

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A. MIRA – BEJAIA
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Science et Technologie des Médicaments.

Thème :

Formulation de comprimés d'Acébutolol 200 mg et étude
pharmaco technique et biopharmaceutique par rapport à
la forme commerciale

Etudiants

AOUDJANE KHOUKHA.

BELKOFISI SAMIRA.

Soutenue le : 02 juillet 2017

Devant le Jury :

Nom et Prénom

Mr S.FATMI	MCB à l'Université A.MIRA-Bejaia	Président
Mme N. BELHADJ	MAA à l'Université A.MIRA-Bejaia	Examinatrice
Mme H. BELKACEMI	MCA à l'Université A.MIRA- Bejaia	Promotrice

Promotion 2016-2017

Remerciements

Nous remercions d'abord le bon Dieu pour sa bénédiction, le courage, la patience et la santé qu'il nous a donné.

Nous aimerions consacrer ces premières lignes à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail de recherche.

Nous voudrions tout d'abord remercier M^{me}H. Belkacemi d'avoir accepté si gentiment d'être notre promotrice. Sa vision vis-à-vis de notre travail nous a permis de prendre du recul afin de mener à bien nos recherches.

Nous la remercions pour l'aide, l'autonomie, la confiance, l'amitié et pour toutes les aides innovatrices qu'elle nous accordée, ses conseils justes et éclairés sur le sujet et sa réalisation nous ont gardés motivées et confiantes tout au long de notre recherche.

Nous tenons tout d'abord à exprimer nos gratitude à M^r FATMI qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être président du jury.

Nous sommes très honorées que M^{me} N. Belhadj ait consacré du temps à la lecture de ce travail en acceptant de juger ce modeste mémoire et de faire partie du Jury.

Ce manuscrit n'aurait pas abouti sans l'aide précieuse de M^{me} AMRANI, l'ingénieur du laboratoire de Génie Pharmaceutique, nous la remercions pour sa bonne humeur, sa disponibilité permanente.

Un grand remerciement à tous les membres du laboratoire de Génie Pharmaceutique de l'Université de Bejaia.

Nos sincères remerciements s'adressent à tous nos enseignants de la faculté de Technologie.

S. Belkofsi et K. Aoudjane

Dédicace

Je dédie ce modeste travail, à la mémoire de mon père qui demeurera dans mon cœur a jamais. J'espère être a la hauteur de grandir les voleurs que tu as semé en moi, que dieu t'écueillé dans son veste paradis.

A ma très chère mère, qui représente le symbole de tendresse. A qui je témoigne ma profonde gratitude pour tous les sacrifices qu'elle me conte, toute la confiance qu'elle m'accorde et tout l'amour

A mes frères : Omar, Mourad, Hicham, Karim et Samir qui je leurs souhaitent tout le bonheur du monde.

A ma sœur Saida et son époux Rachid.

A mes très chères nièces : Malek et Rayane.

Grand pères et grand mères.

A mes tantes : Wassila et Fatima.

A mes oncles.

Toute ma famille.

Mon binôme Khoukha que j'aime beaucoup.

A mon très chère amie Ahmed.

A mes copines que j'aime beaucoup.

Lydia, Wassila, Nabila, Kenza, Rima, Yasmine.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail, à la mémoire de ma grande mère qui demeurera dans mon cœur à jamais. J'espère être à la hauteur de grandir les valeurs que tu as semé en moi, que dieu t'écueillé dans son vaste paradis.

A mes très chers parents, qui représentent le symbole de tendresse. A qui je témoigne ma profonde gratitude pour tous les sacrifices qu'ils me font, toute la confiance qu'il m'accorde et tout l'amour.

A mes frères : Hakim et sa femme Lydia, Rabah, Yacine qui je leur souhaite tout le bonheur du monde.

A mes sœurs Fatiha et son époux Mohamed, Yakout et son époux Toufik, Karima.

A mes très chères nièces : Aya, Asma, Inas.

Mes cousines Rachida et Samia.

Mon binôme Samira que j'aime beaucoup.

A mes copines que j'aime beaucoup.

Lydia, Wassila, Rima, Lyna.

Khoulha

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale.....1-2

Chapitre I : Généralités sur les maladies cardiovasculaires

Introduction

I.1.Système cardiovasculaire3

I.1.1. Le rôle du système cardiovasculaire.....3

I.1.2.L'interaction du système cardiovasculaire avec les autres système de l'organisme..4

I.2.Les maladies cardiovasculaires.....6

I.2.1.Définition.....6

I.2.2.Les classes pharmacologiques des maladies cardiovasculaires.....6

I.2.3.Les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires.....6

I.2.3.1.Les facteurs de risques non modifiables.....6

I.2.3.1.Les facteurs de risques modifiables.....7

I.2.4.L'hypertension Artérielle.....7

I.2.4.1.Définition.....7

I.2.4.2.Les types d'HTA.....8

I.2.4.3.Origine de l'hypertension artérielle.....8

I.2.4.4.Conséquence de l'HTA.....8

I.2.4.5.Moyens thérapeutiques.....8

I.2.5.Les médicaments antihypertenseurs.....9

I.2.5.1.Les bêta-bloquants.....9

I.2.5.2.Mécanisme d'action.....10

I.2.5.3.Intérêt des bétabloquants.....10

I.2.5.4.Cas d'acébutulol.....10

I.2.5.4.1.Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques.....10

I.2.5.4.2.Pharmacocénitique et métabolisme.....11

I.2.5.4.3. Toxicité d'acébutulol.....	12
---------------------------------------	----

Chapitre II : Propriétés pharmacotechniques et biopharmaceutiques d'un comprimé.

Introduction.

II.1. Généralité sur les comprimés.....	13
II.1.1. Définition.....	13
II.1.2. Composition d'un médicament	13
II.1.2.1. Principe actif.....	14
II.1.2.2. Excipient.....	14
II.2. Avantages et inconvénients des comprimés.....	17
II.3. Les différentes catégories d'un comprimé.....	18
II.3.1. Comprimés à libération conventionnelle.....	18
II.3.1.1. Les comprimés non enrobés ou nus.....	18
II.3.1.2. Les comprimés enrobés.....	18
II.3.2. Le comprimés à libération modifiée.....	19
II.3.2.1. Les comprimés à libération retardée.....	19
II.3.2.2. Les comprimés à libération prolongée.....	19
II.3.2.3. Les comprimés à libération accélérée.....	19
II.3.2.3.1. Les comprimés effervescents.....	19
II.3.2.3.2. Les comprimés disepersibles.....	20
II.3.2.3.3. Les comprimés solubles.....	20
II.3.2.3.4. Les comprimés orodispersibles.....	20
II.3.2.3.5. Les lyophilisats oraux.....	20
II.3.3. Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.....	20
II.4. Le procédé de fabrication des comprimés.....	20
II.4.1. La granulation.....	22
II.4.1.1. Définition.....	22
II.4.1.2. But de la granulation.....	22
II.4.1.3. Les différentes modes de granulation.....	22
II.4.1.3.1. Granulation par voie humide.....	22
II.4.1.3.2. Granulation par voie sèche.....	23
II.4.2. La compression.....	23
II.4.2.1. Définition.....	23

II.4.2.2. Les phases de compression.....	23
II.4.2.2.1. Phase de tassement.....	23
II.4.2.2.2. Phase de compression.....	24
II.4.2.2.3. Phase de décompression.....	24
II.4.2.3. Les machines à comprimer.....	24
II.4.2.3.1. Machine alternative.....	24
II.4.2.3.2. Machine rotative.....	26
II.5. Contrôle pharmaco technique au cours de fabrication des comprimés.....	28
II.5.1. Essai sur le grain.....	28
II.5.2. Essai sur les comprimés.....	28
II.5.2.1. Aspect.....	28
II.5.2.2. Résistance a la rupture.....	29
II.5.2.3. Friabilité.....	29
II.5.2.4. Essai de l'uniformité de masse.....	29
II.5.2.5. Temps de désagrégation ou de délitement.....	30
II.5.2.6. Uniformité de la dose.....	31
II.6. Contrôle biopharmaceutique.....	31
II.6.1. Essai de dissolution.....	31
II.6.1.2. Appareillage.....	31
II.7. Contrôle et caractérisations physicochimiques.....	32
II.7.1. Spectroscopie d'absorption dans le domaine l'UV-Visible.....	32
II.7.1.1. Définition.....	32
II.7.1.2. Principe.....	33
II.7.1.3. Appareillage.....	33
II.7.2. Spectroscopie d'absorption infrarouge.....	35
II.7.2.1. Définition.....	35
II.7.2.2. Principe.....	35
II.7.2.3. Appareillage.....	35
II.8. Biodisponibilité et Bioéquivalence.....	36
II.8.1. Biodisponibilité.....	36
II.8.1.1. Définition.....	36
II.8.1.2. Profil de biodisponibilité.....	36
II.8.2. Bioéquivalence.....	37

II.8.3.L'administration des médicaments par voie orale.....	37
---	----

Chapitre III : Mise en œuvre expérimentale et formulation d'un comprimé

(Acébutolol 200 mg)

III.1. Méthodologie de travail.....	39
III.1.1. Formulation.....	39
III.1.1.1. Composition qualitative.....	39
III.1.1.2. Composition quantitative.....	40
III.1.1.3/ Les formulation à réaliser.....	40
III.2. Les différentes formulation réalisées.....	41
III.2.1. Caractéristiques physicochimiques et propriétés galéniques des comprimés et des matières premières.....	41
III.2.1.1. Le comprimé générique.....	42
III.2.1.2. Le principe actif utilisé	43
III.2.1.2.1. Chlorhydrate d'acébutolol.....	43
III.2.1.3. Les excipients utilisés dans les formulations F1 et F2.....	44
Introduction	
III.2.1.3.1. Cellulose microcristalline (CMC).....	45
III.2.1.3.2. HPMC.....	47
III.2.1.3.3. Stéarate de Magnésium (StMg).....	48
III.2.1.3.4. Polyéthylène glycol (PEG 6000).....	49
III.2.1.3.5. Le Talc.....	49
III.3. Appareillage.....	50
III.4. Identification et contrôle de la pureté des matières.....	50
III.4.1. Identification par spectroscopie infrarouge.....	50
III.4.1.1. Chlorhydrate d'acébutolol.....	50
III.4.1.2. Les excipients.....	51
III.4.1.3. Les comprimés.....	51
III.4.2. Analyse qualitative et quantitative par spectroscopie UV-Visible.....	51
III.4.2.1. Spectre UV-Visible de chlorhydrate d'acébutolol.....	51
III.4.2.1.1. Dans l'eau distillée.....	51

III.4.2.1.2. Dans les milieux physiologiques.....	52
III.5. Préparation des comprimés.....	53
III.5.1. Mélange des poudres.....	54
III.5.2. La granulation.....	54
III.5.3. Mode de fabrication.....	55
III.5.3.1. Protocole expérimental.....	55
III.5.3.2. Appareillage.....	55
III.6. Tests réalisés sur les comprimés.....	56
III.6.1. Les contrôles pharmacotechniques.....	56
III.6.1.1. Uniformité de masse.....	56
III.6.1.2. Test de friabilité.....	57
III.6.1.3. Taux de dessiccation.....	58
III.6.1.4. Uniformité de dose.....	58
III.6.1.4.1. Dosage de chlorhydrate d'acébutulol du comprimé par UV-Visible.....	58
III.6.2. Les contrôles biopharmaceutiques.....	59
III.6.2.1. Temps de désagrégation ou de délitement.....	59
III.6.2.2. Test de dissolution.....	59
III.7. Modélisation.....	60
III.7.1. Modèle d'ordre zéro.....	60
III.7.2. Modèle du premier ordre.....	61
III.7.3. Modèle d'Higuchi.....	61
III.7.4. Modèle de Korsmeyer-Peppas.....	62
III.7.5. Modèle de Weibull ou de la fonction RRSBW.....	62

Chapitre IV : Résultats et discussions

PARTIE.IV.1 : Caractérisation

IV.1.1. Caractérisation des matières premières et des Cps.....	61
IV.1.1.1. Analyse par spectroscopie UV-Visible.....	61
IV.1.1.2. Analyse par infrarouge.....	67
IV.1.1.2.1. Les matières premières.....	67

PARTIE IV.2 : Test réalisés sur les comprimés

IV.2.1. Contrôles pharmaco techniques.....	73
IV.2.1.1. Contrôle du taux d'humidité ou de dessiccation.....	73
IV.2.1.2. Uniformité de masse.....	73
IV.2.1.3. Test de friabilité.....	74
IV.2.1.4. Test de délitement (désagrégation).....	75
IV.2.1.5. Essai d'uniformité de la dose.....	76
IV.2.2. Contrôles biopharmaceutiques.....	76
IV.2.2.1. Test de dissolution dans le milieu gastrique à pH=1.2.....	77
IV.2.2.2. Test de dissolution dans le milieu intestinal à pH =6.8.....	77

PARTIE IV.3 : Modélisations des cinétiques

IV.3.1. à pH = 6.8.....	80
Conclusion.....	84-85

Annexes**Références bibliographiques**

Table des matières

Liste des figures

Figure I.1 : Le système cardiovasculaire

Figure I.2 : L'interaction du système cardiovasculaire avec les autres systèmes de l'organisme.

Figure I.3 : Les antihypertenseurs.

Figure I.4 : Structure chimique de chlorhydrate d'acébutulol.

Figure I.5 : Libération et absorption du PA des formes solides.

Figure II.1 : Principales étapes du procédé de fabrication des comprimés.

Figure II.2 : les phases de la compression sur machine à comprimer alternative.

Figure II.3 : Schéma d'une machine à comprimé rotative.

Figure II.4 : friabilimètre.

Figure II.5 : Appareille de désagrégation.

Figure II.6 : Schéma d'une Transition électronique.

Figure. II.7 : Schéma de principe d'un spectromètre d'absorption UV-visible double faisceau.

Figure II.8 : Évolution de concentration plasmatique en fonction du temps.

Figure II.9 : pH et temps de séjour moyens dans les principales régions du tractus gastro-intestinal.

Figure III.1 : Formule développée de la cellulose microcristalline (CMC).

Figure III.2 : Formule chimique développée de HPMC.

Figure III.3 : Formule chimique développé de PEG 6000.

Figure III.4 : Spectrophotomètre IR.

Figure III.5 : Balance analytique.

Figure III.6 : Mortier et Pilon.

Figure III.7 : Comprimeuse.

Figure III.8 : les comprimés de F1.

Figure III.9 : les comprimés de F2.

Figure III.10 : les comprimés de la référence.

Figure III.11 : Friabilimètre.

Figure III.12 : Appareil de désagrégation.

Figure III.13 : Bain marrie (dissoluteste).

Figure IV.1 : Spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol dans l'eau distillée.

Figure IV.2 : Courbe d'étalonnage de chlorhydrate d'acébutolol dans l'eau distillée.

Figure IV.3 : Spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique pH=1.2.

Figure IV.4 : Courbe d'étalonnage de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique PH=1.2.

Figure IV.5 : Spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu tampon à PH = 6.8.

Figure IV.6 : Courbe d'étalonnage de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique PH =6.8.

Figure IV.7 : Spectre IR de chlorhydrate d'acébutolol.

Figure IV.8 : Spectre IR de cellulose microcristalline (CMC).

Figure IV.9 : Spectre IR de l'Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

Figure IV.10 : Spectre d'absorption de polyéthylène glycol en IR.

Figure IV.11 : Spectre d'absorption de Talc en infrarouge.

Figure IV.12 : Spectre d'absorption des deux formulations : I) F1 ; II) F2 ; III) Réf.

Figure IV.13 : profils des courbes de dissolution et de la cinétique de libération de l'acébutolol des formulations (F1, F2, et Réf) dans le milieu à pH=1.2.

Figure IV.14 : profils des courbes de dissolution et de la cinétique de libération de l'acébutolol des formulations (F1, F2, et Réf) dans le milieu à pH=6.8.

Figure IV.15 : Modèles de la cinétique de libération d'Acébutolol par dissolution des comprimés de la référence à pH =6.8.

Figure IV.16 : Modèles de la cinétique de libération d'Acébutolol par dissolution des comprimés de F1 à pH =6.8.

Figure IV.17 : Modèle de la cinétique de libération d'Acébutolol par dissolution des comprimés de F2 à pH =6.8.

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Avantages et inconvénients des comprimés.

Tableau II.2 : Ecartes limites en fonction de la masse des comprimés.

Tableau III.1 : Formule qualitative du produit SEBUTOL® comprimé pelliculé à 200mg.

Tableau III.2 : Pourcentages massiques des excipients dans le comprimé de SEBUTOL®200mg.

Tableau III.3 : Les constituants de la formulation et les normes de leurs utilisations.

Tableau III.4 : La composition quantitative pour un et 25 cps de la F1.

Tableau III.5 : La composition quantitative pour un et 25 cps de la F2.

Tableau III.6 : Caractéristiques galéniques du comprimé générique SEBUTOL®200mg.

Tableau III.7 : Caractéristiques physicochimiques de Chlorhydrate d'acébutulol.

Tableau III.8 : Les caractères physico-chimiques de CMC.

Tableau III.9 : Caractéristiques physiques des poudres celluloses microcristallines.

Tableau III.10 : Les caractéristiques physiques de Stéarate de magnésium StMg.

Tableau IV.1 : Absorbances des solutions de Chlorhydrate d'acébutolol en fonction des concentrations a la longueur d'onde.

Tableau IV.2 : Absorbances des solutions de Chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique à PH = 1.2 en fonction des concentrations a la longueur d'onde.

Tableau IV.3 : Les Absorbances des solutions de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu à PH = 1.2 en fonction des concentrations.

Tableau IV.4 : Taux d'humidité des comprimés.

Tableau IV.5 : Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse des comprimés de F1, F2, et réf.

Tableau IV.6 : Tableau récapitulatif de l'étude de friabilité des comprimés de F1, F2 et réf

Tableau IV.7 : temps de désagrégation, de délitement et les masses de 6 comprimés des formulations F1 et F2 et de la référence

Tableau IV.8 : Tableau récapitulatif des concentrations des filtrats est teneurs en Acébutolol des Cps des formulations F1, F2 et Réf.

Tableau IV.9 : Résultats de dissolution des comprimés (F1, F2, et. réf) et cinétique de libération de l'acébutolol dans le milieu gastrique PH=1.2.

Tableau IV.10 : Résultats de dissolution des comprimés (F1, F2, et. réf) et cinétique de libération de l'acébutolol dans le milieu intestinal PH= 6.8.

Tableau IV.11 : temps et taux de libération à PH =6.8 par comparaison avec la Ph.Eur.

Tableau IV.12 : Modèles et paramètres cinétiques dans le milieu à PH =6.8.

Liste des abréviations

Abs : Absorbance

Acé : Acébutolol

ASI : Activité sympathicomimétique intrinsèque

AV : Amont ventriculaire

CMC : Cellulose microcristalline

Cp : comprimé

OMC : Organisation Mondiale de la santé

F1 : première formulation

F2 : Deuxième formulation

HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose

HTA : Hypertension artérielle

IR : Infrarouge

LP : Libération prolongée

PA : Principe actif

P A S : Pression artérielle systolique

P A D : pression artérielle diastolique

PEG : Polyéthylène glycols

Ph.Eur : Pharmacopée européenne

SCV : Système cardiovasculaire

St Mg : Stéarate de magnésium

UV : Ultra-violet

Lettre latines :

C (mg/l) : concentration

Q_t : Représente la quantité de principe actif libéré au temps t

Q₀ : est la quantité initiale ou à saturation de principe actif dans la solution

K : est la constante de vitesse de la libération

M_t/M_∞ : fraction de principe actif au temps t

M_t : quantité cumulée de principe actif libérée au temps t.(% massique)

M_∞ : quantité cumulée de principe actif à t tend vers l'infini.(% massique)

N : représente l'exposant de libération

t₀ : temps initial

t_a : temps correspondant à un pourcentage de 63.2 % de PA dissout

X : Masse

Lettres grecques :

β : facteur de forme

λ_{max} : longueur d'onde maximal

Introduction générale

Introduction générale

La mise au point d'un médicament est longue, elle commence par la découverte du PA et les investigations cliniques visant à déterminer ces caractéristiques pharmacologiques et toxicologiques. Elle se poursuit par le développement et la transposition industrielle, pour aboutir à un médicament par le procédé de fabrication.

Le développement galénique est une partie importante de fabrication d'un médicament, il consiste plus particulièrement à choisir la voie d'administration (orale, percutané...), la forme galénique (comprimé, gélule...).

Parmi toutes les voies d'administration, la voie orale a toujours suscité un grand intérêt. Les formes prises par cette voie présente une grande facilité d'administration pour le patient, mais présente d'importantes barrières physiologique, comme le tractus gastro-intestinal, les enzymes du premier passage hépatique, les membranes biologiques phospholipidiques, qui contribuent énormément à la diminution de la biodisponibilité et par la suite l'efficacité du médicament à son site d'action.

De nos jours, les médicaments existent majoritairement sous la forme de comprimés, car c'est la forme galénique la plus utilisés parmi les préparations solides.

Du point de vue industriel, le principe de fabrication est très simple mais la réalisation reste complexe, il est nécessaire que les composants (PA, Excipient) aient certaines propriétés qui doivent répondrent aux besoins thérapeutiques, en terme de vitesse , de durée d'action et de tolérance par le patient [1] .

L'objectif de notre travail s'inscrit dans le cadre du développement galénique d'un nouveau médicament, comprimé à 200 mg d'Acébutolol, un bêta-bloquant traitant en général les maladies cardiovasculaires et en particulier l'Hypertension artérielle (HTA), à partir d'une formule commercialisée de référence, qui est le SEBUTOL® 200mg.

Dans le cadre de notre projet de fin d'étude, on tentera de développer une formulation qui aura pour but final, l'obtention d'un comprimé à libération modifiée conforme aux normes de la bonne pratique de fabrication d'un médicament. Notre travail a été réalisé au Laboratoire de Génie Pharmaceutique de l'Université de Bejaia.

Introduction générale

De ce fait, le mémoire s'articule autour de quatre chapitres:

- Le premier chapitre est consacré à la recherche bibliographique en donnant un aperçu général sur les maladies cardiovasculaires.
- Le second chapitre, résume l'essentiel des propriétés pharmaco techniques et biopharmaceutiques des comprimés et leurs modes de fabrication.
- Dans le troisième chapitre, nous décrivons la méthodologie des formulations d'un comprimé (Acébutulol 200 mg) et les protocoles expérimentaux mis en œuvre.
- Enfin, le quatrième chapitre englobe l'ensemble des résultats obtenus et leur discussion.
- Nous terminerons notre mémoire par une conclusion générale et des perspectives.

Chapitre I

Introduction :

Les maladies cardiovasculaires représentent actuellement l'une des premières causes de mortalité dans les pays développés. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elles étaient responsables, en 2008 de 17,3 millions de décès dans le monde, soit 30% de la mortalité mondiale [1].

L'appareil cardio-vasculaire assure la circulation du sang pour véhiculer l'oxygène et les nutriments vers les cellules et en évacuer les déchets, permettre le maintien du métabolisme général [1].

I.1.Le système cardiovasculaire (SVC) :

Schématiquement, l'appareil cardio-vasculaire se compose d'une pompe à fonctionnement alternatif (le cœur) comme l'illustre la figure I.1, d'un réseau de distribution à haute pression (les artères) se terminant par des résistances variables (les artérioles), d'un circuit de petits vaisseaux au niveau desquels s'effectuent les échanges (les capillaires), et d'un circuit de retour à basse pression vers le cœur (les veines) [1].

I.1.1.Le rôle du système cardiovasculaire :

La fonction principale du système cardiovasculaire est d'assurer un flux de sang adéquat continu et sous pression suffisante aux organes et aux tissus cellulaires du corps, afin de satisfaire aux besoins énergétiques [2].

➤ Si la fonction principale du SCV est d'assurer l'approvisionnement des cellules en oxygène et nutriments, il a aussi pour rôle :

- l'évacuation du CO₂ et autres déchets métaboliques ;
- la transmission d'information en véhiculant les hormones ;
- la régulation de la température corporelle ;
- la défense de l'organisme en assurant le transport des anticorps et des cellules immunitaires comme les lymphocytes [1].

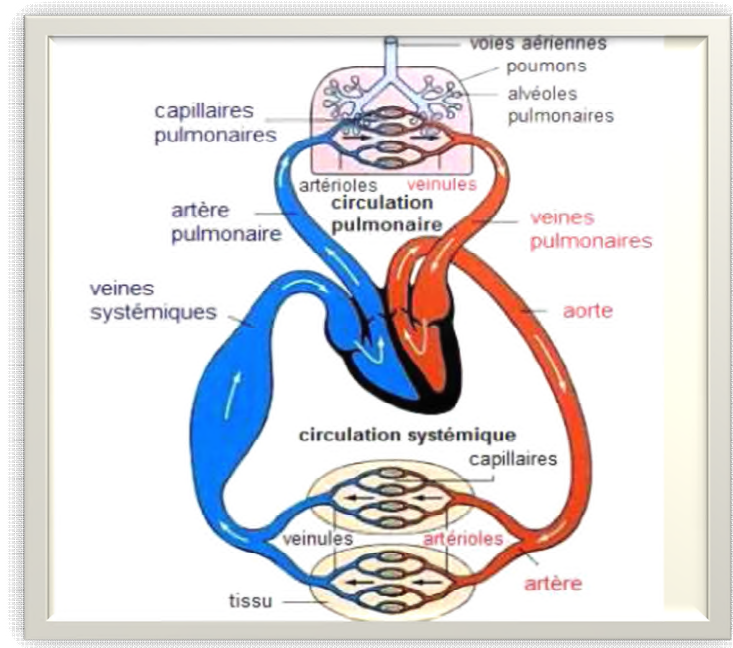


Figure I.1 : Schéma du système cardiovasculaire [1].

I.1.2.L'interaction du système cardiovasculaire avec les autres systèmes de l'organisme :

Le SCV interagit avec les autres systèmes de l'organisme comme l'illustre la Figure I.2. :

- **le système digestif** : Il permet de charger le sang en nutriments (glucose, acides gras et acides aminés).
- **le système respiratoire** : Il fournit l'oxygène nécessaire aux tissus de l'organisme. Il débarrasse également le sang de ses déchets comme le dioxyde de carbone ;
- **le système urinaire** : Il filtre et nettoie le sang de ses déchets tels que les sels et les toxines.
- **le système nerveux** : Il régule la force et la fréquence des contractions du cœur, ainsi que la vasomotion des vaisseaux sanguins (augmentation ou réduction de leur diamètre) en fonction des besoins des tissus ;
- **le système endocrinien** : Il participe à la régulation du SCV en sécrétant des hormones. Ces hormones peuvent influencer sur les contractions du cœur et le diamètre des vaisseaux sanguins
- **le système osseux** : Il protège le SCV (la cage thoracique protège, par exemple, le cœur) et permet le stockage de minéraux, comme le calcium, que le sang doit transporter ;

- **le système musculaire** : Il permet aux vaisseaux sanguins munis de fibres musculaires lisses de modifier leur diamètre afin d'ajuster le débit sanguin en fonction des besoins des tissus et de maintenir la pression artérielle. Le cœur est, par ailleurs, lui-même constitué de fibres musculaires ;
- **les systèmes lymphatiques et immunitaires** : Ils participent à la défense de l'organisme contre les virus, les bactéries et les infections. Le système lymphatique a également pour rôle de récupérer le plasma (partie liquide du sang) et les protéines en excès dans les tissus ;
- **le système tégumentaire** (la peau). Il protège le SCV et participe à la thermorégulation. La peau, étant innervée par de nombreux vaisseaux sanguins, constitue également un réservoir de sang ;
- **le système reproductif** : Il permet, chez la femme, la conservation de l'intégrité des vaisseaux (leur maintien) par la sécrétion des hormones féminines (les œstrogènes) [1].

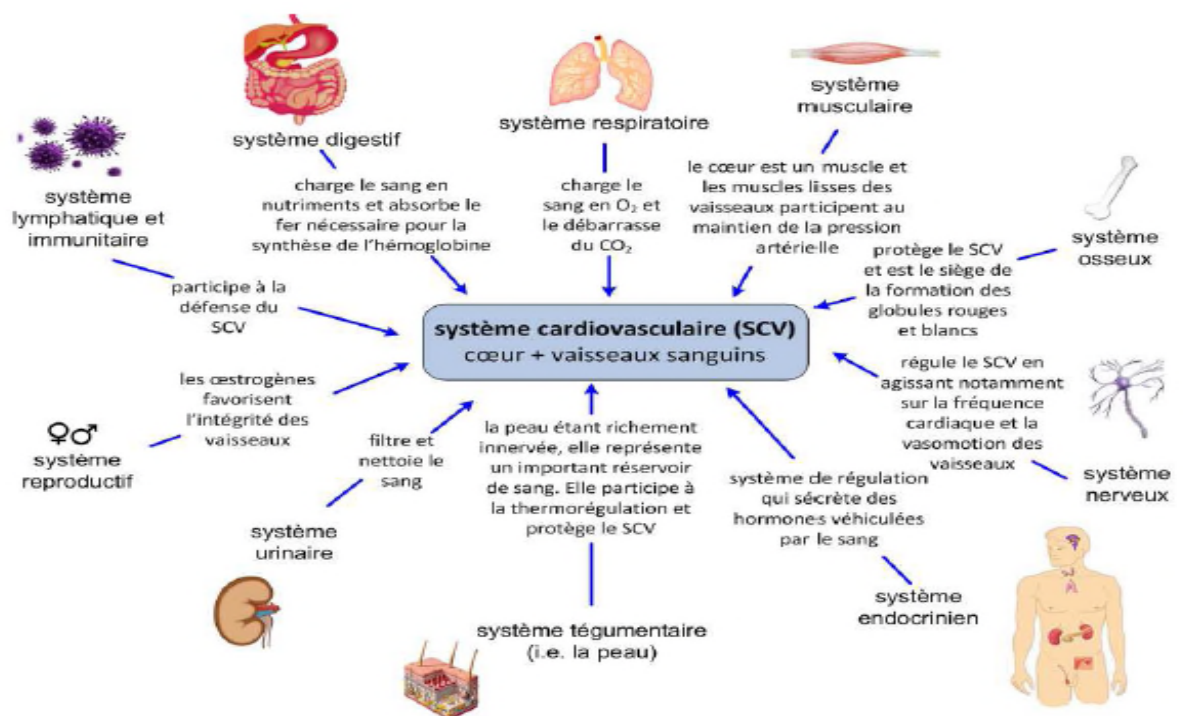


Figure I.2. L'interaction du système cardiovasculaire avec les autres systèmes de l'organisme [1].

I.2. Les maladies cardiovasculaires :

I.2.1. Définition :

Les maladies cardio-vasculaires correspondent à différentes pathologies chroniques ou événements ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose [3].

Ce sont les maladies de l'appareil circulatoire: elles constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles regroupent les maladies du muscle cardiaque et des artères coronaires, les maladies cérébro-vasculaires, les pathologies de l'aorte et les artériopathies périphériques [4].

I.2.2. Les classes pharmacologiques des maladies cardiovasculaires :

Ces pathologies constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, qui comprennent :

- les cardiopathies coronariennes : (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque)
- les maladies cérébraux-vasculaires : (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau).
- les artériopathies périphériques : (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes).
- les cardiopathies rhumatismales : affectant le muscle et les valves cardiaques.
- les malformations cardiaques congénitales : (malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance)
- Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux : sont généralement des événements aigus et sont principalement dus au blocage d'une artère, empêchant le sang de parvenir au cœur ou au cerveau. Leur cause la plus courante est la constitution d'un dépôt gras sur les parois internes des vaisseaux sanguins alimentant ces organes [3].

I.2.3. Les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires :

I.2.3.1. Les facteurs de risques non modifiables

- Âge : c'est un facteur de risque continu qui devient significatif à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme.
- Sexe masculin : avant 70 ans, deux tiers des infarctus surviennent chez l'homme.

Cette différence diminue chez la femme après la ménopause et disparaît après 75 ans.

- Hérité : les antécédents familiaux cardiovasculaires, coronaires, d'Accident Vasculaire Cérébral [5].

I.2.3.2. Les facteurs de risques modifiables :

- Le diabète : plusieurs facteurs interviennent dans le développement des MCV et le diabète est un des éléments qui en favorise l'émergence [2].
- Insuffisance rénale : est associée à une forte incidence des complications cardiovasculaires, comparable à la gravité du diabète sur le système cardiovasculaire.
- Dyslipidémies : parmi les anomalies des lipides circulants, le principal facteur de risque des maladies cardiovasculaires est l'élévation du Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de basse densité), cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité 1,60 g/L (4,1 mmol/L) [5].
- L'obésité : est l'épidémie mondiale du XXI^e siècle et elle représente un problème de santé majeur présent dans la plupart des pays industrialisés. D'une part, un excès de poids entraîne un effort plus important du muscle cardiaque, une augmentation de la tension artérielle, du taux de cholestérol et des triglycérides et favorise la survenue de diabète.
- Le tabagisme : Les effets du tabagisme sont nombreux : le tabac augmente la pression artérielle, accélère le rythme cardiaque et détériore les artères [2].

I.2.4. l'hypertension Artérielle :

I.2.4.1. Définition :

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque très important pour les accidents vasculaires cérébraux ; l'infarctus aigu du myocarde, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale. Les organes endommagés par l'hypertension artérielle sont les artères, le cœur, le cerveau et le rein [2]. L'HTA correspond à une élévation de la pression artérielle dans les artères.

La tension artérielle mesure la pression exercée par le sang sur les parois des artères. Elle correspond à deux mesures: celle de la pression exercée par le sang sur les artères lors de la phase de contraction et d'éjection des oreillettes et des ventricules (pression artérielle

systolique ou (PAS) et celle exercée lors de la phase de remplissage des cavités cardiaques (pression artérielle diastolique ou (PAD)).

On parle de l'hypertension artérielle chez l'adulte lorsque la pression artérielle systolique est supérieure ou égale à 140 mm Hg et la pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg. [6]

I.2.4.2. Les types de HTA :

Il existe deux types de HTA : HTA essentielle et secondaire.

- **HTA essentielle** : elle représente 95% des cas et quand aucune cause spécifique ne peut être mise en évidence.
- **HTA secondaire** : représente 5% des cas et elle peut être liée à plusieurs facteurs .

I.2.4.3. Origine de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est différente du stress et de la tension nerveuse.

L'HTA peut avoir plusieurs causes (maladie de la paroi des artères, anomalies des reins, ...).

I.2.4.4. Conséquence de l'HTA :

Même si cette maladie est le plus souvent sans symptôme, elle est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les hypertendus ont un risque accru de présenter un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un anévrisme, une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale.

I.2.4.5. Moyens thérapeutiques :

Il y a plusieurs moyens efficaces pour réduire les chiffres de pression artérielle :

- les médicaments antihypertenseurs,
- les moyens non médicamenteux sont également utiles :
 - la réduction de la consommation de sel, d'alcool ;
 - la réduction pondérale ;
 - l'activité physique ;
 - la modification de l'alimentation avec une alimentation riche en fruits et légumes [7].

I.2.5. Les médicaments antihypertenseurs :

Un traitement antihypertenseur est un traitement à long terme et chronique. L'objectif principal du traitement est la normalisation de la pression artérielle pour éviter les complications et les fluctuations cardiovasculaires de l'HTA. La Figure I.3. représente les différents antihypertenseurs.

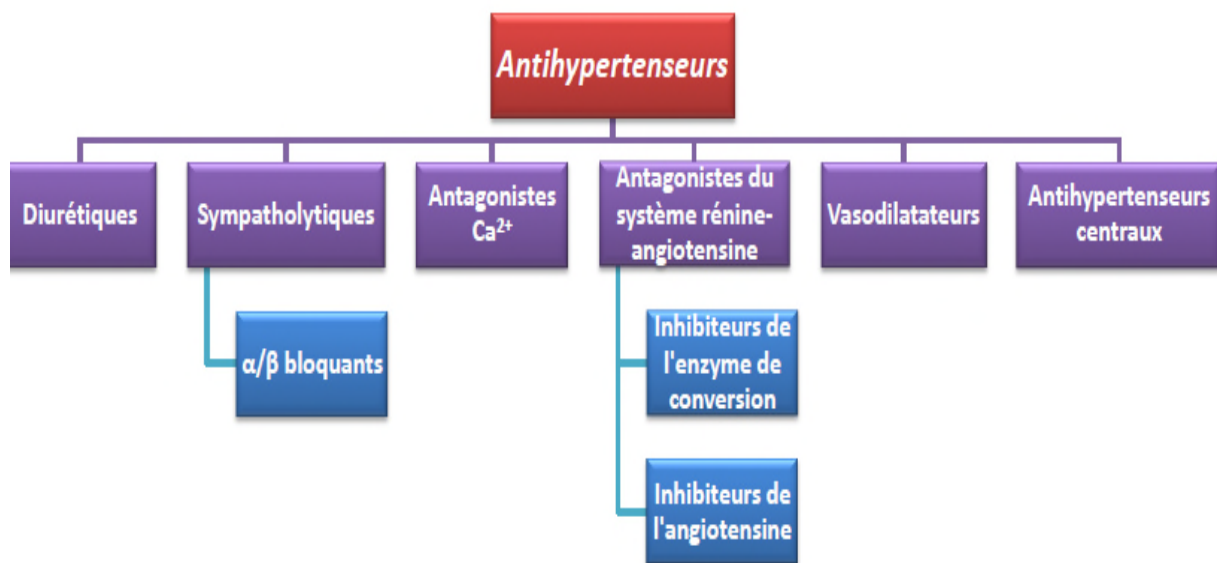


Figure I.3 : Les antihypertenseurs [8].

Tous ces médicaments ont à peu près les mêmes effets, le critère de choix sera basé sur les Pathologies préexistantes du patient et sur les facteurs de risques des médicaments.

I.2.5.1. Les Bêta- bloquants :

Les bêtabloquants sont des médicaments surtout utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et de la maladie coronarienne. Ces médicaments agissent par antagonistes compétitifs des catécholamines au niveau des récepteurs bêta adrénergiques, notamment au niveau cardiaque ainsi qu'au niveau des vaisseaux et des bronches [8].

I.2.5.2. Mécanisme d'action :

Ils s'opposent à la stimulation du système sympathique en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques [1].

- Au niveau cardiaque, le blocage des récepteurs β_1 entraîne une baisse de la fréquence cardiaque, donc de la pression artérielle.
- Au niveau rénal, le blocage des récepteurs β_1 de l'appareil juxta-glomérulaire entraîne une diminution de la sécrétion de rénine ; il s'ensuit une baisse du taux d'angiotensine II et d'aldostérone, ce qui amène une baisse de la pression artérielle [9].

Toutefois, les bêtabloquants ont beaucoup plus une action cardiaque que rénale. Ils sont notamment classés en fonction de leur cardio-sélectivité; en effet certains bêtabloquants dits cardio-sélectifs n'inhibent que les effets β_1 adrénergiques; par opposition aux bêtabloquants dits non cardio-sélectifs, qui bloquent l'ensemble des récepteurs β_1 . A noter que la cardio-sélectivité n'est jamais stricte et disparaît à forte dose [10].

I.2.5.3. Intérêt des bêtabloquants :

- Ils ont démontré une réduction de la morbidité cardiovasculaire chez l'hypertendu [11].
- Leur efficacité est reconnue à long terme.
- Ils diminuent l'hypertrophie ventriculaire gauche
- Très utilisés chez l'hypertendu jeune (diminution de la fréquence cardiaque) [12].
- Leur coût de traitement est faible [1].

I.2.5.4. Cas de l'acébutolol :**1. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques**

L'utilisation d'agents bêtabloquants augmente en raison de leurs effets bénéfiques significatifs dans le traitement de l'hypertension, l'angine, et les arythmies cardiaques. L'acébutolol est un bêtabloqueur de type β_1 , dont l'efficacité relative comparée à celle du propranolol. Il exerce une activité bêta-adrénergique cardio-sélective, un effet sympathomimétique intrinsèque modéré (ASI), ainsi que des effets anti arythmiques et stabilisateur de membrane du myocarde. L'acébutolol ralentit la conduction (AV) et augmente la période réfractaire .

L'effet exercé par de petites doses d'acébutolol (jusqu'à 400 mg/jour) sur les récepteurs β 2 – adrénergiques des bronches et de la musculature lisse est faible [13, 14].

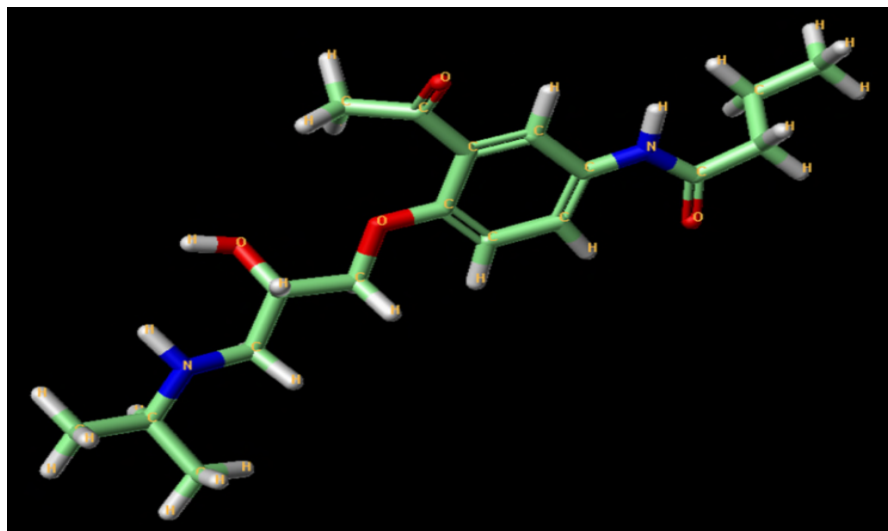


Figure I.4 : Structure chimique de chlorhydrate d'Acébutolol [13].

2. Pharmacocinétique et métabolisme

L'acébutolol est bien résorbé dans le système digestif (90% env.), une grande partie est néanmoins métabolisée par le foie (effet de premier passage). Le principal métabolite formé, le diacétolol, possède une efficacité pharmacologique comparable à celle de la substance native.

La biodisponibilité absolue est égale à environ 35-50%. Après administration orale de 400 mg d'acébutolol, les taux plasmatiques maximaux atteignent après 2-4 heures 650-1080 $\mu\text{g/ml}$. Chez les patients âgés, ces taux sont augmentés (1350-1900 $\mu\text{g/ml}$ après administration orale de 400 mg) en raison d'une diminution de l'effet du premier passage.

La distribution tissulaire d'acébutolol est rapide (cœur, foie, reins, poumons) ; la diffusion dans le LCR est faible.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 11-19%, le volume de distribution de 1,6-3 L/kg. La demi-vie plasmatique de l'acébutolol est de 3-9 heures, celle du diacétolol de 9-14 heures; lors d'un traitement continu (400 mg et 2 prises par jour pendant plusieurs semaines), elle est

de 13 heures environ. La demi-vie de l'effet pharmacologique est dose-dépendante se situe 2-3 fois au-dessus de la demi-vie plasmatique. 50-60% d'acébutolol et de diacétolol sont excrétés dans les selles et 10-50% par voie rénale [13, 14].

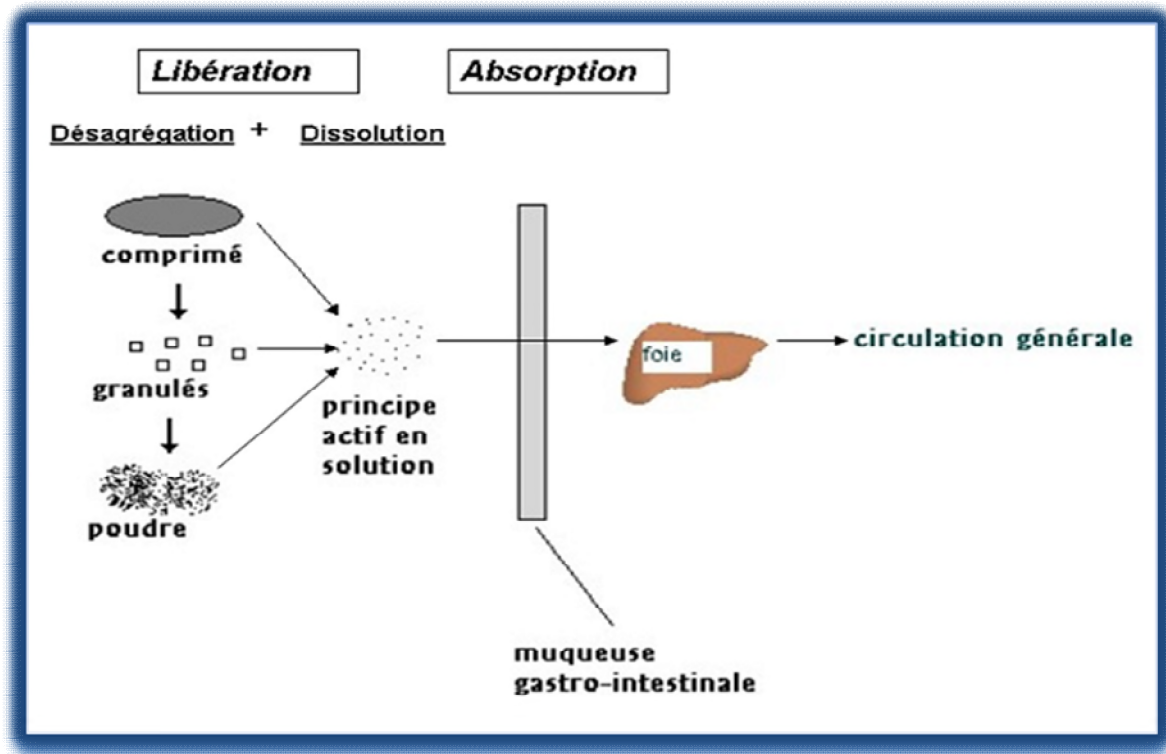


Figure I.5 : Libération et absorption du PA des formes solides [14].

3. Toxicité de l'acébutolol :

L'utilisation croissante des antagonistes bêta-adrénergiques semble avoir donné lieu à des rapports plus fréquents de grave intoxication à haute dose. La dose thérapeutique de l'adulte varie de 200 mg à 1200 mg /jour [13-15].

Chapitre II

Introduction :

Les comprimés sont des préparations de consistance solide constitué d'un ou plusieurs principes actifs ; auxquels sont ajoutés des excipients tels que :(diluants ; liants ; agents de désagrégation ; lubrifiants ; colorants ; aromes...). Leur première rôle permet la mise en forme du médicament puisqu'ils rendent possible l'administration d'une quantité manipulable de principe actif à faible dose. De plus ; ils confèrent des propriétés particulières au mélange à comprimer (écoulement ; comprimabilité ; compressibilité). Et à la forme finale (dureté ; profil de libération). La mise au point de la formule d'un comprimé est un processus complexe puisque le choix des excipients ainsi que leur quantité doivent être optimaux pour faciliter les opérations industrielles et assurer la libération du principe actif.

II.1. Généralités sur les comprimés :

Il y a plusieurs voies d'administration de médicaments. Le premier critère pour sélectionner la voie d'administration est principalement le lieu d'absorption et ainsi ; choisir la forme pharmaceutique la plus appropriée. De nos jours ; l'une de ces forme existe majoritairement sous la forme des comprimés.

II.1.1. Définition :

La pharmacopée européenne définit les comprimés comme : des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principe actif .Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particule. [16].

.Les comprimés existent sous des formes et de poids divers ; obtenus par compression de substances médicamenteuses solides additionnées d'excipients. Dans la majorité des cas ; les comprimés sont destinés a la voie orale. Ils peuvent être avalés ou croqués dans la bouche pour une absorption direct du médicament (les comprimés sublinguaux) ; d'autres sont dissouts ou désagrèges dans l'eau avant administration (les comprimés effervescents). Certains comprimés peuvent être introduits sous la peau(les comprimés d'implantation) [17].

II.1.2. Composition d'un comprimé :

Les comprimés ont constitué d'un ou plusieurs principes actifs et les excipients.

II.1.2.1.Principe actif :

C'est une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes ; des toxicologues et des pharmacologues. Les principes actifs sont destinés à traiter ou à prévenir une maladie ; leur dosage est réalisé en fonction de la puissance de leur action ; et de leur devenir dans l'organisme et de la tolérance du sujet vis-à-vis de cette action.[18].

II.1.2.2.Excipient :

Les excipients sont des substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif .Elles sont inactives vis à vis de la pathologie. Mais elles sont pour rôle de faciliter l'administration et la conservation et la préservation du principe actif [19].

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif Ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit Telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication [20].

Les excipients utilisés pour les comprimés ; sont choisis en fonction des qualités et des défauts de la poudre. Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacun au principe actif ; les qualités qui lui manquent [21].

a. Les diluants :

Ils jouent un rôle important dans l'ajustement de la masse du Comprimé lorsque la quantité de principe actif n'est pas suffisante pour obtenir des dimensions et un volume satisfaisants. (22)Ce sont des poudres dites inertes ; choisies en fonction de leur propriétés secondaire : hydrosolubilités ; pouvoir absorbant ou adsorbant ; PH ; neutralité ; l'acidité....etc. Parmi les diluant on a : le lactose ; cellulose ; l'amidon...

b. Les liants ou agglutinants :

Les liants susceptibles d'exercer simultanément la fonction de diluant, ont en outre la propriété de renforcer ou favoriser les liaisons inter particulaires et permettent de diminuer la force de compression. Parmi ces liants, certains créent un enchevêtrement entre les particules

à agglomérer, c'est le cas des dérivés cellulosiques et de certains polymères ou copolymères ; d'autres, de point de fusion peu élevé, sont susceptibles, lors de l'élévation de température induite au cours de la compression, de former des ponts interparticulaires (certains corps gras, acides, polyéthylène glycol de haut poids moléculaire). [22].

Et ils peuvent être utilisés soit sous forme de poudre ; soit en solution plus au moins visqueuse qui est utilisée comme une colle.

La plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses peuvent être employées comme liants : gomme arabique ; méthyle cellulose ; gélatine ; amidon ; polyéthylène glycol(PEG) 4000 et 6000(en poudre pour la granulation sèche) ; povidon [23-24].

c. Les lubrifiants :

Les lubrifiants jouent un triple rôle :

- l'amélioration de la fluidité de la poudre et par conséquent le remplissage régulier de la chambre de compression (stéarate de magnésium, talc, dérivés de la silice...),
- Diminution de l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice (talc, esters...),
- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression (stéarate de magnésium...). En excès ils diminuent la cohésion des comprimés. [22].
- Une bonne régularité de la masse de comprimé c'est le pouvoir glissant.
- Aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.

On distingue : stéarate de magnésium ; acide stéarique ; les huiles végétal ou animal ; talc...etc.

d. Les délitents ou désintégrants :

Ils accélèrent la désintégration du comprimé : donc aussi la dispersion du principe actif dans le suc digestif. Ce sont :

- soit des produits de solution de solubilité qui diffère de celle du principe actif (hydrosoluble si le principe actif est liposoluble).

- Ce sont des substances qui provoquent le gonflement dans l'eau tels que les polymères (hydrogels).
- Elles favorisent la pénétration de l'eau dans l'organisme.
- Elles peuvent être des substances effervescentes. Le délitement est assuré par un dégagement gazeux qui se produit au contact de l'eau.

On distingue :

- ✚ Amidon de blé ; de maïs ; le sel sodique de carboxy méthyl cellulose ; amidon (PRIMOJEL).
- ✚ Acide citrique et bicarbonate.
- ✚ Acide alginique ou alginate de sodium ou de calcium (ils gonflent au contact de l'eau qui facilite le délitement).
- ✚ Les celluloses et leurs dérivés : AVICEL. ELCEMA. CMC ; Na.
- ✚ Les gommés arabiques et adragante...
- ✚ Le PVP (poly vinyl pyrrolidone). [25].

e. Adjuvants divers (les additifs) :

➤ Les agents mouillants :

Ils sont destinés à s'opposer aux propriétés hydrofuges des substances actives et de certains excipients. On distingue : le laurylate ou lauryl ; sulfate de sodium (anionique).

➤ Les substances tampons :

Elles sont ajoutées à la fin pour corriger le pH et réduire l'action irritante du principe actif ou des excipients. On distingue : les sels de calcium (phosphates ; carbonates...) ; les citrates ; acides aminés.

➤ Les adsorbants :

Leur rôle est de fixer certains principes actifs volatils ; et pour stabiliser certains comprimés.

➤ Aromatisants :

Leur rôle est d'atténuer certaines saveurs désagréables.

On distingue : substances naturelles végétales telle que ; les extraits de fruits ; écorces ; les tiges ; feuilles. [24].

➤ **Colorants :**

C'est une substance colorée servant de témoin d'homogénéité d'un mélange des poudres ou servant à identifier le médicament. [26].

➤ **Les antioxydants :**

Tels que les vitamines C et E. [27].

II. 2. Avantages et inconvénients des comprimés :

Le tableau II.1 représente un aperçu global sur les avantages et les inconvénients des formes pharmaceutiques comprimés.

Tableau II.1 : Avantages et inconvénients des comprimés.[25] ;[28] ;[29].

	Avantages	Inconvénients
Fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Masquage du goût désagréable des matières premières grâce à l'enrobage. • Utilisation de substances peu ou non-hydrosoluble • Conservation facilitée (les matières premières sont dans un milieu sec et condensé). • Prix de revient peu élevé (exception faite des lyophilisats). • Procédés de fabrication connus et contrôlés par les industriels. 	<ul style="list-style-type: none"> • Étapes du développement pharmaceutique délicates (interaction des matières premières). • Grande variété de poudres pharmaceutiques pouvant être utilisées • Pas de principe actif liquide. • Nécessite l'utilisation de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.
Utilisation	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage par unité de prise précis. • Emploi facile. 	<ul style="list-style-type: none"> • Possible irritation de la muqueuse du tractus gastro-intestinal du patient. • Dosage fixe ne pouvant pas être modifié au cours du temps.

II.3. Les différentes catégories d'un comprimé :

Selon la pharmacopée Européenne on distingue plusieurs catégories de comprimés destinés à la voie orale et peuvent être classés en deux catégories selon le type de libération :

Selon la pharmacopée Européenne on distingue plusieurs catégories de comprimés des

- ❖ Les comprimés à libération conventionnelle.
- ❖ Les comprimés à libération modifiée.

II.3.1. Comprimés à libération conventionnelle :

Les formes à libération conventionnelles (immédiate) sont des formes pour lesquelles la libération du principe actif n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques. [30].

II.3.1.1. Les comprimés non enrobés ou nus :

Les comprimés non enrobés sont des préparations solides administrées par voie orale et contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs.

Les comprimés nus sont soit q couche unique, soit a couche multiple disposées parallèlement ou concentriquement.

Les excipients utilisés pour la préparation des comprimés non enrobés ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs. [31, 32,33 ; 34].

II.3.1.2. Les comprimés enrobés :

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommés, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, cires, colorants, aromatisants.

Les substances employées pour l'enrobage sont appliquées sous forme de solution ou suspension dans un liquide évaporable facilement. L'enrobage permet de masquer un goût, saveur, odeur et obtenir des comprimés à réaction prolongée aussi protection du principe actif de l'action du suc-gastrique et ainsi protection du principe actif contre la lumière et agent atmosphérique. [28].

II.3.2. Comprimés à libération modifiée :

Ce sont des comprimés enrobés ou non, ils ont été préparés avec des excipients particuliers et des procédés spéciaux, le but est de modifier la vitesse de dissolution et la vitesse de libération du principe actif. Ce sont des préparations dont la vitesse de libération du (ou des) principe(s) actif(s) est inférieure ou supérieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. [16-30].

II.3.2.1. Les comprimés à libération retardée :

Les comprimés à libération retardée sont des formes galéniques où le principe actif est libéré à un moment ou un lieu différent par rapport à la forme conventionnelle administrée par la même voie. C'est le cas notamment des comprimés gastrorésistants. Ce sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. [30].

II.3.2.2. Les comprimés à libération prolongée

La libération prolongée peut résulter de la dispersion de particules solides de principe actif dans une matrice, de la dialyse du principe actif à travers le film qui enrobe les particules, de la structure du comprimé en multicouches de particules enrobées de façons différentes. Les avantages sont la diminution du nombre de prises quotidiennes dans le cas de principes actifs à demi-vie courte et la maîtrise de la biodisponibilité. [35].

II.3.2.3. Les comprimés à libération accélérée :

Les comprimés à libération accélérée sont des préparations dont la vitesse de libération de la substance active est plus rapide que celle de la forme à libération conventionnelle destinée à la même voie d'administration. Elles sont généralement administrées après mise en solution. [30].

II.3.2.3.1. Les comprimés effervescents :

Les comprimés effervescents se dissolvent dans l'eau grâce à la réaction chimique entre un acide organique et un agent alcalin ; il en résulte une solution et un dégagement gazeux de dioxyde de

carbone qui provoque des bulles. Cette forme liquide rend l'administration du médicament plus aisée. [35].

II.3.2.3.2. Les comprimés dispersibles :

Les comprimés dispersibles se délitent dans l'eau avant administration grâce à la présence d'agents délitant dans leur formulation ; ils forment alors une suspension [35].

II.3.2.3.3 Les comprimés solubles :

Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration.

II.3.2.3.4. Les comprimés orodispersibles :

Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.

II.3.2.3.5. Les lyophilisats oraux :

Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration.

II.3.3. Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale :

Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont le plus souvent des comprimés non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la ou des substances actives, ou la libération et l'absorption de la (ou des) substance(s) active(s) dans une partie définie de la cavité buccale. [36].

II.4. Procédé de fabrication des comprimés :

La fabrication des comprimés est faite selon les étapes du schéma de la figure II.1. [37].

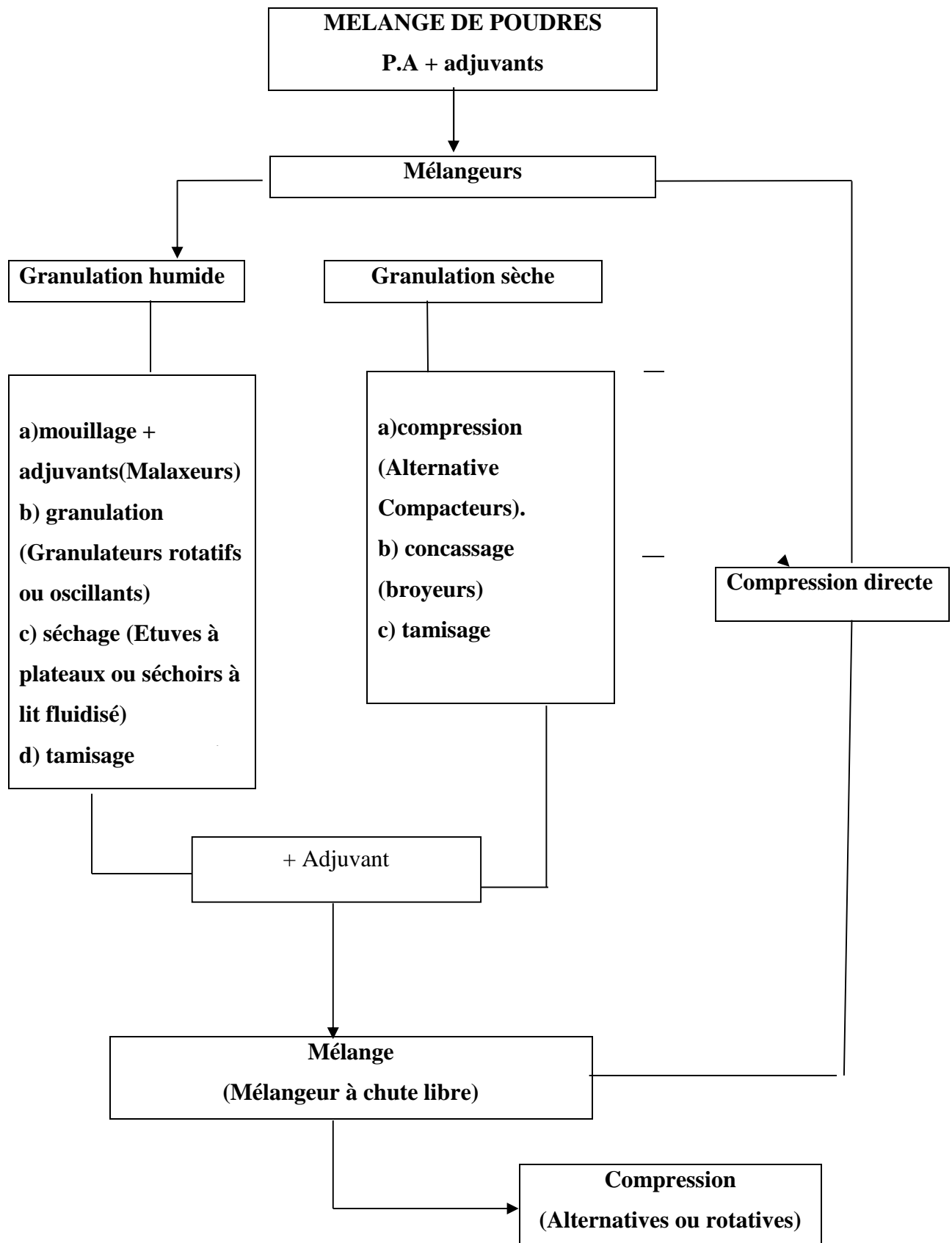


Figure II.1 : Principales étapes du procédé de fabrication des comprimés.

Lors la fabrication de formes sèches tels que les comprimés, les sachets, ou encore certains gélules le mélange des poudres nécessite une étape préliminaire appelée granulation soit parce qu'il n'est pas compressible directement soit pour des raisons de biodisponibilité.

II.4.1.La granulation :

II.4.1.1.Définition :

La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes, en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux, appelés granulés ou grains.

Cette opération intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques. Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés, mais il peut aussi être utilisé directement soit sous forme multi doses, soit reparti en doses unitaire tels que les gélules, sachets ou paquets.

II.4.1.2.But de la granulation :

- ❖ Maintenir l'homogénéité du mélange pendant la compression.
- ❖ Assurer un bon écoulement dans la chambre de compression.
- ❖ Réduire les risques de contamination croisée.
- ❖ Permettre une compression plus aisée.
- ❖ Garantir une biodisponibilité adéquate.
- ❖ Porosité supérieure facilitant la dissolution.
- ❖ Plus grande densité.

II.4.1.3.Les différents modes de granulation :

II.4.1.3.1.Granulation par voie humide :

Utilisé lorsque le principe actif supporte la chaleur et l'humidité, ce procédé de granulation couramment utilisé, comporte quatre phases successives :

-Humidification ou mouillage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par rapport d'un liquide mouillant (eau par exemple) ;

- Granulation proprement dite qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue précédemment en des granulés humides ;
- Séchage qui consiste à sécher les granulés humides dans des étuves ou des séchoirs ;
- Calibrage qui permet d'obtenir par tamisage de granulé sec et de taille hétérogène, des granulés secs et de taille homogène.

II.4.1.3.2.Granulation par voie sèche :

La voie sèche est utilisée, lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité, ni le séchage par la chaleur, ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables.

Pour assurer une cohésion convenable entre les particules, il est souvent nécessaire d'ajouter, à la poudre à granuler, des liants ou agglutinants, mais ici sous forme de poudre sèche. La granulation par voie sèche comporte deux phases : la compression et le broyage-tamisage.

La compression est un procédé de mise en forme des solides divisés (poudres) pour réaliser des comprimés ou une étape de granulation. Plusieurs types de compression sont possibles : la compression en machine alternative mais aussi la compression en machine rotative. [37].

II.4.2.La compression :

II.4.2.1.Définition :

C'est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimé, par réduction du volume du lit de poudre. Cette réduction produit l'élimination de l'air interparticulaire, ce qui a pour conséquence d'augmenter les surfaces de contact entre les particules, donc de faciliter les liaisons interparticulaire [38].

II.4.2.2.Les phases de compressions :

II.4.2.2.1.Phase de tassement :

Le tassement, pour qu'il soit efficace, doit satisfaire à plusieurs critères, qui sont :

- l'empilement optimal par élimination de l'air.
- le rapprochement maximum des particules de poudre.
- absence de modification des particules.

-aucune contrainte n'est enregistrée.[38].

II.4.2.2.Phase de compression :

Les effets remarquables qui peuvent avoir lieu lors de cette phase sont :

- Les zones de contact interparticulaire sont plus nombreuses.
- les particules opposent une résistance à l'enfoncement du poinçon supérieur dans le lit poudre.
- la déformation des particules est d'abord élastique puis elle devient plastique au fur et à mesure que la compression se maintient.
- la fragmentation des particules à des dimensions de grain plus réduites doit être réalisée avant la compression (particules fines sont plus résistantes à la rupture.)
- la diminution de la porosité pour faciliter le rapprochement des particules entre elles. [39].

II.4.2.2.3.Phase de décompression :

Le poinçon se retire et libère le compact de toute contrainte, qui subit ainsi une expansion élastique.

II.4.2.3.Les machines à comprimer :

Les premières machines à comprimés sont constituées d'un unique poinçon et la compression se fait manuellement. On parle de machine alternative ou excentrique. Bien que l'automatisation des machines permette d'augmenter la cadence de production, les machines alternatives sont de nos jours réservées aux activités de R&D et ont été remplacées en production par des machines à comprimés dites rotatives. En effet les machines rotatives ont un rendement nettement supérieur (poinçons multiples) et compriment de manière plus uniforme (mouvement des deux poinçons). [38].

II.4.2.3.1.Machine alternative :

Une machine à comprimés alternative est constituée de quatre éléments principaux :

- La matrice (pièce percée destinée à recevoir le mélange à comprimer), les poinçons, la trémie et le sabot.
- La position du poinçon inférieur fixe le volume de poudre à comprimer et donc le poids du comprimé.
- La dureté du comprimé se règle au niveau du poinçon supérieur avec la hauteur de compression.

- Dans le cas des machines à comprimés alternatives, le poinçon inférieur reste fixe et le rendement horaire est compris entre 1500 à 6000 comprimés.

Les machines alternatives sont adaptées à la compression à hautes pressions.

- **Etapas de la fabrication des comprimés**

a-Alimentation :

-le poinçon supérieur est relevé.

-le poinçon inférieur est en position basse.

-le sabot se trouve au-dessus de la chambre de compression, qui se remplit de grains par simple écoulement de la poudre.

b-Arasage :

-les poinçons sont dans la même position.

-le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre au niveau supérieur de la matrice.

c-Compression :

- le poinçon inférieur ne bouge pas.

-le poinçon supérieur descend brutalement et comprime avec force le grain.

d- Ejection :

-le poinçon supérieur se soulève, il revient à sa position initiale.

-Le poinçon inférieur s'élève et amène le comprimé au niveau supérieur de la matrice.

-le sabot revient à sa position de départ en déplaçant le comprimé vers une goulotte d'évacuation, et remplit simultanément la chambre de compression pour l'opération suivante. [40].

- **Avantages et inconvénients**

a-Les avantages :

-les plus utilisées pour les petites séries.

-sont moins chers.

- leur mécanisme étant le plus simple.
- facilite à nettoyer et à régler entre deux fabrications distinctes.
- puissance élevée est nécessaire pour certains gros comprimés.
- Utilisées en recherche et en développement.

b- Les inconvénients :

- rendement industrielle faible.
- présence de broyeuses.
- consommation d'une très forte énergie.
- compression brutale et seulement sur une seule face du comprimé. Ceci peut être à l'origine des incidents de fabrication.[41].

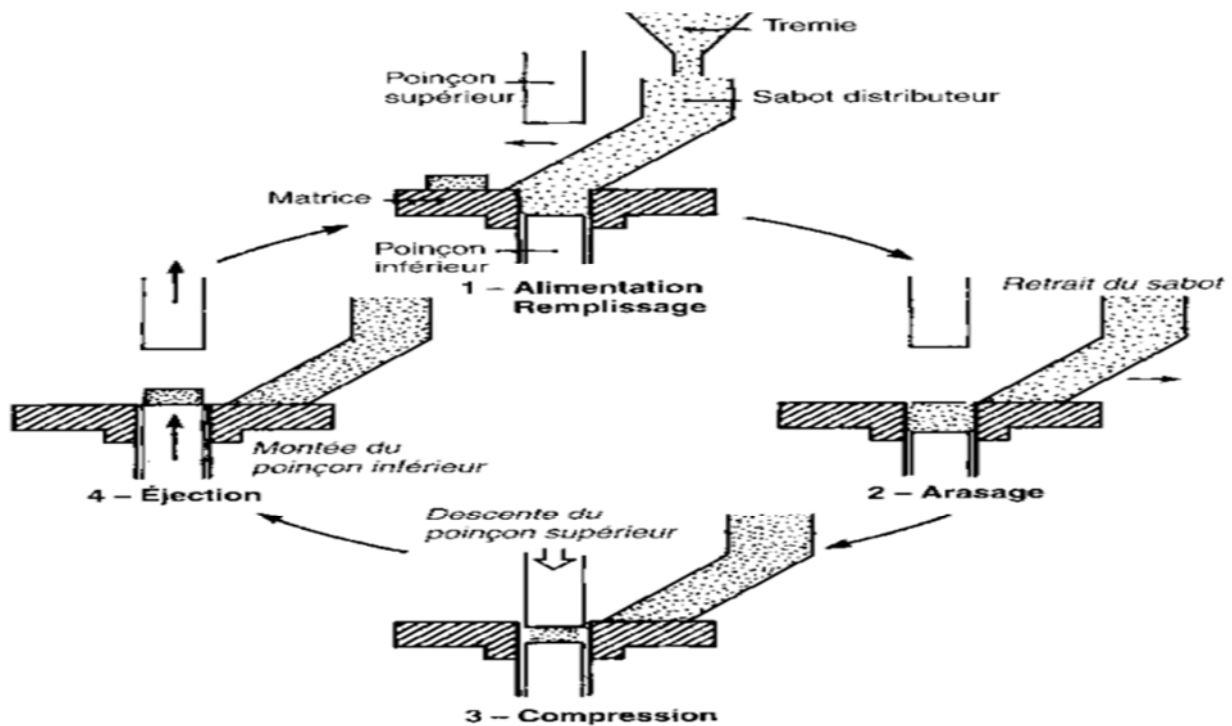


Figure II.2 : les phases de la compression sur machine à comprimés alternative. [42].

II.4.2.3.2.Machine rotatives :

Les machines à comprimés rotatives sont appelées également pastilleuses rotatives et se différencient des machines alternatives à différents niveaux d'une machine à comprimés rotative, la trémie et le sabot sont fixes et c'est l'ensemble matrices et poinçons qui se

déplace horizontalement : la compression se fait sur les deux faces du comprimé. De nos jours, les machines rotatives présentent deux paires de galets de compression et une étape de pré-compression précède généralement la compression. Le nombre de poinçons détermine la capacité de la machine de l'ordre de 20 000 à plus de 1 000 000 comprimés/heure [43]. L'énergie nécessaire à la formation d'un comprimé est également inférieure en machine rotative car le temps de compression est plus important. [44].

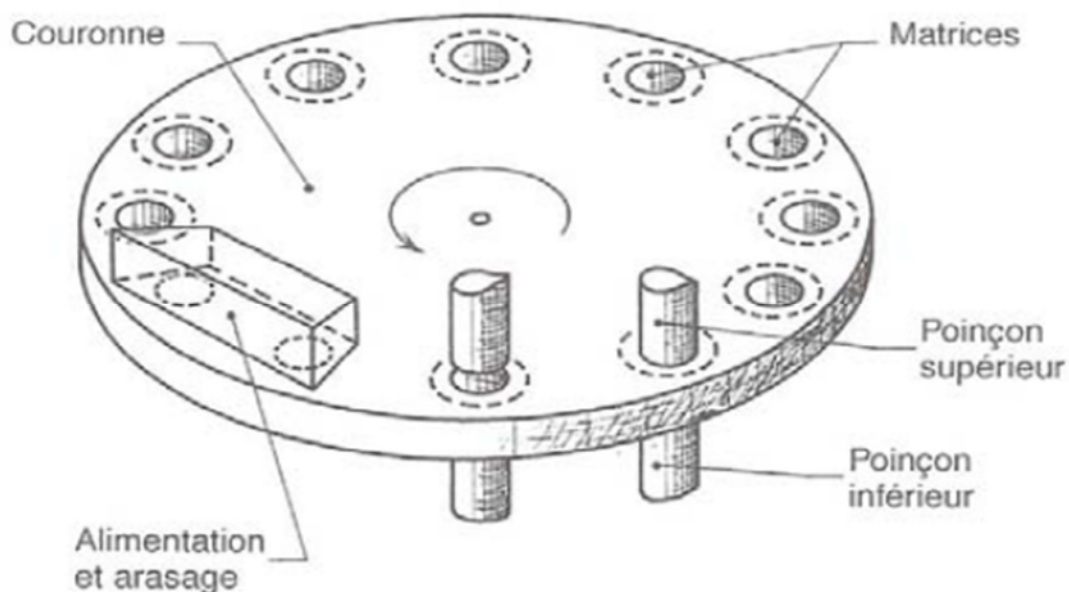


Figure II.3. Schéma d'une machine à comprimé rotative. (42)

▪ **Avantages et inconvénients :**

a- Les avantages :

- rendement industriel important.
- elles sont plus silencieuses car la compression est moins brutale.

b- Les inconvénients :

- Elles sont d'un cout élevé.
- difficiles à nettoyer et à régler entre manipulation distinctes.
- elle ne peut être utilisée en stade de développement. [41].

II.5. Contrôles pharmacotechniques au cours de fabrication des comprimés :

Les contrôles physico-chimique et biologique de processus de formulation permettent à l'industrie pharmaceutique de réaliser les ajustements nécessaires au produit pendant la fabrication, en détectant tout paramètre qui ne se retrouve pas dans les spécifications établie pour assurer la qualité et la sécurité de leurs utilisations. [45].

II.5.1.Essais sur le grain :

Afin d'assurer la qualité des comprimés, des essais sont réalisés sur les matières premières utilisées pour leur fabrication (contrôles de l'identité et de la pureté des PA et des adjuvants) et sur les phases intermédiaires en cours de la fabrication. Ainsi, des contrôles sont effectués sur le grain à comprimer et sur les comprimés au cours de la compression.

Les trois principaux essais à réaliser sont les suivants :

- ❖ Vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai ;
- ❖ Dosage de l'humidité résiduelle (après granulation par voie humide) dont le taux optimum varie en générale de 4 à 6% :

-Si elle est trop élevée, l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé collera à la matrice (grippage) et au poinçon (collage) ;

-Si elle est trop faibles, la cohésion des comprimés sera insuffisante, ils seront plus faibles et se cliveront facilement.

- ❖ Contrôle de la fluidité du grain. Celle-ci est essentiellement pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression.

II.5.2.Essais sur les comprimés :

Pour que la machine ne se dérègle pas en cours de fabrication, il est important de faire des prélèvements périodiques de comprimé dont on vérifie que ni leur dureté, ni leur masse ne varient. [46].

II.5.2.1.Aspect :

C'est un contrôle visuel qui permet de détecter et de noter les anomalies (clivage, décalottage, rugosité, ...) ainsi que l'aspect général des comprimés (brillance, régularité de couleur,...).

II.5.2.2.résistance à la rupture :

L'essai de dureté, significatif dans les procédures de contrôle de qualité et de développement des formulations. Cette analyse évalue la force requise pour écraser un comprimé » en appliquant sur celui-ci une force diamétrale. [47].

II.5.2.3.Friabilité :

Les comprimés sont placés dans un appareil dans lequel ils subissent des collisions et des chutes pendant un temps déterminé. Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement La friabilité est exprimée en pourcentage de perte de masse par rapport à la masse initiale .La pharmacopée exige une friabilité inférieure à 1 % pour que le compact soit conforme.[48].

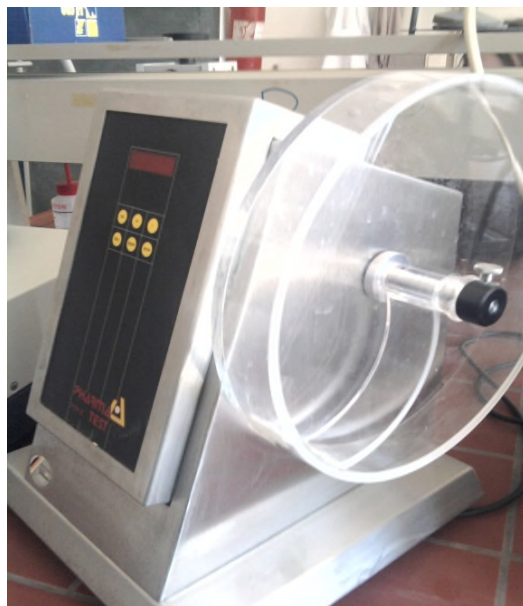


Figure. II.4 : friabilimètre.

II.5.2.4.Essai de l'uniformité de masse :

L'essai est réalisé sur dix à vingt comprimés. On les pèse individuellement et on détermine la masse moyenne et l'écart-type. La pharmacopée européenne donne la spécification en fonction de la masse du comprimé comme le montre le tableau II.2 ci-dessous :

Tableau II.2 : Ecartes limites en fonction de la masse des comprimés. [50].

Masse moyenne	Ecartes limites
$m < \text{à } 80\text{mg}$	10%
$80\text{mg} < m < 250$	7,5%
$m \geq 250\text{mg}$	5%

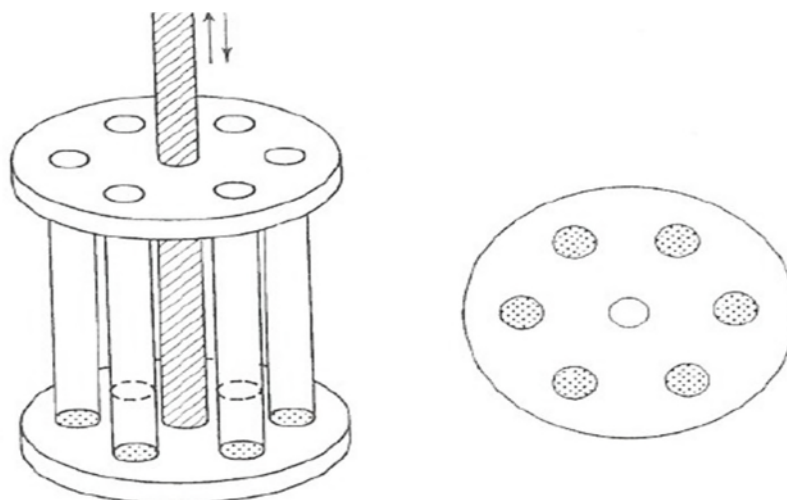
II.5.2.5. Temps de désagrégation ou de délitement :

Cet essai, décrit dans la Pharmacopée Européenne, est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit. La Pharmacopée Européenne décrit un appareil normalisé pour ce test. Le dispositif est constitué de tubes cylindriques pourvus d'une grille métallique plongés dans un vase cylindrique de 1 litre. Pour les essais, un comprimé est placé dans chaque tube et l'ensemble est soumis à l'essai dans un liquide à 36-38°C qui peut être de l'eau distillée, de l'acide chlorhydrique 0,1 M ou une solution tampon phosphaté pH 6,8 selon le comprimé testé.

La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- Il n'y a plus de résidu sur la grille, ou
- S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné. [51].

Le temps de désagrégation ne doit pas être supérieur à 15 minutes. [52].

**Figure II.5 :** Appareil de désagrégation. [42].

II.5.2.6. Uniformité de dose :

Selon la pharmacopée européenne on détermine la teneur individuelle en substances actives des unités composantes l'échantillon, permettant de vérifier qu'elle se trouve dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

- **Essai satisfaisant :** si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne.

- **Essai non satisfaisant :** si la teneur individuelle de plus d'une unité est en dehors de ces limites ou si la teneur d'une unité est en dehors de 75%-125%. [53].

II.6. Contrôle biopharmaceutiques :

II.6.1. Essai de dissolution :

Le test de dissolution in vitro appliqué aux comprimés est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA qu'ils contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du PA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents. Le test de dissolution in vitro des comprimés non enrobés est le principal essai réalisé pour contrôler la «disponibilité in vitro » du PA qu'ils contiennent.

II.6.1.2. Appareillage :

Quatre types d'appareils sont décrits par les pharmacopées pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutiques orales solides :

- L'appareil à palette tournante ;
 - L'appareil à panier tournant ;
 - L'appareil à cylindres réciproques ;
 - L'appareil à flux continu. [54].
- Le choix de l'appareil est déterminé par les caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique. Toutes les parties métalliques de l'appareil qui peuvent

entrer en contact avec l'échantillon ou avec la solution de dissolution doivent être en acier inoxydable approprié ou recouvertes d'un matériau approprié pour garantir que de telles parties ne causent pas de réaction et n'influencent pas l'échantillon ou la solution de dissolution [53].

- Le bain de dissolution est généralement maintenu à **37 °C**
- Le volume de liquide doit être suffisant pour qu'au stade de la dissolution complète on se trouve loin de la saturation.

Pour ce qui est du milieu de dissolution :

- Si la solubilité du principe actif varie peu en fonction du pH, on prend de l'eau pure ce qui simplifie le dosage :
- Si la solubilité varie avec le pH, il faut prendre un milieu gastrique artificiel.

Pour chaque essai la dissolution doivent être précisées les conditions opératoires, c'est-à-dire : la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition et changement éventuels) et le mode de prélèvement. L'essai se fait avec une unité de prise et doit être répété cinq fois. [55-18].

II.7. Contrôles et caractérisations physicochimiques :

Pour analyser un produit synthétisé, on dispose des techniques physiques diverses telles que la spectroscopie infrarouge, UV-visible. Ces méthodes d'étude physiques des composés organiques mettent en jeu l'interaction d'une onde électromagnétique avec la matière.

II.7. Spectroscopie d'absorption dans le domaine de l'UV-Visible :

II.7.1.1. Définition :

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle permet d'analyser la structure de certains molécules ainsi leur quantifications. C'est une méthode très précieuse en chimie physique pour les études des équilibres et des cinétiques en solution. [56].

Les ondes électromagnétiques visibles ont une longueur d'onde qui s'étant de 400 à 800 nm. Et Les ondes UV s'étendent de 200 à 400 nm. [57].

II.7.2.Principe :

Le principe de la spectroscopie UV-Visible repose sur le passage d'un électron d'une orbitale d'énergie E_1 à une orbitale d'énergie E_2 plus élevée. On dit qu'on passe dans un « état excité ». [58].

:

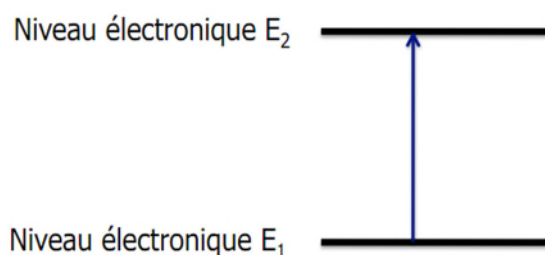


Figure.II.6 : Schéma d'une transition électronique .

Le passage d'un état électronique stable à un autre état électronique d'énergie plus élevée , nécessite l'absorption d'énergie sous forme de photon. [59].

- **La loi de Beer-Lambert :**

C'est une loi qui traduit la relation entre l'absorbance, la concentration et la longueur de solution traversée par la lumière dans la cuve mesure.

Loi de Beer-Lambert : $A = L\epsilon C$

A= absorbance.

C= concentration (mol/litre).

L= Longueur de solution traversée (cm) (trajet optique)

ϵ = coefficient d'absorption.[58].

II.7.1.3.Appareillage :

Le spectre d'absorption est obtenu après analyse de la lumière transmise (cas des solutions ou des cristaux transparents), en minimisant la lumière réfléchiée ou diffusée (cas des solutions troubles, suspension, solides), par le milieu absorbant placé entre la source de lumière et le détecteur. La figure.II.6 suivante représente le schéma de principe d'un spectromètre d'absorption UV- visible double faisceau.



Figure.II.7 : Schéma de principe d'un spectromètre d'absorption UV-visible double faisceau. [60].

Il est constitué des éléments suivants :

☄ Source :

Le rôle de la source est de fournir la radiation lumineuse

☄ Monochromateur :

Le monochromateur a pour rôle de disperser le rayonnement polychromatique provenant de la Source et d'obtenir des radiations monochromatiques.

Les monochromateurs les plus utilisés sont composés en général d'une fente d'entrée, d'un dispositif de dispersion comme un prisme ou un réseau et d'une fente de sortie.

L'échantillon et le détecteur, placés juste derrière le monochromateur, ne seront donc traversés que par un domaine étroit de longueurs d'onde.

☄ Diviseur de faisceau ou photomètre :

La lumière monochromatique qui émerge du monochromateur est séparée en deux faisceaux qui traversent les compartiments de l'échantillon et de la référence.

☄ Détecteur :

Le détecteur est un tube photomultiplicateur qui convertit la lumière reçue en courant. Ce type de détecteurs est de plus en plus remplacé par des photodiodes (semi-conducteurs) plus sensibles. Le détecteur est relié à un enregistreur qui permet de tracer un spectre d'absorption de l'échantillon analysé. [60].

II.7.2.Spectroscopie d'absorption infrarouge (IR) :

II.7.2.1.Définition :

La spectroscopie infrarouge est une méthode d'analyse physico-chimique. Est l'un des techniques qui basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé et permet, via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau.

Cette méthode d'analyse est simple, elle permet d'analyser les matériaux organiques que les matériaux inorganiques. [61].

II.7.2.2.Principe :

La longueur d'onde apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistre une diminution de l'intensité réfléchié ou transmise

Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption, cela va dépendre aussi de la géométrie de la molécule et en particulier de sa symétrie. Pour une géométrie donnée on peut déterminer les modes de vibration actifs en infrarouge grâce à la Théorie des Groupes. La position de ces bandes d'absorption va dépendre en particulier de la différence d'électronégativité des atomes et de leur masse.

La bande d'absorption de la spectroscopie IR est comprise entre 400 et 4000cm⁻¹. [61].

II.7.2.3.Appareillage :

Selon la pharmacopée européenne (édition 2006), les spectrophotomètres utilisés pour l'enregistrement de spectre comprennent : une source de lumière appropriée, un monochromateur ou un interféromètre et un détecteur.

- ✚ Faisceau lumineux issu d'une source proche IR est envoyé sur un disperseur, qui fournit le spectre de cette lumière.
- ✚ Après le traversée du disperseur, il y'a irradiation de l'échantillon à analyser ;
- ✚ Deux modes possibles : réflexion (totale ou atténuée) ou transmission suivent que le faisceau incident se réfléchit ou traverse l'échantillon ;
- ✚ Récupération du faisceau réfléchit ou traverse l'échantillon ;

- ✚ Récupération du faisceau réfléchi transmis sur des capyures, conversion en signal : le spectre est alors obtenu. [59].

II.8.Biodisponibilité et la bioéquivalence :

II.8.1.Biodisponibilité

II.8.1.1.Définition :

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré systémique :

- ✓ Dégradation dans la lumière intestinale ;
- ✓ Métabolisme au niveau des anthérocytes
- ✓ Captage hépatique important au premier passage : Lorsque le médicament une forte affinité pour les enzymes hépatiques, La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique. [62].

II.8.1.2.Profil de biodisponibilité :

L'évaluation de la biodisponibilité à partir des données concernant la concentration plasmatique en fonction du temps comprend la détermination de la concentration max (ou pic) plasmatique du médicament, le temps nécessaire pour atteindre ce pic et la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps.[62].

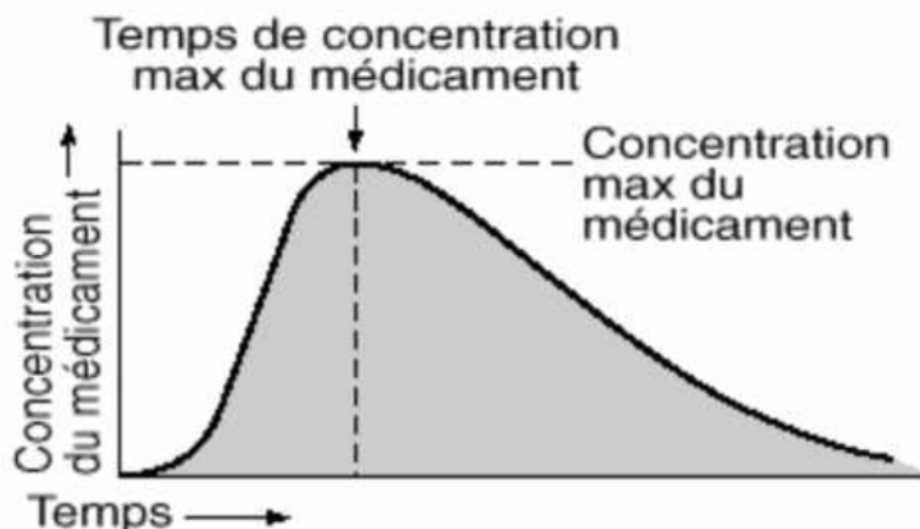


Figure II.8 : Évolution de concentration plasmatique en fonction du temps. [62].

II.8.2. Bioéquivalence :

La bioéquivalence est l'équivalence thérapeutique de deux ou plusieurs formes pharmaceutiques, c'est-à-dire, des formes pharmaceutiques chimiquement identiques, doivent produire les mêmes effets dans l'organisme d'un sujet.

On peut la définir aussi comme :

Deux médicaments sont dits bioéquivalents lorsqu'ils ont la même biodisponibilité. Elle concerne deux formes pharmaceutiques identiques ou non, destinées à la même voie d'administration ayant la même dose de PA, le même temps maximal de libération, et la même vitesse de libération.

II.8.3. L'administration de médicaments par voie orale :

L'administration du médicament par voie orale comparés aux autres voies, la voie orale est une des plus simples, des plus conviviales, et des plus sûres pour l'administration de médicament.

Après une injection du médicament par la bouche, la forme médicamenteuse conduite jusqu'au l'estomac après un passage dans l'œsophage. Le médicament y demeurera jusqu'à ce qu'il puisse passer le pylore et être transféré dans l'intestin grêle. Ces éléments qui constituent le tractus gastro intestinal se différencient à la fois par leurs structures anatomiques (nature et structure des *épithéliums et des muqueuses* ...), par la composition de leurs sécrétions

(enzymes, pH, sels biliaires, force ionique, tension superficielle ...) et par le temps de séjour de la forme galénique.(62)

	<u>pH</u>	<u>Temps de séjour</u>
Bouche	6.7 à 7	2 à 10 sec
Oesophage		selon la
Estomac	1.2 à 3 pdtrepas	Petits vol. liqu. à jeun: 10 min à 1 h Repas: 1 à 8 h Premiers passages en qq min
Duodénum	4 à 6	5 à 15
Jéjunum	6 à 7	2 à 3.5 h
Iléon	7 à 8	3 à 6 h
Colon	7 à 8	Caecum et colon ascendant: Colon transverse: 3 à 4 Colon descendant: 3

Figure II.9 : pH et temps de séjour moyens dans les principales régions du tractus gastro-intestinal. [62].

Chapitre III

III.1 Méthodologie de travail

III.1.1. Formulation :

Au cours de la phase de formulation, les excipients sont choisis non seulement pour leur propriétés intéressantes est leurs rôles de vecteur, d'inhibiteur des effets secondaires et d'atténuateur des effets toxiques de la forme pharmaceutique, mais également pour leur granulométrie, leur humidité résiduelle ou leur compatibilité avec le PA. Leurs influences sur les caractéristiques du produit fini (dissolution in vitro, désagrégation, solubilité.....) sont étudiées afin de déterminer leurs proportions optimales dans la formule.

III.1.1.1 Composition qualitative

La formule qualitative arrêtée pour le développement du générique SEBUTOL® comprimé à 200 mg d'acébutolol correspondant à 222mg d'acébutolol chlorhydrate, a été inspiré de celle de la spécialité générique SEBUTOL® comprimé pelliculé à 200 mg. Le tableau III.1. Suivant résume les constituants de la formule comprimé pelliculé à 200mg (Acébutolol) ainsi que leurs rôles :

Tableau III.1 : Formule qualitative du produit SEBUTOL® comprimé pelliculé à 200mg.

	Constituants	Rôle
Comprimé nu	Chlorhydrate d'acébutolol	Principe actif
	Amidon de maïs	Diluant, désintégrant
	Silice colloïdale anhydre	Agent d'écoulement
	Povidone (K30)	Désintégrant
	Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Pelliculage	Hypromellose (E5)	Diluant
	Macrogol 6000	Désintégrant
	Dioxyde de titane (E171)	Diluant
	Lactose monohydraté	/

III.1.1.2. Composition quantitative

L'utilisation des excipients, entrant dans la formulation du générique SEBUTOL® comprimé à 200mg (Acébutolol), à partir du hand book of pharmaceutical excipients [64] et décrite par les données du tableau III.2 suivant :

Tableau III.2 : Pourcentages massiques des excipients dans le comprimé de SEBUTOL®200mg

Constituants	Teneurs
Amidon de maïs	20-90%
Silice colloïdale anhydre	1-0.5%
Povidone(K30)	5-15%
Stéarate de magnésium	0.25-5%
Hypromellose (E5)	20-90%
Macrogol 6000	5-15%
Dioxyde de titane(E171)	/
Lactose monohydrate	/

I.1.1.3. Les formulations à réaliser :

Les normes bibliographiques d'utilisation des excipients entrant dans la formulation des comprimés nus, qui fera l'objet de notre travail, sont décrites dans le Tableau.III.3 selon leurs rôles respectifs :

Tableau III.3 : Les constituants de la formulation et les normes de leurs utilisations

Constituants (excipients)	Rôle	Teneurs
HPMC/CMC	Diluant	20-90%
PEG 6000 ou Macrogol	Désintégrant	5-15%
Talc	Agent d'écoulement	0.1-0.5%
Stéarate de Mg	Lubrifiant	0.25-5%
L'eau	Liant	10%

III.2. Les différentes formulations réalisées :**❖ 1^{ère} Formulation (F1) :**

Pour un comprimé : CP=0.4g [0.244g (PA)+0.156(d'excp)] avec un excès de 10% de PA et d'excipient, la préparation a comporté une masse pour 25 cps =10g, comprimés à 1 tonne.

Nous avons réalisés un mélange de matière premières (PA et excipients) avec les proportions données en pourcentages massiques et en masses de chacun des constituants d'un seul comprimé de F1 et les masses de 25 cps avec un excès de 10% (voir le tableau III.4) de la même formulation.

Tableau III.4 : La composition quantitative pour un et 25 cps de la F1.

	Composants	Pourcentage (%)	Masse (cp) (mg)	Masse(25cps)(mg)
Principe Actif	Acébutulol chlorhydrate	61.05	244.2	6105
Les Excipients 38.95%	HPMC	20	80	2000
	CMC	7.78	31.12	778
	PEG6000	8.33	33.32	833
	Talc	0.33	1.32	33
	StMg	2.51	10.04	251
Liant	Eau	10	40	1ml

❖ 2^{ème} Formulation (F2) :

Pour cette formulation, nous avons diminué la masse du comprimé pour se rapprocher le plus de la forme commercialisée (SEBUTOL) et étudier ainsi l'influence de la masse du comprimé sur les propriétés pharmaco-techniques et biopharmaceutiques de médicament développé dans notre laboratoire.

La nouvelle formulation optimisée (F2) est établie selon les critères et le rôle des excipients, en fixant la masse du Cp à 0.3g. Les proportions massiques ainsi que les quantités en grammes sont portées dans le tableau III.5.

Pour un comprimé : CP=0.3g [0.244g(PA) +0.056g [d'excp)] avec un excès de 10% pour une masse de 25 Cps=10g (comprimés à 1 tonne).

Tableau III.5. : La composition quantitative pour un et 25 Cps de la F2.

	Composants	Pourcentage (%)	Masse (Cp) (mg)	Masse (25Cps) (mg)
Principe Actif	Acébutulol (Chlorhydrate)	81.4	244.2	6105
Les Excipients 18.6%	HPMC	9.55	28.65	716
	CMC	3.72	11.16	279
	PEG6000	3.98	11.93	298.3
	Talc	0.157	0.47	11.8
	SMg	1.2	3.59	89.8
Liant	Eau	10	40	1ml

III.2.1 Caractéristiques physicochimiques et propriétés galéniques des comprimés et des matières premières :

III.2.1.1. Le comprimé générique :

Le produit étudié est « SEBUTOL® » comprimé pelliculé à 200mg d'Acébutulol correspondant à 222mg de chlorhydrate d'acébutulol, dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau III.6 suivant :

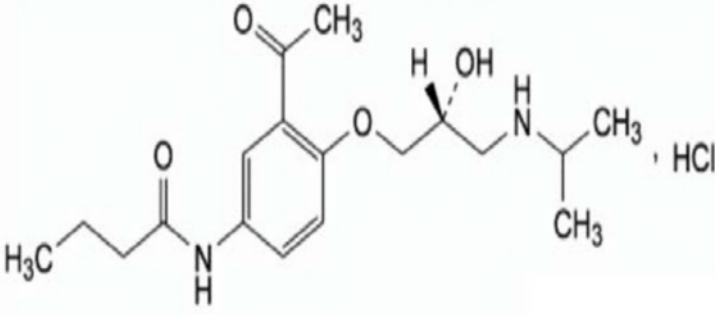
Tableau III.6 : Caractéristiques galéniques du comprimé générique SEBUTOL®200mg.

Nom commercial	SEBUTOL® 200 mg
DCI	Acébutolol (chlorhydrate)
Dosage unitaire	200mg Acébutolol
Fabricant	Fabricant pharmaceutique
Excipients (notice)	Amidon de maïs Povidone (K30) Silice colloïdale anhydre Lactose monohydrate Stéarate de magnésium Hypromellose(E5) Macrogol6000 Dioxyde de titane(E171)
Présentation	Boite de 30 comprimés pelliculés
Forme/aspect/couleur	Comprimés rond de couleur blanc, sécable
Classe pharmaco- thérapeutique	Bêtabloquant sélectif

III.2.1.2. Le principe actif utilisé :**III.2.1.2.1. Chlorhydrate d'acébutulol**

Les informations concernant les propriétés pharmaceutiques sont résumées dans le tableau III.7.

Tableau III.7 : Caractéristiques physicochimiques de Chlorhydrate d'acébutulol [16]

Nom chimique	chlorhydrate de <i>N</i> -[3-acétyl-4-[(2 <i>RS</i>)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy] phényl]butanamide
Dénomination commune	chlorhydrate d'acébutulol
Formule moléculaire	C₁₈H₂₉N₂O₄Cl
Structure chimique	
Poids moléculaire	372,9 g/mol
Aspect/Solubilité/point de fusion	Poudre cristalline blanche ou quasi blanche, très soluble dans l'eau et l'éthanol (96 %), peu soluble dans l'acétone et le dichlorométhane. Le point de fusion est d'environ 143 °C.

III.2.1.3. Les excipients utilisés dans les formulations F1 et F2 :

Introduction

La fonctionnalité des excipients peuvent dériver de leurs propriétés moléculaires (masse moléculaire, propriétés thermodynamiques, structure cristallographique...) ou des propriétés des particules (taille des particules, forme des particules...). Par conséquent, il est important de déterminer les propriétés et les fonctionnalités des différents excipients. Une meilleure compréhension du rapport entre les propriétés des excipients et leurs fonctionnalités peut aider le formulateur à choisir avec précision le produit le plus approprié.[65]

III.2.1.3.1. La cellulose microcristalline (CMC) :

Parmi les excipients actuellement disponibles pour la production directe des comprimés, la cellulose microcristalline possède la meilleure comprimabilité (capacité à produire des comprimés résistants).

➤ Origine :

C'est une cellulose purifiée et partiellement dépolymérisée. Elle est fabriquée par l'hydrolyse contrôlée, avec une solution d'acide minéral dilué. La structure fibreuse est ainsi brisée et donne une structure particulière.

➤ Caractéristiques physico-chimiques

La cellulose microcristalline se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse, inodore, sans saveur. Sa formule brute est $[C_6H_{10}O_5]_n$ avec $n \gg 220$. Ses caractéristiques physico-chimiques sont données dans le tableau III.8

Tableau III.8 : Les caractères physico-chimiques de CMC

Degré de polymérisation	100-200
Masse moléculaire	36000
Taux de cristallinité	53 à 82 %
Perte à la dessiccation	≤ 6 %
PH	5 – 7.5
Résidu de calcination	≤ 0.3 %
Substance soluble dans l'eau	≤ 0.25 %
Substance soluble dans l'éther	≤ 0.05 %
Indice de réfraction	1.55
Masse volumique (vraie)	1.512 – 1.668 g/cm ³
Masse volumique (vrac)	0.290 – 0.320 g/cm ³
Masse volumique (tassé)	0.350 – 0.450 g/cm ³
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol, le toluène, les acides dilués et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/l

Métaux lourds	≤ 10 ppm
---------------	---------------

➤ **Qualités disponibles sur le marché**

Il existe de nombreuses qualités de cellulose disponibles sur le marché. Elles se différencient suivant leur granulométrie, leur densité, leur degré de polymérisation.[66]

➤ **Formule chimique :**

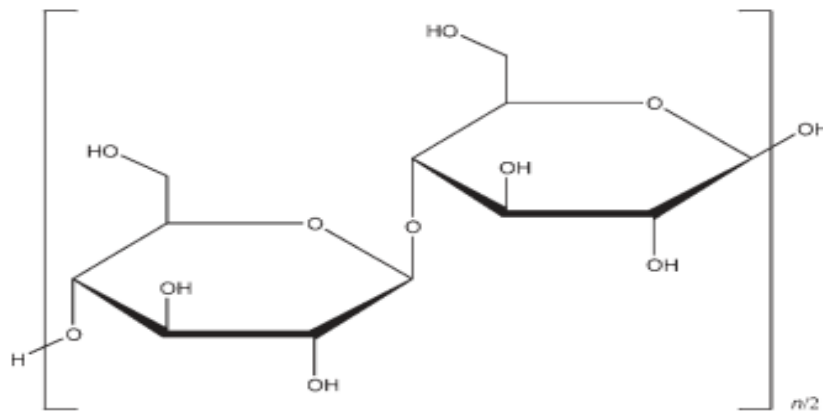


Figure III.1 : Formule développée de la cellulose microcristallin (CMC) [67]

➤ **Application dans la formulation des comprimés :**

La cellulose microcristalline est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique comme diluant. Cet excipient est aussi considéré comme lubrifiant et désintégrant pour les formes solides telles que les comprimés. Elle est commercialisée sous différents grades et tailles de particules. Il existe trois types de celluloses microcristallines (MCC), Avicel PH 105 fournie par SEPPIC, Vivapur 101 et Vivapur 102 fournies par JRS qui se différencient par les caractéristiques de leurs cristallites. Le tableau III. Représente les caractéristiques morphologiques, taille et densités vraie et apparente des poudres celluloses microcristalline [67].

Tableau III.9 : Caractéristiques physiques des poudres celluloses microcristallines.

Type de cellulose	Taille moyenne des cristaux	Densité vraie	Densité apparente
CMC			
Avicel PH 105	20 μm	1.514g/ cm^3	0.23g/ cm^3

Vivapur 101	50µm	1,503 g/ cm ³	0.29g/ cm ³
Vivapur 102	90 µm	1.599g/ cm ³	0.27g// cm ³

III.2.1.3.2. Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) :

- **Formule chimique :** Sa dénomination est Hydroxypropylméthylcellulose, et de structure globale : $[C_6H_7O_2(OH)_x(OCH_3)_y(OCH_2CHOHCH_3)_z]_n$

Sa formule explicite est représentée dans la Figure III.2

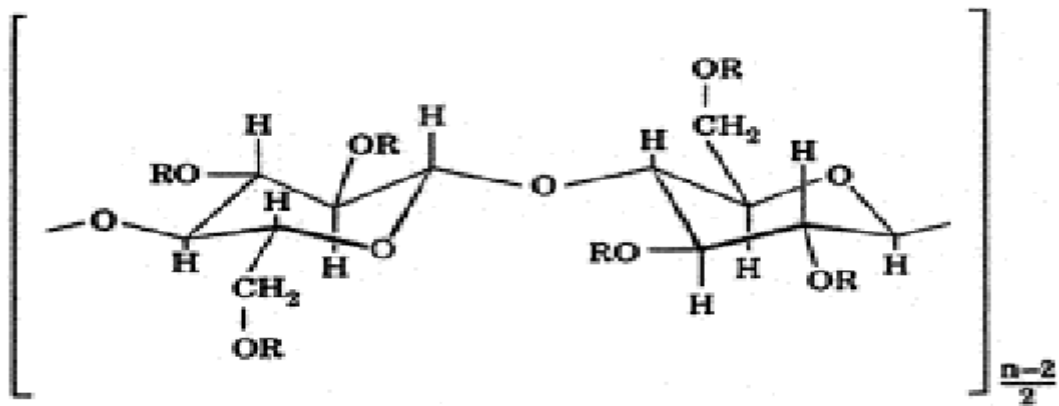


Figure III. 2. Formule chimique développée de HPMC.

- **Application dans la formulation des comprimés :**

Le dérivé cellulosique, hydroxypropylméthyl (HPMC) est une qualité pharmaceutique qui est un des excipients les plus fréquemment utilisés pour la fabrication des comprimés. Ses fonctions sont nombreuses et elle est mise en œuvre en tant que : liant, diluant, désintégrant, et aide à la libération contrôlée des substances actives.

- **Caractéristiques physico-chimiques :**

L'HPMC se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, inodore, sans saveur, hygroscopique après dessiccation. Pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène, il se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale.

III.2.1.3.3. Stéarate de magnésium :(StMg)

StMg joue le triple rôle de lubrifiant ; il améliore de la fluidité de la poudre au poinçon et à la matrice ; et réduit les frictions entre les particules pendant la compression. Il est généralement utilisé à des concentration comprise entre 0.25 et 5 %.

- **Formule chimique :** $C_{36}H_{70}MgO_4$ ou Sel magnésique de l'acide octadecanoïque.
- **Poids moléculaire :** 591.34 g/mol.
- **Solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'éthanol à 95%, dans l'éther et dans l'eau, légèrement soluble dans le benzène et dans l'éthanol à 95% à chaud.
- **Propriétés physico-chimiques :**

Le stéarate de magnésium est une poudre blanche, fine, de faible densité, caractérisée par une légère odeur d'acide stéarique et de saveur qui lui est particulière. Cette poudre crisse au toucher et adhère facilement à la peau.

➤ Application dans la formulation des comprimés

Dans la fabrication des comprimés StMg est principalement utilisé comme lubrifiant à un pourcentage de 0,25 à 5%, et surtout pour améliorer la résistance mécanique et augmenter la dureté du comprimé et inversement diminuer la friabilité. Ces caractéristiques physiques sont regroupées dans le tableau III.10. [68].

Tableau III.10 : Les caractéristiques physiques de Stéarate de magnésium StMg.

Poudre	Taille	Densité vrai	Densité apparente	Point de fusion
StMg	6 μ m	1.05g/ cm ³	0.16g/ cm ³	88°C

III.2.1.3.4. Polyéthylène glycol :(PEG6000)**➤ Formule chimique :**

Le propylène glycol ou propane-1,2-diol appelé aussi 1,2-dihydroxypropane, méthyle glycol ou lus couramment le polyéthylène glycol (PEG 6000) Figure. III.3 .

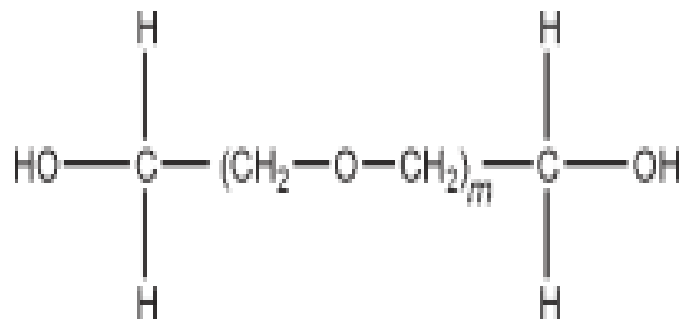


Figure III.3 : Formule chimique développé de PEG 6000

Poids moléculaire : 6000 g/mol

➤ Application dans la formulation des comprimés :

Dans la fabrication des comprimés, le PEG6000 est utilisé comme lubrifiant et comme délitant ; il a l'avantage d'être soluble en phase aqueuse, d'où son intérêt d'augmenter la solubilité et la désagrégation (diminuer le temps de délitement) pour les comprimés à dissoudre dans l'eau.

III.2.1.3.5.Le Talc :**➤ Propriétés physico-chimiques :**

Le Talc est un silicate de magnésium hydraté de formule $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$. Il est ratiquement insoluble dans l'eau ; dans les acides et les bases faibles .Il est ni explosif ; ni inflammable malgré sa très faible réactivité chimique. Le talc possède une affinité marquée pour certaines substances chimiques organiques.

➤ **Formule chimique :** $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$.

➤ **Poids moléculaire :** 379.2657 g/mol.

➤ **Application dans la formulation des comprimés :**

Le talc est un élément vital de notre vie quotidienne ; dans l'industrie pharmaceutique il est utilisé comme excipient dans certains médicaments, le plus souvent comme lubrifiant pour améliorer la compression et empêcher la matière ou le comprimé d'adhérer au poinçon.

III.3. Appareillage :

Appareils	Marque
Balance analytique à $\pm 0,1$ mg	DENVER Instrument
pH-mètre	HANNA
Agitateur	YELLOW LINE
Spectrophotomètre UV-Visible	Thermofisher
Spectrophotomètre infrarouge IRAFFINITY-1	SHIMADZU
Appareil pour test de friabilité	PHARMA TEST
Appareil pour test de délitement	PHARMA TEST
Presse hydraulique	Specac
L'étuve	BINDER

III.4. Identification et contrôle de la pureté des matières premières:

III.4.1. Identification de la structure par spectroscopie infrarouge :

III.4.1.1. Chlorhydrate d'acébutolol :

➤ **Préparation de la pastille :**

La préparation de la pastille se fait par le mélange d'environ 80 mg de KBr anhydre broyé finement dans un mortier, avec 2 mg d'acébutolol (poudre). Puis ce mélange

sera malaxé et broyé finement à son tour pour le comprimer en utilisant une presse hydraulique pour infrarouge, à 80KN pendant 2 min. Cette pastille est analysée par IR.

III.4.1.2. Excipients :

L'HPMC, PEG, Talc, Cellulose microcristalline, sont analysées par infrarouge en respectant le même protocole opératoire précédemment décrit.

III.4.1.3. Les Comprimés

Les cps des deux formulations F1 et F2 et de la référence (Sebutol 250mg) ont été analysés par infrarouge, par pulvérisation séparément des cps dans un mortier en porcelaine. Puis des prélèvements de 2 mg de chacune des poudres seront mélangés à 80 mg de KBr anhydre et finement broyé dans un mortier en agate. Le mélange KBr-échantillon est comprimé sous 80kN pendant 2 min. Les pastilles formées seront analysées par infrarouge IRFT.

➤ Appareillage :

Les pastilles sont analysées avec un spectrophotomètre infrarouge de modèle **IRAFFINITY-1** et de marque **SHIMADZU**, illustré dans l'annexe 2 (Fig.1).

III.4.2. Analyse qualitative et quantitative par spectroscopie UV-Visible

III.4.2.1. Spectres UV-visible du Chlorhydrate d'acébutulol:

III.4.2.1.1. Dans l'eau distillée:

➤ Protocole expérimental :

Nous faisons dissoudre une prise d'essai de 10 mg à $\pm 0,1$ mg de Chlorhydrate d'acébutulol dans une fiole de 100ml, celle-ci est complétée avec de l'eau distillée au trait de jauge, pour préparer une solution standard de chlorhydrate d'acébutulol à (10 mg ,100 ml) dans l'eau distillée.

Ensuite, nous réalisons une courbe d'étalonnage, en préparant des solutions étalons d'acébutulol chlorhydrate à différentes concentrations massiques (1; 2 ; 3 ; 4 ; 5 et 10 mg/L) dans l'eau distillée, par prélèvements de volumes de la solution standard à 100mg/L

correspondant à chacune des concentrations des étalons. Ces derniers sont dilués dans des tubes à essai de 25ml, et cela en appliquant la loi de dilution suivante :

$$C_1 V_1 = C_2 V_2 \quad \rightarrow \quad V_1 = C_2 V_2 / C_1$$

Avec :

C_1, C_2 : sont respectivement les concentrations de la solution mère et celle diluée ;

V_1, V_2 : sont respectivement les volumes de la solution mère et celle diluée.

On prélève les volumes V_1 calculés (0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1 ml respectivement) qui seront complétés avec l'eau distillée jusqu'à $V_{\text{tot}} = 10$ ml.

Nous traçons d'abord le spectre UV du principe actif dans l'eau distillée (voir le spectre de la Fig IV.19.), en utilisant la solution de l'étalon le plus concentré (10mg/L) par balayage en longueurs d'onde entre 200 et 400 nm, afin de déterminer la bande d'absorption et la longueur d'onde maximale d'absorption λ_{max} du principe actif dans l'eau distillée, par rapport au blanc (eau distillée).

Puis, nous mesurons l'absorbance des solutions étalons préparées à la longueur d'onde maximale par rapport au blanc (eau distillée), pour tracer la courbe d'étalonnage de l'acébutulol dans l'eau distillée (voir Fig.IV.22).

III.4.2.1.2. Dans les milieux physiologiques :

➤ Préparation des milieux physiologiques pH =1.2 et pH =6.8 :

- Milieu physiologique acide pH = 1.2 (gastrique) :

La préparation de ce milieu est faite par dissolution d'un volume de 16.7 ml de HCl concentré à 37% et celui-ci est complété jusqu'à 2l avec de l'eau distillée ; puis le pH de la solution est réajusté à 1,2, si nécessaire avec une solution de HCl (2N) ou avec une solution de NaOH (2N) .

- **Milieu physiologique tampon phosphate pH = 6.8 (intestinal) :**

On prépare une solution de KH_2PO_4 (13,6g,500ml), à cette solution on ajoute 154 ml d'une solution de NaOH (4,08 ,500 ml) , complété le mélange jusqu'à un volume de 2 l avec l'eau distillé, le pH est réajuster si nécessaire .

➤ **A pH = 1.2 :**

Nous préparons une solution standard de Chlorhydrate d'acébutolol de 100 mg /L en dissolvant 10 mg d'Acébutolol dans 100ml d'eau distillé. A partir de cette solution mère, nous préparons des solutions étalons, par dilution dans le milieu gastrique pH =1.2, pour avoir différentes concentrations (1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 10 et mg/L), respectivement pour des volumes prélevés : 0.1 ; 0.2 ; 0.3 ; 0.4 ; 0.5 ; 1 et ml, qui seront dilués dans des tubes à essai et ramenés à un volume total $V_{\text{tot}} = 10$ ml avec le milieu physiologique de pH=1.2.

Puis, nous mesurons l'absorbance des solutions étalons préparées à la longueur d'onde maximale par rapport au blanc (milieu PH=1.2), pour tracer la courbe d'étalonnage de l'acébutolol dans le milieu gastrique (voir Fig.IV.22) et(Tableau.IV.22).

➤ **A pH = 6,8 :**

Les mêmes étapes de préparations de solution standard, nous préparons les solutions étalons par dilution dans le milieu intestinale à pH = 6,8 et en réalisant les mêmes concentrations des étalons (1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 10 ; mg/L). En effectuant les différents prélèvements de la solution mère à 100mg/L dans le milieu physiologique de pH=6.8.

La même procédure de tracé du spectre (voir Fig. IV.23) et de l'établissement de la courbe d'étalonnage a été appliquée (Tableau IV.23) et (Fig. IV.24), en mesurant les absorbances par rapport au tampon pH=6.8 pris comme blanc.

III.5. Préparation des comprimés :

Les comprimés ont une forme galénique très populaire parmi les préparations solides. Elles peuvent être fabriqués à l'échelle industrielle (grandes quantités), comme à l'échelle d'essai au laboratoire (petites quantités).

III.5.1.Mélange des poudres :

Est très importante dans la production des comprimés. Pour cela nous faisons appelle à plusieurs opérations.une opération.

- **La pesée :**

La pesée des constituants de la formule sont réalisés à l'aide d'une balance analytique de précision $\pm 0.1\text{mg}$ de marque DENVER[®]. La pesée doit se faire individuellement, en évitant toute contamination avant de mélanger les matières premières, et en commençant d'abord avec les excipients. Voir Annexe 2(Figure.2).

- **Le broyage et malaxage et homogénéisation :**

Cette opération s'effectue, à l'aide d'un mortier et d'un pilon (Fig.III.6) pour obtenir un mélange homogène.



Figure .III.6.Mortier et Pilon.

III.5.2.La granulation :

La granulation est l'opération mécanique qui permet d'accéder aux grains en contrôlant et en sélectionnant la taille des grains. Pour cela, nous devons suivre ces étapes essentielles :

- Peser le mélange.

-Ajouter une quantité de 1ml d'eau distillée

- Introduire le mélange dans l'étuve à T=105°C pendant 30min.

-passer le mélange à travers un tamis d'ouverture de maille 1mm.

III.5.3.Mode de fabrication :

III.5.3.1. Protocole expérimental :

La fabrication des comprimés est réalisée en quatre étapes :

- 1er temps : remplissage de la chambre de compression avec la poudre du mélange s'écoulant du sabot distributeur
- 2ème temps : arasage de la poudre par mouvement du sabot qui élimine l'excès de poudre.
- 3ème temps : compression : le poinçon supérieur s'abaisse et vient comprimer le volume de poudre.
- 4ème temps : éjection du comprimé formé (par remontée du poinçon inférieur qui amène le comprimé au bord supérieur de la matrice).

III.5.3.2.Appareillage :

Presse hydraulique de type Specac .Voir Annexe 2 (Fig.3).

Les figure III.8 ,III.9,III.10, représentent les comprimés de F1 , F2, et Réf respectivement .



Figure III.8 : les comprimés de F1



Figure III.9 : les comprimés de F2



Figure III.10 : les comprimés de la référence.

III.6. Tests réalisés sur les comprimés :

III.6.1. Les contrôles pharmaco-techniques :

III.6.1.1. Uniformité de masse :

Ce test n'est exigé par la pharmacopée Européenne que pour les comprimés non enrobés. Le test est réalisé sur 23 comprimés pesés individuellement, à l'aide d'une balance analytique.

- déterminer le poids moyen de 23 comprimés **X**.

- Mesurer l'écart-type entre les poids des comprimés pesés individuellement.

En utilisant la relation suivante :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(X_i - X)^2}{n-1}}$$

X_i : la masse de comprimé i

X : la masse moyenne des 23 comprimés.

n : nombre des comprimés .

Le coefficient de variation (cv) : σ/X

III.6.1.2. Test de friabilité :

- **Protocole expérimental**

Dans le cas de comprimé de masse unitaire inférieur à 650 mg, prélevés un nombre de 10 comprimés, pesés les comprimés séparément , puis les introduire en même dans le tambour de friabilimètre, régler à 25 tour par minute pendant 4 minute pour exécuter 100 tour de rotation. Après l'arrêt systématique du tambour, les 10 comprimés sont retiré de se tambour, et pesés ensemble avec précision. L'écart des poids moyens ($p_i - p_f$) correspond à la perte en masse en grammes. La friabilité est estimée en utilisant la formule qui suit :

$$\text{La friabilité } F (\%) = (p_i - p_f / p_i) * 100$$

P_i : la masse initial des comprimés.

P_f : la masse finale des comprimés.

- La friabilité est considérée acceptable si elle est inférieure ou égale à 1%.

- **Appareillage :**

La Friabilité est déterminée avec un appareil « PHARMA TEST », illustrée dans Annexe 2. (Figure.4).

III.6.1.3. Taux de dessiccation

Le test est réalisé sur 3 comprimés pesés individuellement, à l'aide d'une balance. On les introduit dans l'étuve à une température 105°C pendant 2 heures, puis on refait la pesée des comprimés.

L'objectif de test de dessiccation est de déterminer les pertes en masses après séchage, on utilisant la relation suivante :

$$T = \frac{m_i - m_f}{m_i} * 100$$

III.6.1.4. Uniformité de la dose

- **Protocole expérimental**

Prélevez au hasard 5 unités de la préparation à examiner et doser individuellement la ou les substance(s) active(s) dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée.

Dans notre cas, la préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne. [16].

III.6.1 4.1. Dosage du chlorhydrate d'acébutolol du comprimé par UV-Visible

- **Conditions opératoires :**

Chaque comprimé est dispersé dans 100 ml d'eau distillé pendant 1 h à l'aide d'un agitateur magnétique. La solution obtenue est filtrée et analysée ensuite par spectrophotométrie UV-VISIBLE, après avoir dilué 500 fois la solution.

- **Remarque**

Nous avons procédé de la même manière pour les deux formulations F1 et F2 et pour la référence.

III.6.2. Les contrôles biopharmaceutiques :**III.6.2.1. Temps de désagrégation ou de délitement :****• Protocole expérimental**

On place 1 unité de la préparation à examiner dans chacun des tubes du râtelier, puis ajoutez un disque, si l'emploi de disques est prescrit. On fait fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion, l'eau distillée maintenu à $37 \pm 2^\circ\text{C}$ et au temps indiqué. Remontez le porte tube hors l'eau et examinez l'état des unités soumise à l'essai. La fin du test toutes les unités doivent être complètement désagrégées.

Ce contrôle a pour but de vérifier le temps de désagrégation qui doit vérifier la norme $\leq 15\text{mn}$ pour un comprimé nu (Phar.Eur.6^{ème} édition).

• Appareillage

Ce test a été réalisé à l'aide d'un appareil de désagrégation « PHARMA TEST » Voir Annexe 2(Figure.5)

III.6.2.2. Test de dissolution :

Le test de dissolution consiste à suivre l'évolution de la quantité de chlorhydrate d'acébutolol dissoute en fonction de temps, pour déterminer la cinétique de libération du PA et prédire la bioéquivalence de la formulation avec la référence, ainsi que la biodisponibilité in vitro du PA.

Dans un bac de 900 ml rempli avec du milieu physiologique pH =6.8 ou bien du milieu pH =1.2 en introduit les différentes formulations réalisés ainsi que la référence. Le bain d'eau permet de maintenir à l'intérieur le bac à une température de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. La solution est maintenue sous agitation, à 50 tours par minute avec une palette verticale. Pour l'essai, un comprimé de chaque formulation est introduit dans ce bac, et à intervalle de temps régulier (1h pour le milieu pH = 1.2 et 2 h pour le milieu pH = 6.8) un échantillon de 2 ml du milieu de dissolution est prélevé à l'aide d'une seringue de 5 ml. Le volume prélevé est alors

remplacé par un volume identique de milieu physiologique. Les échantillons prélevés sont filtrés avec des filtres micro-seringue de 0.45 μm , et ensuite dilué 2 fois tel que la :

- **1^{er} dilution** : pour un facteur de dilution est égale à 5 fois.
- **2^{ème} dilution** : pour un facteur de dilution égale à 20 fois.
- Les fractions diluées stockées dans des tubes à essais seront analysées avec le spectrophotomètre UV-Visible en mesurant les absorbances à la longueur d'onde maximale relative à chacun des deux milieux, par rapport au blanc (milieu physiologique considéré).

- **Appareillage**

Ce test a été réalisé à l'aide d'un Dispositif pour test de dissolution. Voir Annexe2 (Figure.6).

III.7.Modélisation des cinétiques de dissolution :

Dans la littérature, de nombreux modèles théoriques ou empiriques sont décrits et la plupart d'entre eux prenant en compte les phénomènes physico-chimiques, tels que le processus de transfert de masse par diffusion et /ou par réactions chimiques. [69].

Dans notre travail nous avons choisi Cinq modèles de la libération d'acébutolol chlorhydrate des formulations F1 et F2 par comparaison avec la référence. Les modèles étant : le modèle d'ordre zéro, le modèle du premier ordre, le modèle d'Higuchi, de Peppas-Korsmeyer et le modèle de Weibull.

III.7.1. Modèle d'ordre zéro :

Dans ce modèle, la vitesse de libération du principe actif se fait lentement .La cinétique de libération répond à un mécanisme de diffusion non fickienne et est représentée par l'équation suivante :

$Q_t = Q_0 + K_0 t$, avec :

Q_t : Représente le taux de principe actif libéré au temps t .

Q_0 : Est le taux initial de PA dans la forme.

K₀: est la constante de libération d'ordre zéro [70-71].

Ce modèle peut être utilisé pour décrire la dissolution de principe actif dans les formes à libération modifiée pour les principes actifs de faible solubilité, à travers des matrices inertes, ne subissant pas de dégradation et ne comportant pas de porosité. En l'occurrence, elles peuvent être destinées à une libération à effet prolongé. [72].

III.7.2. Modèle du premier ordre ou de Witney-Wagner :

Dans ce modèle, la vitesse de libération est proportionnelle à la quantité de principe actif libéré en fonction du temps. La cinétique de libération obéit à un mécanisme de diffusion fickienne, Et la concentration décroît exponentiellement en fonction du temps, elle est exprimée alors par l'équation suivante [73].

$Q_t / Q_0 = (1 - e^{-kt})$, d'où à l'échelle logarithmique, nous pouvons l'exprimer comme suit :

$$\text{Log } Q_t = \text{log } Q_0 + K_1 / 2.303 \cdot t$$

Q_t : Représente le taux de dissolution de principe actif libéré au temps **t**

Q₀ : Est le taux initial ou à saturation de PA dans la forme.

K₁ : est la constante de vitesse du premier ordre.

Ce modèle est utilisé pour décrire l'absorption pour certains principes actifs et pour les formes conventionnelles [74].

III.7.3. Modèle d'Higuchi :

Le premier modèle mathématique capable de décrire la libération d'un PA soluble ou peu soluble dans l'eau à partir d'un système matriciel semi-solide ou solide, a été proposé par Higuchi en 1961.

Le modèle est donné par l'équation simplifiée suivante :

$$Q = K_H t^{1/2}, \text{ avec :}$$

Q : taux de PA libéré à l'instant **t** par unité de surface.

K_H : Constante de dissolution d'Higuchi.

III.7.4. Modèle de Korsmeyer-Peppas :

Ce modèle est proposé dans le but de déterminer la loi qui régit la cinétique de libération lorsque le mécanisme est complexe et comportant un terme de diffusion non fickienne due au phénomène de transport et de gonflement. Proposé en 1983 par Korsmeyer. Il est exprimé par l'équation suivante :

$$M_t/M_\infty = K t^n, \text{ ou :}$$

M_t/M_∞ : Est la fraction de principe actif au temps t .

K : Est la constante de vitesse de la libération.

n : Représente l'exposant de libération.

La valeur numérique de « n », a été utilisée par Peppas afin de caractériser les différents mécanismes de libération, ainsi :

- ❖ $n=0.5$: le mécanisme de libération est contrôlé par une diffusion de Fick.
- ❖ $0.5 < n < 1$: le mécanisme de libération est dit non Fickien.
- ❖ $n = 1$: le mécanisme est dit « Cas II ou transport » non fickien
- ❖ $n > 1$: le mécanisme est dit super « Cas II transport », non fickien.[68].

III.7.5. Modèle de Weibull ou de la fonction RRSBW :

Ce modèle décrit la libération de type exponentiel en fonction de temps, mais comportant un terme supplémentaire exprimant l'écart par rapport à l'ordre 1 du à un phénomène d'érosion de la matrice qui limite la cinétique de libération. Elle peut s'écrire de la manière suivante :

$$Q_t = Q \max (1 - e^{-(t-t_0)/t_D}) .$$

Où,

Q : Représente le taux de dissolution de principe actif libéré au temps t

Q_{\max} : Représente le taux maximum de dissolution de PA libéré.

t_0 : le temps initial.

t_D : le temps correspond à un pourcentage de 63.2% de PA dissout.

β : est le facteur de sigmoïcité représentant la pente de la partie linéaire tangentielle et approximative à la courbe cinétique au début de la libération du PA [76].

Chapitre IV

PARTIE .IV.1: Caractérisation

Cette partie renferme les résultats des différentes analyses structurales (IR, UV-Visible), qui ont effectuées dans le but de vérifier la pureté et la conformité des matières premières utilisées et les mélanges de différentes formulations (F1, F2) des comprimés nus.

IV.1.1.Caractérisation des matières premières et des cps

IV.1.1.1. Analyse par spectroscopie UV-Visible :

➤ Chlorhydrate d'acébutolol :

• Dans l'eau distillée :

Analyse qualitatif par spectroscopie UV-Visible de la solution étalon la plus concentrée des étalons préparées dans l'eau distillée. La figure ci-dessous représente le spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol en UV-Visible dans l'eau distillée à une longueur d'onde $\lambda=232$ nm .

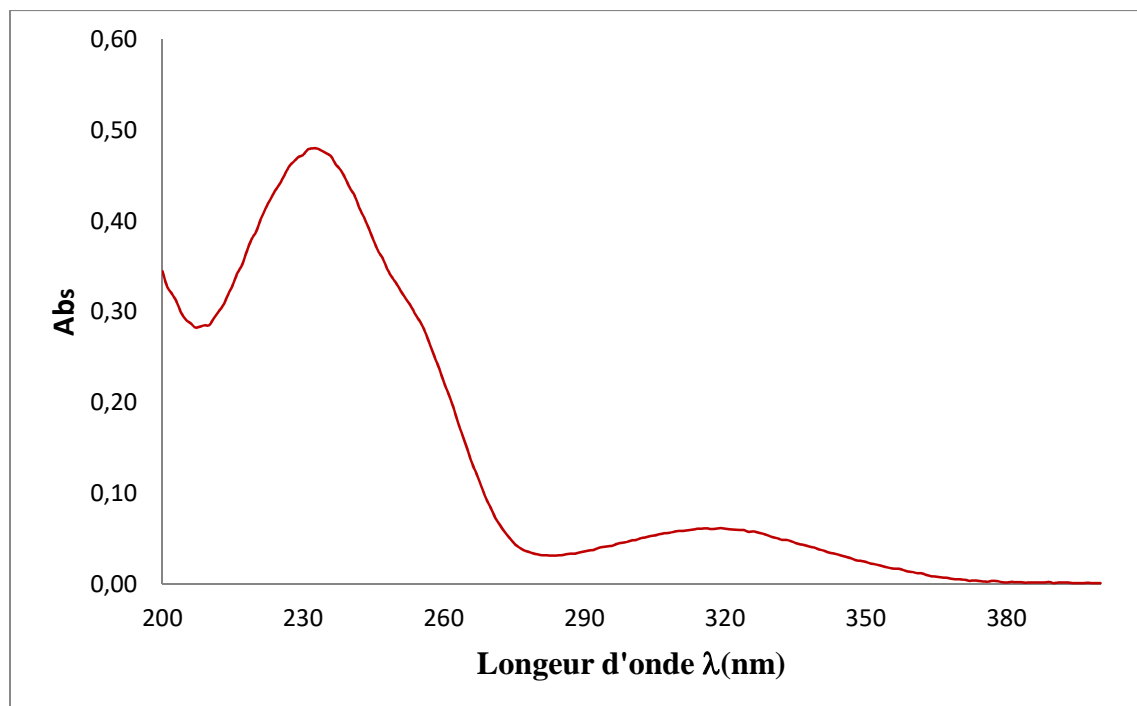


Figure. IV.1 : Spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol dans l'eau distillée.

Les résultats de la quantification par spectroscopie UV-Visible des solutions étalons pour l'élaboration de la droite d'étalonnage de Chlorhydrate d'acébutolol, dans l'eau distillée, sont représentés dans le tableaux et la figure qui suivent :

➤ **Courbe d'étalonnage de Chlorhydrate d'acébutolol dans l'eau distillée**

Tableau IV.1. Absorbances des solutions de Chlorhydrate d'acébutolol en fonction des concentrations à la longueur d'onde maximale $\lambda_{\max} = 232\text{nm}$, les valeurs obtenues sont les suivantes :

Étalons	01	02	03	04	05	06
Concentration mg/l	1	2	3	4	5	10
Abs	0.078	0.148	0.204	0.260	0.304	0.627

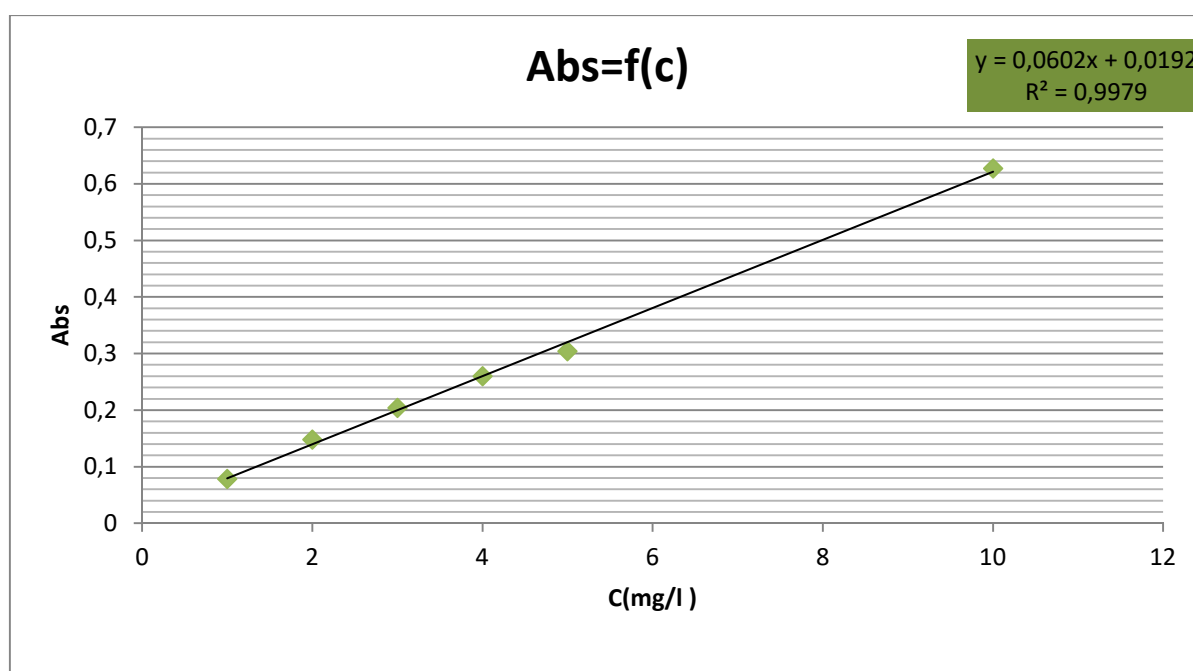


Figure .IV.2 : Courbe d'étalonnage de chlorhydrate d'acébutolol dans l'eau distillée.

➤ **Observations**

La droite d'étalonnage obtenue a une équation de : $Y=0.0602x+0.0192$ et de coefficient de corrélation de $R^2 =0.9979$.

- Dans les différents milieux physiologiques :

- Dans le milieu tampon Acide à pH=1.2 :

La figure ci-dessous représente le spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol en UV-Visible dans le milieu pH=1.2 à une longueur d'onde $\lambda=234\text{nm}$.

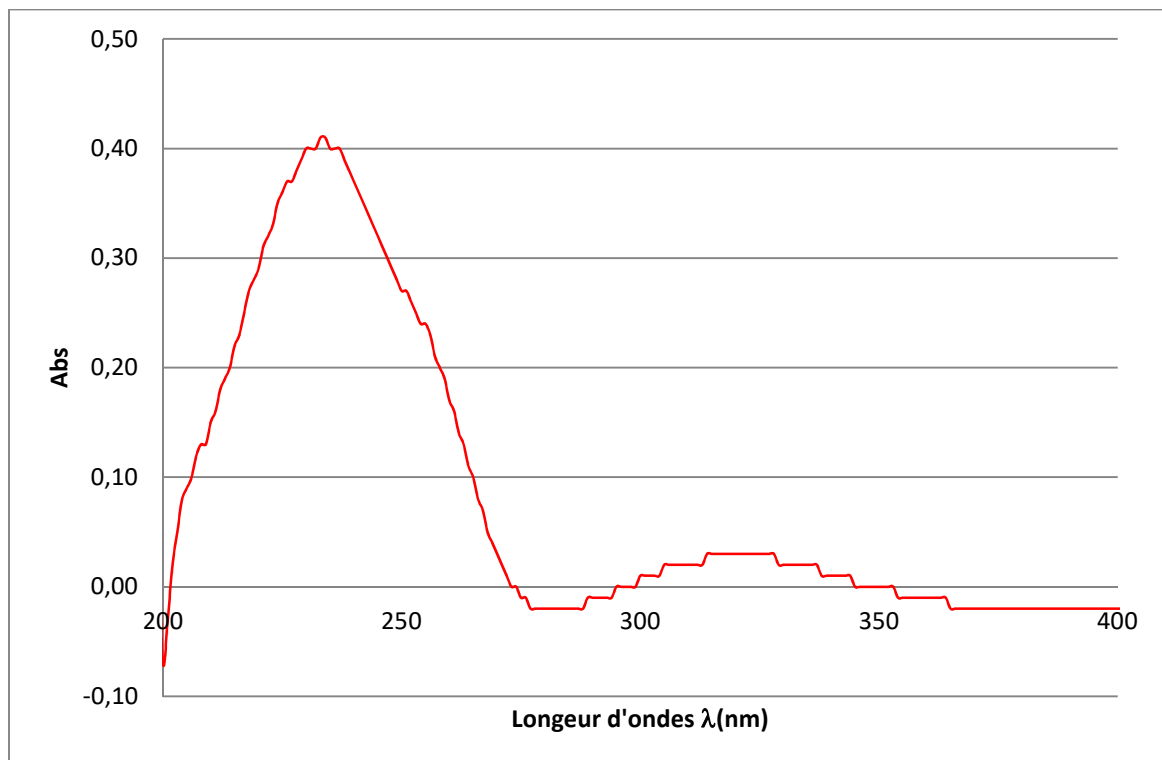


Figure. IV.3. Spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique pH=1.2.

➤ **Courbe d'étalonnage de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique pH=1.2 :**

Tableau IV.2. Absorbances des solutions de Chlorhydrate d'acébutolol en fonction des concentrations à la longueur d'onde maximale $\lambda_{\max} = 234 \text{ nm}$, les valeurs obtenues sont les suivantes :

Etalons	02	04	05	06
Concentrations (mg/l)	2	4	5	10
Abs	0.059	0.168	0.202	0.407

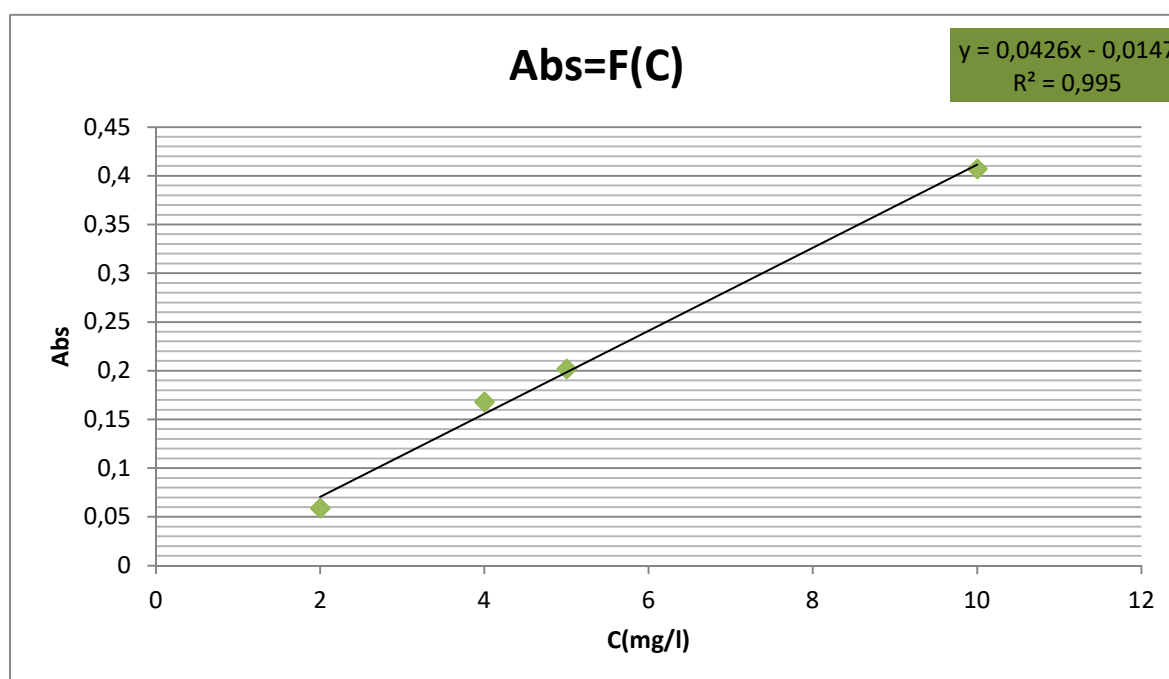


Figure. IV.4 : Courbe d'étalonnage de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique pH=1.2.

➤ **Observations**

La droite d'étalonnage obtenue a une équation de : $Y=0.0426x+0.0147$ et de coefficient de corrélation de $R^2 = 0.995$.

➤ **Dans le milieu tampon phosphate à pH=6.8 :**

Le spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu tampon à pH = 6.8 est représenté dans la **Figure. IV.5**

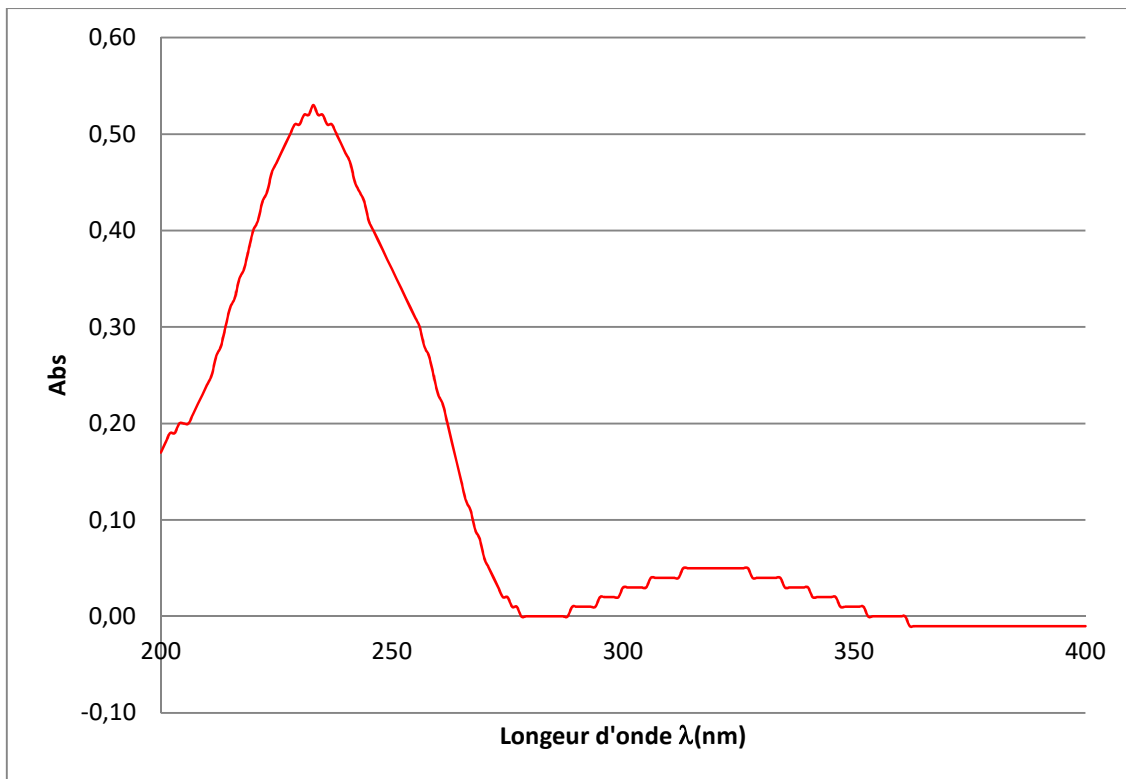


Figure. IV.5 : Spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu tampon à pH = 6.8

➤ **Courbe d'étalonnage de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique pH=6.8 :**

Les Absorbances des solutions de Chlorhydrate d'acébutolol en fonction des concentrations à la longueur d'onde maximale $\lambda_{\max} = 234$ nm sont représentées dans le **Tableau. IV.3 :**

Tableau IV.3 : Les Absorbances des solutions de chlorhydrate d'acébutolol en fonction des concentrations.

Etalons	02	04	05	06
C (mg/l)	2	4	5	10
Abs	0.105	0.216	0.253	0.528

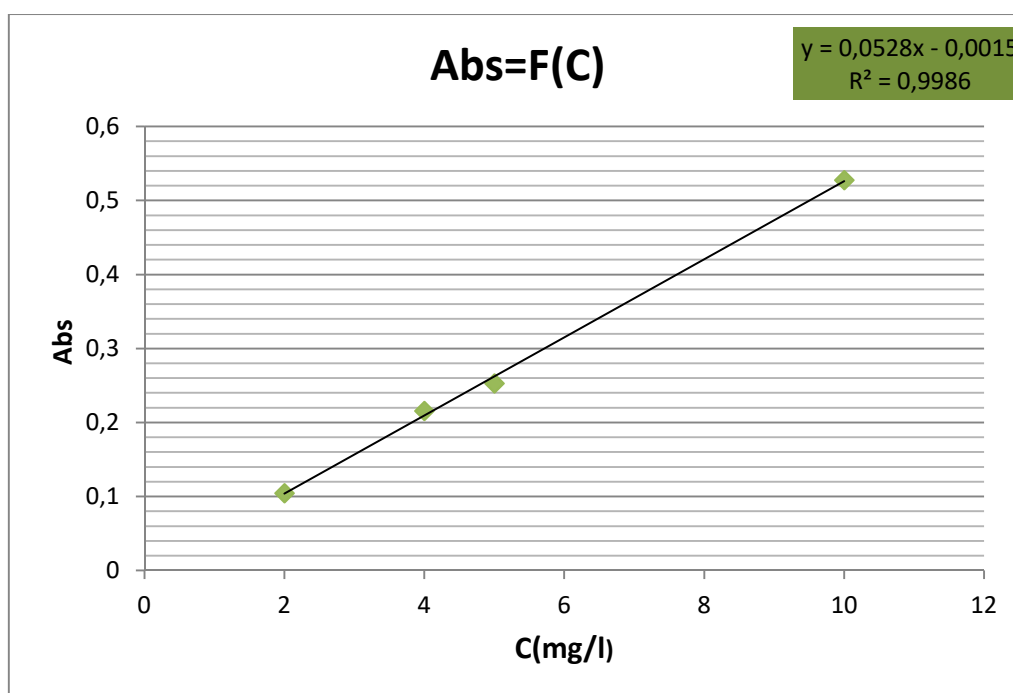


Figure. IV.6 : Courbe d'étalonnage de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique pH =6.8.

➤ Observations

La droite d'étalonnage obtenue a une équation de : $Y=0.0528x+0.0015$ et de coefficient de corrélation de $R^2 =0.9986$.

🚦 Interprétation des résultats

A partir des spectres d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol dans l'eau distillée et dans les deux milieux physiologiques (pH=1.2 et pH=6.8), on remarque que le chlorhydrate d'acébutolol absorbe à des longueurs d'ondes respectivement égales à : $\lambda_{\max}=232$ nm ; $\lambda_{\max}=234$ nm ; $\lambda_{\max}=234$ nm, qui sont proches et égales pour les deux milieux physiologiques.

A partir des courbes d'étalonnage, nous pourrions déterminer les concentrations en **Acébutolol** correspondantes aux absorbances obtenues lors des quantifications.

Les absorbances augmentent d'une façon proportionnelle avec l'augmentation des concentrations de chlorhydrate d'acébutolol et la droite est représentative car elle passe par tous les points qui nous ont donné des coefficients de corrélation de 0.99.

IV.1.1.2. Analyse par IR :

IV.1.1.2.1. Les matières premières :

❖ Chlorhydrate d'acébutolol (PA)

Le spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol par IR est représenté dans la figure IV.7 suivante :

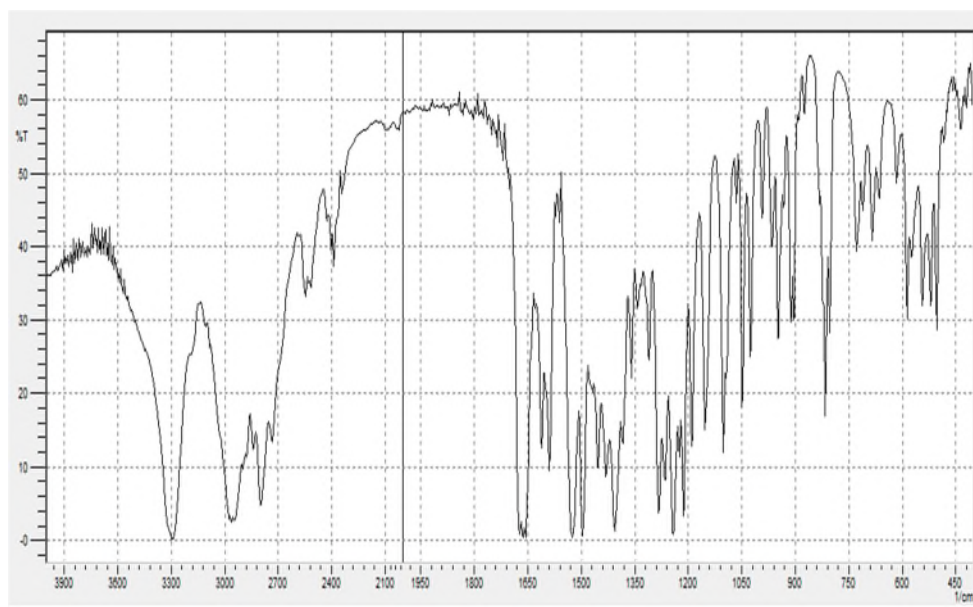


Figure IV.7 : Spectre IR de chlorhydrate d'acébutolol

3298.89 cm^{-1} : élongation de N-H

2980 cm^{-1} : élongation antisymétrique de CH_3 .

1665 cm^{-1} : élongation de C=O.

1608.25 cm^{-1} : élongation du C=O.

1600-1450 cm^{-1} : élongation de C=C aromatique, fortes et moyennes.

🚦 Interprétation

L'attribution de l'ensemble des bandes d'absorption IR aux liaisons des groupements fonctionnels et la comparaison avec celles relevés dans la littérature, [71], a permis de confirmer la structure de chlorhydrate d'acébutolol avec une bonne pureté.

➤ **CMC**

La figure IV.8. Ci-dessous représente le spectre d'absorption IR de la cellulose microcristalline.

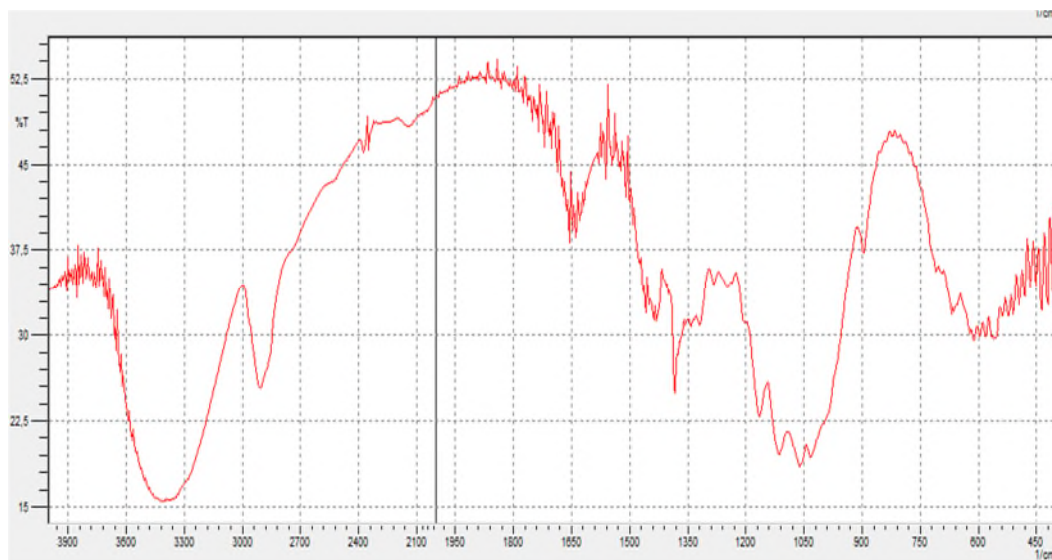


Figure IV.8 : Spectre IR de cellulose microcristalline (CMC).

 **Interprétation**

En examinant les bandes d'absorption IR du spectre, qui sont situées aux nombres d'onde 3366.5 cm^{-1} , 2857.7 cm^{-1} , $[1350-1450]\text{ cm}^{-1}$ et 1016.4 cm^{-1} sont attribuées aux groupement OH, CH, $\text{CH}_2 - \text{CO} - \text{C}$ et CO respectivement, nous confirmons que celui-ci correspond à une structure chimique de la CMC.

➤ **HPMC**

Le spectre IR du HPMC est représenté dans la figure. IV.9

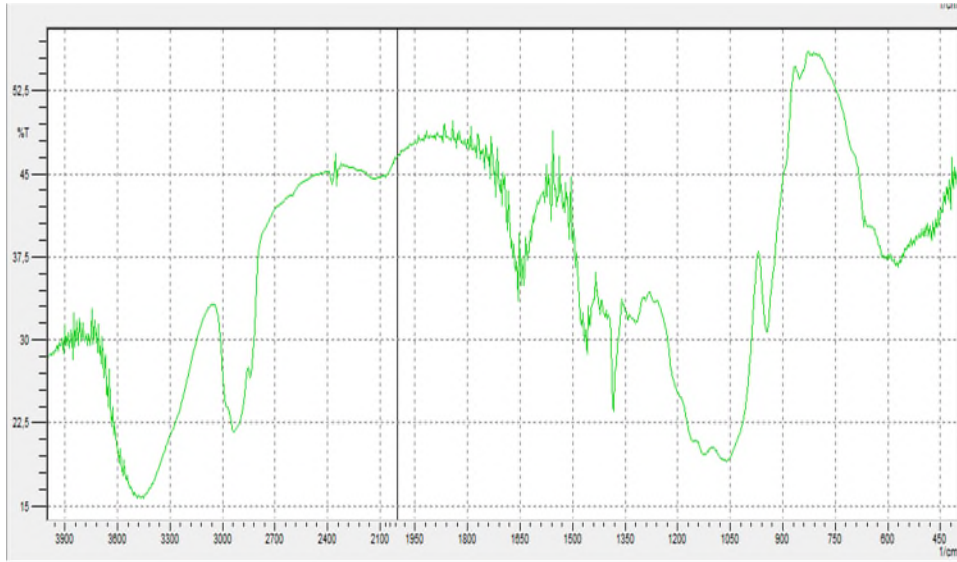


Figure IV.9 : Spectre IR de l'Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

 **Interprétation**

Sur le spectre IR du HPMC, nous avons observé les bandes caractéristiques IR de vibration des liaisons OH, CH et CO respectivement aux nombres d'ondes 3470.90 cm^{-1} , 2916.88 cm^{-1} et 1056 cm^{-1} qui montrent qu'il s'agit bien de la structure du dérivé cellulosique.

➤ **PEG**

La figure IV.10 ci-dessous représente le spectre d'absorption de polyéthylène glycol en IR.

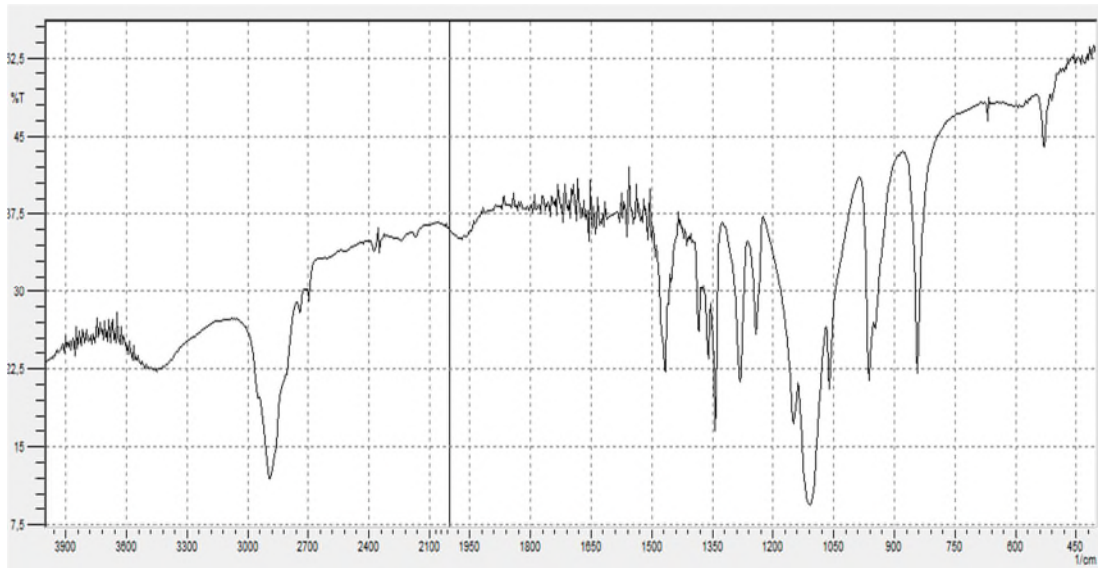


Figure IV.10 : Spectre d'absorption IR de polyéthylène glycol.

Interprétation

Les bandes caractéristiques d'absorption des liaisons O-H, C-H et C-O correspondant aux nombres d'ondes successivement 3444.42 cm^{-1} , 2888.47 cm^{-1} , 1107.53 cm^{-1} montrent que la structure chimique est celle du polyéthylène glycol.

➤ **Talc**

Le spectre IR de la figure IV.11 représente la structure du Talc.

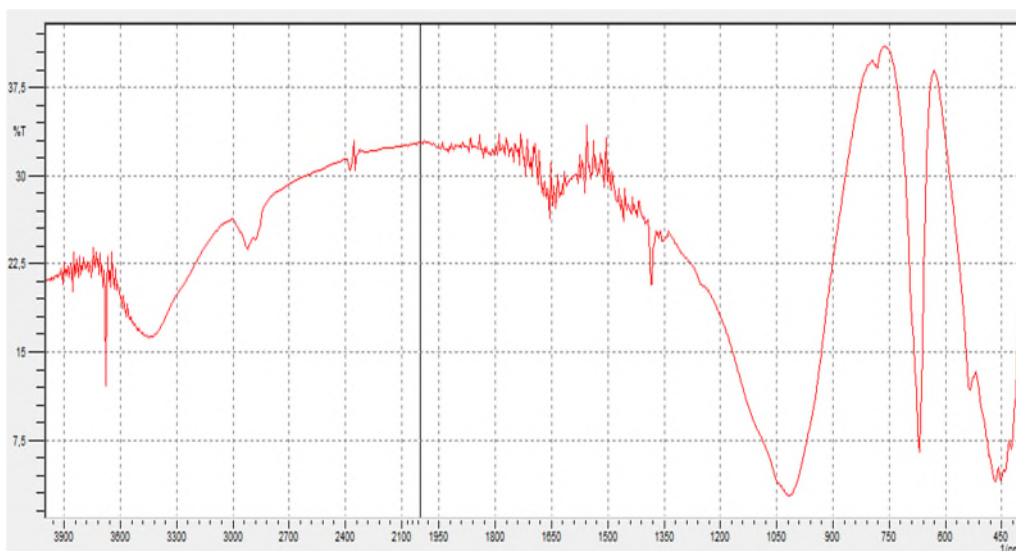


Figure IV.11 : Spectre d'absorption de Talc en infrarouge.

Interprétation

On remarque l'apparition des trois bandes de vibration caractéristique du Talc.

3678.23 cm⁻¹ : Vibration OH.

1008.95 cm⁻¹ : Vibration Si-O.

665.48 cm⁻¹ : Vibration Mg-O

➤ **Les formulations F1 et F2 et la Réf**

Les spectres de la figure IV.12 ci-dessous représentent respectivement la 1^{ère} formulation F1 (I), la 2^{ème} formulation F2 (II) et la Réf (III).

Interprétation

Nous observons en plus des bandes caractéristiques des excipients (HPMC, CMC ...), la présence des deux principales bandes d'absorption du PA (Acébutulol) : la 1^{ère} entre 3400 cm⁻¹ et 3200 cm⁻¹ attribuée à l'élongation de la liaison NH et la seconde à celle du C=O de la fonction l'amide entre 1700 et 1600 cm⁻¹, de très fortes intensités dues à la présence d'une teneur très élevée du PA, 61.05% dans le mélange de matières premières des Cps de F1 et 81.4% dans celui de F2. L'intensification des bandes de déformation dans la région de déformation des C-H comprise entre 800 et 400 cm⁻¹ atteste de la présence d'un fort pourcentage du CMC dans F2.

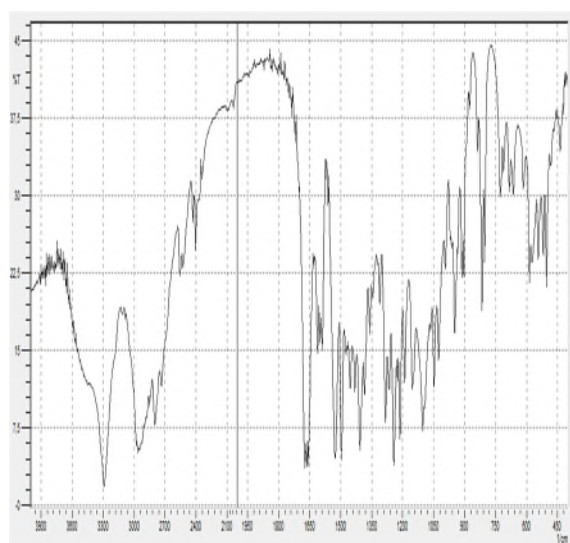
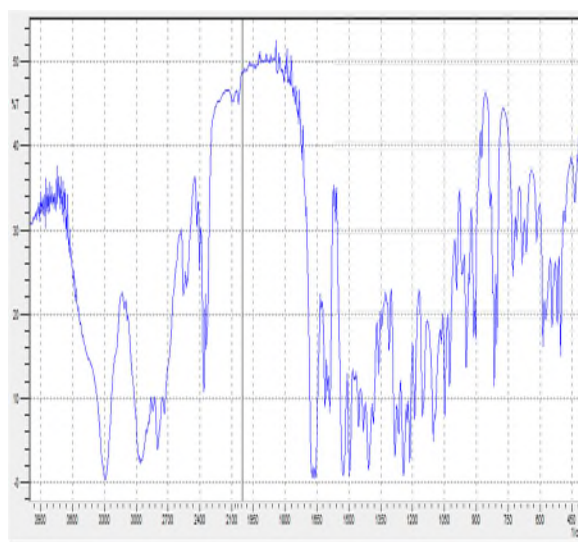
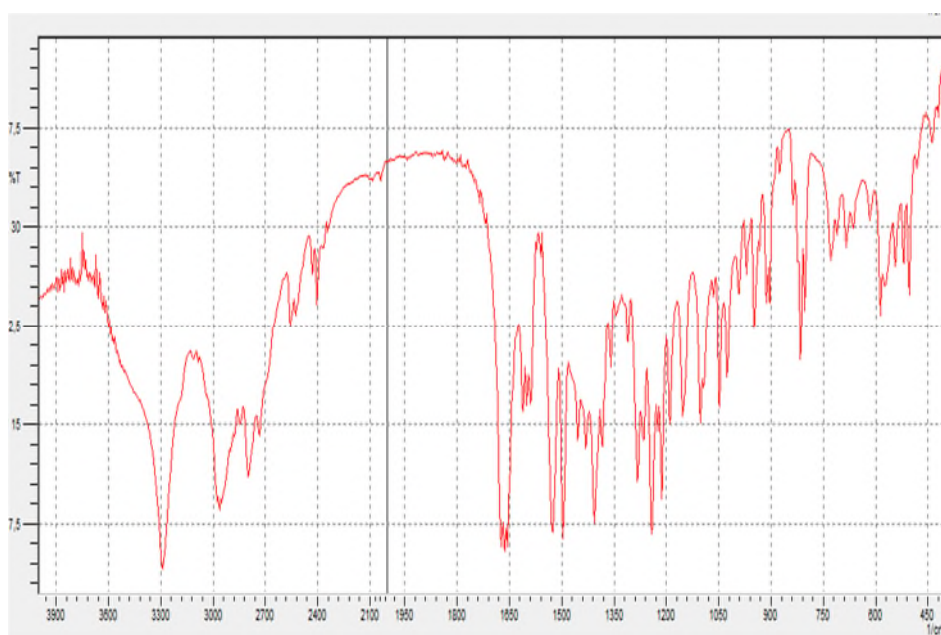
**-I-****-II-****-III-**

Figure IV.12 : Spectres d'absorption IR des deux formulations et de la référence : I) F1 ;
II) F2 ; III) Réf.

PARTIE .IV.2 : Tests réalisés sur les comprimés

Dans cette partie, nous présentons les résultats et leurs interprétations, concernant les tests réalisés sur les comprimés, les contrôles pharmaco- techniques et la cinétique de dissolution.

IV.2.1. Contrôles pharmacotechniques :

IV.2.1.1. Contrôles du taux d'humidité ou de dessiccation

Les résultats bruts des masses des comprimés avant et après séchage sont présentés dans l'Annexe 1.

Les différents résultats pour ce test sont spécifiés dans le tableau IV.4.

Tableau IV.4 : Taux d'humidité des comprimés

Formulation	Masse moyenne (n=5) avant dessiccation m_i (mg)	Masse moyenne (n=5) après dessiccation m_f (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $M = \frac{m_i - m_f}{m_i} * 100$	Norme pour la perte de masse à 105°C
F1	398.8	390.3	2.12	14%
F2	298.2	294.9	1.10	
Réf	277	272.5	1.62	

Interprétations des résultats

Nous remarquons que les valeurs des taux de dessiccation sont de 2.12% et de 1.10 % et de 1.62% respectivement pour les formulations F1 ; F2 et la réf., sont très inférieures à la norme de 14% de la Ph. Eur et que F2 et la réf ont des taux très proches. Ce qui signifie que les 2 Cps de F1 et F2 ainsi que la Ref. sont peu humides, et sont donc conformes à la norme.

IV.2.1.2 : Uniformité de masse

Les valeurs obtenues pour cet essai sont portées dans le tableau IV.5.

Tableau IV.5 : Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse des comprimés de F1, F2, et réf. (Les masses individuelles des 23 Cps sont présentés en annexe 1).

	F1	F2	Réf
Masse moyenne (n=23) (mg)	398.5	297.8	280.7
δ	$1.36 \cdot 10^{-3}$	$1.12 \cdot 10^{-3}$	$1.19 \cdot 10^{-2}$
Coefficient de variation CV(%) $\leq 5\%$	0.34	0.37	1.67
Intervalle de validation (Norme)	(398.5\pm15.36) [383.14, 423.46]	(297.8\pm50.02) [247.78 ,273.86]	(280.7\pm32.92) [247.78, 273.86]

Interprétations des résultats

On remarque d'après le tableau IV.5, que les masses moyennes des 23 Cps pour les 2 formulations et pour la réf appartiennent à l'intervalle de validation qui est [383.14-423.46] pour F1, [247.78-423.36] pour F2 et la réf .Nous concluons alors, en se référant aux normes de la pharmacopée, que les Cps contrôlés sont conformes, avec une meilleur homogénéité des valeurs par rapport à l'écart- type et au CV pour F1 et F2.

IV.2.1.3. Test de Friabilité

Les valeurs des mesures de la friabilité sur 10 cps pour les deux formulations F1 et F2, Réf sont présentées dans le tableau IV.6

Tableau IV.6 : Tableau récapitulatif de l'étude de friabilité des comprimés de F1, F2 et réf

Spécialités	Poids initial de comprimés Pi (mg)	Poids final après effritement Pf m(g)	Friabilité (%) $f = \frac{mi - mf}{mi} * 100$	Norme pour la perte de masse de 23 Cps
F1	3972.9	3962.1	0.27	≤ 1
F2	2972.6	2965.2	0.25	≤ 1
Réf	2808.3	2806.6	0.06	≤ 1

✚ Interprétations des résultats

On remarque que les taux de F1 et F2 (0.27 et 0.25) respectivement sont proches qui présentent des friabilités presque égales et dans la norme. Mais, les valeurs sont légèrement supérieures à la friabilité de la référence. Nous concluons donc que le comprimé Référence est moins friable que les deux comprimés F1 et F2.

IV.2.1.4 : Test de délitement (désagrégation)

Les résultats des temps de désagrégation par comprimé et le temps de délitement correspondant au temps maximal de désagrégation pour les deux formulations et pour la référence, sont rassemblés dans le tableau IV.7.

Tableau IV.7 : temps de désagrégation, de délitement et les masses de 6 comprimés des formulations F1 et F2 et de la référence

Masse de F1(mg)	Temps de délitement (mn)	Masse de F2 (mg)	Temps de délitement (mn)	Masse de réf (mg)	Temps de délitement (mn)	
395.7	27,20	298	14,00	281.6	5,05	Cp nu : ≤15mn
394.2	27,26	294.8	11,11	286.1	5,35	
398	27,33	295.6	10,55	277.9	4,52	
397.7	27,10	296.8	11,20	291.1	5,20	Cp pelliculé : 15<t _{max} ≤30mn
398.6	26,54	293.4	16,20	276.6	5,45	
395.5	27 :22	296.4	6,50	284.4	5,34	
	T_{max}=27,33		T_{max}=16,20		T_{max}=5,45	

✚ Interprétations des résultats

Nous remarquons que les temps de délitement des comprimés de F1 (**t_{max}= 27,33mn**) et de F2 (**t_{max}= 16,20 mn**) sont élevés et supérieurs à celui de la référence, qui présente un temps de délitement très court (**t_{max} = 5,45 mn**). Nous concluons que seuls les Cps de F1et F2 sont au-dessus de la norme (**t_{max}= 27mn>15mn**) ;(**t_{max}=16mn>15mn**) par contre les Cps de la référence sont très au-dessus de la norme des comprimés pelliculés (**t_{max} = 5,45 mn< 30mn**) et répondent beaucoup plus à la norme d'un comprimé nu. Le temps de délitement de F2 est plus proche de la norme de 15mn, ceci est du à la masse du Cp de F2 qui est inférieure à celle

du Cp de F1 et au taux élevé de HPMC dans F1, alors que la baisse du temps de délitement pour F2 est attribuée à l'ajout d'un fort pourcentage de CMC.

IV.2.1.5. Essai d'uniformité de la dose

Les résultats des dosages des filtrats de 5 comprimés pour les 2 formulations et la référence sont regroupés dans le tableau IV.8 qui suit :

Tableau IV.8 : Tableau récapitulatif des concentrations des filtrats est teneurs en Acébutolol des Cps des formulations F1, F2 et Réf.

Cp	F1	F2	Réf
	Teneur (%)	Teneur (%)	Teneur (%)
1	72.25	86.10	63.45
2	74.33	103.4	41.44
3	81.25	107.9	50.99
4	93.71	126.24	70.09
5	131.78	93.71	86.29
Moyenne	90.66	103.47	62.45
δ	24.46	15.28	17.32
Tolérance	4.3	3.26	8.9
Norme Ph. Eur.	[85 % -115%]		

📊 Interprétations des résultats

Nous remarquons que les teneurs moyennes en acébutolol dans F1 (90.66%) et dans F2. (103.47%) sont dans la norme, tandis que celle de la réf (56.26%) est proche de l'intervalle de validation (85%).

Nous notons également que les écarts entre les 5 valeurs pour F2 et la réf sont moins importants que pour F1.

IV.2.2. Contrôle biopharmaceutique

IV.2.2.1. Test de dissolution dans le milieu gastrique à pH=1.2

Les résultats des absorbances dans l'UV et des concentrations de l'acébutolol sont inscrits dans l'Annexe 1 tableau IV.9.

✚ Interprétations des résultats

Les résultats de dissolution obtenus montrent que la 1^{ère} formulation a une dissolution trop lente par rapport à la référence, due à la quantité plus importante en HPMC utilisé dans F1, or dans la 2^{ème} formulation F2 ou la quantité d'HPMC est moins importante, le PA est libéré au bout de 10 mn (15%) seulement.

Les courbes de variation du taux de PA libéré en fonction du temps sont représentées dans la Figure. IV.7 :

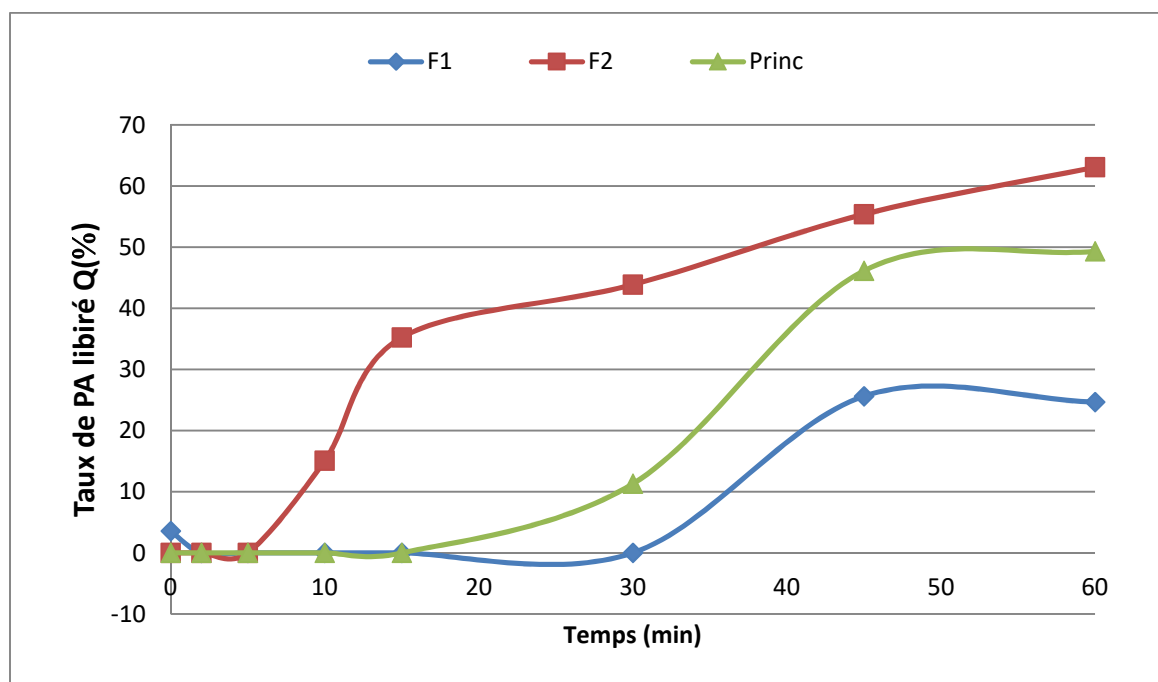


Figure IV.13 : profils des courbes de dissolution et de la cinétique de libération par diffusion de l'acébutolol des formulations (F1, F2, et Réf) dans le milieu à pH=1.2.

IV.2.2.2. Test de dissolution dans le milieu intestinal à pH = 6.8

Les résultats des absorbances dans l'UV et des concentrations de l'acébutolol sont inscrits dans l'Annexe 1 tableau IV.10.

- Le tableau ci-dessous représente le temps et le taux de libération à pH=6.8 par comparaison avec la Ph.Eur.

Tableau IV.11 : temps et taux de libération à pH =6.8 par comparaison avec la Ph.Eur.

Comprimés	Taux (à t=45 mn) %	
	Valeur	Norme
F1	68.57	Conventionnelle : ≥ 75 % Prolongée : ≤ 50 %
F2	63.92	
Réf	151.27	

Interprétations des résultats

Les résultats de la dissolution pour F1, F2 et la Réf. montrent que les concentrations du PA libéré atteignent les maximum dès les premiers instants.

On remarque que les taux de libération de PA qui devrait être libéré selon les exigences de l'USP et qui de 75%, est atteint au bout de 45 min de temps.

Les courbes de variation du taux de PA libéré en fonction du temps sont représentées dans la Figure. IV.8 :

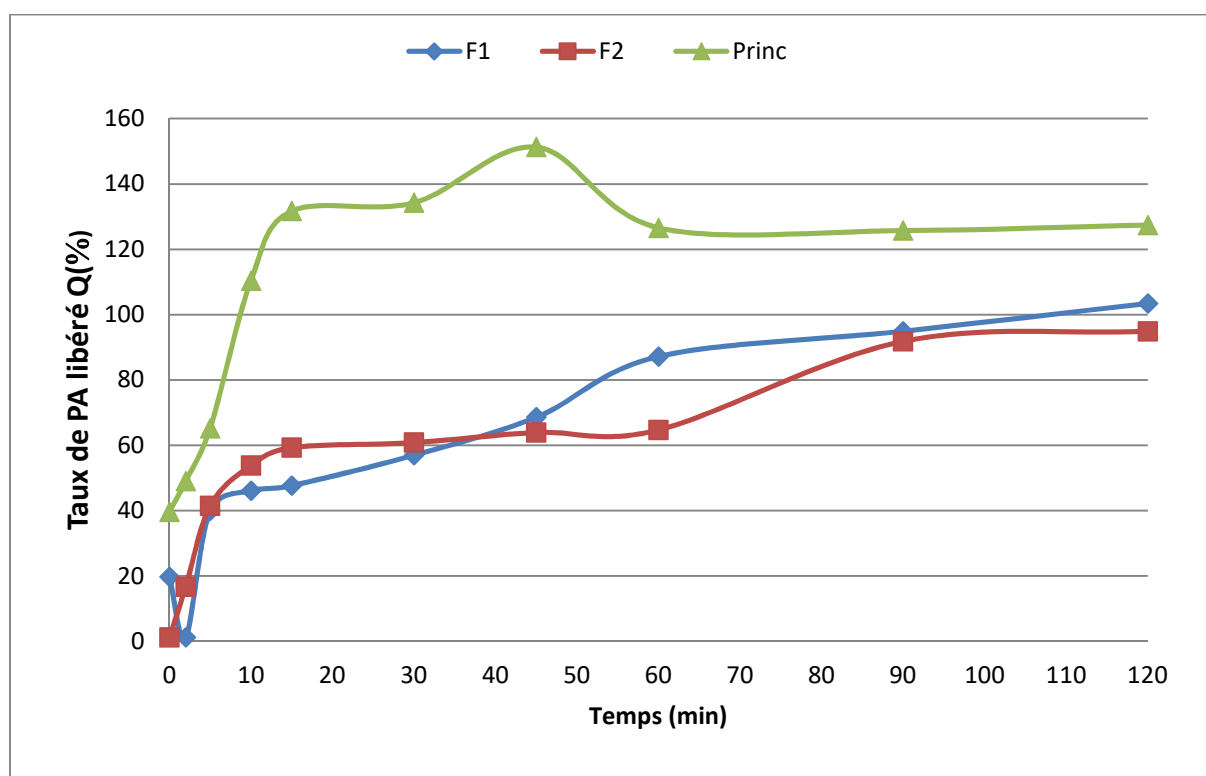


Figure IV.14 : profils des courbes de dissolution et de la cinétique de libération par diffusion de l'acébutolol des formulations (F1, F2, et Réf) dans le milieu à pH=6.8.

➤ **Comparaison entre les résultats des deux milieux**

En premier lieu, on constate d'après les deux profils de dissolution d'Acébutolol pour les deux formulations, que le pourcentage de libération du PA dans le milieu à pH =6.8 est plus grand que celui dans le milieu à pH=1.2, pour chaque temps. Cela signifie que l'Acé. Est moins soluble et moins libéré dans un milieu acide (gastrique) que dans le milieu tampon pH 6.8, intestinal où il est plus soluble. D'après l'allure des trois profils, les deux courbes de F1 et de F2 sont de même type, présentant 2 étapes de libération, de 0 à 45 mn puis de 45 mn à 120mn, représentés par deux paliers d'équilibre. Tandis que la réf libre en une seule étape la totalité du PA au bout de 15 mn seulement.

Le site d'absorption de l'Acébutolol a lieu au niveau de l'intestin, car dans ce milieu la dissolution est beaucoup plus rapide avec une libération maximale, par rapport à celle de l'estomac, grâce à ces propriétés physico-chimiques et du pH du milieu.

En second lieu, le milieu de dissolution le plus adéquat pour l'étude de la bioéquivalence entre les deux formulations réalisées et la référence est le milieu intestinal.

PARTIE .IV.3 : Modélisation des cinétiques

IV.3.1. à pH = 6.8 :

Les modèles des cinétiques de libération du PA à pH=6.8 des comprimés des formulations F1 et de F2 par comparaison à la référence, sont respectivement représentés par les figures suivantes :

➤ Pour la référence :

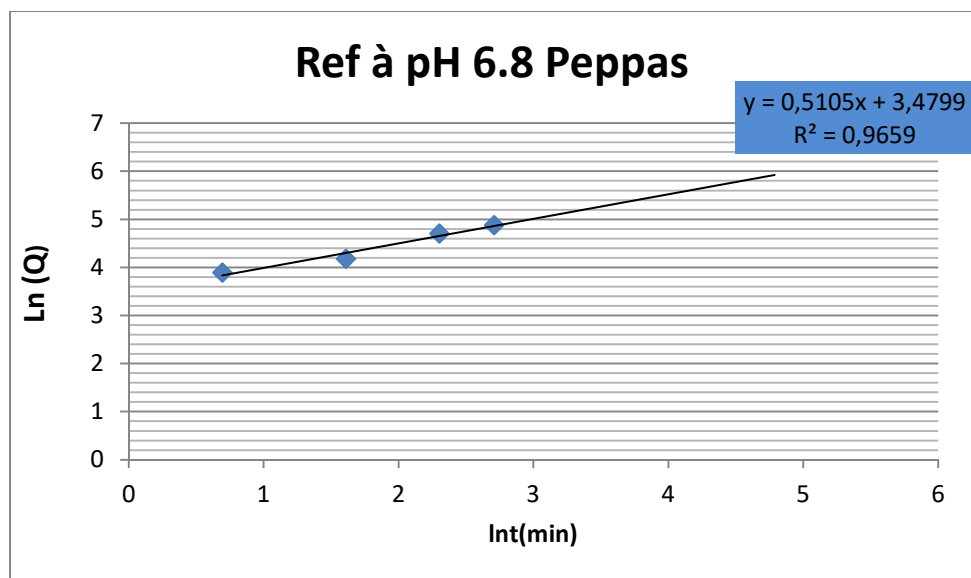


Figure IV.15 : Modèle de la cinétique de libération d'Acébutolol par dissolution du comprimé de la référence à pH =6.8.

✚ Interprétation

Le modèle de Peppas-Korsmeyer de libération du PA du comprimé de la réf, avec la valeur de $n = 0.51$ est comprise entre 0.5 et 1, ce qui montre que la cinétique est limitée par un phénomène de transport, favorisé par les deux polymères de CMC et HPMC et l'amidon, à travers une matrice qui a subi un gonflement.

➤ Pour la formulation F1 :

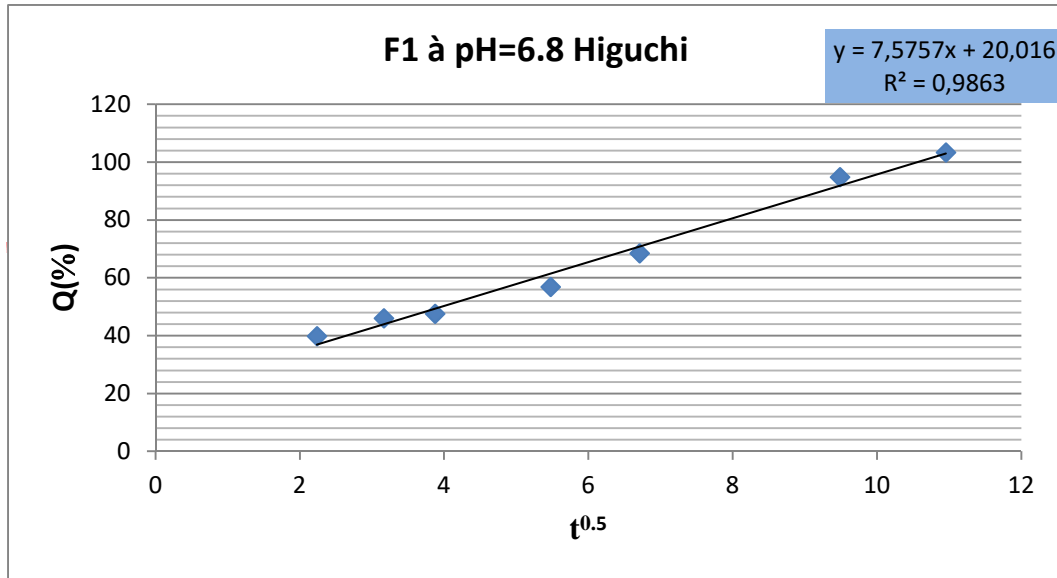


Figure. IV.16 : Modèle de la cinétique de libération d'Acébutolol par dissolution du comprimé de F1 à pH =6.8.

✚ Interprétation

La cinétique de libération du PA du cp de F1 suit le modèle Higuchi, qui obéit à un mécanisme de diffusion Fickienne, qui montre que les molécules diffusent à travers une matrice poreuse vers le milieu, les pores sont formés par érosion dans le milieu intestinal à pH=6.8.

➤ Pour la formulation F2 :

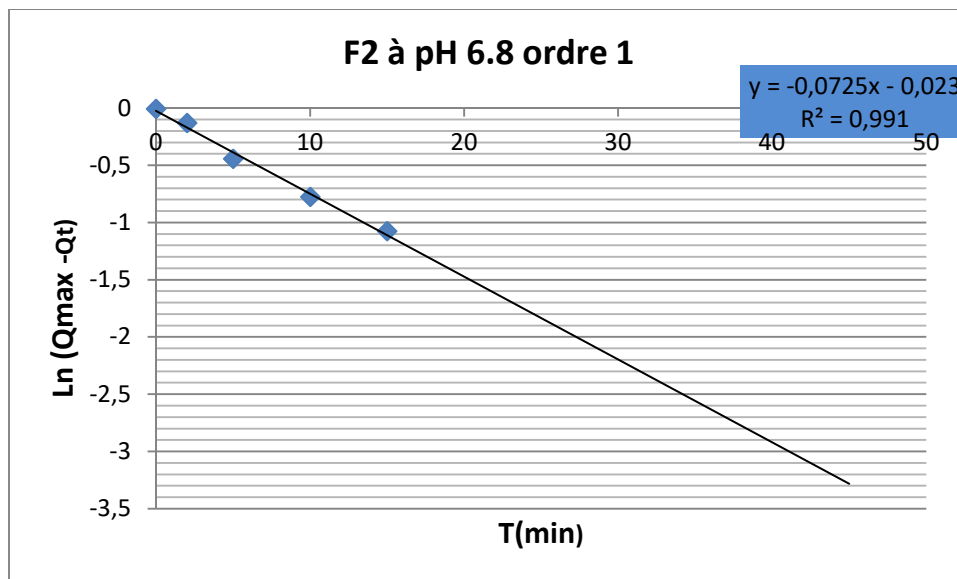


Figure.IV.17 : Modèle de la cinétique de libération d'Acébutolol par dissolution des comprimés de F2 à pH =6.8.

✚ **Interprétation**

La cinétique de libération de l'Acébutolol du comprimé de F2 dans le milieu à pH=6.8 est d'ordre 1 de type Wagner-Withney, qui répond à une forme de Cp conventionnelle subissant un processus de diffusion du milieu dans la matrice puis la diffusion du PA de la matrice vers le milieu qui subit une désagrégation.

Dans le tableau IV.12, nous avons regroupés les résultats de traitement des modèles cinétique de libération de l'Acébutolol dans le milieu à PH =6.8 :

Comprimés	Le modèle	Paramètres cinétiques		
		K	n	R ²
Réf	Peppas- Korsmeyer : $\text{Ln}Q=0.5105x+3.4799$	3.4799	0.5105	0.965
F1	Higuchi : $\text{Ln}(Qt)=\text{Ln}K_h+1/2\text{Ln}(t)$ $Y=7.5757t^{0.5}+20.016$	7.5757	0.5	0.9863
F2	Ordre 1 : $\text{Ln}(Q_{\text{max}}-Q)= 0.0725x - 0.023$	0.0725		0.991

Tableau.IV.12 : Modèles et paramètres cinétique dans le milieu PH =6.8.

Conclusion générale

Conclusion générale

Le développement galénique d'un médicament est basé sur l'étude préliminaire des caractéristiques du PA et de la spécialité de référence.

Dans notre cas, la référence est toujours le médicament princeps ; c'est pourquoi les contrôles effectués sur les produits finis sont toujours comparés aux résultats obtenus pour les mêmes contrôles sur le produit de référence.

Le point de départ de ce travail a été la formulation et la fabrication d'un comprimé cardiovasculaire, d'Acébutolol à 200 mg en faisant varier les pourcentages massiques des excipients. Par la suite, l'objectif final est de diminuer la masse de notre comprimé, en faisant baisser le taux en excipients pour se rapprocher le plus de la masse du princeps, et montrer ainsi son influence sur les propriétés pharmaco-techniques et de dissolution des comprimés formulés.

Après avoir fabriqué des comprimés non enrobés, nous avons étudié et contrôlé ces dernières. Les résultats sont les suivants :

- L'étude des propriétés pharmaco techniques de nos comprimés a montré :
 - L'humidité résiduelle des granulés est conforme pour les deux formulations.
 - Les comprimés ont une bonne uniformité de masse au cours de la fabrication.
 - Une friabilité acceptable pour les deux formulations.
 - Un temps de désagrégation également conforme pour les deux formulations F1 et F2.
 - Une uniformité de dose conforme à la norme pour les deux formulations et les valeurs de l'écart-type sont proches entre elles.

- Contrôle biopharmaceutique par dissolution et cinétique de libération :

- ✓ **pH 1.2 gastrique**

- La cinétique de dissolution de chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu gastrique pH=1.2 montre que F1 et la Réf ont des vitesses de dissolution plus ralenties que celle de F2.
- Les deux formulations élaborées présentent des courbes de dissolution similaires à pH=6.8, avec deux paliers de dissolution. La libération du PA est à effet retard pour les deux cinétiques, mais il est plus important pour F1. Tandis que la référence a une cinétique de libération immédiate et plus rapide.

✓ pH 6.8 intestinal :

- Les cinétiques de libération pour les trois cps ne répondent pas au même modèle. Le cp de la forme commerciale présente un modèle de Peppas non Fickien qui montre que la matrice subit vers la fin de la dissolution un gonflement, limité par un phénomène de transport.
- La formulation F1 présente un modèle Fickien d'Higuchi, correspondant à une matrice poreuse.
- La formulation F2 présente un modèle d'ordre 1 qui reprend à une forme de cp conventionnelle.
- La modélisation des cinétiques de dissolution des Cps (F1, F2 et réf), nous a permis de prouver que la libération du principe actif dépend de la composition des excipients, de la masse des comprimés (F1 à 400mg et F2 à 300 mg) et du pH du milieu.

En conclusion, les tests galéniques réalisés sont acceptables pour les deux formulations. L'augmentation du taux de HPMC par rapport au CMC et de la masse du comprimé modifient le profil de la cinétique de libération de l'acébutolol, au profit d'une libération à effet retard, qui protège le plus le principe actif de la dégradation due aux sucs gastriques et aux enzymes digestives, en améliorant ainsi sa biodisponibilité pour la formulation F1.

Annexes

Tableaux des masses des comprimés des formulations F1, F2 et Réf pour calculs de taux de dessiccation.

- F1**

Numéro (Cps)	Masse initial des Cps Xi (g)	Masse final des Cps Xf(g)
01	0.3978	0.3890
02	0.4001	0.3917
03	0.3985	0.3903

- F2**

Numéro (Cps)	Masse initial des Cps Xi(g)	Masse final des Cps Xf(g)
01	0.2985	0.2950
02	0.2964	0.2931
03	0.2997	0.2966

- Réf**

Numéro (Cps)	Masse initial des Cps Xi(g)	Masse final des Cps Xf(g)
01	0.2729	0.2686
02	0.2802	0.2756
03	0.2779	0.2733

Tableau .1.Uniformités de masse pour F1.

N° Cps	Xi(g)	Ecart- type δ	La tolérance %
1	0.3989	$7.508 \cdot 10^{-5}$	0.015
2	0.3980	$1.167 \cdot 10^{-4}$	0.023
3	0.3986	$1.112 \cdot 10^{-5}$	0.002
4	0.3994	$1.816 \cdot 10^{-4}$	0.036
5	0.3983	$5.283 \cdot 10^{-5}$	0.010
6	0.4001	$3.309 \cdot 10^{-4}$	0.066
7	0.3992	$1.390 \cdot 10^{-4}$	0.027
8	0.3996	$2.243 \cdot 10^{-4}$	0.044
9	0.3987	$3.244 \cdot 10^{-5}$	0.0006
10	0.4001	$3.309 \cdot 10^{-4}$	0.066
11	0.3978	$1.594 \cdot 10^{-4}$	0.031
12	0.3966	$4.152 \cdot 10^{-4}$	0.083
13	0.4000	$3.096 \cdot 10^{-4}$	0.061
14	0.3980	$1.167 \cdot 10^{-4}$	0.023
15	0.3982	$7.415 \cdot 10^{-5}$	0.014
16	0.3995	$2.030 \cdot 10^{-4}$	0.040
17	0.3943	$9.056 \cdot 10^{-4}$	0.181
18	0.3992	$1.390 \cdot 10^{-4}$	0.027
19	0.3966	$4.152 \cdot 10^{-4}$	0.083
20	0.3991	$1.177 \cdot 10^{-4}$	0.023
21	0.3978	$1.594 \cdot 10^{-4}$	0.031
22	0.4001	$3.309 \cdot 10^{-4}$	0.066
23	0.3985	$1.019 \cdot 10^{-5}$	0.0002

Tableau.2 : Uniformité de masse pour F2.

N°(Cps)	Xi(g)	Ecart-type δ	La tolérance%
1	0.2982	$6.766 \cdot 10^{-5}$	0.013
2	0.2994	$3.235 \cdot 10^{-4}$	0.064
3	0.2977	$3.893 \cdot 10^{-5}$	0.007
4	0.2983	$1.316 \cdot 10^{-4}$	0.026
5	0.3002	$3.160 \cdot 10^{-4}$	0.063
6	0.2967	$3.874 \cdot 10^{-4}$	0.077
7	0.2962	$3.587 \cdot 10^{-4}$	0.071
8	0.2974	$1.028 \cdot 10^{-4}$	0.021
9	0.2974	$1.028 \cdot 10^{-4}$	0.021
10	0.2983	$8.898 \cdot 10^{-5}$	0.017
11	0.2956	$4.866 \cdot 10^{-4}$	0.097
12	0.3000	$4.514 \cdot 10^{-4}$	0.09
13	0.2978	$1.761 \cdot 10^{-5}$	0.003
14	0.2983	$8.898 \cdot 10^{-5}$	0.017
15	0.2989	$2.169 \cdot 10^{-4}$	0.043
16	0.2985	$1.316 \cdot 10^{-4}$	0.026
17	0.2971	$1.668 \cdot 10^{-4}$	0.033
18	0.2971	$1.455 \cdot 10^{-4}$	0.029
19	0.2990	$2.382 \cdot 10^{-4}$	0.047
20	0.2979	$3.707 \cdot 10^{-6}$	0.0007
21	0.2980	$2.502 \cdot 10^{-5}$	0.005
22	0.2972	$1.455 \cdot 10^{-4}$	0.029
23	0.2966	$2.734 \cdot 10^{-4}$	0.054

Tableau.3 : Uniformité de masse pour la Réf.

N°(Cps)	Xi(g)	Ecart-type (δ)	La tolérance %
1	02851	$1.42 \cdot 10^{-3}$	0.285
2	0.2817	$7.025 \cdot 10^{-4}$	0.140
3	0.2784	$1.066 \cdot 10^{-6}$	0.0002
4	0.2773	$2.35 \cdot 10^{-4}$	0.047
5	0.2812	$1.072 \cdot 10^{-2}$	2.144
6	0.2864	$1.7 \cdot 10^{-3}$	0.340
7	0.2766	$3.84 \cdot 10^{-4}$	0.076
8	0.2767	$3.63 \cdot 10^{-4}$	0.072
9	0.2741	$9.17 \cdot 10^{-4}$	0.183
10	0.2910	$2.68 \cdot 10^{-3}$	0.537
11	0.2729	$1.17 \cdot 10^{-3}$	0.234
12	0.2802	$3.82 \cdot 10^{-4}$	0.076
13	0.2779	$1.07 \cdot 10^{-4}$	0.021
14	0.2811	$5.74 \cdot 10^{-4}$	0.114
15	0.2826	$8.94 \cdot 10^{-4}$	0.178
16	0.2831	$1.001 \cdot 10^{-3}$	0.200
17	0.2893	$2.32 \cdot 10^{-3}$	0.464
18	0.2790	$1.26 \cdot 10^{-4}$	0.025
19	0.2865	$1.72 \cdot 10^{-3}$	0.345
20	0.2824	$8.51 \cdot 10^{-4}$	0.170
21	0.2749	$7.47 \cdot 10^{-3}$	0.149
22	0.2804	$4.25 \cdot 10^{-4}$	0.085
23	0.2776	$1.71 \cdot 10^{-4}$	0.034

Tableau IV.9 : Résultats de dissolution des comprimés (F1, F2 et la Réf) et cinétique de libération de l'acébutolol dans le milieu gastrique pH =1.2.

Temps (min)	F1			F2			Réf		
	Abs	C (mg/l)	Q (%)	Abs	C (mg/l)	Q (%)	Abs	C (mg/l)	Q (%)
0	-0.011	8.68	3.55	0	0	0	-0.173	0	0
2	-0.031	0	0	0	0	0	-0.120	0	0
5	-0.015	0	0	0	0	0	-0.078	0	0
10	-0.029	0	0	0.001	36.85	15.07	-0.057	0	0
15	-0.04	0	0	0.022	86.15	35.24	-0.042	0	0
30	-0.025	0	0	0.031	107.27	43.88	-0.004	25.11	11.30
45	0.012	62.67	25.64	0.043	135.44	55.41	0.029	102.58	46.16
60	0.011	60.32	24.68	0.051	154.22	63.09	0.032	109.62	49.33

Tableau IV.10 : Résultats de dissolution des comprimés (F1, F2, et. réf) et cinétique de libération de l'acébutolol dans le milieu intestinal PH= 6.8.

Temps (min)	F1			F2			Réf		
	Abs	C (mg/l)	Q (%)	Abs	C (mg/l)	Q (%)	Abs	C (mg/l)	Q (%)
0	0.008	17.99	7.36	0	2.84	1.16	0.045	88.06	39.63
2	0.024	48.29	19.75	0.02	40.71	16.65	0.056	108.90	49.01
5	0.05	97.53	39.90	0.052	101.32	41.47	0.075	144.88	65.19
10	0.058	112.68	46.10	0.068	131.62	53.84	0.128	245.26	110.37
15	0.06	116.47	45.65	0.075	144.88	59.27	0.153	292.61	131.67
30	0.072	139.20	56.94	0.077	148.67	60.82	0.156	298.29	134.23
45	0.087	167.61	68.57	0.081	156.25	63.92	0.176	336.17	151.27
60	0.111	213.06	87.16	0.082	158.14	64.69	0.147	281.25	126.56
90	0.121	232.007	94.91	0.117	224.43	91.81	0.146	279.35	125.71
120	0.132	252.84	103.43	0.121	232.007	94.91	0.148	283.14	127.41



Figure 1 : Spectrophotomètre IR



Figure 2.Balance analytique.



Figure 3 : Presse hydraulique

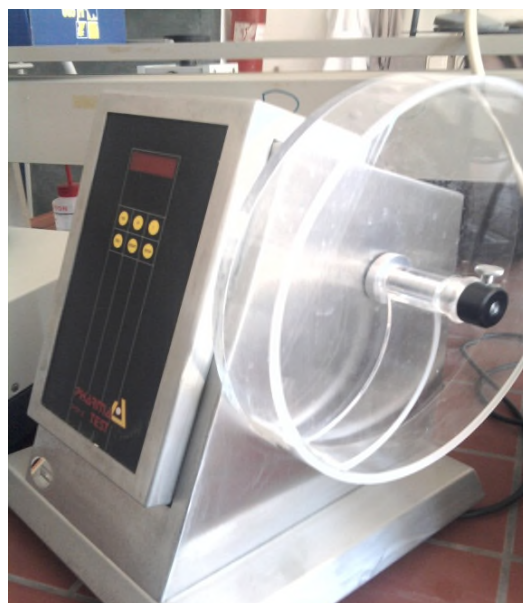
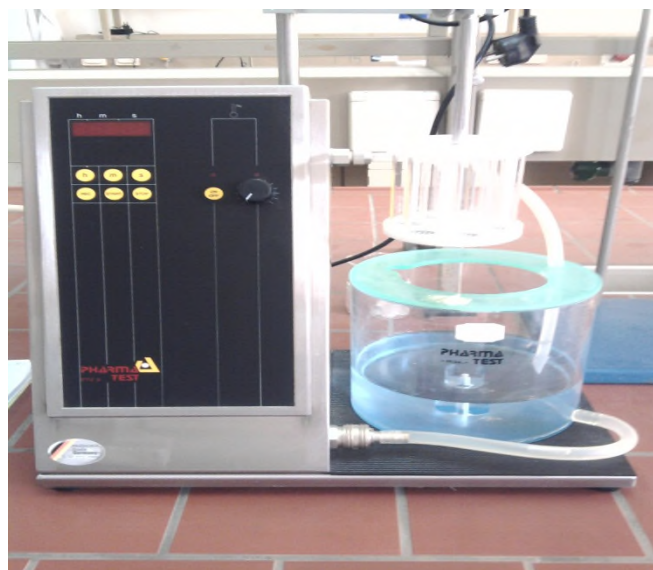


Figure 4 : Friabilimètre.



. **Figure 5** : Appareil de délitement.

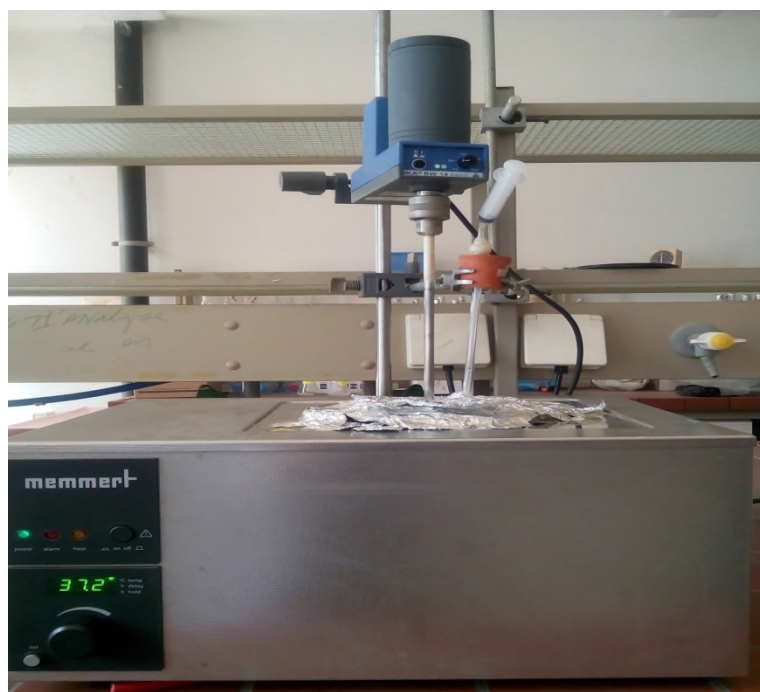


Figure 6 : Dispositif pour test de dissolution

PERSPECTIVES

- Le mélange de poudre (homogénéité) et le caractère cohésif des poudres, la lubrification des poudres avant les compressions.
- Faire varier les taux de CMC et de HPMC pour améliorer la durée.
- Utiliser la technique de filtration pour le dosage.
- Prolonger la durée de dissolution à plus de 2h pour tendre vers le 100% de libération du PA.
- Étudier la biodisponibilité de la forme et essayer de l'améliorer par des tests in vivo, pour des applications thérapeutiques convenables du principe actif sélectionné.

Références bibliographiques

- [1] : E.Guerreschi « Contribution à l'Appréhension du Système Cardiovasculaire. Modélisation et Traitement de Signaux issus de la Macrocirculation et de la Microcirculation sanguines », thèse de doctorat, l'Université d'Angers, 2013.
- [2] : J. M. Daigle, « Les maladies du cœur et les maladies vasculaires cérébrales prévalence, morbidité et mortalité au Québec », institut national de la santé publique du Québec, 2006.
- [3] : Mansouri.L «Connaissances et perception de la notion de facteurs de RISQUE cardio-vasculaire chez les patients en médecine générale », thèse de doctorat, université Diderot–Paris, 2012.
- [4] : ORS Observation Régionale de la Santé « Les maladies cardiovasculaires à la Réunion » Décembre 2009.
- [5] : Collège des Enseignants de cardiologie et Maladies Vasculaires. Item 129 : « Facteur de risque cardiovasculaire et prévention ».Université Médicale virtuelle Francophone. 2011.2012
- [6] : M.Lambert, « Les associations d'antihypertenseurs » thèse de doctorat, Université Henri Poincaré- Nancy 1, 2006.
- [7] : J . Blacher, Jean Michel « Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte »Au nom de la société Française d'hypertension artérielle. 2013
- [8] : Dr. Djellouli S. « cours de pharmacologie de 4^{ème} année », Université de Saad Dahleb-Blida. Département de Pharmacie. 2012-2013.
- [9] : Girerd X. and al., « Guide pratique de l'hypertension Artérielle ». 2004, édition Masson.
- [10] :Ostrouf « les modalités d'association des antihypertenseurs ».Thèse de pharmacie, 1991. Paris 5.
- [11] : S.Fagard, T.Randomized « Double blinded comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension ». Lancet. 1997.
- [12] : ANAES. « Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle ». Recommandation clinique et données économiques. Avril 2000.
- [13]** : Dart R.C. Medical toxicology. 3rd ed. Lippincott Williams &Wilkins, 2003.
- [14] : Aronson J.K., Meyer's Side Effects of Cardiovascular Drugs. 1st ed.Elsevier; 2009.
- [15] : Love JN. Acebutolol Resulting in Fatalities. J. Emerg. Med. 2000; 18 (3): 341-344.
- [16] La pharmacopée européenne, 6^{ème}édition 2008.
- [17] C.Chebli, « Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de nouveaux excipients pharmaceutiques (Liants, délitent et agents de libération contrôlée) », thèse de doctorat, Université de Montréal, 2000.

- [18] A. Le Hir, « Pharmacie galénique », 9^{ème} édition Masson, Paris, 2009.
- [19] S.Mesellab,H.ANGOUD. « Contrôle physico-chimique, microbiologique, toxicologique d'une solution injectable, Clofenal 75 mg/3 ml »Université de Djelali Bounama, 2015, Khemis Méliana.
- [20] K.Abadi, R.Omri, « Etude vérification de la validité des concentrations des quelques commercialisés »,Université d'oud,2014.
- [21] S. Bouriche et N. Ifourah, « contribution au développement galénique d'un comprimé à base de deux principes actifs cardiovasculaires », A. Mira Béjaia, 2010.
- [22] J. Ribet, « Fonctionnalisation des excipients : Application à la compriméabilité des celluloses et des saccharoses », thèse de doctorat, université de limoges, 2003.
- [23] J.M. Aiche ; E.Beysac, U. Hoffart, « initiation à la connaissance d'un médicament », 5^{ème} édition, Paris, 2008.
- [24] F.Chantraine, « Contribution à la résolution des problèmes posés par la présence tesioactif au sein de compacts détergents », thèse de doctorat, Université de Limoges, 2006.
- [25] : A.Le Hir, J.C.Chaumeil, D.Brossard pharmacie galénique : « bonne pratique de fabrication de médicament » .9^{émé} édition, Masson, Paris, 2009 .
- [26] L. Balloul, « Contrôle physico-chimique, pharmaco techniques et validation d'une méthode de dosage d'un médicament générique Saiprilplus® 50 mg-25 mg par HPLC », A. Mira de Bejaia, 2009.
- [27] C.Junior, « étude comparative des caractéristiques galéniques et biopharmaceutiques des comprimés de paracétamol à base de l'amidon d'igname krengré et kponan, de taro rouge et blanc et des comprimés de paracétamol spécialité et son générique », thèse de doctorat, Université de Bamako, 2009.
- [28] K.Yekpe, « Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité », thèse de doctorat, Université de Montpellier1, 2014.
- [29] Olivier.A, P.Blanc, Marie-Ange Dalmasso, « pharmacie galénique B.P », 2^{ème} édition, 2005.
- [30] V.Grenouilleau, « Modification galénique des formes orales sèches amélioration des pratiques en gériatrie », thèse de doctorat, Université de Bordeaux. 2014.

- [31] Pharmacopée européenne-5^{ème} édition ; 2004-version électronique (CD-ROM).
- [32] A. Le Hir. Comprimés. In : « Abrégés de pharmacie galénique », Bonne pratiques de fabrication de médicaments 8^{ème} édition.Masson, 2011.p : 251-77.
- [33] J.M. Aiche, S. Aiache, R. Renoux. Les comprimés. In : « Initiation à la connaissance du médicament », 4^{ème} édition. Masson, 2001.p155-67.
- [34] P.Wehrlé. Comprimés. In : « pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique ». Aloïne, 2007.p : 53-70.
- [35] M. Borret Céline, « Troubles de la déglutition en gériatrie : optimisation de l'administration des formes orales solides. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplôme d'état ». Université de pharmacie de Grenoble, 2013.
- [36] Pharmacopée européenne 6^{ème} édition supplément, 2009.
- [37] A. Huard, L.Ridoux, A. Harley, « guide du préparation en pharmacie » ,12^{ème} édition, Paris, 2008.
- [38] T. Menard, « granulation et compression de la théorie à la pratique, institut de la Garonne », 2002.
- [39] J-T. Christensen, P. Tour, « la compression après granulation humide et la compression directe », labo. Pharma. problème et technique. N°285, 1998.
- [40] G.CHARLOT , « Dosage absorptionométriques des éléments minéraux »,3^{ème} édition Masson,1978.
- [41] A. Le Hir, « abrégé de pharmacie galénique, excipients, opérations et formes pharmaceutiques », édition Masson, paris, 2001.
- [42] A. Le Hir, « abrégé de pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments », 8^{ème} édition, Masson, 2001.
- [43] Myrian VO , « les comprimés une forme d'avenir », Université de lorraine,2014
- [44] J.Ribet, « Fonctionnalisation des excipients : application a la comprimabilité des celluloses et des saccharoses », thèse de doctorat, université de Limoges, 2003.

- [45] M-C.bouffard, « Excipients à base de protéines de maïs pour la libération contrôlée de principes actifs alimentaires », Université Laval Québec, 2007.
- [46] K.Franck, « Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline », thèse de doctorat, Université Mohamed-V faculté de médecine et de pharmacie-Rabat, 2008.
- [47] R.A.A.Galicia, « Evaluation de potentiel d'une matrice protéique malléable de lactosérum fermenté en tant qu'excipient pharmaceutique », Inrs-Institut Armand-Frappier, 2005.
- [48] Le Hir A. « abrégé de pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments », 7^{ème} édition. Paris(France) : Masson, 1997, .p 381.
- [49] Pharmacopée Européenne, 5^{ème} édition, addendum 5.3 ; « conseil pratique de fabrication des médicaments », 7^{ème} édition. Paris (France) , p. 381 ;1997 .
- [50] Boudandouna A.Hakim, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2010.
- [51] Pharmacopée européenne V^{ème} édition, « conseil de l'Europe », Strasbourg, 2005.
- [52] Khabara.Z, « Développement pharmaceutique de forme à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy propyl méthyl Cellulose et Gomme Guar » , Mémoire de magister , Université F. Abbas-Sétif, 2011.
- [53] Benzineb.M « Contribution à l'élaboration d'une nouvelle formulation de l'ibuprofène pour la compression directe », Mémoire de master en pharmacie industrielle option production pharmaceutique, Université Abou Bakr Belkaid, 2012.
- [54] Kougnassoukou Tchara pata-Eting Lucein, « Développement pharmaceutique d'un comprimé pellicule gastro-résistant En remplacement d'une forme générique dragéifiée » Université de rabat, 2012.
- [55] C.Viaul, « Développement galénique d'un médicament générique de la préformulation d'un comprimé à libération immédiate », thèse de doctorat, Université de Nantes, 2006.

- [56] G.Burgot, j.L. Burgot. Lavoisier, « Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications. Méthodes chromatographiques, électrophorèses et méthodes spectrales », 2^{ème} édition TEC&DOC 2006.
- [57] Chimie organique 1-Chapitre 5 –complément, les éditions de la chenelier inc., 2008
- [58] Pr J.F.Nicoud, « principe de spectroscopie UV-Visible Université de strasbourg,Faculté de chimie ».
- [59] Madet et Teissier, « Compte rendu de TP de spectrophotométrie infrarouge », Université de Créteil, Paris VI, 2004.
- [60] F-GUEDIRA, « Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible », Module 14 : cours spectroscopie,Filière SMC.
- [61] F. Bouanaka , « spectroscopie d'émission optique (SEO) par analyseur optique multicanaux d'un plasma basse pression », Magister en Electronique, Université de Mentouri costantine, 2008.
- [62] HAJIB.S « Etude comparative des profiles de dissolution du paracétamol; princeps et génériques, diplôme de master sciences et techniques » , Université sidi Mohammed Ben Abdallah, Maroc, 2014-2015.
- [63] F.BROUILLET, « Contribution au développement de matrices hydrophiles à base de carboxyméthyl amidon sodique à haute teneur en amylose : élaboration et évaluation des performances », Thèse de doctorat Université de Montréal, 2007.
- [64]: R. Crowe, P-J. Sheskey, « Hand book of pharmaceutical excipients », 6ème édition, 2009.
- [65]: J.Ribet, « Fonctionnalisation des excipients: application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses », thèse de doctorat, université de Limoges, 2003.
- [66] : B. N'dri-Stempfer, « Etude de l'incidence des procédés de granulation et de compression sur la couleur des compacts de poudres et de granulés » Thèse INPG & ENSMSE, Génie des procédés, 2001.
- [67] : N. Faisant, J. Selepmann and JP. Benoit, PLGA based microparticles elucidations of mechanisms and a new simple mathematical model quantifying drug release, European Journal of Pharmaceutique sciences, 2002.

[68]: N. AGGAOUA et N. TEMBOUKTI, Etude pharmacotechnique et biopharmaceutique d'un comprimé cardiovasculaire (Acébutolol 200 mg). Université de Bejaia, 2015.

[69] P. Costa and J.M.S Lobo, «Modeling and comparison of dissolution profile», European journal of Pharmaceutical sciences, 2001

[70] M.S. Hasnain and A.K. Nayak, «Solubility and dissolution enhancement of ibuprofen by solid dispersion technique using peg 6000-pvp k 30 combination carrier », Bulgarian Journal of Science Education, Vol.21, 2012.

[71] M.A. Kalam and M. Humayun, «Release kinetic of modified pharmaceutical dosage forms: A review », Continental Journal of Pharmaceutical sciences, 2007.

[72] B. Nath, L. Kanta Nath, B. Mazumdar, N. Sharmal and M. Sarkar, « Desing and development of metformine floating microcapsules using two polymers of different permeability characteristics, international journal of pharmaceutical Sciences and nanotechnology»,2(3), (2009) 627-637.

[73] M. Iskander « Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à base d'amylose Réticulé : caractérisation et application à la libération contrôlée de Médicaments » thèse de doctorat, Université de Montréal, 1998.

[74]K. Maruyama, Y. Pongpaibul, M. Iwatsuru, « Biovaibility of theophylline containing poly (methyl metahacrylate) microspheres in rabbits, J. Controlled Release», 10, (1989) 177-182.

[75] F. Lamalmi, M. Draoui, L. Benramdan, Y. Cherrahe, M.O.B Idrissi, A. Zahidi, M. Imbenotte « Etude de la cinétique de libération de la théophylline à partir d'une matrice phosphatée élaborée par voie sol gel », Biologie et santé, Vol.4, N°2, (2004) 1-15.

Résumé

L'Acébutulol est une substance active d'un médicament bêtabloquant utilisé comme antihypertenseur. Il est administré sous forme de chlorhydrate d'acébutulol.

Notre travail consiste à réaliser un médicament cardiovasculaire à base du chlorhydrate d'acébutulol à libération modifiée.

Pour cela, deux formulations ont été réalisées, après avoir fabriqué des comprimés nus, nous avons étudié et contrôlé ces derniers avec des tests pharmacotechniques et biopharmaceutiques.

Mots clés : chlorhydrate d'acébutulol-libération modifiée-délitement-dissolution-HTA-HPMC-CMC.