

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

**Formulation de granulés à libération prolongée à base
de chlorhydrate de metformine**

Présenté par :

BEN. ZAHRA Mohamed elfares

MOUISSI Ahlem

Encadré par :

Docteur F. ZERMANE

Co-encadreur : Dr. A. HADJ SADOUK

Année universitaire 2018/2019

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تطوير منهجية لصياغة حبيبات المتفورمين ممتدة المفعول. من اجل القيام بذلك، قمنا باختيار احد مشتقات السيليلولوز كبوليمير للتحكم بالتحريير، كما قمنا باختيار التحييب المبلل بسبب امكانية استخدام هاته التكنولوجيا لانتاج اشكال صيدلانية صلبة، بالاضافة الى الفائدة و الاهمية المخصصة لها.

تم استعمال منهجية التصميم التجريبي للحصول عى الصيغة المثالية. لقد نجحنا في تطوير شكل صيدلاني يمكن من الاحتفاظ بالمتفورمين و ضمان تحرييره لفترة طويلة تدوم لاكثر من 8 ساعات.

Résumé

Le but de ce travail est de développer une méthodologie pour formuler des granulés à libération prolongée de metformine. Pour ce faire on a choisi l'HPMC comme polymère contrôlant la libération et la granulation humide comme procédé en raison de la possibilité d'utilisation de cette technologie dans la fabrication des formes pharmaceutiques solides, ainsi par rapport à l'intérêt et l'importance des travaux qui lui sont consacré.

La méthodologie du plan d'expérience a été adopté pour atteindre la formule optimale. Nous avons réussi à développer une forme pharmaceutique capable de retenir la metformine tout en assurant sa libération prolongée qui dure plus de 8 heures.

Abstract

the purpose of this work is to develop a methodology for sustained release granules of metformin. In order to do so, HPMC was chosen as a controlling release polymer and wet granulation as a process due to the possibility of using this technology in the manufacturing of solid dosage forms, as well as the importance of the work devoted to it.

The methodology of the experimental plan was adopted to reach the optimal formula. We have succeeded in developing a pharmaceutical form capable of retaining metformin while ensuring its extended release which lasts for more than 8 hours.

Remerciement

Nous remercions dieu tout puissant qui nous a donné la force, la santé, le courage et la volonté tout au long de notre travail pour qu'il soit une réussite méritée.

Nous tenons à exprimer notre gratitude et nos sincères remerciements à notre promotrice Docteur « ZERMANE ». Pour avoir suivi attentivement la progression de notre travail, par ses précieux conseils et sa patience, à notre égard.

Un grand merci à notre Co-promoteur Docteur « HADJ SADOUK » pour son aide et ses instructions qui ont participé à diriger ce travail vers le meilleur.

Nous remercions le docteur CHEKNNANE, chef du département de génie des procédés pour sa gentillesse et ses précieux conseils.

Nos remerciements s'adressent aussi à notre responsable de master, professeur HADJ ZIANE, Professeur BOURASS, Docteur MEKAOUI, et Mme CHANANE du GROUPE SANTE LABS.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements, à tous ceux et celles qui nous ont soutenu de près ou de loin, lors de la réalisation de ce modeste travail.

Nous exprimons, par anticipation, notre reconnaissance pleine et entière, à l'ensemble des membres du jury.

Fares et Ahlem

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de mon père que dieu vous accueille dans son paradis

Aux plus belles créatures que Dieu a créé sur terre,

A vous mes deux chères mères

Vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je vous offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse, patience et générosité dont vous m'avez toujours su me combler

Puisse dieu vous préserver, vous procurer santé et bonheur

A mes sœurs Yamina, Salima, Fatima, Soraya, Soumia, et mes frères Yacine et Abdenour sans oublier mes beau frères Youcef, Mohammed et Hichem.

A mes chers amis, Arslen et Djamel. Et à toute la promotion de pharmacie industrielle 2015

Fares

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma maman qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études.

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A ma famille et ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

A tous mes proches, et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j'aime.

Merci !

Ahlem

TABLES DES MATIERES

Introduction	01
CHAPITRE 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	03
1.1. Rappel sur les granulés pharmaceutique	03
1.1.1. Définition	03
1.1.2. Catégories des granulés	03
1.1.3. Intérêt de la forme granulé	04
1.1.4. Formulation des granulés	05
1.2. Généralités sur les formes orales à libération prolongée	09
1.2.1. Avantage et inconvénients des formes à libération prolongée	10
1.2.2. Conception des systèmes à libération prolongée	12
1.3. Généralités sur la metformine	14
1.3.1. Pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine	15
1.3.2. Mécanisme d'action de la metformine	16
1.4. Travaux antérieurs réalisés sur le développement de formes pharmaceutiques à libération prolongée	17
CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES	19
2.1. Caractérisation des matières premières	19
2.2. Méthodes utilisées	24
2.2.1. Les étapes de formulation	26
2.2.2. Contrôle au cours de fabrication	29
2.2.3. Contrôle pharmaco-technique en fin de production	31
CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION	33
3.1. Résultats expérimentaux et discussion	33
3.2. Analyse statistique	41
3.3. Détermination de l'optimum	45
CONCLUSION	48
Appendices A	50
Appendices B	52

Appendices C	55
Appendices D	59
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	

Introduction

En médecine humaine, la recherche sur les systèmes à libération prolongée a commencé sous forme de curiosité vers la fin des années 60 pour devenir, de nos jours, un domaine majeur et une véritable industrie. Pendant les trois dernières décennies, la recherche dans le domaine de la libération prolongée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée.

Le développement d'une formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demi-vie. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un "Drug carrier", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera progressivement libéré en intégrant dans la composition du médicament des excipients spécifiques tels que les matériaux polymériques.

Aujourd'hui, ils jouent un rôle de plus en plus important dans la fabrication de divers systèmes de libération prolongée et optimisation des médicaments. Les matériaux polymériques sont synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse.

L'HPMC est connu comme excipients prolongateur de libération des médicaments, il a réalisé beaucoup de succès dans ce domaine.

Dans ce travail on se propose de développer une forme galénique à libération prolongée de Metformine. Pour cela, Il sera procédé à la confection de granulés de Chlorhydrate de Metformine 500mg LP en utilisant comme excipient de contrôle de libération l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire est organisé en deux parties :

La première partie consiste en une étude bibliographique, constituée par des rapports d'étapes documentaires présentant d'une part, les granulés pharmaceutiques ainsi que le procédé aboutissant à la fabrication de cette forme et d'autre part, le concept de la libération prolongée des médicaments et le mécanisme de libération.

La deuxième partie consiste en l'étude expérimentale, qui est organisée en deux chapitres :

Le premier regroupe la présentation du principe actif (Chlorhydrate de metformine) et les excipients utilisés. Ainsi que les différents protocoles expérimentaux, et les différents matériaux utilisés et mis en œuvre lors de ce travail. Il traite les bases scientifiques, technologiques et pharmaco-techniques à travers la littérature pharmaceutique, notamment les phases de l'élaboration des granulés, les différents essais galéniques (test de dissolution).

Le deuxième regroupe les différents résultats expérimentaux ; interprétation des histogrammes illustrant la granulométrie des granulés obtenus ainsi que les courbes de la cinétique de dissolution à partir des différentes formulations développées ; influence de variation des doses des excipients sur les réponses étudiées ; et enfin, définir la meilleure combinaison d'excipients assurant le meilleur profil de dissolution décrit par l'étalement dans la courbe le plus prolongé.

Chapitre 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Dans la première partie de ce chapitre nous rappellerons la définition, la classification et l'intérêt des granules. La deuxième partie sera consacrée au procédé de fabrication des granules ainsi que des notions sur la libération prolongée. Enfin nous donnerons des généralités sur le principe actif utilisé dans notre formulation « le chlorhydrate de metformine ».

1.1. Rappel sur les granulés pharmaceutiques :

1.1.1. Définition

Les granulés sont des préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations. Les granulés sont destinés à une administration par voie orale. Certains granulés sont avalés tels quels, d'autres sont croqués ou dissous ou désagregés dans de l'eau ou d'autres liquides appropriés avant administration [1].

Plusieurs catégories de granulés peuvent être distinguées :

- Les granulés effervescents,
- Les granulés enrobés,
- Les granulés à libération modifiée,
- Les granulés gastro-résistants.

1.1.2. Catégories des granulés

A. Granulés effervescents

Les granulés effervescents sont des granulés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration [2].

B. Granulés enrobés

Les granulés enrobés sont des préparations multidoses constituées de grains enrobés d'une ou plusieurs couches de mélanges d'excipients divers [1].

C. Granulés à libération modifiée

Les granulés à libération modifiée sont des granulés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la (ou des) substance(s) active(s). Les granulés à libération modifiée comprennent les granulés à libération prolongée et les granulés à libération retardée [2].

D. Granulés gastro-résistants

Les granulés gastro-résistants sont des granulés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Ces propriétés sont obtenues en recouvrant les granulés d'un enrobage gastro-résistant (granulés entériques) ou par tout autre moyen approprié [1].

Les granulés constituent généralement une forme intermédiaire pour fabriquer plus facilement une nouvelle forme galénique tels que :

- Les comprimés,
- Les capsules,
- Les suspensions ou solutions buvables,

Comme ils peuvent être conditionnés en sachets doses.

1.1.3. Intérêts de la forme granulé :

a. Au niveau de l'administration :

Intérêt au niveau du confort par rapport à des poudres fines (sensation en bouche, déglutition.).

b. Au niveau de la qualité pharmaceutique :

Ça contribue dans la stabilisation physique du produit chimique (éviter les problèmes de ségrégation, dissémination). Ainsi que l'intérêt sur le plan de la solubilisation (formulation avec des excipients hydrophiles). Et sur le plan de la conservation (forme sèche).

c. Au niveau technologique :

Cette forme peut intervenir au niveau des caractéristiques rhéologiques (écoulement, tassement), Minimise l'électricité statique, présence d'une porosité contrôlée au sein des granulés [3].

1.1.4. Formulation des granulés :

Les granulés sont obtenus par le procédé de granulation dont le type sera choisi en fonction des propriétés du PA.

A. Définition :

La granulation fait partie des opérations pharmaceutiques très courantes conduisant à la transformation par agglomération de particules de petites tailles en agrégats de taille, de résistance et de porosité variable. Elle permet ainsi de former des agrégats de plus grande taille appelés granulés dans lesquelles il est encore possible d'identifier les particules de départ [3]. La granulation de poudres pharmaceutiques est utilisée majoritairement pour préparer des comprimés, mais la forme granule est aussi utilisée telle quelle ou mise en gélule [5].

B. Différents types de granulation

La granulation pharmaceutique peut être divisée en deux catégories : Granulation par voie sèche et granulation par voie humide.

Le tableau 1.5 subdivise ces différentes méthodes.

Tableau 1.1 : Méthodes de granulation [6]

Méthode	Procédé
Granulation humide	Malaxage humide
	Granulation en lit fluidisé
	Atomisation
	Extrusion
Granulation sèche	Rouleaux compresseurs
	Presse

Bien que la plupart de ces méthodes soient utilisées dans l'industrie pharmaceutique, la granulation humide est le procès le plus couramment utilisé.

B.1. La granulation par voie sèche

Dans ce type, la granulation est effectuée sans présence de liant ou de liquide de mouillage mais à l'aide d'un agent liant sec et celle-ci résulte uniquement d'une action mécanique. La poudre subit un compactage suivi d'un broyage et les grains sont finalement calibrés pour atteindre la taille désirée [4].

Ce procédé est recommandé dans le cas de présence de principe(s) actif(s) altérable(s) par l'humidité ou par la chaleur dans la composition du médicament à fabriquer.

B.2. La granulation par voie humide

Dans ce cas, la granulation s'effectue par ajout d'un liquide de mouillage qui sera dispersé sur la poudre en agitation permettant de créer des ponts liquides mobiles entre les particules et donner leur cohésion aux grains après séchage de la poudre [2].

Equipement de granulation humide

Dans le cadre d'une granulation, l'équipement utilisé varie en fonction des propriétés physico-chimiques de la poudre et la qualité souhaitée [5] :

- le Lit d'Air Fluidisé (LAF) : dans ce cas, les grains sont obtenus comme suit :

Les particules sont mises en suspension par un courant de gaz au sein du lit et une solution contenant le liant est injectée au sein de celui-ci. Cette technique permet la réalisation de différentes étapes à la fois et dans le même équipement comme le mélange, le mouillage et le séchage.

- le Granulateur à fort taux de cisaillement : en utilisant cet appareil le mélange de poudre est assuré par une action mécanique de cisaillement. Le dispositif d'agitation (mélangeur-granulateur) est un mobile d'agitation muni de pales rotatives à haute vitesse de rotation tournant dans le lit de poudre. Le cisaillement apporte comme avantage l'obtention de particules plus denses et sphériques que la granulation en lit fluidisé.

- le Granulateur à tambour rotatif : l'équipement s'agit d'un tambour granulateur constitué d'une enveloppe cylindrique en rotation inclinée par rapport à l'horizontal. La poudre est introduite à l'extrémité la plus élevée et passe dans les différents coins du tambour par sa rotation et son inclinaison : la granulation se déroule le plus souvent le long du tambour par pulvérisation progressive du liquide de mouillage. Cette méthode est surtout utilisée dans le domaine des engrais et minerais de fer.

- le Granulateur à plateau tournant : dans ce dernier, la granulation est réalisée par rotation du contenant avec une pulvérisation du liquide de mouillage en parallèle. On dit que c'est une granulation par roulement assurant une distribution granulométrique serrée et une forme bien sphérique. C'est une méthode utilisée dans l'industrie du ciment et des céramiques qui fonctionne le plus souvent en mode continu.

La figure 1.1 illustre le procédé de granulation humide.

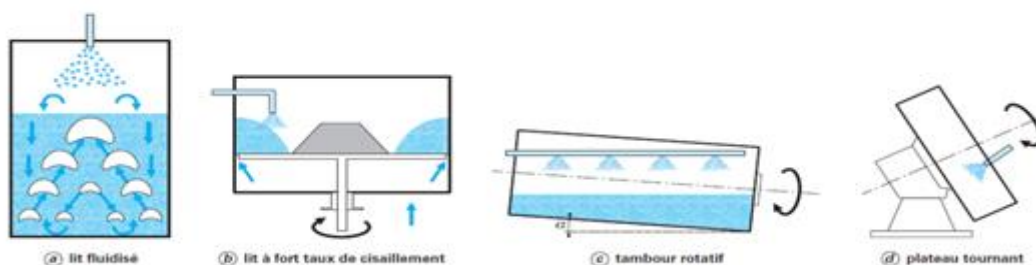


Figure 1.1: Procédé de granulation humide [4].

Mécanismes de l'agglomération des particules

Pour comprendre le mécanisme de la granulation il est utile de considérer les forces donnant naissance à la cohésion de particules humides et les phénomènes d'adhésion et de cohésion. L'adhésion est définie comme la liaison de matériaux différents La cohésion est définie comme la liaison de matériaux identiques. Les formes pharmaceutiques unitaires sont hétérogènes et contiennent des poudres aux propriétés physiques différentes. Les liens doivent être formés entre des particules de poudre de sorte qu'elles adhèrent entre elles pour former des granules et ces liens doivent être suffisamment forts pour empêcher la rupture des granules au cours du séchage. L'amplitude de ces forces est déterminée par [5] :

- La taille des particules
- La structure des granules
- L'humidité des granules
- La tension de surface du liquide de mouillage.

c. Avantages et inconvénients de la granulation humide

Les avantages et inconvénients de la granulation humide sont résumés dans le tableau 1.1

Tableau 1.2 : Avantages et inconvénients de la granulation humide [6]

Avantages	Inconvénients
Améliorations des propriétés d'écoulement	Process multi étapes : augmentation de la complexité de validation et su contrôles
Densification du mélange	Couteux en temps, locaux et matériel
Amélioration de la compressibilité	Problème de stabilité à considérer pour les produits sensibles à l'humidité ou thermolabiles
Diminution de l'émission de poussières	
Prevention de la ségrégation du mélange	Perte de matière au cours des différentes étapes du procès

1.2. Généralités sur les formes orales à libération prolongée

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales formes à libération immédiate, et les technologies des formes à libération modifiée, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée [8].

D'un point de vue pharmacocinétique, avec une formulation conventionnelle, la molécule est libérée immédiatement. Dans ce cas, le principe actif est disponible très rapidement en grande quantité, mais son action est très courte et sa concentration diminue rapidement. Ces formes doivent être capables de libérer le ou les P.A dans le tractus GI, sans délai ni prolongation de sa dissolution ou de son absorption. En outre, il est spécifié qu'une telle forme doit pouvoir libérer au moins 85% (m/m) du PA incorporé endéans l'heure [9].

Lorsque le principe actif présente une action pharmacologique à un temps de demi-vie plasmatique court (inférieur à 2h), ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée.

Les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non-respect de la posologie. Le seul moyen d'éliminer les pics et les creux des concentrations plasmatiques d'une thérapie conventionnelle, était une perfusion intraveineuse permanente, méthode lourde et onéreuse [10]. Par contre, un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration [11].

Dans ce cas, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement comme illustré dans la figure 1.2 [12].

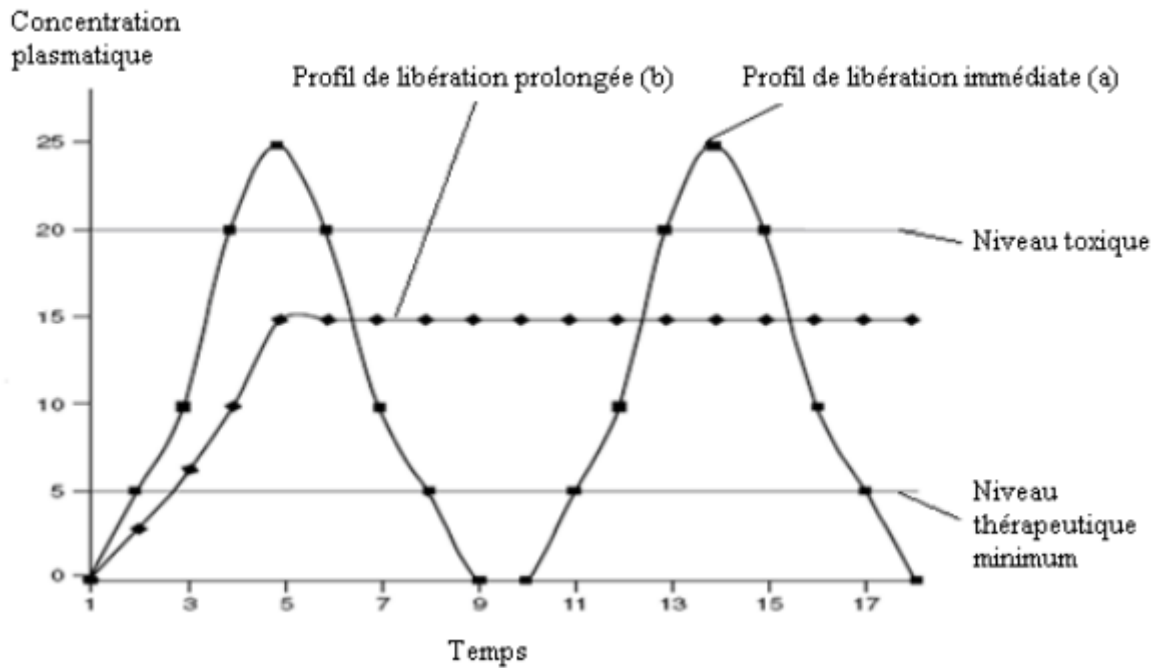


Figure 1.2 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

Ce type de système libère le principe actif de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée. Au stade de la recherche, le contrôle de la biodisponibilité des formes à libération prolongée doit être réalisé avec beaucoup de rigueur par des essais de dissolution et d'absorption *In vitro* et surtout par des essais cliniques.

1.2.1. Avantages et inconvénients des formes à libération prolongée

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes à libération immédiate [13] :

- Diminution de la fréquence d'administration. Elle permet d'augmenter la compliance du patient en facilitant la posologie, ex. Suppression d'éventuelle prise nocturne.
- Réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif et des effets de pics et vallées.

- Effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administrations répétées d'une forme à libération immédiate.
- Diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires.
- Meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique.

L'utilisation des formes à action prolongée comporte certains inconvénients tels que [14] :

- La difficulté d'interrompre instantanément le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication,
- Le risque de surdosage dû à un mauvais usage (mastication, broyage, etc.) ou à un défaut de fabrication,
- Les coûts élevés de fabrication,
- La possibilité réduite d'un ajustement des doses.

De plus, pour l'administration par voie orale de PA, la variation du temps de résidence gastro-intestinale de la forme pharmaceutique pourrait raccourcir la période effective de libération de PA.

Il est important de savoir que la durée d'action d'un principe actif dépend essentiellement d'un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques qui lui sont propres dont on cite : la fréquence d'administration, la demi-vie de la drogue, et le taux de rejets de la forme galénique. C'est pourquoi toutes les molécules ne sont pas destinées à être incorporées dans une forme à libération prolongée tels que :

- Les molécules caractérisées par un temps de demi-vie plasmatique supérieur à 8h n'ont également aucune raison d'être incorporée dans une forme à libération prolongée car elles sont suffisamment maintenues dans l'organisme pour fournir naturellement une action prolongée.
- Les PA faiblement solubles dans l'eau. Une faible solubilité freine le processus de dissolution, et par conséquent, l'absorption du PA.

- Les molécules présentant un premier passage hépatique saturable verront leur biodisponibilité diminuée.
- Les PA dont la stabilité est fortement dépendante du pH, des réactions enzymatiques et de la flore microbienne.
- Les PA nécessitant un dosage plus de 0.5 g sont considérés comme de mauvais candidats pour la libération prolongée.
- Les substances actives possédant une fenêtre thérapeutique étroite.

1.2.2. Conception des systèmes à libération prolongée

Un système de libération prolongée comporte un principe actif et le matériel dans lequel le principe actif est chargé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée. Avant de concevoir un système de libération prolongée, on doit choisir le chemin de libération des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et chimiques de la drogue, les doses de PA, la voie d'administration, type de système de la libération, effet thérapeutique désiré, dégagement physiologique de la drogue du système de la livraison, biodisponibilité de drogue au site d'absorption, et la pharmacodynamie des drogues [14].

Mécanismes de la libération prolongée

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération prolongée et contrôlée. 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. Elle ne doit pas être confondue avec la diffusion d'une substance mise en solution ou dispersée dans une matrice. 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. De même, la diffusion d'une substance à travers un système matriciel - hydrophile ou lipidique - sera influencée non seulement par les propriétés physico-chimiques inhérentes au PA mais également par celles caractérisant le

réseau matriciel – ex. hydrophilie, degré de polymérisation, vitesse de gélification, érosion [14].

Le système idéal voudrait que l'on obtienne une cinétique de libération d'ordre zéro (Figure 1.3). 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.

Lorsque la quantité de PA diffusant à travers la matrice ou l'enrobage est directement proportionnelle au gradient de concentration, la libération est régie par un ordre 1 (Eq. 1).

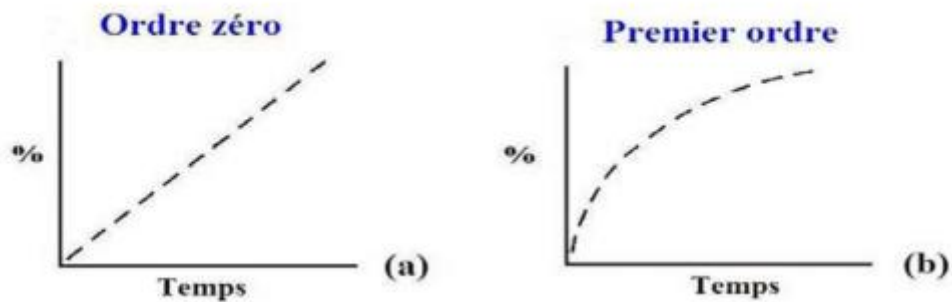


Figure 1.3 : Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée [13].

Si la diffusion devient indépendante du gradient de concentration, la cinétique peut évoluer vers un ordre 0. Dans le cas des matrices, lorsqu'apparaissent les phénomènes de relaxation liés à l'érosion et/ou au démantèlement des chaînes de polymère, la libération est régie par une loi exponentielle non Fickienne – ordre 1/2 (Eq.2). Le même phénomène se produit dans le cas des formes enrobées en cas de dissolution progressive de l'enrobage ou d'apparition éventuelle de fissures en surface.

Loi Fickienne : $dQ/dt = (D.S.C_p/L).\Delta C$ (Eq. 1).

Diffusion non Fickienne : $Q = Q = ktn$ (Eq. 2).

- dQ/dt = quantité de PA diffusée au temps t (g/s)

- S = Surface de diffusion (m^2)

- C_p = Coefficient de partage du PA entre le réseau polymérique et la phase aqueuse

- L = Distance (épaisseur) de diffusion (m)
- D = coefficient de diffusion (m²/s)
- k = constante de dissolution
- ΔC = gradient de concentration (g/l)
- n = facteur exponentiel de diffusion

La vitesse et l'importance de la diffusion sont déterminées par le coefficient de partage polymère-milieu externe (état d'équilibre) et le coefficient de diffusion (cinétique de pénétration) du PA dans le polymère. Dans un réseau polymérique, la taille moléculaire a une influence beaucoup plus marquée sur la diffusivité de la particule et son effet varie en fonction du type de polymère [14].

1.3. Généralités sur la metformine

Découverte en 1922, la Metformine ou diméthylbiguanide a connu un début tumultueux jusqu'à son approbation par la Food and Drugs Administration (FDA) fin 1994 et sa consécration comme thérapeutique de première ligne suite aux résultats de l'UKPDS 'United Kingdom Prospective Diabetes Study [15]. La metformine est un médicament anti-hyperglycémiant préconisé au début du traitement du diabète de type 2, elle permet de diminuer le taux de glucose sanguin [16]. Elle est la molécule qui fait partie des biguanides, provenant du Lilas français (*Galega Officinalis*) une plante utilisée en médecine depuis des siècles dont le principe actif (PA) est la Galéguine ou Isomylinebiguanidine [17]. Cette molécule se distingue par un caractère basique, le pKa de la metformine mesurée est de 12.4 [18].

Le chlorhydrate de metformine est considéré actuellement comme un antidiabétique de premier choix par rapport à son efficacité/sécurité et son faible coût. Cette vieille molécule a déjà démontré sa capacité et sa position privilégiée dans la prise en charge pharmacologique des patients DT2 [19].

1.3.1. Pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine

De son administration jusqu'à son élimination le chlorhydrate de metformine franchit dans l'organisme différentes étapes qui conditionnent ses actions. Le PA se libère de sa forme solide pour se retrouver dans les liquides physiologiques donc il pourra être absorbé et traversé les membranes biologiques pour atteindre le sang.

a. Absorption : Après administration orale, le chlorhydrate de metformine présente une absorption digestive, localisé au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle, elle est saturable et incomplète, le taux maximal est atteint en 2 h 30 min [20, 21].

Les besoins quotidiens des diabétiques en chlorhydrate de metformine sont de 1,5 à 3 g/jour, sa biodisponibilité est moyenne avec d'importante variation interindividuelles (50 à 60%) [20, 21, 22].

b. Distribution : Le chlorhydrate de metformine se diffuse rapidement dans les tissus. Des mesures de concentrations tissulaires effectuées chez plusieurs espèces animales ont montré que sa liaison aux protéines plasmatiques est négligeable et que seuls l'intestin, le foie et le rein l'accumulent pendant quelques heures. Sa diffusion présente une cinétique non linéaire et relativement lente, elle peut s'étaler sur une période de 6 heures, un phénomène rarement expliquer mais sans doute attribuer à ces propriétés physicochimiques [22, 23].

c. Métabolisme : Le chlorhydrate de metformine est très faiblement métabolisé, il est excrété dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme [21, 23].

d. Elimination : La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi- vie apparente d'élimination terminal est d'environ 6,5 h [20, 23].

Chez les patients ayant une fonction rénale diminuée (basée sur la clairance de la créatinine mesurée), la demi-vie plasmatique de la metformine est prolongée et la clairance rénale diminue proportionnellement à la diminution de la clairance de la créatinine, des essais Cliniques ont montré qu'une fraction non absorbée de metformine de 20 à 30% est retrouvé dans les fesses [21, 22, 23].

1.3.2. Mécanisme d'action de la metformine

Le mécanisme d'action moléculaire de la metformine n'est pas complètement élucidé. Sa cible principale reste le foie ; en effet, la metformine rétablit l'homéostasie glucidique chez le patient diabétique principalement en diminuant la production du glucose par le foie par inhibition de la gluconéogenèse. Son mécanisme d'action a été décrit jusqu'à récemment, comme basé sur l'activation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase). En effet, l'activation de l'AMPK par la metformine est secondaire à son action sur la mitochondrie.

Plus précisément, après absorption hépatique de la metformine par le biais du transporteur de cation organique (OCT1), il a été montré que c'est la mitochondrie qui constitue la cible primaire de ce biguanide, bien que le site de liaison ne soit pas connu. Il s'ensuit une inhibition modérée mais spécifique du complexe I avec diminution de l'adénosine triphosphate (ATP) cellulaire et augmentation concomitante de l'AMP. La gluconéogenèse étant un processus coûteux en énergie, le flux gluconéogénique est restreint. D'autre part, l'accumulation de l'AMP entraîne une régulation allostérique de la fructose-1,6-biphosphatase, enzyme clé de la gluconéogenèse, ainsi qu'une réduction de l'activité de l'adénylate-cyclase stimulée par le glucagon (hormone hyperglycémiant impliquée dans l'homéostasie), d'où une inhibition de la production de glucose par le foie [24, 25].

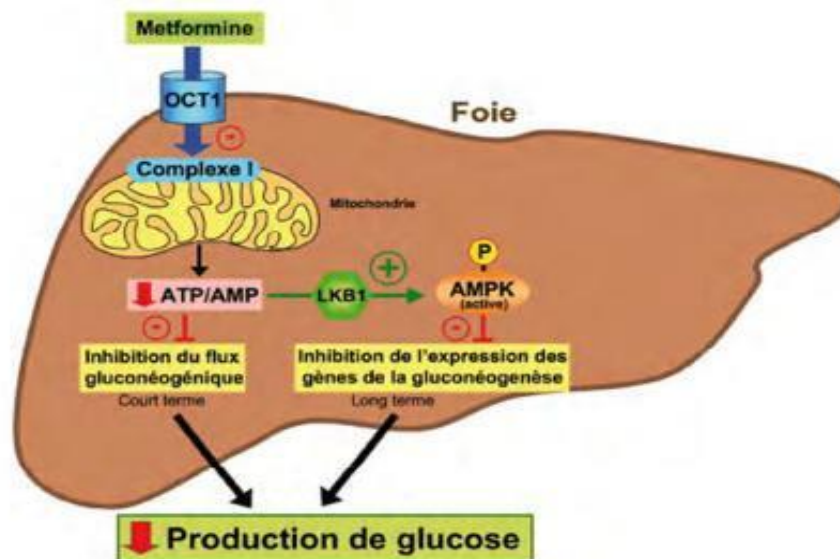


Figure I.4 : Mécanisme d'action hépatique de la metformine [25].

1.4. Travaux antérieurs réalisés sur le développement de formes pharmaceutiques à libération prolongée :

Plusieurs études ont été réalisées concernant les formes à libération prolongée parmi lesquels, il convient de citer les travaux de :

- ZERMANE (Faiza) [26]. Son étude, réalisée en 2002, avait pour objectif d'optimiser la formulation d'un médicament générique, le Théostat® LP 200 mg, ayant comme support une matrice hydrophile à base d'un polymère cellulosique, l'HPMC.
- F. G. Freitag, S. D. Collins, H. A. Carlson, J. Goldstein [27]. Son travail réalisé en 2002, a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du divalproex sodique à libération prolongée par rapport au placebo dans le traitement prophylactique en monothérapie de la migraine.
- LAMALMI. (F.), DRAOUI (M.), BENRAMDANE1 (L.), CHERRAH (Y.) [28]. Travail réalisé en 2004. Le but de leur travail est l'étude du comportement d'un nouveau polymère inorganique utilisé comme excipient de type matriciel érodable, pour obtenir des systèmes à libération prolongée. Les auteurs ont choisi pour cette étude le polymère du système (Na₂O-CaO-P₂O₅) élaboré par voie Sol-Gel. Les phosphates sont introduits sous forme de sel de GRAHAM (NaPO₃), sel déjà bien connu industriellement pour d'autres applications en chimie de complexation avec de nombreux cations.
- Boudendouna, Abdel Hakim [14]. Son étude réalisée en 2010 a pour but de développer une méthodologie de formulation de comprimés à libération prolongée de type « matrices hydrophiles »
- KHABER AZI (Mouna) [13]. Le but de son travail, 2011, a été de concevoir des formulations à libération prolongée d'un puissant analgésique centrale, Chlorhydrate de Tramadol. Pour cela, deux polymères hydrophiles ont été utilisés pour le développement de comprimés de Tramadol LP à 100mg, l'Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) et Galactomannane. Les propriétés de gonflement et gélification de ces excipients permettent de prolonger la libération du Tramadol à travers la couche gélifiée formée après hydratation. L'épaisseur de cette couche est proportionnelle à la viscosité du gel qui est relative à la teneur en agent prolongateur de libération).
- M. MEZGHICHE Nadjim [29]. Travail réalisé en 2014. Ce travail s'inscrit dans le cadre de la modélisation de la cinétique de libération d'un principe actif

(l'ibuprofène) à travers une matrice polymérique (le poly acide lactique). On a utilisé un modèle de cinétique du 1er ordre pour déterminer l'ordre de la cinétique de libération de l'ibuprofène à travers la matrice du PLA. Puis on a exploité un modèle mathématique « modèle de Korsmeyer-Peppas », ensuite on a pu évaluer ce coefficient pour des formulations théoriques (exemple : F20) ainsi que de prédire le profil de libération de cette formulation

- Berangère (Dekyndt) [30]. Ce travail réalisé en 2016 vise, à travers deux approches différentes, à traiter la libération modifiée des principes actifs, leur intérêt en pratique clinique et leur faisabilité en production industrielle.
- Cécilia PRINCIPE [31] Cette thèse, 2017, vise à étudier la faisabilité, à la fois réglementaire, physiologique et technique, du développement de mini-comprimés matriciels à libération prolongée administrés par voie orale en pédiatrie.

CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES

Dans ce chapitre « matériels et méthodes », nous allons présenter le matériel et les méthodes utilisés pour réaliser les différents essais de la présente étude.

2.1. Caractérisation des matières premières

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

2.1.1. Présentation du principe actif « le chlorhydrate de metformine »

Le chlorhydrate de metformine est le sel de metformine de la famille des biguanides. Il est l'antidiabétique oral le plus prescrit dans le monde. Ce PA a in effet bénéfique sur le contrôle du diabète, il reste l'antidiabétique oral de première intention chez la majorité des diabétiques de type 2 [EMA].



Figure 2.1 : Aspect physique du chlorhydrate de metformine.

Le chlorhydrate de metformine utilisé dans cette étude a été fourni par le laboratoire SAIDAL, Algérie. Le tableau 2.1 résume les caractéristiques physicochimiques du chlorhydrate de metformine.

Tableau 2.1 : Caractéristiques physicochimiques du chlorhydrate de metformine []

Formule chimique	$C_4H_{12}ClN_5$
Nom chimique	Chlorhydrate de N, N-diméthyle-biguanide
Poids moléculaire	165.63 g/mol
Formule structurale	$\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NH} \\ \quad \\ (\text{CH}_3)_2\text{-N-C-NH-C-NH}_2\text{-HCl} \end{array}$
Description	Cristaux blancs ou sensiblement blancs
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
Point de fusion	222-226°C

2.1.2. Présentation des excipients

Les excipients qu'on choisit sont les plus usuellement utilisés en industrie pharmaceutique et entrant dans les formulations de différentes formes galéniques. Ces excipients sont l'Hydroxypropylmethylcellulose 4000 (HPMC4), la povidone K-30 et le stéarate de magnésium.

A. L'Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

Les HPMC sont des polymère disponibles, parfaitement connus et habituellement utilisés dans le domaine pharmaceutique. Nous précisons que tels polymère dont notamment commercialisés sous la marque methocel™. Il est le plus souvent utilisé en raison de son important potentiel de gélification et de ses bonnes propriétés rhéologiques qui lui confèrent de meilleures caractéristiques de granulation et de compression. L'HPMC, est un éther

cellulosique non toxique. Le grade a haute viscosité HPMC 4000 a été choisi à cause de ses propriétés qui permet de retarder la libération du principe actif [31].



Figure 2.2 : Aspect physique de l'HPMC.

L'hydropropylmethylcellulose utilisé dans cette étude a été fourni par le laboratoire SAIDAL, Algérie. Ses caractéristiques physicochimiques sont résumées dans le tableau 2.2 ci-dessous.

Tableau 2.2 : Caractéristique physicochimique de l'HPMC [31].

Solubilité	L'HPMC est soluble dans l'eau froide en donnant une solution limpide ou une solution colloïdale visqueuse, il est aussi soluble dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane.
Viscosité	Il n'existe pas plus de 1.5% d'HPMC qui a une viscosité supérieure à 50 m.pa.s, et pas plus de 3% d'HPMC qui a une viscosité égale à 50 m.pa.s.
Perte à la dessiccation	La perte à la dessiccation de l'HPMC à T = 105° pendant 2h, n'est pas supérieure à 50mg/g.
pH	Le pH de l'HPMC est compris entre [5,0 et 8,0], pour 2% m/m de solution aqueuse.

B. La povidone K-30

La povidone est le poly [1-(2-oxo-1-pyrrolidiny1) éthylène] et consiste en polymères linéaires de la 1-vinylpyrrolidin-2-one. La povidone contient au minimum 11,5 % et maximum 12.8 % d'azote, calculé par rapport à la substance anhydre. Les différents types de povidone se caractérisent par leur viscosité en solution, exprimée par la constante K [31].

La povidone est une poudre trouvée sous différentes formes d'une couleur blanche, ou blanc-jaune, inodore, et hygroscopique. La forme de poudre dépend de la valeur de grade K. La povidone avec un grade égale au grade K-30 ou inférieure sont fabriqués par un LAF et résulte à une forme de sphère, alors que la povidone d'un grade K-90 ou supérieure sont fabriqués par un séchage au tombé et donne une forme de paillettes [31].



Figure 2.3 : Aspect physique de la povidone K-30.

La povidone utilisée dans cette étude a été fournie par GROUPE SANTE LABORATOIRE, Algérie. Ses caractéristiques physicochimiques sont résumées dans le tableau 2.3 ci-dessous

Tableau 2.3 : caractéristique physicochimique de Povidone K-30 [31].

Solubilité	Elle est facilement soluble dans l'eau, les acides, chloroforme, éthanol (95%), and méthanol. La povidone est insoluble dans l'éther hydrocarbonés et les huiles minéraux.
Viscosité	La viscosité d'une solution aqueuse de povidone dépend de la concentration et de la masse moléculaire de polymère utilisé
pH	Le pH de la povidone est compris entre [3,0 et 7,0] pour une solution aqueuse de 5% m/v, et entre [4,0 et 7,0] pour une solution aqueuse de 5% m/v pour la povidone de grade K-90

C. Le stéarate de magnésium

Le stéarate de magnésium est le sel de magnésium de l'acide stéarique, qui est chimiquement plus connu que l'acide octa-décanoïque. Il est souvent utilisé comme diluant dans l'industrie des comprimés, capsules, et poudre. Il est aussi très utile pour ses propriétés lubrifiantes empêchant les ingrédients de coller aux équipements industriels pendant les procédés de fabrication des formes sèche. Sa structure chimique est illustrée par la figure 2.4 [31].

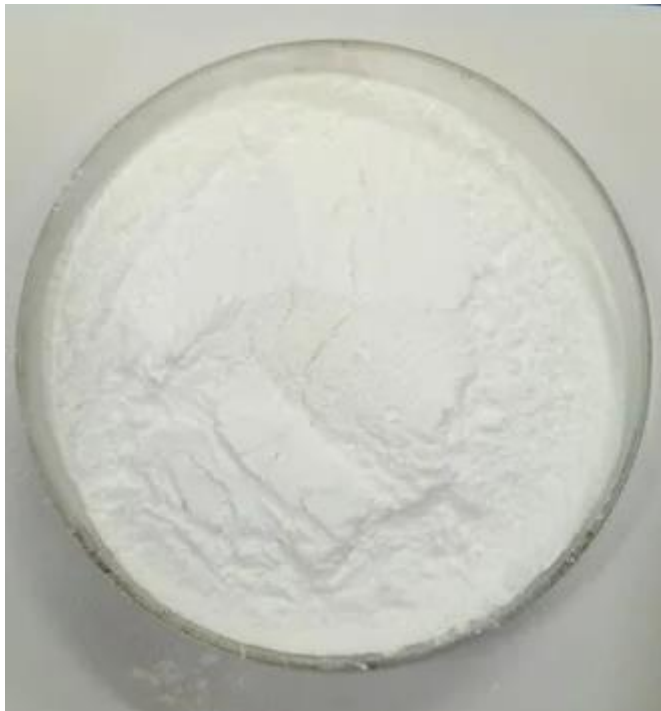


Figure 2.4 : Aspect physique du stéarate de magnésium.

Le stéarate de magnésium utilisé dans cette étude a été fourni par GROUPE SANTE LABORATOIRE, Algérie. Le tableau 2.4 résume les caractéristiques physicochimiques du stéarate de magnésium.

Tableau 2.4 : caractéristiques du stéarate de magnésium [31].

Formule chimique	$C_{18}H_{35}O_2$
Température de fusion	117–150 C° (échantillon commercial) 126–130 C° (échantillon pure)
pH	Alcalin (pH>7)
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'éthanol, l'éthanol (95%), l'éther et l'eau. Légèrement soluble dans le benzène chaud et l'éthanol (95%) chaud.

Nous avons résumé les pourcentages utilisés et les rôles des différents excipients (HPMC, Povidone et le stéarate de magnésium) dans le tableau 2.1 suivant :

Tableau 2.5 : Domaine expérimental et rôle des différents excipients.

Excipient	Rôle	Concentration	Observations
HPMC	Agent matriciel dans la granulation humide pour les formes à libération prolongée.	[10–80%] selon le handbook of pharmaceutical excipients.	Le pourcentage qu'on a choisi est compris entre [35 et 45 %] selon les articles et les brevets d'inventions publié
Povidone K-30	Agent liant	[0,5–5%] selon le handbook of pharmaceutical excipients.	Dans notre étude nous avons minimisé l'intervalle à [2-5] % suivant des articles et des brevets d'inventions.
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	[0,25–5%] selon le handbook of pharmaceutical excipients.	L'intervalle qu'on a pris est compris entre [2 et 5 %] d'après les articles publiés et les brevets d'inventions.

2.2. Les méthodes utilisées

Formuler un produit pharmaceutique, c'est associer un certain nombre de composants (un ou plusieurs principes actifs et des excipients), dans l'objectif d'avoir une forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration choisie pour traiter les patients. Il s'agit de la réalisation d'une succession de choix selon un raisonnement scientifique pour aboutir d'une part à une composition qualitative et quantitative optimale et d'autre part à la mise en œuvre d'une technique de fabrication. Il existe deux façons d'effectuer une formulation : l'approche par la méthode classique et l'approche par les plans d'expériences [32].

A. Approche par les méthodes classiques :

Il s'agit de déterminer une formule acceptable en procédant par tâtonnement. On ajuste, par des cycles (formulation, fabrication, testes, analyses et modifications), le profil de la forme réalisée pour répondre aux objectifs fixés, en accord avec les contraintes imposées. Souvent on aboutit à une formulation acceptable, mais dont on ignore la plupart du temps certains paramètres comme l'effet quantitatif des différents excipients de la formulation sur les résultats [32].

B. Approche par plans d'expériences :

C'est une façon rationnelle de choisir les expériences à réaliser afin de mieux appréhender voire d'optimiser un procédé ou une formulation pharmaceutique avec le minimum d'essais. A ce niveau, les choix résultent de la connaissance d'un domaine expérimental dans lequel les paramètres d'entrée sont représentés par les formules (dans lesquelles les proportions sont définies par les conditions expérimentales) et les paramètres de sortie (ou réponse) correspondent aux caractéristiques déterminées par les différents essais. En réalité, l'approche par les plans d'expérience constitue en elle-même une forme d'optimisation des formulations pharmaceutiques [32].

Les avantages de cette méthode sont notamment une diminution du nombre d'essais, un nombre plus important de facteurs étudiés, une détection des interactions entre facteurs, une détection des optimums ainsi qu'une optimisation et une modélisation des résultats. Afin de réaliser la partie pratique de notre travail, nous avons opté pour la méthodologie des plans d'expériences.

C. Construction de la matrice d'expériences

On a construit la matrice d'expérience à l'aide de logiciel statistique MODDE 6.0. En introduisant les différents facteurs et leur intervalle de variation, à savoir : la Metformine, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) [40.4 - 44.4%], la povidone K-30 [2 - 5%], le stéarate de magnésium [1 - 3%].

Compte tenu de l'objectif visé per cette étude, les réponses sont : la friabilité (%), l'écoulement (s), le tassement, l'indice de Carr et l'humidité résiduelle. La stratégie de planification expérimentale la plus adéquate est l'étude de surface des réponses, la matrice d'expérience répondant à cette stratégie est de type D-Optimal.

Le tableau 2.2 Présente la matrice d'expérience obtenue.

Tableau 2.6 : Matrice d'expériences en variables centrées et réduites

N°	PA	Stéarate de magnésium	Povidone K-30	HPMC
1	0.526	0.01	0.02	0.444
2	0.526	0.03	0.02	0.424
3	0.526	0.01	0.05	0.414
4	0.526	0.03	0.05	0.394
5	0.526	0.01	0.035	0.429
6	0.526	0.03	0.035	0.409
7	0.526	0.02	0.02	0.434
8	0.526	0.02	0.05	0.404
9	0.526	0.02	0.035	0.419
10	0.526	0.02	0.035	0.419
11	0.526	0.02	0.035	0.419

2.2.1. Les étapes de formulation

La granulation humide est le mode de granulation le plus adapté à la fabrication des formes sèche à base de metformine. Pour ce faire nous avons suivi les étapes illustrées dans le schéma suivant :

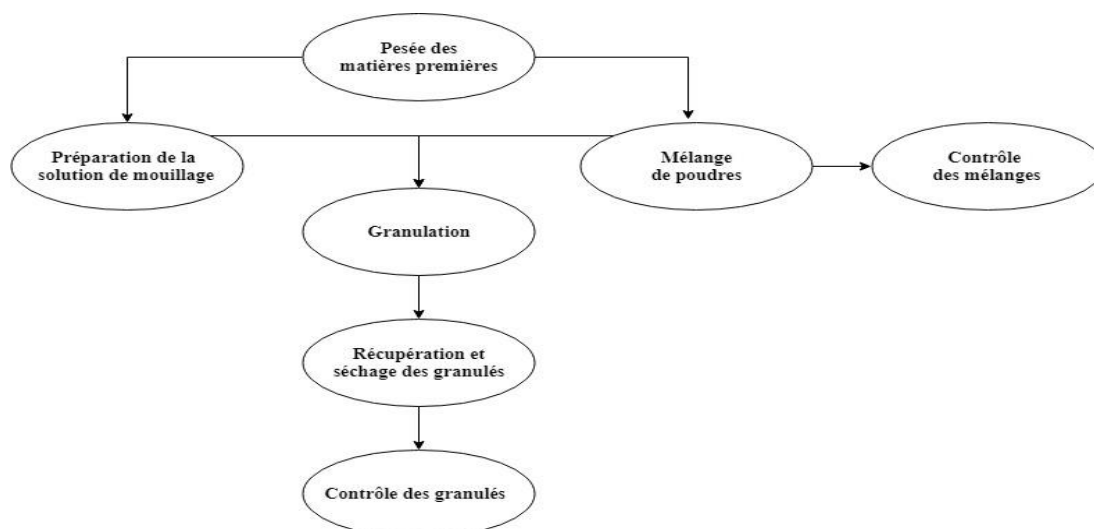


Figure 2.4. Schéma des étapes de fabrication.

a. La pesée des matières premières

La pesée doit se faire individuellement, en évitant toute contamination avant de mélanger les matières premières.

Avant de procéder à la pesée des matières premières, nous avons vérifié la propreté du local ainsi que la propreté et l'état du matériel, ensuite nous avons pesé les excipients et le principe actif à l'aide d'une balance de précision, puis nous avons attaché les étiquettes sur chaque sac pesé. Le tableau ci-dessous illustre les quantités pesées des matières premières.

Tableau 2.7 : Pesée des matières premières

N° D'essais (Pesée en gramme)	Matière Première			
	HPMC 4000	Povidone K-30	Stéarate de magnésium	Principe actif (Metformine)
Essai n° 01	43.10	3.63	3.10	54.50
Essai n° 02	43.90	2.10	3.10	54.50
Essai n° 03	46.00	2.10	1.05	54.50
Essai n° 04	43.40	3.53	2.10	54.50
Essai n° 05	44.00	2.10	2.10	54.50
Essai n° 06	42.85	5.20	1.05	54.50
Essai n° 07	40.80	5.20	3.10	54.50
Essai n° 08	41.80	5.20	2.10	54.50
Essai n° 09	44.40	3.63	1.05	54.50

b. Le mélange des poudres

Le mélange des poudres est très important dans la production pharmaceutique. Pour chaque essai, nous avons mélangé les quantités du principe actif (Metformine), la Stéarate de magnésium et l'HPMC 4000, tamisées précédemment (pour assurer l'uniformité de taille), pendant cinq (05) minutes dans un mélangeur.

c. La préparation de la solution de mouillage

Dans un bécher en verre, nous avons introduit par petite quantité la Povidone K-30 dans 50ml d'eau purifiée à température ambiante sous agitation continue à l'aide d'un agitateur pendant 10 minutes jusqu'à dissolution totale.

d. Le mouillage et granulation

Nous avons procédé au mouillage, en introduisant progressivement et par pulvérisation de la solution de mouillage préparée sur notre mélange de poudre préalablement établi et sous agitation pendant quinze (15) minutes.

e. Le séchage

Après la récupération des granulés, on les étale sur des plateaux sans trop les charger, ensuite on les laisse sécher dans l'étuve à une température de 40C° en remuant les granulés toutes les cinq (05) minutes.

f. Le calibrage

Nous avons transféré les granulés séchés sur le calibre muni d'une grille d'ouverture de maille de 800µm pendant 45 minutes. Avant de faire le calibrage on a fait une analyse granulométrique par tamisage.

g. La mise en gélule

Après le calibrage des grains, nous avons procédé à la mise en gélule de ces derniers. Ces gélules ou capsules sont des excipients qui vont aider le patient à administrer les granulés sans perte ou contamination [37].

Ces capsules sont généralement à base de gélatine. Elles peuvent être colorées. Les deux parties peuvent être de même teinte ou de couleur différentes. La taille des gélules varie du numéro 000 (la plus grande) au numéro 5 (la plus petite) [37].

Les valeurs des volumes de remplissage des gélules vides couramment utilisées ainsi que leurs tailles sont exprimées dans le tableau suivant :

Tableau 2.8 : Tableau de contenance et de taille de gélules.

Numéro de gélule	000	00	0	1	2	3	4	5
Volume de remplissage en ml	1.5	0.9	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2	0.15
Taille en mm	26	23	22	19	18	16	14	11

Ces valeurs sont exprimées en (ml) car le remplissage est toujours effectué volumétriquement, bien que les formules décrivant des gélules indiquent des compositions exprimées en grammes.

Les gélules qu'on a utilisées sont de numéro 00 d'une couleur rouge, et d'une capacité de 0.9 ml, assurant le dosage souhaité.



Figure 2.5 : Capsules de taille 00 utilisées.

2.2.2. Contrôle au cours de fabrication

a. Ecoulement

Ce test consiste à mesurer à l'aide d'un chronomètre le temps que mettent 100g de poudre à s'écouler totalement à travers un entonnoir de taille définie dans la pharmacopée européenne. Ce test est effectué trois fois et la moyenne des trois des temps d'écoulement détermine la facilité qu'aura cette poudre à s'écouler dans une trémie d'alimentation. Si ce temps est inférieur à dix (10) secondes, il est considéré comme satisfaisant [37].

b. Tassement

Le tassement des poudres traduit la capacité des particules à se réarranger spontanément (sous l'effet de la gravité) puis sous l'effet de sollicitations mécanique (sous l'effet de chute successive). Pour cela, le test décrit dans la pharmacopée européenne consiste à étudier le comportement des poudres, placées dans une éprouvette, et soumises à des « chutes » successives et normalisées. Il permet de prévoir au cours de temps, le comportement du mélange final stocké en récipient par exemple [37].

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 (par exemple poudre, granulés). L'essai est réalisé selon la pharmacopée européenne.

Dans une éprouvette sèche de 250ml gradué à 2ml, nous avons introduit sans tasser 100g de produit (poudre, grain), et nous avons lu le volume apparent (V0) [mais nous devons prendre une moyenne, car le niveau de produit dans l'éprouvette n'est pas uniforme], puis nous avons fait subir à l'éprouvette 10 et 490 coups, et nous avons noté les volumes apparents correspondants (moyens) V10 moy, B500 moy.

L'aptitude au tassement se calcule comme suit :

$$V = V_{10} - V_{500} \dots 2.1.$$

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

$$IC = [(V_{10} - V_{500}) / V_{10}] \times 100 \dots 2.2.$$

C'est-à-dire :

$$IC = (Aptitude \text{ au tassement} / V_{10}) \times 100 \dots 2.3.$$

c. Analyse granulométrique

L'analyse granulométrique permet de déterminer et d'observer les différents diamètres de grains qui constituent un granulat. Pour cela l'analyse consiste à séparer et classer à l'aide des tamis ces grains selon leur diamètre. Les grains ainsi isolés peuvent être pesés pour

déterminer la proportion de chacun dans le granulat. L'analyse granulométrique concerne les granulats d'un diamètre supérieur à 100 μm .

Le refus désigne la partie des grains retenue dans un tamis. Le refus cumulé représente tous les grains bloqués jusqu'au tamis considéré. Le tamisât ou passant désigne la partie qui traverse le tamis.

Les masses cumulées des différents refus sont exprimées en pourcentage par rapport à la masse initiale de l'échantillon de granulat. Les pourcentages ainsi obtenus sont exploités soit numériquement soit graphiquement. Cela permet d'observer la proportion de refus cumulé ou de tamisât jusqu'à un diamètre de grain par rapport au granulat [37].

Nous avons passé une quantité de 100 grammes de granulés à travers une série de tamis d'ouverture de maille compris entre 100 et 1600 μm . Ensuite, nous avons mis en marche le dispositif pendant 10 minutes.



Figure 2.6 : Granulés obtenues après calibrage.

d. Humidité résiduelle

L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de propriétés et la conservation du principe actif. Les classiques de dosage de l'eau sont utilisables mais pour une détermination rapide, il existe des balances à humidité conçues de telle sorte que le séchage se fasse sur le plateau par infrarouge par exemple [37].

2.2.3. Contrôle pharmaco-technique en fin de production

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

a. Contrôle macroscopique

Les pharmacopées n'exigent pas le contrôle macroscopique, mais l'observation à l'œil nu des grains permet de révéler des défauts de leurs aspects (forme, couleur, texture) qui peuvent être des indicateurs d'un défaut de production ou de conservation. Cette observation se fait en vérifiant la conformité des observations faites sur le produit, par rapport aux spécifications fixées par le laboratoire dans le dossier d'AMM [37].

b. Test de friabilité

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon d'une quantité des grains exactement pesés avant et après le test selon la monographie de la pharmacopée européenne. La perte en masse doit être inférieure à 1%.

Le test de friabilité permet d'assurer que les grains présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécanique, frottement, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation [37].

Comme nos grains n'ont pas une masse unitaire, nous avons prélevé une quantité de grains de cinq (05) grammes. Ensuite on les a placés dans le tambour et nous avons procédé à 100 rotations.

Dès les 100 rotations sont terminées, nous avons récupéré les grains. On ne remarque qu'aucun des grains n'est fêlé ou cassé, par la suite, nous les avons pesés. La perte de masse maximale considérée comme acceptable, pour la plupart des produits, est de 1% de la masse des grains soumis à l'essai.

La friabilité est calculée par l'équation 2.4 suivante :

$$F(\%) = \frac{(masse\ d'\acute{e}chantillon\ avant\ essai) - (masse\ d'\acute{e}chantillon\ apr\grave{e}s\ essai)}{masse\ d'\acute{e}chantillon\ avant\ essai} \times 100 \dots 2.4$$

c. Test de dissolution

Le teste de dissolution s'applique aux formes sèche à libération modifiée. Il permet d'évaluer la quantité de principe actif solubilisé dans un milieu gastro-intestinal artificiel en fonction du temps [14].

- L'appareil utilisé pour la réalisation de ce test est constitué de :

- Un récipient cylindrique à fond hémisphérique, d'une capacité de 1 litre.

- Un agitateur constitué par une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée une palette ou un panier. La partie supérieure est uniforme, sans oscillation importante.

- Un bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 + 0.5 \text{ C}^\circ$ pendant l'essai.

L'appareil à palette est utilisé pour les formes comprimé, cependant celui à panier est utilisé pour les gélules.

Les conditions opératoires du teste de dissolution sont présenté dans le tableau 2.4 suivant :

Tableau 2.9 : Condition opératoire de test de dissolution.

Nom de l'appareil	ERWEKA
Milieu de dissolution	KH_2PO_4
pH	4.5
Vitesse de rotation	100 tours / minutes
Température du milieu	37 C°
Volume de dissolution	950 ml

Le test de dissolution consiste à placer les gélules sans les vases (dans le cas des gélules, on les a mis dans les paniers, puis dans les vases) d'un tel appareil dans un milieu simulé au milieu intestinal avec un volume donné (950ml), nous avons réglé la température à 37C° .

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

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Résultats expérimentaux et discussion

Dans cette partie de notre travail, nous présentons les résultats obtenus ainsi que leur interprétation.

A. Analyse granulométrique

Pour examiner la variation de la taille des granules obtenus, nous avons réalisé des tests d'analyse granulométrique. Les résultats illustrés dans les figures (figure 3.1 à figure 3.11) représentent les histogrammes qui expriment la distribution granulométrique en fonction du diamètre moyen. Ces résultats sont aussi illustrés sous forme de tableau dans la partie appendice C.

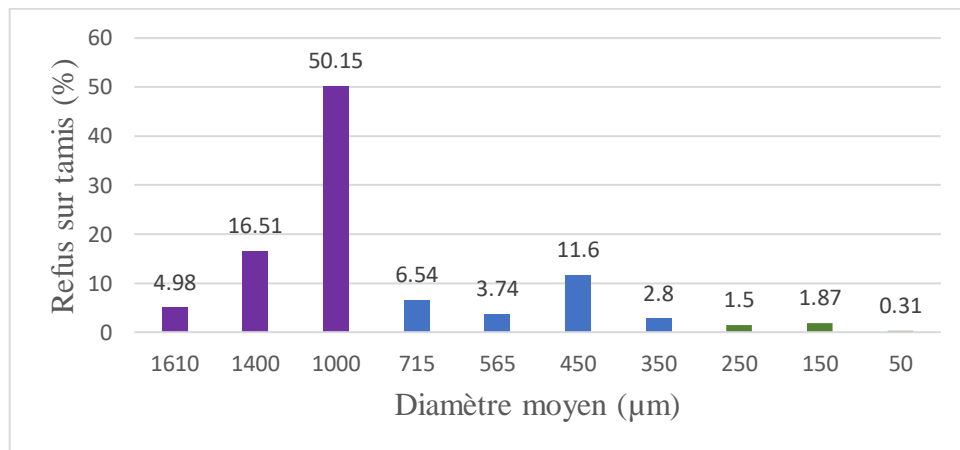


Figure 3.1 : Analyse granulométrique de l'essai 1.

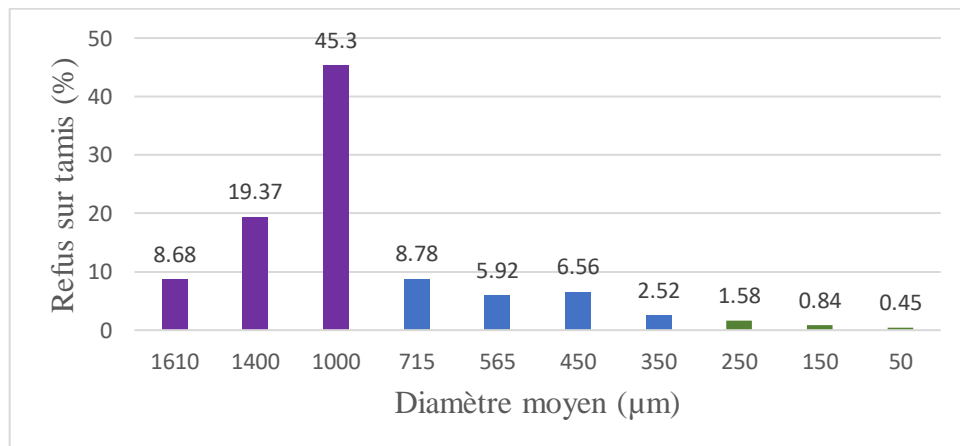


Figure 3.2 : Analyse granulométrique de l'essai 2.

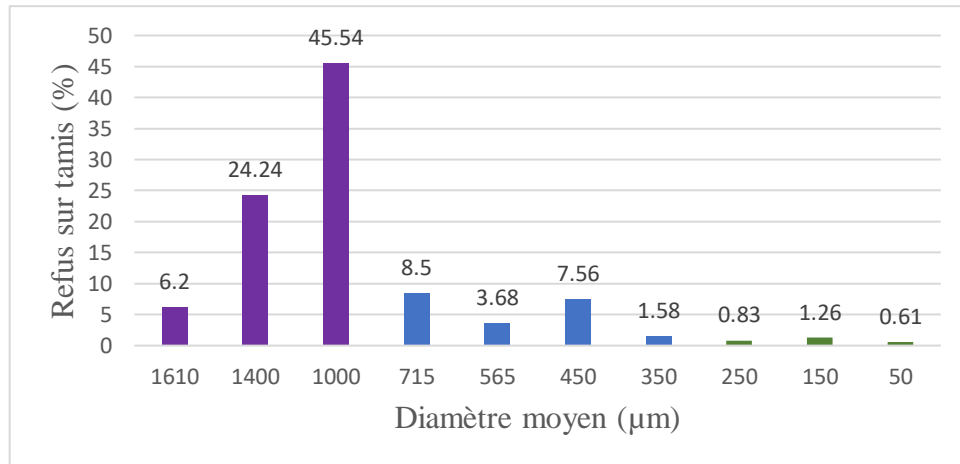


Figure 3.3 : Analyse granulométrique de l'essai 3.

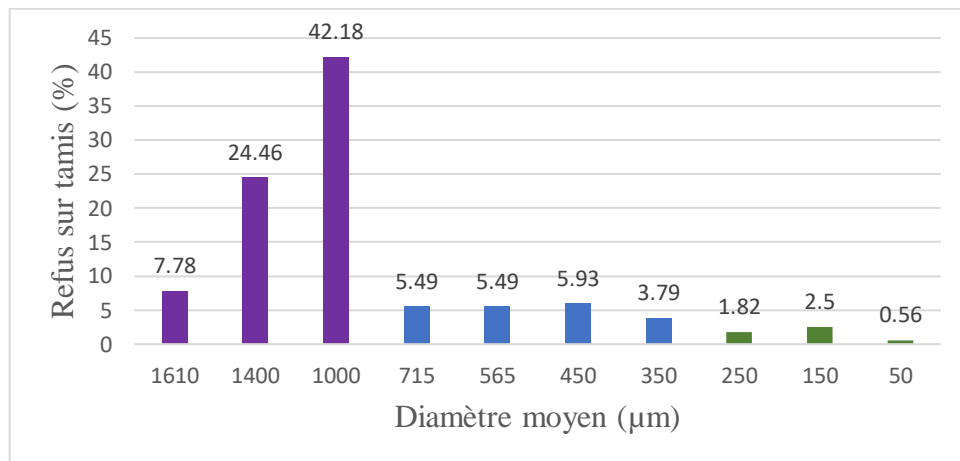


Figure 3.4 : Analyse granulométrique de l'essai 4.

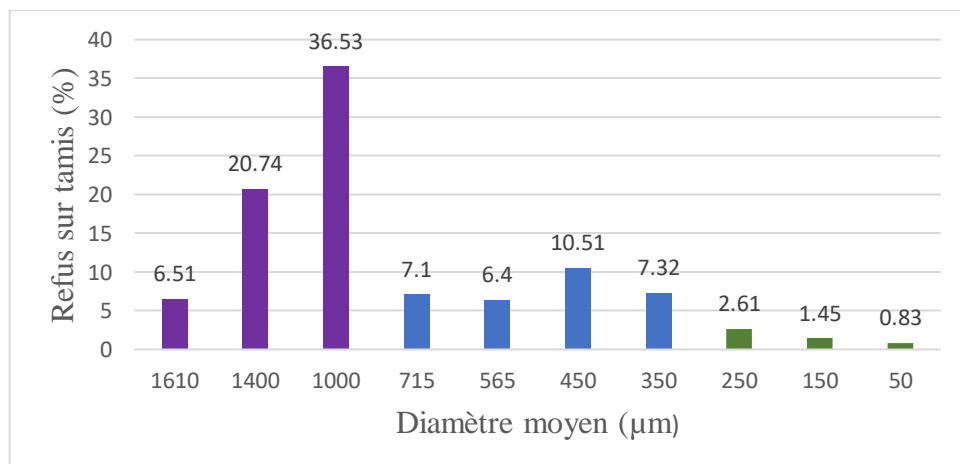


Figure 3.5 : Analyse granulométrique de l'essai 5.

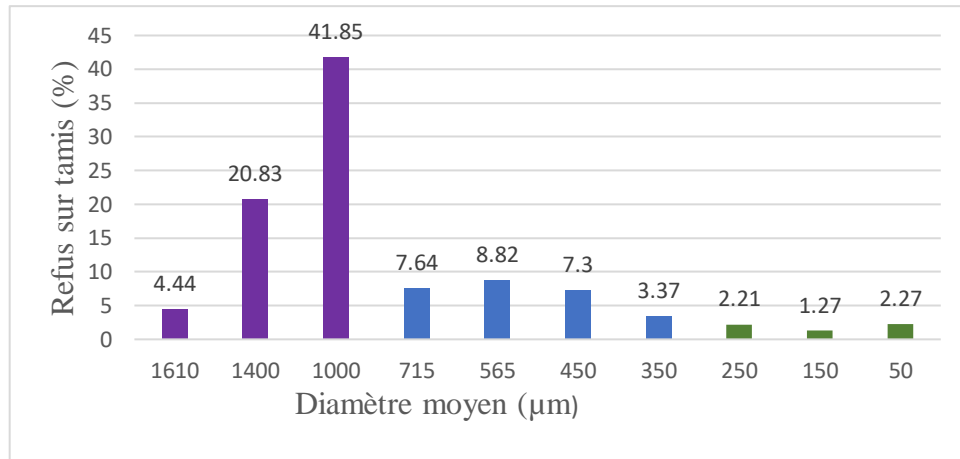


Figure 3.6 : Analyse granulométrique de l'essai 6.

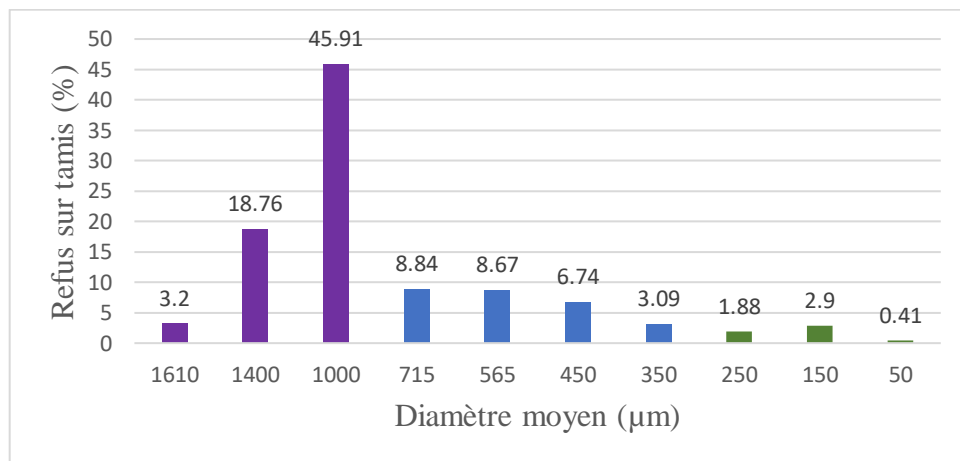


Figure 3.7 : Analyse granulométrique de l'essai 7.

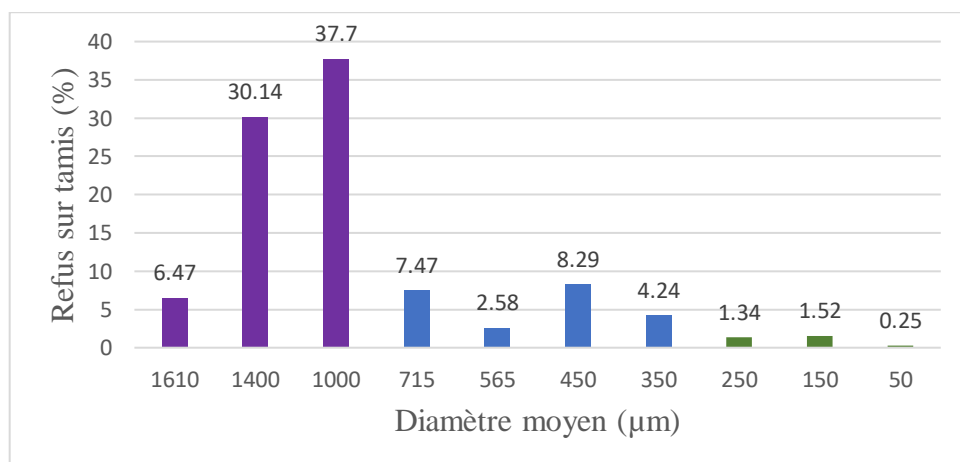


Figure 3.8 : Analyse granulométrique de l'essai 8.

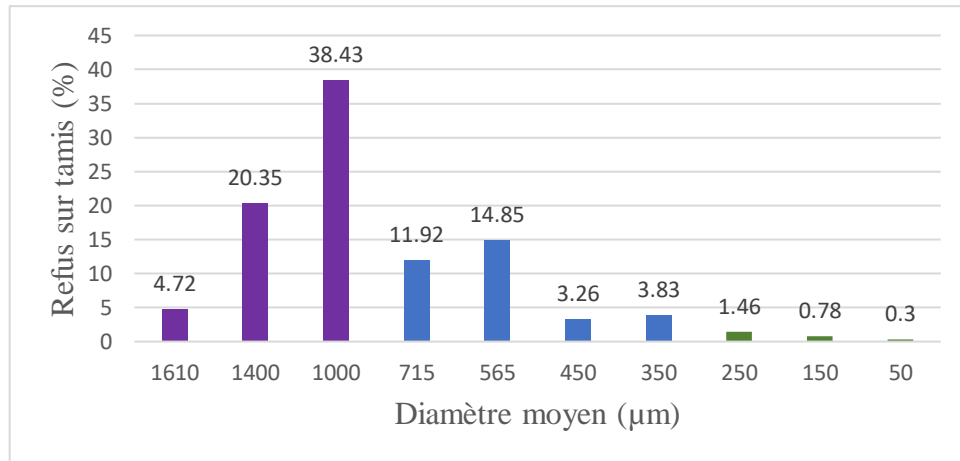


Figure 3.9 : Analyse granulométrique de l'essai 9.

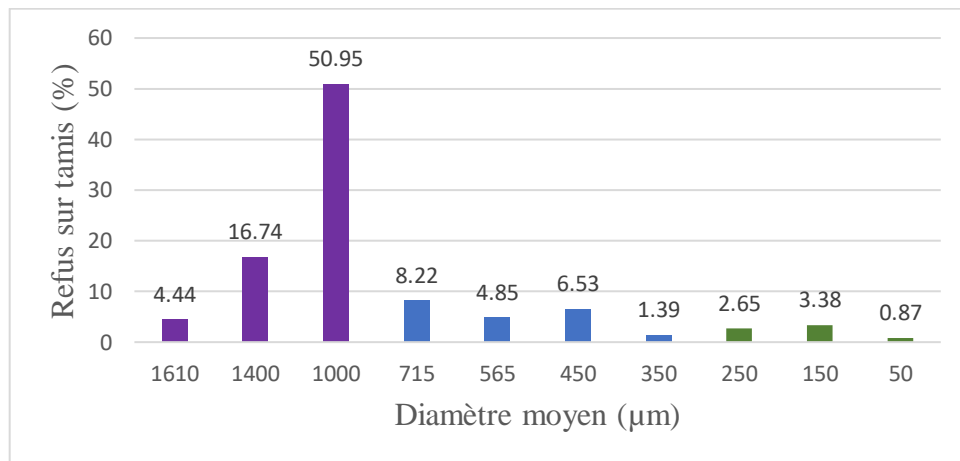


Figure 3.10 : Analyse granulométrique de l'essai 10.

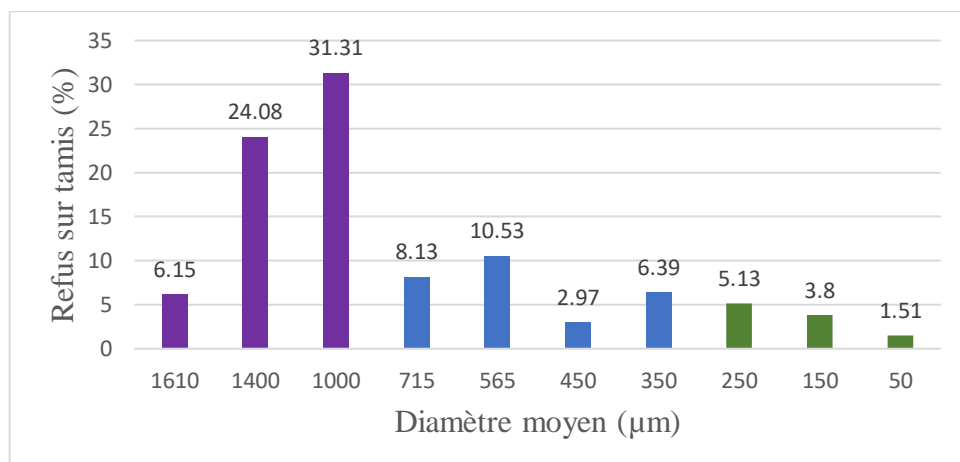


Figure 3.11 : Analyse granulométrique de l'essai 11.

Les valeurs de la médiane D_{50} , D_{moy} , D_{modal} des différents essais sont résumées dans le tableau 3.1 suivant :

Tableau 3.1 : valeurs de D_{50} D_{moy} D_{modal}

N° d'essai	D_{50} (μm)	D_{moy} (μm)	D_{modal} (μm)
1	956	815	1000
2	950	822	1000
3	970	813	1000
4	957	798	1000
5	967	780	1000
6	964	836	1000
7	967	833	1000
8	978	818	1000
9	967	815	1000
10	974	812	1000
11	967	821	1000

D'après les résultats représentés dans le tableau ci-dessus, nous remarquons que les valeurs de D_{50} , D_{moy} , D_{modal} sont très proches, ce qui permet de dire que notre distribution granulométrique est une distribution homogène monomodale.

B. Résultats pharmaco-techniques

Les résultats pharmaco-techniques des différents essais sont résumés dans le tableau 3.2 suivant :

Tableau 3.2 : Résultats pharmaco-technique

N° d'essai	HR	Ecoulement (S)	Friabilité (%)	Tassement (ml)	IC (%)
1	3.83	6	100	16	9.41
2	11	4.3	99.4	18	10.97
3	6.33	5.6	99.3	10	6.32
4	4.66	4.6	98.4	12	7.14
5	4.23	5.2	99.8	16	9.87
6	4.51	4	99.1	15	8.67
7	5.19	5.1	100	20	11.23
8	4.8	4.9	98.8	10	6.17
9	3.74	5.1	98.5	18	9.97
10	2.9	4.9	99.2	16	9.63
11	5.04	4.9	98.7	11	6.34

En observant les résultats obtenus des différents essais, qui sont résumés dans le tableau ci-dessus (Tableau 3.2), il est possible de commenter comme suite :

L'écoulement des grains issus des différents essais est bon, étant donné que toute la quantité s'écoule en moins de 10 secondes.

En ce qui concerne l'aptitude au tassement, pour tous les essais, on trouve que les valeurs obtenues ne dépassent pas 20ml, ce qui explique les résultats d'indice de carr qui sont inférieur à 18%, en comparant ces résultats aux normes on trouve qu'ils sont conformes.

Les résultats du test de friabilité effectué sur les grains issus des 11 essais montrent que ces derniers sont relativement non friables, friabilité inférieure à 1%.

C. Résultat biopharmaceutique

Les résultats biopharmaceutiques des 11 essais sont donnés sous forme de courbes exprimant la fraction cumulée en fonction du temps. Ces courbes représentées par les figures 3.12 à 3.22 et par des tableaux dans la partie appendice D montrent que tous les essais ont des allures de libération prolongée.

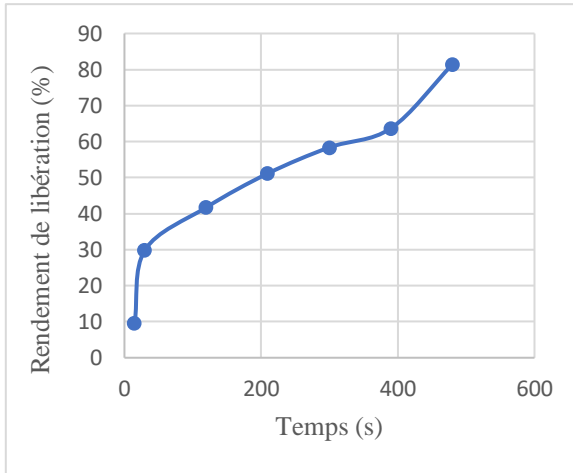


Figure 3.12 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 1.

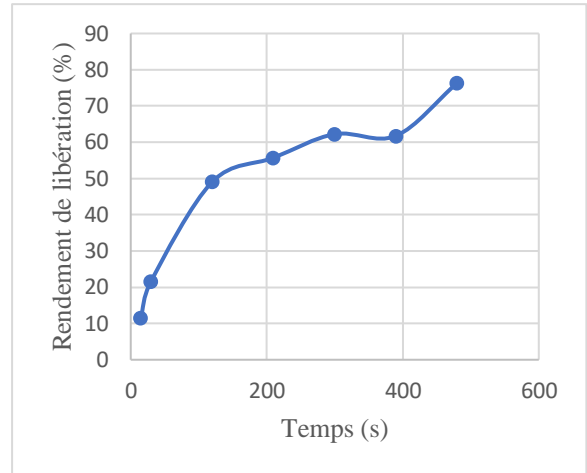


Figure 3.13 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 2.

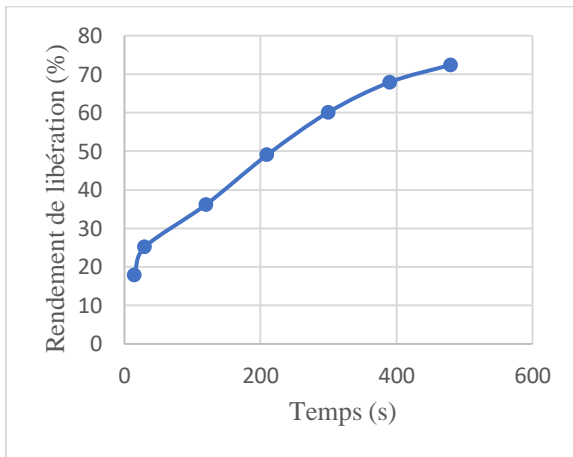


Figure 3.12 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 3.

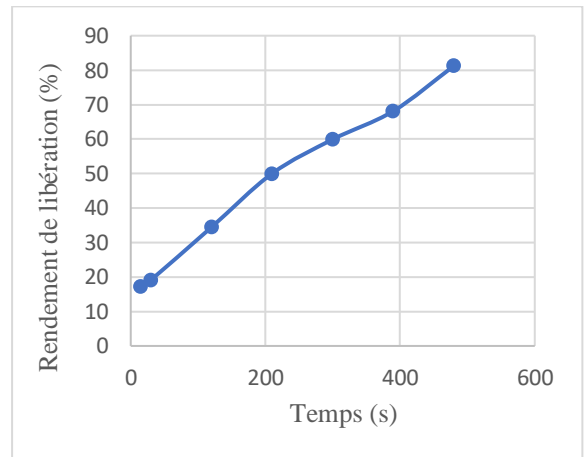


Figure 3.13 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 4.

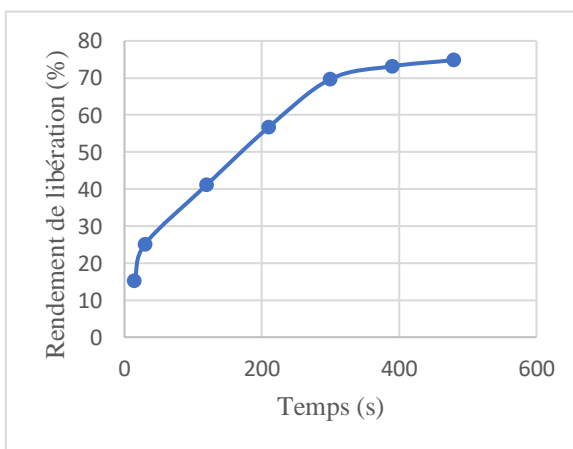


Figure 3.12 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 5.

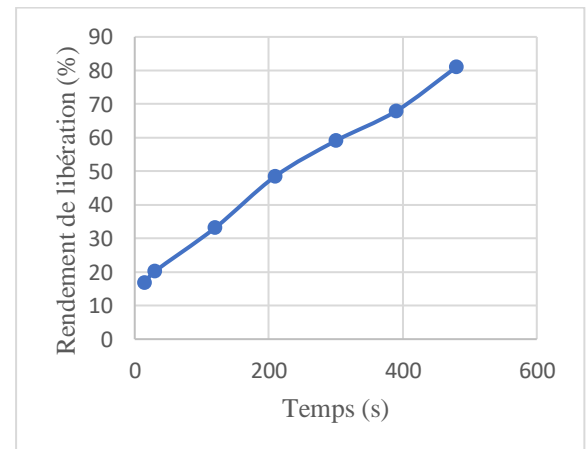


Figure 3.13 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 6.

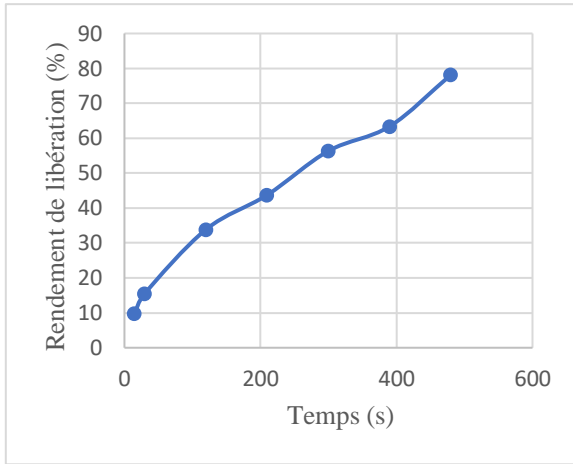


Figure 3.12 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 7.

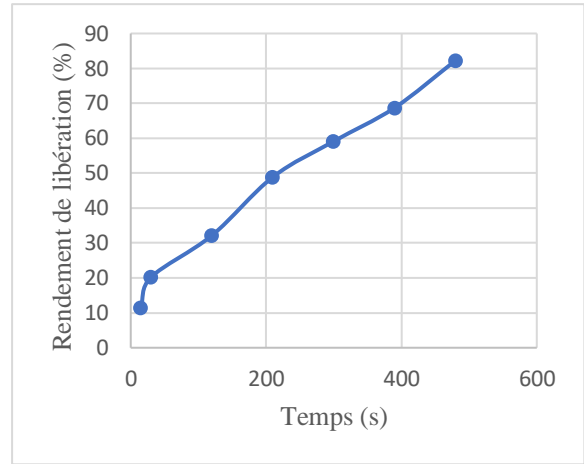


Figure 3.13 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 8.

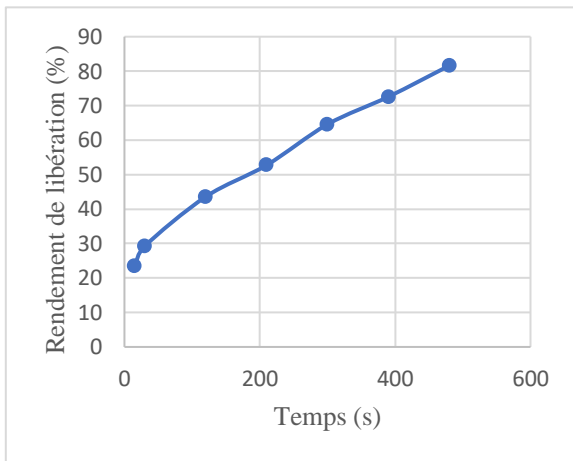


Figure 3.12 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 9.

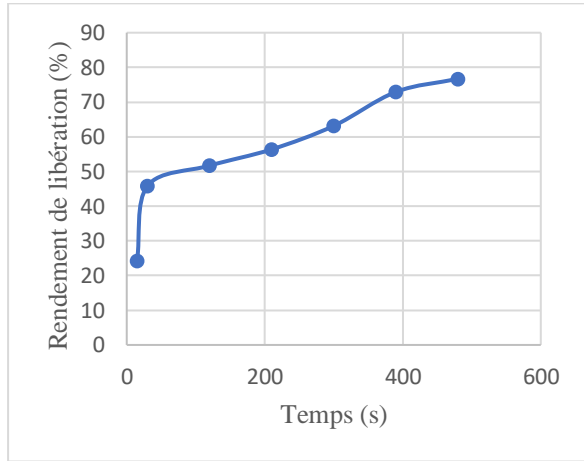


Figure 3.13 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 10.

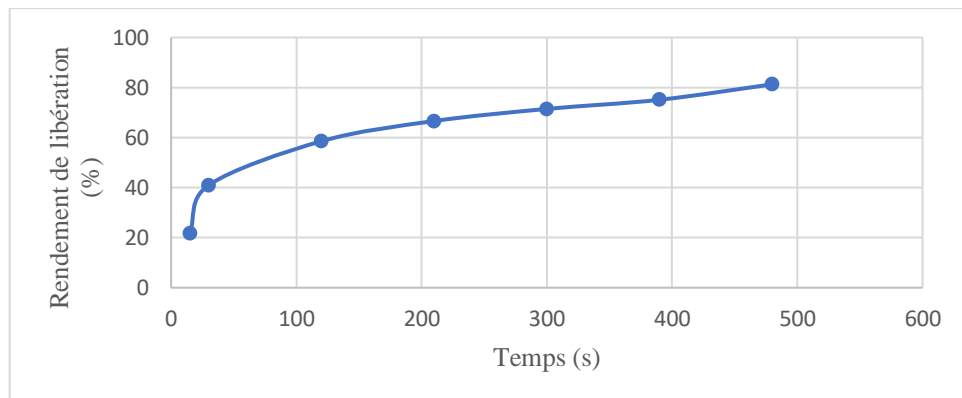


Figure 3.22 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 11.

Les résultats des courbes illustrés dans les figures ci-dessus peuvent être expliqués comme suit :

Les profils de dissolution de tous les essais ont des allures de libération prolongée.

Parmi les 11 essais réalisés, 7 essais assurent la libération de 80% du principe actif au bout de 8h donc sont conformes aux normes exigées par USP 23. Alors que les 4 autres essais présentent une libération proche de 80%.

3.2. Analyse statistique :

Cette partie a pour but d'analyser les réponses étudiées pour pouvoir sélectionner celles qui présentent une stabilité statistique nécessaire pour interpréter et expliquer les effets des facteurs sur les réponses. Elle nous permet aussi d'analyser les interactions existantes entre les facteurs de formulation et leur incidence sur les réponses sélectionnées.

A. Sur les réponses et les effets des facteurs

La sélection des réponses est faite par rapport à leur degré d'importance, en tenant compte de deux facteurs statistiques ; R^2 et Q^2 (paramètre d'explication et paramètre de prédiction respectivement). Lorsque ces deux paramètres tendent vers 1, le modèle associé explique la variation et prédit la réponse à 100%. En revanche, si ces deux paramètres tendent vers 0, le modèle n'est pas représentatif.

Les Valeur de R^2 et Q^2 en fonction des réponses sont consignées dans le tableau 3.3 ainsi que l'histogramme représenté dans la figure 3.23 ci-dessous

Tableau 3.3 : R^2 et Q^2 en fonction des réponses.

Réponses	R^2	Q^2
Friabilité	0.682	0.635
Écoulement	0.826	0.727
Tassement	0.684	0.542
Indice de carr	0.671	0.534
Humidité résiduelle	0.186	0.000

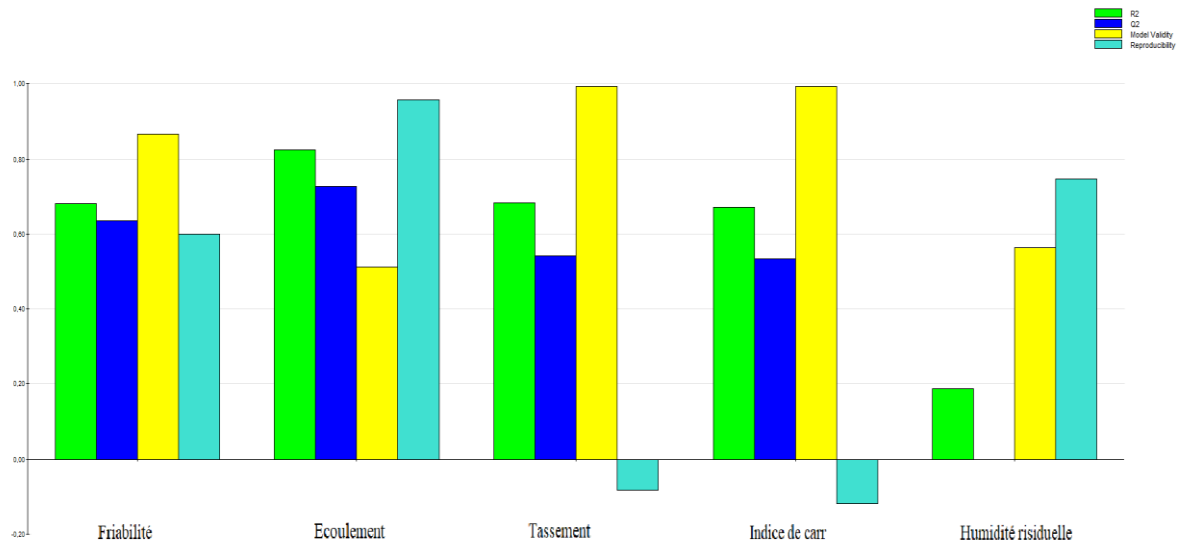


Figure 3.23 : Histogramme de R² et Q² en fonction des réponses.

Ala lumière des résultats statistiques obtenus dans le tableau ci-dessus, les réponses ayant des coefficients R² inférieur à 0.45 sont rejetées de cette analyse, il s'agit des réponses de l'humidité résiduelle.

Quant aux autres réponses, la sélection se fera à l'aide du coefficient Q². Pour cela toutes les réponses ayant un Q² inférieur à 0.20 seront éliminées.

Les réponses retenues sont :

- Friabilité
- Ecoulement
- Tassement
- Indice de carr (vu que IC s'obtient à partir des valeurs du tassement donc ils donneront les mêmes résultats dans cette analyse, cette dernière sera effectuée pour le tassement à travers duquel on en déduira pour IC).

X₁ : Stéarate de magnésium.

X₂ : HPMC.

X₃ : Povidone K30.

➤ **Friabilité :**

L'expression du modèle mathématique proposé, reliant la réponse Y_1 aux variables opératoires d'entrée est :

$$Y_1 = -0.254 X_1 + 0.055 X_2 - 0.329 X_3$$

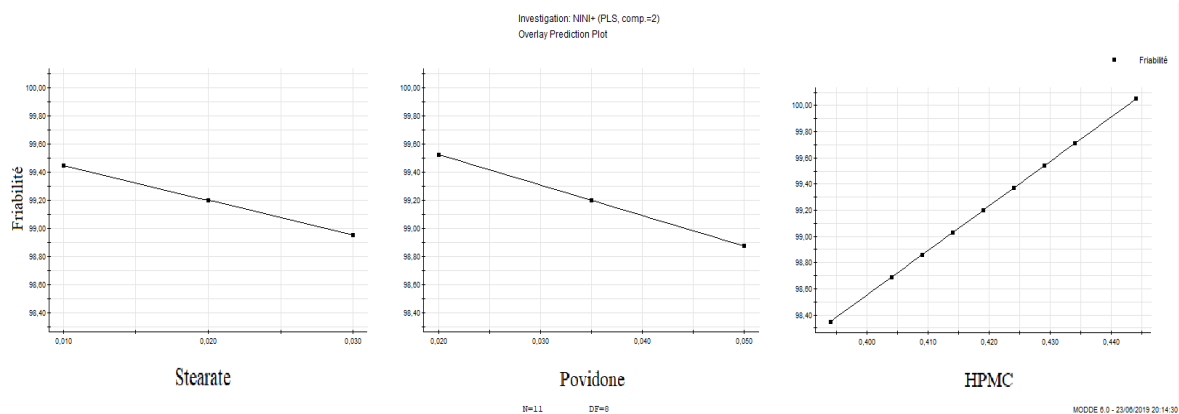


Figure 3.24 : Graphes des effets des différents facteurs sur la friabilité.

Les graphiques obtenus à l'aide du modèle mathématique montrent l'influence négative du stéarate de magnésium et la PVP K-30 sur la friabilité tandis que l'HPMC influence positivement donc c'est le facteur le plus important pour cette réponse Y_1 , le modèle explique 63.5% des prédictions.

En observant la figure 3.24, on remarque que les résultats de friabilité deviennent non conformes au-delà d'une concentration de 2.75% de stéarate de magnésium par contre une concentration comprise entre [1-2.75%] donne des résultats meilleurs.

Ainsi, cette réponse diminue pour une concentration au voisinage de 4.3% de PVP K-30 et elle est conforme pour des concentrations dans l'intervalle [2-4.3%].

Plus la quantité d'HPMC augmente plus la friabilité augmente et elle est meilleure pour des concentrations appartenant à l'intervalle [41.5-44%].

➤ **Écoulement :**

L'expression du modèle mathématique proposé, reliant la réponse Y_2 aux variables opératoires d'entrée est :

$$Y_2 = -0.480 X_1 + 0.042 X_2 - 0.004 X_3$$

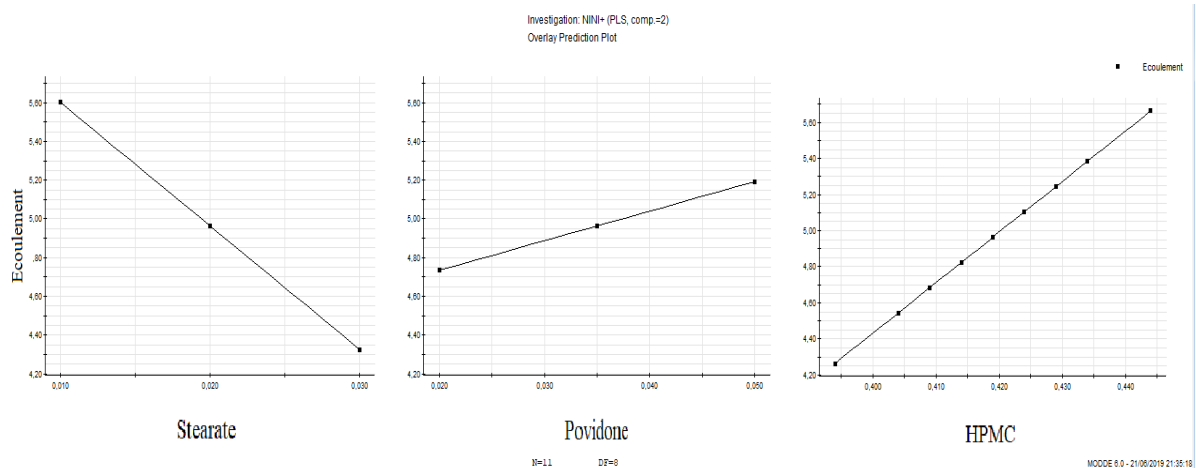


Figure 3.25 : Graphe des effets des différents facteurs sur l'écoulement.

La povidone et l'HPMC influent négativement sur l'écoulement par contre le stéarate influe positivement donc c'est le facteur le plus important pour cette réponse ce qui explique 72.7% des prédictions.

Plus la quantité du stéarate augmente plus l'écoulement est bon, qui est expliqué par la diminution du temps. Alors que c'est le contraire pour l'HPMC et la povidone.

➤ **Tassement :**

L'expression du modèle mathématique proposé, reliant la réponse Y_3 aux variables opératoires d'entrée est :

$$Y_3 = 0.511 X_1 + 0.223 X_2 - 2.655 X_3$$

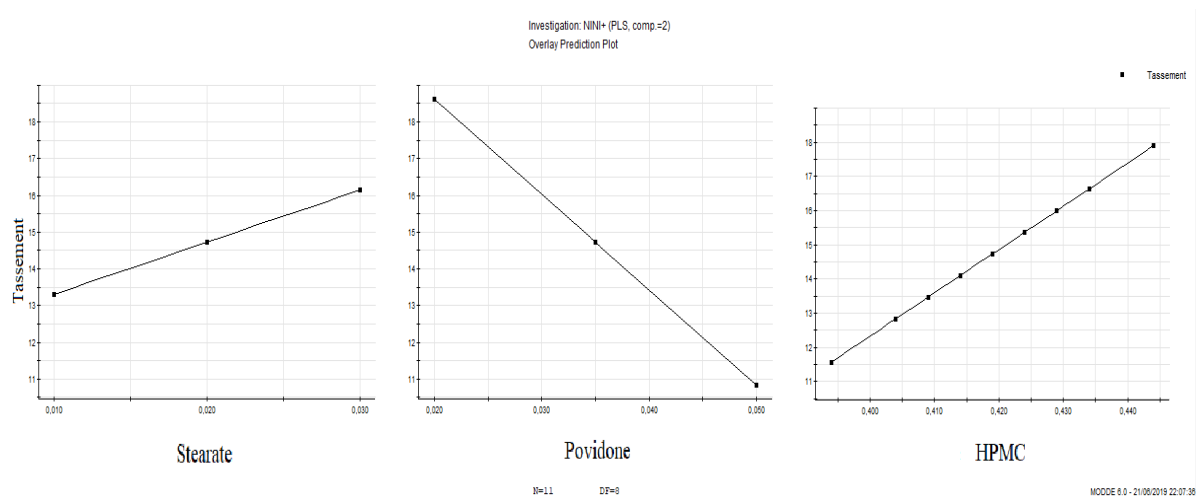


Figure 3.26 : Graphe des effets des différents facteurs sur le tassement.

La povidone est le facteur le plus important pour cette réponse Y3. Le modèle explique 54.2% des prédictions.

Pour des concentrations inférieures à 2.25% de povidone les résultats du tassement ne répondent pas aux normes par contre au-delà de cette valeur et jusqu'à 5% les résultats sont conformes.

L'augmentation de la quantité du stéarate dans la formulation augmente la réponse Y3 de 13.4ml à 16.2 ml.

De même pour l'HPMC, plus sa concentration augmente dans la formulation plus la réponse Y3 augmente de la valeur 11.5 à 17.5ml.

3.3. Détermination de l'optimum

Le but de cette étape de travail est de déterminer une formulation optimale. Pour ce faire, on utilise les modèles de surface de réponse.

En introduisant les valeurs cible des réponses, dans le logiciel MODDE.6.0, on obtient alors les résultats présentes dans les figures 3.27 à 3.30 ci-dessous.

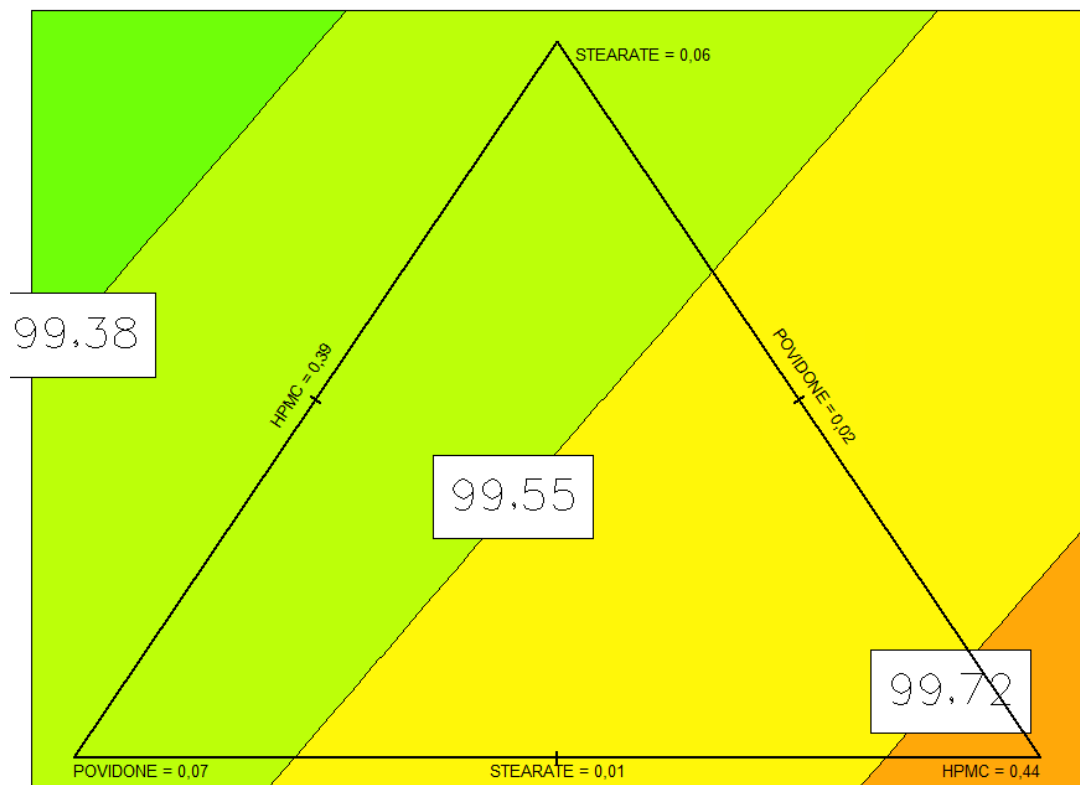


Figure 3.27 : Les iso-réponse de la friabilité.

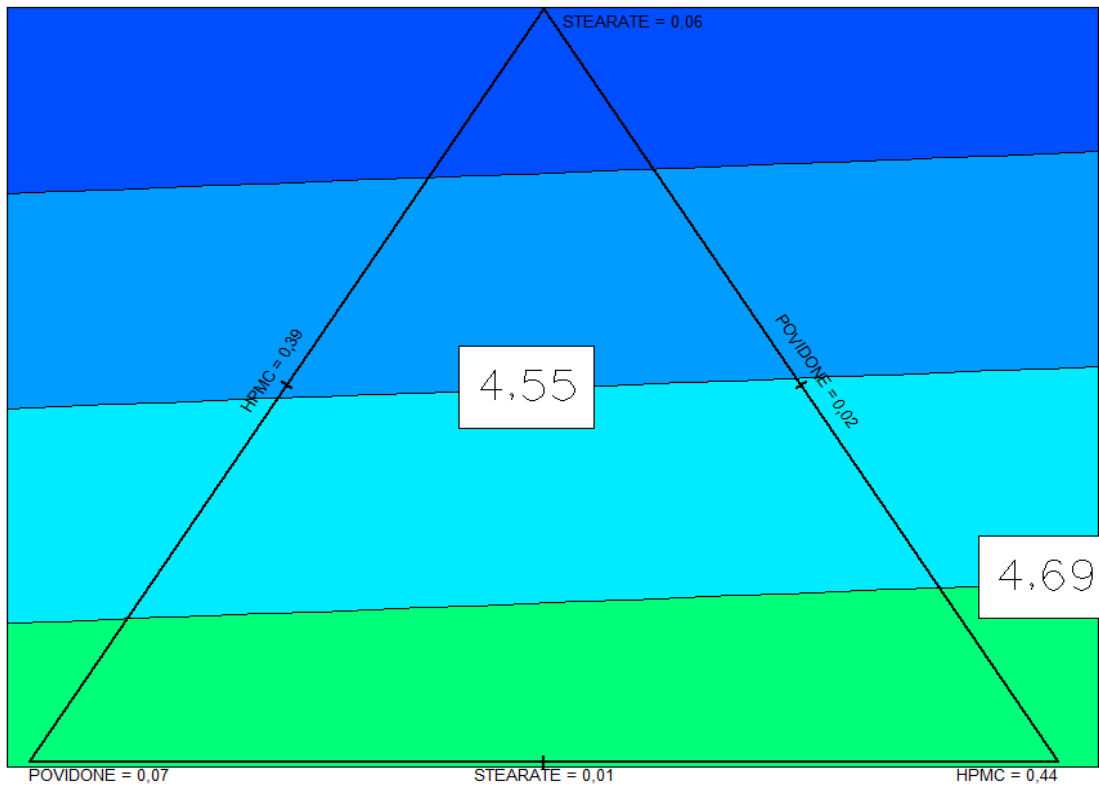


Figure 3.28 : Les iso-réponse d'écoulement.

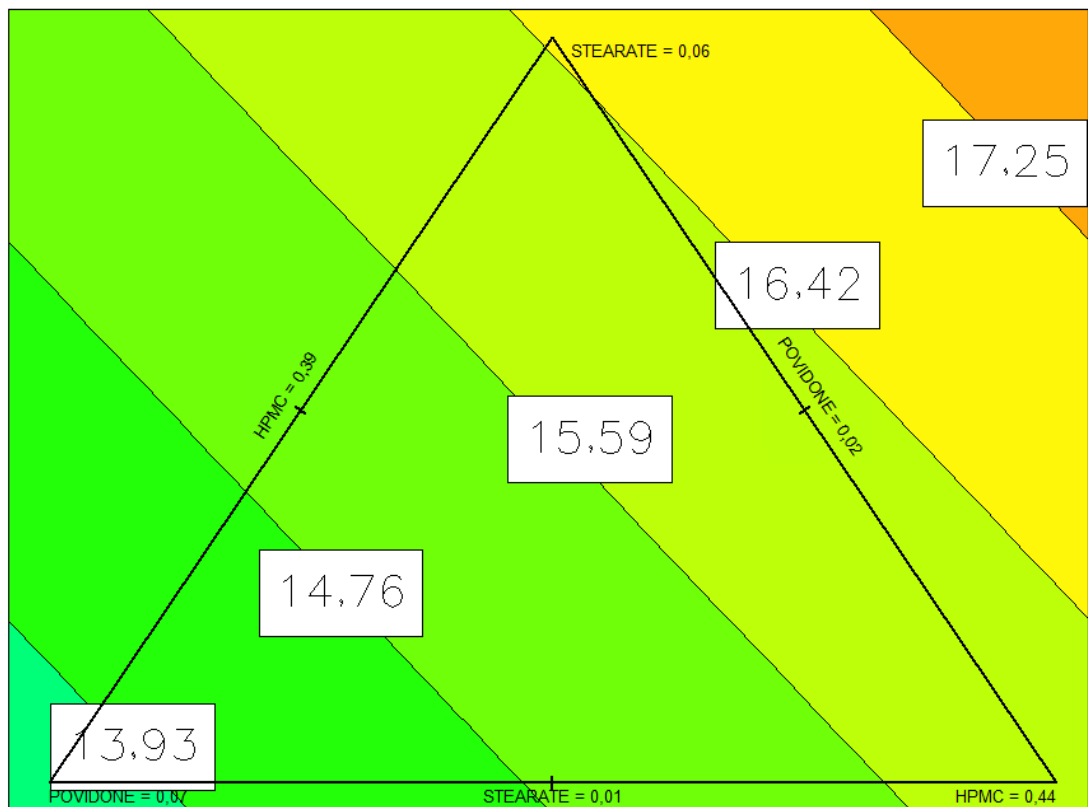


Figure 3.29 : Les iso-réponse de tassement.

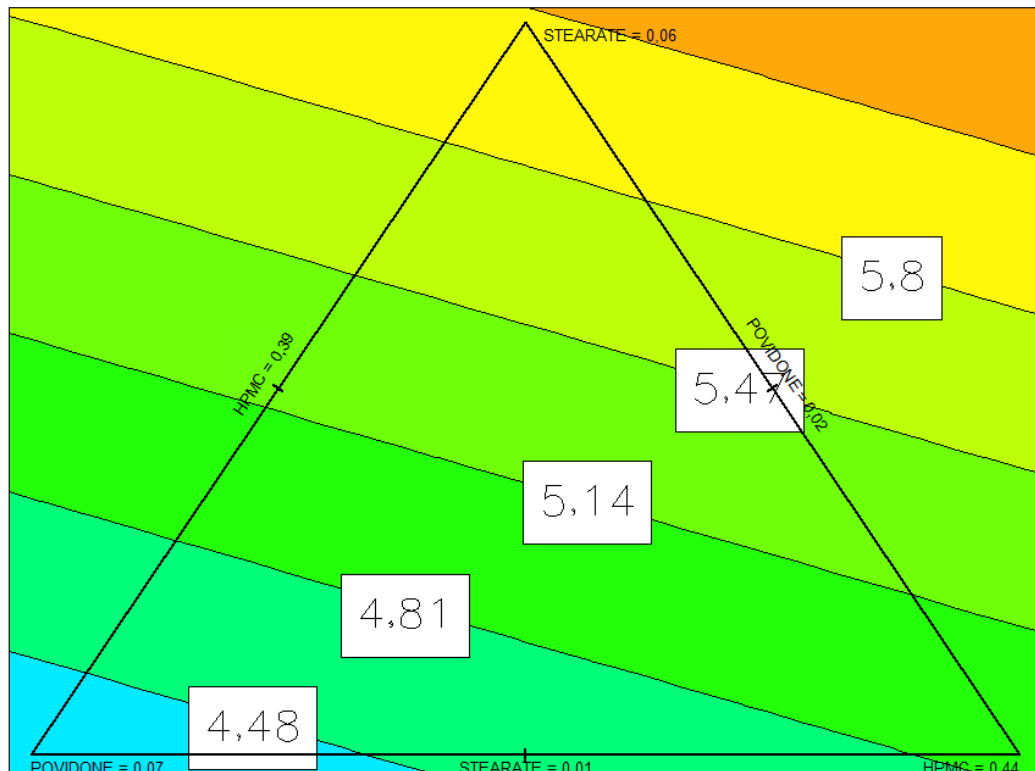


Figure 3.30 : Les iso-réponse de l'humidité.

En se basant sur les concentrations optimales de chaque facteur (HPMC 4000, PVP K-30, Stéarate de magnésium), ainsi que les réponses séparément, nous avons calculé les moyennes qui correspond respectivement à l'ensemble de ces réponses, c'est-à-dire (moyenne de l'HPMC400 de toutes les réponses optimales individuelles, moyenne du PVP K-30 de toutes les réponses optimales individuelles et moyenne de stéarate de magnésium de toutes les réponses optimales individuelle). Tout ça en fixant le taux de la metformine à une valeur pré-étudiées à savoir 52.6%. On obtient finalement notre essai optimum qui présenté comme suit dans le tableau 3.4 suivant.

Tableau 3.4 : Matrice d'optimum

Matière première	Principe actif	Stéarate de Mg	HPMC 4000	PVP K-30
Concentration (%)	0.526	0.03	0.4236	0.204

Conclusion

La libération prolongée du point de vue industriel est une innovation, elle permet la synthèse et la commercialisation de nouveaux principes actifs, aussi elle permet l'amélioration d'une molécule existante par l'optimisation de sa forme galénique.

L'objectif du travail qui nous fut confiés dans le cadre de ce mémoire est la mise au point d'une nouvelle forme de metformine (un antidiabétique oral) à libération prolongée pour réduire les prises journalières.

Dans ce travail, nous avons le choix entre deux méthodologies d'approche : l'approche par les plans d'expériences, et l'approche classique. Vu les moyens disponibles et nos connaissances actuelles dans le domaine galénique, nous optâmes pour l'approche par plans d'expériences.

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

La matrice d'expériences qui répond à l'objectif du RSM (Une modélisation en surface de réponses) est un plan de mélange de type D-optimal. Cette matrice générée par un algorithme du logiciel MODDE 6.0, contenant 11 essais. Le D-optimal permet la réalisation d'un nombre minimal d'essais et l'obtention d'un maximum d'informations avec un minimum de variabilité.

L'utilisation des plans d'expériences nous a permis de faire des choix avec beaucoup plus de précision en réduisant le nombre d'expériences à réaliser.

Cette étude de formulation a permis de trouver un optimum ayant des réponses pharmaco-techniques conformes aux normes exigées par la pharmacopée, ainsi que des résultats bio pharmaceutiques présentés sous forme de profil qui est bien celui d'une forme

à libération prolongée, retenu à l'issue d'une analyse statistique et d'une interprétation physique du mécanisme de libération de notre forme préparée.

Le mécanisme de libération proposé, doit se faire selon les étapes suivantes :

- Pénétration par diffusion du milieu de dissolution dans les grains.
- Gonflement du polymère hydrophile par absorption d'eau et formation d'une barrière gélifiée ;
- Pénétration du milieu dans les zones profondes des grains, et diffusion du principe actif dans le gel ainsi que sa dissolution ;
- Diffusion du principe actif vers l'extérieur à travers la barrière gélifiée.

Ce travail peut être utilisé (en Algérie) pour la constitution d'un éventuel dossier d'AMM en vue de la commercialisation d'une nouvelle spécialité pharmaceutique de metformine à libération prolongée.

APPENDICE A
LISTE DES ABREVIATIONS

HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose.

LAF : Lit d'air fluidisé.

GI : Gastrointestinale.

(m/m) : pourcentage masse par masse.

h : heure.

FDA: Food and Drugs Administration.

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

DT2: Diabète de type 2.

g/jour : gramme par jour.

AMPK: Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase.

OCT1: Organic Cation Transporter.

ATP: Adenosine Tri Phosphate.

AMP: Adenosine Mono Phosphate.

PVP : Polyvinylpyrrolidone

µm : micromètre.

LP : libération prolongée.

Mg : magnésium.

Mg : milligramme.

ml/min : millilitre par minute.

ml : millilitre.

mm : millimètre.

mn : minute.

mol : mole.

Moy : moyen.

m.pa.s : milli pascalle seconde.

N° : numéro.

PA : principe actif.

pH : Le potentiel hydrogène.
pKa : constante d'acidité.
PVP K30 : la povidone K30.
Q2 : coefficient de prédiction.
R2 : coefficient de corrélation.
s : second.
SD : écart type.
T : température.
tr/min: tours par minute.
USP: United states pharmacopeia.
UV : ultraviolet.
A° : angström.
ABS : absorbance.
AMM : autorisation de mise sur le marché.
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
CMC Na : carboxyméthylcellulose de sodium.
°C : degré Celsius.
Cp : comprimé.
D50 : la médiane.
Di : diamètre moyen.
D modal : le diamètre modal.
D moy : la moyenne arithmétique.
g : gramme.
HEC : HydroxyEthylCellulose.
HPMC : HydroxyPropylMethylCellulose.
HPC : HydroxyPropylCellulose.
HR : humidité résiduelle.
IC : Indice de Carr.
Kp : kilogramme-poids.

APPENDICE B
APPARAILLAGE



Figure B.1 : Balance



Figure B.2 : plaque d'agitation.



Figure B.3 : Mélangeur-Granulateur.



Figure B.4 : Calibreur-Tamiseur.



Figure B.5 : Etuve à ventilation.



Figure B.6 : Entonnoir normalisé.



Figure B.7 : Voluménomètre.



Figure B.8 : Friabilimètre.



Figure B.9 : Dissolutest.

APPENDICE C

Résultats d'analyse granulométrique

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

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	1.6	4.98	4.98
1200	1400	5.3	16.51	21.49
800	1000	16.1	50.15	71.64
630	715	2.1	6.54	78.18
500	565	1.2	3.74	87.92
400	450	3.4	11.60	93.52
300	350	0.9	2.80	96.32
200	250	0.4	1.50	97.82
100	150	0.6	1.87	99.69
Fond	50	0.1	0.31	100

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 2]

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	8.2	8.68	8.68
1200	1400	18.3	19.37	28.05
800	1000	42.8	45.30	73.35
630	715	8.3	8.78	82.13
500	565	6.2	5.92	88.05
400	450	5.6	6.56	94.61
300	350	2.4	2.52	97.13
200	250	1.5	1.58	98.71
100	150	0.8	0.84	99.55
Fond	50	0.2	0.45	100

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 3]

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	5.9	6.20	6.2
1200	1400	23.1	24.24	30.44
800	1000	43.4	45.54	75.98
630	715	8.1	8.50	84.48
500	565	3.5	3.68	88.16
400	450	7.2	7.56	95.72
300	350	1.5	1.58	97.3
200	250	0.6	0.83	98.13
100	150	1.2	1.26	99.39
Fond	50	0.4	0.61	100

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 4]

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	6.8	7.78	7.78
1200	1400	21.4	24.46	32.24
800	1000	36.9	42.18	74.42
630	715	4.8	5.49	79.91
500	565	4.8	5.49	85.4
400	450	5.1	5.93	91.33
300	350	3.3	3.79	95.12
200	250	1.5	1.82	96.94
100	150	2.1	2.5	99.44
Fond	50	0.4	0.56	100

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 5]

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	10.2	6.51	10.51
1200	1400	21.1	20.74	31.25
800	1000	37.4	36.53	67.78
630	715	6.8	7.1	74.88
500	565	6.2	6.4	81.28
400	450	3.4	10.51	87.79
300	350	7.1	7.32	95.11
200	250	2.6	2.61	97.72
100	150	1.4	1.45	99.17
Fond	50	0.8	0.83	100

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 6]

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	7.03	4.44	7.64
1200	1400	19.17	20.83	28.47
800	1000	38.51	41.85	70.32
630	715	4.09	7.64	74.76
500	565	8.12	8.82	83.58
400	450	6.72	7.30	90.88
300	350	3.1	3.37	94.25
200	250	2.04	2.21	96.46
100	150	1.17	1.27	97.73
Fond	50	1.85	2.27	100

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 7]

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	7.4	3.20	8.27
1200	1400	16.9	18.76	27.03
800	1000	41.5	45.91	72.94
630	715	8.0	8.84	81.78
500	565	2.9	8.67	84.98
400	450	6.1	6.74	91.72
300	350	2.8	3.09	94.81
200	250	1.7	1.88	96.69
100	150	2.6	2.90	99.59
Fond	50	0.3	0.41	100

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 8]

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	6.15	6.47	6.47
1200	1400	28.64	30.14	36.61
800	1000	35.82	37.7	74.31
630	715	7.1	7.47	81.78
500	565	2.46	2.58	84.36
400	450	7.88	8.29	92.65
300	350	4.03	4.24	96.89
200	250	1.28	1.34	98.23
100	150	1.45	1.52	99.75
Fond	50	0.09	0.25	100

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 9]

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	13.2	4.72	14.85
1200	1400	18.1	20.35	35.2
800	1000	34.2	38.43	73.63
630	715	10.6	11.92	85.55
500	565	4.2	14.85	90.37
400	450	2.9	3.26	93.63
300	350	3.4	3.83	97.46
200	250	1.3	1.46	98.92
100	150	0.6	0.78	99.7
Fond	50	0.2	0.30	100

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 10]

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	4.1	4.44	4.44
1200	1400	15.9	16.74	21.18
800	1000	48.3	50.95	72.13
630	715	7.8	8.22	80.33
500	565	4.6	4.85	85.18
400	450	6.1	6.53	91.71
300	350	1.2	1.39	93.1
200	250	2.5	2.65	95.75
100	150	3.1	3.38	99.13
Fond	50	0.8	0.87	100

Tableau C.1 : l'analyse granulométrique [essai 11]

Ouverture de tamis	Diamètre moyen	Masse retenue	Refus	Refus cumulé
1600	1610	5.9	6.15	6.15
1200	1400	23.12	24.08	30.23
800	1000	30.06	31.31	61.54
630	715	7.8	8.13	69.67
500	565	10.11	10.53	80.2
400	450	2.85	2.97	83.17
300	350	6.13	6.39	89.56
200	250	4.92	5.13	94.69
100	150	3.08	3.80	98.49
Fond	50	1.39	1.51	100

APPENDICE D

RESULTATS DE TESTS DE DISSOLUTION

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 1]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
15	0.115	9.62
30	0.357	29.88
120	0.499	41.76
210	0.695	51.17
300	0.715	58.39
390	0.861	63.69
480	0.901	81.43

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 2]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
15	0.143	11.53
30	0.269	21.69
120	0.609	49.10
210	0.691	55.72
300	0.772	62.25
390	0.766	61.76
480	0.947	76.36

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 3]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
	0.271	18
15	0.508	25.15
30	0.726	36.18
120	0.826	49.08
210	0.886	60.13
300	1.018	67.91
390	1.072	72.44

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 4]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
15	0.235	17.23
30	0.261	19.14
120	0.470	34.47
210	0.682	50.02
300	0.817	59.93
390	0.929	68.14
480	0.980	81.26

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 5]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
15	0.312	15.26
30	0.501	25.12
120	0.623	41.16
210	0.775	56.70
300	0.809	69.69
390	0.932	73.15
480	0.991	74.80

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 6]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
15	0.212	16.82
30	0.293	20.19
120	0.451	33.16
210	0.682	48.52
300	0.791	59.05
390	0.900	67.90
480	0.961	81.01

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 7]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
15	0.177	14.81
30	0.186	15.56
120	0.405	33.89
210	0.523	43.77
300	0.554	56.37
390	0.638	63.40
480	0.910	78.16

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 8]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
15	0.150	11.53
30	0.216	20.19
120	0.353	32.16
210	0.519	48.90
300	0.594	59.12
390	0.681	68.73
480	0.921	82.27

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 9]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
15	0.319	23.43
30	0.398	29.23
120	0.593	43.56
210	0.718	52.74
300	0.797	64.54
390	0.92	72.57
480	0.987	81.60

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 10]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
15	0.314	24.18
30	0.595	45.82
120	0.671	51.67
210	0.732	56.37
300	0.82	63.14
390	0.947	72.92
480	0.996	76.70

Tableau D.1 : L'absorbance et la fraction cumulée en fonction du temps [essai 11]

Temps	Absorbance (A°)	Fraction cumulé (%)
15	0.250	21.85
30	0.308	40.96
120	0.490	58.54
210	0.620	66.60
300	0.820	71.44
390	0.900	75.09
480	0.969	81.26

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1.1 : Procédé de granulation humide.

Figure 1.2 : Exemple de profils pharmacocinétique obtenue après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

Figure 1.3 : Cinétique de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée.

Figure 1.4 : Mécanisme d'action hépatique de la metformine.

Chapitre 2

Figure 2.1 : Aspect physique du chlorhydrate de metformine.

Figure 2.2 : Aspect physique de l'HPMC.

Figure 2.3 : Aspect physique de la povidone K-30.

Figure 2.4 : Aspect physique du stéarate de magnésium.

Figure 2.5 : Schéma des étapes de fabrication.

Chapitre 3

Figure 3.1 : Analyse granulométrique de l'essai 1.

Figure 3.2 : Analyse granulométrique de l'essai 2.

Figure 3.3 : Analyse granulométrique de l'essai 3.

Figure 3.4 : Analyse granulométrique de l'essai 4.

Figure 3.5 : Analyse granulométrique de l'essai 5.

Figure 3.6 : Analyse granulométrique de l'essai 6.

Figure 3.7 : Analyse granulométrique de l'essai 7.

Figure 3.8 : Analyse granulométrique de l'essai 8.

Figure 3.9 : Analyse granulométrique de l'essai 9.

Figure 3.10 : Analyse granulométrique de l'essai 10.

Figure 3.11 : Analyse granulométrique de l'essai 11.

Figure 3.12 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 1.

Figure 3.13 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 2.

Figure 3.14 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 3.

Figure 3.15 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 4.

Figure 3.16 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 5.

Figure 3.17 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 6.

Figure 3.18 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 7.

Figure 3.19 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 8.

Figure 3.20 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 9.

Figure 3.21 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 10.

Figure 3.22 : Rendement de libération en fonction du temps de l'essai 11.

Figure 3.23 : Histogramme de R^2 et Q^2 en fonction des réponses.

Figure 3.24 : Graphe des effets des différents facteurs sur la friabilité.

Figure 3.25 : Graphe des effets des différents facteurs sur L'écoulement.

Figure 3.26 : Graphe des effets des différents facteurs sur le tassement.

Figure 3.27 : Les iso-réponse de la friabilité.

Figure 3.28 : Les iso-réponse d'écoulement.

Figure 3.29 : Les iso-réponse de tassement.

Figure 3.30 : Les iso-réponse de l'humidité résiduelle.

Liste des tableaux

Chapitre 1

Tableau 1.1 : Méthode de granulation.

Tableau 1.2 : Avantages et inconvénients de la granulation humide.

Chapitre 2

Tableau 2.1 : Caractéristique physicochimiques du chlorhydrate de metformine.

Tableau 2.2 : Caractéristique physicochimiques de l'HPMC.

Tableau 2.3 : Caractéristique physicochimiques de Povidone k-30.

Tableau 2.4 : Caractéristique physicochimiques du stéarate de magnésium.

Tableau 2.5 : Domaine expérimental et rôle des différents excipients.

Tableau 2.6 : Matrice d'expériences en variables centrées et réduites.

Tableau 2.7 : Pesée des matières premières.

Tableau 2.8 : Tableau de contenance et taille de gélules.

Tableau 2.9 : Condition opératoire de teste de dissolution.

Chapitre 3

Tableau 3.1 : Valeur des D_{50} , D_{moy} , D_{modal} .

Tableau 3.2 : Résultats pharmaco-technique.

Tableau 3.3 : R^2 et Q^2 en fonction des réponses.

Tableau 3.4 : Matrice de l'optimum.

Références bibliographiques

- [1] **GRENOUILLEAU (Vincent)**. Modification galénique des formes orale sèches : amélioration des pratiques en gériatrie. Thèse en vue l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université bordeaux 2. UFR des sciences pharmaceutiques.2014.
- [2] **Le HIR (A), CHAUMEL (Jean-Claude) et BROSSARD (Denis)**. Pharmacie galénique des : bonne pratique de fabrication des médicaments. 9^e édition. Paris : Masson.2009.
- [3] **L. Adil**, « Les formes galéniques orales à libération modifier », thèse de doctorat, université Cheikh Ania Diop de Dakar, (2002).
- [4] **CHESSE (Baptiste)**. Influence de la viscosité et de la tension superficielle du liquide de mouillage sur la maîtrise du procédé de granulation humide à fort taux de cisaillement. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie. Université de Poitier. Faculté de Médecine et de pharmacie.2013
- [5] **COMPARAISON DE DEUX TECHNIQUES DE SECHAGE EN GRANULATION HUMIDE**. THESE Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2003 pour obtenir le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie par Xavier GAUTHIER.
- [6] **Handbook of pharmaceutical granulation technology**. Drugs and the pharmaceutical sciences. Ed. Dilip M. Parikh 1997.
- [7] **LA LIBÉRATION MODIFIÉE DE PRINCIPES ACTIFS, DÉVELOPPEMENT DE DEUX APPROCHES**.THESE DE DOCTORAT Spécialité « Pharmacie en sciences physico-chimiques et Ingénierie appliquée à la santé » DEKYNDT Bérengère.2015
- [8] **Richard A. Kendall and Abdul W. Basit**.,2000. The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms.
- [9] **Jonathan Goole**., 2008. Développement et évaluation de mini comprimés flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles.
- [10] **Dash A.K. et Cudworth II G.C.**, 1998. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.
- [11] **Danckwerts M. et Fassihi A.**, 1991. Implantable controlled release drug delivery systems: a review. Drug Development and Industrial Pharmacy 17.

- [12] **Judith Pommay et Hélène Bouvrais.**, 2006. Formulation, administration et libération des antidouleurs. Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes.
- [13] **KHABER AZI (Mouna).** Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de Tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxypropylm ethylcellulose et gomme guar. Université FERHAT ABBAS – Sétif. Faculté de Technologie. Département de Génie des Procédés 2011.
- [14] **Boudendouna, Abdel Hakim.** Son étude réalisée en 2010 a pour but de développer une méthodologie de formulation de comprimés à libération prolongée de type « matrices hydrophiles ».
- [15] **C. Otmane**, « vitamine B12 chez les patents diabétiques traite par metformines », thèse de doctorat, université Sidi Mohammed Ben Abdallah, FES, (2015).
- [16] **Kirmichnikovd, Mc. Farlane S.I, Sowers J.B.**, « Metformin: an update. Ann Intern Med 137; 25-33p », (2002)
- [17] **A-L. Borel**, Mécanisme d’action d’une nouvelle molécule E008 sur les flux métaboliques hépatiques et l’oxydation phosphorylante mitochondriale, sciences du vivant (qbio), Français (tel-00423712), université Joseph-Fourier Grenoble 1, (2009).
- [18] **Patel K. R, Patel M. R, Mehta T. J, Patel A. D, Patel N.M.**, « microencapsulation » review on novel approaches, Int J. pharm. technol;3(1),894-911, (2011).
- [19] **E. Beck, A.j. Scheen**, « La metformine : une molécule antidiabétique dotée de propriétés anticancéreuses », Rev Med 68 : 9 : 444-449, liege, (2010).
- [20] **M. Bouchoucha, B. Uzzan, R. Cohen**, « metformin and digestive disorders » diabetes and Metabolism 37 90-96, (2011).
- [21] **Medicines and Medical Devices Safety Authority**, Ministère de la santé, New Zealand, Rapport (mise à jour 2017).
- [22] **M. Bouaziz, M. Amir**, « Etude de la libération prolongée de chlorhydrate de metformine à travers une matrice de poly (acide lactique) », mémoire master, université de Bejaia, (2009).
- [23] **Y. Idrissou**, « Diffusion d’un principe actif metformine à travers une matrice poly (acide lactique) », mémoire master, université de Bejaia, (2008).

[24] **R. David**, « La Metformine, une vieille molécule pleine d'espoir », thèse de doctorat, université de Lorraine, (2012).

[25] **J-L. Faillie**, « Pharmaco-épidémiologie et pharmacologie sociale des médicaments du diabète de type 2 : des données pharmacodynamiques de base à l'utilisation des bases de données. Etudes du risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone et du risque de pancréatite aiguë associé aux incrétinomimétiques », thèses de doctorat, université de Toulouse, (2014).

[26] **ZERMANE (Faiza)**. Optimisation d'un comprimé à libération prolongée à base d'une matrice hydrophile. Mémoire de fin d'études en vue d'obtention du diplôme d'ingénieur d'Etat en chimie industrielle. Université des sciences et des Technologies –SAAD DAHLAB- Blida 2002.

[27] **F. G. Freitag, S. D. Collins, H. A. Carlson, J. Goldstein**. Son travail réalisé en 2002, a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du divalproex sodique à libération prolongée par rapport au placebo dans le traitement prophylactique en monothérapie de la migraine

[28] **LAMALMI. (F.), DRAOUI (M.), BENRAMDANE1 (L.), CHERRAH (Y.)**. Etude de la cinétique de libération de la théophylline à partir d'une matrice phosphatée élaborée par voie sous-gel. In : Biologie et santé vol. 4, n°2, 2004.

[29] **M. MEZGHICHE Nadjim**. Etude de la modélisation de la cinétique de libération d'un principe actif (l'ibuprofène) à travers une matrice polymérique (le poly acide lactique). Mémoire en vue de l'obtention d'un Master en Chimie des Matériaux. Université de Béjaia.2014.

[30] **GIRROIR (Manon)**. Diabète de type II : vers une prise en charge globale, pluridisciplinaire et personnalisé en ville. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de limoges. Faculté de pharmacie.2017.

[31] **ROWE (Raymond C.), SHESKEY (Paul J.) and QUINN (Marian E.)**. Handbook of pharmaceutical excipients. 6^{ième} édition. London: Pharmaceutical press, 2009.

[32] **KOUGNASSOUKOU TCHARA PATA-ETING (Lucien)**. Développement pharmaceutique d'un comprimé pelliculé gastro-résistant en remplacement d'une forme générique dragéifiée. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie – Rabat. 2012.

[33] **VIAULT (Caroline)**. Développement galénique d'un médicament générique : de la pré-formulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Nantes. Faculté de pharmacie.2006.

[34] **American Society for Testing Material**, 1974. Standard Method for Particle--size analysis of Soil.D.422--63(Reapproved1972) Annual Book of ASTM Standard.

[35] **GUERIN (David)**. La granulation humide sans l'industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur les matériels et, les méthodes et els paramètres de mise au point du procédé de granulation humide. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie université de Nantes. Faculté de pharmacie.2006.

[36] **KOISSI (Joel Franck)**. Contrôle de qualité de comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Université Mohammed V Faculté de médecine et de pharmacie – Rabat.2008.

[37] **Pharmacopée française 2017**.