

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



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



## Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme de

### MASTER

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Science et Technologie du médicament

### *Thème*

**Influence du taux d'HPMC et de CMC sur le  
développement galénique d'un comprimé: Acébutolol à  
200mg (antihypertenseur)**

**Réalisé par :**

M<sup>lle</sup> AOUADENE Meriem

M<sup>lle</sup> CHELOUAH Chahinez

**Président:**

Mr S/FATMI

**Examinatrice:**

M<sup>me</sup>N/BELHADJ

**Promotrice:**

M<sup>me</sup> H/BELKACEMI

**Co-Promotrice:**

M<sup>me</sup>O/BENAZIZ

**Promotion : 2015/2016**

## *Remerciements*

Au terme de ce travail, on tient à exprimer toute notre reconnaissance à Madame H.BELKACEMI de nous avoir encadrée, d'avoir guidé nos pas tout au long de notre travail, sa clairvoyance et ses compétences nous ont été d'une aide inestimable.

Nous souhaitons également témoigner notre reconnaissance aux membres de jury pour l'honneur qu'ils nous font par leur participation à l'évaluation de notre travail.

Un grand remerciement à tous les membres de laboratoire de pharmacie galénique du centre de recherche et de développement (CRD) du groupe SAIDAL particulièrement à Madame O.BENAZIZ.

Un grand remerciement à tous les membres de laboratoire de génie pharmaceutique, et particulièrement à Madame AMRANI pour sa bonne humeur et sa disponibilité permanente.

Nos sincères remerciements s'adressent également à tous nos enseignants de l'université.

## *DEDICACE*

Je dédie humblement ce travail à :

À ma chère mère, affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

À mon cher père, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eus pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

À mes chers frères : Ryad et son épouse Sabiha, Rabie, Hichem et Hocine.

À mes chères sœurs : Sabrina et Chérifa.

À mes très chers neveux : Amine et Amina.

À mon fiancé : Mokrane et sa famille.

À tous les membres de ma famille et mes amis: veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

À tous ceux qui m'aiment.

Ainsi que à ma binôme Meriem et sa famille.

## *CHAHINEZ*



***DEDICACE***

Je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de  
gratitude à :

Mes très chers parents, pour leur patience, leur amour, leur  
soutient et leurs encouragements.

Mon frère Karim et mes deux sœurs Souhila & Sabrina.

Mon fiancé Samir et sa famille.

Mes amies et camarades.

Mes grands-parents, mes tantes (Razika, Samia...) et mes  
ongles.

Toute la famille AOUADENE.

Mes cousins et cousines (Yanis, Lyna, Katia, Manel, Adel,  
Maria...).

Sans oublier ma binôme et amie CHAHINEZ.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

***MERIEM***

# *Sommaire*

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale.....1-2

## **Chapitre I:Généralités sur les maladies cardiovasculaire**

**I.1. Le système cardiovasculaire.....3**

**I.2. Définition des maladies cardiovasculaires.....4**

**I.3. Les maladies cardiovasculaires et leurs pharmacologies.....4**

**I.4. les facteurs et risques cardiovasculaires.....5**

**I.5. les bêtabloquants .....5**

**I.5.1. Intérêt des bêtabloquants.....6**

**I.5.2. Cas de l'acébutolol.....6**

**I.5.2.1. Propriétéspharmacologiques et thérapeutique .....6**

**I.5.2.1. 1. Pharmacocinétique et métabolisme.....7**

**I.5.2.1.2. Toxicité de l'acébutolol.....8**

## **Chapitre 2 : Propriétés pharmacotechniques et biopharmaceutiques des comprimés**

**II.1. Généralités sur les comprimés.....9**

**II.1.1. Définition.....9**

**II.1.2.Composition.....10**

**II.1.2.1. Principe actif.....10**

**III.1.2.2. Excipient.....10**

**II.2. Avantages et inconvénients des comprimés.....11**

<b>II.3. Les différentes catégories d'un comprimé.....</b>	<b>12</b>
<b>II.3.1. Comprimés à libération conventionnelle.....</b>	<b>13</b>
<b>II.3.1.1. Les comprimés nus ou non enrobés.....</b>	<b>13</b>
<b>II.3.1.2. Les comprimés enrobés.....</b>	<b>14</b>
<b>II.3.2. Les comprimés à libération modifiée.....</b>	<b>14</b>
<b>II.3.2.1. Les comprimés à libération prolongée.....</b>	<b>14</b>
<b>II.3.2.2. Les comprimés à libération retardée.....</b>	<b>15</b>
<b>II.3.2.3. Les comprimés à libération accélérée.....</b>	<b>15</b>
<b>II.3.2.3.1. Les comprimés effervescents.....</b>	<b>15</b>
<b>II.3.2.3.2. Les comprimés solubles.....</b>	<b>15</b>
<b>II.3.2.3.3. Les comprimés dispersibles.....</b>	<b>15</b>
<b>II.3.2.3.4. Les comprimés orodispersibles.....</b>	<b>15</b>
<b>II.3.2.3.5. Les lyophilisats oraux.....</b>	<b>16</b>
<b>II.3.3. Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.....</b>	<b>16</b>
<b>II.4. Procédés de fabrication des comprimés.....</b>	<b>16</b>
<b>II.4.1. Les mélanges des matières premières.....</b>	<b>17</b>
<b>II.4.1.1. Mélange pour compression directe.....</b>	<b>17</b>
<b>II.4.1.2. Mélange pour granulation.....</b>	<b>17</b>
<b>II.4.2. La compression.....</b>	<b>19</b>
<b>II.4.2.1. Définition.....</b>	<b>19</b>
<b>II.4.2.2. Machine à comprimer alternatives.....</b>	<b>19</b>
<b>II.4.2.3. Machines à comprimer rotatives.....</b>	<b>20</b>
<b>II.5. Contrôles pharmacotechniques au cours de la fabrication des comprimés.....</b>	<b>21</b>
<b>II.5.1. Essai sur le grain.....</b>	<b>21</b>
<b>II.5.2. Essai sur les comprimés.....</b>	<b>22</b>
<b>II.5.2.1. Résistance à la rupture des comprimés.....</b>	<b>22</b>
<b>II.5.2.2. Friabilité.....</b>	<b>22</b>

<b>II.5.2.3. Essai de l'uniformité de masse.....</b>	<b>22</b>
<b>II.5.2.4. Temps de désagrégation ou de délitement.....</b>	<b>23</b>
<b>II.5.2.5. Uniformité de dose.....</b>	<b>23</b>
<b>II.6. Contrôle biopharmaceutique.....</b>	<b>23</b>
<b>II.6.1. Essai de dissolution.....</b>	<b>23</b>
<b>II.6.1.1. Principe.....</b>	<b>23</b>
<b>II.6.1.2. L'appareillage et conditions.....</b>	<b>23</b>
<b>II.7. Contrôle et caractérisations physicochimiques.....</b>	<b>25</b>
<b>II.7.1. Spectroscopie d'absorption dans le domaine l'UV-Visible.....</b>	<b>25</b>
<b>II.7.1.1. Définition.....</b>	<b>25</b>
<b>II.7.1.2. Principe.....</b>	<b>25</b>
<b>II.7.1.3. Appareillage.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.2. Spectroscopie d'absorption infrarouge.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.2.1. Définition.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.2.2. Principe.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.2.3. Appareillage.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.3. Diffraction des Rayons X.....</b>	<b>27</b>
<b>II.7.3.1. Définition.....</b>	<b>27</b>
<b>II.7.3.2. Principe.....</b>	<b>27</b>
<b>II.7.3.3. Appareillage.....</b>	<b>28</b>

### **Chapitre III : Matériels et méthodes**

<b>III.1. Méthodologie de travail.....</b>	<b>29</b>
<b>III.1.1. Formulation.....</b>	<b>29</b>
<b>III.1.1.1. Formulation à réaliser.....</b>	<b>29</b>
<b>III.1.1.2. Optimisation de la composition de la formulation.....</b>	<b>30</b>

<b>III.2. Caractéristiques physicochimiques des comprimés et des matières premières.....</b>	<b>34</b>
<b>III.2.1. Le principe actif.....</b>	<b>34</b>
<b>III.2.1.1. Chlorhydrate d'acébutolol.....</b>	<b>34</b>
<b>III .2.2. Les excipients utilisés dans les formulations.....</b>	<b>35</b>
<b>III.2.2.1. Stéarate de magnésium.....</b>	<b>35</b>
<b>III.2.2.2. HPMC.....</b>	<b>35</b>
<b>III.2.2.3. Le talc.....</b>	<b>36</b>
<b>III.2.2.4. Amidon de maïs.....</b>	<b>37</b>
<b>III.2.2.5. PEG.....</b>	<b>37</b>
<b>III.2.2.6. CMC.....</b>	<b>38</b>
<b>III.3. Appareillage.....</b>	<b>39</b>
<b>III.4. Préparation des milieux.....</b>	<b>39</b>
<b>III.4.1.Milieu physiologique acide pH=1,2.....</b>	<b>40</b>
<b>III.4.2. Milieu physiologique tampon phosphate pH=6,8.....</b>	<b>40</b>
<b>III.5. Identification et contrôle de la pureté des matières.....</b>	<b>40</b>
<b>III.5.1. I identification par spectroscopie infrarouge.....</b>	<b>40</b>
<b>III.5.1.1. Chlorhydrate d'acébutolol.....</b>	<b>40</b>
<b>III.5.2. Analyse quantitative et qualitative par spectroscopie UV-Visible.....</b>	<b>41</b>
<b>III.5.2.1Spectres UV-Visible et courbes d'étalonnage du Chlorhydrate d'acébutolol.....</b>	<b>41</b>
<b>III.5.3. Analyse par diffraction à rayon X.....</b>	<b>42</b>
<b>III.5.4. Analyse par diffraction DSC.....</b>	<b>43</b>
<b>III.5.5. Analyse par le MEB.....</b>	<b>43</b>
<b>III.6. Préparation des comprimés.....</b>	<b>44</b>
<b>III.6.1. Mélange des poudres.....</b>	<b>44</b>
<b>III.6.2. La granulation.....</b>	<b>44</b>
<b>III.6.3. Mode de fabrication.....</b>	<b>45</b>
<b>III.7. Tests réalisés sur les comprimés nus.....</b>	<b>46</b>



<b>III.7.1. Les contrôles pharmacotechniques.....</b>	<b>46</b>
<b>III.7.1.1. Uniformité de masse.....</b>	<b>46</b>
<b>III.7.1.2. Résistance à la rupture des comprimés.....</b>	<b>47</b>
<b>III.7.1.3. Test de friabilité.....</b>	<b>47</b>
<b>III.7.1.4. Taux de dessiccation.....</b>	<b>48</b>
<b>III.7.1.5. Uniformité de la dose.....</b>	<b>48</b>
<b>III.7.1.5.1. Dosage du Chlorhydrate d'acébutolol du comprimé par UV-Visible.....</b>	<b>48</b>
<b>III.7.1.6. Temps de désagrégation ou de délitement.....</b>	<b>49</b>
<b>III.7.2. Les contrôles biopharmaceutiques.....</b>	<b>49</b>
<b>III.7.2.1. Test de dissolution.....</b>	<b>49</b>
<b>III.8. Modélisation.....</b>	<b>50</b>
<b>III.8.1. Modélisation d'ordre zéro.....</b>	<b>50</b>
<b>III.8.2. Modèle du premier ordre.....</b>	<b>51</b>
<b>III.8.3. Modèle d'Higuchi.....</b>	<b>51</b>
<b>III.8.4. Modèle de Weibull ou de fonction RRSBW.....</b>	<b>52</b>
<b>III.8.5. Modèle de Korsmeyer-Peppas.....</b>	<b>52</b>

## **Chapitre IV : Résultats et discussions**

### **Partie IV.1: Caractérisation structurale**

<b>IV.1.1. caractérisation des matières premières et des comprimés.....</b>	<b>54</b>
<b>IV.1.1.1. Analyse par IR.....</b>	<b>54</b>
<b>IV.1.1.2. Analyse par DRX.....</b>	<b>60</b>
<b>IV.1.1.3. Analyse par DSC.....</b>	<b>63</b>
<b>IV.1.1.4. Analyse par MEB.....</b>	<b>64</b>

### **Partie IV.2 : Tests pharmacotechniques réalisés sur le mélange de granulés**

<b>IV.2.1. Aptitude à l'écoulement.....</b>	<b>66</b>
<b>IV.2.2. Mesure du taux d'humidité résiduelle ou de dessiccation.....</b>	<b>67</b>

### **Partie IV.3 : Tests réalisés sur les comprimés**

<b>IV.3.1. Contrôles pharmacotechniques.....</b>	<b>68</b>
<b>IV.3.1.1. Contrôles de dureté.....</b>	<b>68</b>
<b>IV.3.1.2. Contrôles du taux d'humidité.....</b>	<b>69</b>
<b>IV.3.1.3. Uniformité de masse.....</b>	<b>70</b>
<b>IV.3.1.4. Test de friabilité.....</b>	<b>71</b>
<b>IV.3.1.5. Test de délitement.....</b>	<b>73</b>
<b>IV.3.1.6. Essai d'uniformité de dose.....</b>	<b>74</b>
<b>IV.3.2. Contrôle biopharmaceutique.....</b>	<b>76</b>
<b>IV.3.2.1. Test de dissolution dans le milieu à pH=1,2.....</b>	<b>76</b>
<b>IV.3.2.2. Test de dissolution dans le milieu à pH=6,8.....</b>	<b>77</b>

### **Partie IV.4 : Modélisation des cinétiques**

<b>IV.4.1. Modélisation dans le milieu à pH=1,2.....</b>	<b>79</b>
<b>IV.4.1. Modélisation dans le milieu à pH=6,8.....</b>	<b>83</b>

<b>Conclusion générale.....</b>	<b>84-85</b>
---------------------------------	--------------

**Perspectives**

**Références bibliographiques**

**Annexes**

## Liste des figures

**Figure I.1 :** Le système cardiovasculaire.

**Figure I.2 :** Structure chimique du Chlorhydrate d'acébutolol.

**Figure I.3 :** Libération et absorption du PA des formes solides.

**Figure II.1 :** Méthodologie de fabrication des comprimés : différentes méthodes.

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

**Figure II.3 :** Schéma du principe de la compression sur machine à comprimer rotative.

**Figure III.1 :** Formule chimique développée de HPMC.

**Figure III.2 :** Formule chimique développée de P.E.G 6000.

**Figure III.3 :** Formule développée de la cellulose microcristalline.

**Figure III.4 :** Mortier et pilon.

**Figure III.5 :** Comprimés de F1.

**Figure III.6 :** Comprimés de F2.

**Figure III.7 :** Comprimés de F3.

**Figure III.8 :** Comprimés de F4.

**Figure IV.1 :** spectre IR de Chlorhydrate d'acébutolol.

**Figure IV.2 :** spectre IR d'HPMC.

**Figure IV.3 :** spectre IR de CMC.

**Figure IV.4 :** spectre IR d'amidon de maïs.

**Figure IV.5 :** spectre IR de PEG.

**Figure IV.6 :** spectre IR de St Mg.

**Figure IV.7 :** spectre IR de Talc.

**Figure IV.8** : spectre IR des quatre formulations (F1, F2, F3 et F4).

**Figure IV.9** : spectre DRX de Chlorhydrate d'acébutolol.

**Figure IV.10** : spectre DRX d'HPMC.

**Figure IV.11** : spectre DRX de St Mg.

**Figure IV.12** : spectre DRX d'amidon de maïs.

**Figure IV.13** : spectre DRX de Talc.

**Figure IV.14** : spectre DRX de PEG 6000.

**Figure IV.15** : spectre DSC de PA.

**Figure IV.16** : spectre DRX des quatre formulations et du PA.

**Figure IV.17** : Analyse par MEB des quatre formulations F1, F2, F3 et F4.

**Figure IV.18** : Histogramme de la moyenne de l'aptitude à l'écoulement des mélanges de poudres de formulations avec  $n=3$ .

**Figure IV.19** : Histogramme du taux résiduel des quatre formulations F1, F2, F3 et F4.

**Figure IV.20** : Dureté des comprimés ( $n=10$ ) des formulations (F1, F2, F3 et F4) (kPa).

**Figure IV.21** : Taux de dessiccation des comprimés ( $n=10$ ) des quatre formulations.

**Figure IV.22** : Uniformité de masse ( $n=20$ ) (mg).

**Figure IV.23** : Taux de friabilité ( $n=20$ ).

**Figure IV.24** : Temps maximal ou de délitement de chaque formulation ( $n=20$ ).

**Figure IV.25** : Histogramme des quatre formulations par comparaison avec la concentration relative à la dose théorique.

**Figure IV.26** : Profils des courbes de dissolution et de la cinétique de libération du Chlorhydrate d'acébutolol des formulations (F1, F2, F3 et F4) dans le milieu à  $\text{pH}=1,2$ .

**Figure IV.27** : profils des courbes de dissolution et de la cinétique de libération du Chlorhydrate d'acébutolol des formulations (F1, F2, F3 et F4) dans le milieu à  $\text{pH}=6,8$ .

**Figure IV.28** : Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F1 dans le milieu physiologique à  $\text{pH}=1,2$ .

**Figure IV.29:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F2 dans le milieu physiologique à pH=1,2.

**Figure IV.30:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F3 dans le milieu physiologique à pH=1,2.

**Figure IV.31:** modèle de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F4 dans le milieu physiologique à pH=1,2.

**Figure IV.32:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F1 dans le milieu physiologique à pH=6,8.

**Figure IV.33:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F2 dans le milieu physiologique à pH=6,8.

**Figure IV.34:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F3 dans le milieu physiologique à pH=6,8.

**Figure IV.35:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F4 dans le milieu physiologique à pH=6,8.

## Liste des tableaux

**Tableau I.1 :** Les facteurs de risque cardiovasculaire.

**Tableau II.1 :** Avantages et inconvénients des comprimés.

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

**Tableau III.1 :** Les constituants de la formulation et les normes de leurs utilisateurs.

**Tableau III.2 :** Composition pour un comprimé de la formulation (F1) Cp= 400mg.

**Tableau III.3:** Composition pour les comprimés de la formulation(F1) pour une masse de 200g de matière première.

**Tableau III.4:** Composition pour un comprimé de la formulation (F2) Cp= 400mg.

**Tableau III.5:** Composition pour les comprimés de la formulation (F2) pour une masse de 100g de matière première.

**Tableau III.6:**Composition pour un comprimé de la formulation (F3) Cp=400mg.

**Tableau III.7:** Composition pour les comprimés de la formulation (F3) pour une masse de 100g de matières premières.

**Tableau III.8 :** Composition pour un comprimé de la formulation (F4) Cp=400mg.

**Tableau III.9:** Composition pour les comprimés de la formulation (F4) pour une masse de 100g de matières premières.

**Tableau III.10 :**Caractéristiques physicochimiques de chlorhydrate d'acébutolol.

**Tableau III.11 :**Caractéristiques physiques de stéarate de magnésium.

**Tableau IV.1 :** Aptitude à l'écoulement des mélanges de poudres

**Tableau IV.2 :** Taux d'humidité résiduel des mélanges de granulés pour F1, F2, F3 et F4.

**Tableau IV.3 :** La dureté moyenne des comprimés (n=10) des formulations (F1, F2, F3 et F4)

**Tableau IV.4 :** Taux d'humidité des comprimés (n=10).

**Tableau IV.5 :** Etude de l'uniformité de masse des comprimés de F1, F2, F3 et F4 (les masses individuelles des 20 Cp(s) sont présentés en annexe).

**Tableau IV.6 :** Etude de la friabilité des comprimés de F1, F2, F3 et F4.

**Tableau IV.7 :** Temps de délitement en fonction des masses de 6 comprimés des formulations F1, F2, F3 et F4.

**Tableau IV.8 :** Tableau récapitulatif des teneurs en Chlorhydrate d'acébutolol des Cp(s) de formulations F1, F2, F3 et F4.

**Tableau IV.9 :** Temps pour les taux de libération à pH=1.2, pour une forme gastro-résistante conformément à la Phar.Eur.

**Tableau IV.10 :** Temps et taux de libération de PA dans le milieu à pH=6.8, par comparaison avec la norme de la Phar.Eur.

**Tableau IV.12 :** Modèles et paramètres cinétiques dans le milieu à pH=6,8.

**Tableau IV.11 :** Modèles et paramètres cinétiques dans le milieu à pH=1,2 de F1, F2, F3 et F4.

# Liste des abréviations

**Abs** : Absorbance

**Acé** : Acébutolol

**ASI** : Activité sympathicomimétique intrinsèque

**AV** : Amont ventriculaire

**CMC** : Cellulose microcristalline

**Cp** : comprimé

**DRX** : Diffraction des rayons X

**DSC** : Calorimétrie différentielle à balayage

**F1** : Première formulation

**F2** : Deuxième formulation

**F3** : Troisième formulation

**F4** : Quatrième formulation

**HPMC** : Hydroxypropylméthéthylcellulose

**HTA** : Hypertension artérielle

**IC** : Insuffisance Cardiaque

**IR** : Infrarouge

**LCR** : Liquide céphalo-rachidien

**LP** : Libération prolongée

**MCV** : Maladies cardiovasculaire

**MEB** : Microscopie électronique à balayage

**N°** : Numéro

**PA** : Principe actif

**PEG** : Polyéthylène glycols

**P.E** : Pharmacopée européenne



**SCV** :Système cardiovasculaire

**St Mg** :Stéarate de magnésium

**UV** : Ultra-violet

**Lettre latines:**

**C (mg/l)** : concentration

**Q<sub>t</sub>** : Représente la quantité de principe actif libéré au temps t

**Q<sub>0</sub>** : est la quantité initiale ou à saturation de PA dans la solution

**K** : est la constante de vitesse de la libération

**M<sub>t</sub>/M<sub>∞</sub>** : fraction de PA au temps t

**M<sub>t</sub>** : quantité cumulée de principe actif libérée au temps t. (% massiques)

**M<sub>∞</sub>** : quantité cumulée de principe actif libérée à t tend vers l'infini. (% massique)

**n** : représente l'exposant de libération

**t<sub>0</sub>** : temps initial

**t<sub>D</sub>** : temps correspondant à un pourcentage de 63.2 % de PA dissout

**X** : Masse

**Lettres grecques :**

**β**: facteur de forme

**λ<sub>max</sub>** : longueur d'onde maximal

# Introduction générale

Le marché du médicament ne cesse de connaître un essor grandissant et les industriels multiplient les gammes afin d'une part d'augmenter leur bénéfice et d'autre part, de répondre à la demande des patients [1].

Parmi toute la panoplie de médicaments connus et ayant prouvé leur efficacité thérapeutique, figurent les antihypertenseurs [1].

L'hypertension artérielle, est l'une des maladies qui affecte le cœur et les vaisseaux sanguins.

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

Comme toute autre substance active, l'acébutolol présente des effets secondaires.

Le développement d'une formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif, et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action du médicament sur l'organisme. Cela permet également de pallier au problème des principes actifs à faible temps de demi-vie. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un « Drug Carrier », encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera progressivement libéré [2].

Les polymères ont été employés pendant plusieurs d'années comme excipients dans les formes conventionnelles à libération immédiate par la voie orale, jouant un rôle dans le processus de fabrication ou pour protéger le PA contre la dégradation pendant le stockage [2].

Aujourd'hui, ils jouent un rôle de plus en plus important dans la fabrication de divers systèmes de libération prolongée et optimisation des médicaments [1].

L'HPMC est connu comme excipient prolongateur de libération des PA, il a réalisé beaucoup de succès dans ce domaine [1].

L'objectif de ce travail s'inscrit dans le cadre du développement galénique d'un médicament à libération prolongée en utilisant de l'HPMC.

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

- Une partie bibliographique divisée en deux chapitres :
  1. Le 1<sup>er</sup> chapitre, qui contient des généralités sur les maladies cardiovasculaires.
  2. Le 2<sup>ème</sup> chapitre, comporte les propriétés pharmacotechniques et biopharmaceutiques des comprimés.
- Une partie expérimentale, consistant en premier lieu à présenter les méthodes appliquées ainsi que le matériel utilisé, et en 2<sup>ème</sup> lieu à montrer les résultats établis à l'issue de ce travail.

Enfin, une conclusion générale et des perspectives achèveront l'étude.

**Introduction**

Nous allons présenter dans ce présent chapitre, le système cardiovasculaire et les problèmes complexes qu'engendrent les anomalies du système cardiovasculaire. Ces anomalies occasionnent des complications cardiovasculaires. C'est pour cette raison qu'il est primordial de concevoir des médicaments plus efficaces avec moins d'effets secondaires.

Les maladies cardiovasculaires sont des pathologies qui nécessitent des traitements de longues durées. L'une des propriétés de ces maladies, c'est qu'elles sont chroniques et doivent être traitées de manière rigoureuse. Le domaine pharmacologique donne plus d'importance aux traitements de cette classe pathologique.

**I.1. Le système cardiovasculaire**

Le système cardiovasculaire (SCV) est constitué du cœur et du système vasculaire, comme l'illustre la figure I.1. La fonction principale du système cardiovasculaire est d'assurer un flux de sang adéquat continu et sous pression suffisante aux organes et aux tissus cellulaires du corps afin de satisfaire aux besoins énergétiques [5].

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

- l'évacuation du CO<sub>2</sub> et d'autres déchets métaboliques ;
- la transmission d'information en véhiculant les hormones ;
- la régulation de la température corporelle ;
- la défense de l'organisme en assurant le transport des anticorps et des cellules immunitaires comme les lymphocytes [4].

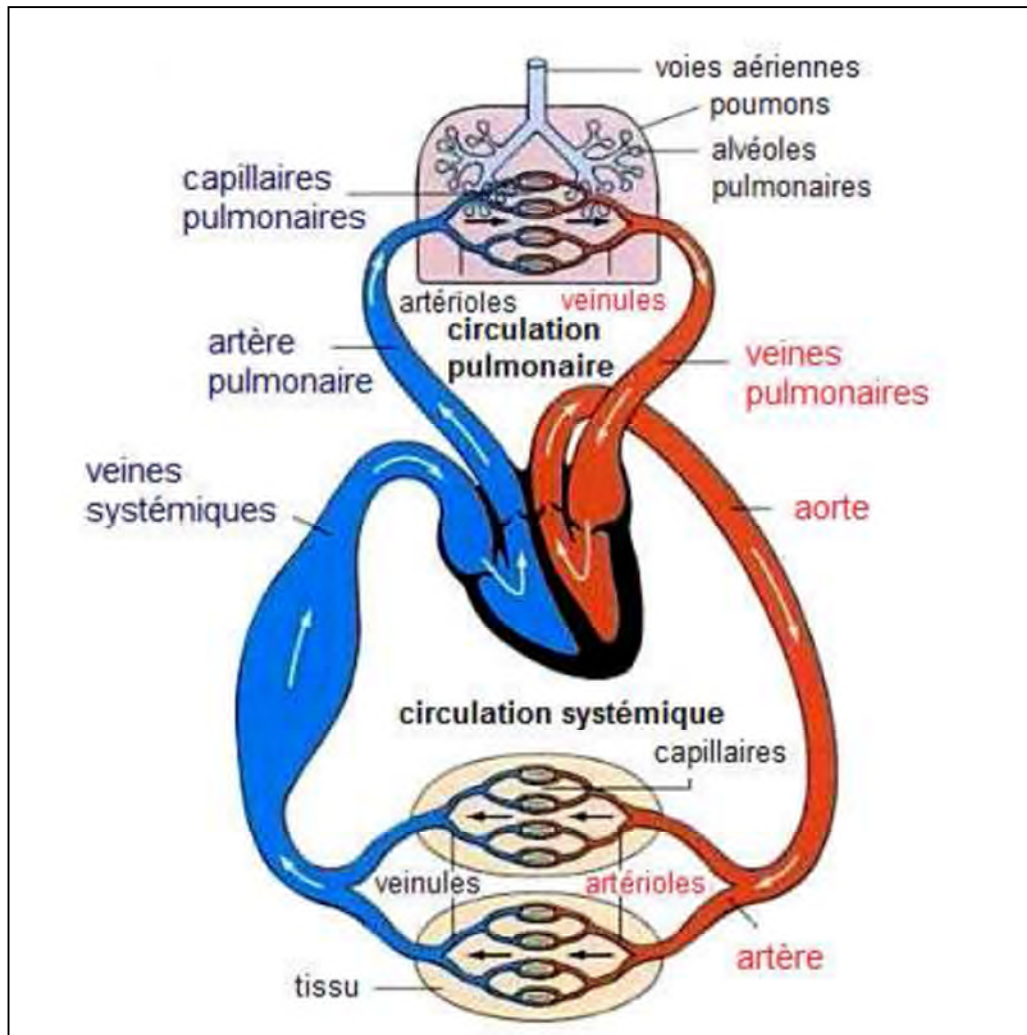


Figure I.1 : le système cardiovasculaire [4].

## I.2. Définition des maladies cardiovasculaires

Selon la Haute Autorité de Santé, dans la littérature médicale, les maladies cardiovasculaires sont les différentes atteintes du système circulatoire (cœur et vaisseaux) qui ont fréquemment en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose infra-clinique et responsable de la mort prématurée [3,5].

## I.3. Les maladies cardiovasculaires et leurs pharmacologies

Il existe d'une part les maladies cardiaques qui concernent uniquement le cœur (muscle et valves) et d'autre part des maladies vasculaires qui touchent les vaisseaux (surtout les artères et tout particulièrement les artères coronaires qui irriguent le muscle cardiaque, et dont l'atteinte touche bien évidemment le cœur).

Parmi ces maladies et leurs traitements :

- Hypertension artérielle : traitée par les hypertenseurs (HTA) ;
- Insuffisance coronaire : traitée par les anti-angineux ;
- Insuffisance cardiaque : traitée par les Bêtabloquants et vasodilatateurs ;
- Troubles du rythme : traitée par les anti-arithmétiques ;
- Pathologie artérielle : traitée par les vasodilatateurs anti-thrombotiques [6,7].

## I.4. les facteurs de risques cardiovasculaires

On définit un facteur de risque cardiovasculaire comme un état clinique ou biologique dont la présence augmente la survenue d'un événement cardiovasculaire.

**Tableau I.1.** Les facteurs de risque cardiovasculaire [8,9].

<b>Les facteurs de risque CV</b>	
<b>a- Les facteurs de risques CV modifiables</b>	<b>b- Les facteurs de risque non modifiables</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Le tabac</li> <li>➤ L'hypertension artérielle</li> <li>➤ Dyslipidémie</li> <li>➤ Le diabète</li> <li>➤ L'obésité/surpoids</li> <li>➤ Facteurs nutritionnels</li> <li>➤ Sédentarité</li> <li>➤ Le stress</li> <li>➤ Contraception hormonale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ L'âge et le sexe</li> <li>➤ Les antécédents familiaux</li> </ul>

## I.5. Les bêtabloquants

Les bêtabloquants constituent une des premières classes validées dans le traitement de l'HTA depuis 1964. Leur efficacité a été montrée dans de nombreux essais thérapeutiques [10].

Ils s'opposent à la stimulation du système sympathique en bloquant les récepteurs beta-adrénergiques [3] et au niveau cardiaque, le blocage des récepteurs  $\beta_1$  entraîne une baisse de la fréquence cardiaque, donc de la pression artérielle

Au niveau rénal, le blocage des récepteurs  $\beta_1$  de l'appareil juxta-glomérulaire entraîne une diminution de la sécrétion de rénine ; il s'ensuit une baisse de la pression du taux d'angiotensine II et d'aldostérone, ce qui amène une baisse de la pression artérielle.

Toutefois les bêtabloquants ont beaucoup plus une action cardiaque que rénale. Ils sont notamment classés en fonction de leur cardio-sélectivité [4].

### **I.5.1. Intérêt des bêtabloquants**

Ils ont montré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez l'hypertendu :

- Leur efficacité est reconnue sur le long terme ;
- Ils diminuent l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Très utilisés chez l'hypertendu jeune qui présente une tachycardie pour la diminution de la fréquence cardiaque chez lequel le mode d'action est adapté [4].

### **I.5.2. Cas de l'acébutolol**

#### **I.5.2.1. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques**

L'utilisation d'agents bêtabloquants augmente en raison de leurs effets bénéfiques significatifs dans le traitement de l'hypertension, l'angine, et les arythmies cardiaques.

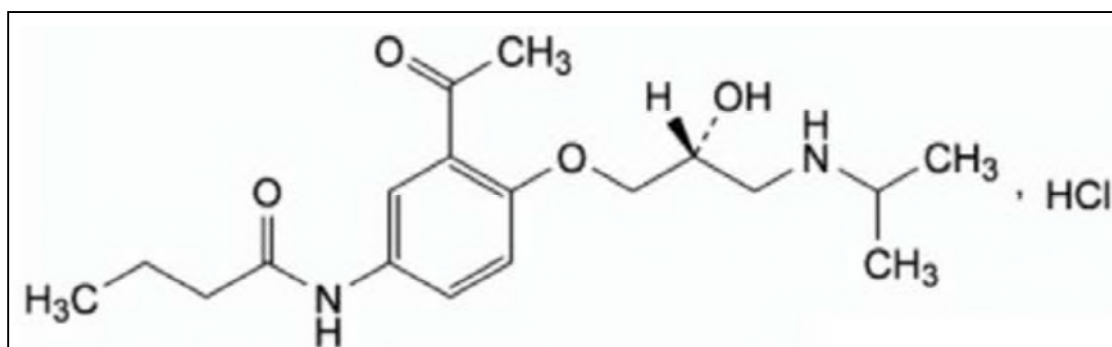
L'acébutolol est un bêtabloquant de type  $\beta_1$ , dont l'efficacité relative comparée à celle du propranolol. L'acébutolol exerce une activité bêta-adrénérgetique cardiosélective, un effet sympathomimétique intrinsèque modéré (ASI), ainsi que les effets anti arythmique et stabilisateur de membrane du myocarde.

Les effets thérapeutiques :

- baisse de la contractilité et de la fréquence des battements myocardiques et, de ce fait, diminution de la consommation d'oxygène.
- diminution de la tension artérielle systolique au repos et à l'effort. Le mécanisme d'action précis est inconnu, la libération de rénine n'est presque pas influencée.

Effet anti-arythmique reposant sur le bloc  $\beta$ . L'acébutolol ralentit la conduction AV

et augmente la période réfractaire AV. l'effet exercé par de petites doses d'acébutolol (jusqu'à 400 mg/jour) sur les récepteurs  $\beta_2$ -adrénérgetiques des bronches et de la musculature lisse est faible [11,12].



**Figure I.2 :** structure chimique du chlorhydrate d'acébutolol [11].

#### I.5.2.1.1. Pharmacocinétique et métabolisme de l'acébutolol

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

La biodisponibilité absolue est égale à environ 35-50%. Après administration orale de 400 mg d'acébutolol, le taux plasmatiques maximaux atteignent après 2-4 heures 650-1080 µg/ml.

Chez les patients âgés, ces taux sont augmentés (1350-1900 µg/ml après administration orale de 400 mg) en raison d'une diminution de l'effet de premier passage. La distribution tissulaire d'acébutolol est rapide (cœur, foie, reins, poumons) ; la diffusion dans le LCR est faible.

La liaison aux protéines plasmiqes est de 11-19%, le volume de distribution de 1,6-3 L/kg. La demi-vie plasmique de l'acébutolol est de 3-9 heures, celle du diacétolol de 9-14 heures ; lors d'un traitement continu (400 mg et 2 prises par jour pendant plusieurs semaines), elle est de 13 heures environ. La demi-vie de l'effet pharmacologique est dose-dépendante se situe 2-3 fois au-dessus de la demi-vie plasmique. 50-60% d'acébutolol et de diacétolol sont excrétés dans les selles, 10-50% par voie rénale [11,12].



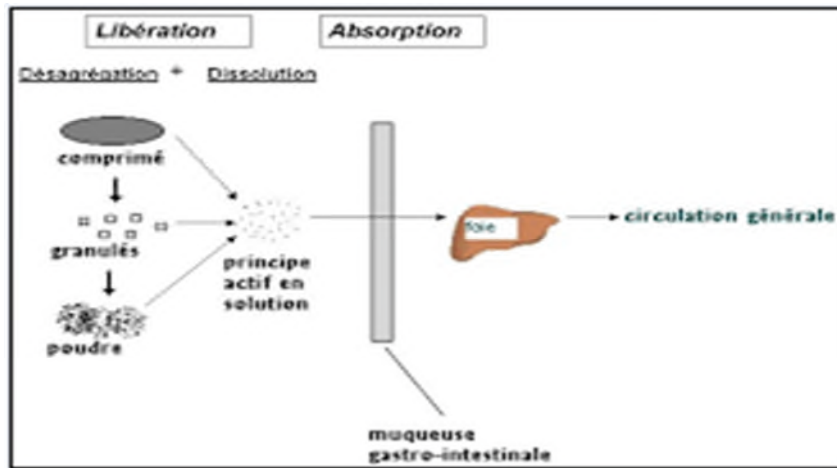


Figure I.3 : libération et absorption du PA dans les formes solides [11].

#### 1.5.2.1.2. Toxicité de l'acébutolol

L'utilisation croissante des antagonistes bêta-adrénergétiques semble avoir donné lieu à des rapports plus fréquents de grave intoxication à haute dose. La dose thérapeutique de l'adulte varie de 200 mg à 1200mg /jour [11,13].

#### Conclusion

Les maladies cardiovasculaires sont des maladies qui touchent essentiellement le cœur et les vaisseaux sanguins, et parmi les maladies qui affectent le cœur, on a l'HTA, la tension artérielle est étroitement régulée par des substances. L'angiotensine II provoque le rétrécissement des vaisseaux et sa forte présence dans l'organisme, provoque une HTA. La présence de bétabloquants permet de la diminuer. Parmi les médicaments déjà commercialisé et qui ont déjà prouvé leurs efficacités, on a l'acébutolol.

**Introduction**

Les comprimés sont des préparations solides obtenus par compression de principe actif dans les proportions d'une unité de prise. Leur fabrication est industrielle. La plus part sont administrés par voie orale, mais d'autres sont d'usage gynécologique, ou d'usage externe.

Pour comprimer des substances médicamenteuses pulvérulentes on est souvent amené à utiliser des adjuvants :

- Des diluants qui augmentent le volume (lactose, amidon) ;
- Des absorbants qui fixent les produits volatils et les liquides ;
- Des liants (glucose, gomme) ;
- Des lubrifiants qui facilitent la compression (talc, acide borique) ;
- Des désagrégeants qui aident à la dissolution.

Tous ces excipients doivent être totalement inoffensifs. Leur rôle est de permettre l'obtention de comprimés de bonne qualité : résistants, bien agglomérés et se délitent de manière adaptée à leur propriétés thérapeutiques.

**II.1. Généralités sur les comprimés**

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

**II.1.1. Définition**

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

Les comprimés existent sous des formes et de poids divers, obtenus par compression de substances médicamenteuses solides additionnées d'excipients. La plupart des comprimés sont destinés à être absorbés tels quels par la voie orale, néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau (les comprimés effervescents) et d'autres doivent séjourner

dans la bouche pour une absorption directe du médicament (les comprimés sublinguaux). Certains comprimés peuvent être introduits sous la peau (les comprimés d'implantation) [17].

### **II.1.2. Composition**

Les comprimés ont pour formule galénique: un ou plusieurs principes actifs et les excipients.

#### **II.1.2.1. Principe actif**

C'est une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues [18]. Les principes actifs sont rarement administrés dans l'état chimiquement pur car ils sont normalement formulés avec un ou plusieurs excipients avant d'être mis sur le marché.

#### **II.1.2.2. Excipient**

Les excipients sont des substances auxiliaires, théoriquement inertes sur le plan thérapeutique, qui permettent de présenter le principe actif sous une forme déterminée, qui facilite son administration, sa diffusion, sa conservation et de moduler la vitesse de sa libération en fonction du temps. On peut l'appeler aussi adjuvant

ou véhicule [19].

Les excipients utilisés pour les comprimés, sont choisis en fonction des qualités et des défauts de la poudre. Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacun au principe actif, les qualités qui lui manquent [20].

##### **a. Les diluants**

Ils jouent un rôle de remplissage si la dose unitaire est faible de manière à atteindre le volume de poudre nécessaire pour l'obtention d'un comprimé de taille suffisante. Ce sont des poudres dites inertes, choisies en fonction de leurs propriétés secondaires : hydrosolubilité, pouvoir absorbant ou adsorbant, pH, la neutralité, l'acidité

ou l'alcalinité...etc.

On distingue : l'amidon, le lactose, cellulose ...

**b. Les 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 soit sous forme de poudre, soit en solution plus au moins visqueuse qui est utilisée comme une colle.

La plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses peuvent être employés comme liants : gomme arabique, méthylcellulose, gélatines, amidons, polyéthylène glycol (PEG) 4000 et 6000 (en poudre pour la granulation sèche), povidone, ... [21-22].

**c. Les lubrifiants**

Ils jouent un rôle triple dans la fabrication des comprimés :

- Amélioration de la fluidité de la poudre a comprimé ainsi que le glissement des particules pour faciliter le remplissage de la chambre de compression (régulateur d'écoulement) ;
- Diminution des phénomènes de collage entre la poudre et la machine à comprimer (anti-adhérent) ;
- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain;
- Ils donnent aussi, en plus, un bel aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.

On distingue : talc, stéarate de magnésium [21-23].

**d. Les délitants ou désintégrants**

Le rôle de désintégrant est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou dans les sucs digestifs.

On distingue : l'amidon, cellulose, ou mélange effervescents [24].

**✚ Adjuvants divers (les additifs)****✓ Les agents mouillants**

Les surfactifs peuvent être utilisés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants et ainsi favoriser la mouillabilité. Cependant, ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.

**✓ Substances tampon**

Elles protègent le principe actif contre les variations du pH au cours de la conservation ou favorisent ses conditions de dissolution. Les sels de calcium, citrate de sodium, acide aminés,... peuvent être utilisés [22].

**✓ Colorants**

C'est une substance colorée servant de témoin d'homogénéité d'un mélange des poudres ou servant à identifier le médicament [24].

**✓ Les adsorbants ou absorbants**

Ils retiennent certains constituants volatils et permettent l'incorporation de produits liquides ou visqueux au sein du comprimé. Silice, cellulose microcristalline,... sont utilisées [22].

**✓ Les antioxydants**

Tels que les vitamines C et E [19].

**✓ Les conservateurs antimicrobiens**

Le méthyle parabène et le propylparabène.

**✓ Aromatisants**

Leurs rôle est de masquer les saveurs désagréables [22].

**II.2. Avantages et inconvénients des comprimés**

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

**Tableau II.1 :** Avantages et inconvénients des comprimés [25].

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Emploi facile : solidité suffisante pour le transport et le conditionnement.</li> <li>▪ Dosage précis.</li> <li>▪ Facile à avaler.</li> <li>▪ Bonne conservation.</li> <li>▪ Prix de revient bas car fabrication industrielle à grande échelle.</li> <li>▪ Possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage.</li> <li>▪ Modification possible de la biodisponibilité.</li> <li>▪ Production à grande cadence (jusque <math>1.10^6</math>Cp/h).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si le délitement n'est pas rapidement assuré il y a un risque pour la muqueuse digestif.</li> <li>▪ La mise au point est délicate.</li> <li>▪ Pas de principe actif liquide.</li> <li>▪ Nécessite l'utilisation de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaire.</li> </ul>

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

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

- 🚩 Les comprimés à libération conventionnelle ;
- 🚩 Les comprimés à libération modifiée.

**II.3.1. Comprimés à libération conventionnelle**

Les formes à libération conventionnelles (immédiate) sont des formes pour lesquelles la libération du principe actif n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques [26].

**II.3.1.1. Les comprimés nus ou non enrobés**

«Les comprimés nus comprennent des comprimés à couches uniques et des comprimés à couches multiples disposés parallèlement ou concentriquement » [18].

Les premiers résultent d'une seule compression, les autres d'une compression successives. Ils peuvent être de formes très diverses, sécables ou non.

Ils se désagrègent rapidement [26].

**II.3.1.2. Les comprimés enrobés**

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses. L'enrobage permet : de masquer un goût (amertume) ou une odeur désagréable de certains principes actifs et ainsi faciliter leur administration et améliorer l'observance ; de protéger certains principes actifs sensibles à la lumière, l'air, ou l'humidité et de prévenir certaines incompatibilités. Le temps de désagrégation est plus long que celui des comprimés nus, et dépend du type d'enrobage [16].

**II.3.2. Comprimés à libération modifiée**

Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de libération de la (ou des) substance(s) active(s).

Ce sont des préparations dont la vitesse de libération du (ou des) principe(s) actif(s) est inférieure ou supérieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie [16-26].

**II.3.2.1. Les comprimés à libération prolongée (forme LP)**

La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Ces comprimés sont très nombreux et sont classés principalement en deux catégories :

- ✚ Les comprimés à libération séquentielle : la dose unitaire totale de principe actif est ainsi divisée en fraction libérant la substance active à des temps différents (exemple : comprimés à double noyau, comprimés multicouche...) ;
- ✚ Les formes à libération continue : la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération (exemple : comprimé matriciel, comprimé osmotique ...).

Il s'agit de préparations dont la vitesse de libération de la substance active est inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie.

La vitesse de libération plus lente a pour but d'obtenir une concentration en principe actif la plus constante possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre d'administrations [16].

**II.3.2.2. Les comprimés à libération retardée**

Les comprimés à libération retardée sont des formes galéniques où le principe actif est libéré à un moment ou un lieu différent par rapport à la forme conventionnelle administrée par la même voie. C'est le cas notamment des comprimés gastro-résistants. Ce sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Ils sont généralement utilisés pour les principes actifs irritants pour l'estomac ou pour protéger certains principes actifs sensibles à l'acidité des sucs digestifs.

**II.3.2.3. Les comprimés à libération accélérée**

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

**II.3.2.3.1. Les comprimés effervescents**

Les comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant des substances acides et des carbonates ou bicarbonates libérant rapidement le gaz carbonique au contact de l'eau. Ils sont destinés à la dispersion ou à la dissolution dans l'eau pour l'administration, en donnant une boisson gazeuse [20].

**II.3.2.3.2. Les comprimés solubles**

Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration [20].

**II.3.2.3.3. Les comprimés dispersibles**

Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans l'eau avant administration, en donnant une dispersion homogène.

**II.3.2.3.4. Les comprimés orodispersibles**

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



**II.3.2.3.5. Les lyophilisats oraux**

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

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

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

**II.4. Procédé de fabrication des comprimés**

La méthode de fabrication varie essentiellement selon les propriétés de comprimabilité du mélange des ingrédients d'une formulation pharmaceutique et la dose du médicament à incorporer. La fabrication des comprimés est faite selon les étapes du schéma de la figure II.1 suivante:

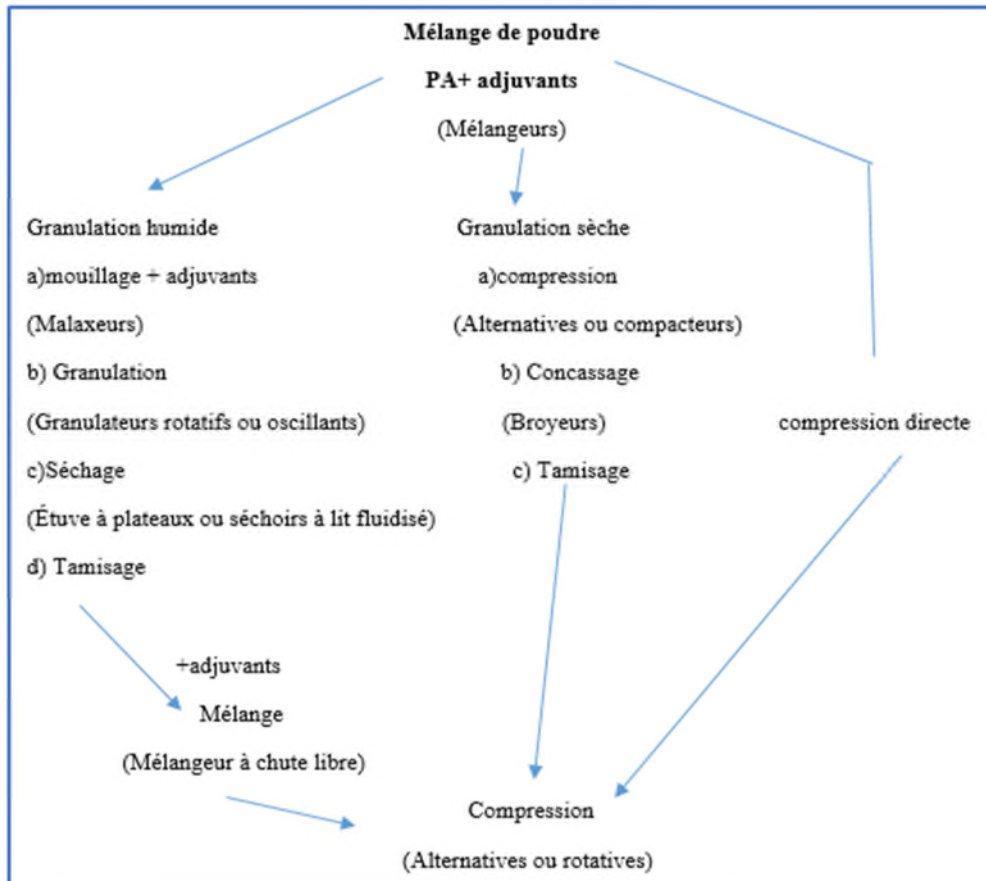


Figure II.1 : Méthodologie de fabrication des comprimés : différentes méthodes [14].

II.4.1. Les mélange des matières premières

II.4.1.1. Mélange pour compression directe

Le mélange de poudre est une opération essentielle dans la production des médicaments. La qualité d mélange va conditionner d’emblée la qualité d produit fini. En effet, le mélange final doit être homogène puisqu’il va être divisé en plusieurs unités qui doivent renfermer la même quantité d’excipients et de principe actif [27].

II.4.1.2. Mélange pour granulation

La granulation a pour but de transformer des particules de poudre cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains. Cette opération est décrite ici car elle intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques. Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans

la fabrication des comprimés. Par rapport à un simple mélange de poudre, le granulé présente un certain nombre d'avantages :

- Meilleure conservation de l'homogénéité ;
- Plus grande densité ;
- Facilité d'écoulement supérieur ;
- Répartition plus homogène pour les doses volumétriques ;
- Plus grande aptitude à la compression ;
- Porosité supérieure facilitant la dissolution ;
- Biodisponibilité [28].

La granulation peut s'effectuer selon deux procédés :

**a) Granulation par voie sèche**

Utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et lorsque le principe actif est thermolabile et hydrolysable ; pour assurer une bonne cohésion entre les particules, il est nécessaire alors d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants sous forme de poudre sèche. Cette granulation est surtout employée dans la préparation des comprimés qui doivent être parfaitement stables [23].

**b) Granulation par voie humide**

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

- Humidification ou mouillage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par apport d'un liquide mouillant (eau par exemple) ou liant (solution de gomme par exemple) ;
- Granulation proprement dite qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue précédemment en des granulés humides ;
- Séchage qui consiste à sécher les granulés humides dans des étuves ou des séchoirs ;
- Calibrage qui permet d'obtenir par tamisage de granulés secs et de taille hétérogène, des granulés secs et de taille homogène.

## II.4.2. La compression

### II.4.2.1. Définition

La compression consiste à obtenir un comprimé soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe), qui offre beaucoup d'avantages, on cite :

- Moins d'étapes opérationnelles ;
- Moins de problèmes de stabilité pour les médicaments sensible à la chaleur et à l'humidité.

Soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide, à l'aide d'une presse. Cette dernière peut être rotatif ou de type hydraulique informatisé [28-30].

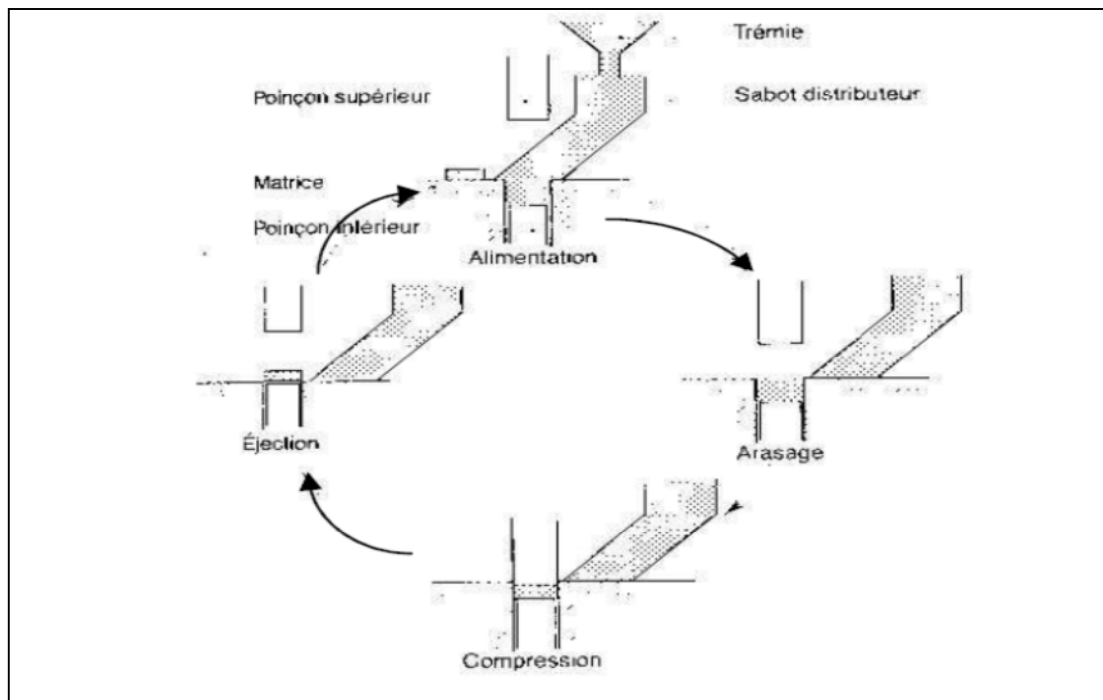
### II.4.2.2. Machines à comprimer alternatives

Elles sont utilisées pour la mise au point des formules de comprimés ; l'instrumentation des poinçons en force et déplacement est simple à réaliser. Les machines à comprimer alternatives ont un rendement horaire de 1500 à 6000 comprimés. Les petites machines sont souvent employées à la mise au point galénique d'un comprimé ou pour de petites productions. Certaines sont utilisées pour effectuer du compactage, et compte tenu de leur forte puissance, pour l'obtention de comprimés nécessitant une grande force de compression, ou pour l'obtention de comprimés de grande taille.

Les éléments essentiels d'une machine à comprimer alternative sont les suivants:

- ✓ la matrice percée d'un trou cylindrique vertical. Cette pièce est fixe et délimite latéralement la chambre de compression ;
- ✓ deux poinçons mobiles : ils ont un diamètre légèrement inférieur à celui de la matrice de manière à coulisser dans celle-ci sans frottement. Le poinçon inférieur permet de régler le volume de la chambre de compression donc la quantité de poudre à comprimer. Le poinçon supérieur permet d'imposer la contrainte à la poudre ;
- ✓ la trémie et le sabot assurent l'alimentation de la poudre dans la matrice. Le sabot dans le prolongement de la trémie se positionne au-dessus de la matrice et l'alimente en poudre à chaque cycle.

La fabrication des comprimés s'effectue en quatre étapes: alimentation, élimination de l'excès de grain par arasage, compression et éjection (figure II.2) [5].



**Figure II.2 :** Les phases de la compression sur machine à comprimer alternative [14].

#### II.4.2.3. Machines à comprimer rotatives

Sur ce type de machine, le sabot est fixe. Le système mobile, composé de l'ensemble matrice et jeux de poinçons, se déplace horizontalement et passe sous le sabot d'alimentation. Les matrices sont réparties à égale distance du centre d'un plateau circulaire horizontal tournant autour de son axe. Un jeu de poinçons inférieur et supérieur est associé à chaque matrice et tourne en même temps qu'elle. Comme sur les machines à comprimer alternatives, la fabrication des comprimés se déroule en quatre étapes (figure II.3) : remplissage de la matrice, arasage, compression

et éjection. Le rendement pour une machine alternative est de l'ordre de 6000 comprimés par heure ; il dépasse 100000 dans le cas d'une machine rotative [18-14].

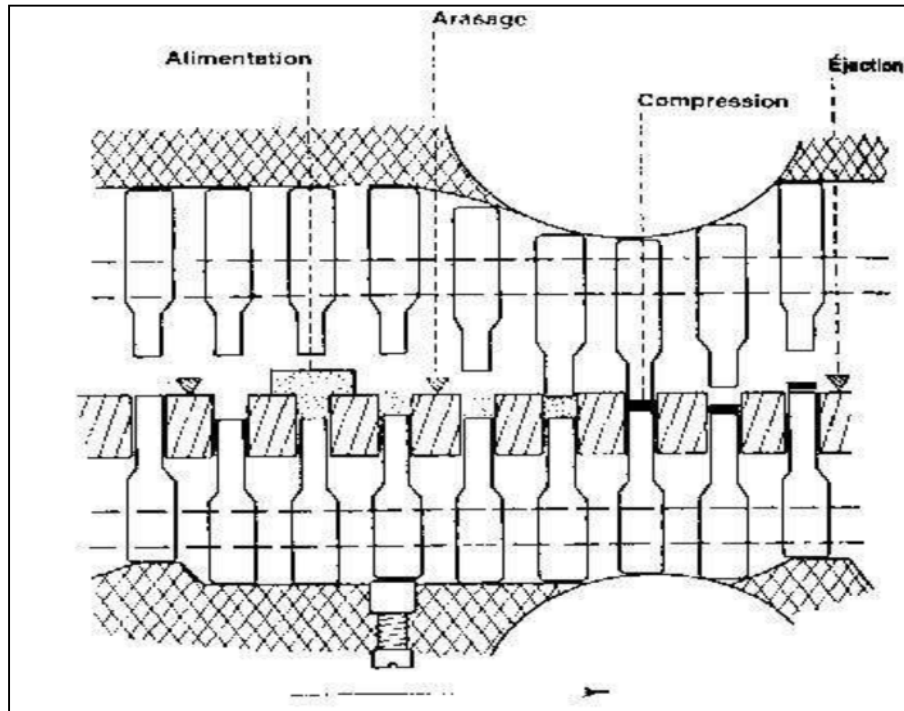


Figure II.3 : Schéma du principe de la compression sur machine à comprimer rotative [14].

## II.5. contrôles pharmaceutiques au cours de fabrication des comprimés

Les contrôles physico-chimiques et biologiques du processus de formulation permettent à l'industrie pharmaceutique de réaliser les ajustements nécessaires au produit pendant la fabrication, en détectant tout paramètre qui ne se retrouve pas dans les spécifications établies pour assurer la qualité et la sécurité de leurs utilisations [30].

### II.5.1. Essais sur le grain

Afin d'assurer la qualité des comprimés, des essais sont réalisés sur les matières premières utilisées pour leur fabrication (contrôle de l'identité et de la pureté des PA et des adjuvants)

et sur les phases intermédiaires en cours de fabrication. Ainsi, des contrôles sont effectués sur le grain à comprimer et sur les Cp(s) au cours de la compression.

Les 3 principaux essais à réaliser sont les suivants :

- vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du Pa sur une prise d'essai ;
- dosage de l'humidité résiduelle (après granulation par voie humide) dont le taux optimum varie en général de 4 à 6% :
  - Si elle est trop élevée, l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le Cp collera à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage) ;

- Si elle est trop faible, la cohésion des Cp(s) sera insuffisante, ils seront plus faibles et se cliveront facilement.

➤ Contrôle de la fluidité du grain. Celle-ci est essentielle pour le remplissage précis

et rapide de la chambre de compression.

### II.5.2. Essais sur les comprimés

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en cours de fabrication, il est important de faire des prélèvements périodiques de Cp dont on vérifie que ni leur dureté, ni leur masse ne varient [29].

#### II.5.2.1. résistance à la rupture des comprimés (dureté)

L'essai de dureté, significatif dans les procédures de contrôle de qualité et de développement des formulations. Cette analyse évalue la force requise pour écraser un comprimé en appliquant sur celui-ci une force diamétrale [6].

#### II.5.2.2. Friabilité

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix à vingt comprimés exactement pesés avant et après essai selon la monographie de la Pharmacopée Européenne dernière édition. La perte en masse doit être inférieure à 1% [31].

#### II.5.2.3. Essai de l'uniformité de masse

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

**Tableau II.2 :** Ecarts limites en fonction de la masse des comprimés [31].

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

**II.5.2.4. Temps de désagrégation ou de délitement**

Cet essai, décrit dans la pharmacopée européenne est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude de comprimés et de capsules à se désagréger, en milieu liquides, dans le temps prescrit. En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites ci-dessous, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu sur la grille, ou s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.

Le temps de désagrégation ne doit pas être supérieur à 15 minutes [32-33].

**II.5.2.5. Uniformité de dose**

L'essai d'uniformité de teneur des préparations uni-dose est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

Dans le cas des comprimés, la préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne.

Essai est non satisfaisant si la teneur individuelle de plus d'une unité est en dehors de ces limites ou si la teneur d'une unité est en dehors de 75%-125% (dans ce cas prélèvement de 20 autres unités et aucun nouveau cas de dépassement parmi les 30 ne doit être révélé) [34-35].

**II.6. Contrôle biopharmaceutiques****II.6.1. Essai de dissolution****II.6.1.1. Principe**

Cet essai s'applique aux comprimés à libération modifiée. Il permet d'évaluer la quantité de principe actif solubilisé dans un milieu gastro-intestinal artificiel en fonction du temps, car le teste de désagrégation n'est pas suffisant [34].

**II.6.1.2. L'appareillage et les conditions de dissolution**

Les pharmacopées préconisent 4 types d'appareils pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutiques solides :



- L'appareil à palette tournante ; le récipient contenant le milieu de dissolution est en verre borosilicaté. Il est cylindrique à fond hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve dans l'axe du récipient à une distance déterminée du fond. Cet appareil convient dans la plus part des cas. Les comprimés sont placés dans le fond du récipient. Les gélules doivent être maintenues au fond par un moyen approprié : une spirale de verre ou de métal par exemple ;
- L'appareil à panier tournant ; la palette est remplacée par un panier cylindrique grillagé dans lequel est placé l'unité à essayer. Les résultats sont moins reproductibles. La vitesse de rotation pour ces deux appareils est mesurée avec une précision de  $\pm 4\%$  ;
- L'appareil à cylindres réciproque ; l'appareil est constitué d'un jeu de vases cylindriques et d'un jeu de pistons dans lesquels sont introduits les comprimés. Les pistons sont animés d'un mouvement vertical alternatif à l'intérieur des vases ;
- L'appareil à flux continu : l'unité à essayer est placée dans une cellule qui est traversée de bas en haut par le liquide de dissolution. Le débit horaire, compris entre 0,3 et 3L, est mesuré avec une précision de  $\pm 5\%$ .

Tous les appareils décrits sont thermostatés. Le bain de dissolution est généralement maintenu à  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$ .

Le volume de liquide doit être suffisant pour qu'au stade de la dissolution complète on se trouve loin de la saturation.

Pour ce qui est du milieu de dissolution :

- ✓ Si la solubilité du principe actif varie peu en fonction du pH, on prend de l'eau pure ce qui simplifie le dosage ;
- ✓ Si la solubilité varie avec le pH, il faut prendre un milieu gastrique artificiel, puis un milieu intestinal artificiel. Si le milieu est tamponné, le pH doit être ajusté à  $\pm 0,05$  unités près. Le mieux est de faire varier progressivement le pH de 1,2 à 7,5, ce qui est plus conforme aux conditions physiologiques.

Pour chaque essai de dissolution doivent être précisées les conditions opératoires, c'est-à-dire : la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition et changements éventuels) et le mode de prélèvement. L'essai se fait avec une unité de prise et doit être répété cinq fois [36-18].

**II.7. Contrôle et caractérisations physicochimiques****II.7.1. Spectroscopie d'absorption dans le domaine de l'UV-Visible****II.7.1.1. Définition**

La spectrophotométrie d'absorption UV-Visible est une des méthodes d'analyse de la spectroscopie moléculaire, c'est l'une des plus utilisées. Elle permet l'analyse structurale de certaines molécules, et aussi de leurs quantifications. En outre, elle s'avère être une méthode très précieuse en chimie physique pour les études des équilibres et des cinétiques en solution [37].

Le domaine d'absorption dans l'ultraviolet est compris entre 190 et 400 nm, et celui du visible entre 400 et 700nm [38].

**II.7.1.2. 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, par excitation due à une interaction avec une onde magnétique.

Le passage d'un état électronique stable à un autre état électronique d'énergie plus élevée, nécessite l'absorption d'énergie sous forme de photon [39].

Supposons qu'un faisceau de lumière monochromatique traverse une épaisseur  $l$  de la solution d'un corps absorbant. Soit  $I_0$  l'intensité du faisceau lumineux à l'entrée de la solution de concentration du corps absorbant, et  $I$  son intensité à la sortie. La loi de BEER-LABERT s'exprime par [40-41] :

$$\text{Abs} = \log I_0/I = l \epsilon C$$

Avec,

**Do** ou **Abs** : densité optique ou absorbance ;

**I<sub>0</sub>, I** : respectivement l'intensité de la radiation incidente et transmise ;

**l** : épaisseur de la cuve ;

**ε** : Coefficient d'absorption ou d'extinction molaire ;

**C** : concentration de l'espèce absorbante.

**II.7.1.3. Appareillage**

Le spectre d'absorption est obtenu après analyse de la lumière transmise (cas des solutions ou des cristaux transparents), en minimisant la lumière réfléchie ou diffusée (cas des solutions troubles, suspension, solides), par le milieu absorbant placé entre la source de lumière et le détecteur.

Les spectrophotomètres UV-Visible comprennent une ou deux sources polychromatiques, un milieu dispersif qui sépare les différentes fréquences (monochromateur à prisme ou à réseau), une cellule contenant l'échantillon, un système de détection (photomètre). Le photomètre mesure et compare l'intensité lumineuse avant et après interaction avec la substance, ils comprennent aussi un système de collecte de données doté d'un programme [42].

**II.7.2. Spectroscopie d'absorption infrarouge (IR)****II.7.2.1. Définition**

La spectroscopie infrarouge proche (NIR) (0,8-2,5  $\mu\text{m}$ ) et moyen (2,5-25 $\mu\text{m}$  ou 4000-400 $\text{cm}^{-1}$ ) est l'un des techniques non destructives les plus courantes, utilisées en chimie organique ou inorganique, car elle permet l'élucidation de la structure des composés et leur identification, en déterminant les groupements fonctionnels de l'échantillon analysé (gaz, liquide ou solide) [43, 41, 44].

**II.7.2.2. Principe**

Le phénomène d'absorption dans le domaine de l'infrarouge est lié aux vibrations des liaisons dans le domaine du spectre vibrationnel-rotationnel moléculaire. En première approximation, la vibration d'une molécule peut être considérée comme harmonique et décomposée de ce fait en un nombre fini de vibrations simples, dans le cas d'une molécule non-linéaire de N atomes. Ces vibrations, qui impliquent une variation du moment dipolaire, créent un champ électromagnétique périodique qui absorbe la radiation électromagnétique de même fréquence, l'intensité d'absorption étant proportionnelle au carré de la vitesse de variation du moment dipolaire [45].

**II.7.2.3. Appareillage**

Selon la pharmacopée européenne (édition 2006), les spectrophotomètres utilisés pour l'enregistrement de spectres comprennent, une source de lumière appropriée, un

monochromateur ou un interféromètre et un détecteur. Le principe de fonctionnement général des appareils peut être décomposé comme suite :

- ✓ Faisceau lumineux issu d'une source proche IR est envoyé sur un disperseur, qui fournit le spectre de cette lumière ;
- ✓ Après la traversée du disperseur, il y a irradiation de l'échantillon à analyser ;
- ✓ Deux modes possibles : réflexion (totale ou atténuée) ou transmission suivent que le faisceau incident se réfléchit ou traverse l'échantillon ;
- ✓ Récupération du faisceau réfléchi ou transmis sur des capteurs, conversion en signal : le spectre est alors obtenu [39].

### II.7.3. Diffraction des Rayons X (DRX)

#### II.7.3.1. Définition

La diffraction des rayons X est une technique très utilisée pour identifier la nature et la structure des produits cristallisés (cristaux, minéraux, argiles...). Le principe consiste à bombarder l'échantillon avec des rayons X et à mesurer l'intensité des rayons X diffusée selon l'orientation de l'espace. Ces rayons X diffusés interfèrent entre eux, l'intensité présente alors des maxima dans certaines directions, on parle de phénomène de diffraction. Selon la nature de l'information recherchée (identification minéralogique simple ou structure cristalline) et selon la nature de l'échantillon étudié, différentes analyses sont possibles [46].

#### II.7.3.2. Principe

Les solides cristallisés ont la propriété de diffracter les rayons X selon les angles  $\theta$  qui dépendent de la distance ( $d$ ) entre deux plans réticulaires du réseau cristallin (c'est-à-dire entre deux plans de densité atomique) et de longueur d'onde  $\lambda$  du rayonnement X utilisé. Un diffractogramme X d'un échantillon est le spectre du ou d'un ensemble de réseaux cristallins attribués à la structure cristalline de la poudre d l'échantillon qui se définit par la maille, et représentant le résultat de la mesure des intensités de rayons X, diffracter par les différents plans réticulaires existant, en fonction de l'angle d'incidence  $\theta$  lié à la distance entre les plans inter-réticulaires par la formule de Bragg :  $n\lambda = 2d_{hkl} \sin\theta_{hk}$

Avec :

$d_{hkl}$  : La distance entre les plans cristallographiques (hkl) de même type.

$\theta_{hkl}$  : L'angle entre le faisceau incident et le plan cristallin (hkl).

$\lambda$  : La longueur d'onde du faisceau des rayons X incidents.

Il est important de noter que d'un point géométrique :

- Le faisceau incident et le faisceau diffracté sont coplanaires et le plan formé par ces deux derniers est normal au plan diffractant ;
- La bissectrice des faisceaux incident et diffracté est confondue avec la normale au plan diffractant [47].

Les diffractogrammes des rayons X informent sur la structure cristalline de l'échantillon et sur l'état de cristallinité : plus les raies de diffraction sont fines, plus le réseau cristallin est organisé à grande échelle [48].

### II.7.3.3. Appareillage

Les analyses par diffraction X sont généralement effectuées au moyen de diffractomètres de poudre ou d'appareils à chambre photographique.

Un diffractomètre de poudre comprend généralement 5 parties principales : une source de rayon X (tube cathodique), des éléments optiques ou fentes Soller agissant sur le faisceau incident (monochromatisation, filtrage, collimation et/ou focalisation, etc...), un goniomètre, des éléments optiques agissant sur le faisceau diffracté (monochromatisation, filtrage, collimation et focalisation ou parallélisations, etc...)

et un directeur. Des systèmes d'acquisition et de traitement des données sont également nécessaires et sont généralement inclus dans les appareils modernes [49].

### Conclusion

Le développement galénique d'une forme pharmaceutique suit les étapes classiques de l'élaboration d'une formulation : pré-formulation, formulation et optimisation.

La pré-formulation est définie, comme étant « l'étape de développement qui consiste à optimiser les performances d'une matière première (PA ou excipient) à travers la détermination des propriétés galéniques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre. Dans ce qui suit on va mettre en œuvre et formuler des comprimés (Chlorhydrate d'acébutolol 222 mg) ».

## **Introduction**

Les excipients ne sont pas des substances totalement inertes bien qu'elles sont sans activité pharmacologique. Ils peuvent moduler considérablement la libération du principe actif, dans les différentes formes et voies d'administrations : orales, injectables, percutanées, etc.

Il y a plusieurs manières d'obtenir une forme LP mais ce n'est pas spécifiquement au moment de l'absorption qu'il va falloir jouer. Par exemple, le métabolisme de la molécule sera plus long. Ainsi, la molécule restera plus longtemps dans la circulation générale (dans le cas d'un passage par voie systémique). Il y aura bien, une libération prolongée du PA.

### **III.1. Méthodologie de travail**

#### **III.1.1. Formulation**

Au cours de la phase de formulation, les excipients sont non seulement choisis pour leurs propriétés intéressantes et leurs rôles de vecteur, d'inhibiteur des effets secondaires

et d'atténuateur des effets toxiques de la forme pharmaceutique, mais également pour leur granulométrie, leur humidité résiduelle ou leur compatibilité avec le PA. Leurs influences sur les caractéristiques du produit fini (dissolution in vitro, désagrégation, solubilité...) sont étudiées afin de déterminer leurs proportions optimales dans la formule.

##### **III.1.1.1 Formulations à réaliser**

La formulation à réaliser contient une masse de 222 mg du PA qui est le Chlorhydrate d'acébutolol. Ce dernier a été choisi en fonction du comprimé SEBUTOL® déjà commercialisé avec une dose du PA de 222 mg, aussi selon la pharmacopée Européenne avec une norme allant de 200 mg jusqu'à 1200 mg de prise par jour.

Les normes bibliographiques d'utilisation des excipients entrant dans la formulation des comprimés nus qui fera l'objet de notre travail, selon leurs rôles respectifs, sont décrites dans le tableau III.1.

**Tableau III.1 :** Les constituants de la formulation et les normes de leurs utilisations [55].

Constituants (excipients)	Rôle	Teneur
HPMC/CMC	Diluant	20-90%
PEG 6000	Désintégrant	5-15%
Talc	Agent d'écoulement	0,1-0,5%
Stéarate de Mg	Lubrifiant	0,25-5%
Amidon de maïs	Diluant et lubrifiant	0,25-5%
L'eau	Liant	10%

### III.1.1.2. Optimisation de la composition de la formulation

L'objectif de cette formulation est le développement galénique ainsi que l'amélioration de la libération prolongée. Pour cela, différents essais de formulation ont été réalisés.

#### a. 1<sup>ère</sup> formulation (F1)

Pour un comprimé de 0,4g on a : 0,222g (PA) et 0,178g (d'excipients), comprimé à 2 tonnes.

Nous avons réalisé un mélange de 200g de matières premières (PA+excipients), pour cette première expérience, en utilisant comme diluants HPMC et CMC. Les proportions données en pourcentages massiques et en masses de chacun des constituants du comprimé (F1). (Voire les tableaux III.2 et III.3).

**Tableau III.2 :** Composition pour un comprimé de la formulation (F1) Cp=400mg.

Composants	Rôle	Pourcentage(%)	Masse (mg)
<b>Chlorhydrate d'acébutolol</b>	Principe actif	55,5	222
<b>Les excipients (44,5%)</b>			
<b>HPMC</b>	Diluants	<b>20,83</b>	<b>83,32</b>
<b>CMC</b>		<b>12,5</b>	<b>50</b>
<b>PEG 6000</b>	Désintégrant	8,33	33,32
<b>Talc</b>	Agent d'écoulement	0,33	1,32
<b>Stéarate de Mg</b>	Lubrifiant	2,51	10,04
<b>L'eau</b>	Liant	10	40 (0,04ml)

**Tableau III.3 :** Composition pour les comprimés de la formulation (F1) pour une masse de 200g de matières premières.

Composants	Rôle	Pourcentage(%)	Masse (g)
Chlorhydrate d'acébutolol	Principe actif	55,5	111
Les excipients (44,5%)			
HPMC	Diluants	<b>20,83</b>	<b>41,66</b>
CMC		<b>12,5</b>	<b>25</b>
PEG 6000	Désintégrant	8,33	16,66
Talc	Agent d'écoulement	0,33	0,66
Stéarate de Mg	Lubrifiant	2,51	5,02
L'eau	Liant	10	20

**b. 2<sup>ème</sup> formulation (F2) :**

Pour un comprimé de 0,4g on a : 0,222g (PA) et 0,178g (d'excipients), comprimé à 2 tonnes

Nous avons réalisé un mélange de matières premières (PA et excipients) en utilisant pour la 2<sup>ème</sup> formulation comme diluants HPMC et CMC avec des quantités en mg respectivement 93,32mg, 40mg, les proportions données en pourcentages massiques et en masses de chacun des constituants du comprimé (F2). (Voire les tableaux III.4 et III.5)

**Tableau III.4 :** Composition pour un comprimé de la formulation (F2) Cp=400mg.

Composants	Rôle	Pourcentage(%)	Masse (mg)
Chlorhydrate d'acébutolol	Principe actif	55,5	222
Les excipients (44,5%)			
HPMC	Diluants	<b>23,33</b>	<b>93,32</b>
CMC		<b>10</b>	<b>40</b>
PEG 6000	Désintégrant	8,33	33,32
Talc	Agent d'écoulement	0,33	1,32
Stéarate de Mg	Lubrifiant	2,51	10,04
L'eau	Liant	10	40 (0,04ml)



**Tableau III.5 :** Composition pour les comprimés de la formulation (F2) pour une masse de 100g de matières premières.

Composants	Rôle	Pourcentage(%)	Masse (g)
Chlorhydrate d'acébutolol	Principe actif	55,5	55,5
Les excipients (44,5%)			
HPMC	Diluants	<b>23,33</b>	<b>23,33</b>
CMC		<b>10</b>	<b>10</b>
PEG 6000	Désintégrant	8,33	8,33
Talc	Agent d'écoulement	0,33	0,33
Stéarate de Mg	Lubrifiant	2,51	2,51
L'eau	Liant	10	10

**Remarque :** Pour compenser les pertes et garder l'efficacité du médicament, on a rajouté 10% de PA aux formulations F3 et F4 tout en respectant la norme française qui tolère jusqu'à 15%.

**c. 3<sup>ème</sup> formulation (F3)**

Pour un comprimé :  $C_p = 0,4g = [0,2442g(PA) + 0,1558g (d'excipients)]$  comprimé à 2 tonnes.

Dans cette formulation on a fait varié les quantités de diluants (HPMC et CMC), (voire les tableaux III.6 et III.7).

**Tableau III.6 :** Composition pour un comprimé de la formulation (F3)  $C_p = 400mg$ .

Composants	Rôle	Pourcentage(%)	Masse(mg)
Chlorhydrate d'acébutolol	Principe actif	61,05	244,2
Les excipients (38.95%)			
HPMC	Diluants	<b>15,55</b>	<b>62,2</b>
CMC		<b>12,225</b>	<b>48,9</b>
PEG 6000	Désintégrant	8,33	33,32
Talc	Agent d'écoulement	0,33	1,32
Stéarate de Mg	Lubrifiant	2,51	10,04
L'eau	Liant	10	40 (0,04ml)

**Tableau III.7 :** Composition pour les comprimés de la formulation (F3) pour une masse de 100g de matières premières.

Composants	Rôle	Pourcentage (%)	Masse (g)
Chlorhydrate d'acébutolol	Principe actif	61,05	61,05
Les excipients (38,95%)			
HPMC	Diluants	<b>15,55</b>	<b>15,55</b>
CMC		<b>12,225</b>	<b>12,225</b>
PEG 6000	Désintégrant	8,33	8,33
Talc	Agent d'écoulement	0,33	0,33
Stéarate de Mg	Lubrifiant	2,51	2,51
L'eau	Liant	10	10

**d. 4<sup>ème</sup> formulation (F4):**

Pour un comprimé :  $C_p=0,4g = [0,2442g(PA) + 0,1558g (d'excipients)]$  comprimé à 2 tonnes. À la différence des quatre premières formulations, dans cette formulation on a utilisé en plus de l'HPMC et de la CMC un autre excipient qui est l'amidon de maïs. Les proportions données en pourcentages massiques et en masses de chacun des constituants du comprimé (F4). (Voire les tableaux III.8 et III.9)

**Tableau III.8 :** Composition pour un comprimé de la formulation (F4)  $C_p=400mg$ .

Composants	Rôle	Pourcentage(%)	Masse (mg)
Chlorhydrate d'acébutolol	Principe actif	61,05	244.2
Les excipients (38,95%)			
HPMC	Diluants	<b>11,11</b>	<b>44,44</b>
CMC		<b>11,11</b>	<b>44,44</b>
Amidon de maïs		<b>5,56</b>	<b>22,24</b>
PEG 6000	Désintégrant	8,33	33,32
Talc	Agent d'écoulement	0,33	1,32
Stéarate de Mg	Lubrifiant	2,51	10,04
L'eau	Liant	10	40 (0,04ml)

**Tableau III.9 :** Composition pour les comprimés de la formulation (F4) pour une masse de 100g de matières premières.

Composants	Rôle	Pourcentage(%)	Masse (g)
Chlorhydrate d'acébutolol	Principe actif	61,05	61.05
Les excipients (38,95%)			
HPMC	Diluants	<b>11,11</b>	<b>11,11</b>
CMC		<b>11,11</b>	<b>11,11</b>
Amidon de maïs		<b>5,56</b>	<b>5,56</b>
PEG 6000	Désintégrant	8,33	8,33
Talc	Agent d'écoulement	0,33	0,33
Stéarate de Mg	Lubrifiant	2,51	2,51
L'eau	Liant	10	10

### III .2. Caractéristiques physicochimiques des comprimés et des matières premières

#### III.2.1.Le principe actif utilisé

##### III.2.1.1. Chlorhydrate d'acébutolol

Les informations concernant les propriétés pharmaceutiques sont résumées dans le tableau III.10.

**Tableau III. 10:** Caractéristiques physicochimiques de chlorhydrate d'acébutolol[16].

Nom chimique	Chlorhydrate de N-[3-acétyl-4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[1méthyéthyl) amino]proxy] phényl] butanamide
Dénomination commune	Chlorhydrate d'acébutolol
Formule moléculaire	$C_{18}H_{29}ClN_2O_4$
Structure chimique	
Poids moléculaire	372,9g /mol
Aspect/solubilité/point de fusion	Poudre cristalline blanche ou quasi blanche, très soluble dans l'eau et l'éthanol (96%), peu soluble dans l'acétone et dichlorométhane. Le point de fusion est environ 143°C.

### III.2.2. Les excipients utilisés dans les formulations [51, 52, 53,54]

#### III .2.2.1.Stéarate de magnésium

L'USP décrit le stéarate de magnésium comme un composé formé du magnésium et d'acides organiques solides : acide stéarique et acide palmitique.

➤ **Formule chimique**

$C_{36}H_{70}MgO_4$  ou Sel magnésique de l'acide octadecanoïque.

➤ **Poids moléculaire** : 591. 34 g/mol

➤ **Propriétés organoleptiques**

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

- ✓ **Solubilité** : pratiquement insoluble dans l'éthanol à 95%, dans l'éther, légèrement soluble dans le benzène et dans l'éthanol à 95% à chaud.

➤ **Applications dans la formulation des comprimés**

Il est principalement utilisé comme lubrifiant dans la fabrication de comprimé à un pourcentage de 0,25 à 5%, et surtout pour améliorer la résistance mécanique et augmenter la dureté du comprimé et inversement diminuer la friabilité. Ces caractéristiques physiques sont regroupées dans le tableau III.11[55].

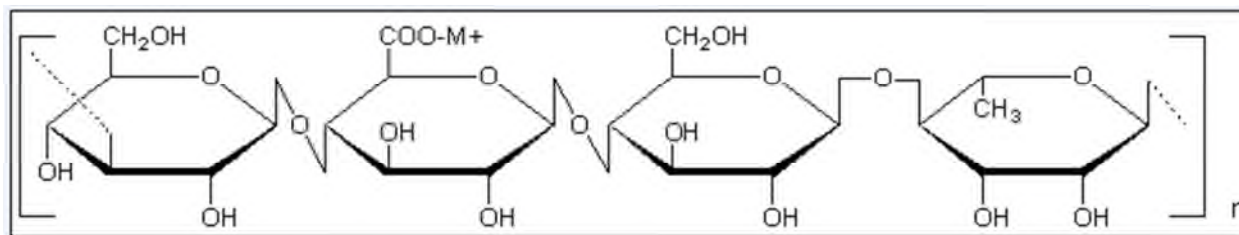
**Tableau III.11.** Caractéristiques physiques du stéarate de magnésium.

Poudre	Taille	Densité vraie
St Mg	6 $\mu$ m	1,05g /cm <sup>3</sup>

#### III.2.2.2.HPMC

- **Formule chimique** : sa dénomination est Hydroxypropylméthylcellulose, et de structure globale :  $[C_6H_7O_2 (OH)_X(OCH_3)_Y (OCH_2 CHOCH_3)_Z]_n$

Sa formule explicite est représentée dans la figure III.1.



**Figure III.1 :** Formule chimique développée de HPMC [56].

➤ **Application dans la formule des comprimés**

Le dérivé cellulosique, hydroxypropylméthyl (HPMC), possède des propriétés remarquables en termes de goût et d'odeur. L'HPMC aide à la libération contrôlée des substances actives.

Des propriétés liantes, épaississantes et d'enrobage viennent compléter le profil de ce produit. Le méthylcellulose se destine à être utilisé en tant qu'un agent de désagrégation pour les comprimés.

➤ **Propriétés organoleptiques et physico-chimique**

L'hydroxypropylméthylcellulose, existe sous forme pulvérulente ou sous forme de granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation. Pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre le toluène, il se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale.

### III.2.2.3. Le talc

➤ **Formule chimique**

Le talc est une espèce minérale composée de silicate de magnésium doublement hydroxylé de formule  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ , pouvant contenir des traces de nickel, de fer, d'aluminium, de calcium ou de sodium.

➤ **Poids moléculaire :** 279.2657 g /mol

➤ **Applications dans la formulation des comprimés**

Dans l'industrie pharmaceutique, il est utilisé comme excipient dans certains médicaments, le plus souvent comme lubrifiant pour améliorer la compression et empêcher la matière ou le comprimé d'adhérer au poinçon.

➤ **Propriétés organoleptique**

Le talc est un silicate de magnésium hydraté, cristallin, d'origine naturelle. La caractéristique principale pour son utilisation comme excipient est sa structure lamellaire, qui lui permet d'enrober partiellement des substances pulvérulentes et d'assurer ainsi la propriété d'écoulement lors de la compression de la matière. Le talc se présente sous forme de poudre très fine de l'ordre de quelques microns, légèrement grisâtre, onctueuse et adhérente au toucher.

#### III.2.2.4. Amidon de maïs

L'amidon est la principale substance glucidique de réserve des végétaux supérieurs. C'est un composé qui se trouve qui se trouve dans les médicaments comme agent liant et comme excipient et dans les aliments de multiples fonctions comme épaississant, gélifiant, liant sous sa forme d'empois d'amidon d'empois granulaire et comme matières sucrantes, liantes, support lorsqu'il est employé sous forme hydrolysé. Le terme amidon est réservé pour les céréales (maïs, blé, riz) [56]. La 3<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée européenne consacre 4 monographies aux plus couramment utilisés par la pharmacotechnie : amidon de blé (*triticiamylum*), amidon de riz (*oryzaeamylum*), amidon de pomme de terre (*solaniamylum*), amidon de riz (*oryzaeamylum*).

Les amidons sont des poudres très fines, blanches (mais l'amidon de maïs peut être légèrement jaunâtre), et insoluble dans l'eau [57].

- **Nom chimique** : amidon = **Amylose** + **Amylopectine** : constitués d'un enchainement de plusieurs molécules d' $\alpha$ -glucose.
- **Formule empirique** :  $(C_6 H_{10} O_5)_n$  avec  $n=300$  à  $1000$ .
- **Applications**

-Diluants : fabrication des gélules et des comprimés (compression directe, granulation humide)

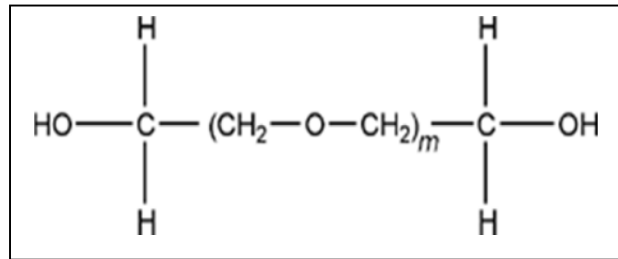
-Agent de désagrégation des comprimés.

-Agent liant des comprimés, sous la forme d'empois, c'est-à-dire amidon gélifié dans l'eau.

#### III.2.2.5. PEG

- **Formule chimique (6000)**

Le propylène glycol ou propane-1,2-diol appelé aussi 1,2-dihydroxypropane, méthyl glycol ou plus couramment le polyéthylène glycol (PEG) 6000 (Fig.III.2).



**Figure III.2** : Formule chimique développée de PEG 6000 [58].

- **Poids moléculaire : 6000 g /mol**
- **Applications dans la formule des comprimés**

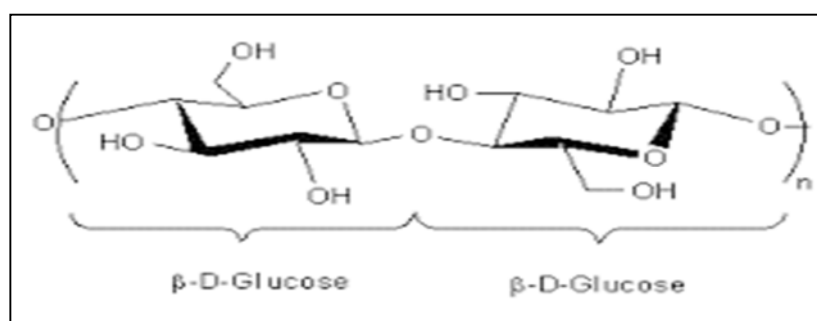
Dans la fabrication des comprimés, le P.E.G 6000 est utilisé comme lubrifiant et comme déliquescent ou délitant ; il a l'avantage d'être soluble en phase aqueuse, d'où son intérêt d'augmenter la solubilité et de désagrégation (diminuer le temps de délitement) pour les comprimés à dissoudre dans l'eau.

#### III.2.2.6. La cellulose microcristalline (CMC)

- **Formule chimique**

$(\text{C}_6 \text{H}_{10} \text{O}_5)_n$  avec n de l'ordre de **220**

La formule chimique de la CMC est représentée dans la figure III.3.



**Figure III.3** : Formule développée de la cellulose microcristalline [59].

➤ **Application dans la formulation des comprimés**

La cellulose microcristalline est une poudre blanche, inodore, insipide et non toxique qui s'écoule bien. Elle est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique comme diluant.

Cet excipient est aussi considéré comme lubrifiant et désintégrant pour les formes solides telles que les comprimés.

### **III.3. Appareillage**

- ✓ Balance analytique (DENVER Instrument)
- ✓ pH mètre (HANNA)
- ✓ Agitateur (YELLOW LINE)
- ✓ Spectrophotomètre UV-Visible (OPTIZEN)
- ✓ Spectrophotomètre IR (IRAFFINITY) de shimadzu
- ✓ Appareil DRX (PANalytical)
- ✓ Un dessiccateur (Precisa)
- ✓ Friabilimètre (PHARMA TEST)
- ✓ Duromètre (PHARMA TEST)
- ✓ Délitomètre (PHARMA TEST)
- ✓ Dissolutest (PHARMA TEST et DT70)
- ✓ Presse hydraulique (Specac)
- ✓ Etuve (BINDER)
- ✓ Comprimeuse alternative (ED .FROGERAIS)
- ✓ Appareil à DSC (LINSEIS)
- ✓ Microscope électronique à balayage couplé à l'EDAX

### **III.4. Préparation des milieux**

Etant donné que l'étude de la cinétique de libération in vitro se fait dans les milieux physiologiques gastrique (tampon pH=1,2) et intestinal (tampon pH=6,8), les mesures spectrométriques qualitatives et quantitatives par UV seront effectuées dans ces milieux.



**III.4.1. Milieu physiologique acide pH=1 ,2 (gastrique)**

La préparation de ce milieu est faite par dissolution d'un volume de 8.36 ml de HCL concentré à 37% et celui-ci est complété jusqu'à 1L ; puis le pH de la solution est réajusté à 1.2, si nécessaire avec une solution de HCl 2 N ou avec une solution de NaOH 2 N, par contrôle de la valeur du pH mètre étalonné.

**III.4.2. Milieu physiologique tampon phosphate pH=6.8 (intestinal)**

250ml d'une solution, contenant 27.354 g de phosphate monopotassique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) dissout dans une fiole de 1000  $\text{cm}^3$  distillée, sont mélangés à 112ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) 0.2 M (obtenu en faisant dissoudre 8.08 g de NaOH dans 1000  $\text{cm}^3$  d'eau distillée). La solution obtenue est on complétée à 1000 ml avec de l'eau distillée dans une fiole de 1000  $\text{cm}^3$  ; puis on ajuste si nécessaire à  $\text{pH}=6.8\pm 0.05$  avec de l'acide chlorhydrique (HCl) 2 N ou l'hydroxyde de sodium (NaOH) 2N, en ajoutant quelques gouttes de celle-ci par contrôle de la valeur du  $\text{pH}=6.8$  avec un pH mètre étalonnée.

**III.5. Identification et contrôle de la pureté des matières**

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

**III.5.1. Identification par spectroscopie infrarouge****III.5.1.1. Chlorhydrate d'acébutolol****a) Préparation de la pastille**

Nous mélangeons environ 80 mg de KBr anhydre broyé finement dans un mortier en agate, avec 1mg d'acébutolol (poudre). Puis ce mélange sera malaxé et broyé finement à son tour pour le comprimer en utilisant une presse hydraulique pour infrarouge, à 90 KN pendant 2 min. cette pastille est analysée par IR.

**Remarque :**

- L'HPMC, PEG, Talc, Stéarate de magnésium, Cellulose microcristalline, Amidon de maïs , les comprimés des quatre formulations F1, F2, F3 et F4 sont analysées par infrarouge en respectant le même protocole opératoire précédemment décrit.

### III.5.2. Analyse qualitative et quantitative par spectroscopie UV-Visible

#### III.5.2.1. Spectres UV-Visible et courbes d'étalonnage du Chlorhydrate d'acébutolol

##### ❖ **Protocol expérimental**

##### ➤ **Dans l'eau bidistillée**

Nous faisons dissoudre une prise d'essai de 10mg à  $\pm 0.1$ mg de chlorhydrate d'acébutolol dans une fiole de 100 ml, celle-ci est complétée avec l'eau distillée au trait de jauge, pour préparer une solution standard de chlorhydrate d'acébutolol à 100 mg /L dans l'eau distillée.

Ensuite, nous réalisons une courbe d'étalonnage, en préparant des solutions étalons d'acébutololchlorhydrate à différentes concentrations massiques (1; 2; 3; 4; 5 et 10 mg/L) dans l'eau distillée, par prélèvement de volumes de la solution standard à 1000 mg/L correspondant à chacune des concentrations des étalons. Ces derniers sont dilués dans des tubes à essai de

25 ml, et cela en appliquant la loi de dilution suivante:

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

Avec :

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

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

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

On fait d'abord un balayage par le spectre UV du principe actif dans l'eau distillée(annexes 2), en utilisant la solution de l'étalon le plus concentré (à 10 mg/L) par balayage en longueurs d'onde de 200 à 400 nm, pour déterminer la bande d'absorption et la longueur d'onde maximale d'absorption  $\lambda_{max}$  du principe actif dans l'eau distillée, par rapport au blanc (eau distillée).

Puis, nous mesurons l'absorbance des solutions étalons préparées à la longueur d'onde maximale par rapport au blanc (eau distillée), pour tracer la courbe d'étalonnage de l'acébutolol dans l'eau distillée (annexes 2).

Les résultats de la quantification par spectroscopie UV-Visible des solutions étalons pour l'élaboration des droites d'étalonnage de chlorhydrate d'acébutolol dans des différents milieux sont représentés dans l'Annexes 2.

➤ **A pH=1,2**

Nous préparons une solution standard de Chlorhydrate d'acébutolol de 100 mg/L dans le milieu physiologique gastrique à pH=1,2, en dissolvant 10 mg d'acébutolol dans 100 ml du tampon à pH =1,2 (milieu gastrique). A partir de cette solution mère, nous préparons des solutions étalons, par dilution avec le même tampon utilisé, pour avoir différentes concentrations (0.1; 0.2; 0.3; 0.4; 0.5; 1 et 1.5 ml), qui seront dilués dans des tubes à essai et ramenés à un volume total  $V_{\text{tot}}=10$  ml avec le milieu physiologique de pH=1,2

Les mêmes étapes que pour le milieu neutre ont été suivies pour tracer le spectre (Annexes 3) et la courbe d'étalonnage (Annexes 3), mais cette fois-ci dans le milieu physiologique (pH=1,2) par rapport au blanc (milieu pH=1,2) et en utilisant pour le spectre la solution concentrée à 15 mg/L.

➤ **A pH=6,8 :**

Les mêmes étapes de préparations de solution standard, étalons de chlorhydrate d'acébutolol mais cette fois-ci en dissolvant 10 mg de PA dans 100 ml du tampon à pH=6,8 (milieu intestinal) et en réalisant les mêmes concentrations des étalons (1; 2; 3; 4; 5; 10 et 15 mg/L) en effectuant les différents prélèvements de la solution mère à 100 g/L dans le tampon à pH=6,8 et dilution de ceux-ci avec le milieu physiologique de pH=6,8.

La même procédure de tracé du spectre (Annexes 3) et de l'établissement de la courbe d'étalonnage a été appliquée (Annexes 2), en mesurant les absorbances par rapport au tampon pH pris comme blanc.

### **III.5.3. Analyse par diffraction à rayon X (DRX)**

❖ **Protocol expérimental**

La quantité idéale de poudre est de 400 mg. On place la poudre sur le porte-échantillon en acier inoxydable pourvue d'une cavité circulaire de profondeur 3mm et de diamètre 1cm.

Les échantillons analysés sont :

- HPMC ;
- Stéarate de magnésium ;
- Talc ;
- PEG ;
- Chlorhydrate d'acébutolol ;
- Amidon de maïs.

### **III.5.4. Analyse par diffraction DSC**

#### **❖ Protocol expérimental**

La calorimétrie différentielle à balayage est une technique d'analyse qui fournit une courbe présentant le flux de chaleur en fonction de la température. Elle permet d'étudier le comportement thermique des substances analysées. On peut extraire des thermogrammes la température de début de fusion et enthalpie mises en jeu au cours des phénomènes observés.

Les échantillons analysés sont :

- F1
- F2
- F3
- F4
- Principe actif

### **III.5.5. Analyse par la microscopie électronique à balayage(MEB)**

#### **❖ Protocol expérimental**

Un faisceau très fin (sonde) balai point et ligne après ligne la surface de l'objet à diverse interactions entre les électrons incidents (primaires) et la matière génèrent différents signaux dont certains(électroniques) sont utilisés pour construire des images et d'autres (RX).

Les échantillons analysés sont :

- F1
- F2
- F3

- F4

### **III.6. Préparation des comprimés**

Les comprimés peuvent être fabriqués à l'échelle industrielle (grandes quantités), comme à l'échelle d'essai au laboratoire (petites quantités).

#### **III.6.1. Mélange des poudres**

Le mélange des poudres est une opération très importante dans la production des comprimés. Pour cela nous faisons appel à plusieurs opérations.

##### **❖ La pesée**

La pesée des constituants de la formule a été réalisée individuellement, en évitant toute contamination avant de mélanger les matières premières, tout en commençant avec les excipients.

##### **❖ Le broyage et malaxage**

Cette opération s'effectue, à l'aide d'un mortier et d'un pilon (Fig.III.4) pour obtenir un mélange homogène des différents constituants de la formule (excipients et PA).



**Figure III.4 : Mortier et pilon.**

#### **III.6.2. La granulation**

La granulation est l'opération mécanique qui permet d'obtenir des grains en contrôlant et en sélectionnant la taille des grains. Pour se faire :

- Peser le mélange
- Ajouter une quantité de 10 ml d'eau distillée.
- Agiter le mélange avec l'eau.
- Introduire les mélange dans l'étuve à  $T=105^{\circ}\text{C}$  pendant 30min.
- Passer le mélange à travers un tamis de l'ouverture de maille de 1mm.

✚ Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini (les granulés) : test d'écoulement, taux d'humidité résiduelle.

✓ **Test d'écoulement**

L'essai d'écoulement est destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude du solide divisé (poudre, granulés...) à s'écouler verticalement.

→ nous introduisons dans un entonnoir sec sans tasser 100 g de mélange et on mesure le temps d'écoulement de la totalité de l'écoulement à l'aide d'un chronomètre.

✓ **Test d'humidité résiduelle**

❖ **Protocol expérimental**

→ une prise d'essai de 5 g du mélange pulvérulent est introduite dans une balance IR, la température est fixée à  $100^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}$ . Puis, la pesée dans une balance est faite après séchage au bout de 5 min. Le taux d'humidité optimum varie d'un cas à l'autre, mais en général son ordre de grandeur est de 4 à 6%.

### III.6.3. Mode de fabrication

❖ **Protocole expérimental**

La fabrication des comprimés est réalisée en quatre temps :

- 1<sup>er</sup> temps : Remplissage de la chambre de compression avec la poudre du mélange s'écoulant du sabot distributeur ;
- 2<sup>ème</sup> temps : Arasage de la poudre par mouvement du sabot qui élimine l'excès de poudre ;
- 3<sup>ème</sup> temps : Compression : le poinçon supérieur s'abaisse et vient comprimer le volume de poudre ;

- 4<sup>ème</sup> temps : Ejection du comprimé formé (par remontée du poinçon inférieur qui amène le comprimé au bord supérieur de la matrice).

Les comprimés obtenus sont représentés dans les figures (III.5, III .6, III.7 et III.8).



**Figure III.5 :** comprimés de (F1)



**Figure III .6:** comprimés (F2)



**Figure III.7 :** comprimés de (F3)



**Figure III.8 :** comprimés (F4)

### III.7. Tests réalisés sur les comprimés nus

#### III.7.1. Les contrôles pharmacotechniques des comprimés

Les contrôles réalisés sur le comprimé nu sont l'uniformité de masse moyenne, uniformité de dose moyenne , le test de friabilité et la dureté.

##### III.7.1.1. Uniformité de masse

Le test réalisé sur 20 comprimés pesés individuellement, à l'aide d'une balance de précision (Max=210g, d=0,1). Cet essai consiste à :

- Déterminer le poids moyen de 20 comprimés (**X**).
- Mesure l'écart-type entre les poids des comprimés pesés individuellement.

L'écart-type est estimé utilisant la relation suivante :

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

- Le coefficient de variation (CV) :  $\sigma/\bar{X}$
- Intervalle de validation (IV) au risque de 5%.

### III.7.1.2. Résistance à la rupture des comprimés (dureté)

Le comprimé subit une pression croissante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil spécial appelé duromètre.

#### ❖ Protocol expérimental

10 comprimés de l'échantillon sont sélectionnés puis placés un à un dans le duromètre pour mesurer la dureté.

### III .7.1.3. Test de friabilité

#### ❖ Protocole expérimental

Dans le cas des comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg, prélevez un nombre de 20 comprimés, pesez les comprimés séparément, puis les introduire en même temps dans le tambour du friabilimètre, réglé à 25 tours par minute pendant 4min pour exécuter 100 tours de rotation. Après l'arrêt systématique du tambour, les 10 comprimés sont retirés de ce dernier, puis dépoussiérées à la surface et pesés ensemble avec précision. L'écart des poids moyens,  $P_i - P_f$  correspond à la perte en masse en grammes. La friabilité est estimée en utilisant la formule qui suit :

Taux de friabilité :  $F(\%) = (P_i - P_f) / P_i \times 100$

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



#### III.7.1.4. Taux de dessiccation

Le test est réalisé sur 10 comprimés pesés individuellement, à l'aide d'une balance. On les introduit dans l'étuve à une température de 105°C pendant 2heures, puis on refait la pesée des comprimés.

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

Les pertes en masse= masse du Cp avant séchage ( $m_i$ )- masse du Cp après séchage ( $m_f$ )

Le taux de dessiccation=(les pertes en masses\* 100)/la masse de Cp avant séchage

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

#### III.7.1.5. Uniformité de la dose

##### ❖ Protocol expérimental

Prélevez au hasard 10 unités de la préparation à examiner et doser individuellement la ou les substance(s) active(s) dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée.

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

##### III.7.1.5.1. Dosage du chlorhydrate d'acébutolol dans le comprimé par UV-Visible

##### ❖ Conditions opératoires

→Chlorhydrate d'acébutolol est analysé à une longueur d'onde de 235 nm dans l'eau distillée.

##### ❖ Protocole

On broie un comprimé (sur une série de 10 comprimés de la même formulation) et on dissous l'équivalent de 100 ml la poudre dans d'eau distillée pendant 30 min à l'aide d'un agitateur magnétique. La solution obtenue est filtrée puis diluée à un facteur de 1/1000, et analysé ensuite par spectrophotométrie UV.

### III.7.1.6. Temps de désagrégation ou de délitement

#### ❖ Protocole expérimental

Placez une unité de la préparation à examiner dans chacun des tubes du râtelier, puis ajoutez un disque si l'emploi de disques est prescrit. Faites fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion, l'eau distillée maintenu à  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$  et au temps indiqué. Remontez le porte tube hors l'eau et examinez l'état des unités soumise à l'essai. La fin du test toutes les unités doivent être complètement désagrégées au temps indiqué (15 min). Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.

Ce contrôle a pour but de vérifier le temps de désagrégation qui doit vérifier la norme <15 min pour un comprimé nu [16].

### III.7.2. Les contrôles biopharmaceutiques

#### III.7.2.1. Test de dissolution

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

#### ❖ Protocole expérimental

Le dispositif expérimental est un appareil à palettes tournantes, composé de 8 bacs de forme hémisphérique en verre borosilicaté de capacité de 900 ml. Ils peuvent être remplis avec le milieu physiologique phosphate de pH= 6.8 ou bien avec le milieu physiologique tampon pH= 1.2. Le bain d'eau permet de maintenir à l'intérieur des bacs une température de  $37^{\circ}\text{C}$ . La solution dans chaque bac est maintenue sous agitation, à 50 tours par minute avec une palette verticale.

Pour l'essai, un comprimé de chaque formulation est introduit dans un bac, et à intervalle de temps régulier un échantillon de 2 ml du milieu de dissolution est prélevé à l'aide d'une seringue de 5 ml. Le volume prélevé est alors remplacé par un volume identique de milieu physiologique. Les échantillons prélevés sont filtrés avec des filtres micro-seringue de  $0.45 \mu\text{m}$ , et ensuite dilués si nécessaire (20 fois).

Les fractions diluées stockées dans des tubes à essais seront analysées avec le spectrophotomètre UV-Visible en mesurant les absorbances à la longueur d'onde maximale relative à chacun des deux milieux, par rapport au blanc (milieu physiologique considéré).

Les conditions opératoires du test

- Volume du milieu 900 ml
- Type d'appareil : palette
- Vitesse de dissolution : 50 tours/min
- Durée de dissolution : 2 h dans le milieu à pH=1,2 et 3h dans le milieu à pH=6,8.
- Température :  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
- Effectuer les prélèvements tous les 5min pendant 30min, puis un pas de 15 min.

### III.8. Modélisation

Dans la littérature, de nombreux modèles théoriques ou empiriques sont décrits et la plupart d'entre eux prenant en compte les phénomènes physico-chimiques, tels que le processus de transfert de masse par diffusion et /ou par réaction chimiques [61].

Dans notre travail nous avons choisi cinq modèles des la libération d'acébutolol Chlorhydrate des formulations F1, F2, F3 et F4 par comparaison avec la référence. Les modèles étant : le modèle d'ordre zéro, le modèle du premier ordre, le modèle d'Higuchi, le modèle de Weibull et de Pappas-Korsmeyer.

#### III.8.1. Modèle d'ordre zéro

Ce modèle convient idéalement pour les formes pharmaceutiques dont la libération du PA se fait lentement : elle peut être décrite comme suit :

$Q_t = Q_0 + K_0 t$ , avec :

$Q_t$  : la quantité de principe actif libéré au temps  $t$ .

$Q_0$  : la quantité initiale de PA dans la solution.

$K_0$  : la constante de libération d'ordre zéro [62-63].

### III.8.2. Modèle du premier ordre

Ce modèle a été appliqué pour la première fois en 1969 par Gibaldi et Feldman pour étudier la dissolution des médicaments. La libération du PA est contrôlée par la diffusion fickienne, dont la cinétique peut être exprimée par l'équation suivante :

$Q_t/Q_0 = (1 - e^{-k_1 t})$ , d'où à l'échelle logarithmique, nous pouvons l'exprimer comme suit :

$$\text{Log}(Q_0 - Q_t) = \text{log}Q_0 + k_1 t / 2.303$$

$Q_t$  : taux (%) de principe actif libéré au temps t.

$t$  : le temps (min).

$Q_0$  : taux initial ou à saturation de PA dans la solution.

$k_1$  : la constante de vitesse du premier ordre.

Ce modèle est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique galénique pour décrire la libération à partir de matrices poreuses encapsulant des PA(s) solubles dans l'eau [64-65].

### III.8.3. Modèle d'Higuchi

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

- ✚ La concentration initiale du médicament au sein de la matrice est beaucoup plus élevée que la solubilité dans le milieu de libération.
- ✚ La diffusion du médicament aura lieu selon une seule dimension.
- ✚ Les particules de médicaments doivent être beaucoup plus petites que l'épaisseur du système support.
- ✚ La dissolution et le gonflement de la matrice sont négligeables.

Le modèle est donné par l'équation simplifiée suivante :

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

$Q$  : Quantité (%) de PA libéré à l'instant t par unité de surface.

$k_H$  : constante de dissolution d'Higuchi[66-67-68].

#### III.8.4. Modèle de Weibull ou de la fonction RRSBW

C'est le cas lorsque le profil s'écarte sensiblement du cas idéal d'ordre 1 aux temps faibles, du au ralentissement au départ du relargage du PA. Ainsi l'équation varie exponentiellement en fonction du temps, mais elle comporte aussi un coefficient de forme ou de sigmocoïte  $\beta$ . Elle peut s'écrire de la manière suivante :

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

Où:

$t_0$  : le temps initial.

$t_D$  : le temps correspond à un pourcentage de 63,2% de PA dissout.

$\beta$  : est le facteur de sigmoïcité. Il est compris dans la valeur maximale (0,59), ou bien la moyenne c-à-d 0,50. La valeur retenue est celle qui vérifie le plus le modèle après linéarisation de l'équation en mettant deux fois au logarithme la précédente équation, tel que :

$$\ln[-\ln(1 - \frac{Ct}{C_0})] = +\beta \ln(t - t_0) - \beta \ln t_D = f(\ln(t - t_0)) ;$$

Est linéaire en fonction de  $t$  (si  $t_0 \rightarrow 0$ ).  $\beta$  est la pente de la droite et  $\beta \ln t_D$  est l'intersection de la droite avec l'axe des ordonnées [68].

#### III.8.5. Modèle de Korsmeyer-Peppas

Proposé en 1983 par Korsmeyer, ce modèle est généralement utilisé pour décrire une libération dominée par le phénomène de diffusion.

Il est exprimé par l'équation suivante :

$$M_t / M_{\infty} = kt^n, \text{ où :}$$

$M_t / M_{\infty}$  : la fraction de principe actif au temps  $t$ .

$k$ : la constante de vitesse de la libération.

$n$ : représente l'exposant de libération.

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

- $n = 0.5$  (ou bien  $0.43 \leq n \leq 0.5$ ) le mécanisme de libération est contrôlé par une diffusion Fick
- $0.5 < n < 1$  (ou bien  $0.5 < n < 0.89$ ) le mécanisme de libération est dit non Fickien, limité par un phénomène de transport.
- $n = 1$  (ou bien  $n = 0.89$ ) le mécanisme est dit « Case II transport ».
- $n > 1$  (ou bien  $n > 0.89$ ) le mécanisme est dit super « Case II transport » [70].

### **Conclusion**

Afin de formuler notre médicament à base de Chlorhydrate d'acébutolol, nous avons réalisé plusieurs tests et méthodes, en utilisant différents appareils et techniques d'analyse (cités dans ce chapitre). Les résultats obtenus sont représentés dans le chapitre IV.

## Partie IV.1. Caractérisation structurale

Cette partie renferme les résultats des différentes analyses structurales (IR, DRX et MEB), dans le but de vérifier la pureté et la conformité des matières premières et les mélanges des différentes formulations (F1, F2, F3 et F4) ainsi que l'aspect final des comprimés nus.

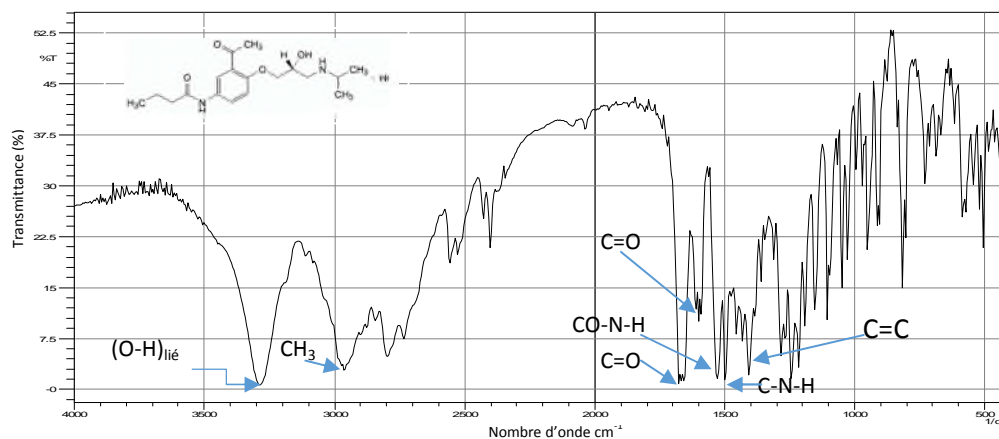
### IV.1.1. Caractérisation des matières premières et des comprimés

#### IV.1.1.1. Analyse par IR :

##### a) Les matières premières

##### • Principe actif (chlorhydrate d'acébutolol)

Le spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol par IR est représenté dans la figure IV.1 suivante :



**Figure IV.1** : spectre IR du chlorhydrate d'acébutolol

**3296-3639 $\text{cm}^{-1}$**  : Elongation de O-H d'alcool secondaire, forte et large qui masque les vibrations de valence des liaisons N-H de l'amide et de l'amine secondaires.

**2980  $\text{cm}^{-1}$**  : Elongation antisymétrique de  $\text{CH}_3$ , intense

**1665  $\text{cm}^{-1}$**  : Elongation du C=O, forte de la fonction cétone

**A 1601  $\text{cm}^{-1}$**  : Elongation du C=O (bande "amide I"), moyenne à forte de l'amide secondaire

**A 1527  $\text{cm}^{-1}$**  : déformation dans le plan des 2 liaisons du groupement

CO-N-H (bande "amide II") forte.

**1600-1450  $\text{cm}^{-1}$**  : Elongation de C=C aromatique, fortes et moyennes

**A 1500  $\text{cm}^{-1}$**  : Déformation dans le plan des liaisons du groupement C-N-H de l'amine II.

### Interprétation

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

- HPMC

Le spectre IR de l'HPMC est représenté dans la figure IV.2

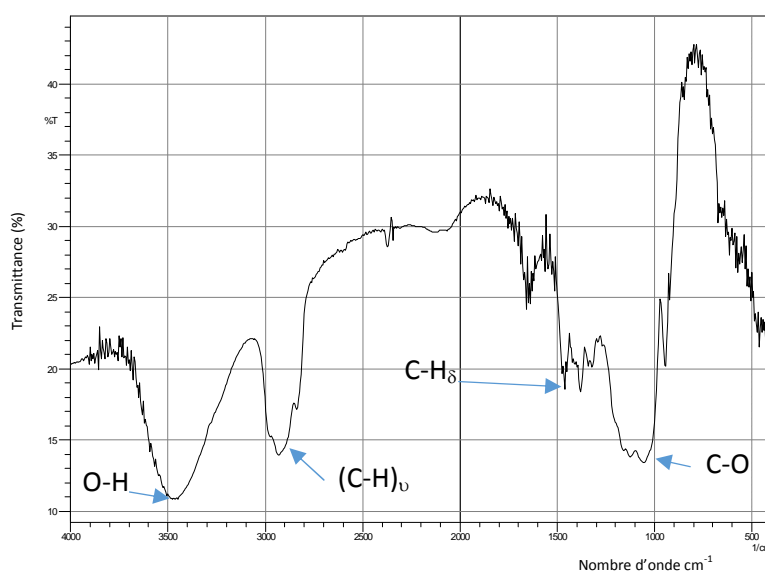


Figure IV.2 : Spectre infrarouge de l'hydroxypropylméthylcellulose

### Interprétation

Sur le spectre IR de l'HPMC, nous avons observé les bandes caractéristiques IR de vibration des liaisons O-H, C-H et C-O respectivement aux nombres d'ondes  $3470,90\text{cm}^{-1}$ ,  $2916,88\text{cm}^{-1}$  et  $1056\text{cm}^{-1}$  qui montre qu'il s'agit bien de la structure du dérivé cellulosique.



- CMC

Le spectre d'absorption IR de la cellulose microcristalline est présenté dans la figure IV.3 ci-dessous.

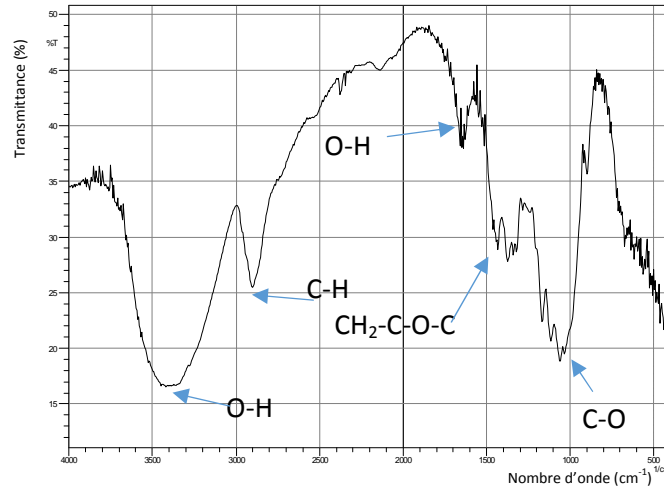


Figure IV.3 : Spectre IR de la cellulose microcristalline (CMC)

**Interprétation :**

En examinant les bandes d'absorption IR du spectre, qui sont situées aux nombres d'onde 3366,4935 cm<sup>-1</sup>, 2857,662 cm<sup>-1</sup>, [1350-1450] cm<sup>-1</sup> et 1016,368 cm<sup>-1</sup> sont attribuées aux groupements O-H, C-H, CH<sub>2</sub>-C-O-C et C-O respectivement, nous confirmons que celui-ci présente une structure chimique associée à la CMC.

- Amidon de maïs

La figure IV.4 représente le spectre d'absorption infrarouge de l'amidon de maïs.

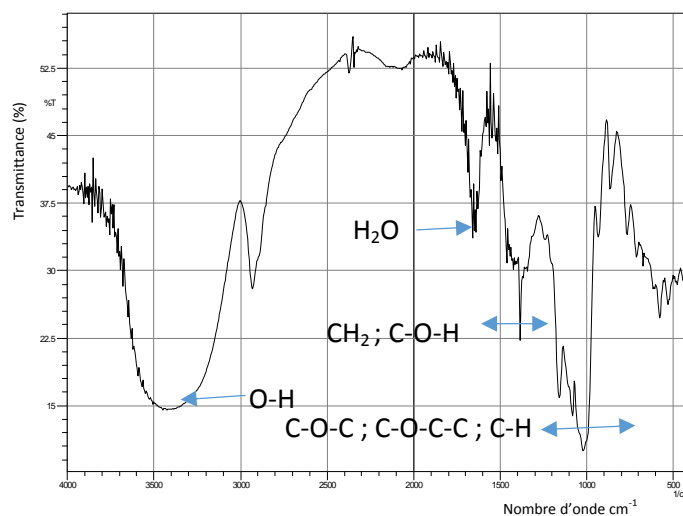


Figure IV.4 : Spectre IR de l'amidon de maïs

### 🚩 Interprétation

On remarque d'après la figure IV.4 la présence de la plus part des bandes d'absorption IR caractéristique des liaisons chimiques de l'amidon de maïs :

**3600-3000  $\text{cm}^{-1}$**  : Elongation d'OH des alcools.

**2900  $\text{cm}^{-1}$**  : Elongation de  $\text{CH}_2$  de l'alcool primaire.

**1650  $\text{cm}^{-1}$**  : Déformation des OH d'alcool tertiaire cyclique.

**1500-1300  $\text{cm}^{-1}$**  : Déformation de  $\text{CH}_2$  de cycle.

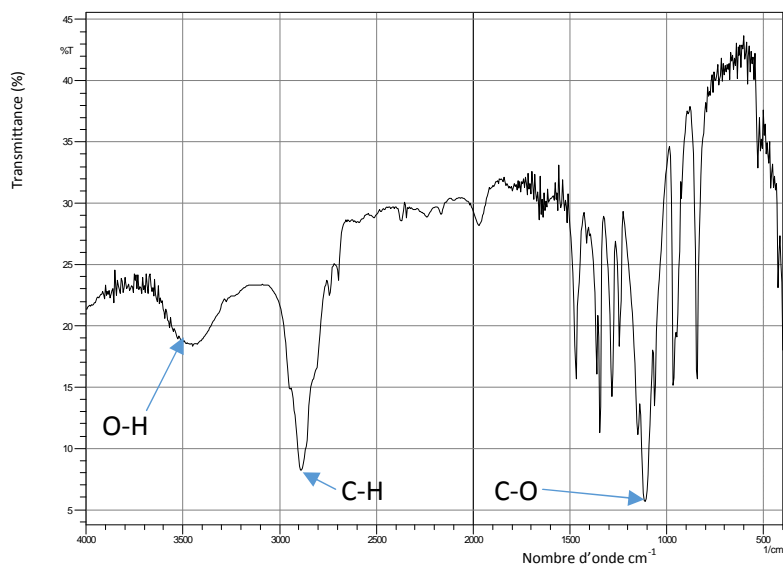
**1160  $\text{cm}^{-1}$**  : Elongation de liaisons C-O-C de cycle glucoside.

**1050-990  $\text{cm}^{-1}$**  : Elongation des C-O des OH primaires.

Les bandes d'absorption IR attribuées aux groupements montrent que la structure du composé est celle de l'amidon de maïs.

- **PEG**

La figure IV.5 ci-dessous représente le spectre d'absorption IR de polyéthylène glycol.



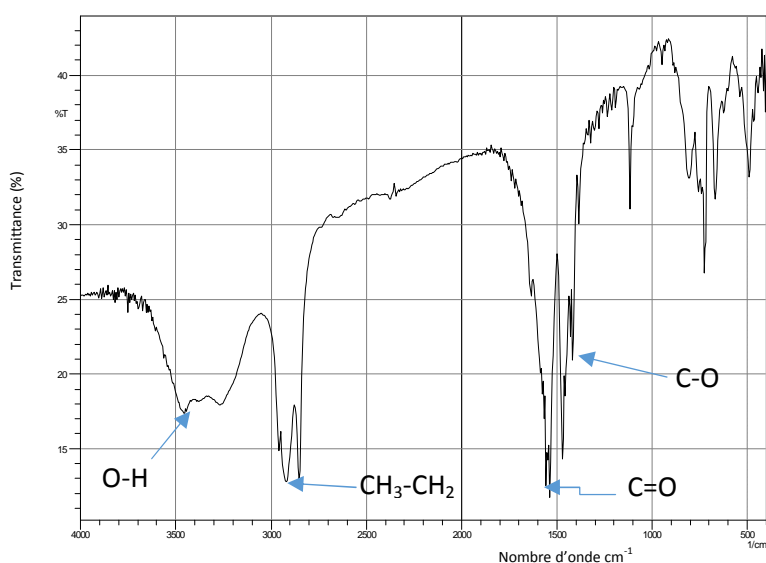
**Figure IV.5** : Spectre infrarouge du polyéthylène glycol

### Interprétation

Les bandes caractéristiques d'absorption des liaisons O-H, C-H et C-O correspondent aux nombres d'ondes successivement  $3460\text{ cm}^{-1}$ ,  $2874,80\text{ cm}^{-1}$  et  $1121,55\text{ cm}^{-1}$ , montre que la structure chimique et celle du polyéthylène glycol.

- **Stéarate de magnésium**

Le spectre d'absorption IR du stéarate de magnésium est représenté dans la figure IV.6.



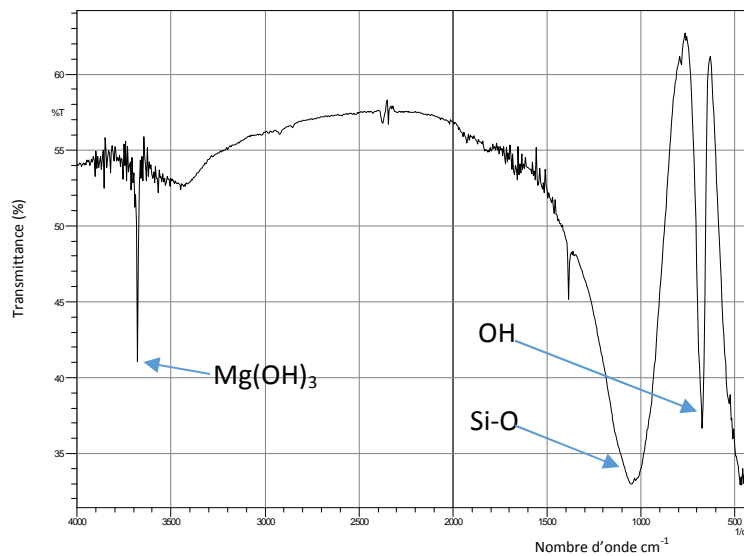
**Figure IV.6 :** Spectre IR d'absorption du stéarate de magnésium

### Interprétation

D'après les bandes d'absorptions IR, situé aux nombres d'ondes  $3396,88\text{ cm}^{-1}$ ,  $2905,97\text{ cm}^{-1}$ ,  $1538,44\text{ cm}^{-1}$  et  $1450,40\text{ cm}^{-1}$  sont attribués aux vibrations des liaisons respectivement de O-H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, C-O et C=O, nous pouvons conclure que la structure identifiée par le spectre IR est celle du stéarate de magnésium.

- Talc

La figure IV.7 ci-dessous représente le spectre d'absorption IR du Talc.



**Figure IV.7** : Spectre d'absorption IR du Talc

#### 🔍 Interprétation

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

**3675 cm<sup>-1</sup>** : vibration Mg(OH)<sub>3</sub>

**1016 cm<sup>-1</sup>** : vibration Si-O

**669 cm<sup>-1</sup>** : vibration OH

#### b) Le produit fini (PF)

- Les formulations F1, F2, F3 et F4

Les différents spectres IR des 4 comprimés des formulations sont représentés dans la figure IV.8.

#### 🔍 Interprétation

Nous observons en plus des bandes caractéristiques des excipients, la présence des deux principales bandes d'absorption du PA, la 1<sup>ère</sup> entre 3400 et 3200 cm<sup>-1</sup> attribuée à l'élongation de la liaison N-H et la seconde à celle du C=O de la fonction amide entre 1700 et 1600cm<sup>-1</sup>, de très fortes intensités dues à la présence d'une teneur très élevée en PA dans les quatre formulations,

mais plus élevée dans F3 et F4 (61,05% Pa) par rapport à F1 et F2 (55,5% Pa); qui est dû aux 10% rajouté dans les formulations 3 et 4.

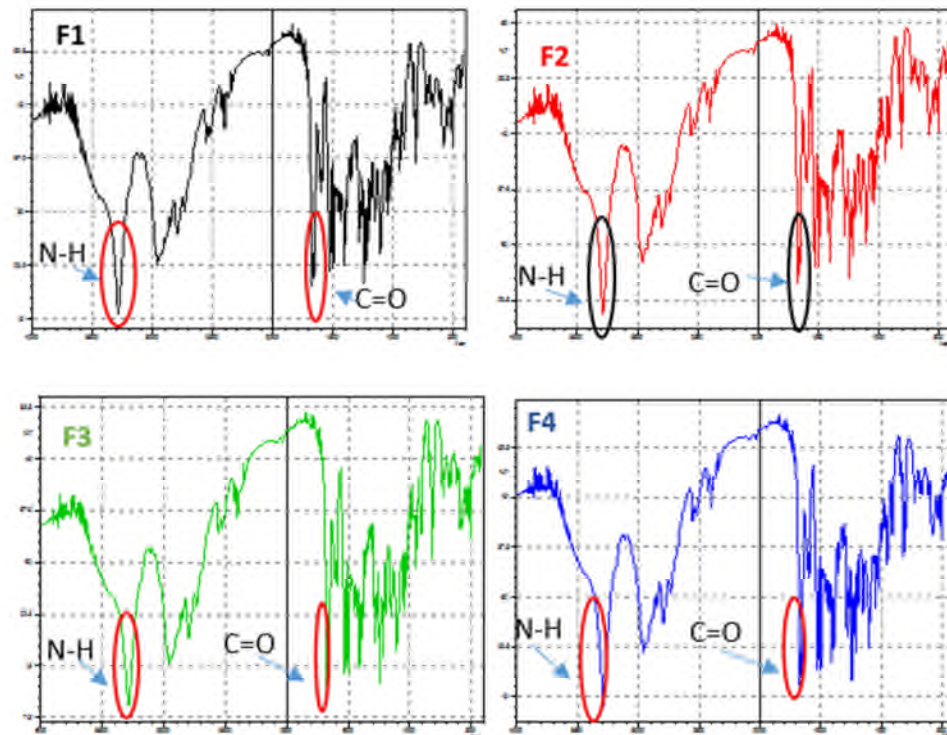


Figure IV.8 : Spectres IR des quatre formulations F1, F2, F3 et F4

#### IV.1.1.2. Analyse par DRX

##### a) Matières premières

- Chlorhydrate d'acébutolol

La figure IV.9 ci-dessous représente le diffractogramme du Chlorhydrate d'acébutolol.

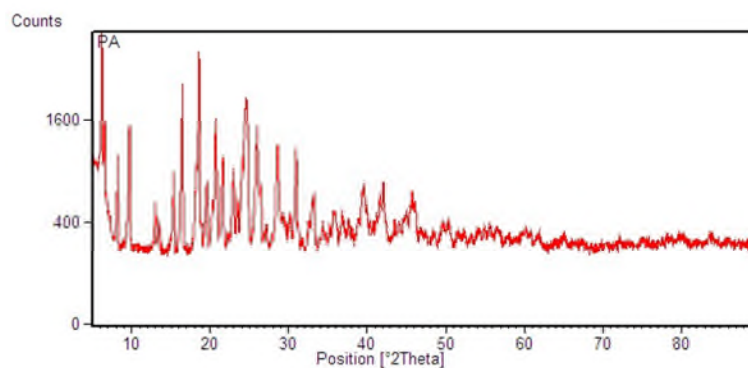


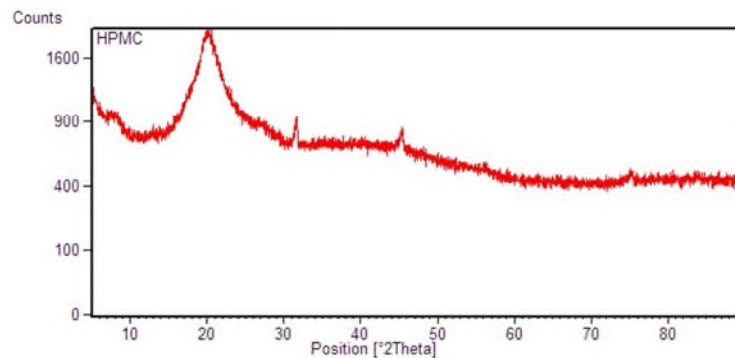
Figure IV.9 : Diffractogramme de poudre du PA

### Interprétation

Le diffractogramme présente les raies de diffraction des plans aux angles  $2\theta = 7^\circ, 17^\circ, 20^\circ, 21^\circ$  et  $25^\circ$  caractéristiques de la cristallinité du Chlorhydrate d'acébutolol, cité dans la littérature [72].

- **HPMC**

La figure IV.10 représente le diffractogramme de l'HPMC.



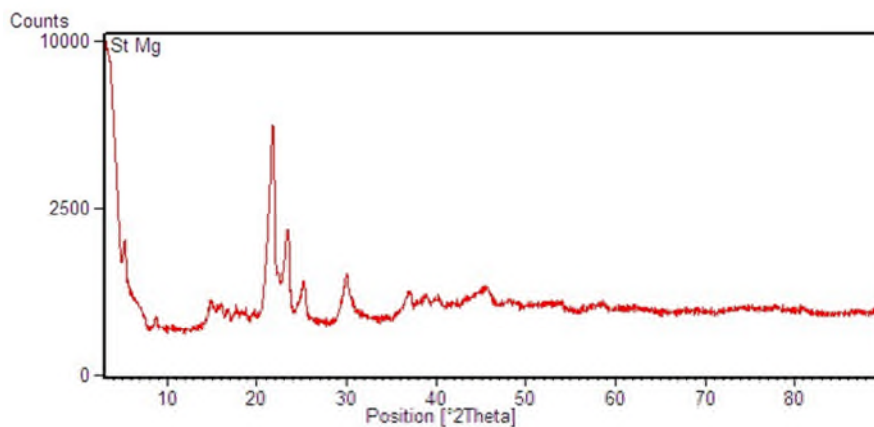
**Figure IV.10** :Diffractogramme de l'HPMC

### Interprétation

Conformément à la littérature et comme le montre le diffractogramme du HPMC, ce polymère est semi-cristallin à amorphe.

- **Stéarate de magnésium**

Figure IV.11 ci-dessous représente diffractogramme du stéarate de magnésium.



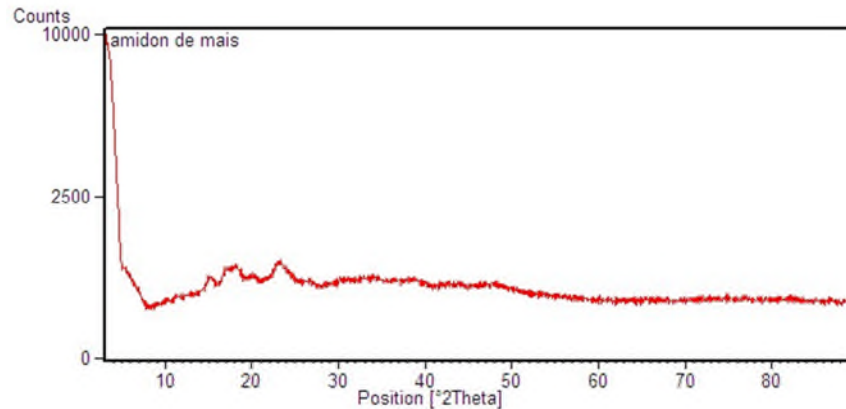
**Figure IV.11** : Diffractogramme du stéarate de magnésium

### Interprétation

Le diffractogramme exhibe une raie de diffraction très intense et fine synonyme d'une bonne cristallinité, à un angle assez faible de  $5^\circ$  caractéristique du stéarate de Mg.

- **Amidon de maïs**

Le diffractogramme de l'amidon de maïs est représenté dans la figure IV.12



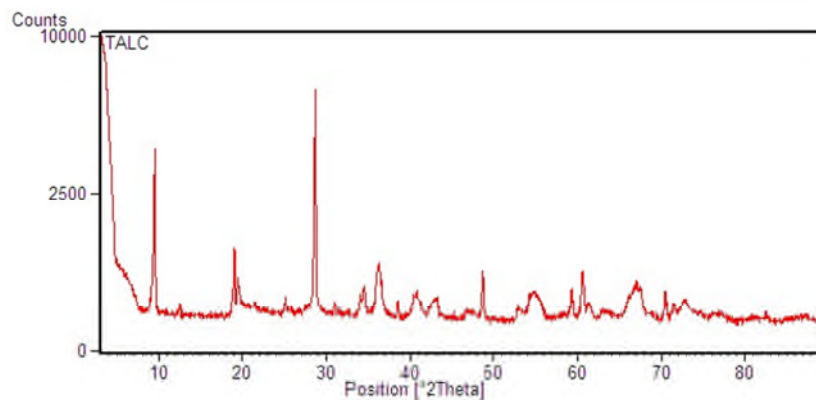
**Figure IV.12** : Diffractogramme de l'amidon de maïs

### Interprétions

L'amidon de maïs présente une faible cristallinité rappelant celle d'une structure amorphe.

- **Talc**

Le diffractogramme du talc est représenté dans la figure IV.13 ci-dessous.



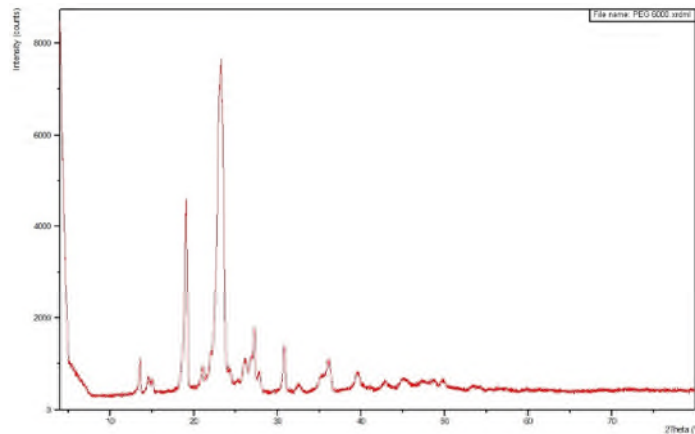
**Figure IV.13** : Diffractogramme du talc

**Interprétation**

Le diffractogramme fait apparaître des raies de diffraction X caractéristique du talc, qui montre une phase très cristallisée.

- PEG

Le diffractogramme du PEG est représenté dans la figure IV.14 ci-dessous.



**Figure IV.14 :** Diffractogramme du PEG

**Interprétation**

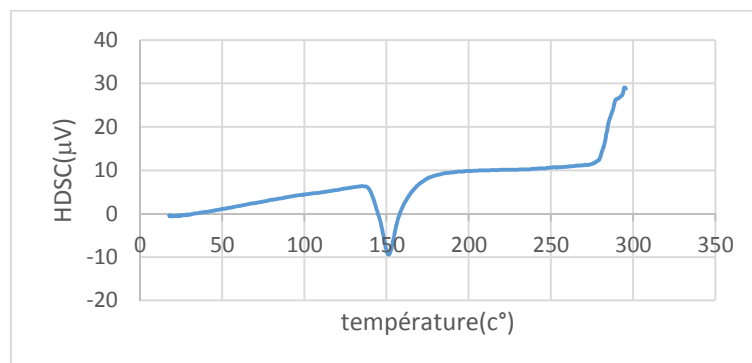
Le diffractogramme fait apparaître deux raies de diffraction X du PEG à  $2\theta=19^\circ$  et à  $24^\circ$  caractéristiques de ce polymère.

**IV.1.1.3. Analyse par DSC**

**a) Matières premières**

- Chlorhydrate d'acébutolol

La figure IV.15 ci-dessous représente le thermogramme DSC du PA.



**Figure IV.15 :** Thermogramme DSC du PA.



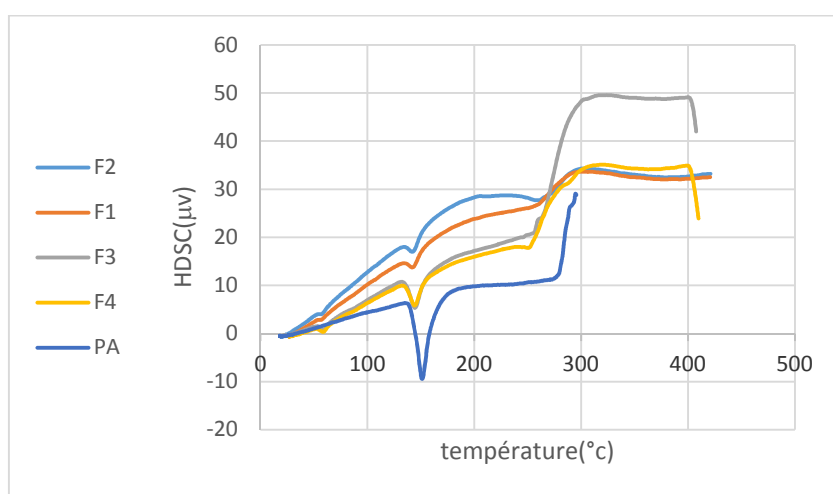
### Interprétation

L'acébutolol présente un seul pic exothermique dans l'intervalle [100-150] °C, attribué à sa fusion. La température de début de fusion est de 144,1°C, et l'énergie mise en jeu au cours de ce phénomène est 132,33J/g, correspondant à l'enthalpie de fusion.

#### b) Produit fini

##### • Les formulations F1, F2, F3 et F4

Les thermogrammes DSC des quatre formulations F1, F2, F3 et F4 par comparaison au thermogramme du PA sont représentés dans la figure IV.16 ci-dessous.



**Figure IV.16** : Thermogrammes DSC des quatre formulations et du PA

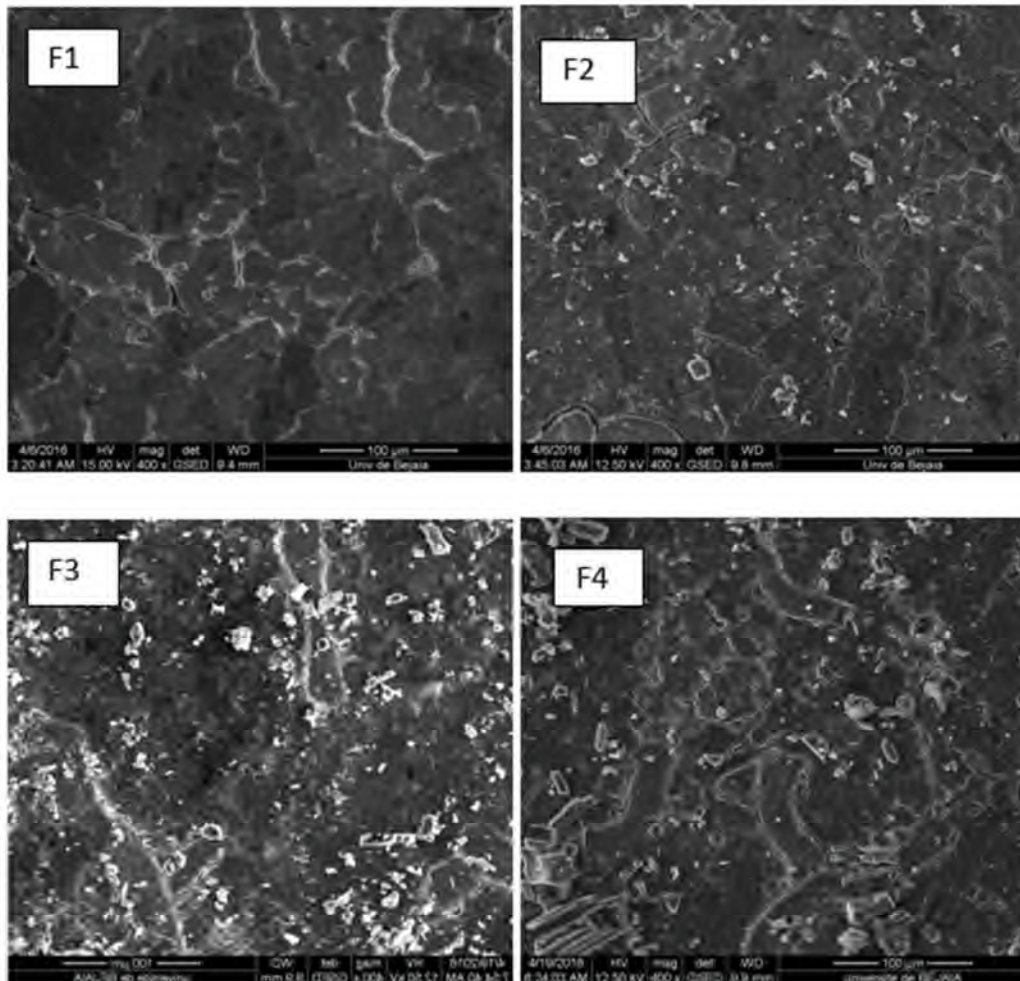
### Interprétation

On remarque d'après la figure IV.16, la présence du pic exothermique du PA dans les quatre formulations avec une faible intensité par rapport au PA seul ; cela est dû à l'effet de dilution de ce dernier dans les différents excipients des comprimés. On remarque aussi une même intensité de pic dans F3 et F4 qui est différente de celles de F1 et F2 qui sont aussi identiques. La différence de l'intensité des pics entre les deux premières formulations (F1 et F2) et les deux dernières formulations (F3 et F4) revient aux 10% de PA rajoutés dans ces dernières.

#### IV.1.1.4. Analyse par MEB

##### a) Analyse des produits finis

La figure IV.17, représente l'analyse par microscope électronique à balayage des surfaces des quatre comprimés des formulations F1, F2, F3 et F4.



**Figure IV.17** : Analyse par MEB des quatre formulations F1, F2, F3 et F4.

### Interprétation

On remarque d'après la figure ci-dessus :

- Une présence de grains presque de mêmes tailles (plus clairs) uniformément répartis dans les comprimés correspondant au principe actif, en particulier pour les formulations F3 et F4.
- Présence de deux surfaces, une qui est lisse et une autre qui est rugueuse chez les quatre formulations.
- Absence de porosité importante et de fissures importantes chez les quatre formulations.

Certaines des fissures apparaissant dans la première formulation F1, sont dues à la méthode de broyage qui s'est effectué manuellement, et aux excipients dont les uns sont cristallins et les autres amorphes, sans oublier le PA qui été sous forme de cristaux dont le broyage nécessitait beaucoup d'énergie.

## Partie IV.2. Tests pharmacotechniques réalisés sur le mélange de granulés

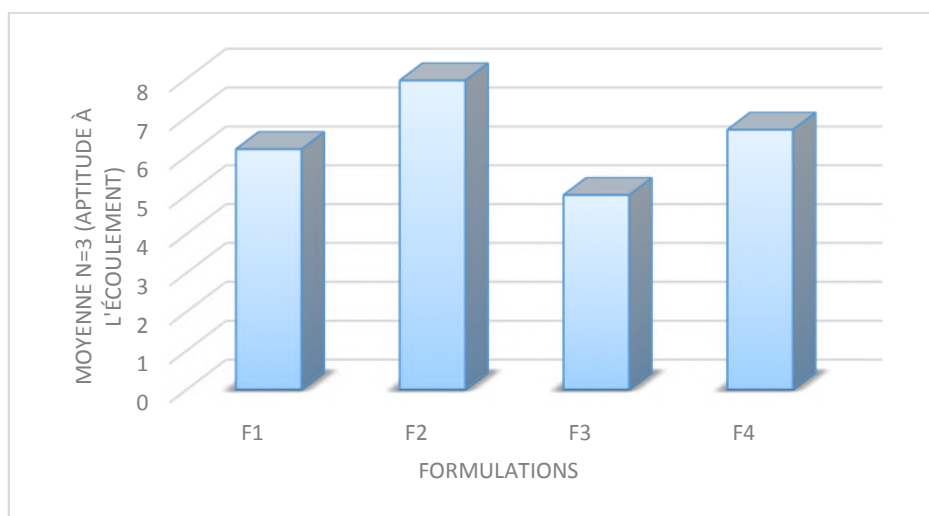
Les tests réalisés au niveau du CRD-SAIDAL sur le mélange de granulés sont l'aptitude à l'écoulement et le test de dessiccation qui ont une influence directe sur la compression et la réussite des comprimés.

### IV.2.1 Aptitude à l'écoulement

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau (IV.1). La figure (IV.18) représente l'histogramme de la moyenne de l'aptitude à l'écoulement des mélanges de poudres avec n=3.

**Tableau IV.1** : Aptitude à l'écoulement des mélanges de poudres

Tests	Mélange F1	Mélange F2	Mélange F3	Mélange F4
Moyenne (n=3) Aptitude à l'écoulement	6,18	7,95	5,00	6,68
Norme	≤10 secondes			



**Figure IV.18** : Histogramme de la moyenne de l'aptitude à l'écoulement des mélanges de poudres des formulations avec n=3.

### Interprétation

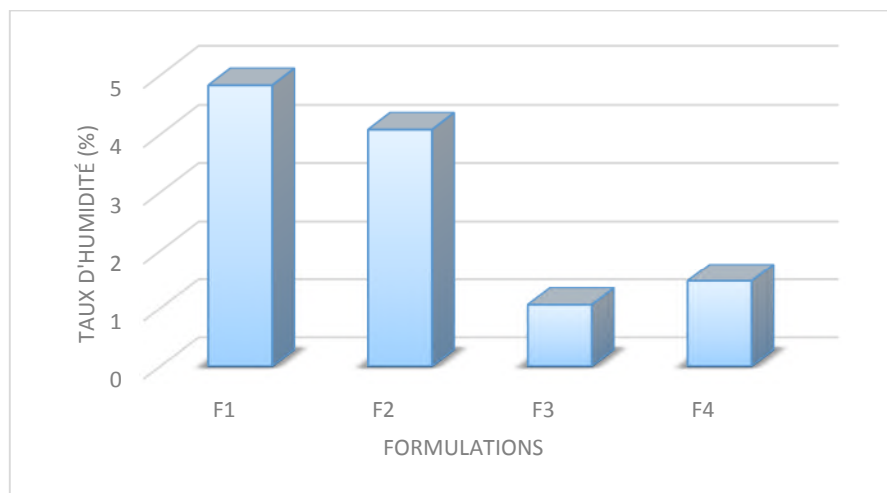
A l'issue du tableau, on remarque que le mélange de granulés des quatre formulations (F1, F2, F3 et F4) présente un très bon écoulement avec un meilleur écoulement pour la 3<sup>ème</sup> formulation conformément à la norme de la Ph.Eur.

**IV.2.2. Mesure du taux d’humidité résiduelle ou de dessiccation**

Les valeurs du test sont consignées dans le tableau IV.2. La figure IV.19 représente l’histogramme du taux d’humidité résiduelle des quatre formulations (F1, F2, F3 et F4).

**Tableau IV.2 :** Taux d’humidité résiduelle des mélanges de granulés pour F1, F2, F3 et F4

Test	F1	F2	F3	F4
Humidité résiduelle(%)	4,83	4,08	1,06	1,47



**Figure IV.19 :** Histogramme du taux d’humidité résiduel des quatre formulations (F1, F2, F3 et F4).

**Interprétation**

On remarque à l’issu du tableau que F1 et F2 ont des taux très proches et très supérieurs à ceux de F3 et F4, qui ont des valeurs très proches aussi tout en restant dans la norme. Ce qui montre que le taux d’humidité résiduelle est inférieur à 14%, selon la P.E.

### Partie IV.3 : Tests réalisés sur les comprimés

Dans cette partie, nous présentons les résultats et leur interprétation des contrôles pharmacotechniques et de la cinétique de dissolution. Les tests sont réalisés sur les comprimés fabriqués sous une force de compression de 2 tonnes durant un temps de quelques secondes.

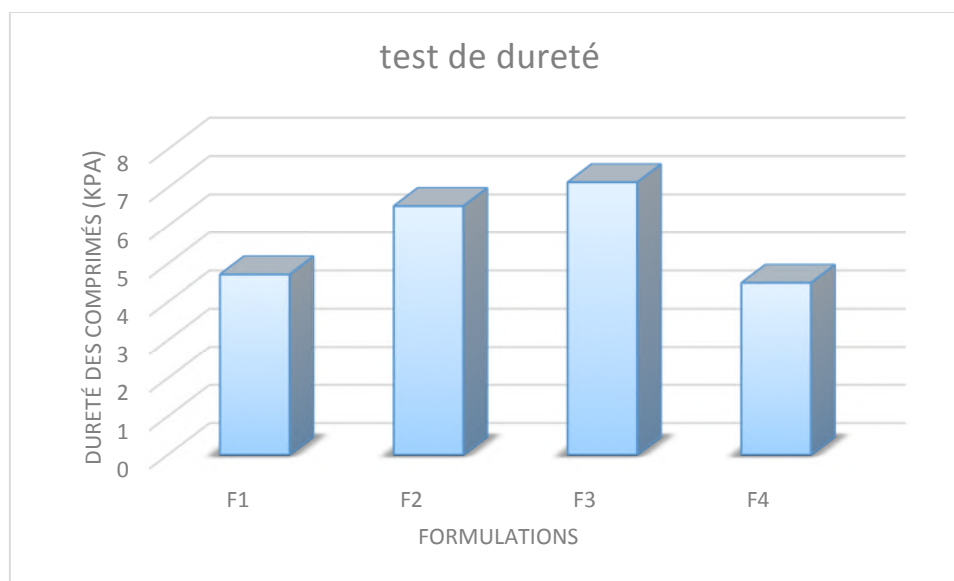
#### IV.3.1. Contrôles pharmacotechniques

##### IV.3.1.1. Contrôles de dureté

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau IV.3 et dans la figure IV.20.

**Tableau IV.3** : La dureté moyenne des comprimés (n=10) des formulations (F1, F2, F3 et F4)

	F1	F2	F3	F4
Dureté moyenne (n=10) (kPa)	4,72	6,52	<b>7,14</b>	4,5
Norme (kPa)	[3-7]			



**Figure IV.20** : Dureté des comprimés (n=10) des formulations (F1, F2, F3 et F4) (kPa).

**Interprétation**

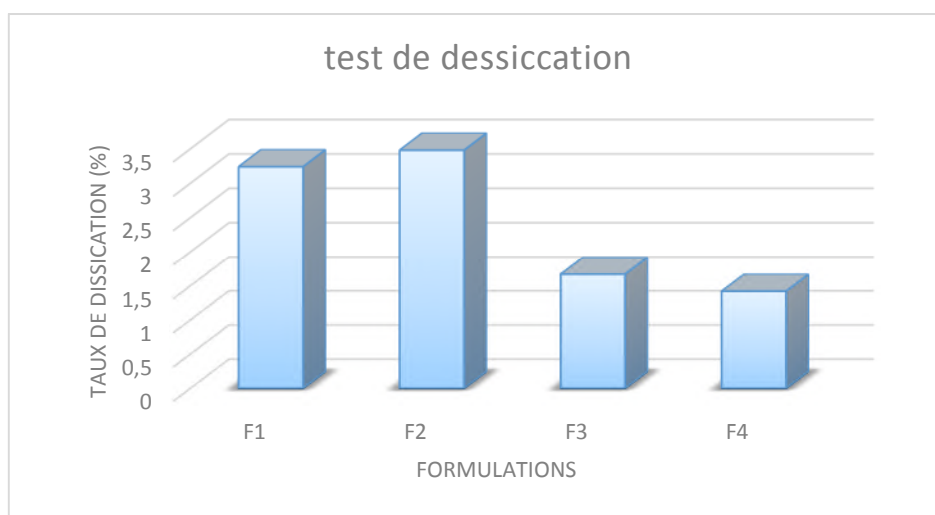
Nous remarquons que la dureté des comprimés de F3 est légèrement au-dessus de la norme qui est [3-7kPa] selon la P.E. Les comprimés conformes à la norme de la dureté sont ceux de la formulation F1, F2 et F4. Mais les comprimés F4 présentent une dureté minimale de 4,5kPa.

**IV.3.1.2. Contrôle du taux d’humidité ou de dessiccation**

Les résultats bruts des masses des comprimés avant et après séchage sont présentés dans l’annexe. Les différents résultats pour la moyenne des 10 Cp(s) sont spécifiés dans le tableau IV.4 et dans la figure IV.21.

**Tableau IV.4 : Taux d’humidité des comprimés (n=10)**

Formulation	Masse moyenne (n=10) avant dessiccation $m_i$ (mg)	Masse moyenne (n=10) après dessiccation $m_f$ (mg)	Taux de dessiccation $M = \frac{(m_i - m_f)}{m_i} * 100$	Norme pour la perte de masse de 10 Cp(s)
F1	420,23	406,60	<b>3,24</b>	14%
F2	394,55	380,80	<b>3,48</b>	
F3	417,43	410,46	<b>1,67</b>	
F4	415,18	409,30	<b>1,42</b>	



**Figure IV.21 : Taux de dessiccation des comprimés (n=10) des quatre formulations.**

 **Interprétation des résultats**

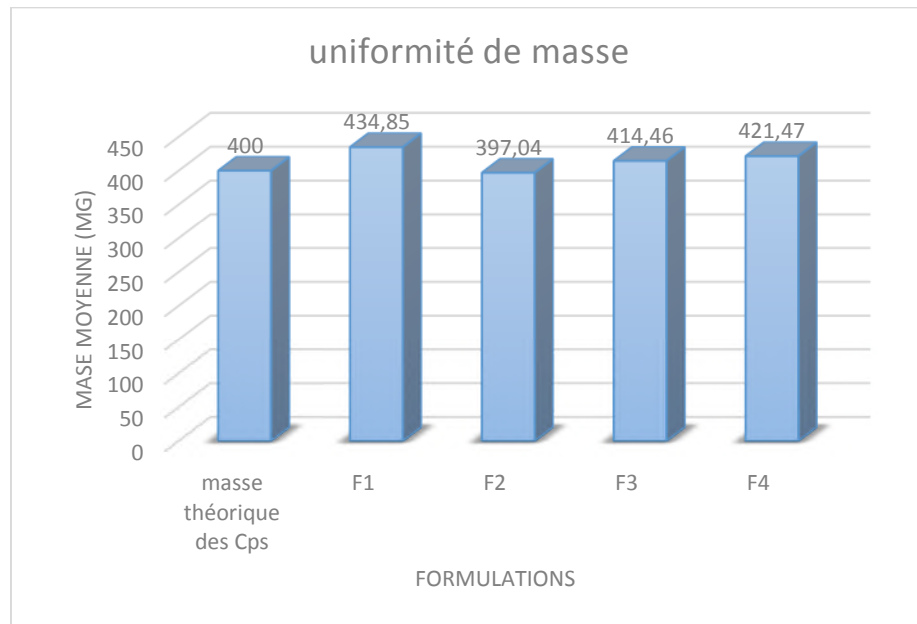
On remarque que les valeurs des taux de dessiccation sont très inférieures à 14 % ; ce qui signifie que les comprimés sont peu humides et conformes selon la P.E. On constate aussi que les formulations F1 et F2 présentent des taux de dessiccation très proches et supérieurs à ceux des deux formulations F3 et F4 qui sont très voisins ; cela est dû aux taux de diluants et de PA qui sont relativement les mêmes dans la 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> formulation, ainsi que dans la 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> formulation. Pour conclure les deux excipients, HPMC et CMC, sont les principaux constituants responsables de l'augmentation du taux d'humidité, puisque leurs quantités varient dans les compositions des formulations.

**IV.3.1.3. Uniformité de masse**

Les valeurs obtenues pour cet essai sont portées dans le tableau IV.5 et dans la figure IV.22.

**Tableau IV.5 :** Etude de l'uniformité de masse des comprimés de F1, F2, F3 et F4 (les masses individuelles des 20 Cp(s) sont présentés en annexe).

	F1	F2	F3	F4
<b>Masse moyenne (mg)</b> (n=20)	434,85	397,04	414,46	421,47
<b>Ecart-type (σ)</b>	17,73	4,85	4,07	2,56
<b>Coefficient de variation(CV)(%) ≤5%</b>	4,08	1,22	0,98	0,62
<b>Intervalle de validation (normePh.Eur)</b>	(434,85±21,74) [413,11-456,59]	(397,04±19,85) [377,19-416,89]	(414,46±20,72) [393,74-435,18]	(421,47±21,07) [400,4-442,54]



**Figure IV.22** :Uniformité de masse (n=20) (mg)

#### Interprétation des résultats

On remarque d'après le tableau IV.5, que les masses moyennes des quatre formulations (F1, F2, F3 et F4) appartiennent à l'intervalle de validation qui est [413,11-456,59] pour F1, [377,19-416,89] pour F2, [393,74-435,18] pour F3 et [400,4-442,54] pour F4, avec une meilleure homogénéité des valeurs par rapport à l'écart-type et au CV pour F4, mais une très mauvaise homogénéité pour F1. Nous concluons alors, en se référant aux normes de la Ph.Eur que les comprimés contrôlés sont conformes. D'après l'histogramme, la moyenne qui se rapproche le plus de la valeur théorique des comprimés (400mg) est la 2<sup>ème</sup> formulation avec une valeur de 397,04mg, et celle qui s'éloigne le plus c'est la 1<sup>ère</sup> formulation avec une valeur de 434,85mg. Le décalage des valeurs par rapport à la masse théorique qui est 400mg ; est dû au réglage de la compresseuse utilisée au niveau du CRD-SAIDAL, dont les poinçons et la force de compression sont réglables manuellement.

#### IV3.1.4. Test de friabilité

Les valeurs de mesure de friabilité sur 20 Cp(s) pour les quatre formulations F1, F2, F3 et F4 sont représentées dans le tableau IV.6.

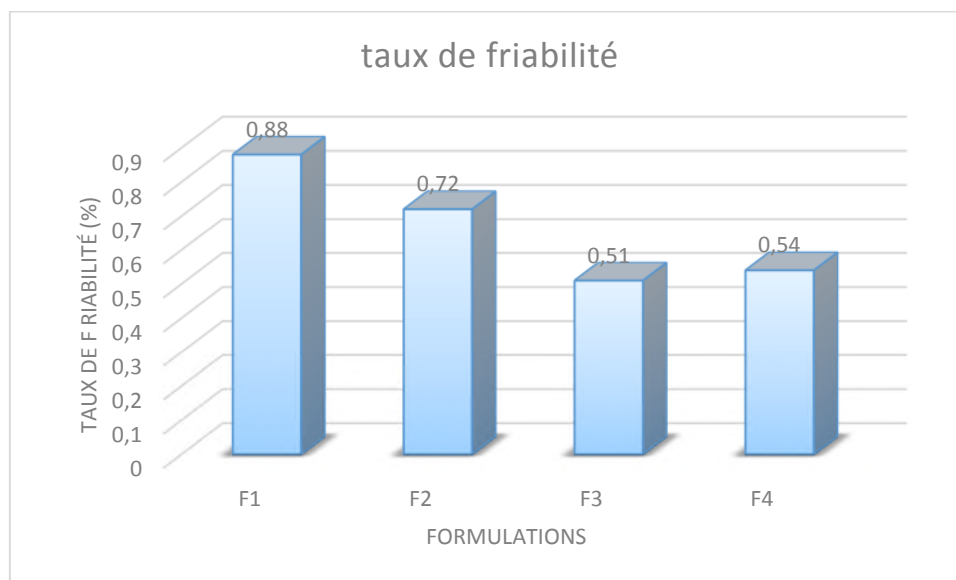


**Tableau IV.6** : Etude de la friabilité des comprimés de F1, F2, F3 et F4.

Formulation	Poids initial de comprimés P <sub>i</sub> (mg)	Poids final après effritement P <sub>f</sub> (mg)	Friabilité (%) $F = \frac{P_i - P_f}{P_i} * 100$	Norme pour la perte de masse de 20 Cp(s)
F1	868,66	861,04	0,88	≤1%
F2	793,57	787,86	0,72	
F3	829,34	825,11	0,51	
F4	843,25	838,67	0,54	

### Interprétation

On remarque que les taux de F1 et F2 qui sont proches et sont plus importants que ceux de F3 et de F4 qui présentent des friabilités presque égales. D'après la norme indiquée dans la P.E, qui dit que le taux doit être inférieur à 1%, on déduit que les quatre formulations sont conformes. La différence des valeurs des friabilités entre les quatre formulations est due aux taux d'humidités qui ne sont pas les mêmes, aux excipients qu'on a fait varier dans toutes les formulations et aux 10% de plus de PA (Chlorhydrate d'acébutolol) en excès dans la 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> formulation.

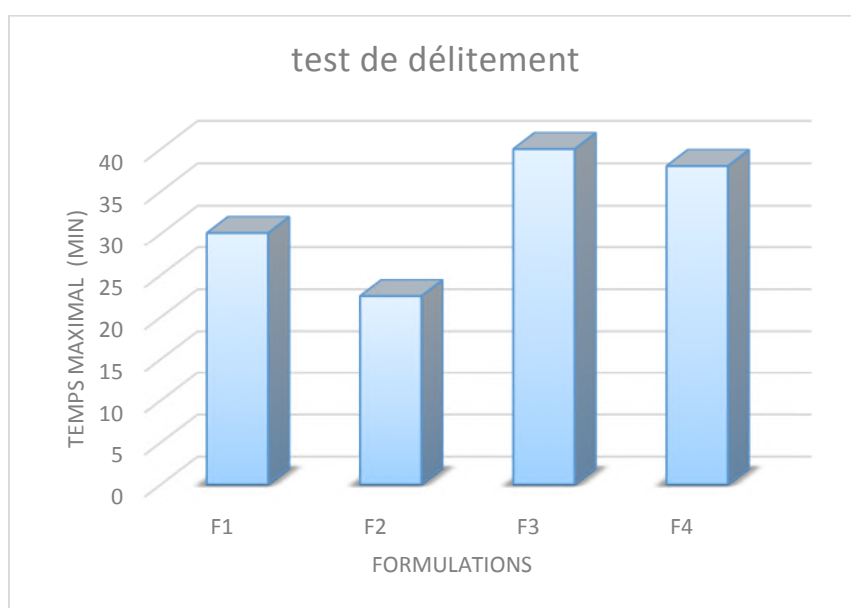
**Figure IV.23** : Taux de friabilité (n=20).

IV.3.1.5. Test de délitement (désagrégation)

Les résultats des temps de délitement et les masses par comprimé sont rassemblés dans le tableau IV.7, quand aux temps maximales de délitement par comprimés sont représentés dans la figure IV.24.

**Tableau IV.7 :** Temps de délitement en fonction des masses de 6 comprimés des formulations F1, F2, F3 et F4.

F1		F2		F3		F4	
Masse (mg)	t <sub>d</sub> (min)	Masse (mg)	t <sub>d</sub> (min)	Masse (mg)	t <sub>d</sub> (min)	Masse (mg)	t <sub>d</sub> (min)
424,7	28,2	388,8	21,3	410,2	31,0	434,8	<b>38,0</b>
438,4	28,6	397,1	22,1	416,7	31,5	418,5	27,0
442,0	29,5	410,0	22,4	415,5	31,0	397,5	26,0
445,0	<b>30,1</b>	413,2	<b>22,5</b>	408,0	30,0	418,7	35,0
444,0	30,0	393,7	21,4	420,8	<b>40,0</b>	404,0	26,5
441,6	28,6	386,3	21,2	414,4	32,0	421,0	37,5
<b>Normes : C<sub>pnu</sub> : t<sub>max</sub> ≤ 15mn, C<sub>ppe</sub> : 15 ≤ t<sub>max</sub> ≤ 30min</b>							



**Figure IV.24 :** Temps maximal ou de délitement de chaque formulation (n=20).

### Interprétation

On remarque que les temps de délitement maximaux des formulations F1, F3 et F4 ont dépassés les 30min requises pour les comprimés nus à libération modifiée, mais le temps de délitement maximale de F2 est compris entre 15 et 30min.

Les Comprimés nus ont un temps de délitement inférieur à 15min. Pour le cas de nos comprimés, les temps de délitement maximaux ont dépassé les 15 min, en particulier pour F3 qui atteint 40min. Cela explique que nos comprimés auront une aptitude à la libération prolongée.

#### IV.3.1.6. Essai d'uniformité de la dose

Les résultats des dosages des filtrats pour les quatre formulations sont regroupés dans le tableau IV.8 ci-dessous. La figure IV.25 représente l'histogramme des quatre formulations par comparaison avec la dose prévue initialement.

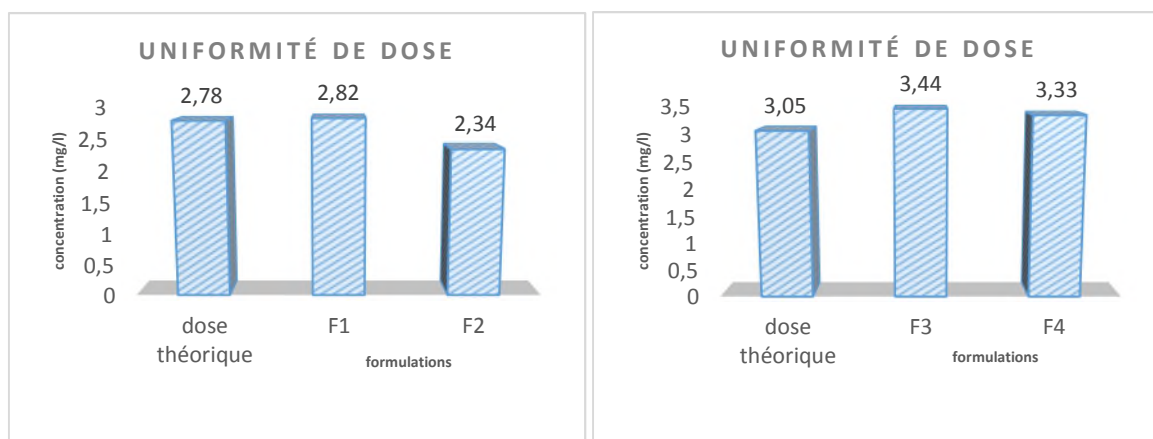
### Interprétation

On remarque d'après le tableau IV.8 que les teneurs moyennes en Chlorhydrate d'acébutolol pour F1 (107,4%), F3 (112,6%) et F4 (109,04%) sont conformes à la norme, citée dans la P.E, selon laquelle la valeur de la dose trouvée doit être comprise entre 85% et 115%.

Tandis que la 2<sup>ème</sup> formulation est légèrement au-dessous de la norme, avec une valeur de 84,46%. Mais selon la norme de SAIDAL, la teneur moyenne peut être acceptable lorsqu'elle est comprise entre 80% et 120%. De ce fait, on remarque que toutes les formulations répondent à ces limites de la norme industrielle. D'après l'histogramme (figure IV.25), les formulations qui se rapprochent le plus de la valeur théorique sont F1 et F4. Enfin, pour que l'uniformité des préparations uni-doses soit assurée, chaque unité d'un lot doit présenter une teneur en substance active comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée (dose théorique).

**Tableau IV.8 :** Tableau récapitulatif des teneurs en Chlorhydrate d'acébutolol des Cp(s) de formulations F1, F2, F3 et F4.

Cp(s) (n=10)	Teneur (%)			
	F1	F2	F3	F4
1	111,77	<b>62,94</b>	<b>119,27</b>	<b>126,13</b>
2	88,34	93,11	<b>124,55</b>	86,01
3	104,23	95,55	111,51	102,96
4	107,97	93,92	111,02	113,44
5	94,15	104,52	102,52	<b>119,33</b>
6	98,62	<b>81,69</b>	110,35	<b>118,73</b>
7	106,16	92,29	<b>116,18</b>	<b>122,73</b>
8	99,09	<b>71,91</b>	102,40	102,76
9	100,15	89,85	111,81	96,82
10	106,97	<b>58,86</b>	<b>117,03</b>	101,73
<b>moyenne</b>	101,74	<b>84,46</b>	112,66	109,04
$\Sigma$	7,06	15,14	6,95	12,95
<b>Tolérance</b>	14,12	30,28	13,90	25,90
<b>Norme Ph-Eur.</b>	<b>[85%-115%]</b>			
<b>Norme SAIDAL</b>	<b>[80%-120%]</b>			



**Figure IV.25 :** Histogramme des quatre formulations par comparaison avec la concentration relative à la dose théorique.

IV.3.2. Contrôle biopharmaceutique

IV.3.2.1. Test de dissolution dans le milieu gastrique à pH=1,2

Les tableaux des valeurs des absorbances par l’UV-Visible des concentrations et des taux de Chlorhydrate d’acébutolol libéré par dissolution dans le milieu à pH=1,2, sont présentés dans l’annexe, tandis que les courbes de variation du taux de PA libéré en fonction du temps sont représentées dans la figure IV.27.

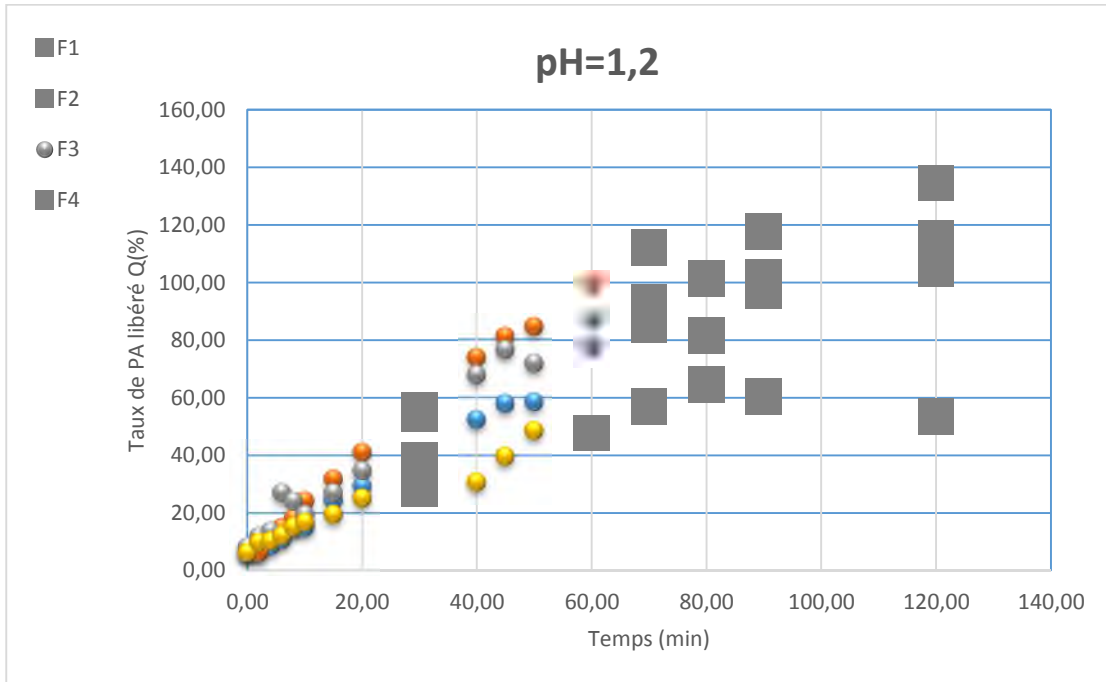


Figure IV.26 : Profils des courbes de dissolution et de la cinétique de libération du Chlorhydrate d’acébutolol des formulations (F1, F2, F3 et F4) dans le milieu à pH=1,2.

Dans le tableau IV.9, nous avons rassemblés les différents résultats des courbes cinétiques exprimés par les taux de libération du PA, conformément à la P.E.

Tableau IV.9 : Temps pour les taux de libération à pH=1.2, pour une forme gastro-résistante conformément à la Phar.Eur.

Comprimés	Taux (%) à t=15min		Taux (%) à t=1h	
	Valeurs	Norme	Valeurs	Norme
F1	24,43	≤ 40	<b>78,26</b>	≤ 75
F2	31,80		<b>99,63</b>	
F3	26,89		<b>87,99</b>	
F4	19,49		49,41	

### 🚩 Interprétation

Les résultats de dissolution obtenus montrent que la 2<sup>ème</sup> formulation (F2) est celle qui a le taux de libération le plus élevé, qui représente le double de celui de F4, mais qui reste dans la norme ( $\leq 40\%$ ) au bout de 15 min.

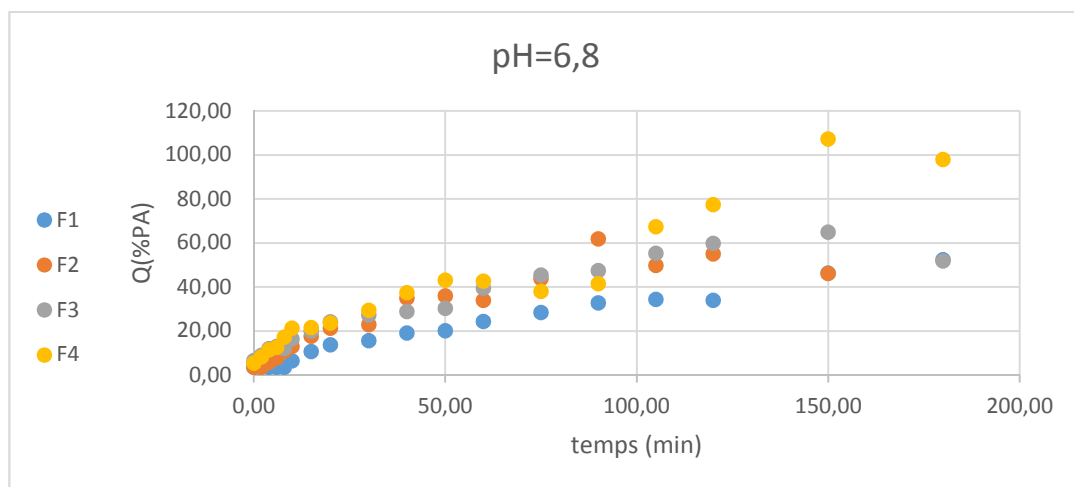
Pour F1 et F3, on remarque que leur taux sont proches et restent dans la norme au bout de 15min.

Le taux de libération dépend essentiellement de la quantité de l'HPMC, dans la 2<sup>ème</sup> formulation le taux est plus élevé dû à la quantité plus importante en HPMC. Inversement, le taux faible de libération dans la 4<sup>ème</sup> formulation est attribué à une quantité moins élevée de l'HPMC. La présence d'Amidon de maïs en faible pourcentage peut avoir également une légère influence sur les résultats.

On conclut que puisque tous les taux sont  $\leq 40\%$  au bout de 15min ; on peut dire que les quatre formulations sont gastro-résistantes.

#### IV.3.2.2. Test de dissolution dans le milieu intestinal à pH=6,8

Les résultats des absorbances par l'UV-Visible, des concentrations et des taux du Chlorhydrate d'acébutolol libéré par dissolution dans le milieu à pH=6,8, sont présentés dans l'annexe, tandis que les courbes de variation du taux de PA libéré en fonction du temps sont représentées dans la figure IV.27.



**Figure IV.27 :** Profils des courbes de dissolution et de la cinétique de libération du Chlorhydrate d'acébutolol des formulations (F1, F2, F3 et F4) dans le milieu à pH=6.8.

Dans le tableau IV.10, nous avons rassemblé les différents résultats des courbes cinétiques par rapport aux temps et aux taux de libération à pH=6,8 selon la P.E.

**Tableau IV.10 :** Temps et taux de libération de PA dans le milieu à pH=6.8, par comparaison avec la norme de la Phar.Eur.

Comprimés	Taux (%) à t=40min		Taux (%) à t=2h	
	Valeurs	Norme à t=45min	Valeurs	Norme
F1	18,95	Conventionnelle : ≥75% Prolongée : ≤50%	33,84	Conventionnelle : ≥90% ; ≤2h Prolongée : ≤90% ; ≥2h
F2	34,86		54,95	
F3	28,78		59,78	
F4	37,32		77,38	

#### Interprétation

On remarque que la libération (d’après les profils de dissolution pour les quatre formulations de la figure IV.27) est répétée comme si le principe actif se libère en dose répétée (rappelant celle des comprimés à multicouches), avec un effet retard pour la 1<sup>ère</sup> formulation.

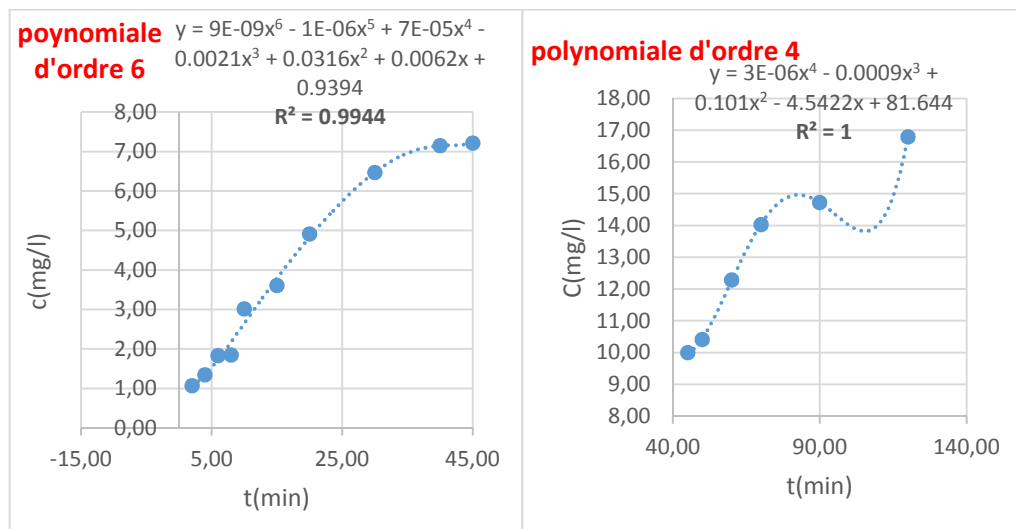
On remarque aussi d’après le tableau IV.10 que les taux pour les quatre formulations à t=45min sont inférieurs à 50% et inférieurs à 90% au bout de 2h ; ce qui nous laisse supposer que les quatre formulations sont à libération retardée.

## PARTIE IV.4 : Modélisation des cinétiques

## IV.4.1. Modélisation à pH=1,2

Les modèles des cinétiques de libération du PA à pH=1.2 des comprimés des quatre formulations (F1, F2, F3 et F4) sont représentés par la figure IV.28, 29,30 et 31.

## ✚ Pour la formulation F1



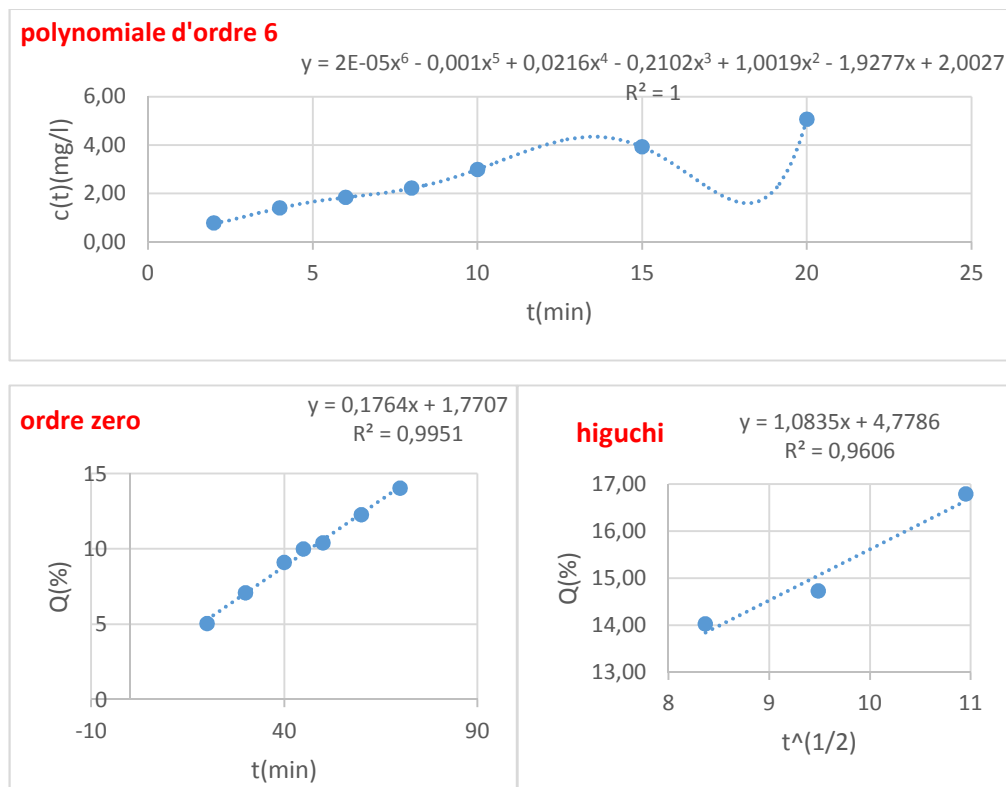
**Figure IV.28 :** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F1 dans le milieu physiologique à pH=1,2.

## ✚ Interprétation

La cinétique de libération, dans le milieu gastrique (pH=1,2), du PA à partir du Cp de F1 est de type polynomiale d'ordre 6 dans l'intervalle [0-45] min et d'ordre 4 dans l'intervalle [45-120]min. Cela est dû à l'apparition d'un gonflement de la matrice au contact du milieu, qui réabsorbe une partie du milieu contenant le PA, et fait fluctuer ainsi le taux de libération conformément aux travaux de Peppas[73], en modifiant le transport des molécules du principe actif dans la matrice. Ce phénomène est attribué aux comprimés qui contiennent un excipient susceptible de gonfler au contact du milieu comme le HPMC.



✚ Pour la formulation F2



**Figure IV.29:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F2 dans le milieu physiologique à pH=1,2.

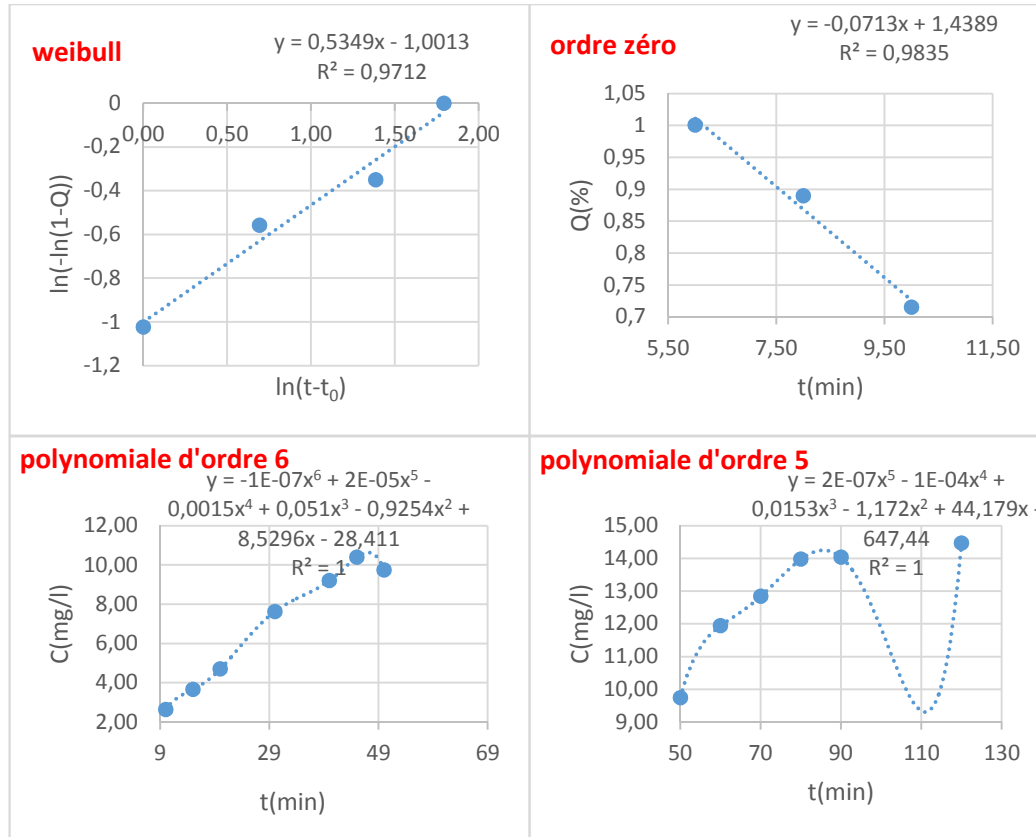
✚ Interprétation

La cinétique de libération du PA du Cp F2 est triphasique dans le milieu à pH=1,2. Dans la 1<sup>ère</sup> phase [2-20] min, on a une libération du type polynomiale d'ordre 6, dans la 2<sup>ème</sup> phase [20-70] min un modèle d'ordre zéro et dans la 3<sup>ème</sup> phase [70-120] min un modèle de type Higuchi.

Dans la 1<sup>ère</sup> phase, on a l'apparition d'un gonflement de la matrice qui réabsorbe une partie du milieu contenant le PA, et fait augmenter l'espace de diffusion dans le Cp en diminuant la vitesse de diffusion dans la matrice gonflante. Ce phénomène crée ainsi une résistance à l'érosion dans la 2<sup>ème</sup> phase. Enfin, dans la 3<sup>ème</sup> phase la cinétique de libération suit le mécanisme de diffusion fickienne, sauf que pour cette phase, la matrice est poreuse et les molécules du PA diffusent vers le milieu à travers des pores favorisé par le milieu très acide.

On conclut que le Cp de F2 est assimilé à une forme à multicouches, dont la 1<sup>ère</sup> subit un gonflement, la 2<sup>ème</sup> une résistance à l'érosion et la 3<sup>ème</sup> est une matrice plus poreuse.

✚ Pour la formulation F3



**FigureIV.30:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d’un comprimé de F3 dans le milieu physiologique à pH=1,2.

✚ Interprétation

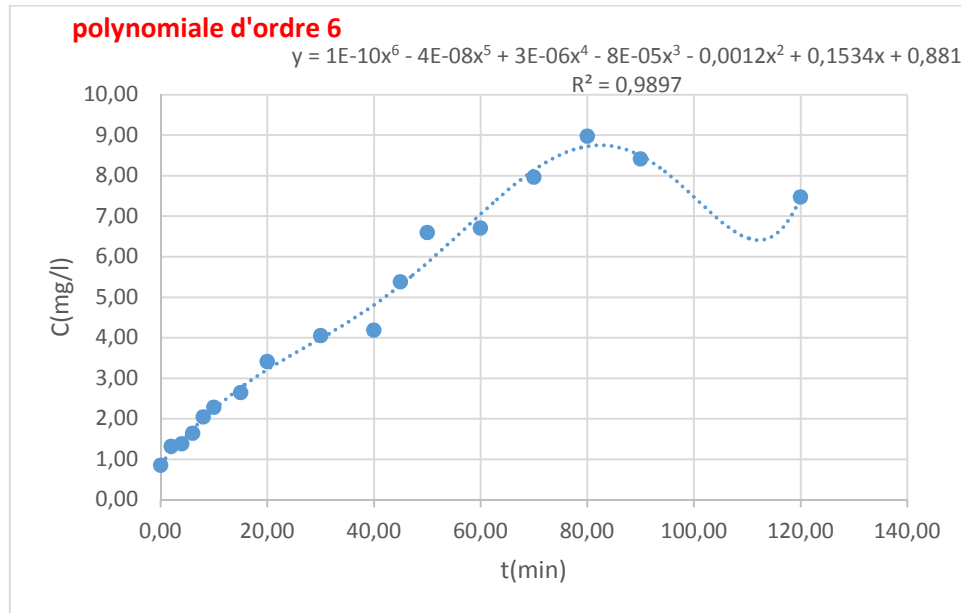
La cinétique de libération du PA du Cp F3, suit quatre phases :

La 1<sup>ère</sup> phase [0-6] min suit le modèle de Weibull, qui correspond à un ralentissement au départ du relargage du PA par un effet de résistance à l’érosion.

La 2<sup>ème</sup> phase [6-10] min est d’ordre zéro ; qui explique une résistance à l’érosion et une diffusion lente par un phénomène de transport de type non fickien à travers une matrice inerte.

Les deux dernières phases [10-50] min et [50-120] min sont de type polynomial respectivement d’ordres 6 et 5 ; qui expliquent une libération par érosion-gonflement.

### ✚ Pour la formulation F4



**FigureIV.31:** modèle de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F4 dans le milieu physiologique à pH=1,2.

### ✚ Interprétation

La cinétique de libération du PA du Cp F4, suit le modèle polynomiale d'ordre 6 dans l'intervalle du temps compris entre 0 et 120min ; dû à l'apparition d'un gonflement de la matrice au contact du milieu, qui réabsorbe une partie du milieu contenant le PA, et fait fluctuer ainsi le taux de libération conformément aux travaux de Peppas[73], la diffusion des molécules du PA est limitée par un phénomène de transport à travers une matrice tortueuse.

Dans le tableau IV.11, nous avons regroupés les résultats du traitement des modèles cinétiques de libération du PA dans le milieu à pH=1,2.

Tableau IV.11 : Modèles et paramètres cinétiques dans le milieu à pH=1,2 de F1, F2, F3 et F4.

Comprimés	Le modèle	Paramètres cinétiques	
		K et n	R <sup>2</sup>
F1	Polynômiale : $\left. \begin{array}{l} \text{d'ordre 6} \\ \text{d'ordre 4} \end{array} \right\}$	✓ variable en fonction du temps	0,994 1
F2	Polynômiale : d'ordre 6 Ordre zéro : $Q=0,176t+1,771$ Higuchi : $Q=1,084t^{0,5}+4,779$	✓ Variable en fonction du temps ✓ $K=0,176$ ✓ $K=1,084$ ; $n=0,5$	1 0,995 0,961
F3	Weibull : $\ln(-\ln(1-Q))=0,535\ln(t-t_0)-1,001$ Ordre zéro : $Q=-0,071t+1,439$ Polynômiale : $\left\{ \begin{array}{l} \text{ordre 6} \\ \text{ordre 5} \end{array} \right.$	✓ $K=0,535$ ✓ $K=-0,071$ ✓ Variable en fonction du temps	0,971 0,984 1 1
F4	Polynômiale : d'ordre 6	✓ Variable en fonction du temps	0,990

IV.4.2. Modélisation à pH=6,8

Les modèles des cinétiques de libération du PA à pH=6,8 des comprimés des quatre formulations (F1, F2, F3 et F4) sont représentés par la figure IV.32, 33, 34 et 35.

➤ pour la formulation F1

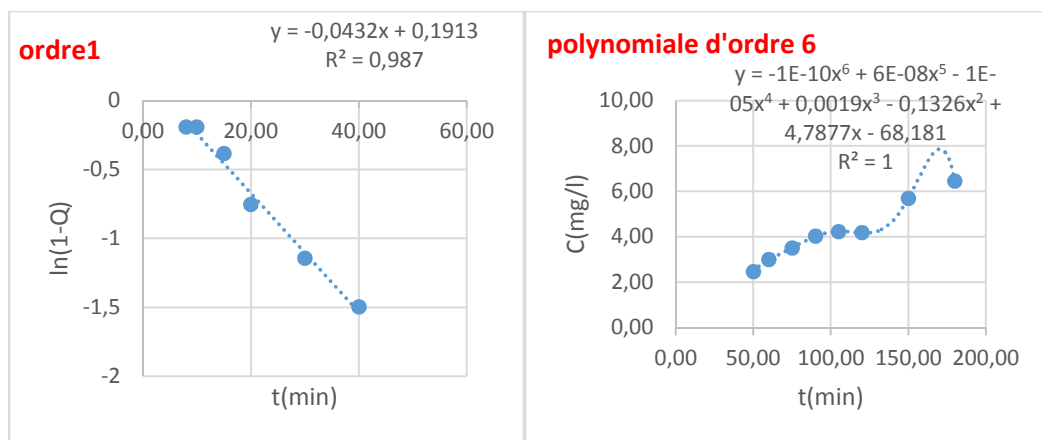
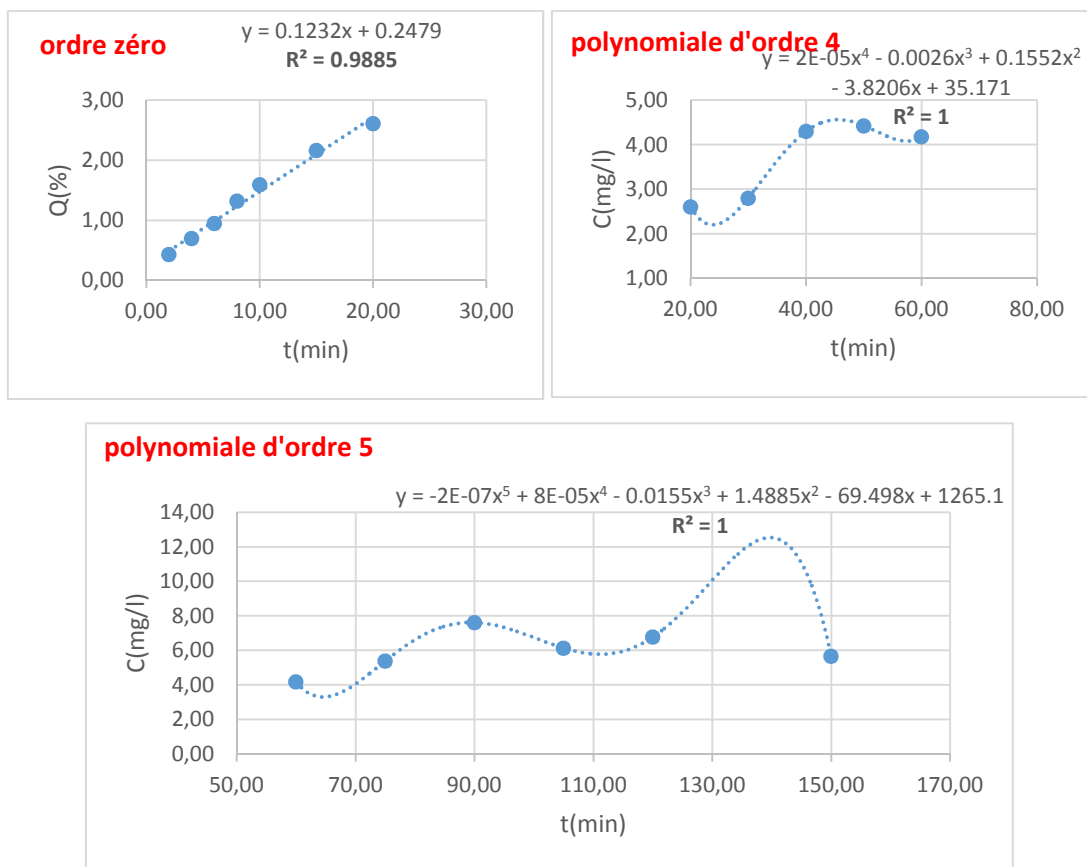


Figure IV.32: Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F1 dans le milieu physiologique à pH=6,8.

**🚩 interprétation**

La cinétique de libération du PA du Cp F1 dans le milieu à pH=6,8, est bi-phasique avec un effet retard [0-8] min, dû au gonflement de la matrice. Dans la 1<sup>ère</sup> phase [8-40] min, on a une libération d'ordre 1 qui correspond aux comprimés à libération conventionnelle subissant un processus de diffusion du PA de la matrice vers le milieu à travers une matrice qui se désagrège. Pour la 2<sup>ème</sup> phase [40-180], la libération est de type polynomial d'ordre 6 qui correspond à une diffusion par gonflement-transport selon le modèle de Peppas.

➤ **Pour la formulation F2**

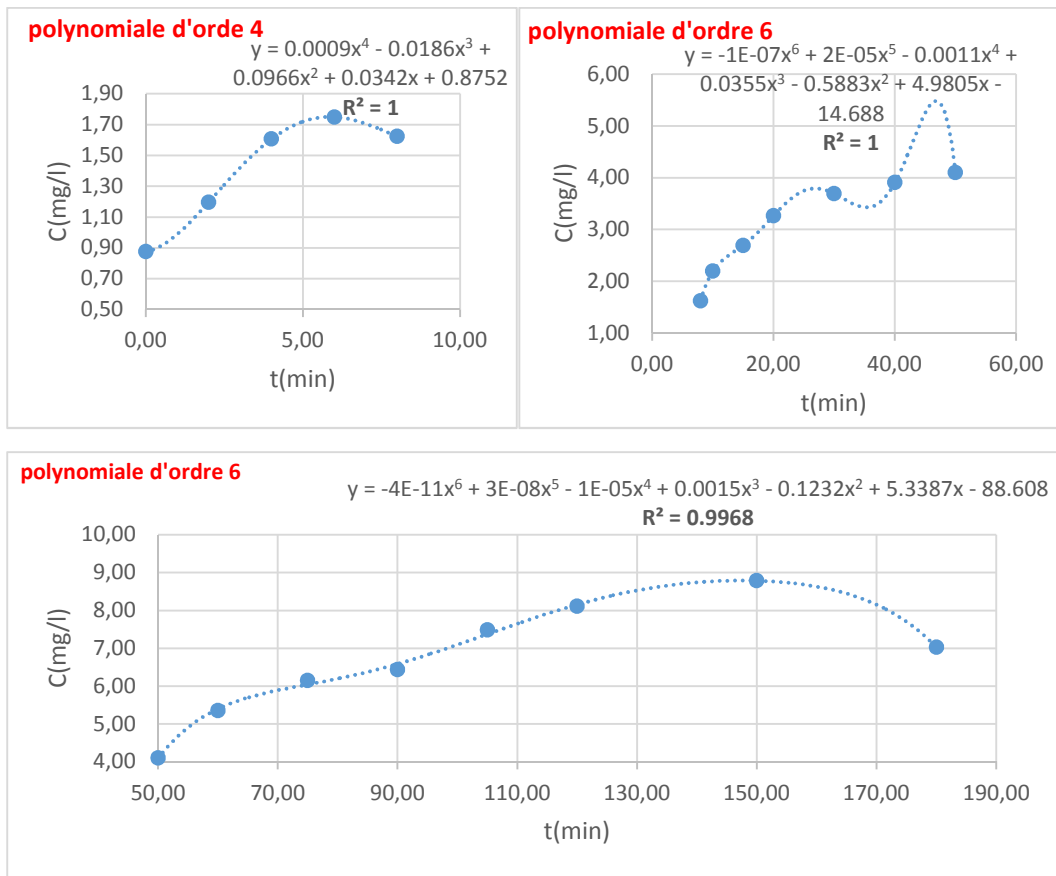


**Figure IV.33:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F2 dans le milieu physiologique à pH=6,8.

**🚩 Interprétation**

La cinétique de libération du PA du Cp F2 est d'ordre zéro dans l'intervalle [2-20] min qui montre une résistance à l'érosion, suivie d'une libération par transport-gonflement dans les deux intervalles [20-60] min et [60-150] min, qui sont de types polynomiaux d'ordres respectivement 4 et 5.

➤ Pour la formulation F3

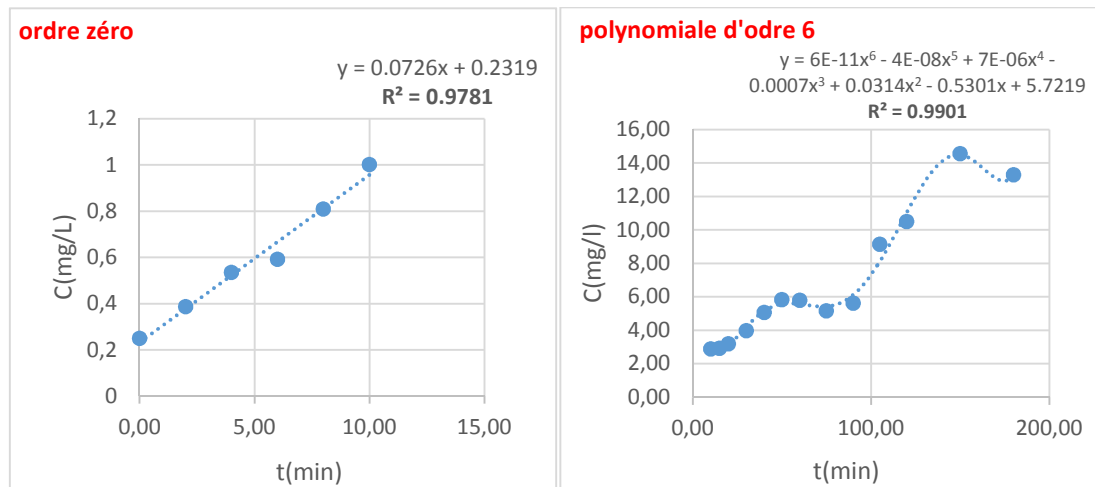


**Figure IV.34:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F3 dans le milieu physiologique à pH=6,8.

📌 **Interprétation**

La cinétique de libération du PA du Cp F3, est polynomiale d'ordres 4 et 6 dans les intervalles respectivement [0-8], [8-50] et [50-180] min. Cela montre l'apparition d'un gonflement de la matrice au contact du milieu, qui réabsorbe une partie du milieu contenant le PA, et fait fluctuer ainsi le taux de libération conformément aux travaux de Peppas[73].

## ➤ Pour la formulation F4



**Figure IV.35:** Modèles de la cinétique de libération du PA par dissolution d'un comprimé de F4 dans le milieu physiologique à pH=6,8.

### Interprétation

La cinétique de libération du PA du Cp F4 est biphasique ; elle est d'ordre zéro dans la 1<sup>ère</sup> phase [0-10] min et de type polynomiale d'ordre 6 dans la 2<sup>ème</sup> phase [10-180] min. Le premier profil montre une résistance à l'érosion et le deuxième profil montre une libération par gonflement-érosion.

Dans le tableau IV.12, nous avons regroupés les résultats du traitement des modèles cinétiques de libération du PA dans le milieu à pH=6,8.

Tableau IV.12 : Modèles et paramètres cinétiques dans le milieu à pH=6,8.

Comprimés	Le modèle	Paramètres cinétiques	
		K et n	R <sup>2</sup>
F1	Ordre 1 : $Q=-0,043t+0,191$ Polynômiale : d'ordre 6	✓ $K=-0,043$ ✓ Variable en fonction du temps	0,987 1
F2	Ordre zéro : $Q=0,123t+0,248$ Polynômiale : { ordre 4 ordre 5	✓ $K=0,123$ ✓ Variable en fonction du temps	0,999 1 1
F3	Polynômiale : { ordre 4 ordre 6 ordre 6	✓ Variable en fonction du temps	1 1 0,997
F4	Ordre zéro : $Q=0,073t+0,23$ Polynômiale : ordre 6	✓ $K=0,073$ ✓ Variable en fonction du temps	0,978 0,990

### Conclusion

La cinétique de libération du principe actif des comprimés des quatre formulations, ne répondent pas aux mêmes modèles dans les deux milieux, pH=1,2 et pH=6,8. Ce qui explique que les formes sont pH-dépendantes.



## Conclusion générale

Cette étude nous a permis de mettre au point des formes orales à libération ralentie et répétée à base de chlorhydrate d'acébutolol (400 mg) pour les maladies cardiovasculaires.

L'utilisation des polymères comme HPMC et CMC, ont permis de fabriquer des formes à libération ralentie, qui devrait éviter les pics d'après consommation (diminuer les effets secondaires et indésirables), et établir dans le temps l'efficacité de cette molécule (diminuer le nombre de prises quotidiennes).

Nous avons montré qu'avec l'utilisation de ces deux excipients, on a obtenu des profils pharmacocinétiques compatibles avec une libération ralentie (courbe établie sur un intervalle de temps plus étalé).

L'étude des cinétiques de dissolution pour les quatre formulations développées a permis de ranger l'HPMC et la CMC parmi les excipients assurant une libération ralentie de nos formulations (F1, F2, F3 et F4).

✚ Les analyses structurales ont pu montrer les résultats suivants :

- l'analyse par la spectroscopie IR a confirmé la pureté des matières premières ainsi que la bonne conservation des produits finis.
- l'analyse par DRX a permis de montrer que la majorité de nos matières premières sont cristallines à l'exception de l'amidon de maïs et de l'HPMC qui ont tendance à être amorphes ou semi-cristallins.

✚ L'étude des propriétés pharmacotechniques de nos comprimés a montré que:

- Les granulés obtenus coulent facilement pour les quatre formulations par voie humide.
- L'humidité résiduelle des granulés est conforme pour les quatre formulations.
- Les comprimés ont montré une bonne uniformité de masse au cours de fabrication mais avec une mauvaise homogénéité des valeurs pour F1.
- La dureté la plus élevée est celle de la 3<sup>ème</sup> formulation qui sort légèrement de la norme comparée aux autres formulations qui restent dans la norme.
- On a une bonne corrélation entre la dureté et friabilité de nos formulations (plus la dureté est élevée plus la friabilité est faible).

- Le temps maximal de délitement des quatre formulations correspond au temps de délitement des comprimés à libération prolongée.
- Selon la Phar-Eur, les formulations (F1, F2 et F4) sont dans la norme tandis que F2 sort légèrement de la norme. Mais selon la norme de SAIDAL, toutes les formulations répondent à cette dernière.

#### 🚩 Contrôles biopharmaceutiques par dissolution et cinétique de libération

- La cinétique de libération du Chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu à pH=1,2 montre que les quatre formulations sont gastro-résistantes
- La cinétique de libération du Chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu à pH=6,8 montre que les quatre formulations sont à libération ralentie.
- La modélisation de la cinétique de libération dans les deux milieux prouve que la libération du principe actif suit plusieurs types de mécanismes (ordre 1, ordre zéro, Higuchi, Weibul, Korsmeyer-Peppas et polynomial) répartis sur plusieurs phases successives. Mais les mécanismes les plus dominants sont d'ordre zéro, d'ordre 1 et polynomial, qui dépendent des rapports de HPMC/CMC et de l'ajout de l'amidon de maïs. Les cinétiques de libération du PA sont pH-dépendantes du milieu.

En conclusion, nous pouvons dire que les tests galéniques réalisés sont acceptables pour les quatre formulations. Le test biopharmaceutique montre que la 4<sup>ème</sup> formulation est la meilleur, car en plus de sa libération qui est ralentie dans le temps, elle est aussi la plus gastro-résistante.

## Perspectives

- Utiliser un mélangeur-malaxeur afin d'avoir un mélange de poudre plus homogène.
- Pelliculer les comprimés, pour améliorer leur aspect final.
- Utiliser la technique de filtration sous vide, pour avoir un bon filtrat.
- Analyser le produit fini par DRX.
- Utiliser un dissolutest pour le test biopharmaceutique.
- Les résultats de quantification peuvent être mieux précisés par des analyses avec la technique HPLC beaucoup plus spécifique que l'analyse par UV-Visible.
- Etudier la biodisponibilité de la forme et essayer de l'améliorer par des tests *in vivo*, pour des applications thérapeutiques convenables du principe actif sélectionné.

## Références bibliographiques

- [1] S/MERSELLAB, H/ANGOUD, « contrôle physico-chimique, microbiologie et toxicologique d'une solution injectable Clofenal 75mg/3ml », mémoire de master, Université de Djilali Bounama, 2015.
- [2] Mme Khaber Azi Mouna « Développement pharmaceutique de forme à libération prolongée de Tramadol à base de matrice hydrophile: HydroxyPropylMethylCellulose et Gomme Guar », Mémoire de magister en génie pharmaceutique, Université Ferhat Abbas Setif, 2011.
- [3] Jean Marc Daigle « Les maladies du cœur et les maladies vasculaires cérébrales prévalence, morbidité et mortalité au Québec », institut national de la santé publique du Québec, 2006.
- [4] Marc Lambert « Les associations d'antihypertenseurs », thèse de doctorat, Université HenriPoincare-Nancy 1, 2006.
- [5] Emmanuelle Guerreschi « Contribution à l'Appréhension du Système Cardiovasculaire Modélisation et Traitement de Signaux issus de la Macrocirculation et de la Microcirculation sanguines », thèse de doctorat, l'Université d'Angers, 2013.
- [6] Sara Wong, « Segmentation de l'intervalle RT et description par analyse factorielle de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la repolarisation ventriculaire », thèse d doctorat, Université de Rennes, 2014.
- [7] Mansouri Leila « Connaissances et perception de la notion de facteurs de RISQUE cardio-vasculaire chez les patients en médecine générale », thèse de doctorat, Université Diderot-Paris, 2012.
- [8] K.Kechroude et A.Adel, « Développement d'une formulation galénique de Valsartan/Amlodipine (cardiovasculaire), par comparaison avec la référence exforge 80-5mg », Université de A.Mira de Béjaia, 2012.
- [9] Boutahiri Nadia, « Estimation du risque cardiovasculaire chez le personnel de l'hôpital régional Mohammed BenAbdallah, 2011.
- [10] M.Djibril Mohamed Ousmane, « efficacité comparée de deux schémas de traitement préventive intermittent a la sulfadoxine-pyrimethamine chez la femme enceinte Mali », thèse de doctorat, Université de Bamako, 2009.
- [11] Hautin Louise, « L'éducation thérapeutique du patient hypertendu », thèse de doctorat, Université de Lille 2, 2014.
- [12] Dart RC. Medicaltoxicology. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- [13] Aronson JK. Meyer'sSideEffects of CardiovascularDrugs. 1sted. Elsevier, 2009.

- [14] Jérôme Ribet, « Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses », thèse de doctorat, Université de Limoges, 2003.
- [15] Love JN. Acébutolol Resulting in Fatalities. Emerg. Med. 2000.
- [16] La pharmacopée européenne, 6<sup>ème</sup> édition. 2008.
- [17] Chafic Chebli, « Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de nouveaux excipients pharmaceutiques (Liants, délirants et agents de libération contrôlée), thèse de doctorat, Université de Montréal, 2000.
- [18] A. Le Hir, « Pharmacie galénique », 9<sup>ème</sup> édition Masson, Paris, 2009.
- [19] Kouassi Atse, Cedric Alain Junior, « étude comparative des caractéristiques galéniques et biopharmaceutiques des comprimés de paracétamol à base de l'amidon d'igname krenglè et kponan, de taro rouge et blanc et des comprimés de « paracétamol spécialité et son générique », thèse de doctorat, Université de Bamako, 2009.
- [20] S. Bouriche et N. Ifourah, « contribution au développement galénique d'un comprimé à base de deux principes actifs cardiovasculaires », A. Mira Béjaia, 2010.
- [21] J.M. Aiche, E. Beysac, U. Hoffart, « initiation à la connaissance d'un médicament », 5<sup>ème</sup> édition, Paris, 2008.
- [22] F.Chantraine, « Contribution à la résolution des problèmes posés par la présence de tensioactif au sein de compacts détergents », thèse de doctorat, Université de Limoges, 2006.
- [23] K.Azizi et S.Alioui, « Influence de la teneur de l'acide ascorbique sur les propriétés galéniques du comprimé effervescent polyvitamines et minéraux », A. Mira de Béjaia, 2013.
- [24] L. Balloul, « Contrôle physico-chimique, pharmacotechniques et validation d'une méthode de dosage d'un médicament générique Saipril Plus® 50mg-25mg par HPLC », A.Mira de Béjaia, 2009.
- [25] Olivier all, Pascal blanc, Marie-Ange Dalmasso, « Pharmacie galénique B.P », 2<sup>ème</sup> édition, 2005.
- [26] Vincent Grenouilleau, « Modification galénique des formes orales sèches amélioration des pratiques en gériatrie », thèse de doctorat, Université Bordeaux, 2014.
- [27] Cédric Bodson, « Application de la technologie analytique des procédés dans l'étude de l'homogénéité de mélange de poudres pour compression direct », thèse de doctorat, Université de Liège faculté de médecine, 2007.
- [28] Esther Coulibaly, « Contrôle de la qualité et formulation galénique (granulés, comprimés) de la poudre de pulpe de fruit de Adansoniadigitata L. (Bombacaceae) », thèse de doctorat, faculté de médecine de pharmacie et d'Odonto – Stomatologie, 2009.

- [29] KoissiJoel Franck, « Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline », thèse de doctorat, Université Mohammed-V faculté de médecine et de pharmacie-Rabat, 2008.
- [30] Marie-Claude bouffard, « Excipients à base de protéines de maïs pour la libération contrôlée de principes actifs alimentaires », Université Laval Québec, 2007.
- [31] Boudandouna Abdel Hakim, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2010.
- [32] KhabaraZimouna, « Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de Tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose et Gomme Guar », Mémoire de magister, Université F.Abbas-Sétif, 2011.
- [33] R.Bouchal et L.Badreddine, « Contrôles à la formulation d'un médicament cardiovasculaire à base de deux principes actifs », A.Mira de Béjaia, 2013.
- [34] Benmoussa Abdelhakim, « Comment envisager une transposition industrielle : exemple d'une adaptation industrielle d'un procédé de fabrication de comprimés pharmaceutiques », thèse de doctorat, Université Mouhammed V-Souissi, 2012.
- [35] Benzineb, Mohammed, « Contribution à l'élaboration d'une nouvelle formulation de l'Ibuprofène pour la compression directe », Mémoire de Master en pharmacie industrielle Option « Production pharmaceutique », Université Abou BakrBelkaid, 2012.
- [36] Caroline, Viaul, « Développement galénique d'un médicament générique de la pré-formulation d'un comprimé à libération immédiate », thèse de doctorat, Université de Nante, 2006.
- [37] G.Burgot, J.L.Burgot. Lavoisier, « Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications. Méthodes chromatographiques, électrophorèses et méthodes spectrales », 2<sup>ème</sup> édition TEC & DOC 2006.
- [38] M.Hamon, F.Pellerin, M.Guerenet, G.Mahuzier, « Abrégé de chimie analytique. Méthodes spectrales et analyse organique », 2<sup>ème</sup> MASSON, 1980.
- [39] Madetet T eissier, « Compte rendu de TP de spectrophotométrie infrarouge ».Université de Créteil Paris VI, 2004.
- [40] G. Charlot, « Dosage absorption métriques des éléments minéraux », 3<sup>ème</sup> édition MASSON, 1978.
- [41] Dominique Bertrand, Eric Dufour, « La spectroscopie infrarouge et ses applications analytiques, édition TECHNIQUE and DOCUMENTATION. Londres-Paris-NewYork, 2000.
- [42] B.Imelik,J.C.Vedreine, « Les techniques physiques des catalyseurs », édition TECHNIP, 1988.

- [43] Teissier Thomas, Madet Nicolas, « Compte rendu de TP spectrophotométrie : UV-Visible », université de Créteil-Paris XII, 2004.
- [44] Francis Rouessac avec la collaboration de Daniel Cruché, « Analyse chimique : Méthodes et techniques instrumentales modernes (Cours et exercices corrigés) », 6<sup>ème</sup> édition, DUNOD, Paris, 2004.
- [45] D.R-Drowing, « Méthodes spectroscopiques », édition MASSON ET C<sup>JE</sup> Éditeur, 1974.
- [46] K.Himane et Z.Aitbchir, « formulation et contrôle galénique d'un comprimé Valsartan 400mg (cardiovasculaire) à libération modifiée », A.Mira de Béjaia, 2013.
- [47] Pharmacopée 6<sup>ème</sup> édition supplément, 2009.
- [48] G.A Waychunas, « Luminescence, X-ray emission and new spectroscopies », 1988.
- [49] K.Olympiose, « Quelques méthodes de laboratoires en gemmologie », Mémoire de Diplôme d'Université de Gemmologie, Université de Nantes, 1999.
- [50] Vidal, 2014.
- [51] R. Crowe, P-J. Sheskey, « Hand Book of pharmaceutical excipients », 6<sup>ème</sup> édition, 2009.
- [52] Dr P.Gosse, M-C. Husson, « Évaluation thérapeutique, Sartan antagoniste de l'angiotensine II », 1999.
- [53] Pr D.Wouessi Djewe, « Pharmacie galénique : Voies d'administrations et Formes Pharmaceutiques », Université Joseph Fourier de Grenoble, 2011.
- [54] S.Belkacemi, mémoire, « Étude de la libération de l'Amlodipine d'un film HPMC-Eudragit pour une formulation transdermique », Université A.Mira de Béjaia, 2012.
- [55] Hand Book of Pharmaceutical excipients, 2<sup>rd</sup> édition, Eds Wade A and Weller P.J, pharmaceutical press, London, GB, 1994.
- [56] J.Be Miller, R.Whistler, « Starch : Chemistry and technology » 3<sup>ed</sup> édition, Elsevier, 2000.
- [57] J.Bruneton, Pharmacognosie phytochimie plantes médicinales », 3<sup>ème</sup> édition, TEC et DOC, Paris, 1999.
- [58] Eric Serris, « Influence des conditions de compression sur les propriétés physico-chimique des comprimés issus de poudres organiques », thèse de doctorat, de l'école nationale supérieure des mines de Saint-Etienne et de l'Université Jean Monnet, 2002.
- [59] B. N'dri-Stemper, « Étude de l'influence l'incidence des procédés de granulation et de compression sur la couleur des compacts de poudres et granulés », thèse INPG & ENSMSE, Génie des procédés, 2011.

[60] N. Faisant, J. Selepman and J.P. Benoit, « PLGA based microparticules elucidations of mechanisms and a new simple mathematical model quantifying drug release », European journal of Pharmaceutical sciences, 2011.

[61] P. Costa and J.M.S. Labo, « modeling and comparison of dissolution profiles », European journal of Pharmaceutical sciences, 2001.

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

[63] M.A. Kalam and M. Humayun, « Release kinetic of modified pharmaceutical dosage forms : A review », continental Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007.

[64] D. Suvakanta and N. Padala, « Chowdhury kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems », Acta Poloniae pharmaceutical, 2010.

[65] T. Higuchi, « Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices », Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010.

[66] M. Grassi and G. Grassi, « Mathematical modeling and controlled drug delivery : matrix systems », vol.2, 2005.

[67] S. Dash, P.N. Murthy, L. Nath and P. Chowdhury « Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems », Acta Poloniae, Vol.67, 2010.

[68] Cours pharmacologie générale et de biopharmacie de master II, Science et Technologie du Médicaments, de l'Université de Béjaïa.

[69] R.W. Korsmeyer, R. Gurny, E.M. Doelker, P. Buri and N.A. Peppas, « mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers », International Journal of research in Pharmaceutical Science, 1983.

[70] N.A. Peppas, « Analysis of Fickian drug release from polymers, Pharmaceutica Acta Helvetica, 1985.

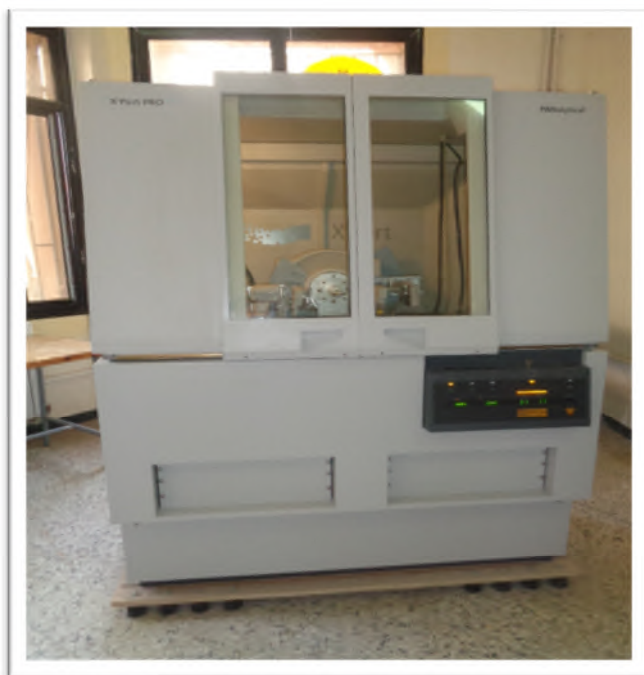
[71] Magdalena Ogrodowczyk and Barbara Marciniak, « Comparative analysis of selected  $\beta$ -blockers », Department of Pharmaceutical Chemistry, K. Marcinkowski University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research, Vol. 70 No. 5 pp. 779-786, 2013.

[72] C. Lakshmi Narayana Reddy, B. Yerril Swamy, C. Venkata Prasad, C. Aswini, P. Mamtha, M.C.S. Subha and K. Chowdoji RAO, Int J Pharmsci, Vol 3, Issue, [215-221], 2011.

[73] Ritger PL, Peppas N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and Anomalous release from swellable devices. Journal of Controlled Release; 5 :37-42, 1987.



[74] Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48 :139-157, 2001.



**Diffractomètre de poudre**

**Marque : PANalytical**



**Spectrophotomètre IR**

**Type : IRAFFINITY-1**

**Marque : SHIMADZU**



**Comprimeuse alternative**  
**Marque : ED.FROGERAIS**

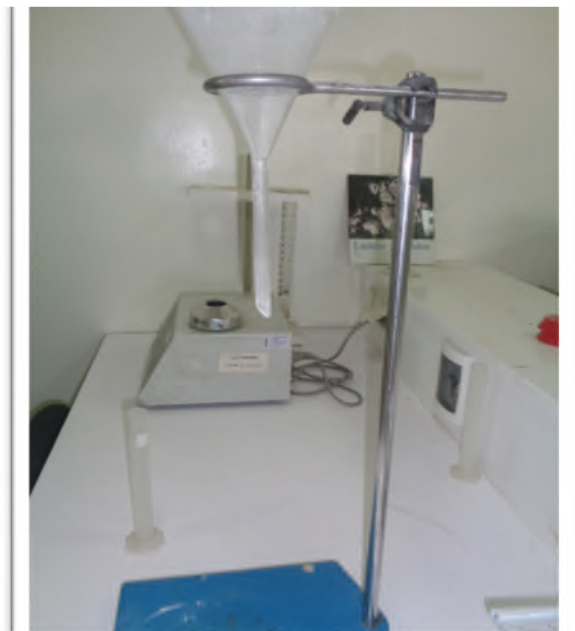


**Dessiccateur IR**  
**Marque : Precisa**



**Duromètre**

**Type : PHARMA TEST**

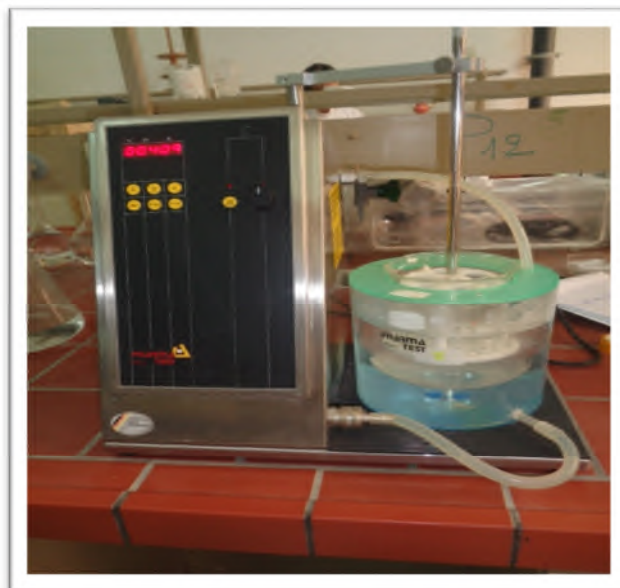


**Entonnoir normalisé**



**Balance analytique de précision  $\pm 0,1\text{mg}$**

**Marque : DENVER ®.**



**Appareil de désagrégation**

**Marque : PHARMA TEST**



**Appareil MEB**



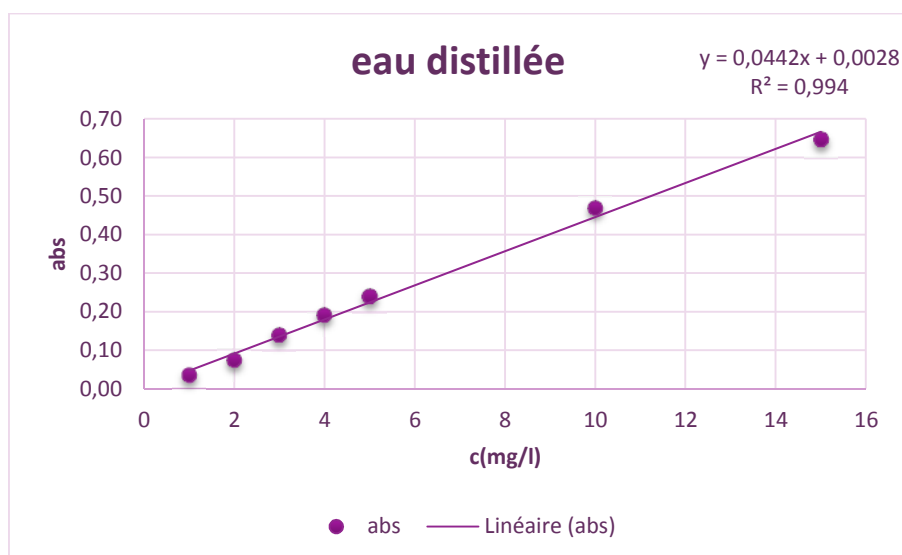
**Appareil DSC**

## 1. Courbe d'étalonnage du Chlorhydrate d'acébutolol dans l'eau distillée

Les valeurs obtenues sont les suivantes :

**Tableau I :** Absorbances des solutions du Chlorhydrate d'acébutolol en fonction des concentrations à la longueur d'onde maximal  $\lambda_{\max} = 234\text{nm}$  dans l'eau distillée.

<i>Etalons</i>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<i>Concentrations (mg/l)</i>	1	2	3	4	5	10	15
<i>Abs</i>	0,03	0,07	0,14	0,19	0,24	0,47	0,65



**Figure 1:** Courbe d'étalonnage de l'acébutolol dans l'eau distillée

### Observation

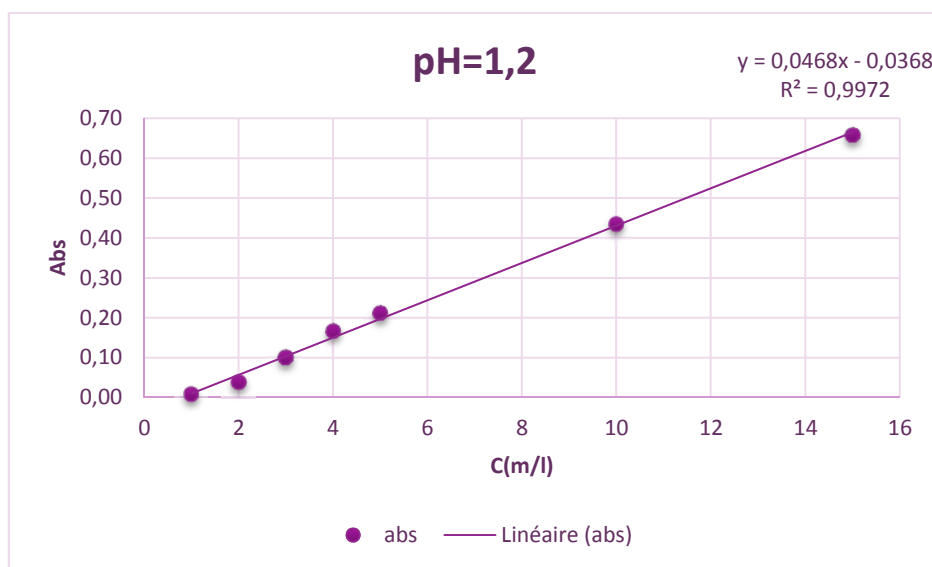
La droite d'étalonnage obtenue à une équation de:  $Y=0,0442X+0,0028$  et un coefficient de corrélation de  $R^2=0,994$



## 2. Courbe d'étalonnage du Chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique à pH=1,2.

**Tableau 2:** Absorbance des solutions de chlorhydrate d'acébutolol en fonction des concentrations à la longueur d'onde maximal  $\lambda_{\max}=233\text{nm}$  dans le milieu physiologique à pH=1,2.

<i>Etalons</i>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<i>Concentrations (mg/l)</i>	1	2	3	4	5	10	15
<i>Abs</i>	0,01	0,04	0,10	0,17	0,21	0,43	0,66



**Figure 2 :** courbe d'étalonnage de l'acébutolol dans le milieu physiologique à pH=1,2.

### Observation

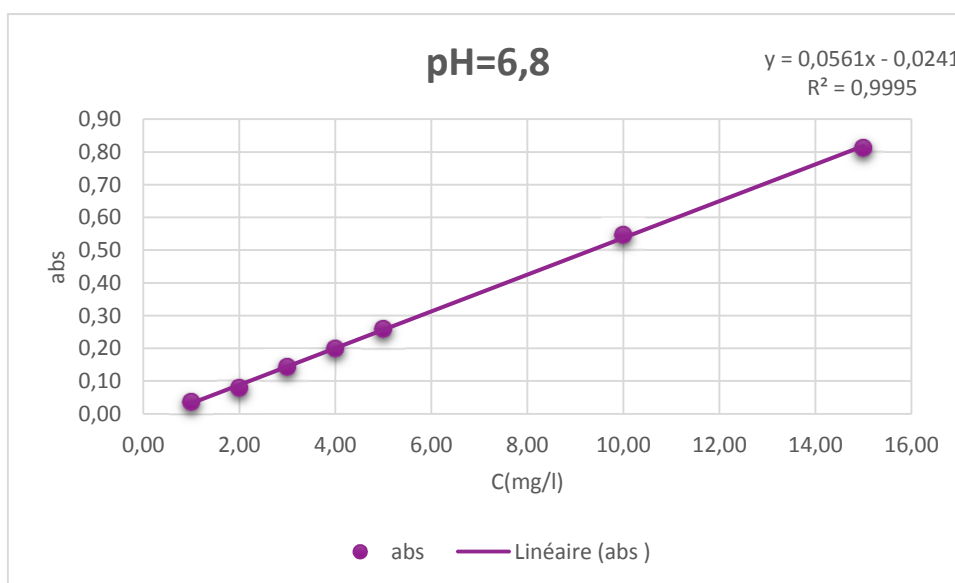
La droite d'étalonnage obtenue à une équation de:  $Y=0,0468X-0,0368$  et un coefficient de régression linéaire  $R^2=0,9972$



### 3. Courbe d'étalonnage du Chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu physiologique à pH=6,8

**Tableau 3 :** Absorbance des solutions de chlorhydrate d'acébutolol en fonction des concentrations à la longueur d'onde maximal  $\lambda_{\max}=233\text{nm}$  dans le milieu physiologique à pH=6,8.

<i>Etalons</i>	1	2	3	4	5	6	7
<i>Concentrations (mg/l)</i>	1	2	3	4	5	10	15
<i>Abs</i>	0,04	0,08	0,14	0,20	0,26	0,55	0,81

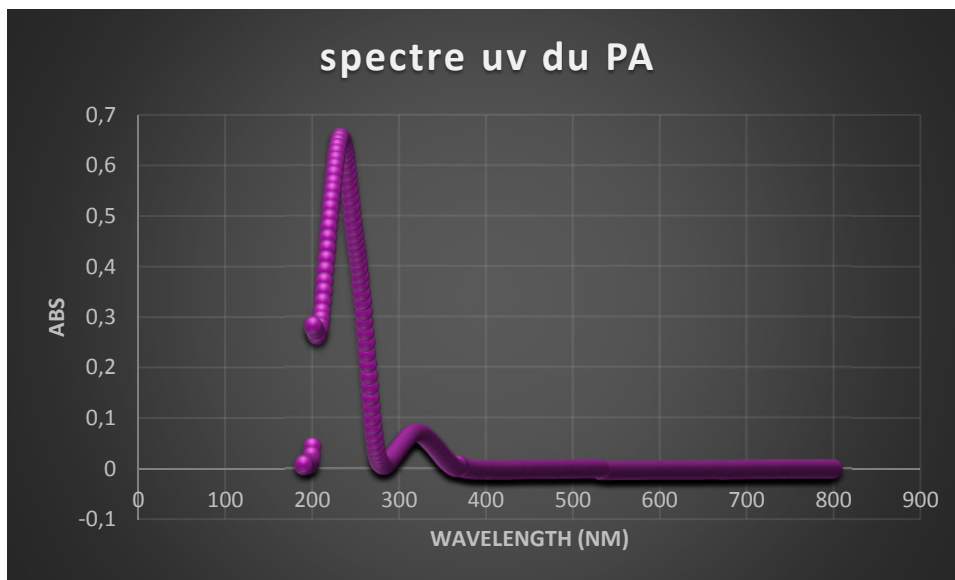


**Figure 3 :** courbe d'étalonnage de l'acébutolol dans le milieu physiologique à pH=6,8.

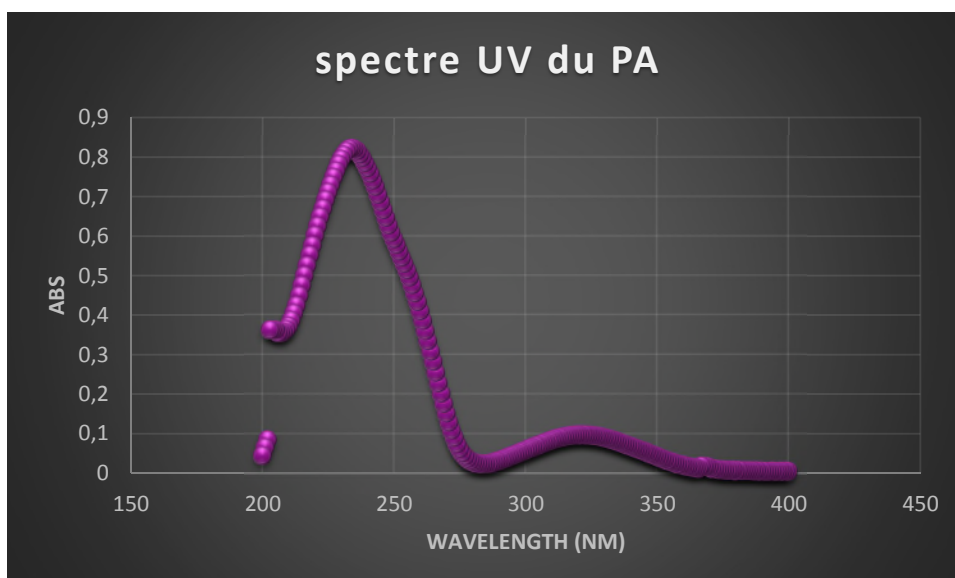
#### Observation

La droite d'étalonnage obtenue à une équation de:  $Y=0,056X-0,024$  et un coefficient de régression linéaire  $R^2=0,999$

Les figures ci-dessous représentent les spectres d'absorptions de Chlorhydrate d'acébutolol par UV-visible.



**Figure 1** : spectre d'absorption UV du Chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu à pH=1.2.



**Figure 2** : spectre d'absorption UV du Chlorhydrate d'acébutolol dans le milieu à pH=6.8.

**Tableau :** Uniformité de masse des quatre formulations (F1, F2, F3 et F4),

<i>N°Cp (i)</i>	<i>X<sub>i</sub>(mg)</i>			
	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>
1	445,30	402,20	417,60	424,30
2	444,40	386,90	413,10	423,90
3	378,60	388,50	412,00	421,80
4	444,80	394,00	417,60	423,10
5	443,00	404,70	414,00	418,40
6	444,90	400,80	416,10	421,10
7	427,30	397,50	414,00	422,20
8	437,50	398,60	415,30	415,80
9	445,30	393,50	416,80	420,20
10	445,90	401,20	413,20	419,90
11	432,30	398,30	406,30	419,80
12	434,80	400,90	417,20	424,70
13	403,50	392,30	417,40	422,50
14	446,70	394,60	417,80	421,40
15	448,30	396,90	415,10	424,50
16	438,70	395,60	419,00	420,10
17	448,20	391,20	404,30	418,20
18	418,00	401,40	419,60	420,20
19	446,10	399,80	413,90	426,30
20	423,30	401,80	408,90	421,00

- **Tableau 1 :** Taux de dessiccation des comprimés de la formulation F1

<i>Numéro (Cps)</i>	<i>Masse initial des comprimés Xi (g)</i>	<i>Masse finale des comprimés Xi (g)</i>
1	0,4441	0,4290
2	0,3509	0,3391
3	0,4266	0,4124
4	0,4412	0,4270
5	0,4376	0,4232
6	0,4249	0,4113
7	0,4400	0,4260
8	0,3540	0,3430
9	0,4378	0,4240
10	0,4452	0,4310

- **Tableau 2 :** Taux de dessiccation des comprimés de la formulation F2

<i>Numéro (Cps)</i>	<i>Masse initial des comprimés Xi (g)</i>	<i>Masse finale des comprimés Xi (g)</i>
1	0,3978	0,3835
2	0,3959	0,3814
3	0,3958	0,3819
4	0,3768	0,3636
5	0,4018	0,3870
6	0,3852	0,3721
7	0,3903	0,3770
8	0,4015	0,3877
9	0,4002	0,3865
10	0,4002	0,3806

- **Tableau 3 :** Taux de dessiccation des comprimés de la formulation F3

<i>Numéro (Cps)</i>	<i>Masse initial des comprimés Xi (g)</i>	<i>Masse finale des comprimés Xi (g)</i>
1	0,4117	0,4046
2	0,4303	0,4228
3	0,4161	0,4090
4	0,4200	0,4129
5	0,4177	0,4106
6	0,4191	0,4122
7	0,4214	0,4146
8	0,4240	0,4167
9	0,4100	0,4033
10	0,4040	0,3979

- **Tableau 4 :** Taux de dessiccation des comprimés de la formulation F4

<i>Numéro (Cps)</i>	<i>Masse initial des comprimés Xi (g)</i>	<i>Masse finale des comprimés Xi (g)</i>
1	0,4080	0,4022
2	0,4275	0,4213
3	0,4184	0,4125
4	0,4192	0,4135
5	0,4099	0,4040
6	0,4176	0,4114
7	0,4176	0,4117
8	0,3990	0,3932
9	0,4169	0,4113
10	0,4177	0,4117

## 1. Dissolution dans le milieu à pH=1,2

### • Pour F1

<i>T(min)</i>	<b>abs</b>	<b>C(mg/l)</b>	<b>Q(%PA)</b>
0,00	0,00	0,79	6,38
2,00	0,00	0,79	6,38
4,00	0,01	1,07	8,65
6,00	0,03	1,34	10,90
8,00	0,05	1,83	14,83
10,00	0,05	1,85	14,97
15,00	0,10	3,01	24,43
20,00	0,13	3,60	29,22
30,00	0,19	4,91	39,81
40,00	0,27	6,46	52,41
45,00	0,30	7,15	57,97
50,00	0,30	7,21	58,45
60,00	0,41	9,65	78,26
70,00	0,47	10,74	87,06
80,00	0,44	10,27	83,27
90,00	0,53	12,21	98,99
120,00	0,64	14,41	116,85

### • Pour F2

<i>T(min)</i>	<b>abs</b>	<b>C(mg/l)</b>	<b>Q(%PA)</b>
0,00	0,00	0,79	6,38
2,00	0,00	0,79	6,38
4,00	0,03	1,40	11,39
6,00	0,05	1,84	14,90
8,00	0,07	2,22	17,99
10,00	0,10	2,99	24,28
15,00	0,15	3,92	31,80
20,00	0,20	5,06	41,04
30,00	0,29	7,08	57,40
40,00	0,39	9,11	73,86
45,00	0,43	10,00	81,09
50,00	0,45	10,41	84,45
60,00	0,54	12,28	99,63
70,00	0,62	14,03	113,79
90,00	0,65	14,73	119,44
120,00	0,75	16,79	136,16

- **Pour F3**

<i>T(min)</i>	<b>abs</b>	<b>C(mg/l)</b>	<b>Q(%PA)</b>
0,00	0,02	1,11	8,16
2,00	0,04	1,60	11,78
4,00	0,05	1,85	13,67
6,00	0,14	3,67	27,05
8,00	0,12	3,26	24,06
10,00	0,09	2,62	19,34
15,00	0,13	3,65	26,89
20,00	0,18	4,70	34,61
30,00	0,32	7,62	56,18
40,00	0,39	9,21	67,83
45,00	0,45	10,38	76,49
50,00	0,42	9,74	71,77
60,00	0,52	11,94	87,99
70,00	0,56	12,84	94,60
80,00	0,62	13,97	102,95
90,00	0,62	14,03	103,42
120,00	0,64	14,46	106,57

- **Pour F4**

<i>T(min)</i>	<b>abs</b>	<b>C(mg/l)</b>	<b>Q(%PA)</b>
0,00	0,00	0,85	6,27
2,00	0,03	1,32	9,73
4,00	0,03	1,38	10,20
6,00	0,04	1,64	12,09
8,00	0,06	2,05	15,08
10,00	0,07	2,28	16,82
15,00	0,09	2,65	19,49
20,00	0,12	3,41	25,16
30,00	0,15	4,06	29,89
40,00	0,16	4,18	30,83
45,00	0,22	5,38	39,65
50,00	0,27	6,60	48,62
60,00	0,28	6,71	49,41
70,00	0,34	7,97	58,70
80,00	0,38	8,97	66,10
90,00	0,36	8,41	62,01
120,00	0,31	7,47	55,08

## 2. Dissolution dans le milieu à pH=6,8

### • Pour F1

<i>T(min)</i>	<b>abs</b>	<b>C(mg/l)</b>	<b>Q(%PA)</b>
0,00	0,00	0,43	3,48
2,00	0,00	0,43	3,48
4,00	0,00	0,43	3,48
6,00	0,00	0,43	3,48
8,00	0,00	0,43	3,48
10,00	0,02	0,79	6,38
15,00	0,05	1,30	10,57
20,00	0,07	1,68	13,60
30,00	0,08	1,91	15,48
40,00	0,11	2,34	18,95
50,00	0,11	2,46	19,96
60,00	0,14	3,00	24,30
75,00	0,17	3,50	28,35
90,00	0,20	4,03	32,69
105,00	0,21	4,23	34,28
120,00	0,21	4,17	33,84
150,00	0,30	5,69	46,13
180,00	0,34	6,45	52,35

### • Pour F2

<i>T(min)</i>	<b>abs</b>	<b>C(mg/l)</b>	<b>Q(%PA)</b>
0,00	0,00	0,43	3,48
2,00	0,00	0,43	3,48
4,00	0,02	0,70	5,65
6,00	0,03	0,95	7,68
8,00	0,05	1,32	10,71
10,00	0,07	1,59	12,88
15,00	0,10	2,16	17,51
20,00	0,12	2,60	21,12
30,00	0,13	2,80	22,71
40,00	0,22	4,30	34,86
50,00	0,22	4,42	35,87
60,00	0,21	4,17	33,84
75,00	0,28	5,39	43,67
90,00	0,40	7,61	61,75
105,00	0,32	6,13	49,75
120,00	0,36	6,78	54,95
150,00	0,29	5,67	45,99



- **Pour F3**

<i>T(min)</i>	<b>abs</b>	<b>C(mg/l)</b>	<b>Q(%PA)</b>
0,00	0,03	0,88	6,45
2,00	0,04	1,20	8,81
4,00	0,07	1,61	11,84
6,00	0,07	1,75	12,89
8,00	0,07	1,62	11,97
10,00	0,10	2,19	16,17
15,00	0,13	2,69	19,85
20,00	0,16	3,26	24,05
30,00	0,18	3,69	27,20
40,00	0,20	3,91	28,78
50,00	0,21	4,10	30,23
60,00	0,28	5,35	39,42
75,00	0,32	6,15	45,33
90,00	0,34	6,44	47,43
105,00	0,40	7,49	55,18
120,00	0,43	8,11	59,78
150,00	0,47	8,79	64,77
180,00	0,37	7,02	51,77

- **Pour F4**

<i>T(min)</i>	<b>abs</b>	<b>C(mg/l)</b>	<b>Q(%PA)</b>
0,00	0,02	0,71	5,27
2,00	0,04	1,11	8,16
4,00	0,06	1,53	11,31
6,00	0,07	1,70	12,49
8,00	0,11	2,32	17,09
10,00	0,14	2,87	21,16
15,00	0,14	2,91	21,42
20,00	0,16	3,19	23,53
30,00	0,20	3,98	29,31
40,00	0,26	5,06	37,32
50,00	0,30	5,83	42,97
60,00	0,30	5,78	42,57
75,00	0,27	5,15	37,98
90,00	0,29	5,62	41,39
105,00	0,49	9,13	67,27
120,00	0,57	10,50	77,38
150,00	0,79	14,55	107,20
180,00	0,72	13,28	97,88

## **Résumé**

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

Les bêtabloquants agissent par antagonistes compétitifs des catécholamines au niveau des récepteurs bêta adrénergiques, notamment au niveau cardiaque ainsi qu'au niveau des vaisseaux et des bronches.

Notre travail consiste à réaliser un médicament cardiovasculaire à base du chlorhydrate d'acébutolol à libération prolongée.

Pour cela, quatre formulations ont été réalisées, dans le but de choisir la meilleure.

Après avoir fabriqué des comprimés nus, nous avons étudié et contrôlé ces derniers avec des tests pharmacotechniques et biopharmaceutique.

**Mots clés :** chlorhydrate d'acébutolol- libération prolongée- délitement- dissolution- HTA- HPMC- CMC.

## **Abstract**

Acebutolol is an active substance of a medicinal product bêtabloquant used as antihypertensive agent. It is administered in the form of hydrochloride of acebutolol.

The beta blockers act by competitive antagonists of catecholamines in receptor level beta adrenergic receptors, including to the heart as well as at the level of the vessels and bronchi.

Our job is to achieve a cardiovascular drug on the basis of the hydrochloride acebutolol extended release.

To do this, four formulations have been made, in order to select the best.

After having manufactured of the TABLETS naked, we have studied and controlled the latter with pharmacotechniques tests and biopharmaceuticals.

**Key words:** hydrochloride acebutolol- extended release- disintegration- dissolution- HBP- HPMC- CMC.