Cheknane.
- [12]: fichier PDF sur les comprimés.
- [13]:la Pharmacopée Européenne
- [14] : Hoffman AS. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. Controlled Release. 2008:153-63.
- [15] :Forte G., Alimonti A., Violante N., Di Gregorio M., Senofonte O., Petrucci F., Sancesario G. Bocca B., 2005, Calcium, copper, iron, magnesium, silicon and zinc content of hair inParkinson's disease, Journal of Trace Elements in Medecine and Biology 19, 195-201.
- [16] :Forte G., Alimonti A., Violante N., Di Gregorio M., Senofonte O., Petrucci F., Sancesario G.,Bocca B., 2005, Calcium, copper, iron, magnesium, silicon and zinc content of hair inParkinson's disease, Journal of Trace Elements in Medecine and Biology 19, 195-201.
- [17] : M.E., Maroni A., Zema L., Busetti C., Giordano F., Gazzaniga A., 2001, In vitro andin vivo evaluation of an oral system for time and/or site-specific drug delivery, J. Control. Release 73, 103-110.

Références bibliographiques

- [18] : G.W., Robinson J.R., 2002, In: Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems, Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics, Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker, New York, 501-528.
- [19] : 4.STANKE-LABESQUE DF. Aspects pharmacocinétiques, Pharmacologie. 2010/2011.
- [20] : N.B., Kim K.H., 2000, Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, J. Control. Release 63, 235-259.
- [21] : S-J, Park H., Park K., 1998, Gastric retentive drug-delivery systems, Crit. Rev. Th. Drug Car. Sys. 15, 243-284.
- [22] : N.A., Little M.D., Huang Y., 2000, In : Bio adhesive Controlled Release Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 255-266.
- [23] : A.A., Rhodes C.T., Shah N.H., Malick A.W., 1996, Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: An overview, Drug Dev. Ind. Pharm. 22, 531-539.
- [24] : E.A., Lavy E., Friedman M., Hoffman A., 2003a, Expandable gastro retentive dosage forms, J. Control. Release 90, 143-162.
- [25] : E.A., Eyal S., Lavy E., Friedman M., Hoffman A., 2003b, Novel levodopa gastro retentive dosage form: in-vivo evaluation in dogs, J. Control. Release 88, 117- 126.
- [26] : D.W., 1968, Method of swallowing a pill, US Patent 3, 418, 999.
- [27] : S.S., 1986, Evaluation of the gastrointestinal transit of pharmaceutical dosage forms using the technique of gamma scintigraphy, S.T.P. Pharma. Sci. 22, 1015-1022.
- [28] : S.A., Blum A.L., 1981, The effect of specific gravity and eating on gastric emptying of slow-release capsules, N. Engl. J. Med. 304, 1365-1371.
- [29] : A.J., 1989, Recherche et développement de formes orales à libération contrôlée, J. Pharm. Belg. 44, 60-70.
- [30] Boh B. " Développement et application industrielle des microcapsules". Edition Tec et Doc, Lavoisier, (2007), pp 9-22.
- [31] Soumia Chirani (Eponse Rahmouni), « Elaboration de différentes formes à libération prolongée du 2-AMINOTHIAZOLE par copolymérisation, micro encapsulation et formations gélules. », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, (2018).
- [32] Lezehari M. " Préparation et caractérisation de supports adsorbants innovant sa base d'argiles pontées et d'alginates". Thèse de doctorat, (2011), Université Saad Dahlab de Blida.

Références bibliographiques

[33] Thèse de Doctorat(Les Alginates et leurs Applications en pharmacie et en ingénierie

„APPLICATION A LA CONSTRUCTION D'UN BIOMATERIAU“
) par « Emilie VINCENT ». UNIVERSITE HENRI POINCARÉ -
NANCY 1. France «19»

[34] Nicola C. Hunt, Richard M. Shelton, Liam M. Grover :Reversible mitotic and metabolic inhibition following the encapsulation of fibroblasts in alginate hydrogels

[35] Maria Antoinieta., Anaya Castro, « Optimisation de la pH-sensibilité de protéines végétales en vue d'améliorer leurs capacités d'encapsulation de principes actifs à la voie orale.», Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 21 février 2018.

[36] Boukhouya Imène, « Elaboration de microparticules chargées d'Amoxicilline et de Théophylline à partir de polymères biodégradables ; Etude cinétique de leur libération », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, 21 avril 2019.

[37] Khoukhi Oum Elkheir, « Modification physico-chimique de matrices polymérique par les procédés de microencapsulation pour la libération contrôlée du piroxicam », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, 19 décembre 2017.

[38] Mme KADRI née ABIRAS Hadjer Wilaa, « Préparation des poly (ester-amide) s à partir des diols, des anhydrides et des différents coupleurs chaînes. Etude de dégradation », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, 3 juillet 2018.

[39] Bile Jessica, « Microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés », Thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon 1, 21 octobre 2015.

[40] Nesterenko A., Francoise S., Vanessa D., « Etude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en micro encapsulation », Thèse de doctorat, Institut national poly technique de toulouse, 20-21, (2012).

[41] (Khaknegar, B. and Ettinger R. L. (1977). "Removal time: a factor in the accuracy of irreversible hydrocolloid impressions." *Journal of Oral Rehabilitation* 4(4): 369-376.).

[42] (Rocher, V., Siaugue J. M., Cabuil V. and Bee A. (2008). "Removal of organic dyes by magnetic alginate beads." *Water Research* 42(4-5): 1290-1298.).

[43] Serp, D., Cantana E., Heinzen C., Von Stockar U. and Marison I. W. (2000).

"Characterization of an Encapsulation Device for the Production of Monodisperse Alginate Beads for Cell Immobilization." *Biotechnology and Bioengineering* 70(1):41-53.

[44] Zhao, Y., Carvajal M. T., Won Y. Y. and Harris M. T. (2007). "Preparation of calcium alginate microgel beads in an electro dispersion reactor using an internal source of calcium carbonate nanoparticles." *Langmuir* 23(25): 12489-12496.

Références bibliographiques

- [45] <https://www.saidalgroup.dz/fr/nos-produits/nutrition-diabete/item/463-Clopramid%C2%AE-comprim%C3%A9s-%C3%A0-10-mg>.
- [46] <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9toclopramide>.
- [47] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metoclopramide#section=Decomposition>.
- [48] <https://www.sigmaaldrich.com/DZ/en/product/sial/bp357>.
- [49] Feinberg Max, Guide de validation des méthodes physico-chimique. Edition 2004.
- [50] Document de la validation des méthodes d'analyse, groupe SAIDAL FILIALE BIOTIC (adopté : Aout 1989).
- [51] Programme des produits thérapeutiques. Ottawa 12 février 1999.
- [52] Handbook of Pharmaceutical excipients 6ème édition, édité par Raymond C Rowe, Paul J Shesky and Marian E Quinn, page 622 et 623.
- [53] Handbook of Pharmaceutical excipients 6ème édition, édité par Raymond C Rowe, Paul J Shesky and Marian E Quinn, page 328 et 329.
- [54] Handbook of Pharmaceutical excipients 6ème édition, édité par Raymond C Rowe, Paul J Shesky and Marian E Quinn, page 86.
- [55] Handbook of Pharmaceutical excipients 6ème édition, édité par Raymond C Rowe, Paul J Shesky and Marian E Quinn, page 90.
- [56] Lezehari M. « Préparation et caractérisation de supports adsorbants à base d'argiles pontées et d'alginate : Application à l'adsorption de composés organiques et métaux lourds. Thèse de doctorat en chimie industrielle page 56-57, 2011.
- [59] Sayed I. et al "Preparation and comparative evaluation of sustained release metoclopramide hydrochloride matrix tablets" 2009 Oct; 17(4): 283–288. Saudi Pharm j.
- [60] Vinay wamorkar et al. "DEVELOPMENT AND VALIDATION OF UV SPECTROSCOPIC METHOD FOR DETERMINATION OF METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE IN BULK AND TABLET FORMULATION" International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences Vol 3, issue 3, 2011
- [61] mémoire 'Contribution à l'étude de l'encapsulation des hydroxydes double lamellaires Co-Al-HDL ; Application à l'adsorption des nitrates en eausynthétique'(2016/2017)