

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

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : pharmacie industrielle

Intitulé du mémoire

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

Présenté par :

BENHAMIDA Mohamed Salim Aymen

CHENAH Ahlem

Encadré par :

M^{me} L.BELHADJI

M^{me} N.AYACHI

Année universitaire 2021/2022

RESUME

Le but de notre travail est la formulation d'un comprimé flottant à base d'un principe actif antiémétique en vue de prolonger sa libération dans l'estomac. Ce type de système est constitué d'un polymère connu pour ralentir la libération du PA à l'exemple de l'HPMC. Pour cela nous avons réalisé quatre essais en faisant varier les pourcentages ainsi que les grades du polymère, les comprimés obtenus ont été caractérisés sur le plan pharmaco-technique et biopharmaceutique afin d'évaluer la cinétique de libération du PA. Les résultats obtenus ont mis en évidence une libération en milieu gastrique simulé (HCl 0.1 N) à caractère prolongé de l'ordre de 7heures, Ce qui confirme une libération prolongée du PA dans le temps.

Mots clés : Polymères, comprimé flottant, libération prolongée.

نبذة مختصرة

الهدف من عملنا هو صياغة قرص عائم يعتمد على مكون نشط مضاد للقيء من أجل إطالة إطلاقه في المعدة. يتكون هذا النوع من النظام من مجموعة من البوليمرات المعروفة بإبطاء إطلاق PA ، مثل HPMC. لهذا أجرينا أربعة اختبارات عن طريق تغيير النسب المئوية ودرجات البوليمر ، وتم تمييز الأقراص التي تم الحصول عليها على المستوى الصيدلاني-التقني والمستوى الصيدلاني الحيوي من أجل تقييم حركية إطلاق PA. كشفت النتائج التي تم الحصول عليها عن إطلاق في وسط معدي مقلد (حمض الكلور 0.1N) ذو طبيعة مطولة لمدة 7 ساعات ، مما يؤكد إطلاقاً مطولاً PA مع مرور الوقت.

الكلمات الرئيسية: البوليمرات ، قرص عائم ، إطالة ممتدة.

ABSTRACT

The aim of our work is the formulation of a floating tablet based on an antiemetic active ingredient in order to prolong its release in the stomach. This type of system is made up of a set of polymers known to slow down the release of PA, like HPMC. For this we carried out four tests, varying the percentages as well as the grades of the polymer, the tablets obtained were characterized on the pharmaco-technical and biopharmaceutical level in order to evaluate the kinetics of release of the PA. The results obtained were released in a simulated gastric environment (HCl 0.1 N) with a prolonged character of about 7 hours, which confirms a prolonged release of the PA in time.

Key words: Polymers, floating tablets, sustained release

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous voudrions témoigner notre gratitude à :

Madame N. AYACHI et Madame L. BELHADJI pour l'orientation, la confiance et la patience qui ont constitué un apport considérable, sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.

Nos vifs remerciements s'étendent également à tous nos enseignants qui, par leurs compétences, nous ont soutenus et assurés de notre formation en Pharmacie Industrielle et à tout le personnel des laboratoires.

Nos sincères remerciements à nos parents pour leurs encouragements durant nos années d'études.

Sommaire

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale

Partie théorique

Chapitre I : Les formes pharmaceutiques à libération prolongée

I.1. Définition et intérêts des formes LP.....	01
I.2. Classification des formes à libération prolongée.....	02
I.3. Mécanisme et cinétique de libération des formes à libération prolongée.....	04
I.5. Différents types de formes à libération prolongée.....	07

Chapitre II : Les comprimés

II.1. Définition et historique des comprimés.....	08
II.2. Classification des comprimés	08
II.3. Avantages et inconvénients.....	11
II.4. Les excipients utilisés dans la forme comprimée.....	11
II.5. Procédés d'obtention des comprimés.....	13
II.6. Contrôles de comprimés.....	19

Chapitre III : Les systèmes pharmaceutiques à résidence gastrique

III.1. Définition des systèmes pharmaceutiques à résidence gastrique.....	21
III.2. Le système de rétention gastrique.....	21
III.3. Polymères et autres excipients utilisés dans les préparations de médicaments flottants.....	24
III.4. Les exemples de formes pharmaceutiques à résidence gastrique prolongée.....	24

III.5. Les systèmes pharmaceutiques à résidence gastrique prolongée et flottants.....	25
---	----

III.6. Les avantages et les inconvénients de l'administration des médicaments flottants.....	29
--	----

Chapitre IV : Matériel et méthodes

IV-1. Matériel.....	31
---------------------	----

IV-1-1. Matières Premières.....	31
---------------------------------	----

IV-1-2. REACTIFS.....	32
-----------------------	----

IV-1-3. EQUIPEMENTS.....	33
--------------------------	----

IV.2. METHODES.....	35
---------------------	----

IV.2.1.Méthode de préparation.....	35
------------------------------------	----

V. RESULTATS ET DISCUSSIONS

V.1. Contrôles pharmaco-techniques.....	45
---	----

V.2. Tests in vitro.....	56
--------------------------	----

Discussion.....	65
-----------------	----

Conclusion.....	66
-----------------	----

Références bibliographiques.....	67
----------------------------------	----

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre II

Tableau II.1 : Excipients utilisés dans les comprimés.

Tableau II.2 : Pourcentage des normes du poids du comprimé.

Chapitre III

Tableau III.1 : Les différents systèmes gastriques.

Chapitre IV

Tableau IV.1: Présentation du principe actif.

Tableau IV.2: Présentation des excipients.

Tableau IV.3: Présentation des équipements de préparation.

Tableau IV.4: Présentation des équipements de contrôle.

Tableau IV.5 : Matrice d'essai des différentes formules de comprimés.

Chapitre V

Tableau V.1 : Temps d'écoulement des MP.

Tableau V.2 : Volume moyen après tassement.

Tableau V.3 : La densité vrac pour chaque excipient.

Tableau V.4 : La densité après tassement des excipients.

Tableau V.5 : Calcul de l'indice de Carr.

Tableau V.6 : Calcul de l'indice d'Hausner.

Tableau V.7 : Temps d'écoulement du grain.

Tableau V.8 : Volume de tassement du grain.

Tableau V.9 : La densité vrac pour chaque grain.

Tableau V.10 : La densité après tassement du grain.

Tableau V.11 : Calcul de l'indice de Carr.

Tableau V.12 : Calcul de l'indice d'Hausner.

Tableau V.13 : Proportions du grain après écoulement.

Tableau V.14 : Les propriétés pharmaco-techniques des comprimés.

Tableau V.15 : Temps de latence flottant (FLT) et temps de flottement total (TFT).

Tableau V.16 : La variation du poids des comprimés au cours du temps.

Tableau V.17 : Indice de gonflement et érosion des comprimés

Tableau V.18 : Les DO des solutions diluées.

Tableau V.19 : Libération du P.A pour les essais de formulation.

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

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

Figure I.2 : Formes à libération prolongée.

Chapitre III

Figure III.1 : Les différents systèmes présentant une rétention gastrique.

Figure III.2 : Mécanisme du système flottant, GF= fluide gastrique.

Figure III.3: Mécanisme de flottaison via la génération de CO₂.

Chapitre IV

Figure IV.1: Formule structurelle de métoclopramide.

Figure IV.2 : Appareil de tassement.

Figure IV.3: Angle formé par un tas obtenu par versement sur une surface plate.

Figure IV.4 : Evaluation de la coulabilité des poudres selon l'angle de repos calculé.

Figure IV.5 : Evaluation de la coulabilité des poudres par l'indice de Carr.

Figure IV.6 : Balance à dessiccation.

Figure IV.7: Friabilimètre.

Figure IV.8 : Duromètre.

Figure IV.9 : Pied à coulisse.

Figure IV.10 : Spectrophotomètre UV-Visible.

Figure IV.11 : Dissolutest.

Figure IV.12 : Spectrophotomètre Infrarouge.

Chapitre V

Figure V.1 : Evaluation de la coulabilité des poudres par l'indice de Carr.

Figure V.2 : Grain avant compression

Figure V.3 : Evaluation de la coulabilité des poudres selon l'angle de repos calculé.

Figure V.4 : comprimés

Figure V.5 : Courbe de gonflement du comprimé F1.

Figure V.6 : Courbe de gonflement du comprimé F2.
Figure V.7 : Courbe de gonflement du comprimé F3.
Figure V.8 : Courbe de gonflement du comprimé F4.
Figure V.9 : Indice de gonflement pour la formule 3.
Figure V.10 : Test de gonflement du comprimé F3.
Figure V.11: Spectre λ_{\max} du PA
Figure V.12 : Courbe d'étalonnage de Métoclopramide.
Figure V.13 : Profil de dissolution de F1.
Figure V.14 : Profil de dissolution de F2.
Figure V.15: Profil de dissolution de F3.
Figure V.15 : Profil de dissolution de F4.
Figure V.16 : Courbe de viscoélasticité G' de F1 et F2.
Figure V.17 : Courbe de viscoélasticité G'' de F1 et F2.
Figure V.18 : Courbe de viscoélasticité G' de F3 et F4.
Figure V.19 : Courbe de viscoélasticité G'' de F3 et F4.
Figure V.20 : spectre IFTR du principe actif.
Figure V.21 : spectre IFTR du comprimé F1.
Figure V.22 : spectre IFTR du comprimé F3.

Liste des abréviations

PA : Principe actif.

mg : milli gramme.

mm: millimètre.

g: Gramme.

HPMC: Hydroxypropylmethylcellulose.

F1: HPMC A 30%

F2: HPMC A 40%

F3: HPMC B 30%

F4 : HPMC B 40%

F5 : HPMC A 10%

F6 : comprimé placebo

μ : micro.

S : Seconde.

D : diamètre.

MP : matière première.

Pa : pascal.

DCI: dénomination commune internationale.

HCl: L'acide chlorhydrique

PVP : polyvinylpyrrolidone

pH: Potentiel hydrogène.

h: heures.

USP: United States Pharmacopeia

IP: International Pharmacopeia

BP: British Pharmacopeia

INTRODUCTION GENERALE

De nos jours, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes galéniques. La modification des technologies de libération doit être un profit pour le patient. Les mécanismes sont directement impliqués au pH du milieu ainsi qu'au temps de libération. [1]

Le développement du domaine de la recherche scientifique, nous a permis de découvrir que les médicaments administrés par voie orale sont sans doute plus préférable en raison de la facilité d'administration, permet d'aider le patient et lui apporter un confort psychologique, réduire les frais de médicaments et améliorer l'observance du traitement.

La vidange gastrique des formes pharmaceutiques est un processus extrêmement variable et la capacité de prolonger la libération du PA et de contrôler le temps de vidange est un atout précieux pour les formes pharmaceutiques qui restent dans l'estomac pendant une période plus longue que les formes conventionnelles. Ainsi l'administration de médicaments flottants offre plusieurs avantages pour les médicaments dont la biodisponibilité est faible en raison de l'étroite fenêtre d'absorption dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Cependant il retient alors la forme pharmaceutique au site d'absorption et améliore ainsi la biodisponibilité du médicament. [2]

L'objectif de notre travail s'inscrit dans le cadre de La formulation d'un comprimé flottant à libération prolongée à base de métoprolol et la caractérisation pharmaco technique et biopharmaceutique. Pour cela nous avons utilisé 3 grades différents d'HPMC formulé selon le procédé de fabrication par voie humide.

Ce manuscrit est divisé en deux grandes parties ; Une partie synthèse bibliographique dans laquelle sont reportés des généralités sur les formes pharmaceutiques à libération prolongée, l'étude sur la forme pharmaceutique orale qui est le comprimé et enfin nous détaillons les systèmes pharmaceutiques à résidence gastrique.

Une partie expérimentale qui décrit le matériel nécessaire pour la réalisation de l'étude, la méthodologie suivie pour sa réalisation, la présentation des résultats obtenus et leur interprétation et enfin nous terminons par une conclusion et des perspectives.

Chapitre I : Les formes pharmaceutiques à libération prolongée

I.1. Définition et intérêts des formes LP

I.1.1. Définition des formes LP

Un médicament à libération prolongée est un médicament dont la libération du principe actif est contrôlée à travers le temps, c'est-à-dire qu'il se diffuse plus lentement et plus longuement dans l'organisme.

Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients) est un système de délivrance du principe actif qui suit les étapes classiques du système LADMER [3] [4].

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement. Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées [5] [6] [7].

I.1.2. Intérêts des formes LP

I.1.2.1. Avantages de la libération prolongée

- Diminution du nombre de prises quotidiennes.
- Maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficaces pour, des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, la libération continuant pendant la période nocturne.
- Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.
- Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées faisant suite à chaque dose administrée.

En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées [8].

I.1.2.2. Inconvénients de la libération prolongée

A côté de ces avantages, il ne faut cependant pas négliger de considérer certains inconvénients :

- Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.
- Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
- Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.
- Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle.
- Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.

Cette énumération montre bien que toute substance médicamenteuse ne doit pas systématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée [9].

I.2. Classification des formes à libération prolongée

Il existe 4 systèmes de libération de la substance active qu'on peut citer :

I.2.1. Libération immédiate

Des formes à libération immédiate doivent être capables de libérer le ou les PA dans le tractus Gastro Intestinal, 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% du PA incorporé dans l'heure. [10]

I.2.2. 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 et pendant une durée prévue pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. 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. [11][12]

I.2.3. Libération retardée

Les systèmes à libération retardée présentent un temps de latence entre l'administration de la forme pharmaceutique et la libération du PA comme le cas des formes gastro résistantes[13].

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. [12] [14]

Les formes gastro-résistantes ont été développées principalement pour préserver la muqueuse gastrique de contact direct avec des substances irritantes susceptibles de provoquer des inflammations, voire des ulcérations. Elles préservent également les PA présentant une dégradation accrue en milieu acide.

I.2.4. Libération prolongée

Ce type de système libère le PA de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée. Entre deux prises, ils maintiennent ainsi la concentration plasmatique en PA dans la fenêtre thérapeutique. Leur fréquence d'administration s'en trouvant réduite, les systèmes à libération prolongée apportent un réel avantage par rapport aux formes conventionnelles. [15]

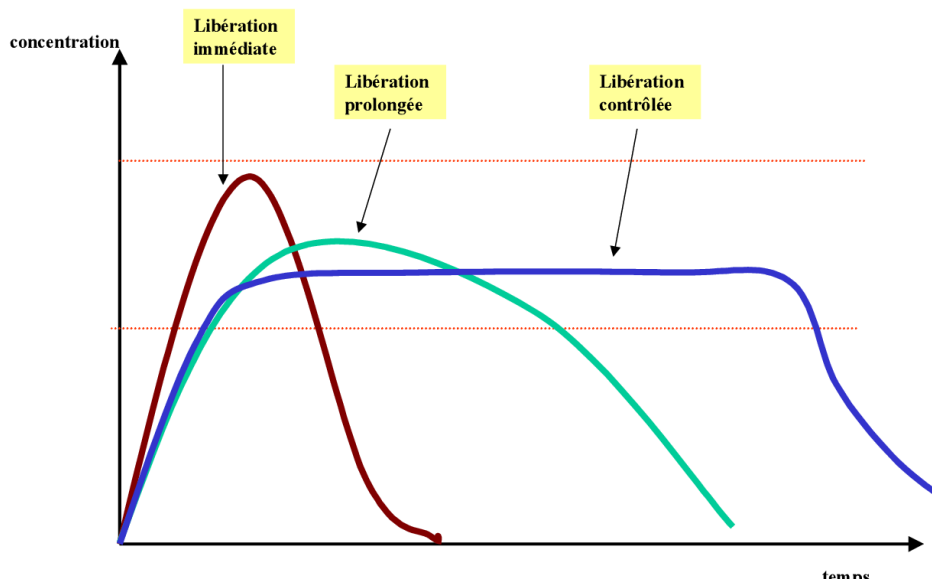


Figure I.1: Représentation de différentes formes de libération immédiate, prolongée et contrôlée d'un PA. [16]

I.3. Mécanisme et cinétique de libération des formes à libération prolongée

La libération prolongée d'un PA est essentiellement obtenue par des mécanismes de dissolution, de diffusion, ou par association de ceux-ci. La diffusion à travers un film est une composante de la perméabilité représentant les contraintes géométriques rencontrées par l'espèce diffusante à travers un réseau polymérique.[15]. Ainsi, la diffusion d'un PA à travers une membrane d'enrobage dépendra de nombreux facteurs liés au film et/ou aux propriétés physico-chimiques de la substance incorporée.

Le système idéal voudrait que l'on obtienne une cinétique de libération d'ordre zéro. Or ce n'est pratiquement jamais le cas car les conditions de diffusion varient généralement au cours du temps avec l'apparition de phénomènes d'érosion, de gonflement ou la création de canaux engendrés par la dissolution progressive du PA à l'intérieur de la matrice ou à la surface de l'enrobage. [17]

Dans certains cas, la libération initiale ne suit jamais une cinétique d'ordre 1, il arrive qu'une importante quantité de PA soit libérée dès que la forme entre en contact avec le liquide de dissolution. Cette importante libération initiale est alors suivie d'une diffusion prolongée du PA.

Certains systèmes peuvent également présenter un délai de libération de la substance active. Dans les systèmes matriciels, ce phénomène se produit lorsque la matrice gélifie trop

rapidement ou en cas d'une hydrophobicité trop importante. Dans les deux cas, la dissolution du PA est ralentie consécutivement à une diffusion aqueuse moins importante au sein de la matrice. [12]

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 est étalée dans le temps.

I.4. Les systèmes matriciels

« Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes, qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament ». La matrice comporte des canalicules où se trouve emprisonné le principe actif. La libération du principe actif hors de la matrice se déroule en trois phases :

- a. Pénétration des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice,
- b. Dissolution du principe actif par les liquides digestifs,
- c. Diffusion de la solution de principe actif de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux [18]. Selon la nature du support et le mécanisme de libération, on distingue :

I.4.1. Les matrices inertes

Elles sont composées de supports indéformables qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles. [19]Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse (squelette insoluble) et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques.

En fonction de la nature de l'excipient, on distingue:

- Les matrices minérales: composées d'un excipient minéral.
- Les matrices plastiques: composées d'un polymère thermoplastique [20].

I.4.2. Les matrices hydrophiles

Elles ont la propriété de gonfler après hydratation par les liquides digestifs. L'excipient utilisé est un polymère hydrophile qui au contact de l'eau gonfle et forme une barrière gélifiée (figure1) qui s'oppose à la libération rapide du principe actif [19] [20] [21].

I.4.3. Les matrices érodables

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastro-intestinal sous l'action des enzymes ou de pH. On distingue :

- Les matrices lipidiques ou hydrophobes: constituées de corps gras (glycérides, acides, alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.
- Les matrices polymériques : composées par un polymère de solubilité pH dépendante (acétophtalate de cellulose, phtalate de l'hydroxypropylméthylcellulose, sels minéraux insolubles polyvinylpyrrolidone, acétate de vinyle).

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

Les classes thérapeutiques concernées sont les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, l'anti asthmatiques, les analgésiques. Ces matrices contiennent une dose unique de principe actif [20] [21].

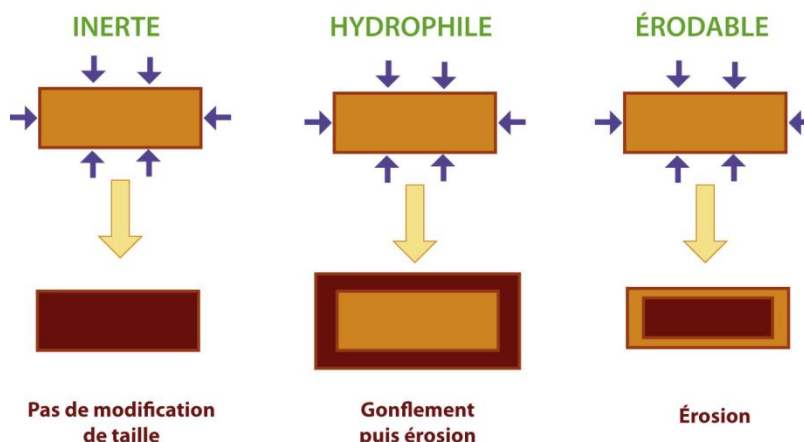


Figure I.2 : Formes à libération prolongée. [19]

I.5. Différents types de formes à libération prolongée

Représentent un type particulier des formes à libération modifiée, se caractérisant par une vitesse de libération de la (ou des) substance(s) active(s) inférieure(s) à celle(s) qui assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. L'intérêt de ces formes est de réduire le nombre de prises pour les principes actifs à demi-vie biologique très courte, ce qui participe favorablement à l'amélioration de la complaisance du patient. D'autre part, elles réduisent de nombreux effets secondaires, dus aux fluctuations plasmatiques du principe actif au niveau du site d'action. [17]

Nous retrouvons dans le Vidal, des types de classification des formes à libération prolongée [22] [23] [24]:

I.5.1. Les comprimés à libération prolongée

Les **comprimés à libération prolongée** ont des excipients particuliers, qui permettent de libérer la substance active de façon progressive et de réduire ainsi le nombre de prises au cours de la journée.

I.5.2. Les gélules à libération prolongée

Des gélules contiennent des micro-granulés, qui libèrent progressivement la substance active en 12 ou 24 heures. Les micros granulés sont de très petites billes avec des pores de diamètre variable, permettant une diffusion continue de la substance. Cette forme à libération prolongée offre l'avantage de ne prendre le médicament qu'une ou deux fois par jour. L'autre avantage est d'éviter des concentrations sanguines trop élevées dans un court laps de temps.

I.5.3. Les dispositifs transdermiques à libération prolongée

Le **patch** est un système grâce auquel la substance active traverse lentement et régulièrement la peau et puis passe dans le sang.

Chapitre II : Les comprimés

II.1.Définition et historique des comprimés

II.1.1. Historique des comprimés

Les premières références aux pilules ont été trouvées par les Égyptiens qui fabriquaient à la main de petites boules de plantes médicinales mélangées avec du miel ou des grains, et les Grecs ont fait de même, c'est l'auteur romain Pline qui a nommé la forme posologique "pilules", les appelant pilula.

En 1843, l'inventeur anglais William Brockedon a obtenu un brevet pour un appareil capable de "façonner des pilules par pression dans des matrices". L'appareil était capable de comprimer la poudre dans un comprimé sans utiliser d'adhésif. [25]

II.1.2. Définition

Le comprimé est défini comme une forme posologique solide comprimée contenant de la matière première. Les comprimés sont solides, plats ou courbés, sous forme posologique unitaire, préparés en comprimant un médicament ou un mélange de médicaments. Ils varient en forme et diffèrent considérablement en taille et en poids, en fonction de la quantité de substances médicamenteuses et du mode d'administration prévu [26].

II.2. Classification des comprimés

Il existe différents types de comprimés, chaque type à des propriétés différentes cela dépend de la maladie, voie d'administration ou le malade lui-même. Les différents types de comprimés sont décrits comme suit :

II.2.1 Comprimés non enrobés

Ces comprimés sont conçus pour permettre une désintégration rapide dans le liquide gastrique de l'estomac. Les comprimés non enrobés sont formés par la compression d'une (des) substance(s) active(s) avec des excipients tels que (agents de charge, désintégrants, liants, lubrifiants et certains colorants et édulcorants). Ces excipients aident les comprimés à résister pendant la fabrication, le stockage et l'utilisation [27].

II.2.2 Comprimés enrobés

Catégories en deux types les comprimés pelliculés et les comprimés enrobés de sucre.

a. Les comprimés pelliculés

Ce sont des comprimés enrobés ou pulvérisés avec une fine couche de polymères ou un mélange de polymères. L'épaisseur d'un tel revêtement est généralement entre 20 et 100 (μm). Le comprimé enrobé est conçu pour exposer les comprimés de base à un endroit souhaitable dans le tractus gastro-intestinal [27].

b. Les comprimés enrobés de sucre

L'enrobage de sucre est un sucre concentré qui aide à masquer le goût et les odeurs, augmente la stabilité et améliore l'observance du patient des formes posologiques solides unitaires. Il exigeait plus de temps et d'expertise dans le processus d'enrobage. En utilisant une solution de sucre qui est utilisée avec d'autres additifs pour l'enrobage [27].

II.2.3 Comprimés gastro-résistants

Ces comprimés sont recouverts d'une ou plusieurs couches d'enrobage. Le but est de fournir une résistance au liquide gastrique dans l'estomac.

Enfin, les médicaments libèrent leurs principes actifs dans le liquide intestinal. Ces types d'enrobage pour empêcher la formulation de résister au liquide gastrique dans l'estomac. Les médicaments libèrent leur composant dans la région intestinale [27].

II.2.4 Comprimés dispersibles

Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés qui produisent une dispersion uniforme dans l'eau et peuvent contenir des colorants et des arômes autorisés.

II.2.5 Comprimés à libération modifiée

Ces comprimés donnent les doses immédiates nécessaires pour les réponses thérapeutiques traditionnelles, suivies d'une libération progressive de médicaments en une quantité suffisante pour maintenir la réponse thérapeutique pendant des périodes prolongées spécifiques, généralement de 8 à 12 heures [27].

II.2.6 Comprimés à libération prolongée

Ceux-ci sont conçus pour libérer leurs médicaments d'une manière prédéterminée sur une période de temps prolongée.

II.2.7 Comprimés effervescents

Ces comprimés sont préparés en comprimant les principes actifs avec un mélange de bicarbonate de sodium et d'un acide organique tel que l'acide citrique. Ces comprimés libèrent du dioxyde de carbone après avoir été mélangés à de l'eau, parce qu'ils contiennent des substances acides comme le carbonate ou le bicarbonate, et agissent comme un désintégrateur qui produit soit une suspension de médicament, soit une solution aqueuse.

II.2.8 Pastilles et comprimés sublinguaux

Ils sont utilisés dans la bouche et les pastilles et les comprimés sublinguaux sont généralement non enrobés et formulés pour être mâchés ou pour effectuer une action à libération lente et locale des principes actifs ou la libération et l'absorption des principes actifs sous la langue. [27]

II.3. Avantages et inconvénients

II.3.1. Les avantages des Comprimés[27]

- Le coût est le plus bas de toutes les formes posologiques orales.
- Facile à avaler et la production ne nécessite aucune étape de traitement supplémentaire.
- Convient pour la production à grande échelle
- Plus léger et compact
- L'odeur désagréable et le goût amer peuvent être masqués par la technique d'enrobage.
- Le plus stable en ce qui concerne les attributs physiques, chimiques et microbiologiques.
- Facile à manipuler, utiliser et réaliser.

II.3.2. Les inconvénients des Comprimés[27]

- augmenter la perte de produit due aux processus à plusieurs niveaux pendant la fabrication.
- Pour éliminer le revêtement d'essai amer et désagréable, il est nécessaire d'augmenter les coûts de production.
- Difficile à avaler chez les enfants et les patients inconscients.
- Un médicament amorphe et de faible densité est difficile à comprimer pendant l'étape de compression.
- Les médicaments hygroscopiques ne conviennent pas à la compression. Parce qu'il prend l'humidité et pose un problème lors de la compression

II.4. Les excipients utilisés dans la forme comprimé

Les comprimés contiennent des additifs (liants, diluants, agents désintégrant, lubrifiants, glissants et autres matériaux d'enrobage pour l'enrobage des comprimés). D'autres matériaux sont également ajoutés pour former un complexe avec des ingrédients actifs après administration.[28]

Tableau II.1 : Excipients utilisés dans les comprimés[29]

Excipient	Fonction
Diluants	Fournit du volume et permet un dosage précis d'ingrédients puissants.
Liants, aides à la compression, agents de granulation	Lier les ingrédients de la tablette ensemble en donnant forme et résistance mécanique.
Désintégrants	Aide à la dispersion du comprimé dans le tractus gastro-intestinal, libérant l'ingrédient actif et augmentant la surface de dissolution.
Glissant	Améliorez l'écoulement des poudres lors de la fabrication des comprimés en réduisant la friction et l'adhérence entre les particules.
Lubrifiants	Peuvent ralentir la désintégration et la dissolution. Les propriétés des glissants et des lubrifiants diffèrent, bien que certains composés, tels que l'amidon et le talc, aient les deux actions.
Enrobage	Protéger le comprimé de l'environnement (air, lumière et humidité), augmenter la résistance mécanique, masquer le goût et l'odeur, faciliter la déglutition, aider à l'identification du produit. Peut être utilisé pour modifier la libération de l'ingrédient actif. Peut contenir des arômes et des colorants.
Colorants	Améliorer l'acceptabilité pour les patients, faciliter l'identification. Augmenter la stabilité des médicaments photosensibles.

II.5. Procédés d'obtention des comprimés

Les comprimés sont généralement fabriqués par l'un des procédés de fabrication suivants [30] :

- Granulation par voie humide.
- Granulation par voie sèche.
- Compression directe.

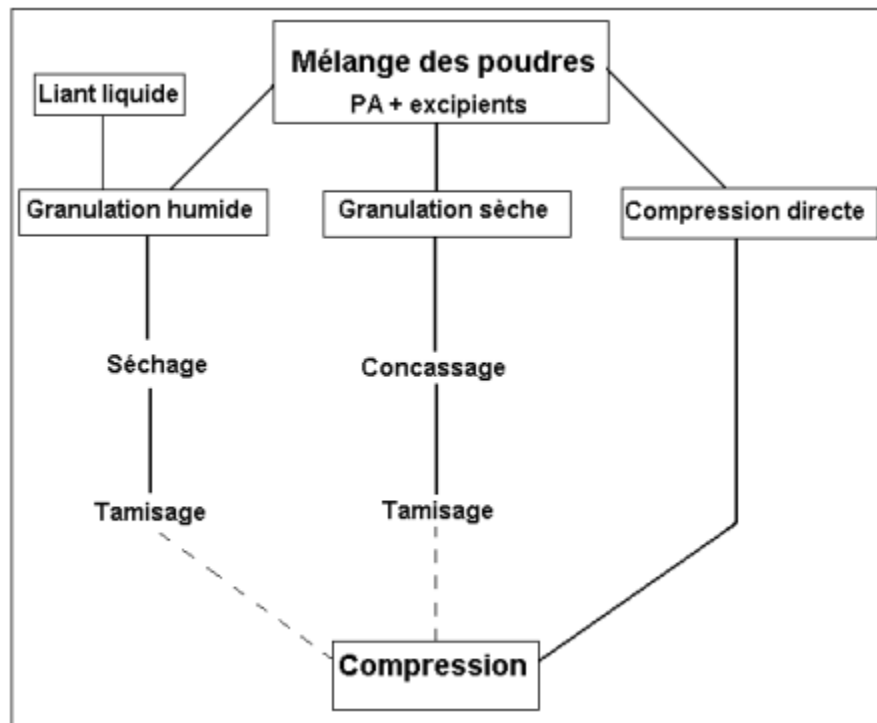


Figure II.1 : Opérations unitaires permettant la mise en forme des poudres par compression.[30]

II.5.1. Granulation par voie humide

II.5.1.1.Définition

La granulation humide est un procédé d'agglomération de particules, visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que la taille des particules initiales.[31]

II.5.1.2. Les étapes du procédé de granulation par voie humide[27]

Ce procédé passe par plusieurs étapes qu'on peut citer :

- Mélange de médicaments et d'excipients (à l'exclusion du lubrifiant) ;
- Mouillage du mélange de poudre avec la solution de liant pour former le grain ;
- Granulation proprement dite ;
- Séchage des granulés humides ;
- Calibrage des granulés séchés et mélange avec le désintégrant et le lubrifiant ;
- Compression.

Étape 1 : Pesée et mélange des ingrédients de la formulation (sans lubrifiant).

Cette étape implique la pesée, le tamisage et l'introduction de quantités spécifiées de substance(s) médicamenteuse(s), d'agent de charge, de charge ou de diluant et de désintégrant dans un mélangeur de poudre. Ces ingrédients sont mélangés à l'aide d'un mélangeur de type planétaire, mélangeurs à ruban/auge, mélangeur à tambour rotatif ou d'un mélangeur à grande vitesse jusqu'à l'obtention d'un mélange de poudre uniforme. L'efficacité du mélange peut être améliorée par l'utilisation de poudres ayant une granulométrie moyenne similaire, bien que ce ne soit souvent pas le cas dans de nombreuses opérations de mélange.

Étape 2 : Préparation de la masse humide

La solution de liant est mélangée avec le mélange de poudre pour former une masse adhésive qui peut être granulée. La quantité de liant utilisée ainsi que la quantité de fluide nécessaire pour former une masse humide et cohérente fait partie de la compétence de l'opérateur ; cependant, le mélange liant-poudre résultant doit se compacter lorsqu'il est pressé dans la main. L'utilisation d'un liant insuffisant tend à une mauvaise adhérence, un bouchage et des comprimés mous. Une solution de liant excessive donne des comprimés durs avec des propriétés de désintégration lente.

Étape 3 : Granulation proprement dite

Le mélange de poudre en masse humide est tamisé à l'aide d'un tamis de 6 à 12 mesh pour préparer des granulés humides. Cela peut être fait à la main ou avec un équipement approprié qui prépare les granulés par extrusion à travers des perforations dans l'appareil.

Étape 4 : Séchage des granulés humides

Les granulés humides tamisés sont séchés dans un four à une température contrôlée ne dépassant pas 55°C jusqu'à un poids constant ou une teneur en humidité constante. La température de séchage et la durée du processus de séchage dépendent de la nature de l'ingrédient actif et du niveau d'humidité requis pour la production réussie de comprimés satisfaisants. Un séchoir à étagères ou à plateaux et un séchoir à lit fluidisé peuvent être utilisés à cette fin.

Étape 5 : Lubrification des granulés

Après tamisage à sec, les granulés séchés et tamisés sont séparés en granulés grossiers et fins en les secouant sur un tamis de 250 mesh. La quantité appropriée de lubrifiant est mélangée aux granulés. La quantité de lubrifiant utilisée varie d'un formulateur à l'autre mais se situe généralement entre environ 0,1 % et 5 % du poids de la granulation.

Étape 6 : Compression

Ici, les granulés mélangés sont comprimés dans une presse à comprimés à un seul poinçon ou à plusieurs stations équipée des poinçons et des matrices appropriés. Les comprimés peuvent être enrobés s'il est nécessaire de masquer le goût de médicaments désagréables, d'augmenter l'attrait esthétique des comprimés non enrobés, de modifier ou de contrôler la libération d'agents thérapeutiques à partir des comprimés. Ceci est réalisé en enfermant ou en recouvrant le noyau du comprimé ou les granulés avec des solutions d'enrobage.

II.5.2. Granulation par voie sèche

II.5.2.1. Définition

La voie sèche consiste à comprimer fortement les particules pour obtenir un agglomérat avant de les broyer pour former des grains. [31]

II.5.2.2. Les étapes du procédé de granulation par voie sèche[27]

- Mélange des poudres broyées.
- Compactage des poudres mélangées pour former de gros comprimés.
- Broyage et tamisage des granulés.
- Mélange avec un désintégrant et un lubrifiant.
- Compression en comprimés.

Etape 1 : Pesée des ingrédients de la formulation

Les quantités appropriées d'ingrédients de formulation sont distribuées. Les excipients et le(s) principe(s) actif(s) doivent être sous forme finement divisée, sinon une réduction granulométrique doit être effectuée.

Etape 2 : Mélange des ingrédients de la formulation

Les ingrédients de la formulation distribuée sont mélangés dans un mélangeur de poudre jusqu'à ce qu'un mélange de poudre uniforme soit obtenu. Il convient de noter que la moitié de la quantité de lubrifiant dans la formule est ajoutée à ce stade pour améliorer l'écoulement de la poudre et pour empêcher le collage de la poudre comprimée sur la matrice pendant la précompression.

Etape 3 : Compactage de poudres mélangées en limaces

Les ingrédients mélangés sont comprimés en grandes tablettes ou palettes plates. Cette étape est appelée pré compression et les compacts fabriqués dans le processus (généralement 25 mm de diamètre sur environ 10 à 15 mm d'épaisseur) sont appelés limaces.

Etape 4 : Broyage et tamisage des limaces

La rupture des limaces en morceaux plus petits à l'aide d'un broyeur à marteaux ou d'un autre équipement de broyage conventionnel. Les lingots broyés sont tamisés pour produire des granulés uniformes.

Etape 5: Mélange avec désintégrant et lubrifiant

Le lubrifiant restant et d'autres excipients extra granulaires tels que désintégrant, glissant, etc., sont ajoutés à la granulation et mélangés doucement pour obtenir un mélange uniforme.

Etape 6 : Compression des granulés en comprimés

Les granulés mélangés sont compressés en comprimés à l'aide d'une presse à comprimés simple ou rotative équipée de poinçons et de matrices appropriés.

II.5.3. Compression directe

II.5.3.1.Définition

Comme son nom l'indique, la voie la plus directe et la plus rapide, mais reste très rarement utilisée car seule une très faible proportion de particules possèdent des propriétés de compressibilité adaptées.[31]

II.5.3.2.Les étapes du procédé de granulation par compression directe[27]

- Broyage de médicaments et d'excipients.
- Mélange de poudres, de désintégrant et de lubrifiant.
- Compression en tablette

La fabrication de comprimés par procédé de compression directe peut se résumer en trois étapes :

- **Technique de compression directe utilisant des dévidoirs induits**

Cela implique l'utilisation d'un dispositif d'alimentation spécial qui empêche la ségrégation et améliore l'écoulement des poudres de la trémie dans la cavité de la matrice d'une presse à comprimés. L'utilisation d'un chargeur de filière induit réduit également l'emprisonnement d'air, ce qui rend la poudre de remplissage plus dense et se prête au compactage.

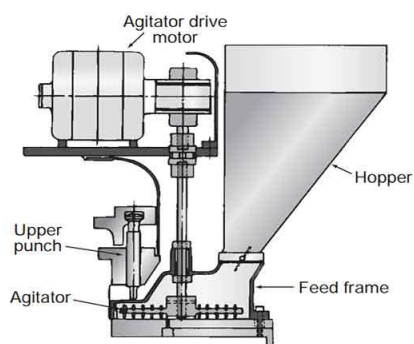


Figure II.2 : Alimentateurs de matrices induits (die feeder) [27]

▪ **Technique de compression directe utilisant des liants secs**

Cette technique affectera la compression des médicaments à un rapport charge/médicament relativement faible, avec peu d'ajout de techniques préparatoires. Les matériaux utilisés comme liants secs doivent posséder des propriétés de cohésion ou de compressibilité adéquates afin de former des comprimés satisfaisants de dureté et de friabilité acceptables.

▪ **Technique de compression directe utilisant des excipients de compression directe**

Un excipient de compression directe est utilisé pour les substances non médicamenteuses qui peuvent être compactées sans difficulté et qui peuvent le faire même lorsqu'elles sont mélangées à des substances médicamenteuses. Les excipients compressibles directs doivent présenter des caractéristiques de compression satisfaisantes. En effet, ils déterminent les caractéristiques globales du comprimé, notamment en ce qui concerne la fluidité des poudres constitutives. Les excipients compressibles directs peuvent également influencer les caractéristiques de dureté, de désintégration et de dissolution des comprimés finis.

II.6. Contrôles de comprimés [32]

Les comprimés doivent se conformer à certains tests :

II.6.1. Uniformité de poids

Ce test n'est pas applicable aux comprimés enrobés autres que les comprimés pelliculés. Pesez 20 comprimés choisis au hasard et calculez le poids moyen. Pas plus de deux poids

individuels s'écartent du poids moyen de plus du pourcentage indiqué dans un tableau et ne s'écartent pas de plus de deux fois ce pourcentage.

Tableau.II.2 : Pourcentage des normes du poids du comprimé. [32]

Norme USP	% d'écart	Norme BP/IP
30 mg ou moins	10%	84 mg ou moins
130-324mg	7.5%	84-250mg
Plus de 325mg	5%	Plus de 250mg

II.6.2. Test de désintégration des comprimés

Ce test ne s'applique pas aux comprimés à libération modifiée et aux comprimés à usage buccal. L'appareil de test de désintégration doit avoir un milieu aqueux à $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Le panier monte et descend sur une distance de 5 à 6 cm à une fréquence de 28 à 32 cycles/minutes.

II.6.3. Test de dissolution des comprimés

Le test de dissolution est utilisé à toutes les étapes du développement des tests de libération et de stabilité des médicaments. Il s'agit d'une méthode analytique utilisée pour tester le temps nécessaire pour que les substances médicamenteuses contenues dans des comprimés entrent en solution dans un ensemble de conditions spécifiques. Il fournit la disponibilité physiologique des substances. Le test de dissolution est réalisé à $37 \pm 2^\circ\text{C}$ milieu gastrique.

II.6.4. Épaisseur

L'épaisseur est un test de qualité important pour l'emballage des comprimés. Un comprimé très épais affecte l'emballage soit en blister soit en plastique contenant des comprimés. L'épaisseur est déterminée par un micromètre ou un pied à coulisse. L'épaisseur des comprimés doit être contrôlée dans une variation de $\pm 5\%$ de la valeur standard [32].

II.6.5. Dureté

Le test a mesuré la propriété de résistance à l'écrasement des comprimés, définie comme la force de compression appliquée diamétralement à un comprimé qui vient de le fracturer [32].

II.6.6. Test de friabilité

Le test de friabilité des comprimés est important car, pendant l'enrobage, l'emballage, le transport, les comprimés peuvent être soumis à un mouvement de culbutage. Cela ne suffit pas pour casser la surface de la tablette. Pour l'examen, les comprimés sont soumis à un mouvement de culbutage uniforme pendant un temps spécifié et pour calculer la perte de poids. La chambre en plastique tourne à 25 tr/min. Normalement, un échantillon de comprimé prépesé est placé dans une friabilité qui est ensuite actionnée pendant 100 tours. Les comprimés qui pèsent moins de 0,5 à 1 % de leur poids sont généralement acceptables.[27]

Chapitre III : Les systèmes pharmaceutiques à résidence gastrique

III.1.Définition des systèmes pharmaceutiques à résidence gastrique

La vidange gastrique des formes de dosage est un processus extrêmement variable et la capacité à prolonger et à contrôler le temps de vidange est un atout précieux pour les formes de dosage, qui restent dans l'estomac pendant une période plus longue. Les systèmes gastro-rétenteurs peuvent rester dans la région gastrique pendant plusieurs heures et donc prolonger de manière significative la durée d'absorption des médicaments.

La rétention gastrique prolongée réduit le gaspillage de médicaments et améliore la solubilité des médicaments qui sont moins solubles dans un environnement à pH élevé. Elle contribue à améliorer aussi la disponibilité de nouveaux produits offrant de nouvelles possibilités thérapeutiques et des avantages substantiels pour les patients.

La rétention gastrique contrôlée des formes de dosage solides peut être obtenue par les mécanismes de muco-adhésion, de flottation, de sédimentation, d'expansion, de forme modifiée, etc ou par l'administration simultanée d'agents pharmacologiques qui retardent la vidange gastrique. [33].

III.2.Le système de rétention gastrique

En général, le système de rétention gastrique reste dans l'estomac, libérant ainsi le principe actif pendant une période de temps prolongée. En augmentant le temps de résidence du médicament dans l'estomac, ce système est particulièrement bénéfique pour l'absorption du principe actif au niveau gastrique et à proximité de l'intestin grêle, avec des problèmes de solubilité et de perméabilité. Pour cette raison, la plupart des ingrédients actifs administrés par voie orale sont des candidats potentiels pour les systèmes de rétention gastrique en raison de leur biodisponibilité maximisée.

Ainsi, le système de rétention gastrique peut garantir:

- Libération prolongée des principes actifs,
- Libération au niveau de sites spécifiques (estomac, intestin grêle),
- Améliorer la biodisponibilité.

Ainsi, les formes de rétention gastrique présentent un intérêt pour des stratégies galéniques innovantes du fait de la faible proportion de médicaments disponibles sur le marché, d'une biodisponibilité améliorée et d'une prise médicamenteuse réduite. [34].

➤ **Types de systèmes d'administration de médicaments**[34].

Diverses approches ont été mises en œuvre pour augmenter la rétention d'une forme galénique orale dans l'estomac.

Ces systèmes incluent :

- Les systèmes flottants
- Les systèmes bio-adhésifs
- Systèmes de gonflement et d'expansion
- Systèmes à haute densité
- Systèmes modifiés

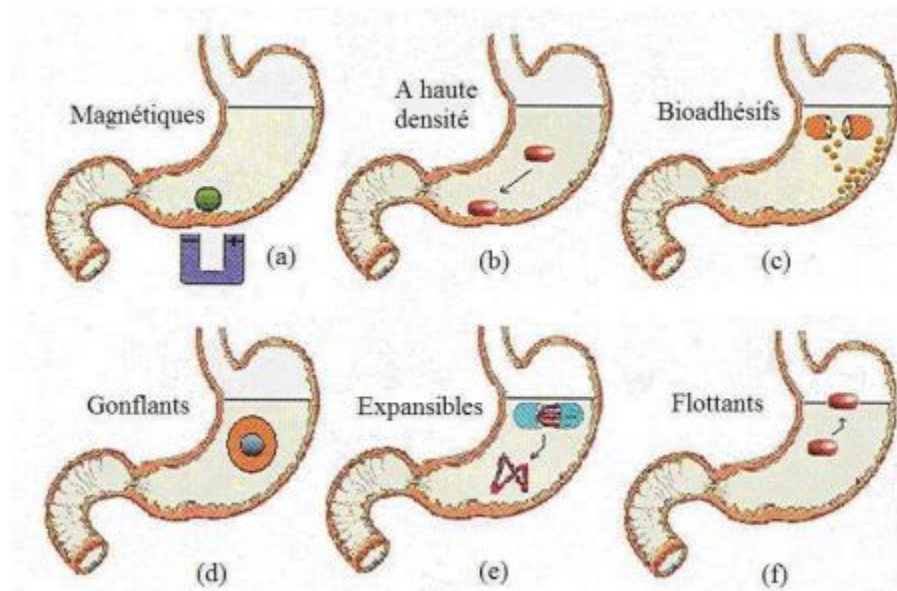


Figure III.1 : Les différents systèmes présentant une rétention gastrique. [34]

Tableau III.1 : Les différents systèmes gastriques [35]

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 ($\geq 2,5$ g/cm ³)	Système de délivrance piégé au niveau de l'atrium.	Efficacité chez les ruminant mais pas non observé chez l'homme Pas de système commercialisé.
Systèmes flottants de densité inférieure à celle des fluides gastriques ($\approx 1,004$ g/cm ³)	Système équilibré hydro dynamiquement (Hydrodynamically balanced systems: HBSTM) Forme unitaire contenant au moins un polymère qui gélifie par hydrations 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 ± 7 mm).

III.3. Polymères et autres excipients utilisés dans les préparations de médicaments flottants.[36].

III.3.1. Polymères

Les polymères suivants utilisés dans les préparations de médicaments flottants : - HPMC K4 M, alginate de calcium, Eudragit S100, Eudragit RL, mousse de propylène, Eudragit RS, éthylcellulose, poly méthyl méthacrylate, Methocel K4M, oxyde de polyéthylène, β Cyclodextrine, HPMC 4000, HPMC 100, CMC, Polyéthylène glycol, polycarbonate, PVA, Polycarbonate, alginate de sodium, HPC-L, CP 934P, HPC, Eudragit S, HPMC, Metolose S.M. 100, PVP, HPC-H, HPC-M, HPMC K15, Polyox, HPMC K4, polymère acrylique, E4 M et Carbopol.

III.3.2. Matières grasses inertes (5%-75%)

Matières grasses inertes comestibles ayant une gravité spécifique inférieure à un, peuvent être utilisées pour diminuer la propriété hydrophile de la formulation et donc augmenter la flottabilité. Par exemple, cire d'abeille, acides gras, alcools gras à longue chaîne, Gélucires 39/01 et 43/01.

III.3.3. agents effervescents

Bicarbonate de soude, acide citrique, acide tartrique, Di-SGC (Di-SGC). Tartrique, Di-SGC (Di-Sodium Glycine Carbonate, CG (Citroglycine).

III.3.4. Accélérateurs de la vitesse de libération (5%-60%)

Par exemple, lactose, mannitol.

III.3.5. Retardateurs de la vitesse de libération (5%-60%)

Exemple : phosphate dicalcique, talc, stéarate de magnésium.

III.3.6. Agents augmentant la flottabilité (jusqu'à 80 %)

Par exemple, éthylcellulose.

III.3.7. Matériau de faible densité

Poudre de mousse de polypropylène (Accurel MP 1000).

III.4. Les exemples de formes pharmaceutiques à résidence gastrique prolongée

- **Comprimés de Microsphères/Pilules** : Maléate de chlorphéniramine, Aspirine, griséofulvine, acétaminophène, p-nitroaniline, acide acétylsalicylique, Ibuprofène, Amoxicilline trihydratée, Terfénadine, Ampicilline, Tranilast, Atenolol, Théophylline, Captopril, Di nitrate d'isosorbide, Sotalol, Mononitrate d'isosorbide.
- **Films** : Acide P-Aminobenzoïque, Cinnarizine, Piretanide, Prednisolone, Gluconate de Quinidine.
- **Granulés** : Cinnarizine, Diclofénac sodique, Diltiazem, Indométhacine, Fluorouracil, Prednisolone, Isosorbide, Mononitrate de mononitrate d'isosorbide, dinitrate d'isosorbide.
- **Poudres** : Riboflavine, phosphate, Sotalol, Théophylline.
- **Capsules** : Verapamil HCl, Chlordiazepoxide HCl, Diazepam, Furosémide, Bensérazide Misoprostol, Propranolol HCl, Acide Ursodésoxycholique, Nicardipine .
-

III.5. Les systèmes pharmaceutiques à résidence gastrique prolongée par flotteur

III.5.1. Mécanisme des systèmes flottants[37].

Diverses tentatives ont été faites pour retenir la forme posologique dans l'estomac afin d'augmenter le temps de rétention.

Ces tentatives comprennent l'introduction de formes de dosage flottantes (systèmes générateurs de gaz et systèmes de gonflement ou d'expansion), des systèmes de gonflement ou d'expansion), des systèmes mucoadhésifs, des systèmes à haute densité, des systèmes à forme modifiée, des dispositifs de retardement de la vidange gastrique et l'administration simultanée de médicaments retardant la vidange gastrique. Parmi ceux-ci, les formes de dosage flottantes ont été les plus couramment utilisées. Les systèmes d'administration de médicaments flottants (FDDS) ont une

densité apparente inférieure à celle des Gastrique et restent donc flottants dans l'estomac sans affecter le taux de vidange gastrique pendant une période prolongée.

Pendant que le système flotte sur le contenu de l'estomac, le médicament est libéré lentement à la vitesse souhaitée. Après la libération du médicament, le système résiduel est vidé de l'estomac.

Il en résulte une augmentation du TRG et un meilleur contrôle des fluctuations de la concentration plasmatique du médicament.

Cependant, outre un contenu gastrique minimal nécessaire pour permettre la réalisation correcte du principe de rétention par flottabilité, un niveau minimal de force de flottement (F) est également nécessaire pour que la forme posologique reste flottante de manière fiable à la surface du repas.

Pour mesurer la cinétique de la force de flottaison, un nouvel appareil de détermination du poids résultant a été mis au point. Cet appareil fonctionne en mesure en continu de la force équivalente à F (en fonction du temps) qui est nécessaire pour maintenir l'objet immergé. L'objet flotte mieux si F est du côté positif le plus élevé.

Ce dispositif permet d'optimiser le FDDS en ce qui concerne la stabilité et la durabilité des forces flottantes produites afin d'éviter les inconvénients des variations imprévisibles de la flottabilité intra gastrique.

$$\mathbf{F = F\ flottabilité - F\ gravité = (Df - Ds) \times g \times V \text{--- (1)}}$$

F= force totale verticale,

Df = densité du fluide,

Ds = densité du comprimé,

V = volume

g = accélération due à la gravité.

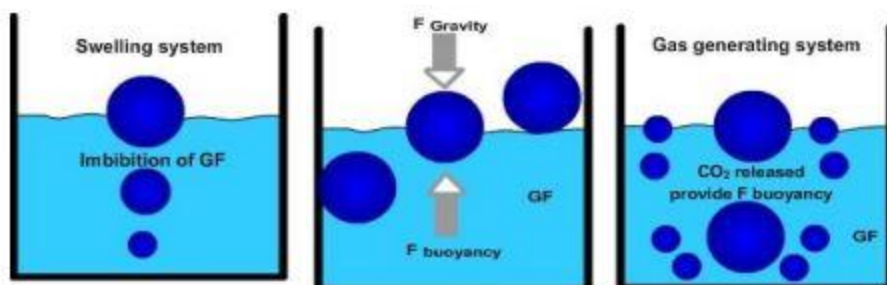


Figure III.2 : Mécanisme du système flottant, GF= fluide gastrique [37]

III.5.2. Systèmes d'administration de médicaments flottants

Les systèmes flottants d'administration de médicaments sont également appelés système hydro dynamiquement équilibré (HBS). Les systèmes flottants d'administration de médicaments (FDDS) ont une densité apparente inférieure à celle des fluides gastriques et restent donc flottants dans l'estomac sans affecter la vitesse de vidange gastrique pendant une période prolongée. Pendant que le système flotte sur le contenu gastrique, le médicament est libéré lentement à la vitesse souhaitée. Après la libération du médicament, le système résiduel est vidé de l'estomac. Il en résulte un meilleur contrôle des fluctuations de la concentration plasmatique du médicament.

Ce système d'administration est ensuite divisé en deux catégories : non effervescent et effervescent (système générateur de gaz) [38].

III.5.2.1. Systèmes non effervescents

Les FDDS non effervescents sont basés sur le mécanisme de gonflement du polymère ou de bio adhésion à la couche muqueuse du tube digestif.

Les excipients les plus couramment utilisés dans les FDDS non effervescents sont des hydro colloïdes de type cellulose gélifiants ou hautement gonflables, des gommes hydrophiles, des polysaccharides et des matériaux formant une matrice tels que : Polycarbonate, polyacrylate, poly méthacrylate, polystyrène ainsi que les polymères bioadhésifs tels que : le chitosane et le carbopol.

A. Systèmes de barrière à base de gel colloïdal

Le système d'équilibre hydrodynamique (HBS) a été conçu pour la première fois par Sheth et Tossounian en 1975. Ces systèmes contiennent des médicaments et des hydrocolloïdes gélifiants destinés à rester flottants dans le contenu de l'estomac. Ce système incorpore un niveau élevé d'un ou plusieurs hydrocolloïdes gélifiants de type cellulose hautement gonflables, par exemple HEC, HPMC, NaCMC, Polysaccharides, et des polymères formant une matrice tels que le polycarbofile, les polyacrylates et le polystyrène, incorporés soit dans des comprimés, soit dans des capsules. Au contact du liquide gastrique, l'hydrocolloïde du système s'hydrate et forme une barrière de gel colloïdal autour de la surface du gel. L'air piégé par le polymère gonflé maintient une densité inférieure à l'unité et confère une flottabilité à ces formes de dosage [38].

B. Système de compartiments microporeux

Cette technologie est basée sur l'encapsulation d'un réservoir de médicament dans un compartiment microporeux avec des ouvertures le long de ses parois supérieure et inférieure. Les parois périphériques du compartiment contenant le médicament sont complètement scellées pour éviter tout contact direct de la surface de la muqueuse gastrique avec le médicament non dissous. Dans l'estomac, la chambre de flottaison contenant de l'air emprisonné fait flotter le système d'administration au-dessus du contenu gastrique. Le liquide gastrique pénètre par les ouvertures, dissout le médicament, et transporte le médicament dissous pour un transport continu à travers l'intestin pour être absorbé [39].

C. Perles d'alginate

Des formes posologiques flottantes à unités multiples ont été développées à partir d'alginate de calcium lyophilisé. Des perles sphériques d'environ 2,5 mm de diamètre peuvent être préparées en laissant tomber une solution d'alginate de sodium dans des solutions aqueuses de chlorure de calcium, ce qui provoque la précipitation de l'alginate de calcium. Les perles sont ensuite séparées par pression et congelées dans l'azote liquide, puis lyophilisées à -40° pendant 24h, ce qui conduit à la formation d'un système poreux, qui peut maintenir une source de flottaison pendant 12h. [39].

D. Microsphères creuses

Des microsphères creuses (microballons), chargées d'ibuprofène dans leur enveloppe polymère externe, ont été préparées par une nouvelle méthode de diffusion émulsion-solvant. La

solution d'éthanol : dichlorométhane du médicament et d'un polymère acrylique entérique a été versée dans une solution aqueuse agitée de PVA qui était thermiquement contrôlée à 40°.

La phase gazeuse générée dans la gouttelette de polymère dispersée par l'évaporation du dichlorométhane a formé dans la cavité interne des microsphères du polymère avec le médicament. Les microballons ont flotté de façon continue à la surface de milieux de dissolution acides contenant un tensioactif pendant plus de 12 h in vitro [39].

III.5.2.2.Systèmes effervescents

Il est possible de faire flotter un système d'administration de médicament dans l'estomac en incorporant une chambre flottante qui peut être remplie de vide, d'air ou de gaz inerte.

A. Systèmes contenant des liquides volatils

Ces systèmes comportent une chambre gonflable qui contient un liquide, par exemple de l'éther ou du cyclopentane, qui se gazéifie à la température du corps pour provoquer le gonflement de la chambre dans l'estomac.

Ces systèmes sont des systèmes flottants à contrôle osmotique contenant une unité creuse déformable. Il y a deux chambres dans le système : la première contient le médicament et la seconde le liquide volatil [40].

B. Systèmes de génération de gaz

Ces systèmes de distribution flottants utilisent des effervescences réaction entre les sels de carbonate/bicarbonate et l'acide citrique/tartrique pour libérer du CO₂ qui est piégé dans la couche hydrocolloïde gélifiée du système, diminuant ainsi sa gravité spécifique et le faisant flotter au-dessus du carillon. Un type d'unité multiple de pilules flottantes, qui génèrent du CO₂, a également été développé. Le système se compose d'une pilule à libération prolongée (SR) comme germe, entourée d'une double couche. La couche interne est une couche effervescente contenant du bicarbonate de sodium et de l'acide tartrique. La couche externe est une membrane capable de gonfler contenant du PVA, de la gomme-laque, etc.

Un autre système effervescent consistant en un ressort pliable, qui contrôle la libération du médicament à partir de la matrice polymère, a également été développé [38][41][42].

L'approche commune pour préparer ces systèmes implique des perles de résine billes chargées de bicarbonate et recouvertes d'éthylcellulose. Le revêtement, insoluble mais perméable, permet la perméation de l'eau.

Ainsi, le dioxyde de carbone est libéré, ce qui fait flotter les billes dans l'estomac.

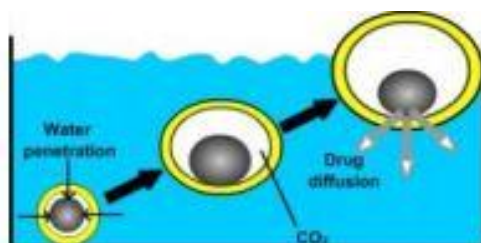


Figure III.3: Mécanisme de flottaison via la génération de CO_2 . [38].

III.6. Les avantages et les inconvénients de l'administration des médicaments flottants

III.6.1. Avantages de l'administration flottante de médicaments[43].

Les systèmes de dosage flottants constituent d'importants systèmes technologiques d'administration de médicaments ayant un comportement et offrent plusieurs avantages dans l'administration de médicaments. Ces avantages comprennent :

- Les formes de dosage flottantes telles que les comprimés ou les gélules restent dans la solution pendant une période prolongée, même au pH alcalin de l'intestin.
- Les FDDS sont avantageuses pour les médicaments destinés à une action locale dans l'estomac, par exemple : Les antiacides
- Les formes posologiques FDDS sont avantageuses en cas de mouvements intestinaux vigoureux et en cas de diarrhée pour maintenir le médicament en état de flottement dans l'estomac et obtenir une réponse relativement meilleure.
- Une substance acide comme l'aspirine provoque une irritation de la paroi de l'estomac à son contact d'où l'utilité des formulations HBS/FDDS pour administrer l'aspirine et d'autres médicaments similaires.

- Les FDSS sont avantageux pour les médicaments absorbés par l'estomac, par exemple : Les sels ferreux, les antiacides.
- Amélioration de l'absorption des médicaments, en raison de l'augmentation du TRG et du temps passé par la forme posologique forme pharmaceutique au niveau de son site d'absorption.
- Libération contrôlée des médicaments: Minimisation de l'irritation de la muqueuse due aux médicaments, en libérant le médicament lentement à un taux contrôlé.
- Traitement des troubles gastro-intestinaux tels que le reflux gastro-œsophagien.
- Facilité d'administration et meilleure observance du patient.
- Administration de médicaments spécifiques à un site.

III.6.2.Inconvénients de l'administration des médicaments à systèmes flottant[44].

- Les systèmes flottants ne sont pas réalisables pour les médicaments qui ont des problèmes de solubilité ou de stabilité dans les liquides gastriques.
- L'un des inconvénients des systèmes flottants est qu'ils nécessitent
- Un niveau suffisamment élevé de fluides dans l'estomac, de sorte que le médicament forme de dosage du médicament y flotte et fonctionne efficacement.
- Ces systèmes nécessitent également la présence d'aliments pour retarder leur vidange gastrique.
- La rétention gastrique est influencée par de nombreux facteurs tels que la motilité gastrique, le pH et la présence d'aliments. Ces facteurs ne sont jamais constants et la flottabilité ne peut donc pas être prédite.
- Les médicaments qui provoquent une irritation et une lésion de la muqueuse gastrique ne conviennent pas à une formulation flottante.
- Ne conviennent pas pour être formulés en tant que systèmes d'administration de médicaments flottants.
- La vidange gastrique des formes flottantes chez les sujets couchés peut se produire de manière aléatoire et dépend fortement du diamètre et de la taille.
Par conséquent, les patients ne doivent pas être traités avec des formes flottantes justes avant d'aller se coucher.

Chapitre IV : Matériel et méthodes

INTRODUCTION

Dans cette partie, nous allons présenter les étapes de formulation d'un comprimé flottant, les matières premières utilisées au cours de la préparation, les équipements ainsi que les tests effectués sur le grain et sur le comprimé.

IV-1. Matériel

IV-1-1. Matières Premières

➤ Présentation du Principe Actif

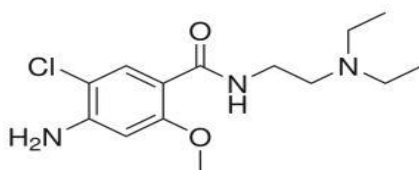


Figure IV.1: Formule structurelle de métopropramide [45]

• Aspect pharmacologique

Le métopropramide (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-reflux gastro-œsophagien. 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. Les propriétés physico-chimiques sont présentées dans le tableau(n). [43]

Tableau IV.1: Présentation du principe actif [46] [47]

Propriétés physique	Point d'ébullition : 418,7 Point de fusion: 171-173 °C Solubilité: à 25 °C (g/100 mL): éthanol à 95 % 2,30 ; éthanol absolu 1,90; benzène 0,10; chloroforme 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-N-(2-(diéthylamino)ethyl)-2-methoxybenzamide
Propriétés chimiques	Masse molaire: 299,796 ± 0,016 g/mol C=56,09 %, H=7,4 %, Cl= 11,83 %, N=14,02 %, O=10,67 %, Formule : C ₁₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ [Isomères]
Données pharmacocinétiques	Biodisponibilité : 80±15 % (voie orale) Liaison protéique: 93 % Métabolisme: Hépatique

	Demi-vie d'élim: 5–6 heures
	Excrétion : 70–85 % urinaire, 2 % fécale

➤ **Présentation des excipients**

Tableau IV.2:Présentation des excipients [48]

Excipients	Formule linéaire	Rôle	Caractéristiques	Fournisseur
HPMC	$C_{56}H_{108}O_{30}$	-Agent de libération prolongée	-Poudre fibreuse blanche sans odeur et sans goût. - Emulsifiant. -Agent de suspension - Se dissout dans l'eau.	Laboratoire BEKER
Acide citrique	$C_6H_8O_7$	-Agent effervescent - Régulateur de pH	-Poudre cristalline blanche. -Cristaux incolores ou translucides. -Inodore et a un goût acide fort.	SIGMA ALDRICH
Bicarbonate de sodium	$NaHCO_3$	-Agent de flottaison	-Poudre blanche -Soluble dans l'eau. -pH : 6.8 et 7.4	SIGMA ALDRICH
Stéarate de magnésium	$C_{36}H_{70}MgO_4$	-Antiagglomérant	-Poudre impalpable très fine. -Faible densité apparente -Légère odeur d'acide stéarique -La poudre grasse au toucher et adhère facilement à la peau.	SAIDAL
Polyvinylpyrrolidone	$(C_6H_9NO)_n$	-Raffermissant -Stabilisant -Agent De Dispersion	-Poudre hygroscopique fine -Couleur blanche à blanc crème. -Inodore ou presque inodore.	SAIDAL
Avicel ph102	Polymère	-Epaississant -Stabilisant -Emulsifiant	-Améliore l'écoulement de la poudre. - Compactibilité idéale des comprimés. -Diluant pour les comprimés.	Laboratoire BEKER

IV-1-2. REACTIFS

- Acide chlorhydrique.
- Alcool Isopropylique.
- Chlorure de sodium.

IV-1-3. EQUIPEMENTS

➤ Equipements de préparation

Tableau IV.3: Présentation des équipements de préparation

Equipements	Rôle	Marque
Etuve	Séchage	MEMMERT
Une balance électronique	Sert à peser les matières premières avec une précision.	METTLER TOLEDO
Comprimeuse	Compression des comprimés	ED.FROGERAIS
Agitateur électronique	L'homogénéisation de la solution de mouillage	DAIHAM SCIENTIFIC MSH- 20D

➤ Petit matériel de préparation

- Bécher
- Fiole jaugée
- Eprouvette
- Erlenmeyer
- Barreau magnétique
- Spatule
- Tamis 1 mm
- Verre de montre

➤ **Equipements de contrôle**

Tableau IV.4: Présentation des équipements de contrôle

Equipements	Rôle	Marque
Appareil de tassement	Sert à tester la masse volumique apparente des poudres.	ERWEKA
Dessiccateur	Sert à mesurer la teneur en humidité d'un mélange.	PRECISA XM60
Test d'écoulement	Sert à tester le comportement et le temps d'écoulement des poudres.	ERWEKA
Friabilimètre	Sert à vérifier la perte de masse d'un comprimé soumis à des agressions mécaniques.	ERWEKA
Duromètre universel	Appareil manuel d'essai de dureté des comprimés.	PHARMA TEST PTB 111E
Pied à coulisse	Sert à mesurer l'épaisseur et le diamètre du comprimé	FIX'PRO
Dissolutest	Déterminer la vitesse de dissolution du principe actif.	ERWEKA
UV-Visible	Déterminer quantitativement la concentration d'espèces absorbant dans un domaine spectral.	KLAB
pH mètre	Affichage des pH des solutions	HANNA HI 8424
Infra Rouge	Etude qualitative des MP	SHIMADZU IR
Rhéomètre	Mesurer la force nécessaire pour vaincre les résistances à l'écoulement.	ANTON PAAR MCR 302

IV.2. METHODES

IV.2.1.Méthode de préparation

Le protocole expérimental pour la préparation des comprimés à base de métoprolol est donné selon la procédure suivante :

- Pesée des matières premières (excipients + PA),
 - Granulation par voie humide du mélange des excipients en utilisant une solution liante
 - Ajout du PA ainsi que l'agent antiagglomérant.
 - Enfin la dernière étape est la compression pour obtenir des comprimés de 10mm de diamètre.
- [30]

IV.2.1.1.Matrice d'essai

Tableau IV.5 : Matrice d'essai des différentes formules de comprimés.

N°d'essai	Quantité de P.A	Quantité de HPMC A	Quantité de HPMC B	Quantité de NaHCO₃	Quantité d'acide citrique	Quantité de PVP k-30	Quantité de stéarate	Quantité d'Avicel PH 102
01	/	/	min	Figé	Figé	3	2	QSP
02	Figé	min	/	Figé	Figé	3	2	QSP
03	Figé	moy	/	Figé	Figé	3	2	QSP
04	Figé	max	/	Figé	Figé	3	2	QSP
05	Figé	/	moy	Figé	Figé	3	2	QSP
06	Figé	/	max	Figé	Figé	3	2	QSP

**Le poids des comprimés est réglé à 350 mg

IV.2.1.2 Mode opératoire

La forme étudiée est un comprimé à libération prolongée avec comme principe actif le métoprolole. L'agent matriciel est l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), à différents grade A et B sont étudiées.

Les comprimés matriciels sont fabriqués par granulation humide d'un mélange de poudre composé d'excipients et de principe actif. A cet effet, des essais de 100 grammes sont préparés. Les opérations sont réalisées dans les mêmes conditions, les étapes de préparation des différents lots sont:

➤ **Préparation du mélange de poudre**

Peser les quantités respectives de chaque excipient du mélange : agent de base (HPMC), bicarbonate de sodium, acide citrique, cellulose microcristalline et le lubrifiant polyvinylpyrrolidone (PVP k-30).

- Dans un récipient, tamiser séparément chaque constituant du mélange sauf l'agent lubrifiant et mélange bien dans un mélangeur.
- Dans un bécher préparer la solution liante composé d'agent liant PVP k30 et un solvant organique (alcool Isopropylique) et déposer sur agitateur magnétique Jusqu'à la dissolution total du PVP k30.
- Mélanger la solution liante avec le mélange de poudre et faire une granulation pour former une masse grossière.
- Mettre le mélange dans l'étuve à 40°C pour sécher les granulés humides jusqu'à atteindre le taux d'humidité entre [3% et 2.5%].
- Tamiser des granulés séchés avec un tamis de 1 mm et mélanger le P.A ainsi que l'agent lubrifiant stéarate de magnésium. Mélanger bien dans un mélangeur.

➤ **Etape de compression**

- Introduction du mélange médicamenteux dans la trémie d'alimentation de la comprimeuse.
- Réglage de la masse et de la dureté des comprimés en ajustant la position des jeux de poinçon inférieur et supérieur, avec un poinçon de 10 mm de diamètre.
- Détermination de la résistance à la rupture (dureté), en considérant comme valeur minimale 60 N correspondant à une dureté suffisante.
- Compression.

IV.2.2 **Méthode de contrôle**

IV.2.2.1 **Contrôles pharmaco-techniques**

a. **Caractérisation des matières premières**

Les différents excipients utilisés dans la formulation ont été caractérisés sur le plan technologique pour justifier le choix du procédé de préparation des comprimés, des tests d'écoulement et de tassement ont été effectués.

b. Contrôle sur le grain avant compression

1. Test d'écoulement

L'essai d'écoulement est destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des solides divisés à s'écouler verticalement. (L'essai est réalisé selon la pharmacopée européenne). On considère comme un bon écoulement, un temps inférieur ou égal à 10 secondes.

Ce test est réalisé en versant 100g de matière première (acide citrique par exemple) dans un entonnoir de mesure ensuite une fois la poudre versée on active le chronomètre pour mesurer le temps d'écoulement de chaque composant du médicament, séparément.

2. Test de tassement

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

Le test de tassement est exécuté en versant 100g de chaque composant du comprimé dans une éprouvette graduée. L'éprouvette pleine est fixée et est soumise à un mouvement de tapotement vertical. Le nombre d'impacts, leur fréquence et le temps de tapotement sont réglés.



Figure IV.2 : Appareil de tassement

3. Angle de repos

Les forces de frottement dans une poudre ou des granulés en vrac peuvent être mesurées par l'angle de repos. Il s'agit de l'angle maximal possible entre la surface d'un tas de poudre ou de granulés et le plan horizontal.

L'angle de talus d'une poudre est obtenu en versant, sur une surface plate, la poudre à partir d'un entonnoir.



Figure IV.3: Angle formé par un tas obtenu par versement sur une surface plate. [49]

Le site hauteur (h) du tas formé ainsi que le rayon (r) de la base du cône sont déterminé pour calculer l'angle de repos (θ) à partir de l'équation suivante :

$$\theta = \tan^{-1}\left(\frac{h}{r}\right)$$

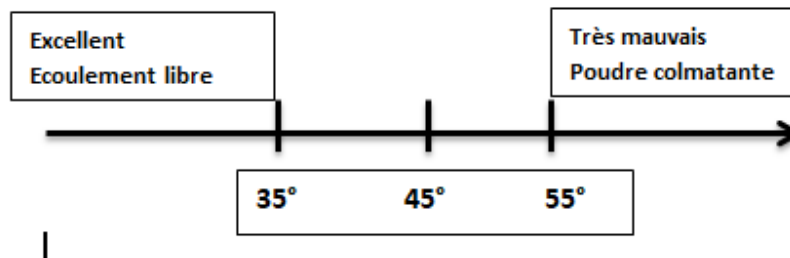


Figure IV.4 : Evaluation de la coulabilité des poudres selon l'angle de repos calculé.[49]

➤ Calcul des indices

1. Indice de Carr

L'indice de compressibilité des granulés a été déterminé par l'indice de compressibilité de Carr.

$$\text{Indice de Carr (\%)} = \frac{(\text{TBD}-\text{LBD})}{\text{TBD}} \times 100$$

✚ Exemple de calcul d'indice de Carr pour la formule 1.

$$\text{Indice de Carr (\%)} = \frac{(0.83-0.72)}{0.83} \times 100$$

$$\text{Indice de Carr (\%)} = 13.25\%$$

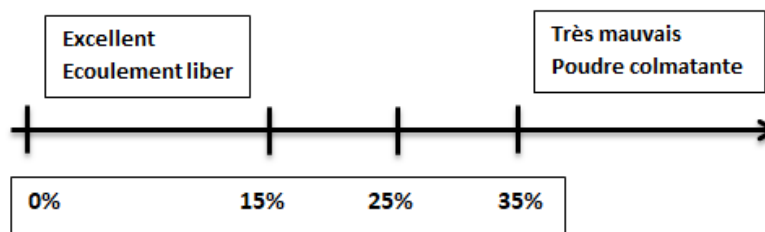


Figure IV.5 : Evaluation de la coulabilité des poudres par l'indice de Carr.[49]

2. Indice d'Hausner

Le rapport de Hausner est un indice indirect de la facilité de mesure du débit de poudre.

Un indice de Hausner supérieur à 1,2 est considéré comme une indication d'un mauvais écoulement mais d'une bonne compressibilité et d'une bonne cohésion. Les vibrations peuvent facilement tasser la poudre pendant le transport par exemple.

Un indice de Hausner inférieur à 1,2 est considéré comme une indication d'un bon écoulement mais d'une faible compressibilité et d'une faible cohésion. [50]

Il a été calculé par la formule suivante :

$$\text{Indice d'Hausner} = \frac{\text{densité tassé}}{\text{densité vrac}}$$

✚ Exemple de calcul pour la formule 1 du grain.

$$\text{Indice d'Hausner} = \frac{0.83}{0.72}$$

$$\text{Indice d'Hausner} = 1.15$$

➤ **Calcul des densités**

1. Densité vrac

✚ Exemple de calcul pour la formule 1 du grain.

$$\text{LBD} = \frac{M_T}{V_i}$$

$$\text{LBD} = \frac{100}{138.5}$$

$$\text{LBD} = 0.72 \text{ g/cm}^3$$

2. Densité après tassement

✚ Exemple de calcul pour la formule 1 du grain.

$$\text{TBD} = \frac{M_T}{V_t}$$

$$\text{TBD} = \frac{100}{121}$$

$$\text{TBD} = 0.83 \text{ g/cm}^3$$

➤ **Humidité résiduelle :**

L'essai est destiné à déterminer l'humidité résiduelle d'un échantillon d'une poudre ou d'un grain. L'essai est réalisé avec une balance à dessiccation.

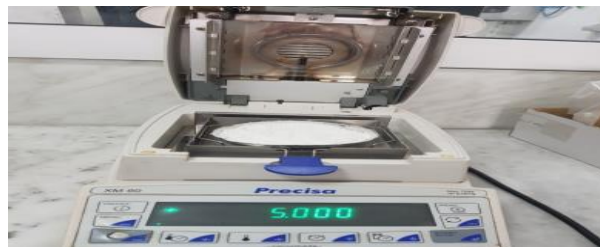


Figure IV.6 :

Balance a dessiccation

c. Contrôle Sur le comprimé

1. Poids moyen

L'essai est réalisé sur dix comprimés. Ils sont pesés individuellement pour déterminer la masse moyenne.

2. Friabilité

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix comprimés exactement pesés avant et après l'essai (selon la monographie de la Pharmacopée Européenne). La perte en masse doit être inférieure à 1%.

$$F(\%) = \left(1 - \frac{W_0}{W}\right) \times 100$$

W_0 = poids initiale du comprimé avant le test friabilité

W = poids du comprimé après le test de friabilité

✚ Exemple de calcul pour la formule 1.

$$F = \left(1 - \frac{W}{W_0}\right) \times 100$$

$$F = \left(1 - \frac{3.590}{3.598}\right) \times 100$$

$$F = 0.22 \%$$



Figure IV.7: Friabilimètre

3. Résistance à la rupture des comprimés (dureté)

L'appareil est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. Le comprimé est placé entre les mâchoires. La résistance à la rupture des comprimés est mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement. L'essai est réalisé sur 10 comprimés (selon la monographie de la Pharmacopée Européenne).



Figure IV.8 : Duromètre.

4. Mesure des dimensions du comprimé

A l'aide d'un pied à coulisse nous avons mesuré le rayon ainsi l'épaisseur du comprimé.



Figure IV.9 : Pied à coulisse

d. Tests de flottabilité

1. Temps de latence flottant (FLT) temps de flottement total (TFT)

Le FLT est défini comme le temps que met le comprimé à remonter à la surface du milieu de dissolution, le temps que le comprimé flotte en continu à la surface du milieu est appelé TFT..

Pour mesurer le temps de flottabilité le comprimé a été placé dans un bécher contenant 100 ml du milieu gastrique. Le temps de flottabilité correspond à la durée que met le comprimé pour flotter une fois mis dans la solution ainsi le temps de flottement total.

2. Indice de gonflement

Pour calculer l'indice de gonflement tout d'abord, le comprimé est mis dans un bécher contenant 100 ml de milieu gastrique. Après chaque heure le poids du comprimé est pesé commençant par 30min jusqu'à atteindre les 8h.

✚ L'indice de gonflement est calculé en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Indice de gonflement (\%)} = \frac{w_t - w_0}{w_0} \times 100$$

W_t = Poids du comprimé au temps t,

W_0 = Poids initial du comprimé.

✚ Exemple de calcul pour la formule 1.

$$\text{Indice de gonflement (\%)} = \frac{w_t - w_0}{w_0} \times 100$$

$$\text{Indice de gonflement (\%)} = \frac{568 - 355.66}{355.66} \times 100$$

$$\text{Indice de gonflement (\%)} = 59.70\%$$

IV.2.2.2 Test UV visible

a. Courbe d'étalonnage

1. Préparation de la solution standard

Tout d'abord, nous avons pesé 10 mg de MCP (métoclopramide) qui 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 standard de concentration (100µg/ml).

2. Préparation de la solution étalon

Ensuite, 20ml de la solution mère a été dissoute dans 100ml HCl 0,1N. Cette solution a été utilisée comme solution étalon pour la préparation de la courbe d'étalonnage de concentration (20µg/ml)

3. Préparation des solutions diluées

Les dilutions ont été faites de 5-30 25 µg/ml à partir de la solution dans 100ml HCl 0.1N.

- Pour la solution 1 : on Prélève 5ml de la solution mère puis ajouter HCl 0.1 N dans une fiole jaugé et on complète jusqu'à 100 ml. Dans ce cas on obtient une concentration de 5 µg/ml.
- Pour la solution 2 : on prélève 10ml de la solution mère puis on ajoute HCl 0.1 N dans une fiole jaugé et on complète jusqu'à 100 ml. Dans ce cas on obtient une concentration de 10 µg/ml.

- Pour la solution 3 : on prélève 15ml de la solution mère puis on ajoute HCl 0.1 N dans une fiole jaugé et on complète jusqu'à 100 ml. Dans ce cas on obtient une concentration de 15 $\mu\text{g/ml}$.
- Pour la solution 4 : on prélève 20ml de la solution mère puis on ajoute HCl 0.1 N dans une fiole jaugé et on complète jusqu'à 100 ml. Dans ce cas on obtient une concentration de 20 $\mu\text{g/ml}$.
- Pour la solution 5 : on prélève 25ml de la solution mère puis on ajoute HCl 0.1 N dans une fiole jaugé et on complète jusqu'à 100 ml. Dans ce cas on obtient une concentration de 25 $\mu\text{g/ml}$.



Figure IV.10 : Spectrophotomètre UV-Visible

b. Essai de dissolution

L'essai de dissolution est réalisé avec un Dissolutest à palettes tournantes décrit dans la Pharmacopée Européenne. Dans notre cas, il s'agit de comprimés qui gonflent. Une étude de dissolution in vitro a été réalisée à l'aide de l'appareil USP II dans 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,2) pendant 8 heures. La température du milieu de dissolution a été maintenue à $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ et les palettes ont été réglées à 50 rpm. On prélève 5 ml de solution d'échantillon à un intervalle de temps spécifié et filtré à travers un filtre à seringue. L'absorbance des échantillons prélevés a été mesurée à λ_{max} 273 nm en utilisant un spectrophotomètre UV visible.



Figure IV.11 : Dissolutest

IV.2.2.3 Caractérisation par spectroscopie FT- IR

La caractérisation du METOCLOPRAMIDE a été réalisée par analyse spectrale FTIR (Shimadzu IR) pour détecter tout changement du médicament dans son état physique ou toute interaction chimique éventuelle entre le médicament et les excipients pharmaceutiques. Des échantillons de principe actif, d'acide citrique, stéarate de magnésium, PVP k-30, HPMC, de bicarbonate de sodium et de comprimés flottants à haute performance ont été analysés dans la région spectrale donnée.



Figure IV.12 : Spectrophotomètre Infrarouge.

IV.2.2.4 Contrôle Rhéologique

a. Principe de la rhéologie

La rhéologie permet de mesurer macroscopiquement la force nécessaire pour vaincre les résistances à l'écoulement. Cette caractérisation inclut l'étude du comportement rhéologique du comprimé après gonflement pour permettre d'observer sa rigidité ainsi étudier l'influence de variation des concentrations sur le comportement rhéologique du comprimé.

b. Conditions d'utilisation du rhéomètre

Le protocole opératoire adopté pour les comprimés consiste à, travailler en régime continu sous cisaillement variable, mettre un comprimé après gonflement sur le système de mesure, un plan-plan de 25 mm de diamètre avec un entrefer de 1mm. Le temps de déformation entre deux points successifs varie en rampe décroissante logarithmique de 0.001% à 1000%.

Chapitre V: Résultats et discussions

V.1. Contrôles pharmaco-techniques

V.1.1. Caractérisation des matières premières

V.1.1.1. Test d'écoulement des excipients

La durée d'écoulement de chaque excipient est représentée dans le tableau V.1.

Tableau V.1 : Temps d'écoulement des MP

Excipients	HPMCA	HPMCB	Acide citrique	Carbonate NaHCO₃	CMC Avicel PH102
Ecoulement	∞	∞	2.02±0.14	1.9±0.04	∞
(s)	nul	Nul	Bon	Bon	nul

Commentaire :

Au vu des résultats du test d'écoulement nous constatons que les excipients majoritaire dans la formule présentent un mauvais temps d'écoulement voir nul, ceci nous oblige à réaliser un procédé de granulation de ces excipients afin d'améliorer les propriétés d'écoulement.

V.1.1.2. Test de tassement des excipients

Le volume de tassement pour chaque composant est représenté dans le tableau V.2.

Tableau V.2 : Volume moyen après tassement

Composants	Volume de tassement			
	V0	V10	V500	V1250
HPMCA	325	307	220	197
HPMCB	250	235	185	174
A.C	106	103	95	80
NaHCO₃	79	74	63	50
CMC	280	255	229.5	204

➤ **Calcul des indices**

A. Calcul des densités

1. Densité vrac

Les calculs de la densité vrac des excipients sont représentés dans le tableau V.3.

Tableau V.3 : La densité vrac pour chaque excipient

Excipients	HPMC A	HPMCB	Acide citrique	Carbonate NaHCO ₃	Avicel ph102
Densité vrac g /cm ³	0.31	0.40	0.94	1.26	0.35

2. Densité après tassement

Les calculs de la densité tassée des excipients sont représentés dans le tableau V.4.

Tableau V.4 : La densité après tassement des excipients

Excipients	HPMC A	HPMCB	Acide citrique	Carbonate NaHCO ₃	Avicel ph102
Densité tassé	0.51	0.57	1.25	2	0.49

B. Indice de Carr

Les calculs de l'indice de Carr des excipients sont représentés dans le tableau V.5.

Tableau V.5 : Calcul de l'indice de Carr.

Excipients	HPMC A	HPMCB	Acide citrique	Carbonate NaHCO ₃	Avicel ph102
Indice de Carr	39.21	29.82	24.08	37	28.57
Ecoulement	Très mauvais	mauvais	mauvais	Très mauvais	mauvais

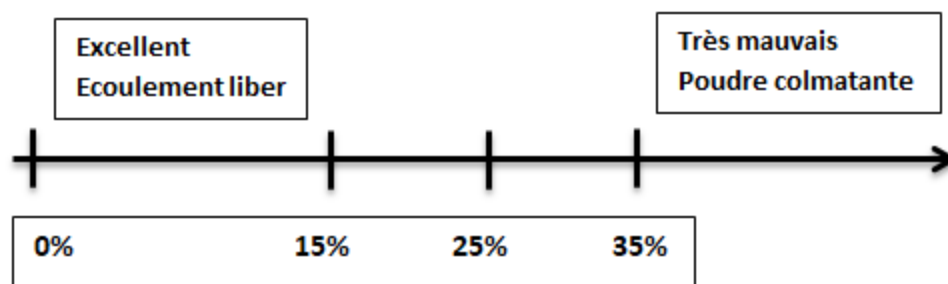


Figure V.1 : Evaluation de la coulabilité des poudres par l'indice de Carr.

Commentaire.

Les excipients utilisés présentent une densité faible et un mauvais écoulement. Ces deux caractéristiques ne permettent pas d'avoir une bonne compressibilité. L'indice de Carr est supérieur ou égal à 30% ce qui indique un mauvais écoulement et ce pour l'ensemble des formulations. Ceci nous amène à réaliser un procédé de granulation de ces excipients afin d'améliorer les propriétés d'écoulement et densifier le grain qui va servir à la compression.

C. Indice d'Hausner

Les calculs de l'indice d'Hausner des excipients sont représentés dans le tableau V.6.

Tableau V.6 : Calcul de l'indice d'Hausner

Excipients	HPMC A	HPMCB	Acide citrique	Carbonate NaHCO ₃	Avicel ph102
Indice d'Hausner	1.64	1.43	1.33	1.58	1.40
Écoulement	Mauvais	Mauvais	Mauvais	Mauvais	Mauvais

Commentaire :

Selon l'indice de Hausner les poudres présentent un mauvais écoulement puisque il est supérieur à 1.2 pour l'ensemble des excipients. Ce qui est en faveur de réaliser un procédé de granulation de ces excipients afin d'améliorer les propriétés d'écoulement.

V.1.2. Contrôle sur le grain avant compression

Les Formules F1, F2, F3, F4, F5, F6 représentent les formulations des grains de comprimés avant compression.

Avant la compression, chaque grain doit être soumis à différents contrôles pour s'assurer de leur aptitude à la compression.

V.1.2.1. Test d'écoulement

La durée d'écoulement de chaque formule du grain est représentée dans le tableau V.7.

Tableau V.7 : Temps d'écoulement du grain

Formule	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Écoulement (s)	8.07	7.09	5.47	6.75	9	9.02
Normes <10s	Bon	Bon	Très Bon	Bon	Bon	Bon

V.1.2.2. Test de tassement

Le volume de tassement pour chaque grain est représenté dans le tableau V.8.

Tableau V.8 : Volume de tassement du grain

Volume (ml)	Tassement					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
V0	138.5	151.5	221	149	168.5	141
V10	130	140	200	138.5	165.5	137.5
V500	123	130	191.5	128.5	141	131
V1250	121	128	187	125	139.5	130

Commentaire.

Au vu des résultats de la caractérisation du grain, nous constatons une amélioration des propriétés d'écoulement et de tassement ce qui explique que le procédé de granulation des excipients a permis d'obtenir un bon écoulement du grain.

V.1.2.3. Calcul des indices

a. Calcul des densités

1. Densité vrac

Les calculs de la densité vrac des grains sont représentés dans le tableau V.9.



Figure V.2 : Grain avant compression

Tableau V.9 : La densité vrac pour chaque grain

Formules	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Densité vrac	0.72	0.66	0.45	0.67	0.59	0.71

2. Densité après tassement

Les calculs de la densité tassée des grains sont représentés dans le tableau V.10.

Tableau V.10 : La densité après tassement du grain

Formules	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Densité tassé	0.83	0.78	0.53	0.8	0.72	0.77

b. Indice de Carr

Les calculs de l'indice de Carr des grains sont représentés dans le tableau V.11.

Tableau V.11 : Calcul de l'indice de Carr

Formules	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Indice de Carr	13.25	15.38	15.09	16.25	18.05	7.79
Écoulement	Excellent	Excellent	Excellent	Très bon	Très bon	Excellent

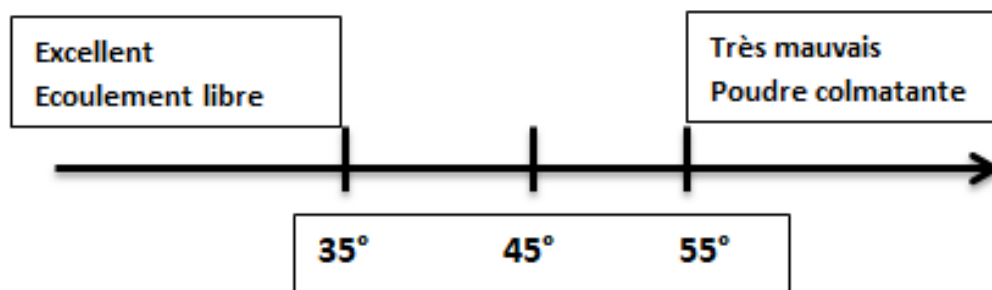


Figure V.3 : Evaluation de la coulabilité des poudres selon l'angle de repos calculé.

Commentaire.

Les résultats exprimant l'Angle de repos des différents grains, présentent un bon écoulement puisque ce dernier est inférieur à 20° pour l'ensemble des formulations.

➤ Humidité résiduelle

Après séchage des grains, l'humidité résiduelle est de 2.5 %. Cette humidité permet d'avoir une bonne cohésion du grain pendant la compression.

V.1.3. Contrôles sur le comprimé

V.1.3.1. Propriétés physiques des comprimés

Les propriétés physiques des comprimés sont représentées dans le tableau V.14.

Tableau V.14 : Les propriétés pharmaco-techniques des comprimés

Formules	variation de poids (mg)	Épaisseur (mm)	Friabilité (%)	Dureté (kg/cm ²)
F1	360±5	4.13±0.03	0.22	4.71±1
F2	351±5	3.81±0.01	0.15	6.53±1.8
F3	367±5	4.06±0.01	0.20	6.02±1.1
F4	360±5	3.78±0.04	0.10	7.5±1
F5	351.7±5	4.06±0.03	0.07	7±1
F6	350±5	4.06±0.03	0.12	9±1
Réf	332.5-367.5	Non	<1%	Non

Phar. Eur 2016		monographié		monographié
---------------------------	--	-------------	--	-------------

Commentaire.

Les tests pharmaco techniques des comprimés de différente formulation sont en conformité avec les normes édités par la pharmacopée européenne notamment pour les paramètres poids et friabilité. Les autres tests (épaisseur et dureté) ne sont monographiés mais répondent aux spécifications internes du CRD SAIDAL.



Figure V.4 : comprimés

V.1.3.2. Tests de flottabilité

Les résultats de flottaisons sont décrits dans le tableau V.15.

Tableau V.15 : Temps de latence flottant (FLT) et temps de flottement total (TFT)

Formules	F1	F2	F3	F4	F5	F6
FLT (s)	2±0.5	6±0.33	2±0.1	50±0.5	instable	
TFT (h)	>24	>24	7	5	<30mn	<30mn

Commentaire :

Le temps de latence flottant des formulations F1 F2 F3 F4 est inférieur à 1 minute, alors que pour les formulations F5 F6 ce temps est instable. Le temps de flottement total est supérieur à 24h pour F1 F2, supérieur à 5h pour F3 F4 et inférieur à 30 mn pour F5 F6.

➤ **Taux de gonflement**

Les résultats de gonflement des comprimés sont décrits dans le tableau V.16.

Tableau V.16 : La variation du poids des comprimés au cours du temps.

Formules	Temps de désintégration									
	0	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	24h
F1	355.6	620	692	715.66	724	743	731.33	720	709	568
F2	352.6	634.6	771	785.3	804.66	842.3	899.6	890	870	754
F3	353	510	513	450	425	361	301	240	Désintégration du comprimé	
F4	356.3	568.6	583	581.3	551	548	446.3	406	370	230
F5	355	Désintégration du comprimé								
F6	350									

- **Les courbes de gonflement des comprimés**

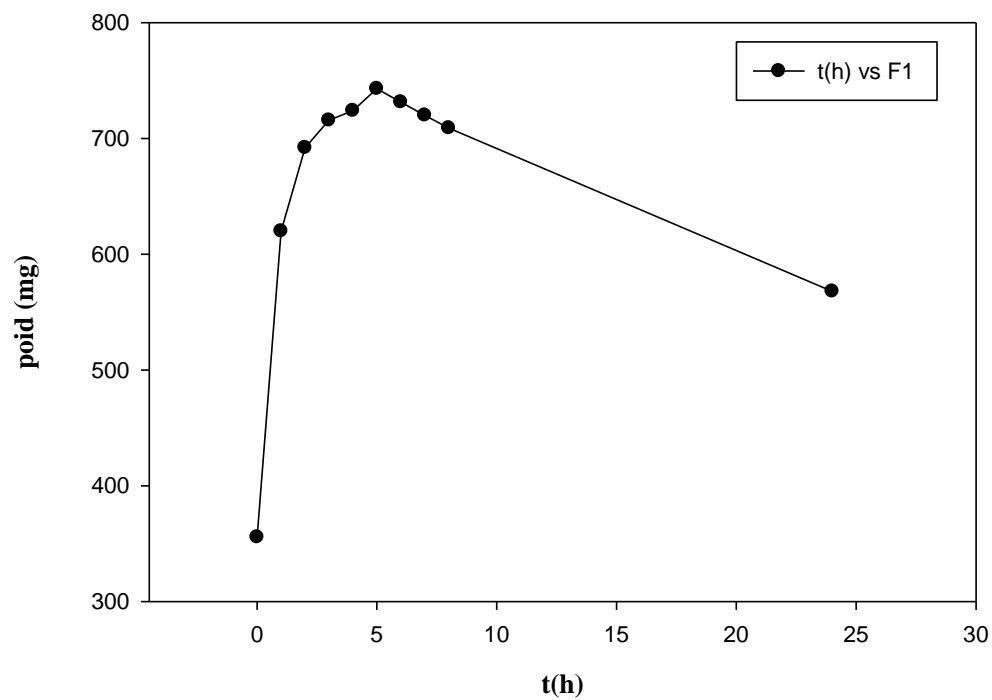


Figure V.5 : Courbe de Gonflement du comprimé F1

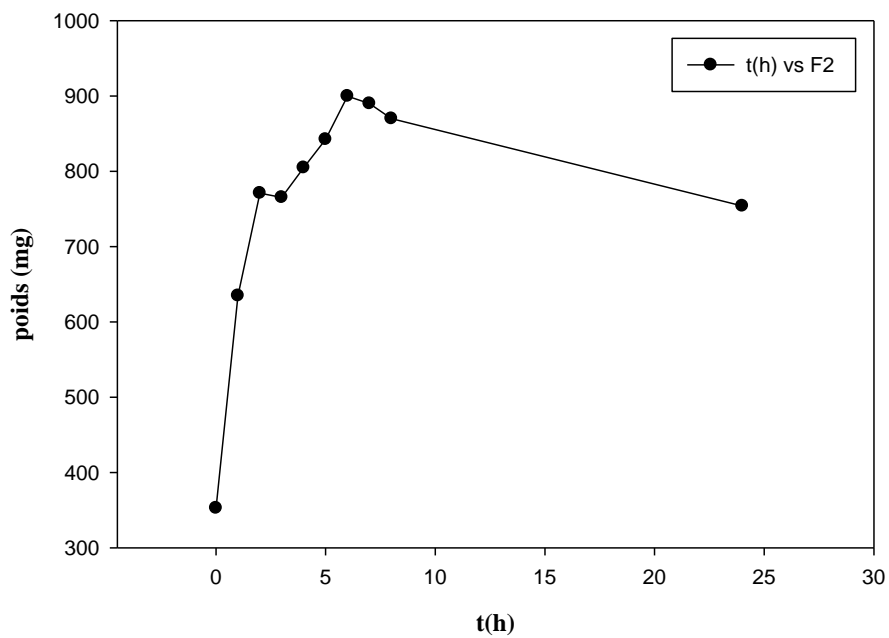


Figure V.6 : Courbe de Gonflement du comprimé F2

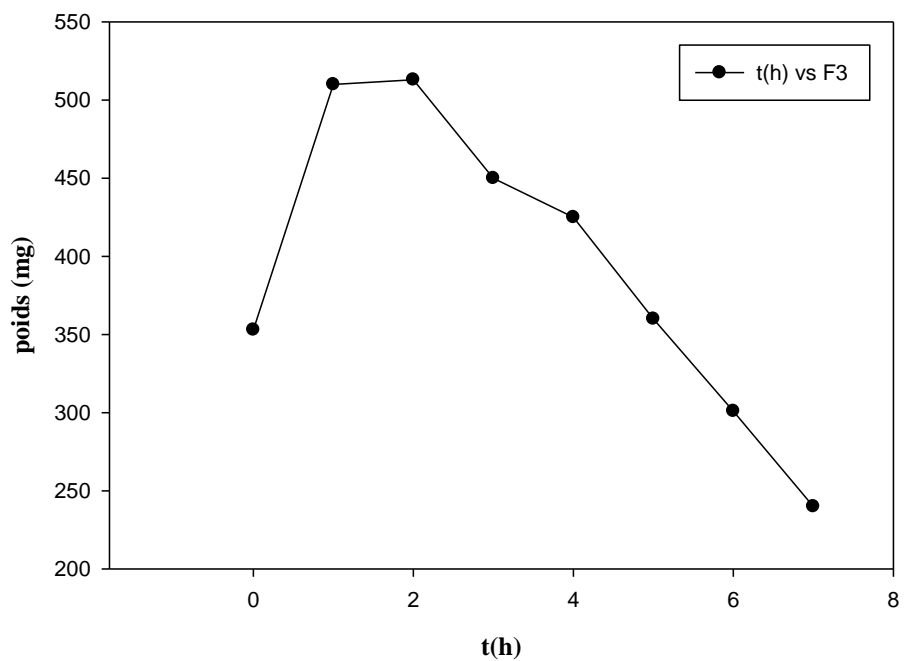


Figure V.7 : Courbe de Gonflement du comprimé F3

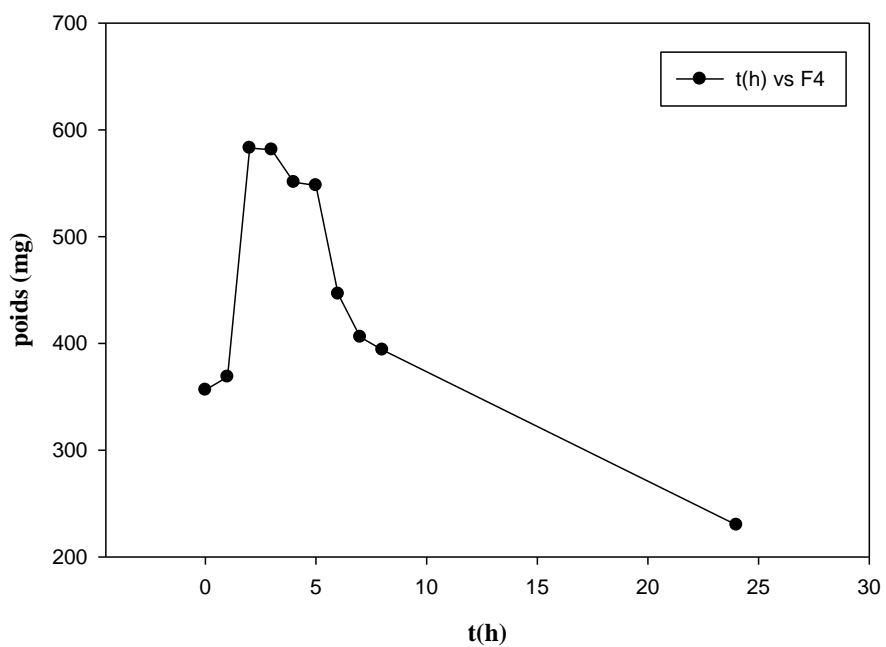


Figure V.8 : Courbe de Gonflement du comprimé F4

Commentaire.

L'allure générale de la cinétique de gonflement des différentes formulations de comprimés suit deux phases, la première correspond au gonflement des comprimés avec une augmentation du poids des comprimés, la seconde correspond à l'érosion avec une diminution du poids moyen des comprimés.

Nous constatons aussi que le temps d'atteinte du gonflement maximale est de 5h pour F1 et 6h pour F2. Pour F3 et F4 le temps est de 3h.

➤ Indice de gonflement

Les résultats de l'indice de gonflement ainsi que les images montrant le gonflement et l'érosion des comprimés de la formule 3 sont représentés dans le tableau V.17 et la figure V.8.

Tableau V.17 : Indice de gonflement et érosion des comprimés de la formule 3

Temps(h)	1	2	3	4	5	6	7
Indice de gonflement (%)	44.47	45.32	27.47	20.39	2.26	-14.73	-32.01

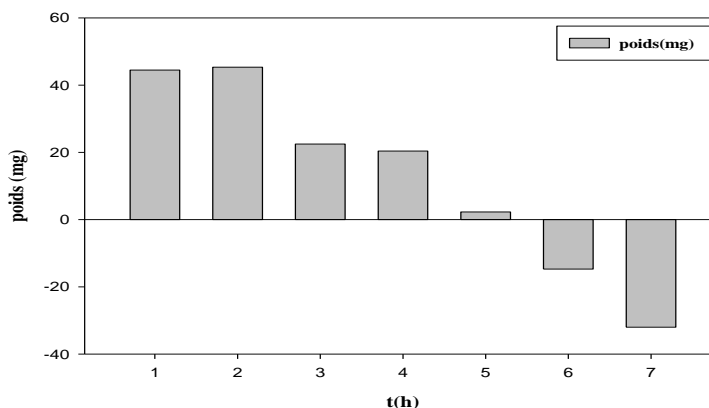


Figure V.9 : Indice de gonflement pour la formule 3

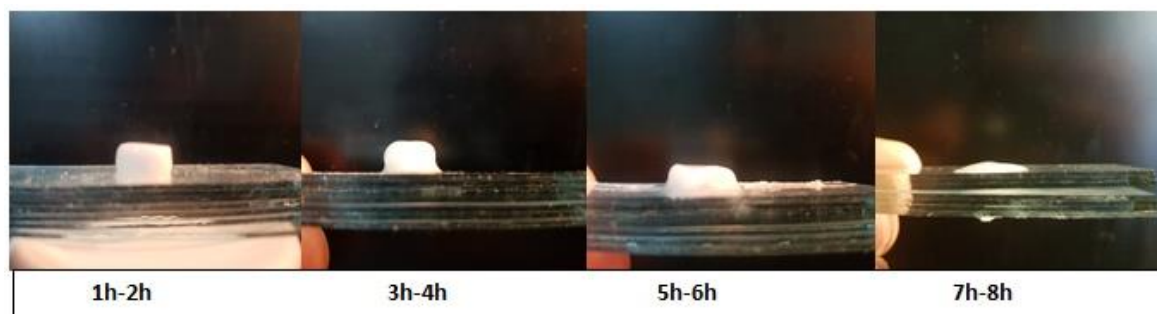


Figure V.10 : Test de gonflement du comprimé F3 grade B.

Commentaire.

Les indices de gonflement indiquent des valeurs positives comprises entre 45 et 20%, ces valeurs sont enregistrées pour la phase de gonflement des comprimés, et des valeurs négatives comprises entre -14 et -35% sont enregistrées pour la phase d'érosion des comprimés.

V.2. Tests In Vitro

V.2.1. Test UV- visible

V.2.1.1. Courbe d'étalonnage

En utilisant le spectrophotomètre UV- Visible, Le λ_{\max} du métoprolol est de 273nm. voir figure V.8. Le domaine de linéarité des solutions diluées de 5 $\mu\text{g/ml}$ à 25 $\mu\text{g/ml}$ est représenté dans le tableau V.18 et figure V.9.

Tableau V.18 : Les DO des solutions diluées

Solutions diluées ($\mu\text{g/ml}$)	5	10	15	20	25
DO (%)	0.16	0.314	0.633	0.658	0.83

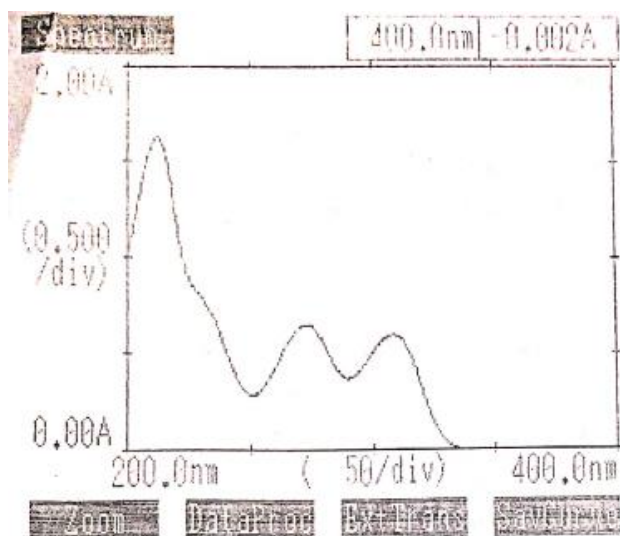


Figure V.11: Spectre λ_{\max} du PA

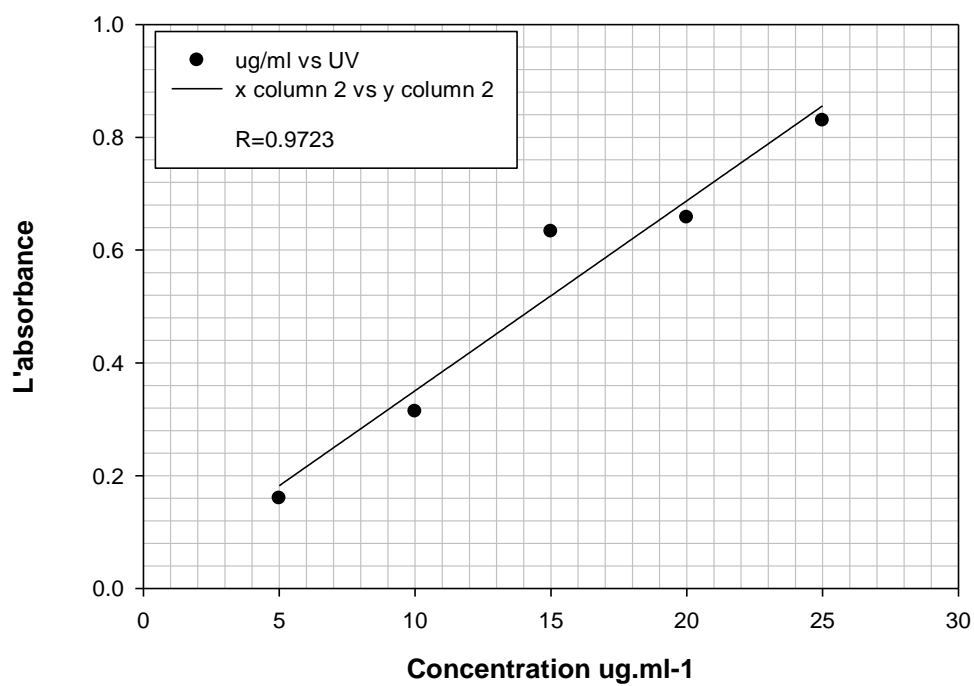


Figure V.12 : Courbe d'étalonnage de Métoclopramide.

V.2.1.2. Test de dissolution

L'absorbance des échantillons prélevés a été mesurée à λ_{\max} 273 nm en utilisant un spectrophotomètre UV visible. Le tableau 19 regroupe le pourcentage d'absorbance du principe actif libéré au court du temps.

Tableau V.19 : Libération du P.A pour les essais de formulation.

Essais Temps Heures	Essais				
	F1	F2	F3	F4	F5
½ H	41,56%	95,2%	16,22%	25,38%	100%
1H	48,72%	95,91%	26,14%	33,91%	/
2H	61,28%	97,04%	41,28%	52,54%	
3H	69,38%	97,06%	54,49%	66,25%	
4H	81,29%	97,72%	72,29%	76,32%	
5H	90,37%	97,85%	76,65%	85,44%	
6H	95,67%	98,42%	86%	93,12%	
7H	100%	100%	100%	100%	

- **Les Courbes de libération du P.A**

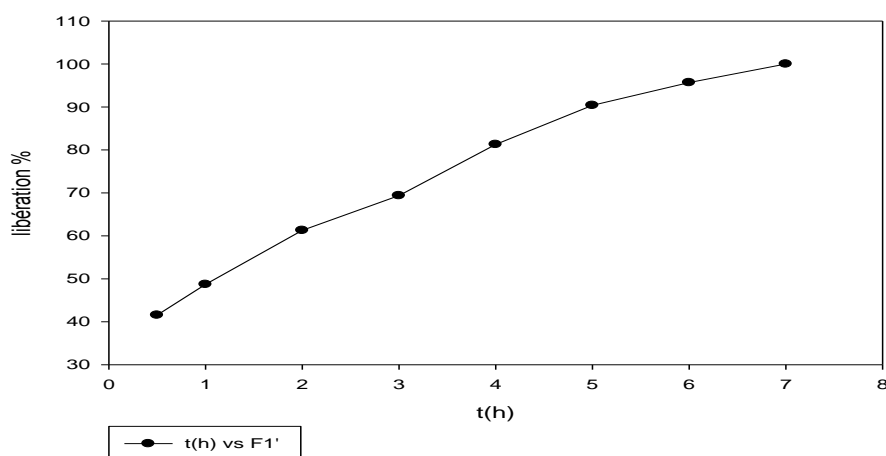


Figure V.13 : Profil de dissolution de F1

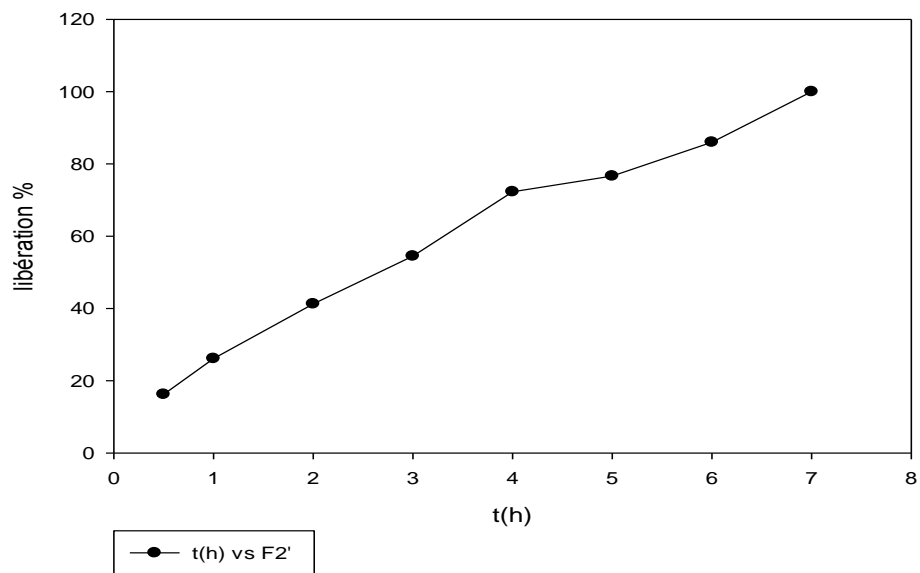


Figure V.14 : Profil de dissolution de F2

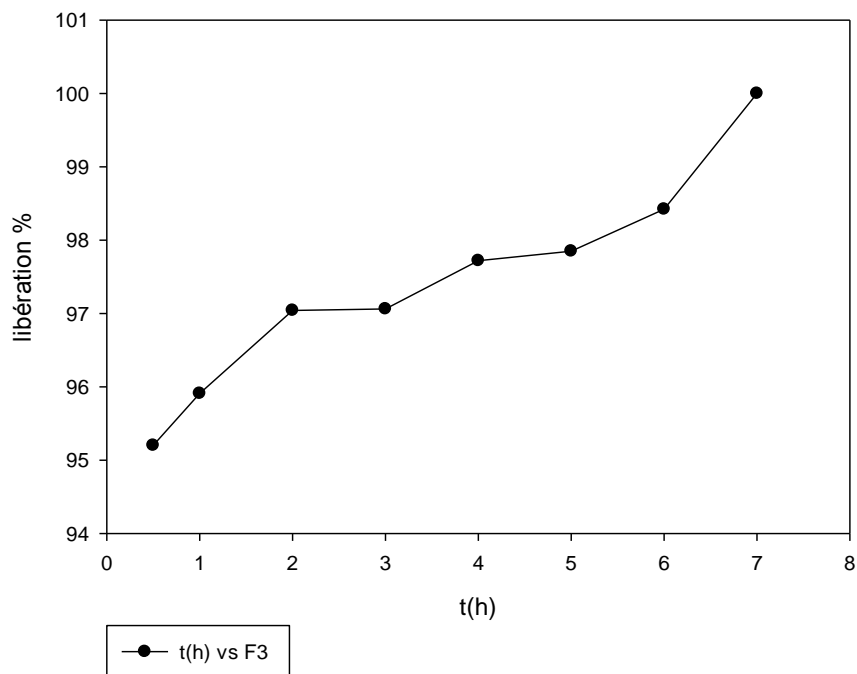


Figure V.15 : Profil de dissolution de F3

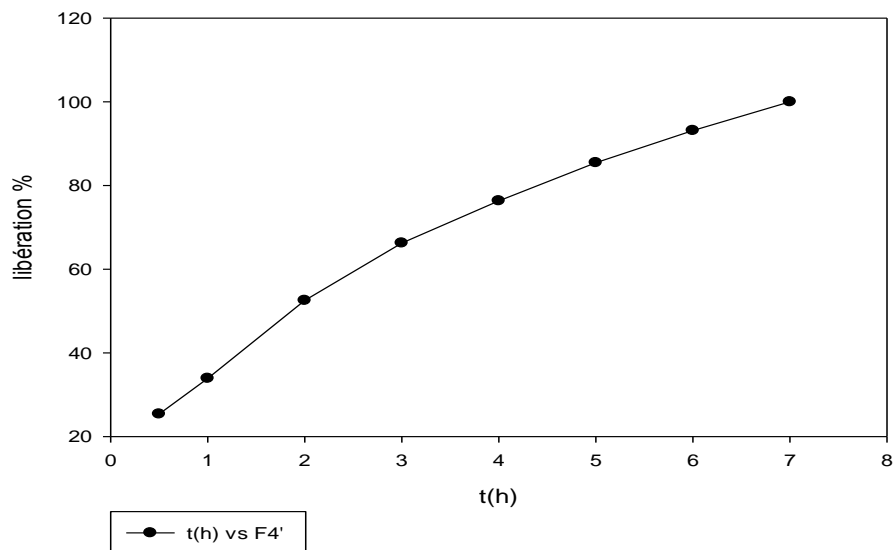


Figure V.16: Profil de dissolution de F4

Commentaire.

Au vu des résultats de dissolution des différentes formulations, l'allure est caractéristique d'une libération prolongée de principe actif avec un taux de libération de 80 % atteint au bout de 5h pour les formulations F1 F3 et F4 alors que pour la formulation F2 ce même taux est atteint en 30 mn.

V.2.2. Test Rhéologique

Nous avons pris un comprimé de chaque formulation qu'on a mis dans un bécher pour les rendre spongieux. Cette technique nous a permis d'étudier la viscoélasticité des comprimés. Ces résultats sont illustrés dans les figures (V.15), (V.16), (V.17) et (V.18).

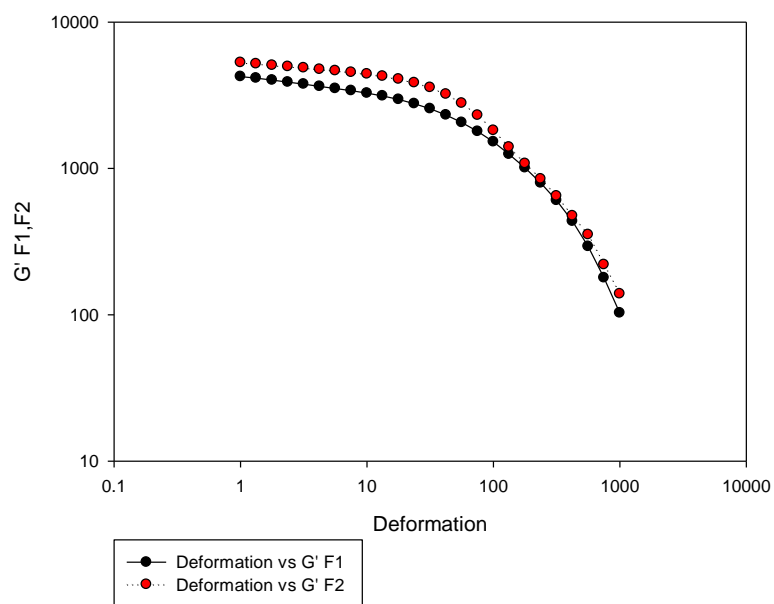


Figure V.17 : Courbe de viscoélasticité G' de F1 et F2

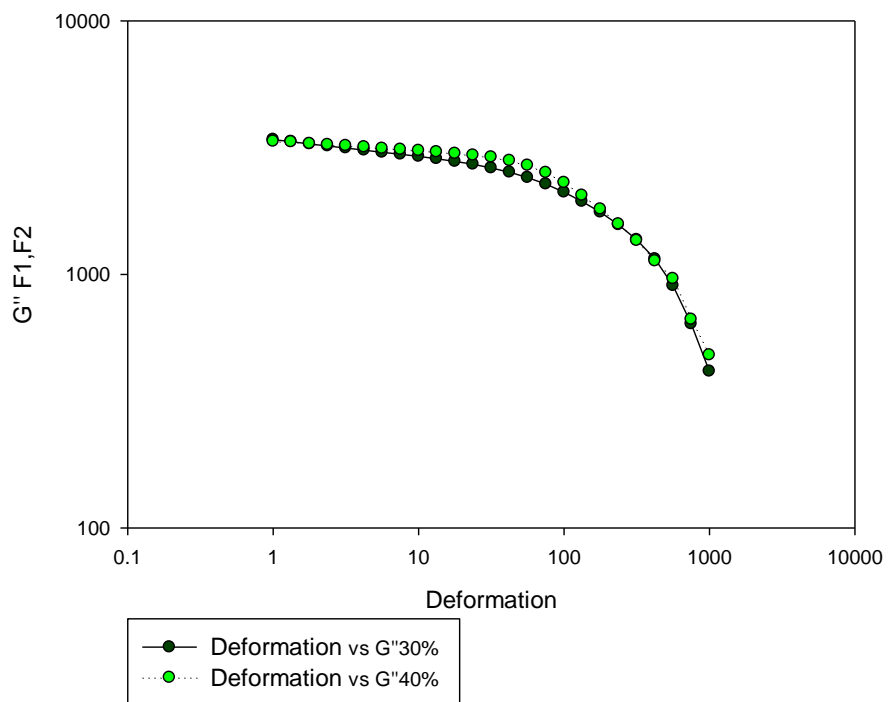


Figure V.18 : Courbe de viscoélasticité G'' de F1 et F2

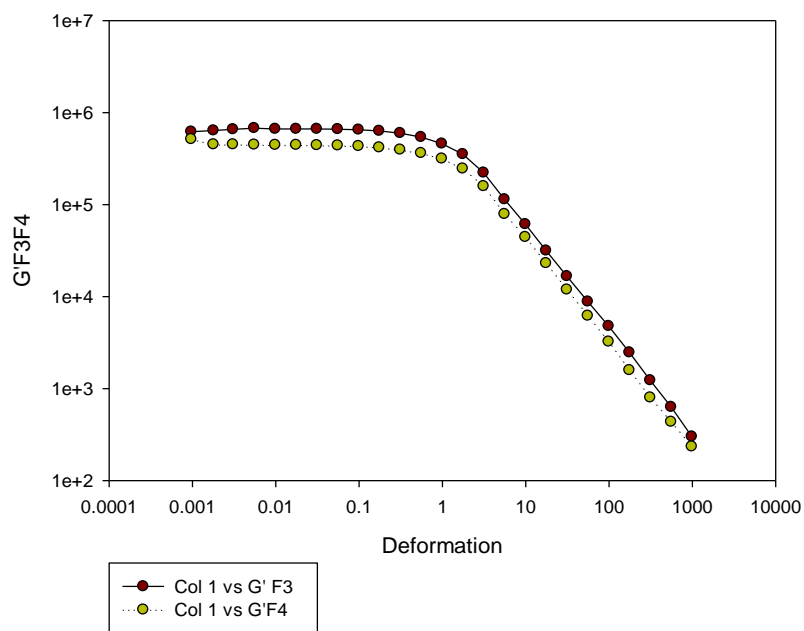


Figure V.19 : Courbe de viscoélasticité G' de F3 et F4

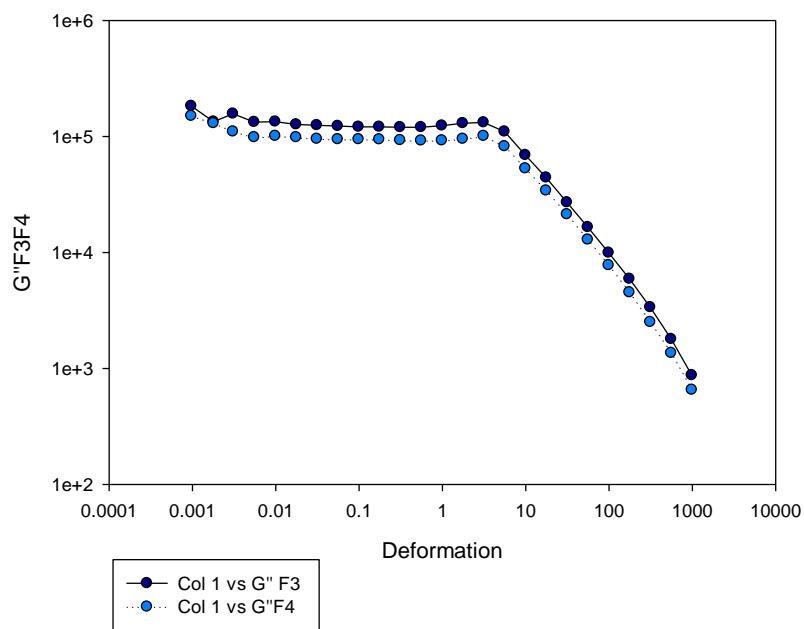


Figure V.20 : Courbe de viscoélasticité G'' de F3 et F4

Commentaire.

La figure V.13 illustre l'évolution typique des 2 modules G' et G'' des formulations en fonction de la déformation. Dans le domaine du LVE (*linear visco elastic*) on remarque que $G' > G''$. Donc la formulation exhibe un comportement d'un solide viscoélastique. Hors ce domaine G' commence à ce diminuer et intercepte G'' au point de gel ($G'=G''$). Au-delà de ce point G'' devient $> G'$ par conséquent, le comportement tend vers une déformation plastique peu récupérable.

V.2.3. Caractérisation par spectroscopie FTIR

Les résultats de la caractérisation par spectroscopie FT-IR sont représentés dans les figures (V.19), (V.20) et (V.21).

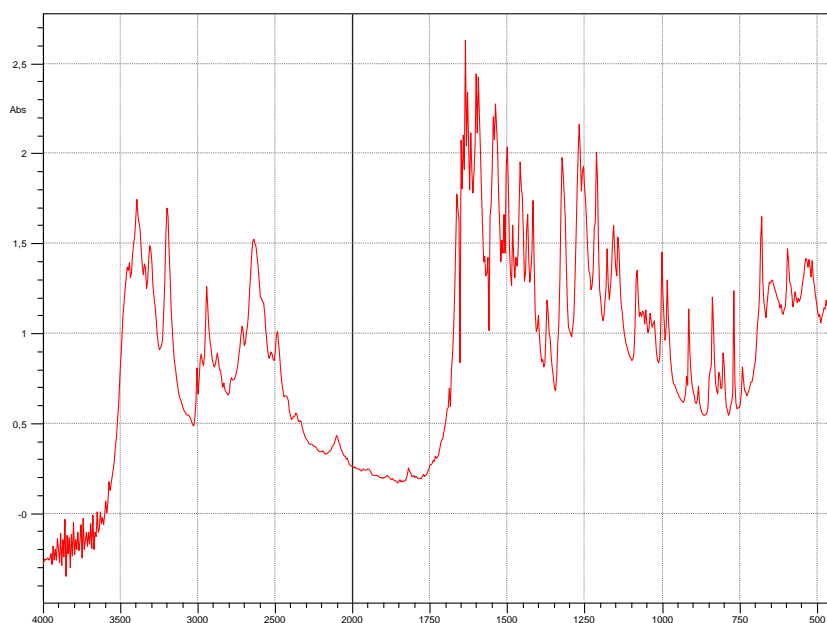


Figure V.21 : Spectre IFTR du principe actif



Figure V.21: Spectre IFTR du comprimé F1

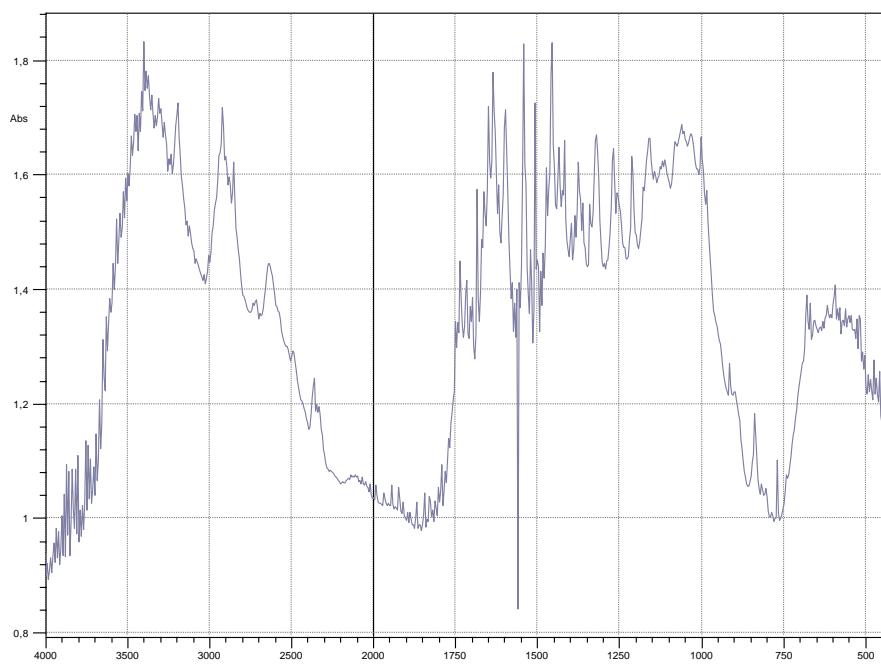


Figure V.22 : Spectre IFTR du comprimé F3

Commentaire.

Pour la caractérisation par FTIR les résultats ne montrent aucune interaction chimique entre les constituants de la matrice et le PA.

➤ **Discussion.**

Au terme de notre travail expérimentale qui consiste à formuler des comprimés flottants à libération prolongée, les résultats obtenus sont très concluants et ça sur le plan pharmaco-technique et biopharmaceutique.

Le choix du procédé de granulation par voie humide nous a permis d'améliorer les propriétés d'écoulement et de compressibilité du grain, traduit par l'amélioration des temps d'écoulement et des indices de compressibilité et de comprimabilité. Cette amélioration est expliquée par la densification des poudres suite à la création des ponts de cohésion entre les particules du grain pendant la granulation. [51]

Les comprimés obtenus après compression ont présenté des caractéristiques pharmaco-techniques conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne en termes de poids moyen, friabilité et dureté.

La caractérisation de la flottabilité en termes de temps de latence flottant et le temps de flottement total, a mis en évidence des résultats très concluants notamment pour les formulation F1 F2 F3 et F4 ; ce résultat serait dû à la présence d'agent générateur de gaz carbonique en quantité suffisante.

Les résultats de l'indice de gonflement et d'érosion ont donné un meilleur résultat lors de l'augmentation de la quantité d'HPMC ainsi que l'utilisation de différents grades d' HPMC. Le grade A, a présenté un gonflement plus ralenti ce qui va favoriser une libération prolongée du PA. [52]

Les résultats de dissolution ont démontré une libération prolongée de principe actif avec un taux de libération de 80 % atteint au bout de 5h pour les formulations F1 F2 et F4 obtenu pour les grades A et B d'HPMC et à un pourcentage de 30 et 40 % à ce pourcentage la matrice présente une cohésion et une texture capable de relarguer le PA de façon ralentie dans le temps. [52]

Pour la caractérisation par FTIR les résultats ne montrent aucune interaction chimique entre les constituants de la matrice et le PA.

Conclusion

Conclusion

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

L'objectif de réaliser des comprimés flottants à libération prolongée à base de métoclopramide en utilisant la granulation par voie humide a été atteint.

A travers les résultats expérimentaux obtenus, nous avons conclu ce qui suit :

- La validation de la méthode de granulation par voie humide a permis d'améliorer les propriétés d'écoulement et de compressibilité du grain.
- Le résultat du temps de latence flottant pour chaque formulation est de quelques secondes ce qui explique que notre objectif est concluant. En revanche le temps de flottement total diffère à cause des différents grades d'HPMC utilisés dans la formule.
- Le gonflement des comprimés varie selon les différents grades HPMC utilisés, par exemple pour le grade A, le temps de gonflement reste plus longtemps comparés au grade B que ce dernier se dégrade au bout de 5h.
- La libération du PA est de nature prolongée puisque au bout de 5 heures la quantité de libération demeure constante, atteignant les 80%. Puis se stabilise jusqu'à ce que le comprimé libère tout le principe actif.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Magister : développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique. Présenté par SOLTANI El Khamsa. 03/07/2011.
2. [Mahant S, Nasa P. Floating drug delivery system using methocel K100M and E50: formulation and characterization. Acta Pharma Sci 2011; 53:57-65.]
3. :H.a. Lachman et J.I. Kanig, " la théorie et la pratique de la pharmacie industrielle" ,3ème édition, Varghese. Maison d'édition Bombay, pp.430-456-171-195.
4. :Oral étendu (produit à libérer), Sanson, la tête, l'école de pharmacie et de sciences médicales, université du sud Australia, Adelaide, Aust Preeser (1999), 22 pp. 88-90)
5. : D.m. Brahmkar et B. Jaiswal, " un traité biopharmaceutique et pharmacocinétique", Vallabh Prakashan, (2002), pp.335-337.
6. : T.y. Lee, J.R. Robinson, " controlled- release drug-delivery systems", chapitre 47 en Remington, 20ème édition, la science et la pratique de la pharmacie, 1 pp. 903.
7. R. Gendle et al., "paramètres requis pour système à libération prolongée de médicaments", (2009), pp. 68-87.)
8. R.K. Khar et S.P. Vyas, "diffusion contrôlée de médicament", (2002), pp. 1-50.
9. D.m. Brahmkar et S.B. Jaiswal, "biopharmaceutics and pharmacokinetics", 1ère édition,) (regroupe les avantages et les inconvénients)
10. FDA CDER guidance, 1997
11. Sangalli et col., 2001
12. Jantzen et Robinson, 2002.
13. [Rouge et col., 1996]
14. [Li et col., 1987]
15. [Venkatraman et col., 2000]
16. Thèse : Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Présenté par BOUDENDOUNA Abdel Hakim. 05/11/2010
17. (Hui et col., 1987)
18. (Y. Cohen, "initiation à la connaissance du médicament", 2ème édition, Masson, Paris, (1995). Pp.172.)

19. (a. Le hir, "pharmacie galénique : bonne pratiques de fabrication des médicaments", 8^{ème} édition, masson, paris, (2001), pp.251.)
20. (r. Denine, "cours de pharmacie galénique", opu, alger, (2008), pp.233.)
21. (k. Lawrence, w.fung et m. Saltzman, "polymeric implants for cancer chemotherapy", drug delivery reviews, (1997), 26 pp.209-233)
22. les différentes formes pharmaceutiques, ordre des pharmaciens du québec, 01/2019
23. [les formes pharmaceutiques](#), dr liguori, 10/2016
24. vidal de la famille, 2012
25. <https://www.naturalproductsinsider.com/contract-manufacturing/history-compounds-extraction-and-tablet-compression.17\04\2022>
26. v.manimaran lecturer department of pharmaceutics srm college of pharmacy.
27. <https://pharmaguddu.com/solid-dosage-forms-tablets/#:~:text=types%20of%20tablets%20in%20pharmaceutical%3a&text=sugar%20coated%20tablets,modified%20release%20tablet>
28. martindale: the complete drug reference. 37th ed. London: pharmaceutical press; 2011.
29. rowe rc, sheskey pj, quinn me, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: pharmaceutical press; 2009.
30. HAL open science – mise en forme des poudres par compression: influence du procédé et de la formulation pour la maîtrise des propriétés d'usage. Présenté par : Amal Tita-Goldstein. Page 16-17
31. S.M.Iveson, J, D.Litster, K.Hapood, B.J.Ennis, Nucleation growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes : a review, Powder technology, 117, 339, 2001.
32. pharmacopée européenne 2016
33. arora, s., ali, j., ahuja, a., khar, r.k., baboota, s., floating drug delivery systems: a review, aaps pharmscitech, 2005, 372-390.
34. [jondhale r.d., gadhave p.s., mahajan a.a. Et al : « floating drug delivery system : a review », world journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, 2015, page 562-575.]
35. [4.stanke-labesque df. Aspects pharmacocinétiques, pharmacologie.2010/2011]
36. thèse de doctorat developpement et evaluation de minicomprimes flottants a liberation prolongee.

37. [garg s. And sharma s. Gastroretentive drug delivery system, business briefing: pharmatech. 2003, 160-166.]
38. [jain nk. Progress in controlled and novel drug delivery systems, 1st ed. Cbs publishers and distributors, new delhi, bangalore, 2004; 84-85.]
39. [punam gaba, monika gaba, rajeev garg and g. D. Gupta, pharmainfo.net, 2008 ,6(5):121- 13.]
40. [yyas sp, khar rk. Controlled drug delivery concepts and advances, 2002, 1;196-217]
41. [chawla c, gupta p, koradia v, bansal ak, pharmaceutical technology, 2003;27(2):50-68.]
42. [sangekar s. Int j pharm 1987;35(3):34-53.
43. [babu vbm et al.1990, hetal n et al.2001]
44. [vedha hari b.n.et al 2010, sasa baumgartner et al.2000]
45. [<https://fr.wikipedia.org/wiki/m%C3%A9toclopramide>.]
46. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/metoclopramide#section=decomposition.]
47. [https://www.sigmaaldrich.com/dz/en/product/sial/bp357.]
48. [handbook of pharmaceutical excipients 6^{ème} édition, édité par raymond c rowe,paul j shesky and marian e quinn.]
49. <http://processs.free.fr/pages/versionweb.php?page=1020>guide des techniques pour les industries de procédé
50. [sciences et technologies des poudres, http://nte.mines-albi.fr/stp/co/c3_contenu_02-02.htm]
51. DESIGN AND INVITRO EVALUATION OF METFORMIN FLOATING TABLETS USING HYDROPHILIC POLYMERS SAMBHARA GAYATRI DEEPTI, BHEEMESWARA RAO KUKKALA International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences 2013
52. Development of Floating Tablets of Metformin HCl by Thermoplastic Granulation. Part II: In Vitro Evaluation of the Combined Effect Of Acacia Gum/HPMC On Biopharmaceutical Performances. Mohamed Djebbar, Nacera Chaffai, Fatiha Bouchal.2020.