

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABDERRAHMANE MIRA-BEJAIA
FACULTE DE LA TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCEDES



Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme de Master en
Génie des Procédés

Option : Science et technologie du Médicament

Thème

**Amélioration des propriétés pharmacotechniques,
biopharmaceutique et mise au point d'un enrobage de
Metrogyl 250mg**

Réalisé par : M^{elle} : AIT MANSOUR Saadia
M^{elle} : ABIDI Saloua

Membres du jury :

P^r : F. REZGUI
M^{me} : S.ACHAT
M^{me} : H. BELKACEMI
M^{me} : N.KESRAOUI

Président
Examinatrice
promotrice
co- promotrice

Promotion : Juin 2013

Remerciements

Nous remercions Dieu pour nous avoir donné le courage et la volonté de réaliser ce travail.

Nos remerciements les plus sincères à M^{me} BELKACEMI Hayet pour ses enseignements et ses précieux conseils, dans l'élaboration de ce mémoire.

Notre gratitude à M^{me} KESRAOUI Nassima, notre promotrice de Biotic -SAIDAL, pour sa disponibilité et ses recommandations tout le long de notre stage. Et nous tenons à remercier également M^r Goujil Hakim pour sa collaboration.

Nous remercions également le Pr. REZGUI Farouk et M^{me} ACHAT Sabiha pour avoir accepté d'évaluer notre travail.

Sans oublier M^{me} AHNIA Fatima, notre enseignante pour son soutien

Idem ;

Nos remerciements s'adresse au personnel de SAIDAL Biotic -El Harrache et du CRD, qui nous a réservé un accueil chaleureux et qui nous a apporté toute l'assistance nécessaire durant notre stage, en particulier :

*BENMOULOUD Bahia, MERABETI Souhila, KESRAOUI Faïsa ,
AYACHI Nabila, Ghania, salima et*

Djamal.

Dédicace

Je dédie ce travail à :

Mes parents et à ma grande mère, car tout leur revient. Au delà des paroles, je leur exprime ma plus grande gratitude et remerciement.

✚ *A mes sœurs, tantes et oncles, sans exception, qui ont été toujours à mes côtés jusqu'à aujourd'hui et pour toujours.*

✚ *A mes cousins et cousines et à toute la famille ABIDI.*

✚ *A ma binôme et copine Ait mansour Saadia Nasrine .*

✚ *A Chafia du vieux Kouba .*

✚ *A mes meilleurs (es) amis (es) tout simplement que j'ai tant aimé*

✚ *A toute la promotion du génie des procédés 2013.*

✚ *A tout ceux qui ont souhaité de près ou de loin la réussite de ce travail en tête Goujil et Kasraoui .*

Saloua

Dédicace

JE DEDIE CE TRAVAIL

A ALLAH,

Le tout puissant, le miséricordieux, nous te rendons grâce en disant

Alhamdoulilah !!!

Au Prophète (PSL), à sa famille et à ses compagnons ;

A mes Chers Parents,

Je ne trouverai jamais l'expression forte pour vous exprimer tout mon amour, ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos sacrifices.

Je pris Allah, le tout puissant, pour qu'il vous accorde longue vie et qu'il me pardonne la peine que je vous ai infligée durant ces années.

A mon unique sœur à qui je souhaite tout le bonheur du monde ;

A mes Frères,

A la Famille ABBAS,

Pour leur soutienne et leur gentillesse,

A ma Grande Famille Paternelle et Maternelle

Affectueux attachement.

A tous mes Promotionnaires,

En témoignage de nos efforts communs

A tout le Personnel de la Faculté de génie des procédés

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail sortant;

M^{me} KESRAOUI, M^{me} BEN-MOULOUE, M^{me} AHNIA et M^r GOUJIL

A

NOS MAITRES ET JUGES ;

AIT MANSOUR .S

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Nomenclature

Abréviations

Introduction générale.....01

Partie théorique

Chapitre I : Généralités sur les comprimés

I.1.Rappels sur les comprimés.....	03
I.1.1. Définition.....	03
I.1.2.Formulation pharmaceutique d'un comprimé.....	04
I.1.3. Les procédés de la compression.....	05
I.1.3.1. Mélange pour compression directe.....	06
I.1.3.2. Mélange pour granulation.....	06
I.2.Enrobage.....	07
I.2.1. Historique du l'enrobage.....	07
I.2.2. Les différents procédés d'enrobage.....	08
I.2.3. Le noyau.....	09
I.2.4. Les principaux constituants du film de pelliculage.....	09
I.2.4.1. Polymères filmogènes.....	09
I.2.4.2. Plastifiants.....	11

I.2.4.3. Charges et agents de coloration.....	11
I.2.5. Les facteurs influençant l'enrobage.....	11
I.2.5.1. Facteurs liés à la formule de pelliculage.....	11
I.2.5.2. Facteurs liés aux caractéristiques des noyaux.....	12
I.2.5.3. Facteurs liés aux paramètres et /ou équipement.....	12
I.2.6. Défauts d'enrobage	13
I.3. Les formes de libération.....	14
I.3.1. Formes à libération immédiate.....	14
I.3.2. Formes à libération modifiée.....	14
I.4. Mécanisme de libération du principe actif à travers une matrice polymérique gastro-soluble	15
I.5. Notion De Biodisponibilité.....	15

Chapitre II : Propriétés du Métronidazole

II.1 .Historique des antibiotiques et l'origine du Métronidazole.....	17
II.2. Propriétés physicochimiques du Métronidazole.....	18
II.3. Propriétés pharmacologiques du Métronidazole.....	19
II.3.1. Indications thérapeutiques.....	19
II.3.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	19
II.3.3. Propriétés pharmacodynamiques	20
II.3.4. Résistance.....	20
II.3.5. Effets indésirables.....	21
II.3.6. Toxicité.....	21

Chapitre III : Contrôles pharmaceutiques et Méthodes d'analyses

III.1. Contrôles rhéologiques, pharmacotechniques et biopharmaceutiques.....	22
III.1.1. Contrôles rhéologiques.....	22
III.1.1.1. Écoulement.....	22
III.1.1.2. Tassement.....	22
III.1.2. Contrôles pharmacotechniques.....	22
III.1.2.1. Friabilité.....	22
III.1.2.2. Résistance à la rupture des comprimés (dureté).....	22
III.1.2.3. Essai de désagrégation ou de délitement.....	23
III.1.3. Contrôles biopharmaceutiques.....	22
III.2. Contrôles physico-chimiques.....	23
III.2.1. Chromatographie liquide haut performance (HPLC).....	23
III.2.2. Spectroscopie d'absorption UV-Visible.....	24
III.2.3. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.....	25
III.2.4. Diffraction X.....	25
III.2.5. La méthode B.E.T.....	25
III.3. Notion de stabilité.....	27

Partie pratique

Chapitre I : Formulation et caractérisation

I.1. Présentation de la spécialité de référence.....	28
I.2. Protocoles de préparation des formulations.....	28
I.2.1. Première formulation.....	28
I.2.2. Deuxième formulation.....	31

I.3. Protocoles opératoire et étapes du pelliculage.....	35
I.3.1. Matières premières.....	35
I.3.2. Équipement.....	35
I.3.3. Préparation de la dispersion de pelliculage.....	36
I.3.4. Calcul du dépôt sec théorique.....	37
I.3.5. Pelliculage.....	37
I.3.6. Calcul du gain massique réel GM (%).....	37
I.4. Étude de stabilité.....	37
I.4.1. Évaluation de la masse de la 1 ^e formulation après stabilité.....	38
I.4.2. Évaluation de la masse des comprimés pelliculés après stabilité.....	38

Chapitre II : Résultats et discussions

II.1. Contrôles pharmaceutiques.....	39
II.1.1 Taux d'humidité résiduelle du grain.....	39
II.1.2. Tests pharmacotechniques des formules nues.....	40
II.1.2.1. Évaluation de la friabilité et de la dureté en fonction du taux d'humidité résiduelle de la 2 ^e formulation.....	41
II.1.3. Tests biopharmaceutiques des formules nues.....	42
II.1.4. Étude de stabilité.....	43
II.1.5. Tests pharmacotechnique de la formule pelliculée.....	44
II.1.6. Test biopharmaceutique de la formule pelliculée.....	45
II.1.6. 1. La caractérisation biopharmaceutique de la spécialité de référence.....	45

II.1.6.2. Ajustement de profil expérimental de dissolution de la spécialité de référence.....	46
II.1.6.3. Le profil de dissolution par comparaison avec Flagyl [®] 250 mg de la formule pelliculée.....	49
II.1.6.4. Ajustement d profils expérimental de dissolution de la formule pelliculée.....	50
II.2. Analyses et caractérisations physico-chimiques.....	52
II.2.1. Analyse par HPLC.....	52
II.2.2. Analyse infrarouge.....	53
II.2.3. Diffraction à rayon X.....	56
II.2.4. BET.....	57
II.2.5. Test de la goutte.....	57
II.3 : Les contrôles après stabilité de la 2 ^e formulation pelliculée.....	58
Conclusion générale	59

Références bibliographiques

Annexes

Liste Des figures

Partie théorique :

Figure I.1 : La forme comprimé sous ses différentes variantes.....	04
Figure I.2.a: Surmouillage	13
Figure I.2.b : Twinning.....	13
Figure I.2.c : le film se décolle de la surface du comprimé.....	13
Figure I.2.d: Clivage des noyaux.....	13
Figure I.2.e : Film craquelé.....	13
Figure I.3. Gamma scintigraphie illustre la libération immédiate.....	14
Figure II : Activation du Métronidazole dans la bactérie anaérobie.....	20

Partie expérimentale :

Figure I.1 : Diagramme de variation de la viscosité la solution aqueuse PVP K30 en fonction de pourcentage massique et de température.....	32
Figure I.2 : La variation de la viscosité la solution aqueuse PVP K30 en fonction de température.....	33
Figure II.1 : Évaluation du taux d'humidité résiduelle ($H_{\text{résiduelle}}$) en fonction du temps de la 1 ^e et 2 ^e formulation.....	39
Figure II.2 : Liaisons pont hydrogène entre l'eau et la PVP.....	40
Figure. II.3. a : Représentation de l'évolution de la friabilité. b: dureté en fonction du taux d'humidité résiduelle ($H_{\text{résiduelle}}$).....	41

Figure II.4 : Evaluation de la masse de la 1 ^e formulation avant et après stabilité.....	43
Figure II.5 : profil de dissolution du <i>Flagyl 250mg</i>	45
Figure II .6 : Modèle d'Higuchi modifié.....	47
Figure II .7 : Modèle de wagner.....	47
Figure II.8 : Modèle d'ordre zéro.....	48
Figure II.9 : Le profil de dissolution de Flagyl 250mg et Métrogyl 250mg.....	49
Figure II .10 : Modèle d'Higuchi modifié.....	50
Figure II .11: Modèle de Wagner.....	50
Figure II.12: Modèle d'ordre zéro.....	51
Figure II. 1.4. a: Superposition spectres IR du princeps <i>Flagyl 250 mg</i> et de la formule pelliculée.....	53
Figure II. 1.4. b: spectres IR des comprimés de la 2 ^{eme} formulation (nue).....	54
Figure II. 1.4. c: spectres IR de PVPK30.....	55
Figure II.15 : Diffractogrammes X de, a) Flagyl 250mg ; b) Métrogyl 250mg à différents taux d'humidité résiduelle.....	56
Figure II. 16: isothermes d'adsorption BET de la référence Flagyl 250mg et de la 2 ^e formulation de Métrogyl 250mg.....	57
Figure II.17. : Stabilité des comprimés de 2 ^e formulation à 2,82% pelliculés.....	59

Liste Des Tableaux

Tableau I.1 : Informations générales sur la spécialité de référence.....	28
Tableau I.2 : Composition de la 1 ^e formulation de Métrogy1250mg.....	29
Tableau. I.3 : Taux d'humidité résiduelle en fonction du temps de 1 ^e formulation.....	30
Tableau I.4 : Composition de la 2 ^e formulation de Métrogy1250mg.....	31
Tableau. I.5 : Taux d'humidité résiduelle en fonction du temps de 2 ^e formulation.....	34
Tableau. I.6 : La variation de friabilité en fonction du taux d'humidité résiduelle.....	34
Tableau. I.7 : La variation de dureté en fonction du taux d'humidité résiduelle.....	34
Tableau I.8 : Composition qualitative et quantitative de 1 ^e et 2 ^e dispersion de pelliculage.....	35
Tableau. I.9 : Evaluation du la masse de la 1 ^e formulation après stabilité.....	38
Tableau I.10 : Evaluation du la masse de la 2 ^e formulation après stabilité.....	36
Tableau II.1 : Résultats des tests pharmacotechnique des comprimés nus de la 1 ^e et de la 2 ^e formulation à différents taux d'humidité.....	40
Tableau II.2 : Résultats des tests biopharmaceutique des comprimés nus de la 1 ^e et de la 2 ^e formulation à différents taux d'humidité.....	42
Tableau II.3 : Dosage et dissolution de 2 ^e formulation à $H_{(résiduelle)} = 2.82 \%$	43
Tableau II.4 : Résultats des tests pharmacotechniques des comprimés pelliculés de la spécialité et de la 2 ^e formulation à 3,24% d'humidité résiduelle.....	44
Tableau II.5: Résultats de dosage par HPLC de métronidazole des comprimés nus de la 1 ^e et de la 2 ^e formulation à différents taux d'humidité.....	52

Tableau II.6 : Résultats de dosage par HPLC de métronidazole des comprimés pelliculés de la spécialité *Flagyl*® et de la 2^e formulation à H_{résiduelle} égale 3,24%.....52

Tableau II.7 : Représentation des résultants de l'interprétation des bandes d'absorption.....54

NOMENCLATURE

K : constante du modèle d'*Higuchi*. (%/min 0,5).

K_p : constante du modèle «Loi puissance». (%/min n).

n : nombre entier indicateur du mécanisme de libération du PA.

M : quantité cumulée absolue de PA libéré au temps infini. (%massique).

M₀ : quantité initiale de PA dans le comprimé. (%massique).

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

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

M_t/M₀ : pourcentage massique de PA dissous au temps t. (%massique).

R² : coefficient de corrélation ou d'ajustement.

t : temps. (s ou min).

T : température. (°C).

ABBREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucleique
AMM	: Autorisation de mise sur le marche
B.E.T	: Brunauer, Emmett et Teller
Cp	: Comprime
CMI	: Concentration minimal inhibitrice
CAP	: Acétophtalate de cellulose
Doc Int	: Document Interne de biotic
GM	: Gain Massique
H_{résiduelle}	: taux d'humidité résiduelle
CLHP	: Chromatographie liquide haute performance
IR	: Infra-rouge
ICH	: International conférence on harmonisation
Kpf	: Kilopoids force
Moy	: Moyen ou moyenne
mm	: millimètre
min	: minute
NAD	: Nicotinamide adenine dinucleotide
NADP	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
UV	: Ultra Violet
US	: United State Pharmacopeia
PVP	: Polyvinylpyrrolidone ou povidone
PA	: Principe actif
PEG	: Polyéthylène glycol ou Macrogol
Ph.Eur	: Pharmacopée Européenne
Qs	: quantité suffisante
R	: rendement
®	: Référence
TiO₂	: Dioxyde de titane
T	: transmittance
tr	: tours
StMg	: stéarates de magnésium

INTRODUCTION

La pharmacie galénique est classiquement définie comme étant la science et l'art ayant pour objectif principal de trouver pour chaque substance active la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement et garantir la meilleure stabilité, c'est pour quoi les formes galéniques s'évaluent de manière chronologique en fonction des données de stabilité.

Certains principes actifs sous leurs formes classiques présentent un mauvais résultat ce qui fait penser les galénistes à réévaluer la forme.

A cet effet *Métrogyl 250 mg*, un antibiotique et antiparasitaire très efficace contre les bactéries anaérobies, qui est un générique fabriqué par Sidal Biotic sous forme d'un comprimé nu plat du diamètre 10 mm, pose le même problème de stabilité. Il a donné après trois mois à 40°C et 75 ±5% d'humidité une non conformité vis à vis de la dissolution, de la dureté, et un changement d'aspect est observé également pour certains échantillons [**Doc Int Biotic , 2013**]. Donc, on s'est appliqué dans ce travail à résoudre le problème de stabilité de la forme et surtout améliorer la dissolution du *Métronidazole*, principe actif du *Métrogyl*.

On se basera sur trois démarches complémentaires à partir de la formulation classique du comprimé, en se référant au protocole industriel développé par Sidal. Pour cela on a réalisé :

- ✓ Lors de la première formulation, une granulation humide, sans préparation de la solution liante (solution aqueuse du PVP K30).
Cette démarche vise sur le plan théorique à résoudre le problème de dureté qui influe sur la dissolution.
- ✓ Une deuxième formulation avec solution liante de PVP K30. D'une part, on cherche à corriger le problème de friabilité rencontré lors de la première formulation. D'autre part, on doit rectifier la composition de la solution liante, en particulier les quantités d'eau et de PVP K30, par rapport au protocole industriel. Ces modifications assurent la propriété agglutinante avec une valeur de viscosité de la solution qui permet l'amélioration de la dissolution du principe actif.

- ✓ La dernière démarche se résume par la mise au point d'un enrobage adéquat gastrosoluble. Dans le but de protéger ; à long terme *Métrogyl* comprimé nu .

Le profil de dissolution du *Métronidazole*, des comprimés pelliculés fabriqués à l'échelle du laboratoire, a été comparé à celui de la référence *Flagyl 250 mg* (comprimé pelliculé), pour conclure sur la conformité biopharmaceutique du point de vue bioéquivalence de la nouvelle formule.

La forme galénique désigne la forme individuelle sous laquelle le(s) principe(s) actif(s) et les excipients contribuent dans la mise en forme d'un médicament. Alors, elle correspond encore une fois, à l'aspect physique final du médicament comme il sera présenté au patient.

L'optimisation d'une forme pharmaceutique nécessite des études préalables pour valider les caractéristiques du principe actif et le choix des excipients. Ensuite, le galéniste recherche la meilleure formulation adaptée à l'administration du produit et présentant les meilleures garanties d'activité et de stabilité.

Le médicament est prescrit sous différentes formes aussi intéressantes les unes que les autres. La forme galénique la mieux adaptée est le comprimé, créé en 1937, appartient aux formes orales et correspond à 80 % des formes pharmaceutiques [Lacoste, 2010].

Dans ce chapitre, on tentera de développer un travail voulant comprendre d'une part le concept d'un comprimé, le procédé et les différentes étapes de sa fabrication, on notera également les différentes catégories de comprimés. D'autre part, on traitera le comprimé enrobé, évidemment le procédé d'enrobage et la notion de la stabilité.

I.1. Rappels sur les comprimés.

I.1.1. Définition

Introduits dans la pharmacopée française en 1947, les comprimés sont définis comme des préparations sèches, de formes variables, de consistance solide, obtenus par agglomération de substances médicamenteuses additionnées d'adjuvants [Ph. Eur 5^{ème} éd, 2005].

On distingue deux types : Comprimés de formes conventionnelles, qui représentent les comprimés nus et enrobés, et comprimés de formes particulières qui sont les comprimés à libération modifiée [Hir, 1992].

Ils ont généralement une forme cylindrique, mais peuvent également avoir d'autres formes (figure I.1). Les faces inférieures et supérieures peuvent être plates, sécables, bombés et les bords biseautés.

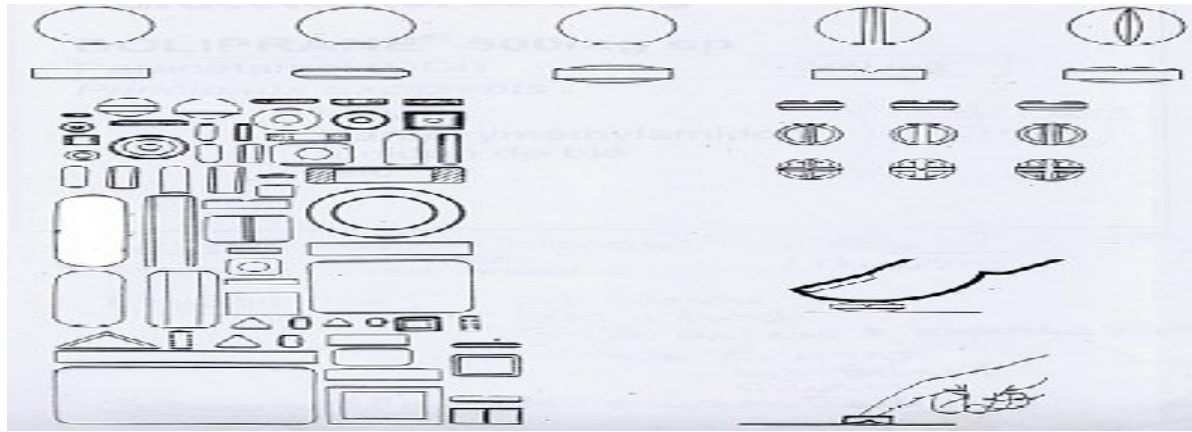


Figure I.1 : La forme comprimé sous ses différentes variantes.

I.1.2. Formulation pharmaceutique d'un comprimé :

Un Médicament est une association :

- ✓ D'un principe actif, ou plus, responsable de l'action curative du médicament.
- ✓ D'excipient (s) qui ont des rôles très variés, sans action pharmacologique, choisis en fonction de la qualité qu'ils peuvent conférer à l'ensemble de la formule [Hir, 1997].

La classification suivante permet de définir les différents excipients et préciser leurs impacts sur le comportement des poudres [Rowe et al, 2003 ; Ph. Eur 5^{ème} éd ,2005].

a. Diluants :

Ils jouent un rôle de remplissage de manière à atteindre le volume de poudre nécessaire pour l'obtention d'un comprimé. Il s'agit d'amidons, de sucre (lactose, saccharose, fructose,...), de sels minéraux... [Rowe et al, 2003 ; Ph. Eur 5^{ème} éd ,2005].

b. Liants ou agglutinants :

Ils ont un rôle de liant entre les particules lorsque celles-ci ne peuvent s'agglomérer sous la seule action de la pression. Ils permettent de réduire la force de compression et ils peuvent être utilisés à l'état sec, soit plus souvent en solution (pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique [Hir, 1997] en cas de granulation. Ce groupe de matériaux a la capacité de favoriser les liaisons interparticulaires. L'optimisation est expérimentale : leur pourcentage, leur nature, leur concentration et leur modalité d'emploi.

La plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses peuvent être employés comme liants : polyvinylpyrrolidone (PVP), Polyéthylène glycol (PEG) 4000 et 6000 (en poudre pour la granulation sèche), amidons, cellulose (liant pour compression directe).

c. Lubrifiants :

Ils sont utilisés pour leurs pouvoirs :

- ✓ Régulateur d'écoulement : amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression.
- ✓ Pouvoir glissant et anti-adhérent : diminution d'adhérence de grains sur les poinçons et amélioration de transmission de la force de compression [Rowe *et al*, 2003 ; Ph. Eur 5^{ème} éd ,2005].

Le plus utilisé est le stéarate de magnésium .Toutefois ; talc, amidons, les poudres de silice...

d. Désintégrant :

Ils accélèrent la désintégration du comprimé et donc la dispersion des composants dans l'eau sont :

- ✓ Produits hydrosolubles si le principe actif est peu soluble dans l'eau.
- ✓ Produits hydrophiles gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration d'eau dans le comprimé donc éclatement des grains [Rowe *et al*, 2003 ; Ph. Eur 5^{ème} éd ,2005]. .

e. Adjuvants divers

Mouillants, substances tampons, colorants, adsorbant et absorbants.

I.1.3. Les procédés de la compression.

En 1843, le britannique William Brockedon fit breveter la première presse à comprimer et ce n'est qu'au milieu du 20^{ème} siècle, les comprimés tels qu'on les connaît ont fait leur apparition [Frogerais, 2012].

L'opération de compression repose sur trois méthodes [Hir, 1992 ; Wise, 2000] qui sont :

I.1.3.1. Mélange pour compression directe :

C'est une méthode économique qui élimine l'utilisation de l'humidité et de la chaleur, optimise la désintégration et offre une meilleure stabilité pour les comprimés sur le plan physique et chimique.

Les excipients pour compression directe subissent un certain traitement physico-chimique destiné à leur donner une bonne aptitude à la compression, grâce notamment à une granulométrie bien définie :

- ✓ Être disponibles dans différentes distributions granulométriques, adaptées à la granulométrie de(s) principe(s) actif(s).
- ✓ Une bonne aptitude au mélange.
- ✓ Une bonne aptitude à développer de la cohésion sous l'effet de la pression. Faible sensibilité à la lubrification qui peut détériorer les propriétés en compression [Yang et al, 2004].

I.1.3.2. Mélange pour granulation :

La granulation est une étape intermédiaire très fréquente dans la fabrication des comprimés. Qui a pour objectif la transformation des particules des poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains.

La granulation, en diminuant la finesse des particules, celle-ci présente divers intérêts comme :

- ✓ Porosité supérieure donc surface de contact supérieure entre le principe actif et le milieu de dissolution et ainsi nous avons une dissolution facile.
- ✓ Maintien d'homogénéité du mélange pendant la compression.
- ✓ Réduction du problème des poussières et les risques de contamination croisée de plusieurs produits.

La granulation des poudres peut se faire généralement par deux voies :

a. Granulation par voie humide.

La granulation par la voie humide est la plus courante en industrie pharmaceutique. Le mélange pulvérulent à granuler est additionné d'un liquide de mouillage dans un mélangeur.

Les liquides de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur ou bien avec un système de pulvérisation. Ils peuvent être classés en solvants et en liquides agglutinants.

La solution du mouillage comme l'eau et l'alcool, plus ou moins dilué, est choisie dans la mesure que les poudres ne se dissolvent que légèrement. Encore les solutions des mouillages peuvent jouer le rôle d'un liant comme les solutions ou pseudo-solutions aqueuses polymériques agglutinant [Raymond ,2009]

b. Granulation par voie sèche.

La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte pas l'humidité et/ou la chaleur ou lorsqu'il est soluble dans les liquides de mouillage utilisés. Il est nécessaire alors d'ajouter à la poudre des liants sous forme de poudres sèches.

Un produit hygroscopique adsorbe une quantité d'eau relativement importante à faible humidité résiduelle, à la température et pression ambiantes. L'eau d'adsorption reste en surface (liaisons physiques), en équilibre avec le milieu ambiant. Accroissement de la teneur en l'eau à faible quantité peut n'avoir aucune action sur les propriétés du produit mais en quantité importante généralement défavorable, elle affecte les propriétés rhéologiques, la masse volumique en vrac également les propriétés électrostatiques du produit.[Mollan et al, 1995; Gabaude et al ,1999].

Il est très fréquent d'avoir utilisé de matière à pouvoir hygroscopique pour leur intérêt dans les préparations pharmaceutiques. A savoir les problèmes de la stabilité qui peuvent être engendrés à cet effet, l'enrobage est l'une des méthodes adoptées pour traiter ce problème.

I.2.Enrobage.

I.2.1. Historique du l'enrobage :

L'origine d'enrobage des formes solides date de plusieurs siècles. La première forme enrobée a été la pilule qui été argentée ou kératinisée en officine [Frogerais, 2012]. La confiserie a apporté la méthode d'enrobage à base du sucre dite méthode de dragéification, cette dernière est une technique qui remonte aux environs de 1830, elle est particulièrement développée au 19^{ème} siècle [Benhalima, 1988].

L'enrobage est utilisé pour résoudre différents problèmes :

- ✓ La protection du principe actif vis-à-vis des conditions extérieures :
 - principe actif sensible à la lumière et à l'humidité de l'air.
 - Formulation hygroscopique.
 - principe actif oxydable (oxygéné de l'air).
- ✓ Modification de la biodisponibilité :
 - Enrobage gastro-résistant cherche à orienter le lieu de dissolution et d'absorption du principe actif (protection du principe actif d'agression du tube digestif).
 - Enrobage pour obtention d'une forme à libération modifiée.
- ✓ Masquage du goût et/ou odeur.
- ✓ L'amélioration des propriétés physiques et mécaniques du support (effet antiadhérent facilite le conditionnement).
- ✓ Marketing et amélioration de l'aspect visuel (enrobage colorant) [Yang, 2010].

I.2.2. Les différents procédés d'enrobage :

Nous avons répertorié plusieurs formes d'enrobages :

a. Enrobage par film ou pelliculage :

Le comprimé est enrobé par des agents filmogènes formant une fine pellicule. Ce procédé est effectué en turbine (enrobage par pulvérisation de la dispersion d'enrobage avec des pulvérisateurs à air comprimé). Son principe consiste à placer les comprimés dans une enceinte cylindrique perforée, laisse entrer de l'air chaud. Le liquide d'enrobage est pulvérisé de manière permanente ou transitoire sur les comprimés en suspension, l'air est évacué au fur et à mesure par aspiration dans la partie haute. [Toubane et al ,2007]

b. Dragéification :

Elle consiste principalement à recouvrir le noyau d'une couche de sucre appliqué sous forme de sirop qui se cristallise par évaporation du solvant, elle est réalisée dans des turbines.

c. Enrobage à base de poudres :

Brièvement, on utilise des poudres insolubles au lieu du sucre.

I.2.3. Le noyau.

a. Différents supports :

Particules solides de taille se situant entre 0,1 mm et 15 mm [Yang, 2010] : Comprimés (bombé, ovale, oblong), sphéroïdes (micro-granules).

b. Les propriétés physiques des supports :

- ✓ La forme arrondie à rayon de courbure prononcé et à section et diamètre moyens est la forme idéale pour pelliculer. Mais principalement pas de comprimés plats pour éviter le mauvais brassage et twinning (comprimés collés les uns aux autres) (Figure I.2.a).
- ✓ Résistance à la rupture :
Dureté doit en présenter au minimum pour les comprimés à pelliculer.
- ✓ Friabilité :
La friabilité recommandée inférieure à 0.5% . Des comprimés avec une friabilité entre 0.5 % et 1% demandent des précautions particulières lors de l'enrobage pour éviter l'érosion des noyaux (figure I.2.b). Une friabilité supérieure à 1% est considérée comme inacceptable par la pharmacopée européenne.

I.2.4. Les principaux constituants du film de pelliculage :

La composition conventionnelle du film de pelliculage fait appel à des produits filmogènes constituant le réseau principal du film, associés à des produits plastifiants. Peuvent être additionnés de charges diverses : mouillants, opacifiants, aromatisants et colorants qui ont pour but d'améliorer les qualités de l'enrobage [Benhalima, 1988] :

I.2.4.1. Polymères filmogènes :

Les principaux agents filmogènes communément utilisés à l'heure actuelle dans l'enrobage par film peuvent être classés en fonction de leur solubilité et de la biodisponibilité qu'ils assurent aux formes enrobées [Benhalima, 1988] :

a. Polymères gastrosolubles :

Les polymères gastrosolubles garantissent une libération immédiate sert à protéger le principe actif vis-à-vis des conditions extérieures.

Les plus utilisés actuellement en pelliculage sont essentiellement constitués par :

- **Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)** qui est un polymère hydrophile [Rogers, 2009]. Le nombre de substituant par unité est connu par le degré de substitution. Il détermine les propriétés des différents produits de HPMC. La viscosité du polymère est utilisée comme indication de sa masse moléculaire, et une augmentation de la viscosité du polymère dans une formulation matricielle augmente la viscosité de la couche gélifiée [Guellour, 2007].

b. Polymères gastrorésistants :

Les films gastrorésistants garantissent la libération intestinale, ils ont la propriété de résister à des pH gastrique .

Selon DENOEL et JAMINET, les produits filmogènes gastrorésistants peuvent être classés en [Denoël et al, 1968] :

✓ **Acides et esters d'acides organiques :**

Ils sont hydrolysables par les estérases intestinales ou par l'élévation des valeurs de pH au niveau de l'intestin.

On distingue :

Stéarate de N-butyle, Acide stéarique, Huile de ricin hydrogéné ...

✓ **Matières protéiques :**

Extraites du riz ou du maïs (Gluten) ou obtenue à partir de tissu corné (la Kératine). Elles sont résistantes à l'action de la pepsine dans l'estomac mais susceptibles d'être décomposées aux valeurs de pH ambiant par les ferments protéolytiques de l'intestin. Vu l'inconstance des résultats obtenus avec ce type d'enrobage, leurs utilisation est plutôt limitée.

✓ **Polyélectrolytes :**

Ils se comportent généralement comme des acides faibles. Parmi les nombreux produits utilisés dans l'enrobage entérique, trois principaux types de polymères sont essentiellement employés à l'heure actuelle :

Acétophtalate de cellulose (CAP), Phalates d'hydroxyéthylcellulose(HPMCP), Eudragit Let S.

I.2.4.2. Plastifiants :

Ce sont des polymères de composés organiques à faible poids moléculaire, capables de modifier les propriétés mécaniques du filmogène. Ils améliorent la résistance mécanique du film et assurent sa souplesse, ce qui permet un meilleur étalement sur le comprimé pour avoir un film suffisamment fin mais solide.

Exemple : Propylène glycol, Macrogol (PEG), Glycérine...

I.2.4.3. Charges et agents de coloration :

La concentration usuelle 5-20% en poids, sert à augmenter le taux de matière sèche en dispersion sans modifier la viscosité.

Exemple : Lactose, cellulose microcristalline, talc, Amidon pré-gélatinisé.

I.2.5. Les facteurs influençant l'enrobage :

Le pelliculage est un équilibre fragile entre le mouillage et séchage des noyaux. Pour ne pas rater l'enrobage lorsqu'un faible gain de masse est nécessaire, il est impératif d'avoir maîtrisé les facteurs suivants pour avoir un bon mélange de comprimés [Fatmi, 2010 ; Brochure SEPPIC, 2013] :

I.2.5.1. Facteurs liés à la formule de pelliculage :

La concentration de la suspension de pelliculage est un point critique. L'utilisation de suspension à forte concentration en matière sèche nécessite la réduction du temps d'enrobage pour ne pas rater les faibles prises de poids du film. La formule de pelliculage trop collante est à éviter car elle induit les cratères en surface des noyaux (figure I.1.c) et arrachement du film.

I.2.5.2. Facteurs liés aux caractéristiques des noyaux :

Le comprimé devra avoir la forme particulière déjà illustrée, qui lui permettra d'être enrobé uniformément.

I.2.5.3. Facteurs liés aux paramètres et /ou équipement :**a. La vitesse de la rotation du tambour :**

La vitesse ne doit pas être ni trop rapide ni trop lente ; en fait la meilleure vitesse est celle qui permet d'avoir un lit du comprimé constant, durant tout le procédé d'enrobage. En cas de rotation du tambour trop rapide, deux phénomènes courants peuvent avoir lieu :

- Encrassement pendant le pelliculage ; pulvérisation atteint les parois du tambour, à forte vitesse des particules du film sèchent, se décollent des parois et tombent coller sur les comprimés.

- érosion des noyaux.

Quant les faibles vitesses peuvent provoquer le surmouillage (figure I.2.b).

b. Le débit d'air et la température de séchage :

L'évaporation du fluide d'enrobage est directement proportionnelle au volume d'air qui passe à travers le lit de comprimés. Un séchage trop rapide peut empêcher un bon étalement des gouttelettes à la surface du comprimé, ou bien générer une dégradation de(s) principe(s) actif(s) et/ ou de l'un des excipients.

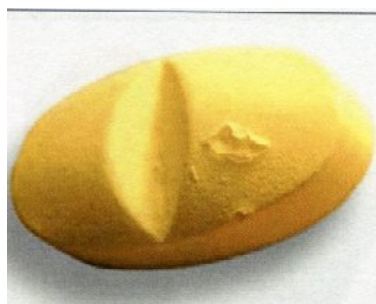
La majorité des documents consultés ont comme températures d'air entrant comprises entre 55- 65 °C. Elles sont comprises entre 40 - 50 °C, pour la température d'air de sortie.

c. Le réglage des pistolets :

Le positionnement des pistolets est important, afin que le jet de pulvérisation puisse atteindre la plus grande surface possible du lit de comprimés :

- ✓ Très proche : risque de sur mouillage.
- ✓ Très éloigné : risque de sur-séchage.

I.2.6. Défauts d'enrobage :

**a** : comprimé se collent (twinning)**b** : Surmouillage et érosion du noyau**c** : Le film se décolle de la surface du comprimé**d** : Clivage des noyaux**e** : Film craquelé**Figure I.2** : a, b, c, d, e : Défauts d'enrobage.

I.3. Les formes de libération :

I.3.1. Formes à libération immédiate :

Formes à libération immédiate doivent être capables de libérer le(s) principe actif (s) dans le tractus gastro-intestinal, sans prolongation de sa dissolution ou de son absorption. En outre, il est spécifié qu'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% (m/m) du principe actif incorporé pendant une heure [Amighi , 2008] .



(a) : après 12 min.



(b) : après 60 min

Figure I.3. Évaluation du comprimé suivit par Gamma scintigraphie [Gurny ,2006].

On qualifie :

- ✓ Les comprimés non enrobés ; ils sont avalés et dissous dans l'estomac puis absorbé.
- ✓ Les comprimés dragéifiés dont le noyau est recouvert d'une couche du sucre, cette dernière n'influera nullement sur le cheminement du principe actif, dans ce cas l'enrobage sert à masquer un goût désagréable.
- ✓ Comprimé pelliculé, l'enrobage est en général un film plastique très fin sert à protéger la substance active, peut à la limite garantir une libération intestinal.

I.3.2. Formes à libération modifiée :

Dites formes galéniques orales particulières. La vitesse de libération du principe actif à partir de sa forme galénique est accélérée, ralentie ou prolongée, différente d'une forme conventionnelle destinée à la même voie d'administration (obtention d'une cinétique différente). Grâce à des procédés technologiques ou on a une formulation particulière. [RI ,2005],

On qualifie :

- ✓ Comprimé effervescent : forme à libération accélérée.
- ✓ Comprimé gastro-résistants : forme à libération retardée.
- ✓ Les micro-granules : forme à libération prolongée.

I.4. Mécanisme de libération du principe actif à travers une matrice polymérique gastro-soluble :

Dans le cas des systèmes enrobés, la dissolution du principe actif dépend des caractéristiques du film d'enrobage : l'épaisseur, la perméabilité, la solubilité [Amighi, 2008] .

Une matrice polymérique développée à partir des agents hydrophiles, capable de retenir le principe actif, mais en contact du milieu de dissolution elle forme une gangue gélatinisée [Kiil et al, 2003], d'où la libération de substance active se fait à travers des pores. [Jantzen et al, 2002].

Trois types de comportement des cinétiques sont observables selon les vitesses relatives de déplacement entre les molécules diffusantes et des chaînes de polymères [Kiil et al, 2003] :

- 1- Une cinétique indépendante du gonflement du polymère ; la relaxation des chaînes de polymère est bien plus rapide que la diffusion des molécules, d'où aura lieu une diffusion Fickienne.
- 2- Une cinétique dépend du gonflement du polymère ; la diffusion est plus rapide que la relaxation des chaînes. Dans ce cas il y a passage d'un état vitreux à un état caoutchouteux de polymère.
- 3- Un cas intermédiaire ; les vitesses de diffusion et de relaxation des chaînes sont du même ordre de grandeur. D'où aura lieu une diffusion non Fickienne.

I.5. Notion De Biodisponibilité :

La biodisponibilité indique simultanément selon quelle cinétique et selon quelle proportion par rapport à la dose administrée, un principe actif atteint la circulation générale.

Pour les formes pharmaceutiques orales, la biodisponibilité varie selon les formes galéniques, et pour la même forme elle dépend de la formulation et de la technologie utilisée [ADIL, 2002].

A travers cette petite recherche bibliographique, il en ressort qu'il existe plusieurs possibilités afin d'enrober un comprimé. Il est aussi à indiquer que le choix doit être judicieux. Et cela par rapport au :

- Type de molécules choisis pour l'étude.
- Type de libération ciblée

- Disponibilité d'équipements et de matières premières.
- Sécurité et fiabilité du "process" de fabrication...

Après avoir identifié les facteurs cités en amont, notre choix d'étude s'est porté sur la mise au point d'un enrobage gastrosoluble à base du HPMC, dans le but protéger Métronidazole substance active qui a fait l'objet de notre étude et qui est une substance à pouvoir hygroscopique.

Toutes les découvertes médicales effectuées au cours du XX^e siècle sont importantes. Néanmoins la découverte des antibiotiques qui a révolutionné l'histoire de la médecine.

Les antibiotiques se définissent comme des molécules capables d'inhiber la croissance (bactériostatique), ou même de tuer les bactéries (bactéricide), sans affecter l'hôte [Van Bambeke et al, 2008 ; Vidal.2009].

Dans ce chapitre, on s'est intéressé à étudier un antibiotique ; Le Métronidazole, du point de vue chimique et pharmacologique.

II.1 .Historique des antibiotiques et l'origine du Métronidazole :

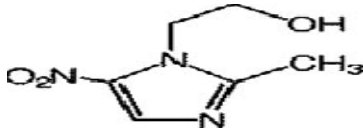
En 1928 , Dr A .Flemming a découvert la pénicilline lors d'une contamination par des champignons microscopiques de son échantillon de culture *Staphylocoque*. Par conséquent, le concept d'antibiotique est né . Il ne parvint cependant pas à extraire cette substance en quantité significative. Ce n'est qu' en 1899 que Emmerich et Loew ont identifié une substance chimique douée d'activité antibiotique.

En effet, les premiers essais sur les êtres humains ont été très encourageants en impliquant les firmes pharmaceutiques britanniques dans le développement de la production. Mais la deuxième guerre mondiale a empêché la réalisation de ce projet en Grande Bretagne, d'ailleurs les chercheurs se sont expatriés aux États-Unis. Ce qui est arrivé alors est aujourd'hui un point de départ de la production industrielle. En 1944, Pfizer a inauguré sa première usine de production d'antibiotique [Vidal ,2009 ; Naili, 2010].

Du point de vue purement synthétique, les premières molécules imidazoliques ont fait leur apparition en 1858 avec Debus. L'histoire des nitroimidazoles du point de vue pharmacologique a commencé en 1953. Le métronidazole un dérivé synthétique de la famille des imidazolés connues initialement par des propriétés trichomonocides ont été découvertes par HORIE en 1955. Cependant en 1960, Métronidazole ou FLAGYL[®] a été introduit par Rhone-Poulenc contre les protozoaires flagellés, contre les bactéries anaérobies buccales est été par Shinn, en 1962 [Bahnous, 2007].

II.2. Propriétés physicochimiques du Métronidazole :

Le tableau suivant représente les Propriétés physicochimiques du Métronidazole :

Formule brute	$C_6H_9N_3O_3$
Nomenclature d'IUNPAC	2-(2-Méthyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) éthanol.
Structure chimique	
DCI	Métronidazole
L'aspect	poudre cristalline blanche ou jaunâtre.
Masse molaire	171.2 g /mol
Solubilité	- Peu Soluble dans l'eau. -Peu soluble dans l'acétone, alcool, le chlorure de méthylène.
Point de fusion	159°C a163°C
Classe thérapeutique	antibactérien antiparasitaire
Famille	nito-5-imidazolés
Conservation	A l'abri de la lumière
Perte à la dessiccation	0.5 % déterminée a l'étuve de 105°C pendant 3h sur 1g de Métronidazole
PKa	2,6
PH	5,8 (solution saturée)

[Ph. Eur 6^{ème} éd ; MAMP ,2011]

II.3. Propriétés pharmacologiques du Métronidazole.

Le métronidazole est un anti-infectieux de la famille des nitro5-imidazolés. Utilisé pour traiter les infections (amibiase, maladies parodontales d'origine infectieuse, évacuation de l'abcès, infestation trichomonas vaginale et urétrites à trichomonas). Son spectre antibactérien naturel concerne exclusivement les germes anaérobies [Casamajor et al, 1997] :

- ✓ Espèces sensible (CMI \leq 4 mg /ml) : *Fusobacterium* . Et une activité antiparasitaire concerne *Trichomonas vaginalis*, ainsi qu'à quelque spectre microaérophiles (*Gardnerella vaginalis*) et certains protozoaires anaérobies d'importance médicale (*Entamoeba histolytica*).
- ✓ Espèces inconstamment sensibles : *Peptococcus* .
- ✓ Espèces habituellement résistantes : *Actinomyces*.

II.3.1. Indications thérapeutiques :

- ✓ Les 5 nitro-imidazolés possèdent, comme point commun, un noyau de base ; le 5nitro-imidazole. Cette famille comprend plusieurs molécules avec différentes substitutions ayant une activité antibactérienne sur la flore anaérobie. Dans cette famille seul, le métronidazole présente une indication en endodontie [Hardman et al, 1998].
- ✓ Infection due aux germes sensibles.
- ✓ Les syndromes infectieux postopératoires de la chirurgie digestive et gynécologique, post-avortement, diarrhée et douleurs abdominales.

II.4.2. Propriétés pharmacocinétiques :

Par voie orale, le métronidazole présente une absorption complète et rapide, 80 % en 1 h . La demi vie plasmatique est de 8 à 10 h. La liaison aux protéines sanguines est très faible (inférieure à 20%). La diffusion est rapide et importante avec des concentrations proches des taux sériques dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, la salive, et les sécrétions virginales.

Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Le métabolisme est essentiellement hépatique. Par oxydation, deux composés principaux sont formés [Casamajor, 1997 ; Vidal, 2011] :

- ✓ Le métabolite « alcool », métabolite principal, ayant une activité bactéricide sur les bactéries anaérobies d'environ 30 % de celle du métronidazole, et une demi-vie d'élimination d'environ 11 h.
- ✓ le métabolite « acide », en faible quantité, et ayant une activité bactéricide d'environ 5% de celle du métronidazole. Son excrétion est surtout urinaire représentant environ 35 à 60% de la dose administrée.

II.4.3. Propriétés pharmacodynamiques :

Le métronidazole n'est pas directement efficace contre sa cible, il doit d'abord être activé. Après pénétration dans la bactérie par simple diffusion, le métronidazole est activé par la réduction de son groupement nitro. Cette réduction n'a lieu que chez les bactéries anaérobies (et également chez quelques rares espèces microaérophiles).

La réduction du NO₂ du nitro-imidazole s'opère préférentiellement à celle des coenzymes bactériennes (NAD, NADP), conduisant à une diminution du stock des enzymes réduits importants pour le métabolisme de la bactérie. Par ailleurs, certains des radicaux libres intermédiaires sont très réactifs, et sont susceptibles de causer directement des dommages à l'ADN [Casamajor et al, 1997].

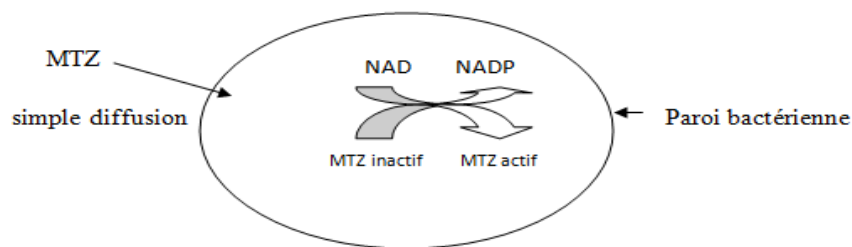


Figure II : Activation du Métronidazole dans la bactérie anaérobie.

II.4.4. Résistance :

La nécessité d'une activation par réduction de ces antibiotiques limite leur spectre d'activité aux bactéries anaérobies. Il faudra donc toujours utiliser en association lorsque l'on

*Chapitre III : Contrôles
pharmaceutiques et
Méthodes d'analyses*

Selon la réglementation et par référence au dossier Autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament, les contrôles rhéologiques pharmacotechniques, biopharmaceutiques et physico-chimiques sont indispensables pour valider les produits pharmaceutiques et assurer plus de sécurité au médicament et à son environnement.

III.1. Contrôles rhéologiques, pharmacotechniques et biopharmaceutiques :

III.1.1. Contrôles rhéologiques:

III.1.1.1. Écoulement :

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

III.1.1.2. Tassement :

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

III.1.2. Contrôles pharmacotechniques:

III.1.2.1. Friabilité :

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix comprimés exactement pesés avant et après essai, la perte en masse doit être inférieure ou égale à 1%.

III.1.2.2. Résistance à la rupture des comprimés (dureté) :

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

III.1.2.3. Essai de désagrégation ou de délitement :

Le test de délitement est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à résister à la désagrégation.

Il est réalisé sur six comprimés pour l'essai. On place dans chaque tube un comprimé puis un disque, on met en marche le dispositif et on observe le comportement des comprimés en fonction du temps.

III.1.3. Contrôles biopharmaceutiques:

L'essai de dissolution trouve son importance dans le contrôle d'une formulation, mais aussi pour expliquer son comportement. Il est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude d'une forme galénique à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elle contient. Il permet ainsi la validation des choix à faire à différents stades de développement de la forme médicamenteuse.

✚ Ces tests sont réalisés par référence à la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

III.2. Contrôles physico-chimiques :

III.2.1. Chromatographie liquide haute performance (CLHP)

a. Origine de la CLHP :

La chromatographie liquide haute performance, souvent appelée du nom de son abréviation CLHP, ou HPLC en anglais. Elle dérive d'ancienne chromatographie liquide sur colonne dont les performances, en termes de sélectivité et de résolution, se sont trouvées grandement améliorées par la miniaturisation et l'utilisation de phases stationnaires très élaborées [Rouessac, 2004].

b. Principe :

La chromatographie liquide haute performance est une technique utilisée pour séparer des composés dans un mélange. Le principe repose sur la séparation de ces composés dans une colonne contenant une phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelé phase mobile, à travers la colonne. Selon l'affinité unique de chaque composant qui existe entre les

deux phases, les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différents temps, établissant ainsi la séparation du mélange [Shen et al, 2008].

c. Appareillage :

L'installation de l'HPLC est constituée d'un réservoir contenant la phase mobile et une pompe pour renforcer cette dernière à travers le système de haute pression. Elle comporte un injecteur qui sert à introduire l'échantillon dans la phase mobile et une colonne chromatographique. Cette dernière contient des particules de phase stationnaire et qui fournissent un échange plus rapide entre phase stationnaire et phase mobile. Elle est constituée également d'un détecteur, d'un dispositif de collecte de données tel qu'un ordinateur, un intégrateur ou un enregistreur. Ce dernier est utilisé pour contrôler les paramètres de chromatographie [USP, 2007].

III.2.2. Spectroscopie d'absorption UV-Visible.

a. Définition :

Spectroscopie d'absorption UV-visible est l'une des méthodes d'analyse de la spectroscopie moléculaire. Elle s'avère une méthode très précieuse en chimie physique pour les études des équilibres et des cinétiques en solutions [Burgot et al, 2006].

b. Principe :

Le principe de la spectroscopie UV-visible repose sur la transition d'un état fondamental vers un état excité, d'un électron d'une molécule, due à l'excitation par une onde magnétique [Teissier et al, 2004].

Supposons qu'un faisceau lumineux monochromatique traverse une épaisseur l de la solution d'un corps absorbant, dans le domaine UV-Visible (le domaine d'absorption dans l'ultra violet est compris entre 100 et 400 nm et celui du visible entre 400 et 800 nm).

c. Appareillage :

Spectrophotomètres UV-Visible comprennent une ou deux sources polychromatiques, un milieu dispersif qui sépare les différentes fréquences (monochromateur à prisme, ou à réseau ou les deux à la fois), une cellule contenant les échantillons, un système de détection

(photomètre); le photomètre mesure et compare l'intensité lumineuse avant et après interaction avec la substance, et un système de collecte de données [Imelik et al, 1988].

III.2.3. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

a. Définition :

La spectroscopie infrarouge (IR) a été longtemps utilisée uniquement pour l'élucidation de structure des molécules. Depuis près de vingt ans grâce à l'avènement des spectrophotomètres à interféromètre de Michelson et à transformée de Fourier, l'utilisation de la spectroscopie IR s'est généralisée aussi en analyse quantitative [Madet et al, 2004].

b. Principe.

Le phénomène d'absorption dans le domaine de l'infrarouge (10^{-6} à 10^{-4} nm) est lié à la vibration moléculaire qui implique une vibration de moment dipolaire d'une liaison chimique, créant un champ électromagnétique périodique qui absorbe la radiation électromagnétique de même fréquence [Tourkya, 2009].

c. Appareillage :

Le principe du fonctionnement général peut être décomposé comme suit :

- Le faisceau lumineux issu d'une source IR est envoyé sur un disperser, qui fournit le spectre de cette lumière.
- Irradiation de l'échantillon à analyser.
- Deux modes possibles : réflexion ou transmission de faisceau incident par l'échantillon.
- Réception de faisceau réfléchi ou transmis sur des capteurs, conversion en signal : le spectre est alors obtenu [Madet et al, 2004].

III.2.4. Diffraction X

a. Définition :

Les rayons X sont une forme d'énergie rayonnante à très courte longueur d'onde, c'est-à-dire à quanta énergétique très élevé. Leur domaine de longueur d'onde va de quelques dixièmes d'Angstrom à plusieurs Angstrom.

La diffraction des rayons X est une méthode universellement utilisée pour identifier la nature et la structure des produits cristallisés. Seule cette méthode apporte une image réelle et très précise de la conformation de la molécule dans le cristal et détermine les paramètres de maille et la symétrie spatiale de la molécule dans le réseau.

b. Principe :

Les échantillons à analyser sont étalés sur un support plan puis irradiés par un faisceau incident de rayons X.

- Un compteur Geiger se déplace autour de l'échantillon, de façon à capter l'ensemble des rayons réfléchis par les cristallites qui constituent l'échantillon.
- Les cristallites sont formés de différents atomes disposés sur des plans réticulaires appelés plans de diffraction selon des éléments de symétrie spécifiques du type de maille, de réseau et de groupe auquel appartient l'échantillon analysé.
- Les diagrammes obtenus par cette technique peuvent donc jouer le rôle d'empreinte permettant l'identification des substances.

III.2.5. La méthode B.E.T

La méthode de B.E.T est plus utilisée pour la mesure de surface spécifique, elle a été mise au point par Brunauer, Emmett et Teller en 1938 [Chantraine ,2006] ;

a. Définition :

Cet essai consiste à déterminer la surface spécifique d'une poudre par adsorption physique d'un gaz sur la surface du solide, et par mesure de la quantité de gaz correspondant à une couche monomoléculaire. Le gaz adsorbant peut être l'azote (pour des surfaces de particules supérieures à $1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) ou le krypton (pour des surfaces de particules inférieures à $1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$), introduit avec un gaz vecteur (l'hélium).

Les processus d'adsorption et de désorption sont suivis en mesurant la variation de conductivité thermique du flux gazeux [Guyot et al, 1984].

c. Surface spécifique :

La surface spécifique (ou aire massique) d'une poudre est la surface développée par, gramme du produit. Elle est déterminée par la mesure de l'interface solide-gaz, rapportée à l'unité de masse de l'échantillon mesuré.

d. Porosité :

La porosité peut être définie comme le rapport entre le volume des vides et le volume d'une substance. Elle englobe à la fois la porosité intra-agglomérats (ou intraparticulaire) et la porosité inter-agglomérat.

- La porosité inter-agglomérats est liée à l'aptitude de la poudre à se réarranger lors de la phase de tassement.
- la porosité intra-agglomérats conditionne le pouvoir de déformation des agglomérats lors de la phase de compression, la mouillabilité et la cinétique de dissolution.

III.3. Notion de stabilité

Tout comprimé fabriqué soit à l'échelle industrielle, pilote ou laboratoire doit être stable. Selon ICH, un médicament est dit stable lorsqu'il conserve pendant toute sa durée de validité, les caractéristiques suivantes :

- Absence des signes organoleptiques d'altération (couleur, odeur, gout, limpidité...).
- Le pourcentage en principe actif reste supérieur à 95 % du taux déclaré.
- Dans la limite les produits de dégradation ne sont pas toxiques.

La stabilité est évaluée en plaçant les comprimés 4, 8 ou 12 semaines dans des conditions contrôlées : généralement, $40 \pm 2^\circ\text{C}$ à $75 \pm 5\%$ d'humidité relative et $25 \pm 2^\circ\text{C}$ à $60 \pm 5\%$ d'humidité relative. Les paramètres tels que teneur, aspect, dimension, résistance à la rupture, désagrégation, vitesse de dissolution, ... sont contrôlés [Hir, 1997 ; Chantraine , 2006].

Les résultats de différents tests physicochimiques, rhéologiques, pharmacotechniques et biopharmaceutiques sont des contrôles comparatives, d'abord pour déterminer les différents facteurs ayant un impact sur la formulation pour ainsi optimiser le produit fini.

L'objectif du développement d'un médicament en terme simple étant de transformer un principe actif en un médicament [Gibson, 2004]. La formulation est par définition la réalisation d'une succession de choix selon un raisonnement scientifique pour aboutir d'une part à une composition qualitative et quantitative optimale et d'autre part à la mise en œuvre d'une technique de fabrication.

I.1. Présentation de la spécialité de référence.

La spécialité de référence est *Flagyl*® 250mg du Sanofi-Aventis ; France.

Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau I.1.

Tableau I.1 : Informations générales sur la spécialité de référence.

Nom commercial	Flagyl®
D.C.I	Métronidazole
N° de lot	I1
Dose unitaire	250mg
Durée de validité	10.2017
Présentation	Boite de 20 comprimés
Forme	Comprimés pelliculés
Laboratoire	Sanofi-Aventis

I.2. Protocoles de préparation des formulations

Les différents essais de formulation que nous avons réalisé constituent une amélioration du générique *Métrogl250mg*, par comparaison avec le princeps *Flagyl250mg*.

Les matières premières utilisées sont de provenance industrielle, offertes généreusement par l'industrie Biotic-Saidal.

I.2.1 .Première formulation.

a. Matières premières

Afin de réaliser les comprimés du générique *Métrogl250mg*, nous avons retenu la formule qualitative et quantitative suivant le tableau I.2.

Tableau I.2 : Composition de la 1^e formulation de Métrogyl250mg.

Composant	Le pourcentage	Rôle	Phase d'intervention
Métronidazole	Qs pour 250 mg en Cp.	Principe actif	Phase interne.
Amidon de maïs	Qs pour remplir la matrice.	Diluant.	
PVP K30	4.82 %	Liant.	
Eau purifié	18 %	Mouillant	Mouillage
Stéarate du Magnésium	1.51%	Lubrifiant	Phase externe.

b. appareillages

- Balance de précision,
- Mélangeur-Graduateur PM,
- Appareil de test de tassement,
- Appareil de test d'écoulement,
- Thermo-balance à infrarouge,
- Friabilimètre ERWEKA,
- Durémetre,
- Appareil de teste de désagrégation ERWEKA
- Dissolution.

c. Protocole opératoire de la formulation du noyau.

Les comprimés sont fabriqués par granulation humide du mélange de poudre constitué de la substance active et des excipients.

1. Pesée de quantités recommandées en matières premières à l'aide d'une balance de précision.
2. Tamisage des poudres à travers une grille du diamètre $\phi=1$ mm.

3. Mélange manuel de poudres (métronidazole, amidon de maïs et PVP K30) qui forment la phase interne. Par conséquent cette étape est suivie par mélange automatique dans un Mélangeur-Graduateur PM, pendant 5 min sous une vitesse de 180 tr/min afin d'avoir un mélange homogène.

4. Mouillage in situ du mélange avec 180 ml d'eau purifiée.

5. Démassage des gros formés à travers une grille de diamètre $\phi=2$ mm.

6-Séchage dans une étuve à l'air fluidisé, qui consiste à mesurer la perte en masse par évaporation de l'eau d'hydratation. Cette opération est évaluée par le suivi de la variation du taux d'humidité résiduelle ($H_{\text{résiduelle}}$) à l'aide d'un dessiccateur infrarouge. Il est indispensable de mesurer le taux d'humidité initiale pour permettre d'évaluer le taux final dont les résultats sont donnés sur le tableau I.3.

Tableau. I.3 : Taux d'humidité résiduelle en fonction du temps de 1^{ière} formulation.

Temps (min)	0	13	19	26	43
Taux humidité résiduelle ($H_{\text{résiduelle}}$) %	11.45	9.3	7.32	5.28	3.84

Ce paramètre est un facteur essentiel qui conditionne en particulier l'aptitude du grain à la compression et de manière plus générale sa conservation ultérieure. D'après la norme,

$H_{\text{résiduelle}}$ du *Métrogyl 250mg* est évaluée entre 3-4 %. Pour cette formule la valeur expérimentale obtenue est égale à 3.84 %.

7. Calibrage du mélange grain sec dans un Mélangeur Graduateur Fruité doté d'une grille de diamètre $\phi=1$ mm.

8. Lubrification, afin d'aboutir cette étape, l'ajustement de la quantité du lubrifiant est initialement primordial consiste à rapporter la quantité suffisante par rapport au rendement de l'opération. Cela de 1,51% (par référence au protocole industriel) à 1,31%. Cette opération se réalise par mélange de 3 min sous la vitesse de 180 tr/min dans le Mélangeur.

$$R (\%) = m_f / m_i \times 100.$$

$$= 856,9 / 984,3 \times 100. \Rightarrow R (\%) = 87,05\%.$$

$$D'où \quad m = R \times m'$$

$$= 0.8705 \times 15.1 \quad \Rightarrow \quad m=13,14g \quad (\text{st Mg})$$

R est le rendement de la formule, **m_i** est la masse initiale du mélange, **m_f** est sa masse finale, **m'** est la masse de stMg avant ajustement et **m** est sa masse après ajustement.

8-Contrôles rhéologiques : écoulement et tassement, selon la pharmacopée.

9-Compression : On a utilisé une comprimeuse alternative, dotée d'un poinçon à diamètre 10mm bombé, dont protocole est le suivant :

- Introduction du mélange médicamenteux dans la trémie ;
- Réglage de la masse des comprimés en ajustant la position du poinçon inférieur et pesée de comprimés ;
- Réglage de la force de compression, qui dépend de la course du poinçon supérieur, en ajustant sa position et en faisant un cycle de compression pour enregistrer la force.

I.2.2. Deuxième formulation.

a. Matières premières

Nous avons retenu la formule qualitative et quantitative suivant le tableau I.4.

Tableau I.4. Composition de la 2^e formulation de Métrogyl250mg.

Composant	Le pourcentage	Rôle	Phase d'intervention
Métronidazole	Qs pour 250 mg en Cp.	Principe actif	Phase interne.
Amidon de maïs	Qs pour remplir la matrice.	Diluant.	
PVP K30	3.6%	Liant	Solution liante
Eau purifiée	13.7%	Mouillant	
Stéarate du Magnésium	1.51%	Lubrifiant	Phase externe.

b. Préparation de la solution liante

Dans cette formulation, la quantité du PVP K30 et celle d'eau sert à préparer la solution liante est été déterminée par le raisonnement hypothético-déductif suivant :

Polyvinylpyrrolidone (PVP) qui est un polymère donne en solution aqueuse de pseudo solution dont sa valeur de viscosité dépend à la fois de pourcentages massiques et températures (figure I.1) [Kibbe, 2009 ; Brochure ISP, 1999]. PVP K30 est le liant classique, utilisé dans la formule du *Métrogyl 250 mg* à 4.82% dans 18% d'eau, a posé problème de dissolution (% Dissout = 33,06%) [Doc Intn Biotic, 2011]. En fait, on suppose que c'est la quantité qui a posé le problème de telle façon que la viscosité est jugée importante suffisamment pour réduire la diffusion [Goullour, 2007] (forme une barrière qui empêche l'immigration de substances solubles dans le milieu de dissolution).

D'après le diagramme illustré dans la figure I.1. On trace la variation de viscosité pour 4.82% en PVP K30 en fonction de la température (figure I .2).

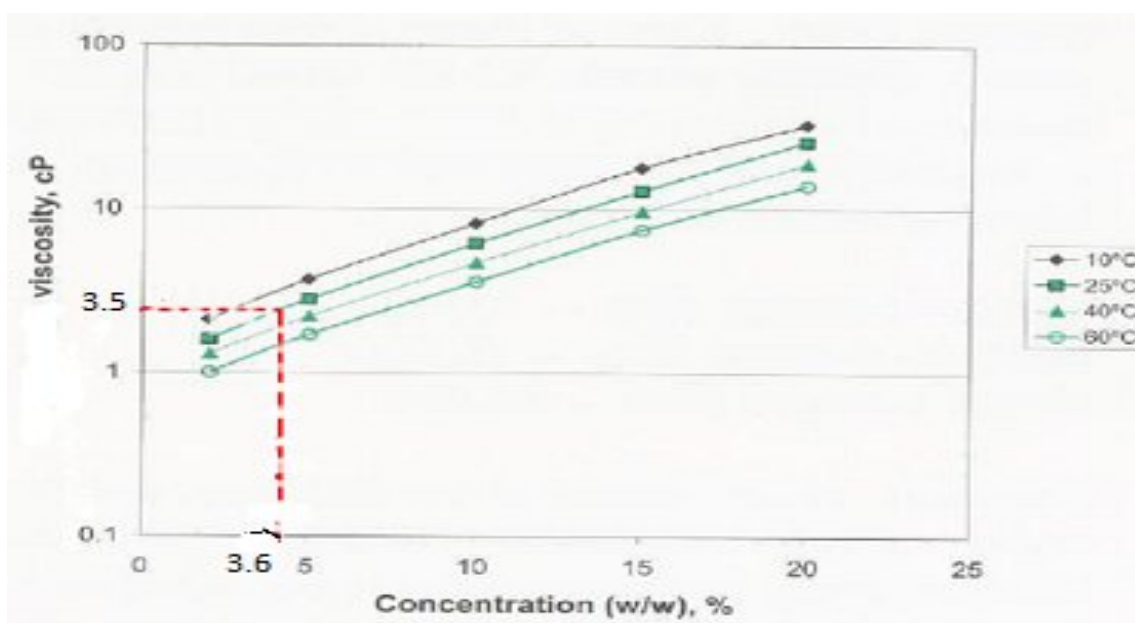


Figure I.1 : Diagramme de variation de la viscosité la solution aqueuse PVP K30 en fonction de pourcentage massique et de température.

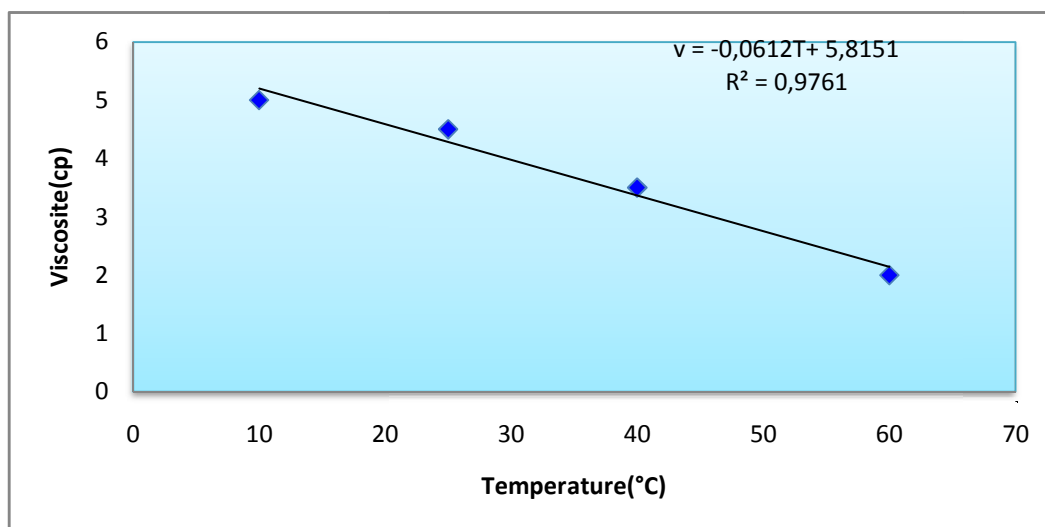


Figure I.2 : La variation de la viscosité la solution aqueuse PVP K30 en fonction de température.

D'après l'équation $v = -0,0612T + 5,8151$. On déduit que la valeur de la viscosité à $T = 37^\circ\text{C}$ est égale à 3,55 cP.

Puis pour cette valeur de viscosité on détermine son pourcentage massique correspond à la température ambiante 25°C (par projection sur l'axe (xx'), figure I.1). D'où ce nouveau pourcentage amènera à une viscosité moindre à 37°C par conséquent dans le milieu de dissolution.

Le pourcentage massique déductible est égal à 3,6%. La quantité d'eau qui sert à préparer une solution concentrée en PVP K30 à 0,267 mg/ml est de 13,74 %.

Le protocole opératoire de la préparation de la solution est le suivant :

Dans un Becher de 500ml contient 137,4 ml d'eau purifiée, placé sous agitation d'un agitateur à hélice, on a introduit en fraction 36,5g du PVP K30 jusqu'à une dissolution complète. La solution préparée est laissée reposer 24h avant l'emploi.

c. Protocole opératoire de la formulation du noyau.

- Le même protocole a été suivi que la 1^e formulation quant le mouillage est été avec la solution liante.

- Compressions alternatives en fonction du taux d'humidité résiduelle. Cette étude sert à suivre l'influence du $H_{\text{résiduelle}}$ sur les propriétés pharmacotechnique et biopharmaceutiques des comprimés.

Les résultats d'évaluation de la cinétique du séchage sont présentés dans le tableau I.5.

Tableau. I.5 : Taux d'humidité résiduelle en fonction du temps de 2^e formulation.

Temps (min)	0	20	34	55	62	67
Taux d'humidité résiduelle(%)	9,8	9,44	6,84	5,32	3,24	2,82

Tableau. I.6 : La variation de friabilité en fonction du taux d'humidité résiduelle

Taux d'humidité résiduelle(%)	2,82	3,24	3,68
Friabilité(%)	1	0,89	0,59

Tableau. I.7 : La variation de dureté en fonction du taux d'humidité résiduelle.

Taux d'humidité résiduelle(%)	2,82	3,24	3,68
Duret (Kpf)	3,03	3,30	3,41

I.3. Protocoles opératoire et étapes du pelliculage

I.3.1. Matières premières

a. Les agents d'enrobage.

Tableau I.8 : Composition qualitative et quantitative de 1^e et 2^e dispersion de pelliculage.

Composants	Rôle	Pourcentage (%)			
		1 ^e dispersion	2 ^e dispersion	1 ^e dispersion	2 ^e dispersion
HPMC 5 cp	Agent filmogène	6,4	7,19	6	4,8
Talc	Charge et colorant	0	2,39	2	1,6
TiO ₂	Opacifiant	3,2	1,67	1,4	1,12
PEG 6000	Plastifiant	0,4	0,719	0,6	0,49
Eau purifiée	Solvant	90	88	90	92
		C=10%	C=12%	C=10%	C=8%
		1 ^e dispersion	2 ^e dispersion		

b. Comprimés à pelliculer.

Nous avons utilisé les comprimés de la deuxième formulation à H_{résiduelle} égale à 3,24% car leur forme bombée est adéquat pour le pelliculage.

I.3.2. Équipement :

Nous avons utilisé une turbine à l'échelle laboratoire (annexe V) .Elle est constituée principalement d'éléments suivants :

- **Tambour :**

Il est de forme cylindrique, son volume est de 2.5l .Le tambour permet de créer un mouvement en dune des comprimés lors de sa rotation.

- ***Système de pulvérisation :***

On a utilisé un système de pulvérisation électrique comportant un pistolet de pulvérisation doté l'ouverture variable.

- ***Système de séchage :***

On a utilisé un séchoir à une puissance de 150 W et une fréquence 50 Hz. Sa gamme de température est de 40°C à 70°C, cette gamme de température correspond au séchage des comprimés dans turbine d'enrobage industrielle. Le principe est d'évaporer le diluant de la solution d'enrobage des adhérences des gouttelettes sur les comprimés.

- ***Variateur électrique :***

C'est un boîtier qui contient un circuit électrique pour faire varier la vitesse de rotation du tambour de 400 à 420 min⁻¹.

I.3.3.Préparation de la dispersion de pelliculage :

Nous avons préparé des dispersions à différentes concertations ; 8% ,10% et 12% en matière sèche selon les étapes suivantes :

1- La pesée de matières premières.

2-Un tiers du volume d'eau est soumis sous agitation. Dès que le vortex se forme , la quantité calculée en PEG est introduite peu a peu jusqu'à sa disparition totale.

3- En parallèle, chauffage à l'aide d'une plaque chauffante d'un autre tiers d'eau à 80°C. Puis ce volume est soumis sous agitation pour créer un vortex et faire dissoudre HPMC pendant 30 min, ce qui fait diminuer sa température progressivement. Dès 40°C la solution précédente est ajoutée puis agiter pendant 15 min.

4- D'autre part, talc et dioxyde du titane sont dissous dans un peu d'eau puis verser dans le mélange précédant.

5-Agitation de la dispersion pendant 15 min, pour avoir un mélange homogène.

On a préparé des dispersions à différentes concentrations ; 8% ,10% et 12%.On a retenu la concentration la mieux adoptée au système de pulvérisation de telle façon qu'en y a de longs jets a fines gouttelettes pour éviter essentiellement le surmouillage .

I.3.4. Calcul du dépôt sec théorique :

La quantité de film déposée sur un comprimé est mesurée via l'augmentation de poids du comprimé.

Exemple d'un pelliculage a 3% du dépôt sec

Poids du comprimé nu est de 338 mg.

Poids du comprimé pelliculé est de $338\text{mg} \times 1.03 = 348.14 \text{ mg}$

⇒ Masse des comprimés pelliculés doit être entre 330.7mg et 365.5 mg.

I.3.5. Pelliculage.

La dispersion de pelliculage choisie est à concentration 8% car c'est avec laquelle que n'avons pas eu surmouillage des comprimés et qui a présenté lors d'opération de pulvérisation, de long jets a fine gouttelettes ;

- Dépoussiérage ;
- Préchauffage puis mise en température ; $40^{\circ}\text{C} \leq T_{\text{lit comprimés}} \leq 45^{\circ}\text{C}$;
- Pulvérisation et calcul du gain massique réel au cours de la pulvérisation.

I.3.6. Calcul du gain massique réel GM (%).

$$\text{GM} = \left(\frac{\text{é} - \text{é}}{\text{é}} \right)$$

m : la masse de 20 cp

Ce paramètre ne peut pas être évalué en cas d'un surmouillage d'après ce qui été constaté dans la première dispersion.

I.4. Étude de stabilité :

Les comprimés formulés nus et pelliculés ont été mis dans des conditions d'agression à 40°C et 75% de température et d'humidité respectivement, pendant une période de 20 jours jusqu'à un mois.

I.4.1. Évaluation de la masse de la 1^e formulation après stabilité :**Tableau I.9 :** Evaluation du la masse de la 1^e formulation après stabilité.

Comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Masse avant stabilie(mg)	0,338	0,337	0,339	0,340	0,344	0,340	0,338	0,337	0,333	0,337
Masse après stabilite(mg)	0,349	0,3467	0,349	0,352	0,3542	0,352	0,3463	0,3463	0,343	0,3464

(Après 30 jours)

I.4.2. Évaluation de la masse des comprimés pelliculés après stabilité :**Tableau I.10 :** Evaluation du la masse de la 1^{er} formulation après stabilité

Comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Masse avant stabilie(mg)	0,3481	0,350	0,3499	0,351	0,3501	0,352	0,351	0,3502	0,349	0,349
Masse après stabilite(mg)	0,3486	0,350	0,3496	0,350	0,351	0,352	0,3518	0,350	0,350	0,3484

(Après 20 jours)

A fin de caractériser et surtout vérifier la possibilité des interactions entre le noyau Metrogyl et le pelliculage, nous avons réalisé diverses analyses pharmacotechniques et spectrométriques.

II.1. Contrôles pharmaceutiques

II.1.1 Taux d'humidité résiduelle du grain.

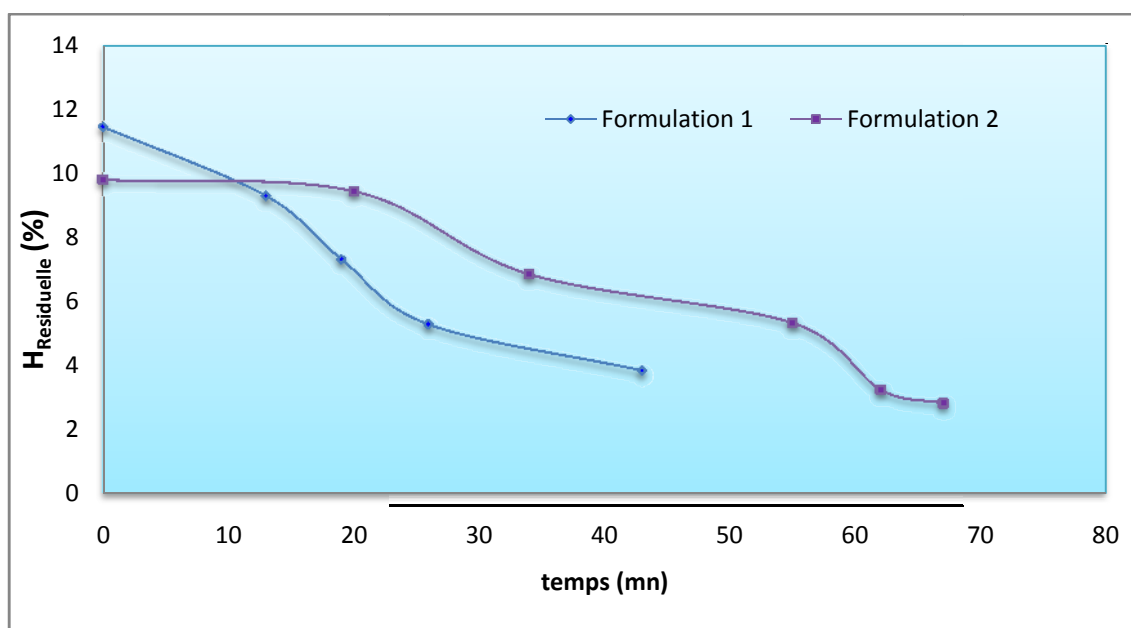


Figure II.1 : Évaluation du taux d'humidité résiduelle ($H_{\text{résiduelle}}$) en fonction du temps de la 1^e et 2^e formulation.

On remarque d'après la figure II.1 une décroissance des valeurs du taux d'humidité résiduelle quand on avance dans le temps pour les deux formulations. Elle est attribuée à l'évaporation de l'eau du mouillage lors de l'étuvage. On constate également qu'au bout de 43min, on atteint un taux d'humidité de 3.84% pour la première formulation et 5.87% pour la deuxième formulation.

La diminution est plus rapide jusqu'à environ 19 min pour la première formulation. Ces résultats sont expliqués par le fait est que les deux formulations sont différentes, la deuxième formulation renferme une solution liante contenant la PVP, tandis que la première non.

La PVP exerce une force de rétention sur les molécules d'eau, ce qui conduit freine le séchage pour la deuxième formulation. En d'autres termes, les liaisons hydrogènes qui existent entre l'eau et la PVP sont plus fortes lors de la formation de l'hydrogel.

Ces liaisons sont quasi-covalentes qui se forment entre les atomes d'hydrogène de l'eau et l'oxygène de PVP [Alain ,1995 ;Hassouna ,2006] (figure II.2.).

II.1.2. Tests pharmacotechniques de la formulation du comprimé nu.

Les résultats de la caractérisation pharmacotechnique des comprimés issus de deux formulations, préparées sans pelliculage sont regroupés dans le tableau II.1.

Tableau II.1 : Résultats des tests pharmacotechniques des comprimés nus de la 1^e et de la 2^e formulation à différents taux d'humidité.

Type de contrôle	Tests	Résultats		Normes
		1 ^e formulation	2 ^e formulation	
		3,84%	2,82 % 3,24%	
	Aspect	Comprimés bombés, légèrement jaunâtres	Comprimés bombés, légèrement jaunâtres	Conforme
Contrôle rhéologique	Tassement (ml)	14	10 10	< 20
	Écoulement (s)	7	7 7	< 10
Contrôle pharmacotechnique	Dureté (kp)	2,6	3,03 3,30	3-6
	Friabilité (%)	>1 (non conforme) Plus qu'un comprimé se casse.	0.9 0,89	≤1
	Temps de désagrégation (min)	26 (non conforme)	15 12	≤ 15
	Diamètre moyen (mm)	10	10 10	-
	Épaisseur moyen (mm)	4	4 4	-

Il n'est jamais possibles de fabriquer des produits d'où les caractéristiques sont exactement identiques, ceci est même encore plus vrai pour les formules issues de procédés différents. D'après les résultats de tableau II.1., on conclut ceci :

- ✓ Povidone (PVP) est ajouté sous la forme sèche et granulée in situ par addition d'eau [Lu ,1995 ;Iwata et al, 1996] dans la 1^e formulation. D'où, on a constaté une non-conformité de désagrégation et comprimés obtenus sont friables. Donc, ce mode ne convient pas avec les caractéristiques de principe actif utilisé. Dans la 2^e formulation, il est ajouté sous forme d'une solution liante en granulation humide [Stubberud,

1996 ;Becker ,1997]. Les comprimés obtenus se sont avérés conformes à tous les tests pharmacotechniques.

II.1.2.1.Évaluation de la friabilité et de la dureté en fonction du taux d'humidité résiduelle de la 2^e formulation.

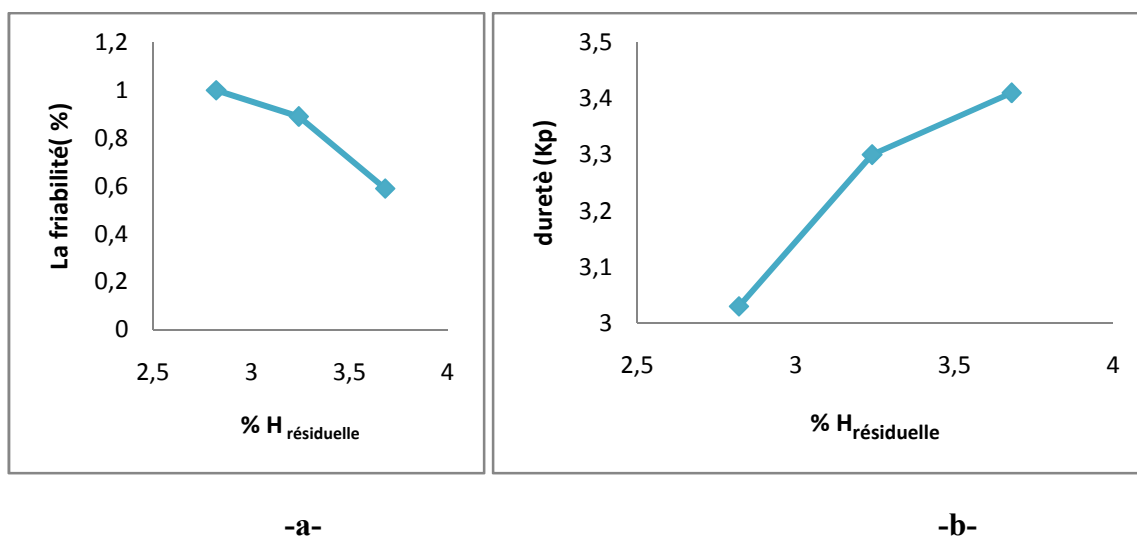


Figure. II.3. a : Représentation de l'évolution de la friabilité. **b :** dureté en fonction du taux d'humidité résiduelle ($H_{résiduelle}$).

Les essais montrent que l'humidité résiduelle influe proportionnellement sur la dureté tandis que la friabilité est inversement proportionnelle au taux d'humidité résiduelle. Les deux paramètres pharmacotechniques, friabilité et dureté ont été nettement améliorés dans la deuxième formulation où la PVP est ajoutée avec la solution liante.

Cette augmentation de dureté, par conséquent diminution de friabilité, est due au fort pouvoir absorbant de l'amidon [Hausler ,2009] qui est le diluant. La teneur en eau influe strictement sur ses propriétés d'écoulement en formant [Hausler ,2009] un corps cohésif. Les autres constituants, le métronidazole, la PVP sont également hygroscopiques ce qui favorise davantage la rétention de l'eau [Raymond, 2009].

Ceci explique l'augmentation de la dureté après une certaine période de conservation du *Métrogyl*, qui est due à l'absorption de l'humidité atmosphérique par l'amidon de maïs.

II.1.3. Test biopharmaceutiques des formules des comprimés nus.

L'essai de dissolution est réalisé dans des conditions opératoires conformément à L'USP NF32 et sont citées dans l'annexe I. Les résultats des dosages du PA libéré sont consignés dans le tableau II.2. (les résultats sont résumés en annexes II).

Tableau II.2 : Résultats des tests biopharmaceutiques des comprimés nus de la 1^e et de la 2^e formulation à différents taux d'humidité.

Formulation	H _{résiduelle}	Test de dissolution	
		% de PA dissous	Norme
1 ^e	3,84	99,32	≥ 80 %
2 ^e	2,82	99,36	
	3,24	104,89	

On remarque que les trois essais se sont avérés conformes au test de dissolution puisque le pourcentage de libération du principe actif a été trouvé plus de 85% et moins de 115% [USP 32, 2009].

Les pourcentages de dissolution de la 2^e formulation confirme encore une fois la conformité de la reformulation et la réussite des modifications apportées aux noyaux *Métrogyl* 250 mg. En d'autres termes, la diminution de la quantité de povidone, et par conséquent de sa viscosité dans la matrice a amélioré la dissolution, de telle façon que le nombre de liaisons hydrogènes qui peuvent avoir lieu entre les molécules de principe actif et le PVP soit moins importants.

Par référence à la littérature [Raymond, 2009], le noyau d'après sa composition est une matrice hygroscopique c'est pour quoi on a abaissé le taux d'humidité résiduelle à 2.82 %, telle que sa valeur soit inférieure à la norme (3 % - 4 %) [Protocole industriel], et aussi pour étudier son influence sur la stabilité de la formule.

II.1.4. Etude de stabilité

1. Evaluation de la masse de la 1^e formulation avant et après stabilité.

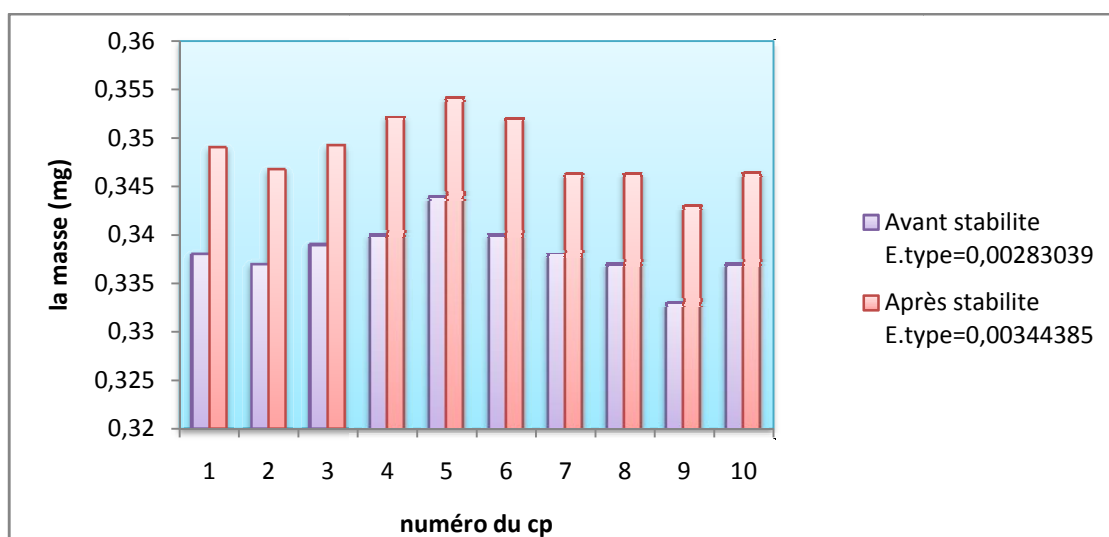


Figure. II.4 : Evaluation de la masse de la 1^e formulation avant et après stabilité.

L'étude de stabilité des comprimés nus de la première formulation dans des conditions de température et d'humidité (40°C et HR=75%) pour une période de 30 jours démontre une augmentation considérable du poids des comprimés.

Cette augmentation est due au gonflement par prise d'eau. Ce qui fait d'elle une formulation hygroscopique. Par conséquent, le pelliculage est indispensable pour telle formulation.

2. Etude de stabilité pour 2^e formulation à taux d'humidité résiduelle de 2,82 %.

Tableau II.3 : Dosage et dissolution de 2^e formulation à $H_{(résiduelle)} = 2.82 \%$.

2 ^e formulation	Avant stabilité	Après stabilité
Dissolution(%)	99.36	100
Dosage (mg)	251,37	251,19

Les comprimés de la deuxième formulation préparés à un taux d'humidité résiduelle de 2.82% a fait l'objet d'étude de stabilité ; les comprimés sont mis pendant 20 jours à des conditions accélérées de température et d'humidité (T= 40 °C et HR=75%).

On a constaté au premier lieu aucun changement d'aspect des comprimés. La dissolution et le dosage se sont avérés conformes après agression. Ce qui explique que ce taux d'humidité résiduelle fixé au départ est convenable pour la deuxième formulation ainsi que les modifications qui ont été apportée à la composition.

II.1.5. Tests pharmacotechnique de la formule pelliculée.

Tableau II.4 : Résultats des tests pharmacotechniques des comprimés pelliculés de la spécialité et de la 2^e formulation à 3,24% d'humidité résiduelle.

	Propriétés Analysées	Résultats				Normes
		Flagyl 250mg	2 ^e formulation à 3,24% pelliculé			
Contrôles pharmacotechniques	Aspect	Conforme	Conforme			Comprimé bombé, légèrement jaunâtre
			GM=2,5%	GM=3,5%	GM=4%	
	Poids moyen (mg)	350	349	350	361,9	330,7 à 365,5
	Diamètre moyen (mm)	10 .5	10,5	-	-	-
	Epaisseur (mm)	4,5	4,5	-	-	
	Dureté (kpf)	12,55	12			-
	Friabilité(%)	0	0 ,029			-
	Temps de désagrégation (min)		20	22	25	

Nous déduisons à partir de l'analyse des résultats de tableau ci –dessus, que le produit de référence répond parfaitement aux normes pharmacotechniques de la pharmacopée européenne. Les résultats collectés pourront nous servir comme critères d'approche et de vérification du comprimé formulé. D'après les résultats expérimentaux obtenus les caractéristiques pharmacotechniques de la formule pelliculée est proche de celles de la référence *Flagyl 250 mg*.

II.1.6. Tests biopharmaceutiques de la formule pelliculée.

Ce test permet d'obtenir les profils de dissolution traduisant la quantité de principe actif libéré en fonction du temps (figure II.5), pour conclure sur leur bioéquivalence (les résultats sont résumés en annexes II). Qui sont réalisés sur les comprimés dans les conditions opératoires de l'USP 32.

II.1.6. 1. La caractérisation biopharmaceutique de la spécialité de référence.

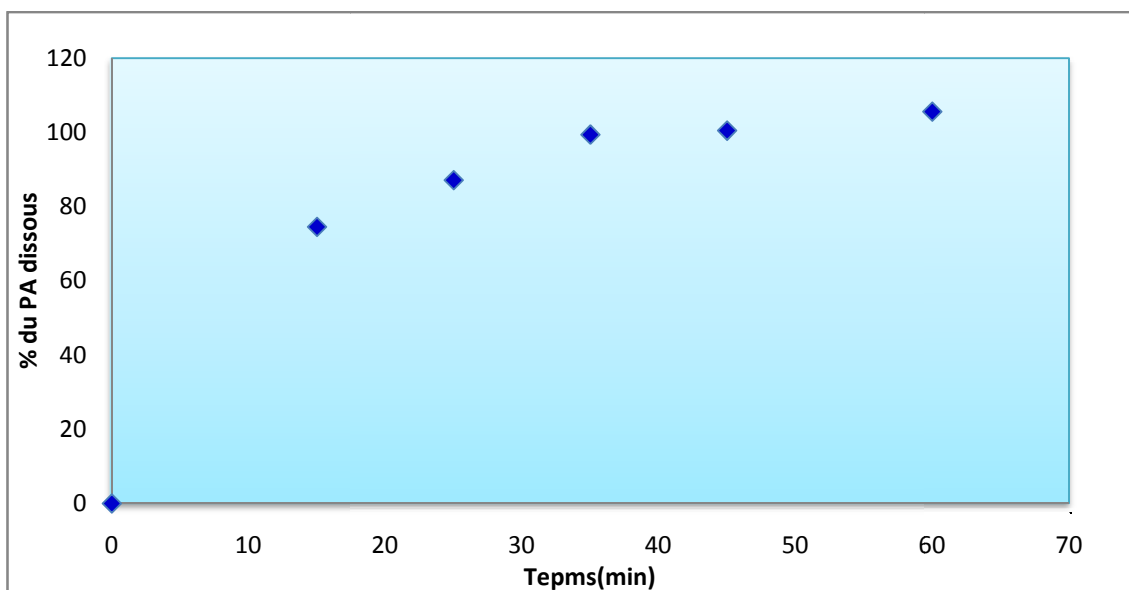


Figure II.5 : profil de dissolution du Métronidazole du *Flagyl 250mg*.

On remarque que la quantité de PA libérée augmente en fonction du temps selon une fonction non linéaire. Il apparaît sur la figure. II.4 deux zones bien distinctes :

- ✓ De 0 à 35min : libération de PA en fonction du temps jusqu'à 99,33%. Cela est expliqué par le fait que le PA est présent en pourcentage important dans le comprimé.
- ✓ A partir de 35 min : une valeur presque constante de pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps, d'où on constate que la libération est quasi-totale seulement au bout 35min. ce qui correspond à une libération immédiate et rapide.

II.1.6.2. Ajustement de profil expérimental de dissolution de la spécialité de référence.

Le test de dissolution in vitro sur la spécialité de référence est suivi d'une analyse de régression d'un ensemble de modèles mathématiques, permettant de décrire potentiellement la cinétique de libération de principe actif.

Les modèles sélectionnés à l'issue d'une recherche bibliographique qui peuvent traduire la libération de PA sont cités en (annexe III):

1. Modèle d'Higuchi :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k\sqrt{t} \quad (\text{II.1})$$

2. Modèle « Loi puissance » :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_p t^n \quad (\text{II.2})$$

3. Modèle de Wagner ou d'ordre 1 :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-kt} \quad (\text{II.3})$$

4. Modèle d'ordre zéro :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt \quad (\text{II.4})$$

Où,

M_t : est la quantité en masse de PA libéré à un temps t ; **M_∞** : est la quantité de PA à saturation (∞) au temps final de dissolution (60min).

k : constante cinétique ; **n** : coefficient ou exposant du modèle.

Chaque modèle cité ci-dessus, est appliqué à l'ensemble des résultats expérimentaux traduisant le pourcentage de PA, contenu dans la spécialité de référence, dissous en fonction du temps Figure II.6, II.7 et II.8.

Le calcul des paramètres caractéristiques des différents modèles est obtenu par ajustement mathématique (avec un coefficient de régression R^2), d'une courbe passant par l'ensemble des points expérimentaux.

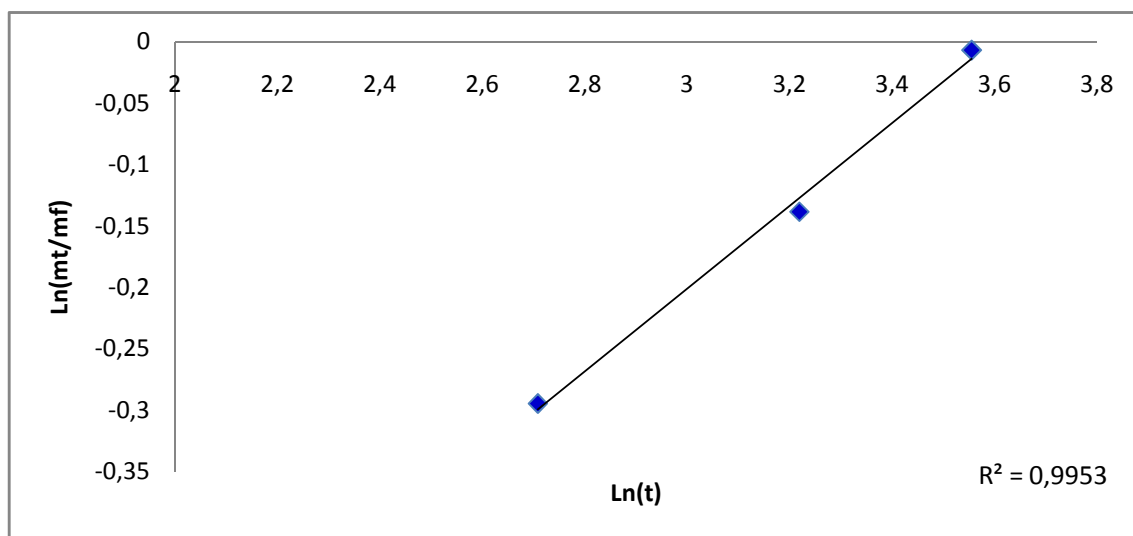


Figure II .6 : Modèle d'Higuchi modifié.

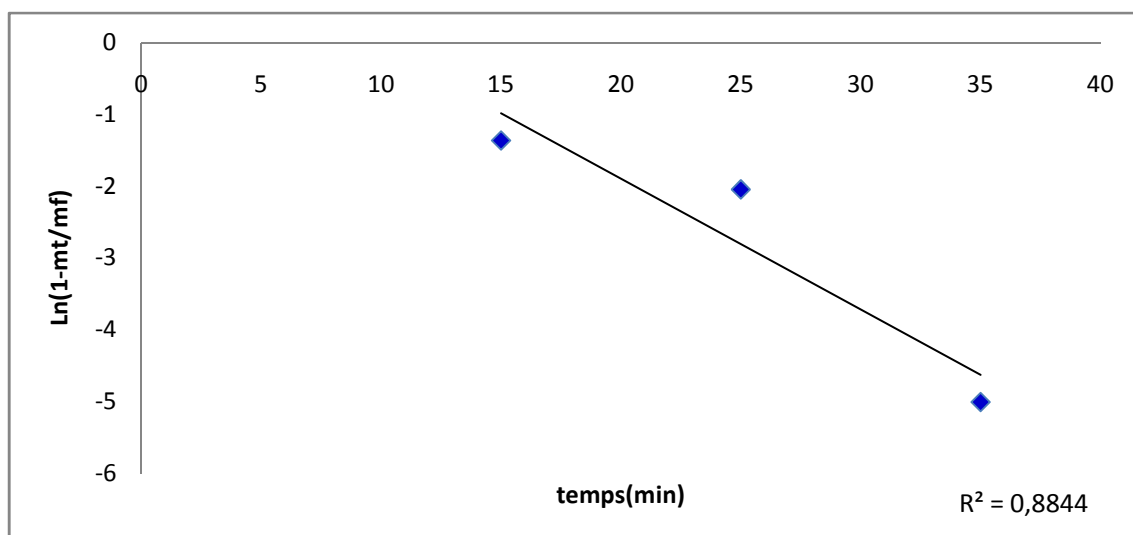


Figure II .7 : Modèle de Wagner.

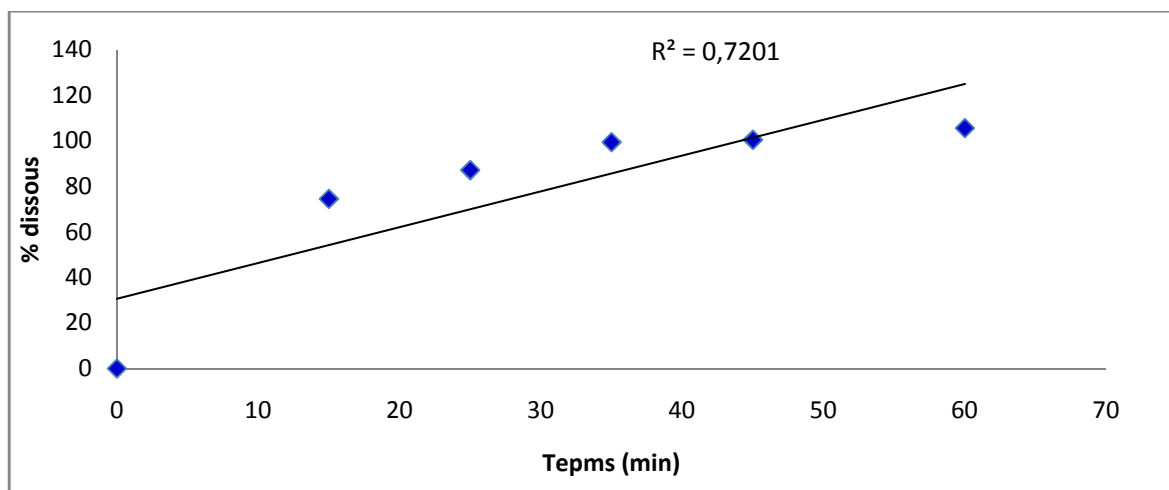


Figure II.8 : Modèle d'ordre zéro.

❖ **Modèle d'ordre zéro :**

L'obtention de R^2 assez faible (0,7201) indique que ce modèle ne représente pas la manière dont la quelle le PA diffuse à travers la barrière gastro-solubles ; rappelons que ce modèle représente libération prolongée [Nutan et al ,2005 ; Narasimhan, 2001 ; Gohel et al ,2007].

❖ **Modèle d' Higuchi modifié (peppas):**

Le R^2 obtenu (0,995) nous permet ce modèle et pour mieux caractériser le mécanisme de diffusion ; la valeur de n trouvée est égale à 0,337, d'après la littérature $n > 0,43$ la libération du PA n'est pas contrôlée essentiellement par diffusion (modèle non fickienne ou anormale) [Guellour, 2007]. D'où, le mécanisme de libération serait limité par d'autre phénomène.

❖ **Modèle de Wagner :**

Le R^2 obtenu est acceptable (0,884), ce qui indique que « le phénomène d'érosion » est impliqué dans la libération du PA et que le phénomène régissant le transfert de matière est la concentration en PA du milieu de dissolution et du noyau et non pas l'épaisseur de l'enrobage [Nutan et al ,2005 ; Narasimhan, 2001 ; Gohel et al ,2007].

II.1.6.3. Le profil de dissolution par comparaison avec Flagyl[®] 250 mg de la formule pelliculée.

Afin de comparer le profil de dissolution de la formule pelliculée avec celui de la spécialité, une comparaison des deux profils est effectuée figure II.9.

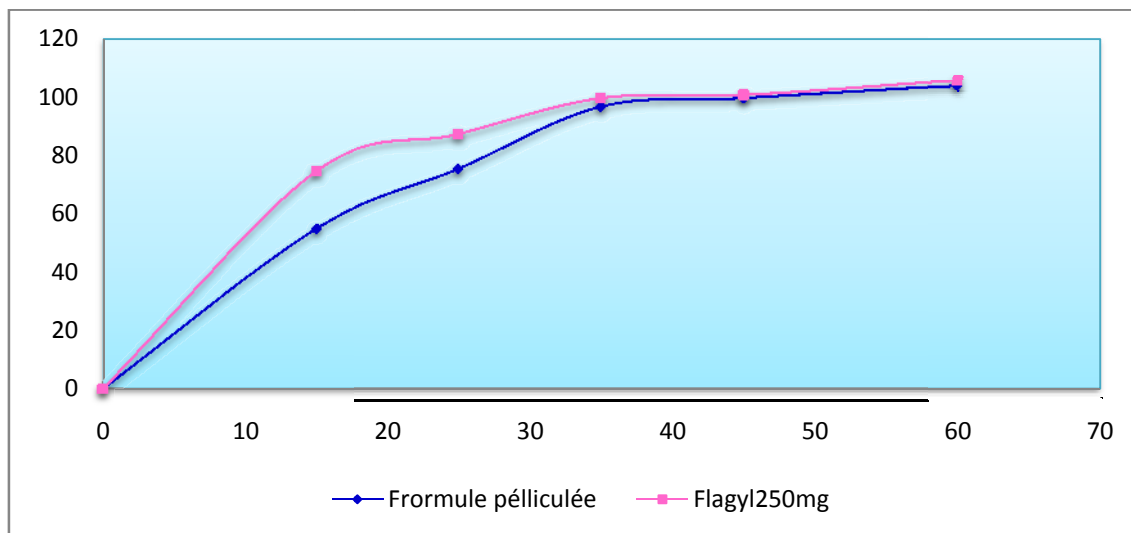


Figure II.9 : Le profil de dissolution de *Flagyl 250mg* et la formule pelliculée.

- ✓ On remarque que les deux courbes de dissolution, princeps et formulation sont pratiquement superposées au bout de 35min.
- ✓ Par contre, la libération du PA est moins rapide et immédiate entre le temps initial et 35min. Contrairement à ceci, le princeps présente un profil cinétique correspondant le plus à une libération immédiate.
- ✓ Néanmoins, on peut conclure qu'à partir de 35 minutes, les deux formes, princeps et la formule pelliculée sont considérées bio- équivalentes.

II.1.6.4. Ajustement de profil expérimental de dissolution de la formule pelliculé:

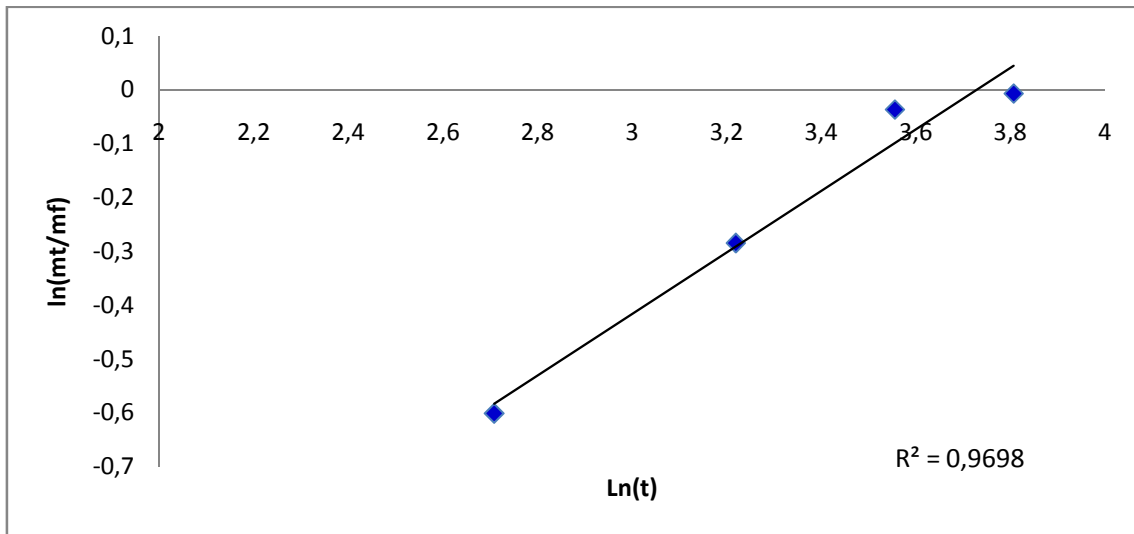


Figure II .10 : Modèle d'Higuchi modifié.

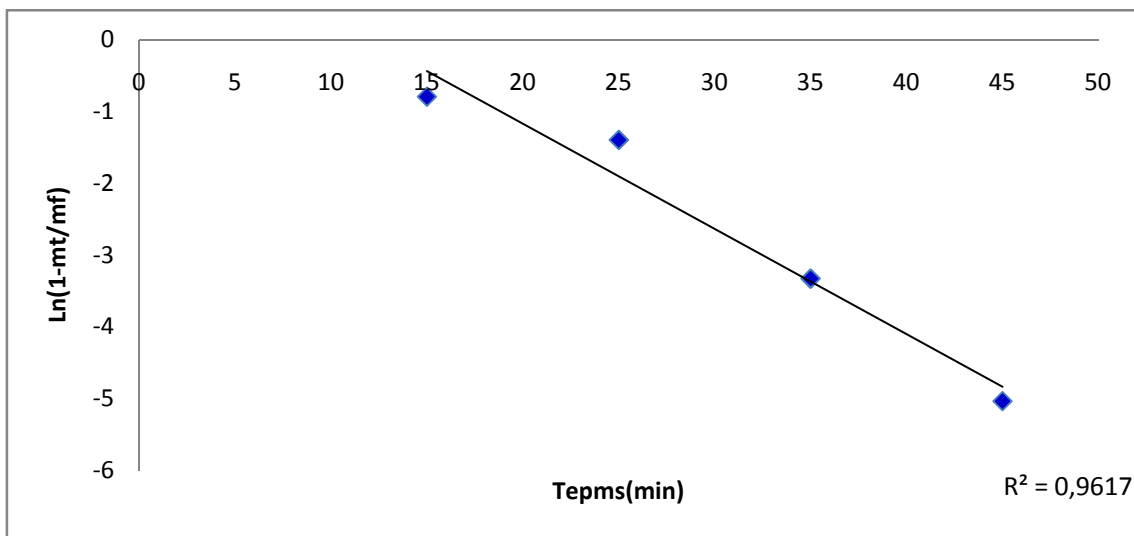


Figure II .11: Modèle de Wagner.

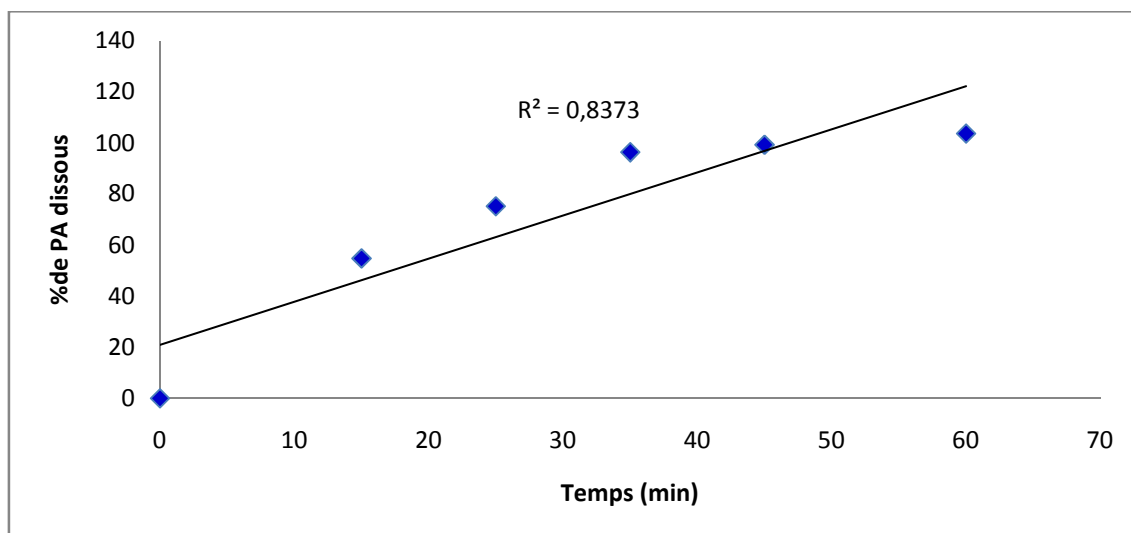


Figure II.12: Modèle d'ordre zéro.

❖ **Modèle d'ordre zéro :**

L'obtention de R^2 assez faible (0,8373) indique que ce modèle ne représente pas la manière dont la quelle le PA diffuse à travers la barrière gastro-solubles.

❖ **Modèle d' Higuchi modifié (peppas):**

Le R^2 obtenu est (0,995) nous permet ce modèle et pour mieux caractériser le mécanisme de diffusion ; la valeur de n trouvée est égale à 0,57 d'après la littérature n doit être supérieure a 0,5 ce modèle ne peut être appliqué que si la diffusion se fait à travers une épaisseur déterminée du polymère d'où aura phénomène du gonflement, qui met en évidence la transition de la matrice d'un état cristallisé vers un état plastique [, **Kiil et al, 2003 ; Guellour, 2007**].

❖ **Modèle de Wagner :**

Le R^2 obtenu est de 0,9617 est acceptable, ce qui indique que l'érosion est impliquée dans la libération. [**Narasimhan, 2001 ; Nutan et al ,2005 ; Gohel et al ,2007**].

D'autre part, si on compare les résultats obtenus lors de l'ajustement du profile de dissolution de la spécialité avec ceux de la formule pelliculée les deux répond au modèle d'Higuchi modifié.

II.2. Analyses et caractérisations physico-chimiques :

II.2.1. Analyse par HPLC :

Le protocole d'analyse par HPLC est effectué selon L'USP NF32 illustré dans l'annexe I dont le but est de doser la quantité de principe actif contenu dans un comprimé (les chromatogrammes d'analyse par HPLC sont illustrés dans l'annexe IV).

Tableau II.5: Résultats de dosage par HPLC de Métronidazole des comprimés nus de la 1^e et de la 2^e formulation.

Types	Taux d'humidité résiduelle(%)	Dosage
1 ^{er} formulation	H _{résiduelle} =3,84%	250,07mg
2 ^{eme} formulation	H _{résiduelle} =3,68%	251, 37mg
	H _{résiduelle} =2,82%	
	H _{résiduelle} = 3,24%	

Tableau II.6 : Résultats de dosage par HPLC de Métronidazole des comprimés de la spécialité *Flagyl*® et de la formule pelliculée à H_{résiduelle} égale 3,24%.

Types	Gain massique (MG %)	Dosage
Flagyl	-	252.55 mg
Formule pelliculée	GM=2,5%	252 mg
	GM=3,5%	252, 76mg
	GM=4%	251, 37mg

Le dosage obtenu pour les différents essais est dans la norme (237,5 - 261,2) et on constate en plus qu'il est proche du dosage théorique (250 mg) par comprimé. Ce qui explique d'une part que la quantité du principe actif utilisée dans la formule est optimale. D'autre part, l'homogénéité des mélanges au cours de la formulation, assurée par des mélangeurs fiables, efficaces et à petite échelle et de même que les erreurs systématiques au cours d'analyse par HPLC ont été minimisées par cette méthode qui est très précise et spécifique.

II.2.2. Analyse infrarouge.

L'analyse par infrarouge a été réalisée à partir de pastille de KBr.

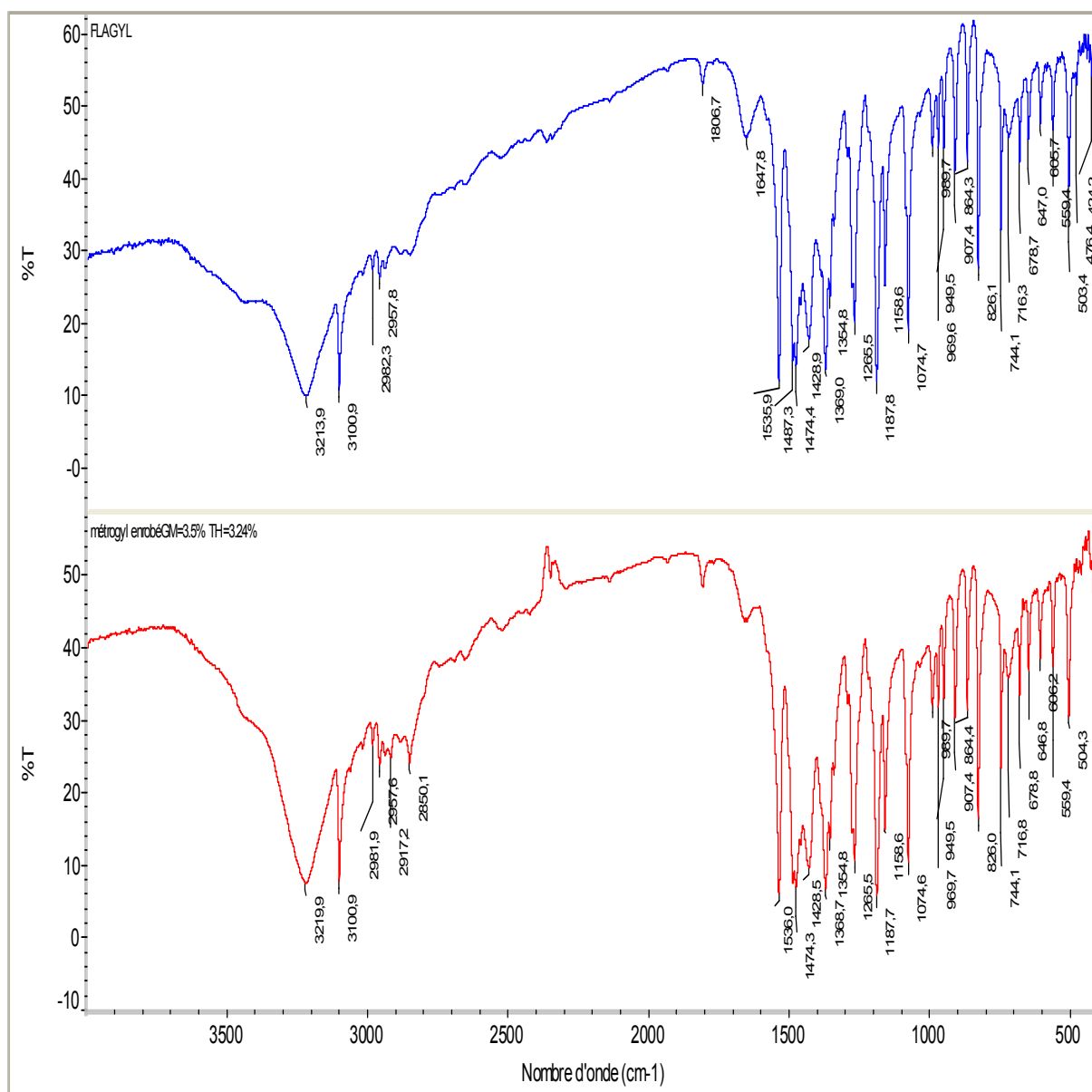
a. Comparaison entre la spécialité *Flagyl250mg* et les formulations

Figure II. 1.4. a: Superposition des spectres IR du princeps *Flagyl 250 mg* et de la formule pelliculée.

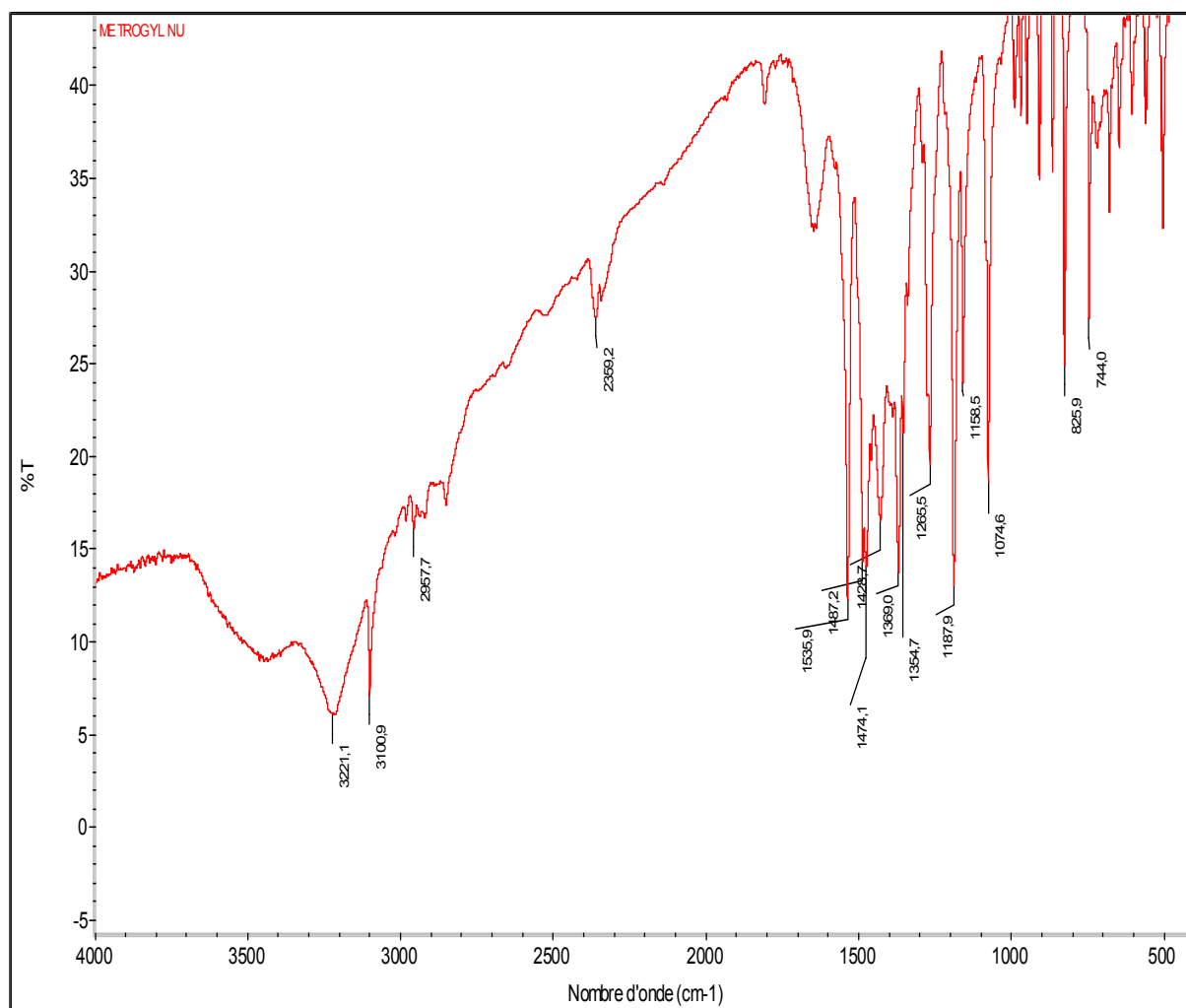


Figure II. 1.4. b: spectres IR des comprimés de la 2^{ème} formulation (nue).

Tableau II.7 : Représentation des résultants de l'interprétation des bandes d'absorption

<i>Flagyl250mg</i>		Formule pelliculée		formulation nu	
Bandes (cm ⁻¹)	Explication	Bandes (cm ⁻¹)	Explication	Bandes (cm ⁻¹)	Explication
3213,9	OH	3219,9	OH	3221,1	OH
3100,9	=C-H (aromatique)	3100,9	=C-H	3100,9	=C-H
2957,8	C-H	2850,1	C-H	2957,7	C-H
1535,9	C=C (aromatique)	1536,0	C=C	1535,9	C=C
1487,3	NO2	1474,3	NO2	1474,1	NO2
1369,0	OH	1368,7	OH	1369,0	OH
826,1	C-N	826,0	C-N	825,9	C-N

Les bandes d'absorption correspondent en général à la vibration de la liaison caractéristique de la molécule [Rouessac et *al* ,2004].

- ✓ Les deux spectres obtenu de la formule pelliculée et nue sont identiques ce qui confirme qu'il n'existe pas d'interactions entre le film du pelliculage et le noyau.

Par comparaison avec le princeps, les deux spectres sont pratiquement identiques ; ce qui accentue la valeur et la conformité de la formule pelliculée.

b .étude des interactions du PVP K30 dans le comprimé

La bande d'absorption de liaison C-N des molécules PVP est moins intense dans le formule ($1265,5 \text{ cm}^{-1}$) par rapport a la bande d'absorption du PVP seule ($1291,0 \text{ cm}^{-1}$). Cette diminution explique l'existence d'interaction, qui peuvent être forcément de type pont hydrogène.

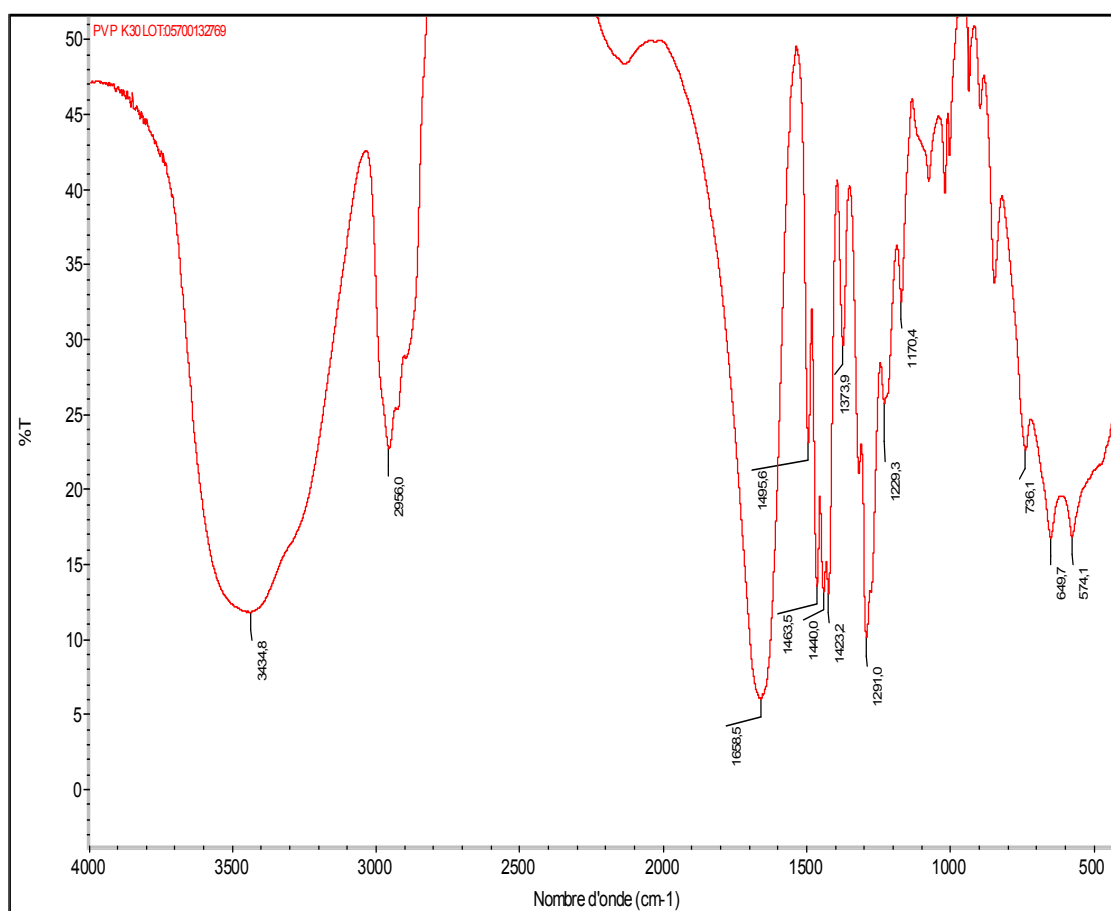
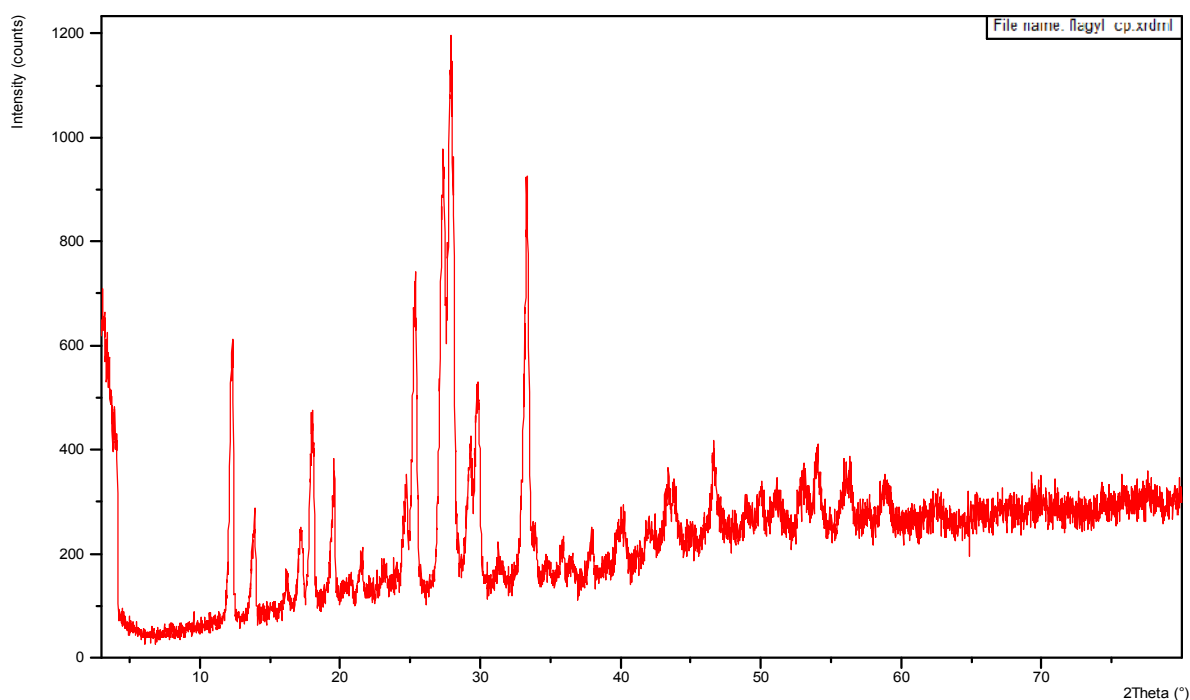


Figure II. 1.4. c: spectres IR de PVPK30

II.2.3. Diffraction à rayon X :

- ✓ On remarque d'après les raies de diffractions observées sur le diffractogramme X d'une part de la référence, et d'autre part des 2^e formulations à 2,82% et de 3,24% de comprimé nu, qu'il existe une grande similarité des signaux respectivement pour ces deux formes. Ce qui montre que les comprimés, référence et 2^e formulation sont pratiquement identiques.
- ✓ En plus, les pics de la formulation nue à H_{résiduelle} de 2.82 % s'avèrent plus intenses qu'à 3.24%. Ceci est dû à une altération de la cristallinité des constituants des comprimés réalisés par l'humidité.
- ✓ Mais, pour la formule pelliculée à gain massique 3,5 et 2,5%, la DRX montre que les pics sont moins intenses ; Ce qui indique que ces pics correspondent au film ; confirme sur la réussite de pelliculage (les rayons X ne traversent pas le film).



-a-

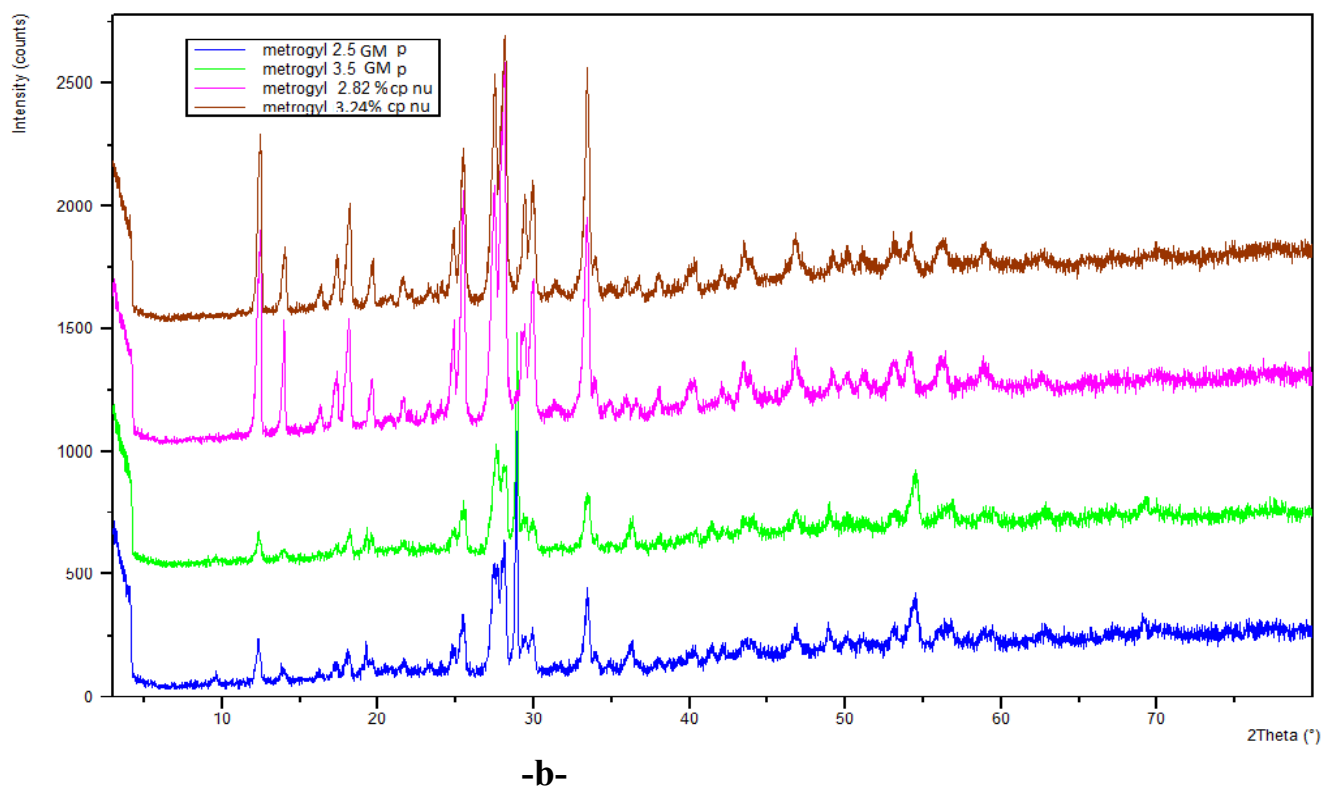


Figure II.15 : Diffractogrammes X de, a : Flagyl 250mg ; b : 2^e formulation nue et pelliculée

II.2.4. BET

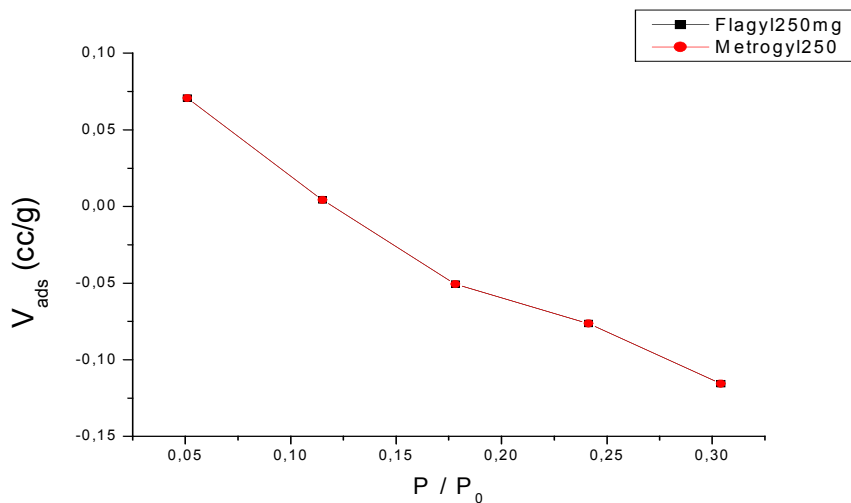


Figure II. 16: isothermes d'adsorption BET de la référence *Flagyl 250mg* et de la formule pelliculée.

Les courbes des isothermes sont décroissantes due à la désorption d'abord des molécules d'eau superficielle, qui diminue l'adsorption de l'azote à la surface du comprimé. Elles se superposent et les surfaces spécifiques sont pratiquement nulles pour les deux comprimés, référence et la formule pelliculée. On déduit que la formule pelliculée est la copie de la référence *Flagyl 250mg* (courbe parfaitement superposables), du point de vue texture superficielle et pelliculage. Ces comprimés ne présentent aucune porosité et surface spécifique qui seraient accessibles au gaz de l'azote utilisé dans la technique BET. Pour cela, il est recommandé d'utiliser d'autres gaz tels que l'hélium et le krypton.

II.2.5. Test de la goutte

Permet de mesure de la vitesse d'absorption de la goutte par le comprimé.

$t=0S$

Produit
hygroscopique

$t=30S$

Produit non
hygroscopique

$t=1min$

Gouttelette absorbée instantanément ou
en moins de 30S

Gouttelette toujours Présente après
1- 2min

D'après essai sur notre formule pelliculée, la goutte est été toujours présentée après 1min car le film de pelliculage a une porosité nulle d'après le teste de BET.

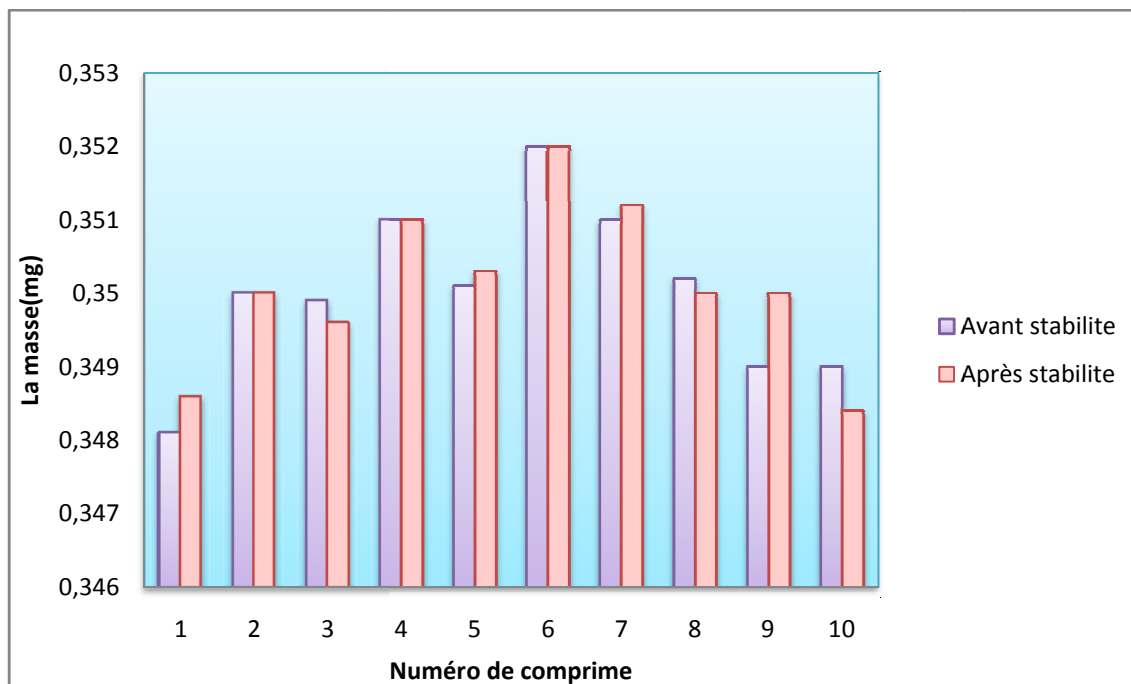
II.3 : Les contrôles après stabilité de la 2^e formulation pelliculée.

Figure II.17. : Stabilité des comprimés de la formule pelliculée.

On remarque d'après l'histogramme que les masses des comprimés soumis aux mêmes conditions de température et humidité que les comprimés n'ont pas subis de grandes variations au bout de 20 jours.

Ce qui montre que les comprimés pelliculés de *Métrogyl 250mg* sont très stables et donc conformes aux normes de validation de la formule.

*Chapitre II : Résultants
et Discussions*

Conclusion

Cette étude a été consacrée à une substance active particulière, le Métronidazole, un anti-infectieux de la famille des imidazolés, qui possède un pouvoir hygroscopique très important.

Nous nous sommes fixés deux objectifs principaux, qui visent d'une part l'amélioration des propriétés biopharmaceutiques et pharmacotechniques du noyau, et d'autre part la mise au point d'un enrobage gastro-soluble à base de HPMC.

Dans cette optique, une démarche scientifique fut adoptée, faisant appel à trois étapes essentielles:

- Reformulation du noyau *Métrogyl 250 mg* en se basant sur une granulation humide in situ, d'où on a aboutit à des comprimés friables et non conformes.
- Une granulation humide avec une solution liante de PVP K30 s'avère nécessaire pour remédier au problème de friabilité, en opérant certains changements des quantités ajoutées par rapport au protocole industriel. A l'issue de cette deuxième formulation, nous avons amélioré les propriétés pharmacotechniques et biopharmaceutiques des comprimés, ce qui permet aussi d'assurer leur stabilité pour un taux d'humidité résiduelle de 2.82%.

Cette démarche est loin d'être achevée, il est possible de diminuer encore plus la quantité de lubrifiant, pour avoir des comprimés moins friables. Ces derniers doivent être soumis par la suite à une étude de stabilité de durée plus prolongée pour valider la forme médicamenteuse.

Dans la dernière étape, la formule conforme a été recouverte d'un enrobage gastrosoluble. L'étude de la bioéquivalence effectuée sur la formule pelliculée du *Métrogyl 250 mg*, après optimisation du gain massique (2.5%), a montré une similitude avec le princeps *Flagyl 250 mg*.

Des caractérisations physico-chimiques par DRX et par BET des comprimés pelliculés de *Métrogyl*, ont montré que le pelliculage ne présente pas de défauts ni de porosité.

Références bibliographiques

A

Adil L., « les formes galéniques orales à libération modifiée » En vue de l'obtention du grade de docteur en pharmacie, 2002.

Amighi K., « Développement et évaluation de mini-comprimés flottants à libération Prolongée » En vue de l'obtention du grade de docteur en sciences pharmaceutiques université du Bruxelles, 2008.

Alain G., « liaisons intermoléculaires, les forces mises en jeu dans la matière condensée, EDP Sciences Éditions, 1995, p12.

B

Bahnous M., « synthèse de nitro-imidazolés par **S R N 1**, essais de quaternisation. En vue de l'obtention du grade de docteur en chimie, université Mentouri Constantine, 2007.

Bambeke Van F. ; Tulkens P., « Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse Section 6: pharmacothérapie des infections fongiques » Syllabus national belge de Pharmacologie. 2008, p212.

Benhalima N., « Enrobage gastro-résistants interaction principe actif agent filmogène ». En vue de l'obtention du grade de docteur en sciences pharmaceutiques, université des sciences et de la technologie Houari Boumediene, 1988.

Brochure fournisseur ISP 2302-203R², 10M-199, Printed in U.S.A.

Brochure fournisseur SEPPIC, Formulation Pharmaceutique :Challenges & Solution, 2013.

Becker D., « Effectiveness of binders in wet granulation: comparison using model formulations of different tablet ability » Drug Dev. Ind. Pharm., 1997; 23(8): 791–808.

Burgot G., Burgot j-l. « Méthodes instrumentales d'analyse chimique et application ». 3^e édition TEC&DOC/ Lavoisier, 2006. p 368.

C

Casamajor P., Hugly C., Guide pratique « La prescription ciblée en odontologie », 1997.

Chantraine F., « Contribution à la résolution des problèmes posés par la présence de tensioactifs au sein de compacts détergents » En vue de l'obtention du grade de docteur en biologie, université de Limoges, 2006 .

Charpin J., Rasneur B., « Caractérisation de la texture poreuse des matériaux » Techniques de l'ingénieur, 1999, 1050, 1 – 20.

D

Denoël A., Jaminet F., « Cours de Pharmacie Galénique » édition Les Presses Universitaires de Liège, tome III, 1968 .

Dow S.W., Le Courteur R.A., Poss M.L. et Beadleston D., « Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs five cases ». J. Am. Med. Vet. Assoc. 1989, 195, 3, 365-368.

F

Fatmi S., « Formulation et optimisation d'un comprimé à effet retard ». En vue de l'obtention du diplôme de magister en technologie pharmaceutique, université des sciences et de la technologie Houari Boumediene, 2010, p 19-20.

Frogerais A., « Histoire des comprimés pharmaceutiques et Histoire des machines pharmaceutiques françaises » édition Masson d'après l'ouvrage Goris 1942, 2012.

G

Gabaude C., « De la poudre au comprimé : une stratégie de caractérisation pour un développement rationnel ». En vue de l'obtention du diplôme de doctorat, université de Limoges, 1999, p 484.

Gibson, M., « Pharmaceutical Preformulation and formulation ». 2004: Interpharm/CRC

Gohel M., Parikh R. et Padshala M., « Formulation and optimization of directly compressible ionized modified release matrix tablet » Indian Journal of Pharmaceutical Sciences volume 69, 2007, p 640 :645.

Guellour A., « Etude et modélisation de la diffusion d'un principe actif à travers une matrice polymérique hydrophile ». Mémoire de magister en génie des procédés énergétique, 2007.

Gurny R., « Introduction aux sciences pharmaceutiques ; Formes pharmaceutiques nouvelles », École de Pharmacie Genève – Lausanne (EPGL), 2006.

Guyot J.C., Mathis C., Traisnel M., Verain A. et Galénica « poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination (formes orales solides, I) » Éducation Lavoisier (France), 1984, p 371.

H

Hardman J.G., Limbird L.E., Goodman et Gilman, « Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments » 9^e édition. New-York : Mc Graw-Hill. 1998. p 1677.

Hassouna F., « Étude des mécanismes de photo-transformation de polymères hydrosolubles en milieu aqueux » En vue d'obtention du grade de doctorat en chimie –physique, université Blaise Pascal, 2006. p 54.

Hausler, Handbook of excipients, 6^e édition Royal Pharmaceutical Society of great Britain (London, UK). 2009, p 917 :687.

Higuchi.T., « Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions » ; Journal of Pharmaceutical Sciences; 50; 2006. P

Le HIR A., « Abrégé de la pharmacie galénique ». 7^{ème} édition ; Masson : Paris (France) 1992.

Le HIR A. « Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments », 7^{ème} édition ; Masson : Paris (France) .1997. p 381.

I

Imelik B., J-C. Vedrine, « Les techniques physiques d'études des catalyseurs » édition Technip, 1988.

Iwata M., Ueda H., « Dissolution properties of glibenclamide in combinations with polyvinylpyrrolidones » Drug Dev. Ind. Pharm., 1996; 22: 1161–1165.

J

Jantzen G-W., Robinson J-R., « Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Drugs and Pharmaceutical Sciences » Modern Pharmaceutics, Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker, New York, 501-528. 2002 .

K

Kiil S., Dam-Johansen K., « Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements » J. Control. Release 90, 1-21. 2003.

L

Lacoste A., « les formes galéniques », université du Pierre et Marie Curie. UE2.1S1, 2010.

Lu W.G., « Development of nifedipine (NE) pellets with a high bioavailability ». Chin. Pharm. J., 1995, 30: 24–26.

M

Mollan M. J., Celik M., « The effects of humidity and storage time on the behavior of maltodextrins for direct compression » . Int. J. Pharm., 1995, 114, 23-32.

N

Nutan M., Soliman M. et E. Taha, « Optimization and characterization of controlled release multi-particulate beads coated with starch acetate », *International Journal of Controlled Release* 294, 2005, p 89: 101

Narasimhan B., « Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery », *Advanced Drug Delivery Reviews* 48, 2001, p 195: 210

P

Pharmacopée Européenne 5^e édition , 2005 .

Pharmacopée Européenne 6^e édition , 2010.

R

RI « formes galéniques spéciales » CAPP-INFO n°36;2005.

Rogers T.L., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6^e édition, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (London, UK). 2009, 919: p 326-327.

Rouessac F., A. Gruche D., « Analyse chimique. Méthodes et technique instrumentales modernes » 2^e Édition : Dunod. 2004.

Raymond C. R., Rowe R.C., Sheskey P. J., Weller P.J. et al ., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4^e édition :Pharmaceutical Press (London, UK) and American Pharmaceutical Association (Washington, USA), 2003, p 776.

S

She Y., Smith R.D. , « Electrophoresis High performance liquid chromatography » . 2002. p 3106.

Stubberud L., « Water–solid interactions. Part 3. Effect of glass transition temperature, Tg and processing on tensile strength of compacts of lactose and lactose/polyvinyl pyrrolidone » *Pharm. Dev. Technol.*, 1996; 1(2): 195–204.

T

Toubane A., Mohamed seghir S., « Modélisation mathématique de la diffusion à travers un comprimé LP », ». En vue de l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état, université des sciences et de la technologie Houari Boumediene, 2007.

Teissier T., Madet N., Compte rendu de TP de spectrophométrie UV-Visible, université de Créteil ;Paris XII. Licence IUP SIAL, 2004.

Tourkya B., « Mise au point de la spectroscopie de fluorescence pour la taxonomie des Pseudomonads. Application à la caractérisation d'isolats d'ateliers carnés ». Thèse de doctorat en sciences des aliments, université Blaise Pascal, 2009.

U

United State Pharmacopia.USP 30-NF 25 . 2007.

United State Pharmacopia.USP 32-NF 25 . 2009.

V

Vidal 2009.

Vidal 2011.

W

Wise D.L., Handbook of Pharmaceutical controlled Release Technology, edition CRC Press, 2000.

Y

Yang S., Fu Y., Jeong S., Kimura S., Park K., « Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies ». Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 21(6), 2004 .

Yang Qiao Wen « Systèmes polymériques à base de dispersion aqueuse administrés par voie orale pour la libération contrôlée du principe actif ». Thèse de doctorat , université de lille 2. 2009 , p223.

Z

Zimmer J.F., Burrington D.B., « Comparison of four protocols for the treatment of canine giardiasis ». J. Am. An. Hosp. Assoc. 1986, 22, 3/4, 168-172.

Documentation interne, Saldal:

Bulletin d'analyse produit fini *Metrogyl 250 mg*, Biotic, 2011.

MAMP 68 (Méthodes d'Analyses des Matières Premières), version : D .Copie contrôlée, SMQ. Usine AL Harrache, Saldal Biotic 2011.

Protocoles opérations industrielles et analyses pour Métrogyl 250 mg.

Naili, publication trimestrielle éditée par le groupe Saldal 4^{ème} trimestre 2010/n°9 issn

2170-080x

Annexe I : Protocoles opératoire

1. Protocole opératoire du test de dissolution du METROGYL [USP NF 32]

a- appareils :

- Dissolutest : IDS1000.
- UV-visible : LAMBDA.
- Balance de précision : SARTORIUS

b- Condition opératoire

- Milieu : 900ml Acide hydrochlorique HCL à 0,1ml, à pH=1,2
- Temps de dissolution : 60 min.
- Limite d'acceptation : $\geq 85\%$.
- Température : $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

c-Préparation de la solution standard :

- Faire dissoudre 25mg du standard de référence Métronidazole dans 100ml de Acide hydrochlorique.

d-Description de la méthode de test de dissolution par UV

- Blanc : Milieu
- longueur d'onde : 278nm.

e- mode opératoire :

- Peser les six comprimés individuellement, mettre un comprimé par bac et lancer la dissolution.
- Après 15 min en milieu acide, faire un prélèvement de chaque bac, une quantité puis filtre de $0,22\mu\text{m}$ lire les absorbances correspondantes à 278 nm.

Formule de calcul du taux de dissolution :

$$\text{Titre(\%)} = \frac{\left(\frac{A}{A_0} \times \frac{V}{V_0} \right)}{\left(\frac{A}{A_0} \times \frac{V}{V_0} \right)} \times \frac{C}{C_0} \times 100$$

$DO_{(std)}$: densité optique du principe actif.

$DO_{(ech)}$: densité optique d'échantillon.

C_{std} : Concentration du standard en % , **Puiss** : Puissance du standard en , **PM** : poids moyen du comprimé, $PM_{(TH)}$: poids moyen théorique=338mg

2. Protocole opératoire du dosage de METROGYL par HPLC [USP32]

a- appareil :

- Appareil de HPLC : alliance.

b-Préparation de la solution standard :

Peser 25mg du principe actif (Métronidazole) dans une fiole jaugée à 50 ml

c-Préparation de la solution de l'échantillon

Peser 338mg de l'échantillon dans une fiole de 25ml, dissoudre dans le méthanol, laissez sous agitation pendant 30min et compléter avec le même solvant.

-diluer 5ml de la solution préparée dans un volume de 100ml de la phase mobile.

-Filtrer la solution.

Préparation de la phase mobile :

La phase mobile est composée de :

Eau /méthanol : 80/20(v/v). Filtrer sur filtre 0,45 μ m

d-Condition opératoires :

-Température : ambiante

-longueur d'onde : 254nm

-débit : 1ml/min

-quantité injectée : 20 μ L

-Colonne (gel de silice): L7 (15cm \times 4,-mm)

Formule de calcul pour le dosage de Métronidazole

$$\text{Titre(\%)} = \frac{r_u}{r_s} \times \frac{C}{D}$$

C : concentration de standard en mg/ml.

D : concentration de l'échantillon en mg/ml

r_u : Aire de pic de l'échantillon

r_s : Aire de pic de standard.

3 .Protocole opératoire de l'identification par spectroscope infra –rouge :

a-appareils :

-Presse hydraulique : SPECAC

-Spectrophotomètre : NICOLET 380FT-IF

L'identification permet de garantir l'authenticité et la pureté du produit

b-Préparation de la pastille

On mélange environ 300mg de KBr avec 1 à 2 mg de poudre puis, on prépare la pastille en utilisant une presse hydraulique cette pastille est analysée par spectrophotomètre à transformée de fourrier de marque.

Annexe II : Données expérimentales des essais de dissolutions

1. Données expérimentales de la dissolution Pour $H_{\text{Résiduelle}} = 3,24\%$ de $GM = 2,5\%$

Temps=15min						
	A(std)	A'(ech)	p(std)	P'	pm	%dissolution
1	0,5395	0,2332	0,02	0,347	0,338	42,59
2	0,5395	0,3613	0,02	0,348	0,338	65,99
3	0,5395	0,3181	0,02	0,345	0,338	58,10
4	0,5395	0,2864	0,02	0,346	0,338	52,31
5	0,5395	0,3022	0,02	0,344	0,338	55,19
6	0,5395	0,5163	0,02	0,349	0,338	74,47
						moy =54,83
Temps=25min						
	A(std)	A'	p	P'	pm	%dissolution
1	0,5395	0,3164	0,02	0,347	0,338	57,72
2	0,5395	0,4357	0,02	0,348	0,338	79,58
3	0,5395	0,4310	0,02	0,345	0,338	78,72
4	0,5395	0,4403	0,02	0,346	0,338	80,42
5	0,5395	0,4365	0,02	0,344	0,338	79,73
6	0,5395	0,5595	0,02	0,349	0,338	87,07
						moy =75,23
Temps=35min						
	A(std)	A'	p	P'	pm	%dissolution
1	0,5395	0,4609	0,02	0,347	0,338	84,02
2	0,5395	0,5758	0,02	0,348	0,338	104,11
3	0,5395	0,5717	0,02	0,345	0,338	104,11
4	0,5395	0,4957	0,02	0,346	0,338	89,5
5	0,5395	0,5542	0,02	0,344	0,338	100,4
6	0,5395	0,5675	0,02	0,349	0,338	99,33
						moy =96,42

Annexe II

Temps=45min						
	A(std)	A'	p	P'	pm	%dissolution
1	0,5395	0,5013	0,02	0,347	0,338	91,3
2	0,5395	0,5708	0,02	0,348	0,338	104,11
3	0,5395	0,5572	0,02	0,345	0,338	100,46
4	0,5395	0,5415	0,02	0,346	0,338	98,63
5	0,5395	0,5694	0,02	0,344	0,338	102,28
6	0,5395	0,6424	0,02	0,349	0,338	100,4
						moy =99,35
Temps=60min						
	A(std)	A'	p	P'	pm	%dissolution
1	0,5395	0523	0,02	0,347	0,338	102,28
2	0,5395	0,5822	0,02	0,348	0,338	105,94
3	0,5395	0,5603	0,02	0,345	0,338	102,34
4	0,5395	0,5593	0,02	0,346	0,338	102,106
5	0,5395	0,5804	0,02	0,344	0,338	10 3,94
6	0,5395	0,	0,02	0,349	0,338	105,5
						moy =103,72

2. Données expérimentales de la dissolution de la 1^{er} et 2^{eme} formulation

	H _{residuelle}	Comprimés	1	2	3	4	5	6
1 ^{er} formulation	3,84%	Pesée (mg)	0,339	0,340	0,3388	0,337	0,339	0,341
		Absorbance	0,5085	0,5488	0,5738	0,5640	0,5585	0,419
		% dissout	91,33	100,24	104,11	102,28	100,46	89,50
							moy =	99,32%
2 ^{eme} formulation	2,82%	Pesée (mg)	0,3398	0,339	0,3384	0,3397	0,340	0,3386
		Absorbance	0,5079	0,4746	0,5375	0,5188	0,5344	0,5127
		% d dissout	96,73	90,43	102,55	90,98	101,88	97,68
							moy =	98,04%
	3,24%	Pesée (mg)	0,340	0,339	0,3389	0,341	0,3405	0,3387
		Absorbance	0,5722	0,5396	0,5409	0,5420	0,5564	0,5587
		% d dissout	109,13	102,83	103,02	103,4	106,06	100,8
							moy =	104,89%

Annexe III: Modèles empirique et semi-empiriques

1 : Modèles empiriques et semi empiriques.

La modélisation mathématique de la libération de PA est d'une grande importance en sciences pharmaceutique parce que les mécanismes de transport peuvent être étudiés à travers des modèles mathématiques et eux-mêmes peuvent être utilisés pour prédire les effets de la composition et de la géométrie du système sur les profils de libération du PA.

1.1. Modèle d'Higuchi

L'équation de base du modèle d'Higuchi est :

$$\frac{m}{\infty} = \frac{D(2C_0 - C_s)C_s t}{\sqrt{\pi}} \quad \text{Pour } c_0 > C_s \quad \text{III.1}$$

Plus clairement, l'équation (III.1) peut être exprimé comme suit :

$$\frac{m}{\infty} = k_1 \sqrt{t} \quad \text{III.2}$$

$\frac{m}{\infty}$: est la masse de principe actif libéré k_1 : est a constante de vitesse.

1.2. Modèle du Loi puissance :

$$\frac{m}{\infty} = k_2 t^{-n} \quad \text{III.3}$$

$\frac{m}{\infty}$: Fraction du médicament dégagé à un temps t

K_2 : constante incorporant les propriétés macromoléculaires du système polymérique et du médicament.

n : Constante cinétique employée pour caractériser le mécanisme du diffusion. Selon le tableau suivant :

Tableau 1.2.1 : Indicateur de la loi puissance et mécanisme de la libération contrôlée de PA dans les systèmes polymériques de géométrie différentes [Guellour ,2007] :

Film fin	Exposant n		Mécanisme de diffusion
	Cylindre	Sphère	
0,5	0,45	0,43	Diffusion Fickienne
0,5<n<1	0,44<n<0,89	0,45<n<0,85	Diffusion anormale
1	0,89	0,85	Transport Cas II

1. 3. Equation d'ordre zéro

Cette équation suppose que la cinétique de libération du principe actif est d'ordre zéro :

$$\frac{m}{m_{\infty}} = k_3 \quad \text{III.3}$$

$\frac{m}{m_{\infty}}$: est la masse de principe actif libéré k_3 : est la constante de vitesse.

1.4. Equation d'ordre un ou équation de Wagner

Cette équation suppose que la cinétique de libération du principe actif est d'ordre un :

$$\frac{m}{m_{\infty}} = 1 - \quad \text{III.4}$$

$\frac{m}{m_{\infty}}$: est la masse de principe actif libéré k_3 : est la constante de vitesse.

[T. Higuchi; 2006, Nutan et al ,2005 ; Narasimhan, 2001 ; Gohel et al ,2007].

2 : courbes correspondantes aux modèles semi-empiriques

Tableau1 : les valeurs obtenues après calcul pour *Flagyl 250 mg*.

Higuchi modifié							
	mt /mf	0	74,47	87,07	99,33	100,4	105,5
	temps	0	15	25	35	45	60
	Ln (mt/mf)	0	-0,2947	-0,1384	-0,00672		/
	Ln(t)	0	2,708	3,2188	3,5553	3,8066	4,094
d'ordre zéro							
	mt /mf	0	74,47	87,07	99,33	100,4	105,5
	temps	0	15	25	35	45	60
Wagner							
	Ln (1-mt/mf)	0	-1,3653	-2,0456	-5,0056	/	/
	temps	0	15	25	35	45	60

Tableau.2 : les valeurs obtenu après calcul pour »Metrogyl 250mg.

Higuchi modifié							
	mt /mf	0	54,83	75,23	96,42	99,35	10 3,72
	temps	0	15	25	35	45	60
	Ln (mt/mf)	0	-0,6009	-0,28462	-0,0364	-0,00652	/
	Ln(t)	0	2,708	3,2188	3,5553	3,8066	4,094
d'ordre zéro							
	mt /mf	0	54,83	75,23	96,42	99,35	103,72
	temps	0	15	25	35	45	60
Wagner							
	Ln(1-mt/mf)	0	-0,7947	-1,3955	-3,329	-5,0359	/
	temps	0	15	25	35	45	60



Figure1 : volumétre de tassage



Figure2 : Mélangeur-Graduateur PM



Figure3 : dessiccateur à infra-rouge



Figure 4 : Mélangeur Fritt



Figure5 : L'étuvage



Figure5: comprimeuse alternative de marque FROGERAIS



Figure6: Friabilimètre type JEL.



Figure 7 : duromètre de marque PHARMA TEST.



Figure 8: Balance de précision



Figure.9 : Appareil de désagrégation de marque ERWEKA.ZT3



Figure.10 : Dissolutest de marque IDS1000.

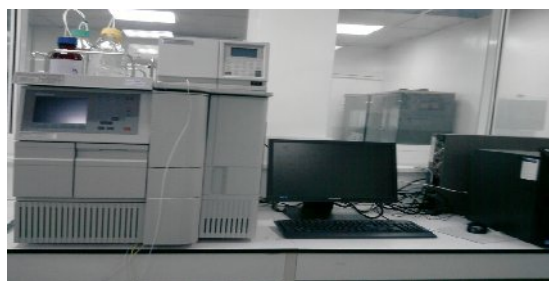


Figure 11 : Chaine de HPLC de marque ALLIANCE.



Figure 12 : Spectrophotomètre à transformée de fourrier de marque NICOLET 380FT-IF.

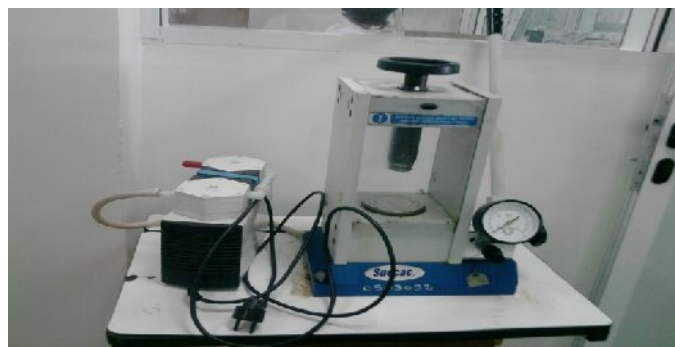


Figure 13 : Presse hydraulique de marque SPECAC



Figure 14 : Spectrophotomètre UV-Visible de marque LAMBDA



Figure 15 : turbine a l'échelle de l'laboratoire .

Annexe VI : Bulletin d'analyse

N° de lot : 001

Tests	Normes	T ₀	T ₃
Aspect	Comprimés plats, sécables et légèrement jaunâtre	Conforme	Conforme
Friabilité(%)	≤1	0,38	0,13
Dureté (kpf)	3-6	3,13	8,75
Délitement (min)	≤ 15	26	1h20
PM(mg)	237,1-262,2	334,5	327,4
PU(mg)	$\left. \begin{array}{c} 5\% \\ 10\% \end{array} \right\}$	Conforme	Conforme
Test de dissolution (%)	≥85% en 60min	90,71	33,06
Innocuité	Aucune mortalité	Conforme	NR*
Pureté microbienne	Voire CA	Conforme	NR*

NR* : Test Non réalisé à cette période

Période	Date
T0	29/12/2010
T3	29/03/2011

-Condition d'étuvage :(30±2) C°

HR (75±5)%

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université A.MIRA- BEJAIA
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



**Projet de fin de cycle
Master II**

Spécialité : Science et technologie du médicament

Thème

Amélioration des propriétés pharmacotechniques, biopharmaceutiques et mise au point d'un enrobage de Metrogyl 250 mg.

Résumé

Certains principes actifs sous leurs formes classiques présentent un mauvais résultat ce qui fait penser les galénistes à réévaluer la forme. A cet effet *Métrogyl 250 mg*, un antibiotique très efficace contre les bactéries anaérobies, qui est un générique fabriqué par Sidal Biotic sous forme d'un comprimé nu.

On s'est appliqué dans ce travail à résoudre le problème de stabilité de la forme et surtout améliorer la dissolution du *Métronidazole*, principe actif du *Métrogyl*. Dans cette optique, une démarche scientifique fut adoptée la granulation humide avec une solution liante de PVP K30, en opérant certains changements quantitatifs par rapport au protocole industriel, à l'issue de cette reformulation, nous avons amélioré les propriétés pharmacotechniques et biopharmaceutiques des comprimés, ce qui permet aussi d'assurer leur stabilité pour un taux d'humidité résiduelle de 2.82%.

La formule conforme a été recouverte d'un enrobage gastrosoluble. L'étude de la bioéquivalence a montré une similitude avec le princeps *Flagyl 250 mg*. Des caractérisations physico-chimiques par DRX et par BET des comprimés pelliculés de *Métrogyl*, ont montré que le pelliculage ne présente pas de défauts ni de porosité.

Mots Clés : Antibiotique, Métronidazole, Granulation par voie humide, solution liante, PVP K30, polymère, pelliculage, HPMC, bioéquivalence.

Réalisés par :

M^{elle} ABIDI Saloua

M^{elle} Ait Mansour Saadia

Encadré par :

M^{me} : Belkacemi

M : Kesraoui

me