

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. Mira-Bejaïa
Faculté de la Technologie
Département de génie des procédés

Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme
De MASTER en génie des procédés
Option : Sciences et technologie du médicament

Thème

**Développement d'une Formulation galénique de
Valsartan /Amlodipine (cardiovasculaire) , par
comparaison avec la référence exforge 80-5mg**

Réalisé par :

M^{lle} : ADEL Aida

M^{lle} : KECHROUD Khadidja

Thème proposé et encadré par :

M^{me} : H. BELKACEMI

Membres du jury :

M^r EGUEROUADA

M^r FATMI

M^{me} BELHADJ

Promotion : Juin 2012

Remerciements



Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères, tout d'abord au «Bon Dieu» pour la patience et la santé qu'il nous a offerte tout au long de nos études.

Nous tenons à exprimer nos profondes gratitudes à notre promotrice M^{me} : H. BELKACEMI, pour avoir accepté de diriger ce travail. Nous lui témoignons toute notre reconnaissance pour ses conseils, ses orientations et sa patience.

Nos vifs remerciements aux membres de jury qui ont accepté d'évaluer notre travail.





Dédicaces

Дары

En signe de respect et de reconnaissance, je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents que j'aime énormément, Que dieu les gardent et les protègent ;

A mes deux sœurs: Lamia et Melina ;

A mes frères : Mebarek et Lamine ;

A toutes ma famille et mes proches ;

A Khadidja ;

Et

A tous mes amis et mes connaissances.

Aida



Dédicaces



Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents en leur disant combien je les aime, les remercie du fond du cœur pour leur amour et soutien pour ma réussite dans mes études.

A mon seul et unique frère Billel, à mes très chères sœurs : Amina, Meriem et son mari Noureddine, à ma grande famille, à mon fiancé Mohamed et à ma belle famille.

A mon cher binôme

A tout mes meilleurs amis surtout ; Meriem, Melissa, Aimad, Shanez, Nina, Lydia, Celia, Hizia, Sabrina, Ryma, Fairouz, et toutes les personnes que je connaisse.

Khadija KECHROUD



Table de matière

Titre	Pages
Liste des figures	i
Liste des tableaux	ii
Introduction générale.....	1

Partie théorique

Chapitre I

Généralités sur le médicament

I.1. Notion d'un médicament.....	2
I.2. Modes de mise en formulation des médicaments	2
I.3. Les classes de médicament	2
I.4. Devenir d'un médicament dans l'organisme	3
I.4.1. Dissolution	3
I.4.2. absorption.....	3
I.4.3. diffusion	3
I.4.4. Elimination et métabolisation.....	3
I.5. Les paramètres caractérisant la biotransformation d'un médicament.....	4
I.5.1. La biodisponibilité	4
I.5.2. Le facteur vitesse et la vitesse d'absorption.....	4
I.5.3. Le volume de distribution	4
I.5.4. La clairance	5
I.5.5. le temps de demi-vie $t_{1/2}$	5

I.6. Les formes pharmaceutiques sèches	5
I.6.1. Les poudres pharmaceutiques	5
I.6.2. Les granulés	5
I.6.3. Les pilules	6
I.6.4. Les capsules à enveloppe dure ou gélule	6
I.7 Les comprimés	6
I.7.1. Historique.....	6
I.7.2. Définition	6
I.7.3. Avantages et inconvénients des comprimés	7
I.7.4. Les excipients pour les comprimés	7
I.7.4.1. Les diluants	8
I.7.4.2. Les agglutinant ou liants	8
I.7.4.3. Les lubrifiants	8
I.7.4.4. Délitants ou désagrégeants.....	8
I.7.4.5. Adjuvants divers	9
I.8. Compression de poudres pharmaceutiques	10
I.8.1. Définition	10
I.8.2. La compaction de poudres	10

Chapitre II

Les maladies cardiovasculaires et leurs traitements

II.1. Les maladies cardiovasculaires et leurs classes pharmacologiques	13
II.2. Facteurs de risques et prévention.....	13
II.2.1. Facteurs de risques.....	13
II.2.2. Prévention.....	13

II.3. Les antagonistes calciques	14
II.3.1. Cas particulier de la molécule d'amlodipine	14
II.3.1.1. Mécanisme d'action.....	14
II.3.1.2. Propriétés pharmacologiques de l'amlodipine	14
II.3.1.3. Propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine.....	14
II.4. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	15
II.4.1. Cas particulier de la molécule valsartan	15
II.4.1.1. Mode d'action.....	15
II.4.1.2. Propriétés pharmacocinétiques de valsartan.....	15
II.5. Traitement des maladies cardiovasculaires	16
II.5.1. Qu'est-ce qu'Exforge	16
II.5.2. Dans quel cas Exforge est-il utilisé.....	16
II.5.3. Comment Exforge est-il utilisé	17
II.5.4. Comment Exforge agit-il	17
II.5.5. Quel est le bénéfice démontré par Exforge au cours des études	17
II.5.6. Quel est le risque associé à l'utilisation d'Exforge.....	18
II.5.7. Pourquoi Exforge a-t-il été approuvé.....	18

Partie pratique

Chapitre I

Etude de préformulation

I.1. Caractérisation du produit de référence	19
I.2. Les principes actifs utilisés	20
I.2.1. L'amlodipine bésylate.....	20
I.2.2. Le valsartan	21

I.3. Les différents excipients utilisés dans la formulation de notre médicament	22
I.3.1. Stéarate de magnésium	22
I.3.2. HPMC	22
I.3.3. Le talc.....	23
I.3.4. phosphate dipotassique	23
I.3.5. PEG6000	23
I.4. Méthodes d'analyses.....	24
I.4.1. Analyse spectrophotométrie UV-Visible.....	24
I.4.2. Analyse de spectroscopie Infrarouge (IR.....	25
I.4.3. Microscopie électronique à balayage (MEB.....	25
I.5. Appareillages	26
I.6. Préparation des milieux.....	26
I.6.1. Milieux physiologique tampon phosphate pH=6,8 (intestinal.....	26
I.6.2. Milieux physiologique acide pH=1,2 (gastrique)	26
I.7. caractérisation des matières premières.....	27
I.7.1. valsartan	27
I.7.2. Amlodipine	31
I.7.3. Analyse IR des différents excipients.....	36
I.8. Différentes analyses d'exforge	38
I.8.1. Analyse IR	38
I.8.2. Analyse MEB.....	38

Chapitre II

Etude de formulation

II.1. Méthodologie du travail	40
II.2. Choix de la formule.....	40

II.2.1. Formule qualitative	40
II.2.2. Formule quantitative	40
II.3. Optimisation de la formule.....	41
II.3.1. Les différents essais effectués	41

Chapitre III

Résultats et discussion

III.1. Test de délitement.....	44
III.2. Test de dissolution	45
III.2.1. 1 ^{er} Essai à pH = 6,8.....	46
III.2.2. 2 ^{ème} Essai à pH = 6,8.....	48
III.2.3. 3 ^{ème} Essai à pH = 6,8	50
III.2.4. 4 ^{ème} Essai à pH = 1,2	52
III.3. Détermination de la dose	54
III.4. Analyse IR de notre formulation (comprimé).....	55
III.5. Analyse MEB de notre comprimé sec	55
Conclusion.....	58

Références bibliographiques

Annexe

Liste de figures

Figure.....	Pages
Figure I.1 : Bande d'absorption du valsartan dans le tampon pH= 6.8.....	28
Figure I.2 : Courbe d'étalonnage du valsartan à $\lambda_{\max} = 205\text{nm}$ et à pH = 6,8.....	29
Figure I.3 : Bande d'absorption du valsartan dans le tampon pH = 1,2	29
Figure I.4 : Courbe d'étalonnage du valsartan à $\lambda_{\max} = 205\text{nm}$ et à pH = 1.2.....	30
Figure I.5 : Spectre IR de valsartan.....	31
Figure I.6 : La bande d'absorption d'amlodipine dans le tampon pH= 6.8.....	32
Figure I.7 : Courbe d'étalonnage d'amlodipine à $\lambda_{\max} = 370\text{nm}$ et à pH = 6,8.....	33
Figure I.8 : Bande d'absorption d'amlodipine dans le tampon pH = 1,2.....	34
Figure I.9 : Courbe d'étalonnage d'amlodipine à $\lambda_{\max} = 370\text{nm}$ et à pH = 1,2.....	39
Figure I.10 : Spectre IR d'amlodipine.....	39
Figure I.11 : Spectre IR d'HPMC.....	36
Figure I.12 : Spectre IR de Talc.....	36
Figure I.13 : Spectre IR de PEG 6000.....	37
Figure I.14 : Spectre IR de Stéarate de Mg.....	37
Figure I.15 : Spectre IR d'exforge.....	38
Figure I.16 : Analyse MEB couplée à l'EDAX du comprimé de référence 'exforge'	38-39
Figure III.1 : Courbes de la cinétique de libération de valsartan des comprimés de formulation et de la référence à pH 6,8 du 1 ^e Essai de dissolution.....	48
Figure III-2 : Courbes de la cinétique de libération de l'amlodipine des comprimés de formulation et de la référence à pH 6,8, du 1 ^e Essai de dissolution.....	48
Figure III.3 : Courbes de la cinétique de libération de valsartan des comprimés de formulation et de la référence à pH 6,8 du 2 ^e Essai de dissolution.....	50
Figure III.4 : Courbes de la cinétique de libération de valsartan des comprimés de formulation et de la référence à pH 6,8 du 3 ^e Essai de dissolution.....	52
Figure III.5 : Courbes de la cinétique de libération de valsartan des comprimés de formulation et de la référence à pH 6,8 du 4 ^e Essai de dissolution.....	54

Figure III.6 : Spectre IR du comprimé de la meilleure formulation en pastille de KBr.....56

Figure III.7 : Analyse MEB couplé à l'EDAX du comprimé de la formulation, A) avant dissolution ; B) après dissolution à pH 1,2.....58

Liste des tableaux

Tableau I.1 : caractéristiques galéniques du comprimé de référence EXFORGE [®] 5mg/80mg.....	19
Tableau I.2 : caractéristiques physicochimiques de l'amlodipine	20
Tableau I.3 : caractéristiques physicochimiques du valsartan.....	21
Tableau I.4 : les concentrations et les absorbances correspondante (valsartan) dans le tampon à pH=6,8.....	28
Tableau I.5 : les concentrations et les absorbances correspondante (valsartan) dans le tampon à pH=1,2.....	30
Tableau I.6 : les concentrations et les absorbances correspondante (amlodipine) dans le tampon à pH=6,8 pour $\lambda= 370\text{nm}$	33
Tableau I.8 : les concentrations et les absorbances correspondante (amlodipine) dans le tampon à pH=1,2 pour $\lambda= 370\text{nm}$	34
Tableau II.1 : formule qualitative du produit EXFORGE [®] comprimé pelliculé à 5mg/80mg amlodipine/valsartan.....	41
Tableau II.2 : domaines d'utilisation des excipients de l'EXFORGE 5mg/80mg.....	42
Tableau III.1 : temps de délitement des comprimées de formulation et du princeps.....	45
Tableau III.2 : conditions expérimentales des tests de dissolution.....	46
Tableau III.3 : Concentrations et pourcentages massiques de valsartan dans les comprimés des formulations et dans la référence dans l'essai 1.....	47
Tableau III.4 : Concentrations et pourcentages massiques de l'amlodipine dans les comprimés des formulations et dans la référence de l'essai 1.....	47
Tableau III.5 : concentrations et pourcentages massiques de valsartan de l'essai 2.....	49
Tableau III.6 : concentrations et pourcentages massiques de l'amlodipine de l'essai 2.....	50
Tableau III.7 : concentrations et pourcentages massiques de valsartan de l'essai 3.....	51
Tableau III.8 : concentrations et pourcentages massiques de l'amlodipine de l'essai 3.....	52
Tableau III.9 : Concentrations et pourcentages de valsartan de l'essai 4.....	53
Tableau III.10 : Concentrations et pourcentages de l'amlodipine de l'essai 4.....	54
Tableau III.11 : Doses moyennes de principes actifs dans les comprimés de formulation et de la référence.....	55

Un médicament est le résultat de nombreuses années de recherche de la chimie; en passant par les essais chimiques sur les animaux puis l'homme, le processus qui permet de parvenir à la commercialisation d'un nouveau traitement est long et difficile. [1]

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver et de présenter une molécule active sous forme d'un médicament commercial, reproductible et de biodisponibilité connue. La recherche dans ce domaine a principalement pour objectif d'améliorer l'efficacité et la stabilité du médicament tout en tenant compte de l'aspect économique de sa conception. [1]

Parmi toutes les voies d'administration, la voie orale a toujours suscité un grand intérêt. En effet, les formes solides prises par cette voie présentent une grande facilité d'administration pour le patient. [2]

Notre étude s'inscrit dans le cadre du développement galénique d'un nouveau médicament générique, comprimé à 5mg/80mg, initié par le groupe SAIDAL au niveau de son Centre de Recherche et de Développement, à partir d'une formule de référence qui est l'EXFORGE® : médicament traitant les maladies cardio-vasculaires qui préoccupent et touchent un grand nombre de population (Problème de santé publique n°1).

Dans le cadre de notre projet de fin d'étude, on essayera de trouver une formule quantitative stable au générique d'EXFORGE® à l'échelle du laboratoire.

De ce fait, nous avons divisé notre travail en deux parties, une partie théorique contenant deux chapitres : généralités sur les médicaments, les maladies cardiovasculaires et leurs traitements.

La deuxième partie est consacrée à l'expérimentation, qui comporte trois chapitres : étude du pré formulation, formulation, résultats et discussions et on termine par une conclusion.

I.1. Notion d'un médicament :

On entend par médicaments toutes substance ou composition présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produits pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer ou de modifier une fonction organique. [3,4]

Le médicament en forme pharmaceutique tel qu'il est présenté aux malades est constitué d'un ou plusieurs principes actifs, par des substances auxiliaires ou excipients et des articles de conditionnement [5,6] :

- Le principe actif : c'est la substance active, possédant la fonction thérapeutique ;
- Excipient : c'est toute substance autre que le principe actif, qui est utilisée dans un médicament ou pour sa fabrication. Il facilite l'administration des principes actifs en les rendant mieux acceptés par le malade et il améliore leur efficacité et surtout assure leur stabilité. Une seule propriété est commune pour tous les excipients : l'inertie ;
- Articles de conditionnement : c'est l'emballage du médicament qui préserve le principe actif des facteurs extérieurs tels que la température, l'humidité et la lumière [7]

I.2. Modes de mise en formulation des médicaments :

Le rôle d'un médicament est de soigner un organe ou de réparer une fonction altérée. Mais il est souvent impossible de mettre le remède directement en contact avec l'organe ou le tissu où se trouve la fonction altérée. Ainsi, une plaie au niveau cutané, sera traitée par application d'une substance antiseptique. Par contre, une infection pulmonaire ou rénale ne sera traitée que si on administre le médicament directement dans le poumon ou le rein ou si l'on introduit un anti-infectieux de tel sorte qu'il puisse atteindre le tissu pulmonaire ou rénal et agir à ce niveau. Ce deuxième cas, est le plus fréquemment rencontré en pratique, ce qui impose de varier les formes de médicament [3]

Le choix de la forme galénique découle donc de celui de la voie d'administration dont le choix dépend à son tour des facteurs suivants [3,8] :

- La biodisponibilité du principe actif ;
- La vitesse d'action désirée, la durée du traitement et le nombre de prises journalières ;
- Type de malade : son âge et son poids (nourrisson, enfant, adulte, vieillard), sa situation (debout, alité ou hospitalisé).

I.3. Les classe de médicament :

On distingue les différentes classes thérapeutiques dont elles sont incluses des sous classes en fonction de leur propriétés pharmacologiques.

Les classes thérapeutiques telles qu'elles sont présentées dans le Vidal : Antalgiques, Anti-inflammatoires, Cancérologie, Cardiologie, Dermatologie, Diagnostic, Endocrinologies,

Gastro-entérologies-hépatologie, Gynécologie, Hématologie et hémostase, Immunologie, Infectiologie, Métabolisme et nutrition, Neurologie- psychiatrie. [3]

I.4. Devenir d'un médicament dans l'organisme :

La pharmacologie a pour but d'étudier le devenir du médicament dans l'organisme depuis sa prise par le malade jusqu'à son effet thérapeutique puis son élimination. [3, 4, 10]

On peut distinguer quatre étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

Sa dissolution, son absorption, sa diffusion dans l'organisme, son métabolisme et son élimination de l'organisme. [3, 6, 8]

I.4.1. Dissolution :

La dissolution est la mise en solution d'une substance soluble dans un solvant c'est-à-dire divisé une substance solide à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Elle conduit à une préparation homogène appelée solution. [11]

Principe actif + solvant = solution

I.4.2. absorption :

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale [3, 10]. L'absorption digestive proprement dite, est la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique qui est difficile à mesurer puisque la circulation porte est d'accès peu aisé. L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevé au niveau périphérique, c'est-à-dire après le foie. [3]

I.4.3. diffusion :

C'est le passage de l'ingrédient actif à travers la barrière lipidique sous l'effet de gradient de concentration afin de se diffuser pour atteindre sa cible thérapeutique. [11]

I.4.4. Elimination et métabolisation :

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie et l'excrétion sous toutes ses formes, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique. [3, 4, 10]

I.5. Les paramètres caractérisant la biotransformation d'un médicament

La détermination de ces paramètres pour un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

I.5.1. La biodisponibilité

Pour évaluer l'absorption d'un médicament, on cherche sa biodisponibilité. Cette dernière se définit à la fois par la proportion de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et par la vitesse à laquelle elle l'atteint. [4,8,10]

On distingue ainsi :

➤ **La biodisponibilité absolue :**

Une forme extravasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale. [12,4]

➤ **La biodisponibilité relative :**

La forme de référence est administrée par une voie autre que la voie intraveineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme a testée, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension...) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques) Ainsi, la dose contenue dans le comprimé ou la gélule ne reflète pas toujours la dose biodisponible. [3]

I.5.2. Le facteur vitesse et la vitesse d'absorption :

Le facteur vitesse est apprécié par la constante de vitesse d'absorption (K_a) ou plus facilement par la concentration maximale (C_{max}) et le temps pour atteindre cette concentration (T_{max}).

Au même titre que la quantité absorbée, la vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour le délai d'action d'un principe actif. [3]

I.5.3. Le volume de distribution (V_d) :

Il peut être défini comme étant le volume dans lequel la substance active semble dissoute. [13]

C'est le facteur de proportionnalité, entre la dose administrée et la concentration plasmatique. [13]

$$V_d = \frac{D}{C_o}$$

Ou : D : dose administrée ;

C_o : extrapolation à l'origine de la concentration plasmatique (C). [3]

I.5.4. La clairance :

La clairance systémique Cl est le volume de plasma totalement débarrassé de la substance par unité de temps. Elle mesure la capacité de l'organisme (ou d'un organe) à éliminer une substance après qu'elle ait atteint la circulation générale. Elle a donc la dimension d'un débit, et s'exprime en ml/min ou en l/h. cette valeur est souvent rapportée au poids. [13,14]

La clairance totale d'une substance endogène ou exogène dépend le plus souvent des deux principaux organes épurateurs de l'organisme : le foie et le rein. Du fait d'une connexion en parallèle sur la circulation générale, ces deux organes vont recevoir la même quantité de substance. Ainsi l'utilisation de la propriété d'additivité des clairances dans le cadre où la substance est totalement éliminée, permet d'écrire :

$$Cl_{TOT} = Cl_{rénale} + Cl_{extrarénale} \quad [14]$$

I.5.5. le temps de demi-vie $t_{1/2}$:

Un paramètre synthétique est largement utilisé pour exprimer l'élimination d'un médicament de l'organisme : le temps de demi-vie $t_{1/2}$ qui correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration. [4,10]

I.6. Les formes pharmaceutiques sèches :

Il existe une multitude de formes orales solides, les plus importantes sont:

I.6.1. Les poudres pharmaceutiques :

Selon la pharmacopée française « *les poudres pharmaceutiques sont des préparations solides constituées par des particules plus ou moins fines. Elles sont obtenues à partir des drogues végétales ou animales, et des substances chimiques naturelles ou synthétiques, leur obtention met en œuvre deux opérations, la pulvérisation et le tamisage* ». [15]

Toutes les formes orales solides dérivent des poudres pharmaceutiques.

I.6.2. Les granulés :

Les grains ou granulés sont des agglomérats plus ou moins résistants et poreux, obtenus par transformation par granulation des particules de poudres cristallisées ou amorphes. Ce sont de petites pilules d'environ 0.05g (les poids sont compris entre 0.05 et 0.06g) destinés à contenir des principes actifs à doses très faibles, généralement de 1/10 de mg à 1 mg. [7]

I.6.3. Les pilules :

Ce sont des médicaments se présentant sous l'aspect de masse sphérique ou ovoïde et destinée à la voie orale. Leurs poids varient de 0.10 à 0.30 g. La pharmacopée réserve le nom des granulés aux pilules les plus petites (0.05g) et le nom de bol aux plus grosses. [7]

I.6.4. Les capsules à enveloppe dure ou gélule :

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Le ou les principes actifs, généralement sous forme solide (poudres ou granulés), sont introduits dans l'une des deux parties, puis la seconde est emboîtée sur la première. La fermeture peut être renforcée par des moyens appropriés. [1]

I.7. Les comprimés :

Du fait que les principes actifs étudiés (amlodipine & valsartan) sont mis sous la forme « comprimé », nous allons approfondir l'étude en la consacrant beaucoup plus à cette forme.

I.7.1. Historique :

La forme pharmaceutique « comprimé » n'est pas très récente; elle fut inscrite pour la première fois au codex de 1937.

En effet, c'est en 1843 que l'anglais Brocheton fit breveter la première presse à comprimer, et ce n'est qu'en 1875 que les premières machines furent fabriquées à l'USA par Remington. [16]

I.7.2. Définition :

Selon la pharmacopée européenne (6^{ème} édition), on définit la forme comprimé comme : *« des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression d'un volume constant de particules ou par d'autres procédés de fabrication appropriés tels que l'extension, le moulage, ou la cryodessiccation (lyophilisation) »*. [15]

La monographie « comprimé » de la pharmacopée concerne essentiellement les comprimés destinés à la voie orale, certains sont avalés (à croquer), d'autres sont dissous (à désagréger dans de l'eau avant l'administration), et certains enfin doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active. Pour les autres des propriétés particulières peuvent

être exigées en fonction de la voie d'administration, pour une meilleure vectorisation des principes actifs jusqu'à leurs sites d'action.

I.7.3. Avantages et inconvénients des comprimés :

L'importance prise par cette forme s'explique par ses avantages qui sont les suivants :

- Emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solubilité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport ;
- Dosage précis par unité de prise ;
- Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation ;
- Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs non solubles ;
- Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé ;
- La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage ;
- Les comprimés à couches multiples permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilités (principe actifs dans des couches différentes) ou de libération prolongée. [7]

Ses inconvénients sont moins nombreux :

- Le comprimé constitue une forme concentrée, si le délitement n'est pas rapidement assuré, ceci peut être nuisible pour la muqueuse de tube digestif ;
- La mise en point est délicate, si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif ;
- Les principes actifs liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés. [7]

I.7.4. Les excipients pour les comprimés :

Les comprimés sont constitués principalement d'un ou de plusieurs principes actifs dont le rôle est d'assurer l'activité thérapeutique, et d'excipients.

Les excipients sont des poudres minérales ou organiques, inertes chimiquement et physiologiquement, judicieusement choisies en fonction des qualités et des défauts de la poudre. Il existe une très grande variété de substances adjuvantes, certains facilitent la fabrication (diluants, absorbants, agglutinants et lubrifiants) d'autres favorisent l'action dans

l'organisme (mouillants, désintégrant, substances tampons), quelques unes agrémentent aussi la présentation (colorants, parfums).

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif, les qualités qui lui manquent. [17]

I.7.4.1. Les diluants :

Ils jouent le rôle de remplissage, lorsque la quantité du principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres choisies en fonction de leurs propriétés secondaires : la solubilité ou non dans l'eau, le pouvoir absorbant et adsorbant, la neutralité, l'acidité ou l'alcalinité,...etc

On distingue : l'amidon, le lactose, les sels minéraux,...etc

I.7.4.2. Les agglutinant ou liants :

Leur rôle est de lier les particules entre elles si elles ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leurs présences permettent de réduire la force de compression.

Ils sont utilisés à l'état sec tel que les sucres, les gommes, celluloses, amidons...etc, ou en solution aqueuse ou alcoolique : la gélatine, P.E.G (poly-éthylèneglycole), des solutions de saccharose ou de sorbitol.

I.7.4.3. Les lubrifiants :

Ils jouent un rôle triple dans la fabrication :

- Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant) ;
- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir 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 (pouvoir antifricition) ;
- Ils donnent, en plus, un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux comprimés.

Exemples :

Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissant) on peut citer : le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique...etc.

Comme lubrifiants solubles : on emploie les PEG de haut poids moléculaire, le benzoate de sodium ... etc.

I.7.4.4. Délitants ou désagréants :

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou dans les sucs digestifs. Ce sont soit :

- Des produits de solubilité différente de celle du principe actif. Exemples : les produits cités comme diluants ;

- Des produits gonflants dans l'eau, ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimés puis l'écartement des grains, exemples : amidon en poudre, carboxyméthylcellulose, poudre de silice, poudre de cellulose... ;
- Des mélanges effervescents, dans ce cas le délitement est assuré par le dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis en contact de l'eau. Le plus souvent c'est le gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse de comprimé, un carbonate ou un bicarbonate ($\text{NaHCO}_3, \text{Na}_2\text{CO}_3, \text{MgCO}_3$) et un acide organique solide (acide citrique, acide tartrique, ou tartrate acide de potassium) en milieu parfaitement sec.

I.7.4.5. Adjuvants divers :(les additifs)

D'autres adjuvants peuvent être utilisés dans la fabrication des comprimés, notamment :

➤ **les agents mouillants :**

Ils sont destinés à s'opposer aux propriétés hydrofuges de substances actifs ou de certains constituants. Ce sont essentiellement des agents tensioactifs. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.

➤ **Substances tampon :**

Elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations du pH au cours de la conservation, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. Exemple : les sels de calcium (carbonates, citrates, phosphates, gluconates), les acides aminés ...etc.

➤ **Colorants :**

Ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre différents comprimés.

➤ **Aromatisants :**

Leurs rôle est d'atténuer (masquer) les saveurs désagréables.

➤ **Absorbants et adsorbants :**

Pour retenir certains principes actifs volatils.

➤ **Les antioxydants :**

Tels que les vitamines C et E.

➤ **Les conservateurs antimicrobiens :**

Le méthyle paraben et le propyl paraben.

I.8. Compression de poudres pharmaceutiques :

I.8.1. Définition

C'est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimé, par réduction du volume du lit de poudre. Cette réduction produit l'élimination de l'air interparticulaire, ce qui a pour conséquence d'augmenter les surfaces de contact entre les particules, donc de faciliter les liaisons interparticulaire. [18]

I.8.2. La compaction de poudres

Étape du procédé

Il s'agit de quatre phases : remplissage de la matrice, compression ou charge, décharge ou retrait du poinçon puis éjection.

Ces étapes peuvent être définies comme suit :

➤ **Le remplissage :**

Le remplissage de la matrice se fait généralement d'une manière automatique dans les comprimeuses. La poudre s'écoule dans la matrice et un sabot vient araser la poudre. L'écoulement de la poudre est assuré par l'effet conjugué de la gravité et de la vibration du sabot.

➤ **La compression :**

Cette étape permet de densifier la poudre et de la mettre en forme de comprimé. Le poinçon supérieur vient s'enfoncer dans la matrice. Cet enfoncement est contrôlé par une charge ou un déplacement imposé. En début de compaction, les particules se réarrangent par des glissements et des rotations pour former un empilement plus dense [18]. Le lit de poudre est alors débarrassé de l'excès d'air et le nombre de points de contact entre particules augmente. À la fin de cette étape du tassement, les particules ne peuvent plus glisser les unes par rapport aux autres et l'on assiste à une réelle résistance de la poudre à l'enfoncement du poinçon. Les particules subissent des déformations selon leur comportement mécanique. Des particules fragiles auront tendance à se fragmenter réalisant un nouveau réarrangement et une densification locale plus importante. Au cours de la fragmentation, de nouvelles particules se forment et le processus recommence : réarrangement, déformation réversible et irréversible, enchevêtrement et fragmentation jusqu'à une taille critique minimale [19]. Tandis que des particules ductiles vont plutôt se déformer de manière irréversible.

Ce comportement augmente la densité de la poudre. Au cours de cette étape, la poudre gagne en cohésion et la pression augmente rapidement.

➤ **La décharge :**

C'est la phase du retrait du poinçon qui réalise la compression. Au cours de la compression, le lit de poudre a gagné de l'énergie fournie par les différents mécanismes qui ont contribué à la densification. Une partie de l'énergie est stockée sous forme élastique, qui dépend du comportement de la poudre et des paramètres du processus de compaction, sera restituée lors de l'étape de décharge [20]. Cette énergie emmagasinée est la source de l'expansion du comprimé [21]. Au cours de la décharge, le comprimé pourrait subir un rebond qui entraînerait son délaminage [19,22]. En effet, suite au retrait du poinçon, le comprimé est soumis à des contraintes en tension qui peuvent séparer les surfaces interparticulaires. Par conséquent, une détente du comprimé plus ou moins importante, selon les propriétés de la poudre et les conditions de la compression, peut entraîner le clivage du comprimé [19,20].

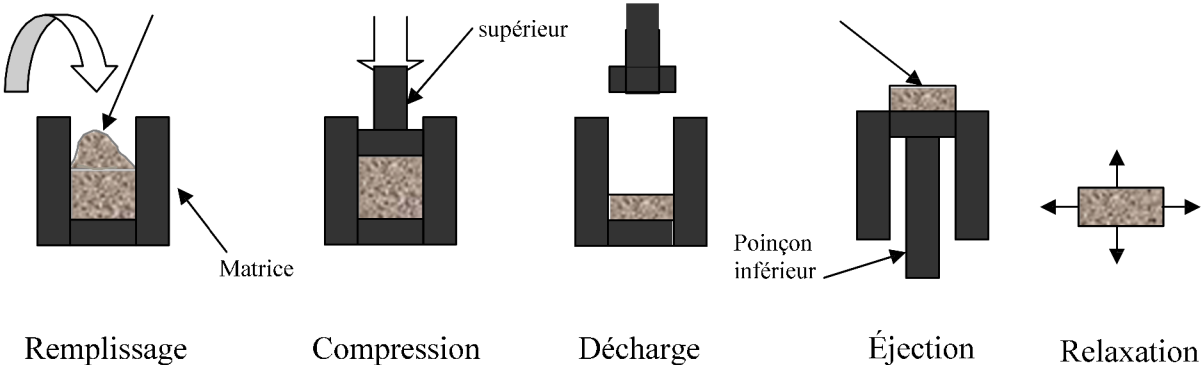
➤ **L'éjection :**

Cette opération est réalisée en général par remontée du poinçon inférieur ou descente de la matrice. Pendant l'éjection, le comprimé continue à se dilater et des contraintes de cisaillement s'exercent inégalement sur le comprimé [23,24]. Ces contraintes sont dues au frottement du comprimé avec la matrice [24]. Au cours de l'éjection, des phénomènes de collage à la paroi et de clivage de comprimé peuvent apparaître.

➤ **La relaxation :**

Une fois le comprimé éjecté, il continue à se dilater pour atteindre au bout d'un certain temps un état d'équilibre stable, ou se fissurer quand la poudre est sensible à l'humidité par exemple. Dans ce processus, et selon le comportement de la poudre et l'état de contrainte généré en compression ainsi que les conditions de stockage, le comprimé pourrait se fissurer. La compréhension de la compaction de poudres est toujours limitée par le nombre et la complexité des étapes et des paramètres contrôlant le procédé de compression. En effet, les différents mécanismes, réarrangement des particules, fragmentation, déformations réversibles et irréversibles, peuvent se produire en même temps ou successivement. De plus, le comprimé contient en plus du principe actif, des excipients, des liants, des lubrifiants et des colorants qui ont des comportements différents et dont le comportement en cas de mélange est difficile à prévoir. [25]

Figure I.1. Présentation du procédé de compression en matrice.



Les maladies cardiovasculaires sont de plus en plus nombreuses dans le monde. Ce qui complique ces maladies, est l'existence de multiples interactions entre les différentes pathologies.

Plusieurs d'entre elles peuvent avoir un ou plusieurs facteurs de risque en commun (tabac, cholestérol). [3]

II.1. Les maladies cardiovasculaires et leurs classes pharmacologiques :

Les principales maladies de cette catégorie, qui sont recensées dans le monde sont classées comme suit :

- Hypertension artérielle : traitée par les antihypertenseurs(HTA)
- Insuffisance coronaire : traitée par les anti-angineux
- Insuffisance cardiaque : traitée par les Béta-bloquants et vasodilatateurs
- Troubles du rythme : traitée par les anti-arythmiques
- Pathologie artérielle : traitée par les vasodilatateurs anti-thrombotiques [3]

II.2. Facteurs de risques et prévention

II.2.1. Facteurs de risques :

- L'hypertension artérielle ;
- L'excès de cholestérol ;
- Le tabac ;
- L'obésité ;
- Et plus généralement le mode de vie (sédentarité et alimentation déséquilibrée) ;
- Le diabète mal équilibré est également un facteur de risque important.

II.2.2. Prévention :

La politique de prévention est donc une priorité de santé publique : faire au moins 20 minutes d'exercice physique adapté à ses capacités un jour sur deux, modifier notre mode de vie (pas de tabac, lutter contre l'obésité, consommer beaucoup plus de fruits et légumes) permettrait de diminuer considérablement le nombre de morts prématurées par accident vasculaire.

Par ailleurs, il s'agit de généraliser le dépistage préventif. C'est le rôle de la médecine préventive, effectué par les médecins généralistes et par la médecine du travail chez l'adulte.

Le bilan comporte la surveillance de la tension artérielle, la vérification régulière du taux de cholestérol et l'auscultation du cœur. Il est important de corriger rapidement les anomalies pour éviter que la maladie ne progresse.

II.3. Les antagonistes calciques :

Les inhibiteurs calciques ou antagonistes du calcium sont des médicaments qui permettent d'inhiber le transfert membranaire du calcium dans les cellules musculaires cardiaques et les cellules musculaires vasculaires. Ils diminuent les résistances périphériques vasculaires et la consommation en oxygène du myocarde. Leurs indications sont multiples, elles comprennent : hypertension artérielle, angor et crises de tachycardie jonctionnelle paroxystique ou leur traitement préventif.

II.3.1. Cas particulier de la molécule d'amlodipine :

II.3.1.1. Mécanisme d'action :

L'amlodipine est un inhibiteur de canal calcium, il bloque des canaux spéciaux, appelés « canaux calcium », situés à la surface des cellules qui laissent normalement entrer les ions calcium dans les cellules. Lorsque les ions calcium s'introduisent dans les cellules des muscles des parois des vaisseaux sanguins, une contraction des vaisseaux se produit. En réduisant l'entrée du calcium dans les cellules, l'amlodipine empêche les cellules de se contracter, ce qui contribue au relâchement et à l'élargissement des parois des vaisseaux sanguins et entraîne une diminution de la pression artérielle. [32]

II.3.1.2. Propriétés pharmacologiques de l'amlodipine :

- Inhibiteur calcique ;
- Vasodilatateur ;
- Antihypertenseur.

II.3.1.3. Propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine :

Après administration orale à des doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée.

Sa biodisponibilité absolue varie entre 64 et 80 %. Le pic plasmatique survient 6 et 12 heures après la prise. Le volume de distribution est de 21 l/kg.

La demi-vie d'élimination terminale est de 35 à 50 heures, et permet une prise unique quotidienne. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration.

L'amlodipine est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. Dix pour cent de la molécule mère et 60% des métabolites sont excrétés dans les urines.

Les études in vitro ont montré que l'amlodipine circulante est liée 97,5% aux protéines plasmatiques.

Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques d'amlodipine sont plus élevées que chez le patient jeune, sans traduction clinique, la demi-vie d'élimination terminale étant inchangée.

Une augmentation de la demi-vie est observée en cas d'insuffisance hépatique. Chez le patient souffrant d'une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. [32]

II.4. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :

II.4.1. Cas particulier de la molécule valsartan :

II.4.1.1. Mode d'action :

Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, ce qui signifie qu'il bloque l'action d'une hormone appelée angiotensine II. L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur (une substance qui diminue le diamètre des vaisseaux sanguins). En bloquant les récepteurs sur lequel l'angiotensine II se fixe normalement, le valsartan met fin à l'action de l'hormone, ce qui permet aux vaisseaux sanguins de s'élargir et entraîne une diminution de la pression artérielle. [3]

II.4.1.2. Propriétés pharmacocinétiques de valsartan :

- Absorption :

- Après administration orale, l'absorption est rapide (le temps T_{max} est de 2 heures).
- L'administration répétée de valsartan ne modifie pas sa cinétique.
- L'accumulation est faible avec une prise par jour.
- Les concentrations plasmatiques sont similaires chez les hommes et les femmes.
- La prise médicamenteuse doit se faire toujours dans les mêmes conditions, chez un patient donné : soit à jeun, soit au cours des repas.

- Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est faible estimé à une moyenne de 17litres avec une clairance hépatique de 2.2 litre/heure.

- Métabolisme :

Le médicament du valsartan est faible (10%)

Il est bio transformé par oxydation en seul métabolite.

- L'élimination :

L'élimination s'effectue à 70% dans les fèces et 30% au niveau urinaire, essentiellement sous forme inchangée. Une étude pharmacocinétique a permis de confirmer l'existence d'une élimination biliaire du valsartan. [32]

II.5. Traitement des maladies cardiovasculaires

Les thérapeutiques antihypertensives visent à normaliser les chiffres des pressions artérielles systolique et diastolique afin de prévenir les complications de l'hypertension artérielle (HTA).

En effet il existe une relation positive entre l'élévation de la pression artérielle et la survenue de maladies cardiovasculaires : accidents vasculaires cérébraux, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, maladie coronaire, artériographies oblitérantes des membres inférieurs, anévrismes et dissections aortiques.

La mise en route d'un traitement médicamenteux est décidée en fonction du niveau des chiffres tensionnels, de l'âge, des cofacteurs de risque et des antécédents cardiovasculaires. Le traitement médicamenteux de l'hypertension repose principalement sur les médicaments qui ont fait leurs preuves dans la prévention des maladies cardiovasculaires. [33]

II.5.1. Qu'est-ce qu'Exforge?

Exforge est un médicament qui contient deux principes actifs différents: l'amlodipine et le valsartan. Il est disponible sous la forme de comprimés (de couleur jaune foncé et ronds: 5 mg d'amlodipine et 80 mg de valsartan; de couleur jaune foncé et ovales: 5 mg d'amlodipine et 160 mg de valsartan; de couleur jaune clair et ovales: 10 mg d'amlodipine et 160 mg de valsartan). [46]

II.5.2. Dans quel cas Exforge est-il utilisé?

Exforge est utilisé chez les patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle (pression artérielle élevée) que ni l'amlodipine ni le valsartan en monothérapie ne permettent de contrôler suffisamment. «Essentielle» signifie que l'hypertension n'a pas de cause évidente. [46]

L'utilisation d'Exforge n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans, en raison d'un manque d'informations concernant la sécurité et l'efficacité du médicament pour ce groupe d'âge.

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance. [46]

II.5.3. Comment Exforge est-il utilisé?

Exforge est administré par voie orale à raison d'un comprimé par jour avec un peu d'eau, avec ou sans aliments.

La dose d'Exforge à utiliser dépend des doses d'amlodipine ou de valsartan prises antérieurement par le patient. Chez certains patients, il peut s'avérer nécessaire de prendre des comprimés ou des gélules séparés avant de passer au comprimé combinant les deux principes actifs.

Exforge doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de problèmes du foie ou de troubles dus à l'obstruction des voies biliaires. [46]

II.5.4. Comment Exforge agit-il?

Exforge contient deux principes actifs: l'amlodipine et le valsartan. Ces deux principes sont des antihypertenseurs disponibles séparément depuis le milieu des années 1990 au sein de l'Union européenne (UE). Ils agissent de manière similaire pour réduire la pression artérielle en permettant aux vaisseaux sanguins de se relâcher. La diminution de la pression artérielle permet de réduire les risques associés à une pression artérielle élevée, comme un accident vasculaire cérébral. [46]

L'amlodipine est un inhibiteur du canal calcium. Elle bloque des canaux spéciaux, appelés canaux calcium, situés à la surface des cellules qui laissent normalement entrer les ions calcium dans les cellules. Lorsque les ions calcium s'introduisent dans les cellules des muscles des parois des vaisseaux sanguins, une contraction des vaisseaux se produit. En réduisant l'entrée du calcium dans les cellules, l'amlodipine empêche les cellules de se contracter, ce qui contribue au relâchement des vaisseaux sanguins. [46]

Le valsartan est lui un «antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II», ce qui signifie qu'il bloque l'action d'une hormone du corps appelée angiotensine II. L'angiotensine-II est un puissant vasoconstricteur (une substance qui diminue le diamètre des vaisseaux sanguins). En bloquant les récepteurs sur lesquels l'angiotensine II se fixe normalement, le valsartan met fin à l'action de l'hormone, ce qui permet aux vaisseaux sanguins de s'élargir. [46]

II.5.5. Quel est le bénéfice démontré par Exforge au cours des études?

L'association de l'amlodipine et du valsartan s'est avérée plus efficace pour réduire la pression artérielle que le valsartan ou l'amlodipine pris seuls. Au cours des études comparant l'efficacité de l'association chez des patients recevant déjà soit de l'amlodipine, soit du valsartan, la pression artérielle chez les patients sous valsartan seul avait chuté à 6,6 mmHg après huit semaines, par rapport à 9,6 et 11,4 mmHg respectivement chez les patients ayant reçu 5 ou 10 mg d'amlodipine en plus. Les patients sous amlodipine seule ont vu leur pression artérielle chuter à 10,0 mmHg, par rapport à 11,8 mmHg chez les patients ayant reçu 160 mg de valsartan en plus. [46]

II.5.6. Quel est le risque associé à l'utilisation d'Exforge?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Exforge (chez 1 à 10 patients sur 100) sont les suivants: céphalées (maux de tête), rhinopharyngite (inflammation du nez et de la gorge), grippe, divers types d'œdèmes (gonflements), fatigue (épouement), bouffées vasomotrices (rougeurs), asthénie (faiblesse) et bouffées de chaleur. Pour une description complète des effets indésirables observés sous Exforge, voir la notice. [46]

Exforge ne doit pas être utilisé chez les patients pouvant présenter une hypersensibilité (allergie) à l'amlodipine ou à d'autres médicaments de la catégorie des «dérivés de la dihydropyridine», au valsartan ou à l'un des autres composants. Il ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes de plus de trois mois. Son utilisation n'est pas recommandée au cours des trois premiers mois de la grossesse. Exforge ne doit pas non plus être utilisé chez les patients souffrant de troubles hépatiques, rénaux ou biliaires graves, ni chez les patients sous dialyse (technique de filtration du sang). [46]

II.5.7. Pourquoi Exforge a-t-il été approuvé?

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a estimé que les bénéfices d'Exforge sont supérieurs à ses risques pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est contrôlée suffisamment ni par l'amlodipine, ni par le valsartan en monothérapie. Le comité a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Exforge. [46]

I.1. Caractérisation du produit de référence :

Le produit de référence étudié est « l'EXFORGE® » comprimé pelliculé à 5mg/80mg amlodipine/valsartan des laboratoires « NOVARTIS », dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau I.1 suivant : [32]

Tableau I.1 : caractéristiques galéniques du comprimé de référence EXFORGE® 5mg/80mg

Nom commercial	EXFORGE® 5mg/80mg
DCI	Amlodipine bésylate valsartan
Dosage unitaire	5mg d'amlodipine 80mg de valsartan
fabricant	NOVARTIS PHARMA
Excipients (Vidal)	Silice colloïdale anhydre Cellulose microcristalline Crospovidone Stéarate de magnésium
Présentation	Boîte de 28 comprimés pelliculés
Forme/aspect/couleur	Comprimés rond de couleur jaune foncé, non sécable

I.2. Les principes actifs utilisés :

I.2.1. L'amlodipine bésylate :

Les informations sur l'amlodipine bésylate sont résumées dans le **tableau I. 2** suivant :

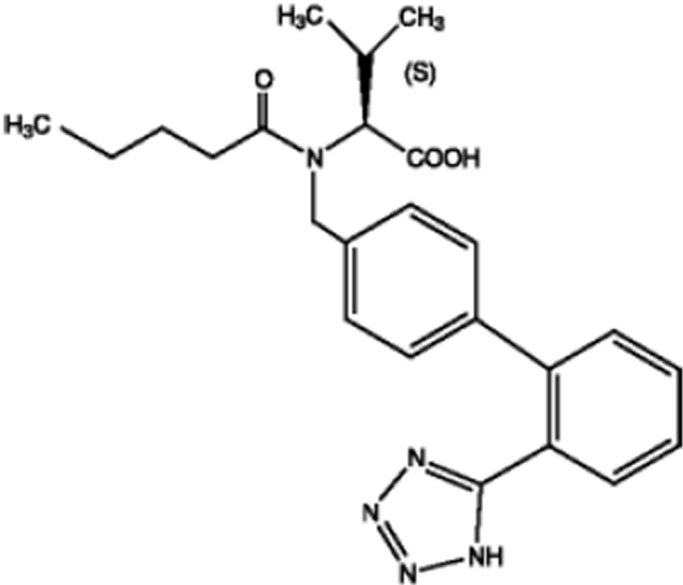
Tableau I.2 : caractéristiques physicochimiques de l'amlodipine [34]

Le nom chimique	3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulfonate;
Poids moléculaire	567.05g/mole
Structure chimique	
Formule chimique	$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$
Aspect	Poudre fine, de couleur jaune clair
Solubilité	Insoluble dans l'eau

I.2.2. Le valsartan :

Les informations sur le valsartan sont résumées dans le tableau I.3 suivant :

Tableau I.3 : caractéristiques physicochimiques du valsartan. [35]

Le nom chimique	S)-N-Valéryl-N- {[2'-(1H-tétrazole-5-yl)-biphényl – 4 – yl]-méthyl} – valine.
Poids moléculaire	435,5g/mol
Structure chimique	 <p>The chemical structure of Valsartan is shown. It consists of a valine derivative where the amino group is substituted with a 2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl group. The valine part is shown in its (S) enantiomer form, with a methyl group (H₃C) and a carboxylic acid group (COOH) attached to the chiral carbon. The side chain is a 4-ethylpentanamide group (H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(=O)-NH-).</p>
Formule chimique	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃
Aspect	poudre fine blanche hygroscopique
Solubilité	Soluble dans le méthanol et l'éthanol Insoluble dans l'eau

I.3. Les différents excipients utilisés dans la formulation de notre médicament : [36, 37]

I.3.1. Stéarate de magnésium :

➤ Formule chimique :

Sel magnésique de l'acide octadécanoïque : $C_{36}H_{70}MgO_4$

➤ Poids moléculaire : 591.34

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

➤ Application dans la formulation des comprimés :

Le stéarate de magnésium est utilisé comme lubrifiant pour comprimés

➤ 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.

Il est pratiquement insoluble dans l'éthanol à 95%, dans l'éther et dans l'eau, légèrement soluble dans le benzène et dans l'éthanol à 95% à chaud.

I.3.2. HPMC :

➤ Formule chimique :

Hydroxypropylméthylcellulose $[C_6H_7O_2(OH)_x(OCH_3)_y(OCH_2CHOHCH_3)_z]_n$

➤ Application dans la formulation des comprimés :

La cellulose 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. La méthylcellulose se destine aussi à être utilisée en tant qu'agent de désagrégation pour les comprimés.

➤ Propriétés organoleptiques :

L'hydroxypropylméthylcellulose, on la trouve 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 et dans le toluène, elle se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale.

I.3.3. 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 : 379,2657

➤ Application dans la formulation des comprimés :

Dans l'industrie pharmaceutique, il est utilisé comme excipient dans certains médicaments, le plus souvent comme lubrifiant.

➤ Propriétés organoleptiques :

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

I.3.4. phosphate dipotassique :

➤ Formule chimique : K_2HPO_4

➤ Poids moléculaire : 174.18

➤ Propriétés organoleptiques :

Poudre cristalline ou amorphe blanche. Soluble dans l'eau, une solution alcaline micro. Soluble en alcool.

I.3.5. PEG6000 :

➤ Formule chimique : Le propylène glycol ou propane-1,2-diol appelé aussi 1,2-dihydroxypropane, methyl glycol

➤ Poids moléculaire : 6000

➤ Application dans la formulation des comprimés :

Dans la fabrication des comprimés, le P.E.G. 6000 est utilisé comme lubrifiant et comme liant; il a l'avantage d'être soluble en phase aqueuse, d'où son intérêt pour les comprimés à dissoudre dans l'eau.

I.4. Méthodes d'analyses

I.4.1. Analyse spectrophotométrie UV-Visible :

La technique de spectrophotométrie UV-Visible repose sur la transition d'un électron d'une molécule d'un état fondamental vers un état excité par excitation par une onde électromagnétique [36]. En fonction de la longueur d'onde, on peut définir les plages spectrales suivantes : l'ultraviolet lointain (10-200nm), l'ultraviolet proche (200-400nm) et le visible (400-800nm) [37].

D'une manière générale, elle apporte peu d'informations structurales, mais elle a, en revanche, beaucoup d'applications en analyse quantitative [40]. L'absorption de la radiation incidente I_0 monochromatique est proportionnelle à la concentration de l'espèce absorbante en solution, elle est exprimée par la loi de BEER-LAMBERT :

$$\text{Abs} = \text{Log} I_0/I = l \square C$$

Où :

Abs : absorbance ou densité optique ;

I_0, I : respectivement l'intensité de la radiation incidente et transmise ;

l : épaisseur de la cuve ;

\square : coefficient d'absorption ou d'extinction ;

C : concentration de l'espèce absorbante. [38, 40]

Le principe du spectromètre UV-Visible consiste en une source (lampe) qui permet un continuum d'émission sur toute la gamme de longueur d'onde UV-Visible, un monochromateur permet de sélectionner les longueurs d'ondes et donc de faire un balayage de la gamme en déplaçant ce monochromateur. Le faisceau de photons à la longueur d'onde sélectionnée traverse un miroir qui synchronise le mouvement du monochromateur puis le faisceau traverse l'échantillon et ou la référence puis un amplificateur permet de comparer l'intensité en sortie par rapport à l'intensité d'émission. Enfin, cet appareil contient un détecteur qui convertit l'intensité lumineuse transmise en un signal électrique [38, 40].

I.4.2. Analyse de spectroscopie Infrarouge (IR)

La spectroscopie Infrarouge (proche (800-2500nm) et moyen (2500nm-25 μ m ou 4000-400cm⁻¹)) est l'une 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). [39, 40, 41]

Cette technique est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau. [38, 39]

I.4.3. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage (MEB) et la microanalyse aux rayons X (EDX) permettent de caractériser, du point de vue morphologique et chimique élémentaire (morphochimique), des particules et des fibres, minérales ou organiques, même de très petites dimensions submicroniques.

Cette caractérisation morphochimique s'effectue en trois étapes : premièrement, prélèvement et préparation des échantillons. Ensuite, recherche et observation au MEB de particules ou de fibres de forme spécifique, détermination de leur forme et mesure de leurs dimensions à l'écran (analyse morphologique). Enfin, détermination de leur composition par EDX (analyse chimique) [42].

Le principe du balayage consiste à explorer la surface de l'échantillon par lignes successives et à transmettre le signal du détecteur à un écran cathodique dont le balayage est exactement synchronisé avec celui du faisceau incident. Les microscopes à balayage utilisent un faisceau très fin qui balaie, point par point, la surface de l'échantillon.

I.5. Appareillages :

- Balance analytique ; [Voir Annexe]
- PH-mètre ; [Voir Annexe]
- Agitateur ; [Voir Annexe]
- Spectrophotomètre UV-Visible ;
- Spectrophotomètre IR ;
- Microscope électronique à balayage MEB ;
- Appareil pour test de délitement ; [Voir Annexe]
- Appareil pour test de dissolution ; [Voir Annexe]
- Presse. [Voir Annexe]

I.6. Préparation des milieux :

Comme l'étude de cinétique de libération *in vitro* se fait dans les milieux physiologiques : gastrique (tampon pH=1,2) et intestinal (tampon pH 6,8), les balayages sont alors effectués dans ces milieux.

I.6.1. Milieux physiologique tampon phosphate pH=6,8 (intestinal) :

On mélange 250ml d'une solution contenant 6,8g de phosphate monopotassique dissout dans 250ml d'eau distillée, avec 77ml d'hydroxyde de sodium 0,2 M (obtenu en faisant dissoudre 4 g de NaOH dans 500ml d'eau distillée), et on complète à 1000ml avec de l'eau distillée dans une fiole de 1000 cm³, puis on ajuste si nécessaire à pH= 6,8 ± 0,05 avec de l'acide chlorhydrique 2N ou de l'hydroxyde de sodium 2N, en ajoutant quelques gouttes de celle-ci en contrôlant la valeur du pH = 6,8 avec un pH mètre.

I.6.2. Milieux physiologique acide pH=1,2 (gastrique) :

On fait dissoudre un volume de 16,72ml de HCl concentré à 37% et on complète jusqu'à 2L avec de l'eau distillée dans une fiole de 2L ; puis on ajuste le pH à 1,2 si nécessaire avec une solution de HCl 2N ou une solution de NaOH 2N, tout en contrôlant la valeur de pH avec un pH mètre étalonné.

I.7. caractérisation des matières premières :

I.7.1. valsartan

- Spectrophotométrie UV-Visible :

- A pH = 6,8 :

On prépare une solution mère aqueuse '1' du Valsartan de 80 mg /L en dissolvant 8mg du valsartan dans 100ml du tampon à pH = 6,8 (milieu intestinal) ; A partir de cette solution mère, on prépare des solutions filles, par dilution avec le même tampon utilisé, pour avoir différentes concentrations.

A. Analyse qualitative

On réalise un balayage en longueur d'onde dans l'UV-Visible de 200 nm à 500 nm de la solution étalon la plus concentrée en élément à doser (valsartan) en traçant la courbe : absorbance en fonction de la longueur d'onde.

Pour cela on prépare 100ml d'une solution de valsartan de concentration 80mg/L en faisant dissoudre 8mg du soluté dans une fiole jaugée de 100mL qui est ajustée avec le tampon pH=6,8 jusqu'au trait de jauge. Ensuite, on prépare 10mL de chaque étalon par dilution afin d'obtenir les concentrations suivantes : 1, 4, 6, 8 mg /L ; et cela en appliquant la loi de dilution suivante :

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

Avec :

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

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

On prélève les volumes V_1 calculés (0,125 ; 0,5 ; 0,75 et 1mL respectivement) dont on complète avec le tampon pH = 6,8 jusqu'à 10mL.

On réalise le balayage en longueur d'onde dans l'UV-Visible de 200nm à 500nm de la solution étalon la plus concentrée (8 mg /L) en traçant la courbe d'absorbance en fonction de la longueur d'onde.

La bande d'absorption obtenue est représentée sur la **figure I.1** suivante :

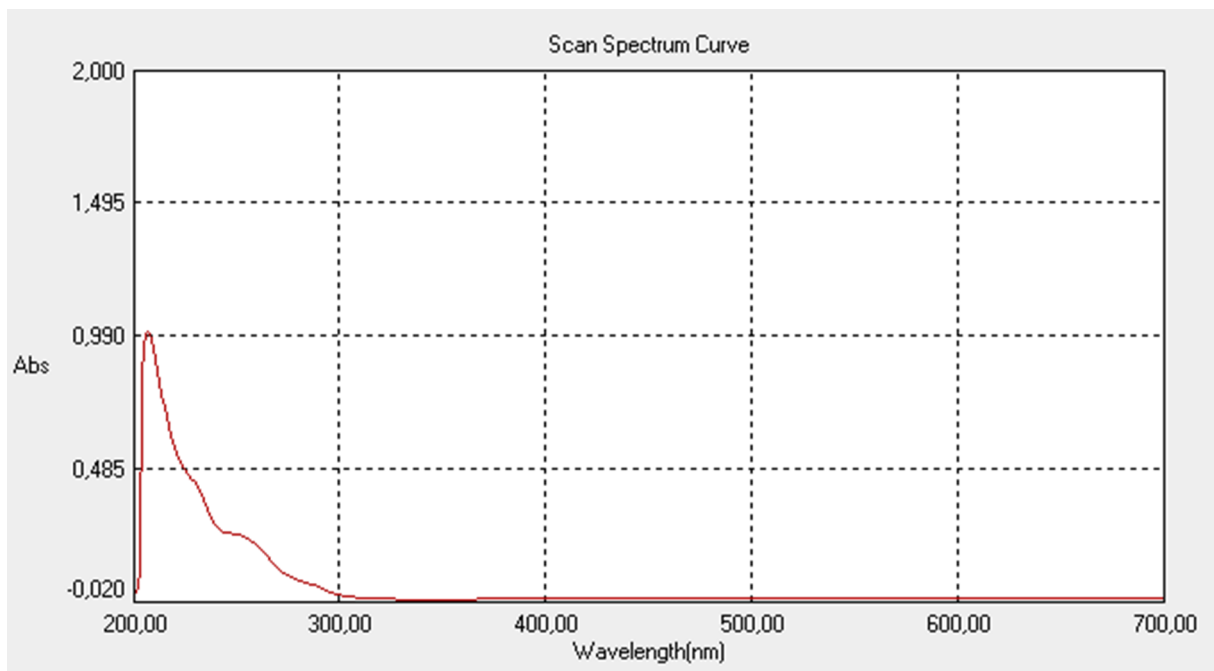


Figure I.1 : Bande d'absorption du valsartan dans le tampon pH=6.8

A partir de cette courbe, on remarque que le valsartan absorbe à une longueur d'onde maximale égale à 205nm.

B. Analyse quantitative :

On mesure les absorbances des étalons préparés auparavant à la longueur d'onde maximale $\lambda_{\max} = 205\text{nm}$, les valeurs obtenues sont les suivantes :

Tableau I.4 : les concentrations et les absorbances correspondante dans le tampon à pH=6,8.

C (mg/L)	1	4	6	8
Abs	0,171	0,470	0,596	1

En portant les absorbances en coordonnées et les concentrations en abscisses, on trace la courbe $\text{Abs} = f(C)$ dite courbe d'étalonnage.

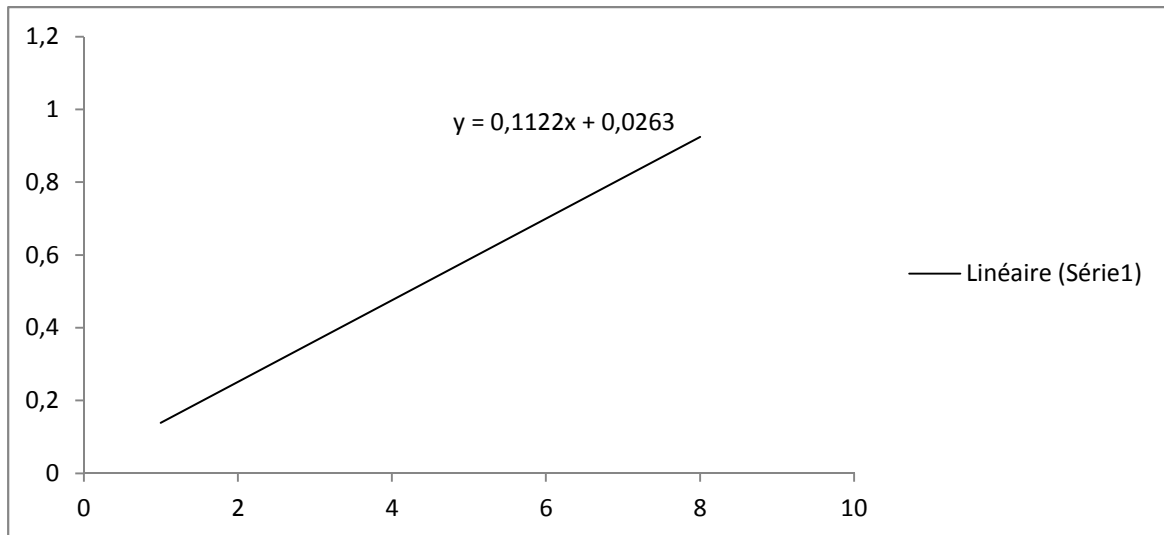


Figure I.2 : Courbe d'étalonnage du valsartan à $\lambda_{\max} = 205\text{nm}$ et à $\text{pH} = 6,8$

➤ A $\text{pH} = 1,2$:

On refait les mêmes étapes qu'à $\text{pH} = 6,8$; en remplaçant le tampon $\text{pH} = 6,8$ utilisé par le tampon $\text{pH} = 1,2$. Et on obtient les résultats suivant :

A. Analyse qualitative :

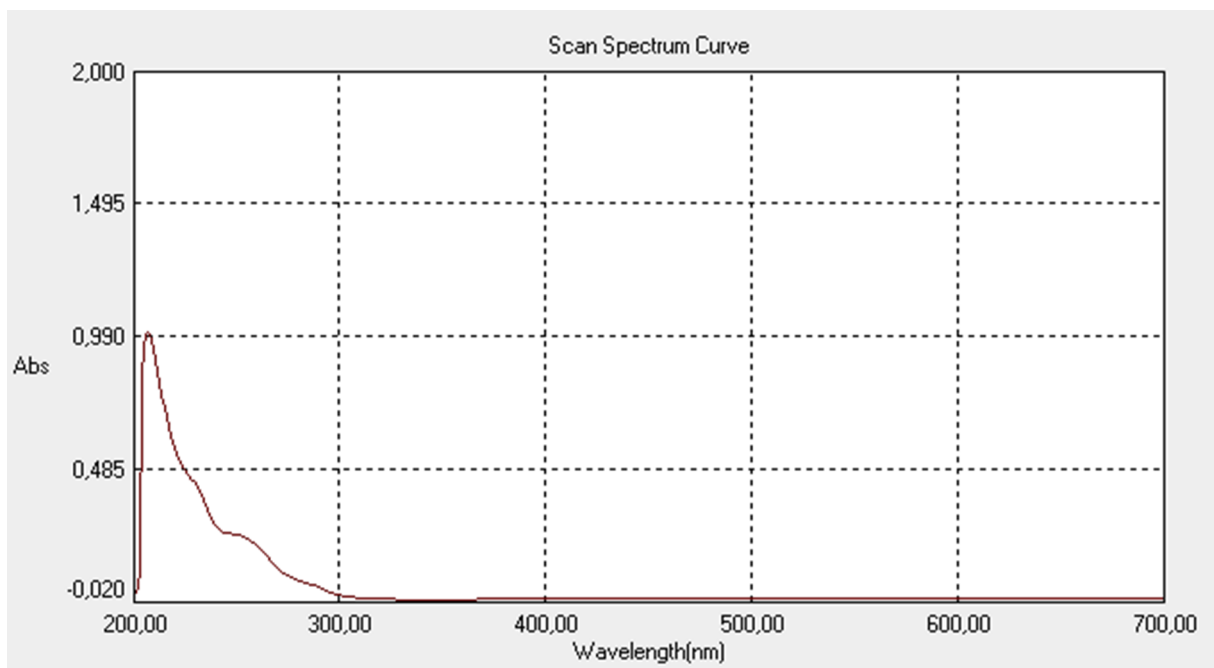


Figure I.3: Bande d'absorption du valsartan dans le tampon $\text{pH} = 1,2$.

B. Analyse quantitative :

Tableau I.5 : les concentrations et les absorbances correspondante dans le tampon à pH=1,2.

C (mg/L)	2	4	6	8
Abs	0,108	0,346	0,539	0,939

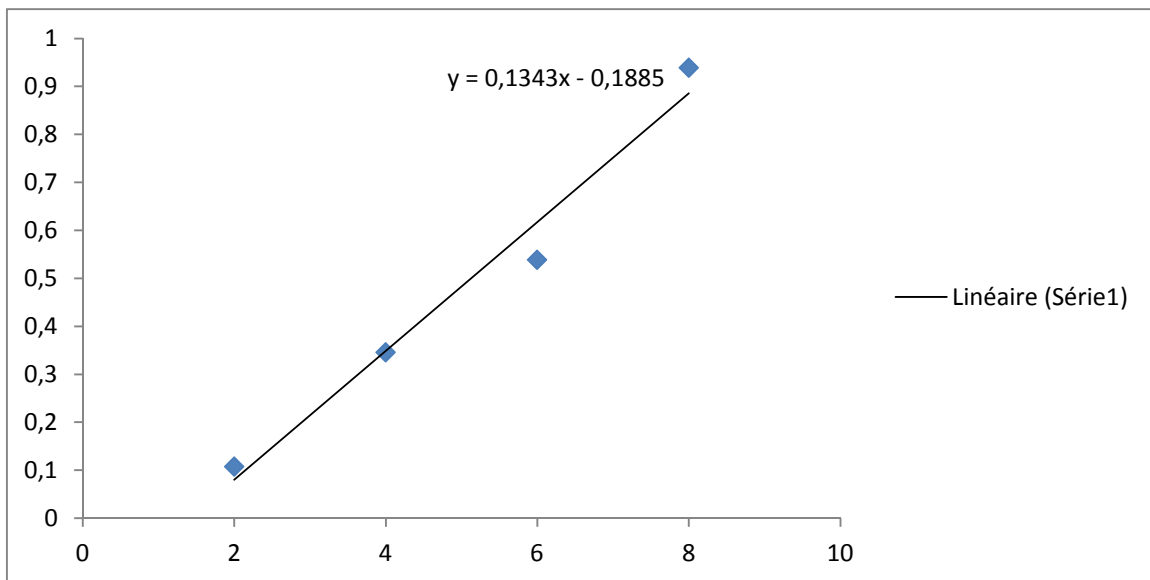


Figure I.4 : Courbe d'étalonnage du valsartan à $\lambda_{\max} = 205\text{nm}$ et à pH = 1.2

- Analyse IR :**

Après avoir réduit le valsartan en poudre fine, on prépare des pastilles en mélangeant et broyant 1mg de cette poudre avec 80mg de KBr anhydre, puis le mélange est introduit dans une presse où une pression de 90KN est exercée pendant 5minutes.

La pastille compacte obtenue est analysée dans le spectrophotomètre IR

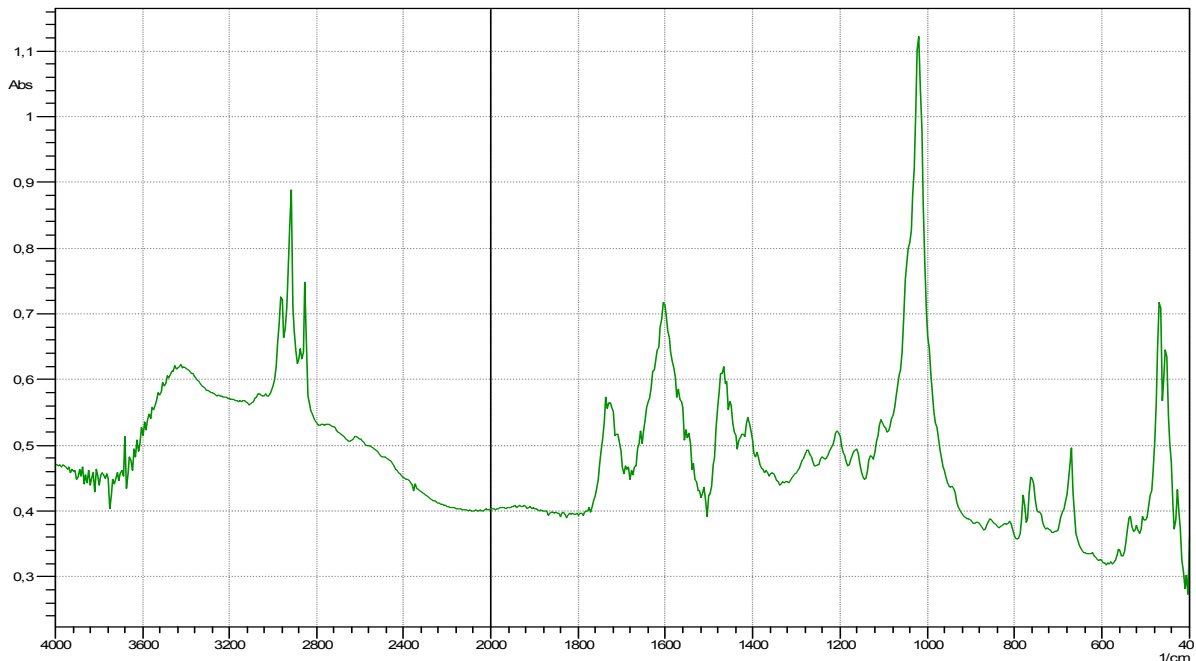


Figure I.5 : Spectre IR du valsartan

I.7.2. Amlodipine :

- Spectrophotométrie UV-Visible :

- A pH = 6,8 :

On prépare une solution mère aqueuse '2' d'Amlodipine de 50 mg/L en dissolvant 5mg d'Amlodipine dans 100ml du tampon à pH = 6,8 (milieu intestinal) ; A partir de cette solution mère, on prépare des solutions filles, par dilution avec le même tampon utilisé, pour avoir différentes concentrations.

A. Analyse qualitative

On réalise un balayage en longueur d'onde dans l'UV-Visible de 200nm à 500nm de la solution étalon la plus concentrée en élément à doser (amlodipine) en traçant la courbe absorbance en fonction de la longueur d'onde.

Pour cela on prépare 100ml d'une solution d'Amlodipine de concentration 50mg/L en faisant dissoudre 5mg du soluté dans une fiole jaugée de 100mL qui est ajustée avec le tampon pH=6,8 jusqu'au trait de jauge. Ensuite, on prépare 10mL de chaque étalon par dilution afin d'obtenir les concentrations suivantes : 2, 4, 6, 8 et 10mg/L ; et cela en appliquant la loi de dilution suivante :

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

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 (1, 2, 3, 4 et 5mL respectivement) dont on complète avec le tampon pH = 6,8 jusqu'à 10mL.

On réalise le balayage en longueur d'onde dans l'UV-Visible de 200nm à 500nm de la solution étalon la plus concentrée (10 mg /L) en traçant la courbe d'absorbance en fonction de la longueur d'onde.

La bande d'absorption obtenue est représentée sur la figure suivante :

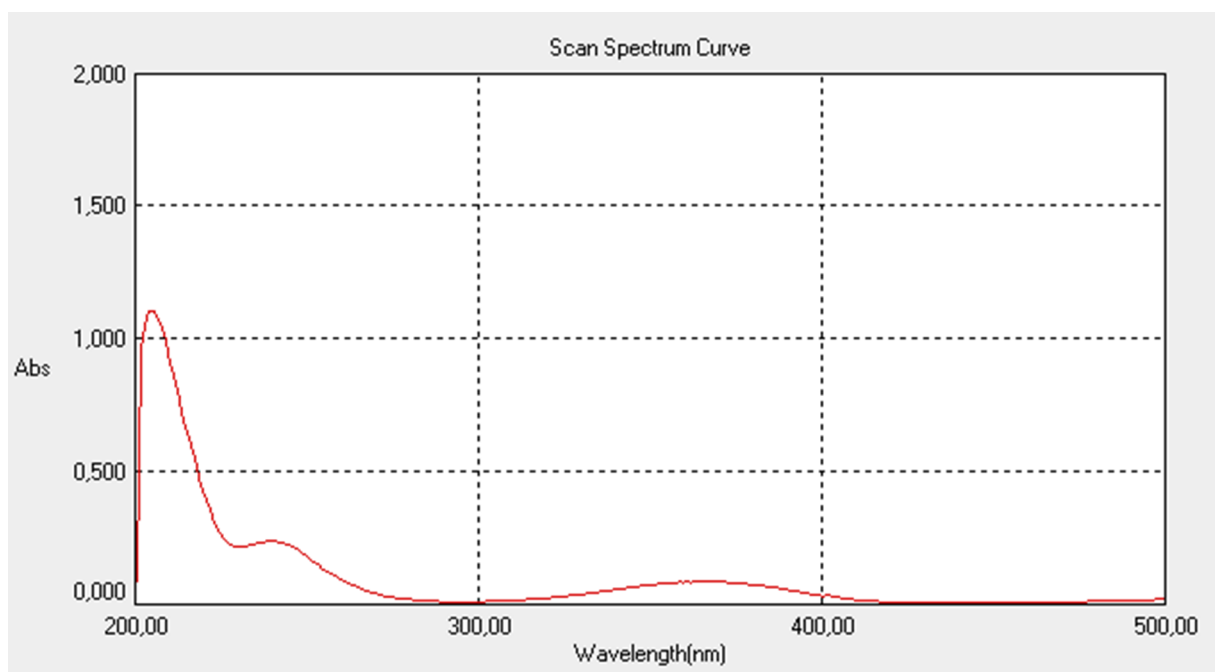


Figure I.6 : Bande d'absorption d'amlodipine dans le tampon pH=6.8

A partir de cette courbe, on remarque que l'amlodipine absorbe à des longueurs d'ondes qui sont égales à : 205, 240 et 370nm.

On note que la longueur d'onde optimale est la même pour les deux principes actifs (Valsartan et Amlodipine), elle est estimée à 205nm, de ce fait l'amlodipine on va la dosée à $\lambda = 370\text{nm}$.

B. Analyse quantitative :

On mesure les absorbances des étalons préparés auparavant à la longueur d'onde trouvée : 370nm, les valeurs obtenues sont les suivantes :

Tableau I.6 : les concentrations et les absorbances correspondante dans le tampon à pH=6,8 pour $\lambda= 370\text{nm}$

C (mg/L)	3	4	5	6	8
Abs	0,036	0,043	0,051	0,064	0,092

En portant les absorbances en coordonnées et les concentrations en abscisses, on trace la courbe $\text{Abs} = f(C)$ dite courbe d'étalonnage.

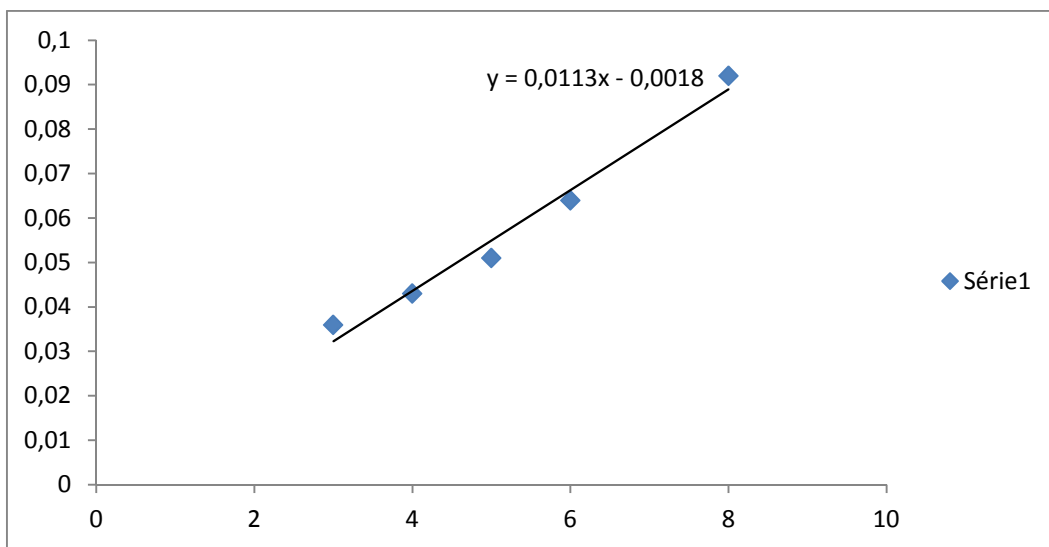


Figure I.7 : Courbe d'étalonnage d'amlodipine à $\lambda = 370\text{nm}$ et à pH = 6,8

➤ A pH = 1,2 :

On refait les mêmes étapes qu'à pH=6,8 ; en remplaçant le tampon pH = 6,8 utilisé par le tampon pH = 1,2. Et on obtient les résultats suivant :

A. Analyse qualitative :

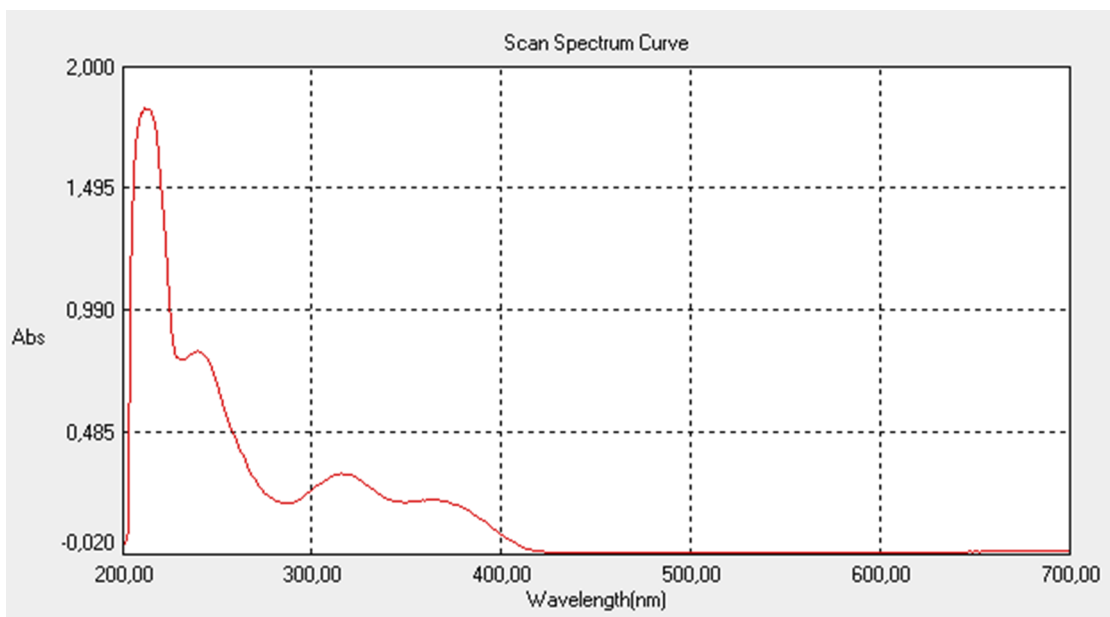


Figure I.8 : Bande d'absorption d'amlodipine dans le tampon pH = 1,2.

B. Analyse quantitative :

- $\lambda = 370\text{nm}$:

Tableau I.8 : les concentrations et les absorbances correspondante dans le tampon à pH=1,2 pour $\lambda= 370\text{nm}$

C (mg/L)	2	4	6	8	10
Abs	0,004	0,022	0,041	0,062	0,081

En portant les absorbances en coordonnées et les concentrations en abscisses, on trace la courbe $Abs = f(C)$ dite courbe d'étalonnage.

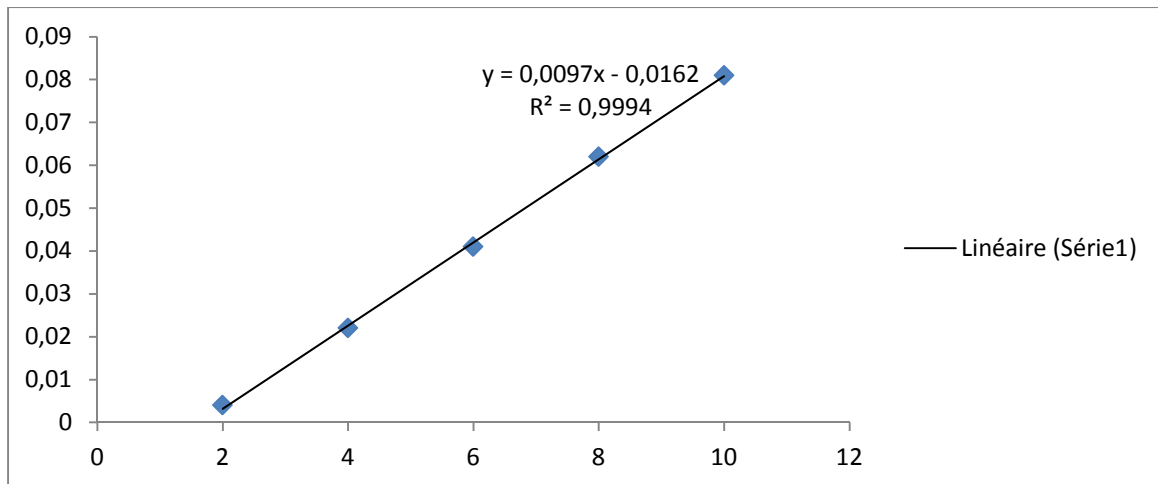


Figure I.9 : Courbe d'étalonnage d'amlodipine à $\lambda_{\text{max}} = 370\text{nm}$ et à $\text{pH} = 1,2$

- **Analyse IR :**

Après avoir réduit l'amlodipine en poudre fine, on prépare des pastilles en mélangeant et broyant 1mg de cette poudre avec 80mg de KBr anhydre, puis le mélange est introduit dans une presse ou une pression de 90KN est exercée pendant 5minutes.

La pastille compacte obtenue est analysée dans le spectrophotomètre IR

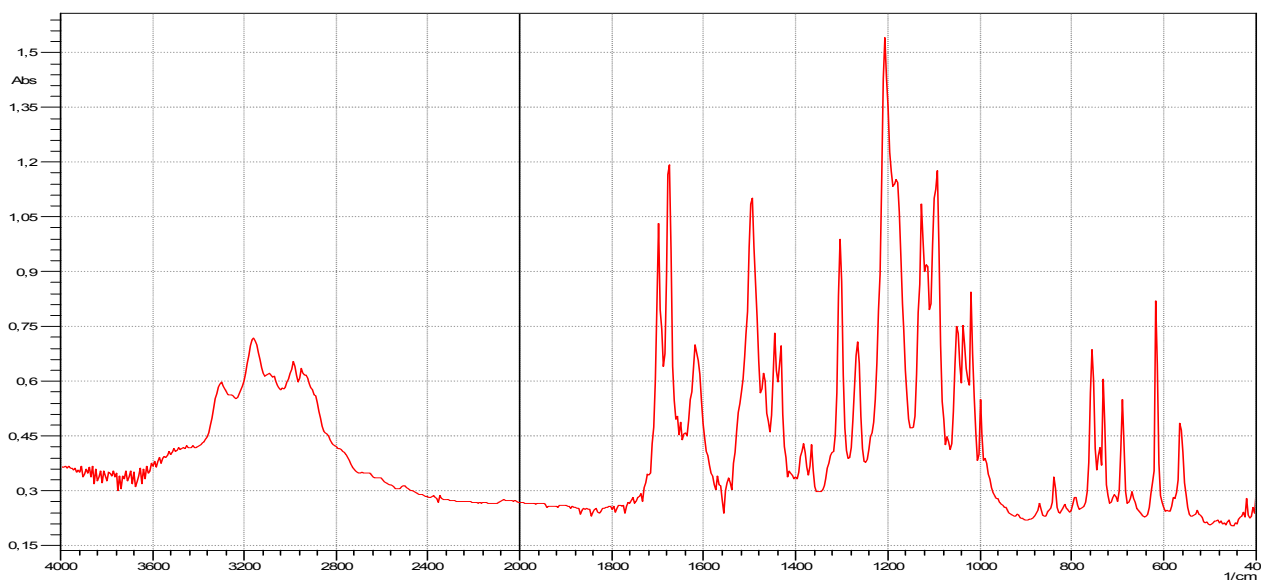


Figure I.10 : Spectre IR d'amlodipine

I.7.3. Analyse IR des différents excipients :

Après avoir réduit chacun des excipients de son côté en poudre fine, on prépare des pastilles en mélangeant et broyant 1mg de cette poudre avec 80mg de KBr anhydre, puis le mélange est introduit dans une presse où une pression de 90KN est exercée pendant 5minutes.

La pastille compacte obtenue est analysée dans le spectrophotomètre IR

❖ HPMC :

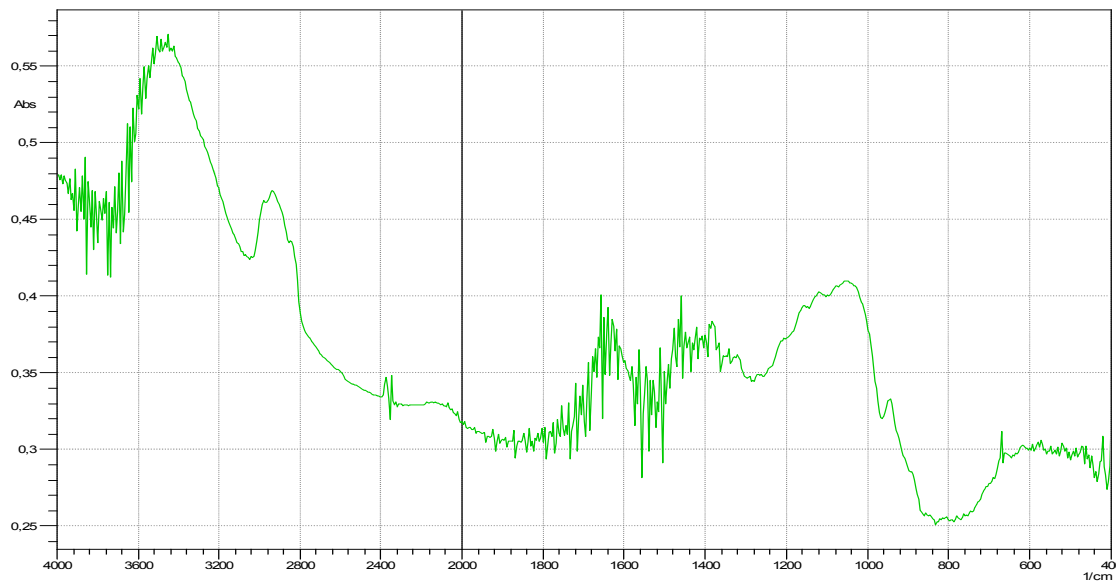


Figure I.11 : Spectre IR d'HPMC

❖ Talc :

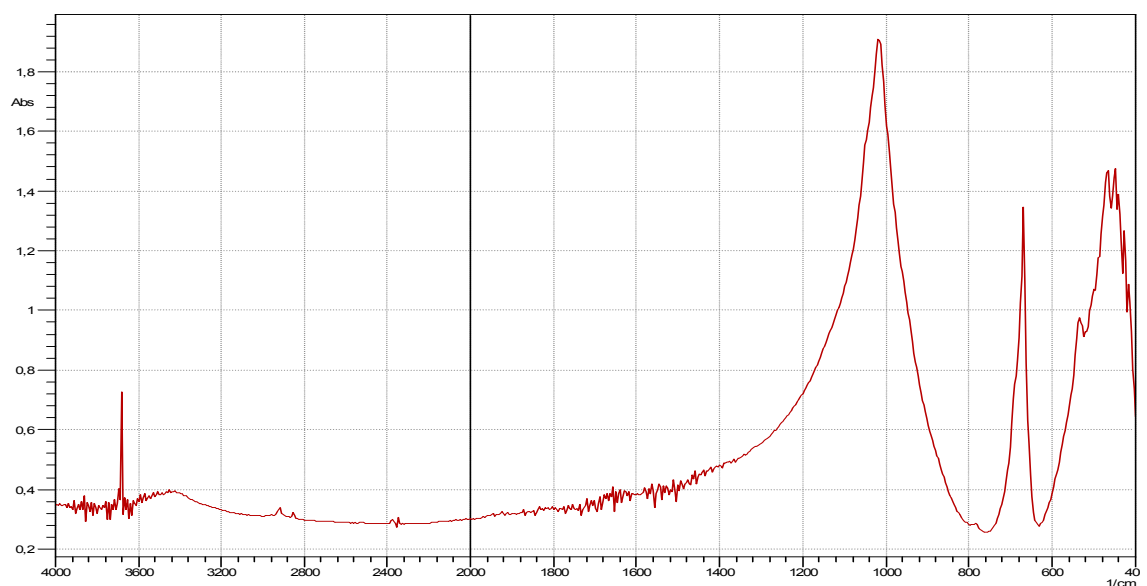


Figure I.12 : Spectre IR de Talc

❖ PEG 6000 :

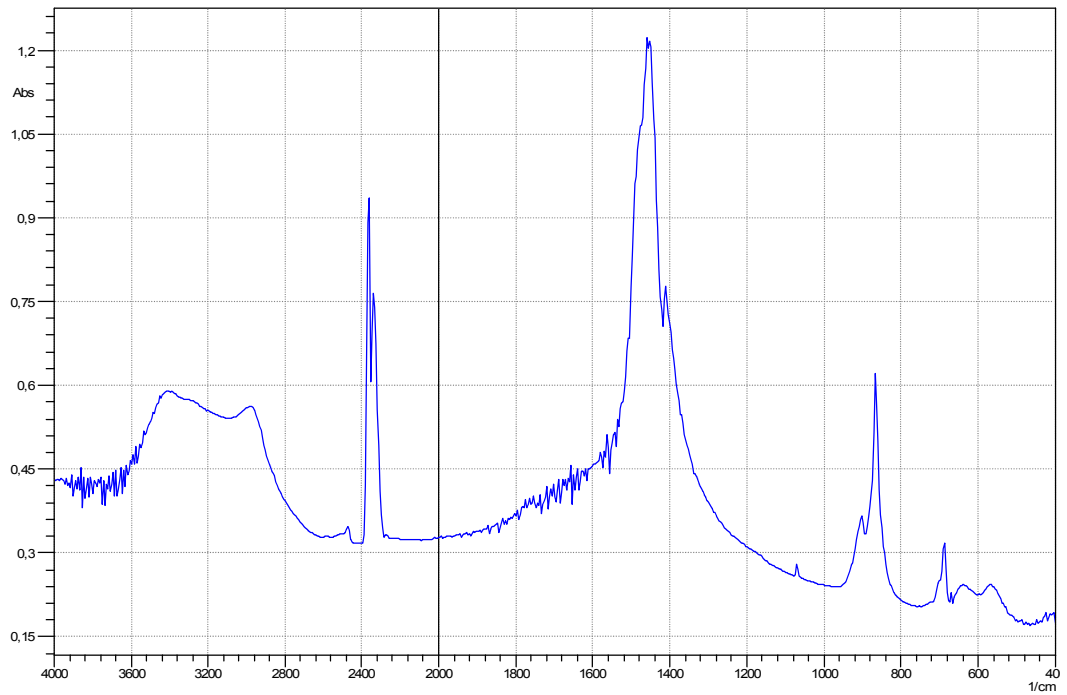


Figure I.13 : Spectre IR de PEG 6000

❖ Stéarate de Mg :

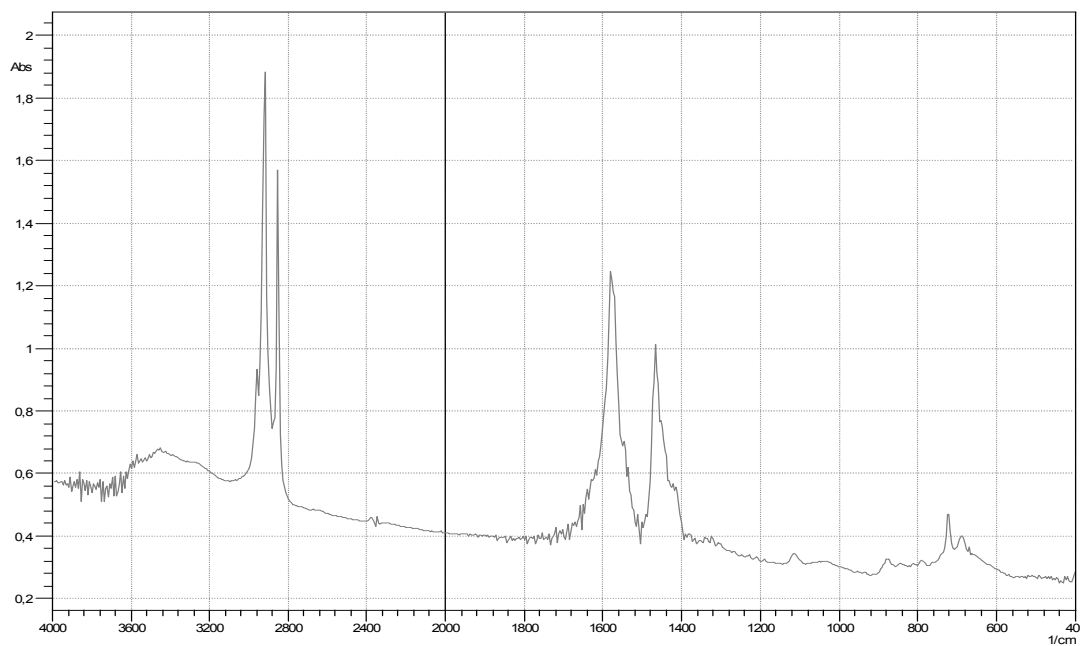


Figure I.14 : Spectre IR de Stéarate de Mg

I.8. Différentes analyses faites sur Exforge :

I.8.1. Analyse IR :

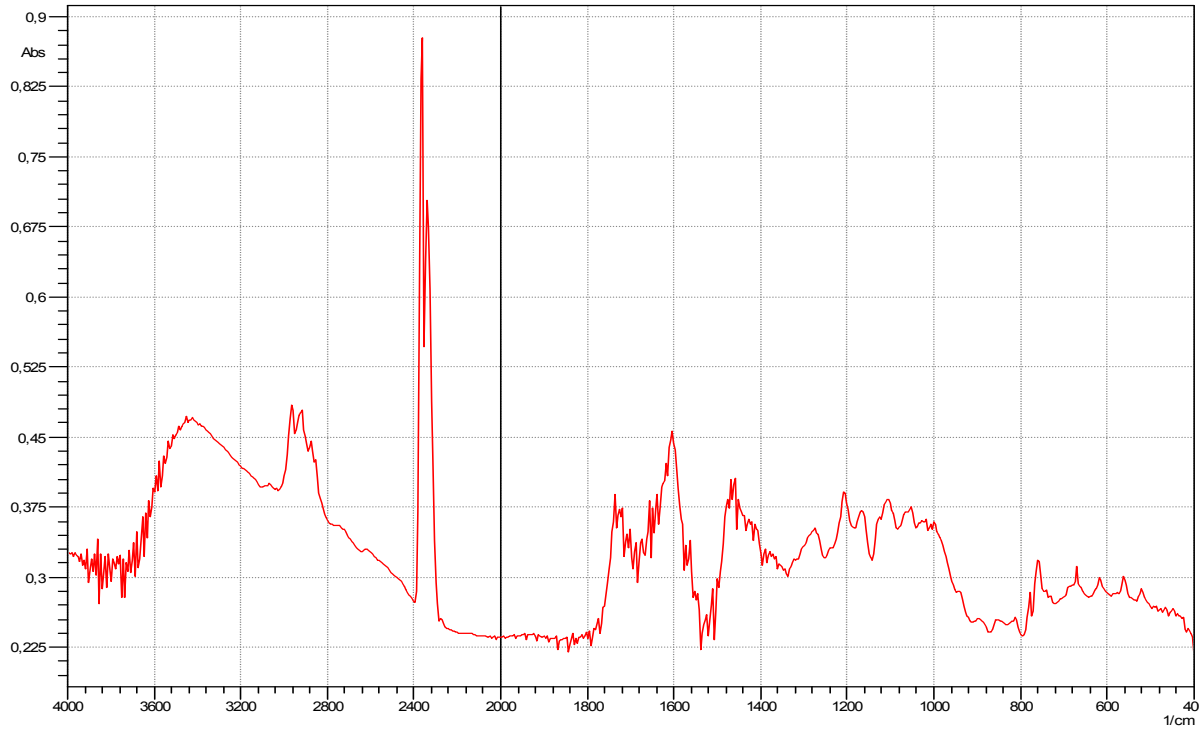
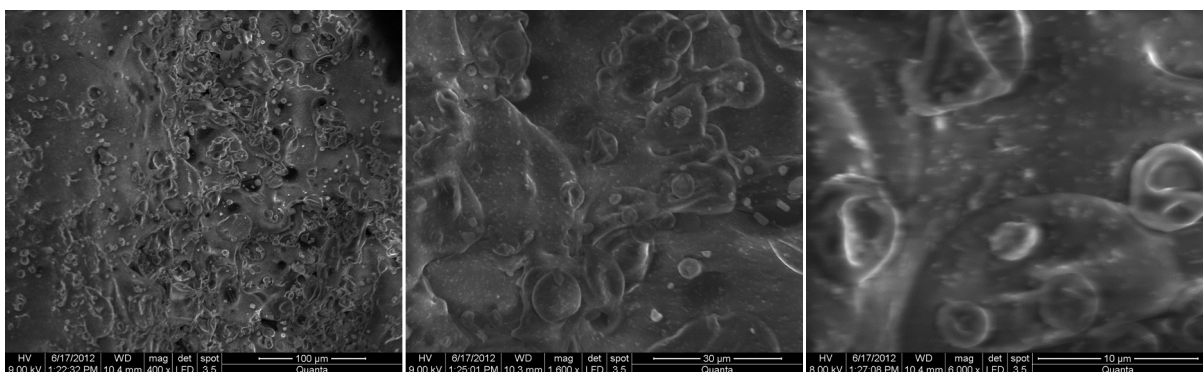


Figure I.15 : Spectre IR d'Exforge

I.8.2. Analyse MEB :

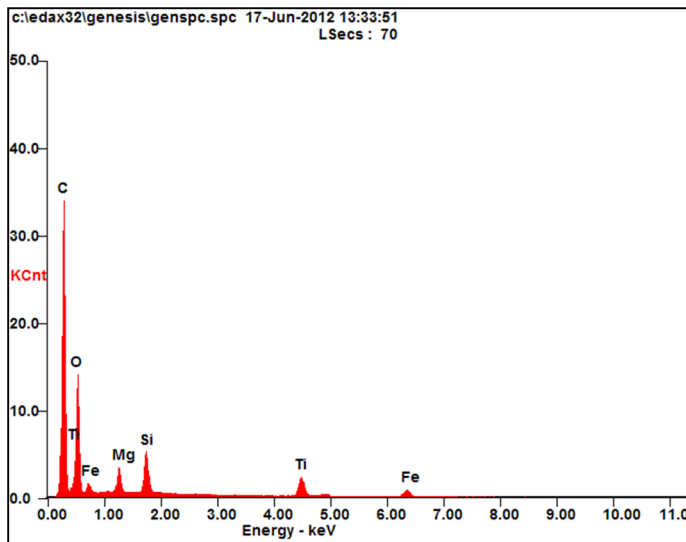
L'observation par MEB couplé à l'EDAX du comprimé de référence sec a donné une série de micrographies qui sont présentées dans la **figure I.16**.



-50 μm-

-15 μm-

-05 μm-



<i>Element</i>	<i>Wt %</i>	<i>At %</i>
<i>C K</i>	61.79	72.84
<i>O K</i>	25.32	22.41
<i>MgK</i>	01.74	01.01
<i>SiK</i>	02.95	01.49
<i>TiK</i>	04.30	01.27
<i>FeK</i>	03.91	00.99

Spectre électronique du comprimé sec

composition chimique par
microanalyse à l'EDAX

Figure I.16 : Analyse MEB couplé à l'EDAX du comprimé de référence 'exforge'

II.1. Méthodologie du travail :

En se basant sur les caractéristiques de la spécialité de référence EXFORGE[®], comprimé pelliculé à 5mg/80mg amlodipine/valsartan, ainsi que sur les résultats de la recherche bibliographique réalisée à partir de divers ouvrages référentiels (Vidal, hand book of excipient...), et d'autres articles définissant les normes théoriques d'utilisation des excipients, rentrant dans la composition d'EXFORGE[®]; comprimé pelliculé à 5mg/80mg amlodipine/valsartan, une formule qualitative et quantitative du générique de ce produit ont été arrêtés ainsi qu'un protocole opératoire à l'échelle de laboratoire sera par la suite validé par une transposition à échelle pilote puis industrielle.

II.2. Choix de la formule :

II.2.1. Formule qualitative :

La formule qualitative arrêtée pour le développement du générique EXFORGE[®] comprimé pelliculé à 5mg/80mg a été inspiré de celle de la spécialité de référence EXFORGE[®] comprimé pelliculé à 5mg/80mg (laboratoire NOVARTIS) étudiée dans le Vidal.

Le tableau II.1. Suivant résume les constituants de la formule d'EXFORGE comprimé pelliculé à 5mg/80mg amlodipine/valsartan ainsi que leurs rôles :

Tableau II.1 : formule qualitative du produit EXFORGE[®] comprimé pelliculé à 5mg/80mg amlodipine/valsartan

constituants	rôle
valsartan	Principe actif
Amlodipine	Principe actif
Cellulose microcristalline	Diluant, désintégrant
Silice colloïdale anhydre	Agent d'écoulement
Crospovidone	désintégrant
Stéarate de magnésium	lubrifiant

II.2.2. Formule quantitative :

Les normes bibliographiques d'utilisation des excipients, entrant dans la formulation de la référence (EXFORGE comprimé à 5mg/80mg amlodipine/valsartan), ont été définies selon le rôle de chacun d'eux dans la formule ; à partir du hand book of pharmaceutical excipients [36], et décrite par les données du tableau II.2. suivant :

Tableau II.2 : domaines d'utilisation des excipients d'EXFORGE 5mg/80mg

Matières premières (excipients)	Rôle	Teneurs
Silice colloïdale anhydre	Agent d'écoulement	0.1-0.5%
Cellulose microcristalline	Diluant désintégrant	20-90%
Crospovidone	Désintégrant	5-15%
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	0.25-5%

II.3. Optimisation de la formule :

L'objectif de cette formulation est de trouver une formule quantitative stable du générique, pour cela, différents essais de formulation ont été réalisés.

II.3.1. Les différents essais effectués :

a. Essai 1 : pour un Cp=0.4 g (pression = 2tonnes)

Composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	80	20
Amlodipine	5	1.25
HPMC	273.47	68.368
K ₂ HPO ₄	5.528	1.382
Stéarate de Mg	20	5
PEG 6000	16	4

b. Essai 2 : pour un Cp=0.3g (pression = 2tonnes)

composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	80	26.67
Amlodipine	5	1.67
HPMC	182	66.66
Talc	6	2
Stéarate de Mg	16.5	5.5
PEG 6000	10.5	3.5

c. Essai 3 : pour un Cp=0.2g (pression = 2tonnes)

composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	80	40
Amlodipine	5	2.5
HPMC	94	47
Talc	4	2
Stéarate de Mg	6	3
PEG 6000	10	5

d. Essai 4 : pour un cp=0.2g (pression = 2tonnes)

composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	80	40
Amlodipine	5	2.5
HPMC	94	47
Talc	4	2
Stéarate de Mg	3	1.5
PEG 6000	13	6.5

e. Essai 5 : Pour un Cp=0.2g (pression = 2tonnes)

composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	80	40
Amlodipine	5	2.5
HPMC	94	47
Talc	7	3.5
Stéarate de Mg	3	1.5
PEG 6000	10	5

f. Essai 6 : Pour un Cp=0.2g (pression = 2tonnes)

composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	80	40
Amlodipine	5	2.5
HPMC	94	47
K ₂ HPO ₄	4	2
Stéarate de Mg	6	3
PEG 6000	10	5

g. Essai 7 : Pour un Cp=0.2g (Pression = 1tonne)

composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	80	40
Amlodipine	5	2.5
HPMC	94	47
Talc	9	4.5
Stéarate de Mg	2	1
PEG 6000	10	5

h. Essai 8 : Pour un Cp=0.2g (Pression = 2tonnes)

composants	Masse (mg)	Pourcentage (%)
Valsartan	80	40
Amlodipine	5	2.5
HPMC	182	47
Talc	9	4.5
Stéarate de Mg	2	1
PEG 6000	10	5

Afin de tester notre comprimé et pouvoir le comparer avec le comprimé de référence « Exforge », on a effectué les essais suivants :

III.1. Test de délitement :

Cet essai est destiné à la détermination du temps de désintégration des comprimés dans un milieu liquide sous agitation, La désintégration est atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu solide, c'est-à-dire lorsque le résidu n'est constitué que d'une masse molle, ne comportant pas d'agrégats palpables et non imprégnée par des fragments d'enrobage. [43]

L'appareil utilisé est décrit dans la Pharmacopée européenne, Il est constitué de six tubes en matière plastique inerte de 77,5 mm de long et de $21,85 \pm 1,15$ mm de diamètre intérieur, Les tubes sont maintenus verticaux par deux plaques percées chacune des six trous nécessaires, Le fond de l'appareil est constitué d'une grille en métal inoxydable, Le tout est relié par une tige métallique à un système mécanique, lui donnant un mouvement alternatif vertical d'une amplitude de 50 à 60 mm, à une vitesse de 29 à 32 déplacements (montée + descente) par minute, Ce dispositif est plongé dans l'eau à 37 ± 2 °C. [44]

On place un comprimé dans chacun des six tubes, le milieu utilisé ici est l'eau distillée, et les résultats obtenus sont dans le tableau III.1 suivant:

Tableau III.1 : temps de délitements des comprimées de formulation et du princeps

Formulation	Temps de délitement (min)
Exforge	3
m Cp= 0,4g	>30
m Cp= 0,3g (Talc)	>30
m Cp= 0,2g (Talc) 3,5%	30
m Cp=0,2g (talc) PEG= 6,5%	>30
m Cp= 0,2g K ₂ HPO ₄	>30

-Discussion :

On remarque que tous les temps de délitement des comprimés sont élevés et supérieurs à celui du princeps (3min), Le temps de délitement le plus conforme à la norme (≤ 30 min) pour une formulation à libération prolongée, correspond au comprimé préparé avec 0,2g en masse et contenant 3,5% de talc, Les autres comprimés des formulations ne sont pas conformes à la norme.

III.2. Test de dissolution :

Le test de désagrégation (délitement) des comprimés est souvent insuffisant, En effet, qui dit désagrégation ne dit pas forcément dissolution, Or, pour être absorbé un principe actif doit d'abord être dissous. [44]

Les essais de dissolution que nous sommes en mesure de vous proposer ont pour but de fournir des données probantes sur la vitesse de dissolution des principes actifs d'un comprimé dans les principes milieux physiologiques, gastrique (pH=1,2) et intestinal (pH= 6,8), Ils visent à déterminer la conformité des formes galéniques solides orales aux exigences [45] de dissolution.

Ces études permettent de vérifier le profil de dissolution d'un principe actif qui se libère d'une pharmacéutique pour la voie orale, vis-à-vis d'une digestion gastrique et/ou intestinale. [45]

Les conditions opératoires adoptées sont celles exigées par la pharmacopée, Elles sont spécifiées dans le **tableau III.2** et réalisées en utilisant un appareil de dissolutest de marque ERWRKA DT600.

Tableau III.2 : conditions expérimentales des tests de dissolution

PARAMETRES	CONDITIONS
Milieu	Gastrique (pH = 1,2) Intestinal (pH = 6,8)
capacité des bacs (en verre)	900 ml
Température	37°C
Vitesse	50 rpm (palettes tournantes)
Nombre de bacs/ essai	6
Nombre d'unité par bac	1

Une fois cette étude terminée, il reste à identifier et à doser les actifs, Pour cela, on utilise l'analyse UV-Visible afin de suivre les variations des concentrations de valsartan et de l'amlodipine en utilisant la méthode des courbes d'étalonnage, préalablement préparées dans les deux milieux physiologiques et aux longueurs d'onde spécifiques des deux substances.

III.2.1. 1^{er} Essai à pH = 6,8 :

Les résultats des dosages du valsartan et de l'amlopidine pour le premier essai de dissolution, comprenant les comprimés des formulations à différentes masses préparés avec le talc et pressés à 2 tonnes, en comparaison avec ceux du princeps, sont consignés respectivement dans les **tableaux III.3** et **III.4**.

Tableau III.3 : Concentrations et pourcentages massiques de valsartan dans les comprimés des formulations et dans la référence dans l'essai 1

Temps (min)	Exforge		F, Cp = 0,2 g		F, Cp = 0,3 g		F, Cp = 0,4 g	
	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)
0	31,84	35,83	4,83	5,44	1,95	2,20	3,51	3,95
10	78,77	88,7	9,17	10,31	5,32	5,99	7,52	8,46
30	70,64	79,55	14,08	15,84	13,14	14,79	14,63	16,46
40	63,85	71,9	19,56	22,00	16,17	18,19	19,53	21,98
50	55,91	62,96	21,54	24,24	35,62	40,08	28,71	32,30
60	73,20	82,44	32,60	36,68	39,29	44,20	35,39	38,81
80	78,65	88,58	59,90	67,39	32,61	36,69	46,76	52,62
100	68,85	77,54	32,29	44,20	41,63	46,84	48,09	54,10
120	75,87	85,44	46,98	52,85	53,55	60,25	64,47	72,53

Tableau III.4 : Concentrations et pourcentages massiques de l'amlopidine dans les comprimés des formulations et dans la référence de l'essai 1

Temps (min)	Exforge		F, Cp = 0,2 g		F, Cp = 0,3 g		F, Cp = 0,4 g	
	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)
0	7,93	142,8	4,23	76,2	4,23	76,2	3,08	55,4
10	10,53	189,6	4,67	84,0	2,82	50,6	4,58	82,6
30	14,51	261,2	3,52	63,4	2,64	47,4	2,73	49,0
40	12,74	229,4	3,61	65,0	2,73	49,0	3,61	65,0
50	13,19	237,4	4,05	73,0	11,86	213,4	12,30	221,4
60	14,07	253,2	16,73	301,0	22,04	369,6	10,09	181,6
80	13,63	245,4	22,92	412,6	13,19	237,4	12,30	221,4
100	15,84	285,2	14,95	269,2	12,30	221,4	13,63	245,2
120	14,51	261,2	14,95	269,2	9,65	173,6	11,86	214,4

Les **figures III.1** et **III.2** représentent les courbes cinétiques de variations des pourcentages massiques en fonction du temps, respectivement de valsartan et de l'amlopidine.

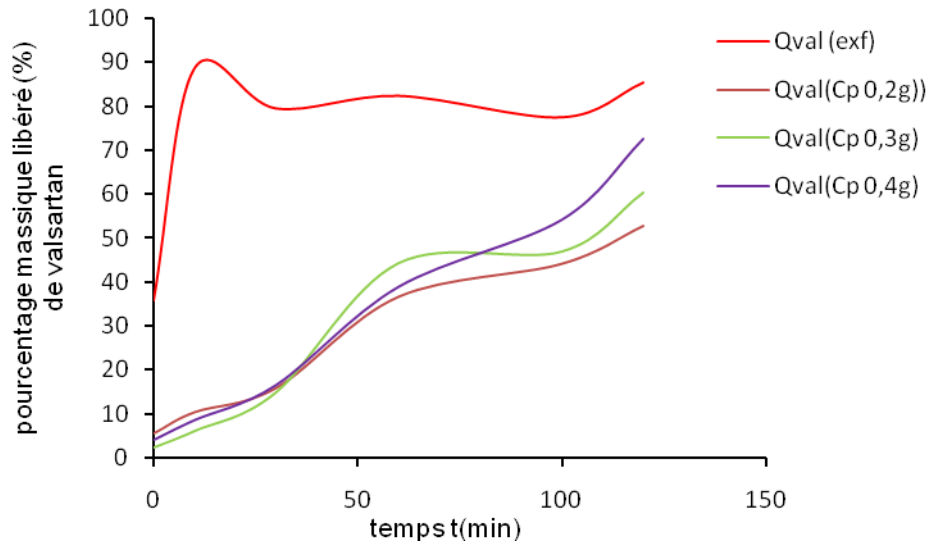


Figure III-1 : Courbes de la cinétique de libération de valsartan des comprimés de formulation et de la référence à pH 6,8 du 1^e Essai de dissolution

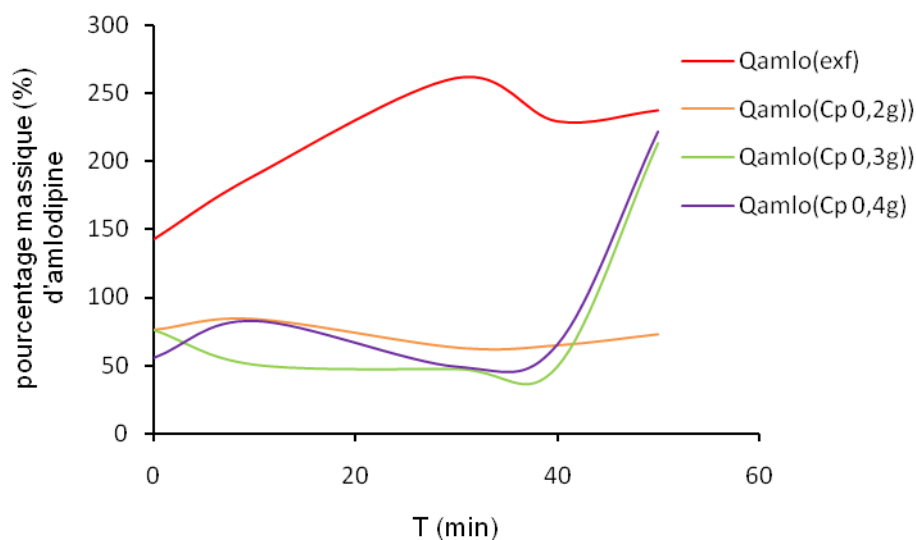


Figure III-2 : Courbes de la cinétique de libération de l'amlodipine des comprimés de formulation et de la référence à pH 6,8, du 1^e Essai de dissolution.

-Discussion :

On remarque que pour la référence, les pourcentages du valsartan atteignent une valeur maximale de 88,7% au bout de 10mn seulement, et celui de l'amlodipine dépasse 100% à l'instant t_0 , ce qui signifie que la libération est très rapide pour le premier principe actif et elle est instantanée pour le second.

Le taux maximal de libération de valsartan des comprimés de formulation est de 72,53% correspondant au comprimé de masse 0,4g, et on note que le pourcentage maximal de

libération diminue lorsque la masse de comprimé décroît de 0,4g à 0,2g. Le pourcentage maximal d'amlodipine atteint aussi des valeurs maximales (>100%) au bout 50mn seulement pour les comprimés de 0.3 et de 0.4g, et celui du comprimé à 0.2g est de 73%. Ce qui montre que l'amlodipine se libère très rapidement des comprimés des formulations.

Pour la majorité des cas, les courbes cinétiques du premier principe actif correspondent à une libération à effet prolongée et suivent un modèle qui tend vers celui du premier ordre. Mais pour les formulations, la libération est plus lente et se caractérise par un effet retard (50mn), comparée à celle de la référence.

La courbe cinétique de libération de l'amlodipine est presque constante pendant 2heures et atteint la valeur maximale pour la référence. On observe presque la même allure des courbes cinétiques au bout de 1heure de dissolution, où elles atteignent les valeurs maximales proches de celles de la référence.

III.2.2. 2^{ème} Essai à pH = 6,8 :

Nous avons fixé la masse du comprimé à 0,2g (proche de celle d'exforge) et on a fait varier le taux de stéarate de magnésium et la pression, pour les comprimés préparés avec le talc. Les résultats des dissolutions sont spécifiés dans le **tableau III.5** et **III.6** pour le valsartan et l'amlodipine.

Tableau III.5 : concentrations et pourcentages massiques de valsartan de l'essai 2

Temps (min)	Exforge		F, Cp = 0,2 g à 2 tonnes (1% S.Mg)		F, Cp = 0,2 g à 1 tonne (1% S.Mg)		F, Cp = 0,2 g à 1 tonne (1,5% S.Mg)	
	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)
0	15,765	17,74	0,835	0,94	12,245	13,78	2,53	2,85
10	60,865	68,48	10,55	11,88	12,645	14,23	9,215	10,36
20	92,94	104,6	17,28	19,44	17,68	19,89	12,155	13,68
30	81,36	91,53	22,14	24,91	25,615	28,81	25,17	28,31
40	78,41	88,23	29,535	33,23	37,825	42,55	30,16	33,93
50	82,25	93,21	31,23	35,14	40,68	45,76	36,445	41,00
60	80,2	90,23	35,91	40,40	44,91	50,53	42,95	48,33
80	88,93	100,05	42,06	47,31	66,92	75,29	65,49	73,68
100	107,21	120,61	46,83	52,69	82,43	92,74	70,04	78,80
120	79,84	89,83	55,385	62,31	83,05	93,44	71,28	80,19
140	80,3	90,90	53,78	60,5	65,49	73,68	79,66	89,61
160	86,79	97,64	56,945	64,06	77,97	87,71	92,14	103,66
180	78,86	88,71	63,23	71,14	80,46	90,51	64,87	72,98

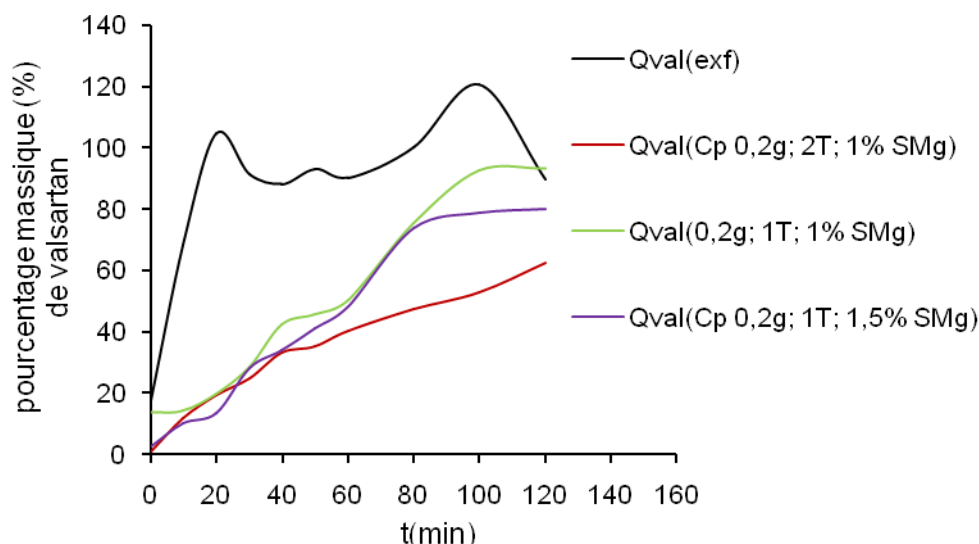


Figure III.3 : Courbes de la cinétique de libération de valsartan des comprimés de formulation et de la référence à pH 6,8 du 2^e Essai de dissolution

Tableau III.6 : concentrations et pourcentages massiques de l'amlodipine de l'essai 2

Temps (min)	Exforge	F, Cp = 0,2 g T	F, Cp = 0,2 g T (1,5%)	F, Cp = 0,2 g T (1%)
0	19,755	15,79	27,685	19,315
10	18,435	11,825	16,675	19,315
20	17,11	17,99	14,025	13,11
30	21,515	14,47	16,23	17,11
40	20,195	20,195	23,28	17,11
50	21,515	25,925	18,435	18,435
60	25,04	18,875	20,195	21,075
80	32,53	17,315	17,55	23,72
100	67,335	19,315	18,875	18,875
120	24,6	24,16	20,635	21,075
140	21,96	16,67	16,67	16,67
160	25,04	15,35	17,11	25,48
180	21,075	51,035	18,875	15,79

-Discussion :

On remarque que le taux maximal de valsartan libéré est de 93,44% atteint au bout de 2heures, correspond à la formulation avec 0.2g contenant 1% de stéarate de Mg préparée avec le talc et pressée à 1 tonne, est supérieur à celui de la référence (89,83%). Les deux autres comprimés ont des pourcentages massiques moins élevés. Pour l'amlodipine, les

concentrations sont supérieures dès l'instant t_0 (0mn) aux concentrations initiales correspondant à la dose de 5mg. Ce qui signifie que le principe actif se libère instantanément et sa concentration reste constante pendant toute la durée de l'essai. Quant aux valeurs très élevées des concentrations, elles sont expliquées par le fait qu'il existe dans la préparation des 4 comprimés 1 excipient qui absorbe aussi à la même longueur d'onde que celle de l'amlodipine. Ou bien que celle-ci s'associe durant sa libération avec les composants de l'excipient ou subit des réarrangements qui font augmenter les valeurs des absorbances.

Par conséquent, la meilleure formulation est celle du comprimé avec 1% de SMg et pressé à 1tonne. L'augmentation de la pression à 2 tonnes et du pourcentage de stéarate de magnésium ont pour effet de ralentir d'une part la libération mais aussi de diminuer les pourcentages maximal libérés au bout de 2heures pour le valsartan. Enfin, les profils de libération suivent un mécanisme proche du modèle du 1^e ordre, mais les cinétiques sont moins rapides que celle de la référence. Les courbes cinétiques des 4 comprimés présentent un effet prolongé, et en particulier un effet retard pour les comprimés de la formulation.

III.2.3. 3^{ème} Essai à pH = 6,8 :

Dans cet essai, nous avons fixé la masse des comprimés à 0.2g pour les formulations mais nous avons remplacé l'un des excipients, le talc (agent d'écoulement) par le K_2HPO_4 et nous avons fait varier la pression. Les résultats sont consignés dans les tableaux III.6 et III.7 respectivement pour le valsartan et l'amlodipine.

Tableau III.7 : concentrations et pourcentages massiques de valsartan de l'essai 3

Temps (min)	F, Cp=0,2g talc (1% S.Mg) (P=1t)		F, Cp=0,2g talc (1% S.Mg) (P=2t)		F, Cp=0,2g K_2HPO_4 (1% S.Mg) (P=1t)		F, Cp=0,2g K_2HPO_4 (1% S.Mg) (P=2t)	
	C (mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C (mg/l)	Q(%)	C (mg/l)	Q(%)
0	0	0	2,972	3,34	22,803	25,65	2,838	3,19
10	11,394	12,81	16,252	18,29	7,517	8,45	6,537	7,35
20	6,626	7,45	16,876	18,99	14,246	16,03	3,565	4,01
30	13,266	14,93	19,741	22,21	20,262	22,79	11,14	12,54
40	17,544	19,74	29,621	33,33	156,987	176,61	24,318	27,36
50	60,606	68,19	34,032	38,29	134,527	151,34	29,131	32,78
60	170,534	191,85	156,452	176,0	197,0944	221,73	72,673	81,76
80	86,399	97,2	65,9	74,14	42,41	47,71	45,044	50,68
100	65,008	73,14	56,987	64,11	48,426	54,48	63,048	70,93
120	57,165	64,31	58,948	66,31	46,86	52,71	56,631	63,71
140	121,158	136,3	71,246	80,15	41,965	47,21	73,921	83,16
160	75,525	84,96	75,704	85,16	67,86	76,34	109,75	123,48
180	68,573	77,15	61,265	68,93	66,256	74,54	135,953	152,95

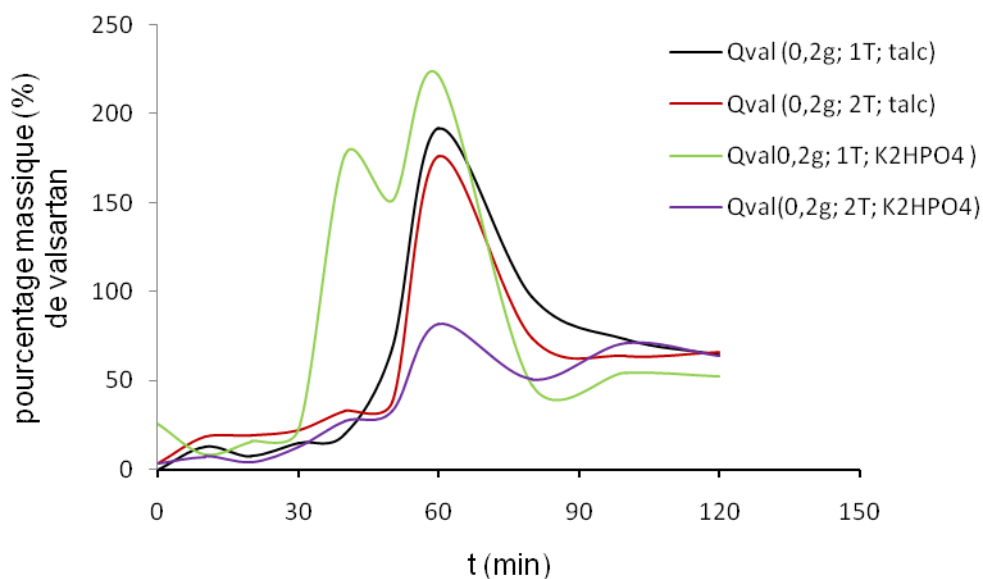


Figure III.5 : Courbes de la cinétique de libération de valsartan des comprimés de formulation et de la référence à pH 6,8 du 3^e Essai de dissolution

Tableau III.8 : concentrations et pourcentages massiques de l’amlodipine de l’essai 3

Temps (min)	F, Cp=0,2g Talc (1%) (P=2t)		F, Cp=0,2g Talc (1%) (P=1t)		F, Cp=0,2g K ₂ HPO ₄ (1%) (P=1t)		F, Cp=0,2g K ₂ HPO ₄ (1%) (P=2t)	
	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)
0	3,008	54,14	7,876	>100	7,876	>100	7,433	>100
10	8,761	157,70	7,876		5,663		7,433	
20	2,566	46,19	6,991		6,548		9,203	
30	3,451	62,12	6,991		7,876		8,318	
40	4,778	86,00	6,548		29,734		8,761	
50	16,637	>100	6,106		35,044		7,433	
60	20,884		31,504		27,964		27,964	
80	36,814		27,964		31,504		27,734	
100	38,584		26,192		40,353		47,433	
120	17,345		24,424		43,893		27,964	
140	38,584		26,192		35,044		45,663	
160	24,424		26,192		29,734		35,044	
180	31,504		27,964		27,734		98,761	

-Discussion :

On remarque que le comprimé avec K_2HPO_4 pressé à 1tonne présente un pourcentage de valsartan très élevé (>100) et supérieurs aux valeurs des autres comprimés, atteint au bout de 40 minutes seulement. Si on augmente la pression à 2 tonnes pour le comprimé contenant K_2HPO_4 , le taux de valsartan libéré diminue et atteint une valeur optimale de 81,76% correspondant à un temps plus long (1 heure). On note aussi que pour la même durée (40mn), le pourcentage de valsartan n'est que de 19,74% libéré du comprimé avec le talc et à 1tonne.

Mais, les pourcentages massiques de valsartan sont du même ordre pour les 4 comprimés au bout de 2 heures.

Par contre, la libération de l'amlodipine est instantanée pour 3 comprimés (>100%), sauf pour le comprimé avec le talc et pressé à 2tonnes, où on note des pourcentages inférieurs à 100% (86%) jusqu'à 40 minutes.

On conclut, que la substitution du talc par K_2HPO_4 accélère la libération des principes actifs, en particulier pour l'amlodipine.

III.2.4. 4^{ème} Essai à pH = 1,2 :

Lors de ce test on vérifie si les comprimés correspondant à la meilleure formulation (0,2g ; 1tonne ; talc ; 1% SMg) est gastro-résistante vis-à-vis du pH 1,2, par comparaison avec les comprimés de la référence. Les résultats sont donnés dans le **tableau III.8** et **III.9**.

Tableau III.9 : Concentrations et pourcentages de valsartan de l'essai 4

Temps (min)	Exforge				F, Cp (0,2g ; 1T ; talc ; 1% S.Mg)			
	exf1		exf2		Cp1		Cp2	
	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)
0	24,435	27,49	26,025	29,28	4,453	5,01	1,394	1,57
10	27,042	30,42	27,271	30,68	1,435	1,61	1,368	1,54
20	27,280	30,69	28,461	32,02	1,390	1,56	1,973	2,22
30	29,644	33,35	34,330	38,62	2,740	3,08	5,062	5,69
40	30,163	33,93	33,775	38,00	13,972	15,72	18,332	20,62
50	32,454	36,51	31,903	35,89	13,701	15,41	19,134	21,53
60	30,553	34,37	34,237	38,52	15,073	16,96	15,480	17,42
80	33,667	37,88	32,877	36,99	13,660	15,37	20,603	23,18
100	35,481	39,92	34,725	39,07	23,593	26,54	15,458	17,39
120	32,734	36,83	35,021	39,40	16,626	18,70	16,576	18,65
Moyenne	39,66				24,86			

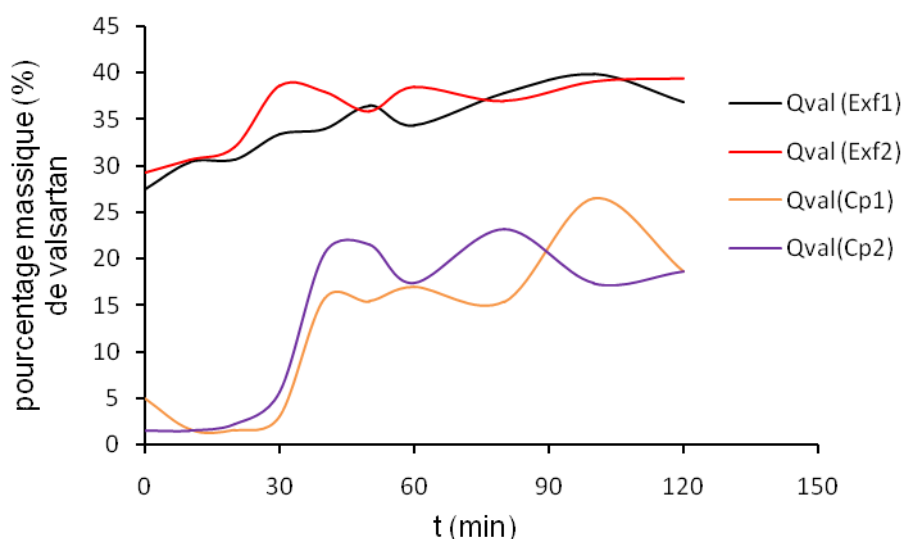


Figure III.5 : Courbes de la cinétique de libération de valsartan des comprimés de formulation et de la référence à pH 1,2 du 4^e Essai de dissolution.

Tableau III.10 : Concentrations et pourcentages de l’amlodipine de l’essai 4

Temps (min)	Exforge				F, Cp (0,2g ; 1T ; talc ; 1% S.Mg)			
	exf1		exf2		Cp1		Cp2	
	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)	C(mg/l)	Q(%)
10	72,783	>100	76,907	>100	5,701	102,62	4,258	76,64
20	81,03		83,093		4,361	78,50	4,155	74,79
30	81,03		85,155		4,155	74,79	4,773	85,91
40	87,216		101,645		4,176	75,17	5,082	91,48
50	87,216		99,588		42,577	>100	52,896	>100
60	93,402		93,402		41,546		55,98	
80	87,216		99,588		44,639		46,701	
100	95,464		95,464		39,485		59,072	
120	99,588		95,464		45,670		43,608	
140	89,278		99,588		48,762	43,608		

-Discussion :

D'après les résultats du dosage de valsartan, les moyennes des valeurs maximales des pourcentages atteints sont de 39,66 % pour le comprimé Exforge (référence) et de 24,86% pour le comprimé de la meilleure formulation. D'autre part, les valeurs en fonction du temps correspondant à celle-ci sont inférieures à celles de la référence. On remarque également qu'elles sont presque constantes et maximales au cours du temps pour la référence, mais qu'elles augmentent pour la formulation à partir de 30 minutes.

L'amlodipine est libérée instantanément avec des pourcentages supérieurs à 100% pour la référence, tandis que pour la formulation les pourcentages d'amlodipine sont inférieurs à 100% pendant 30minutes.

On conclut, que le comprimé de la meilleure formulation est plus gastro-résistant que celui de la référence.

III.3. Détermination de la dose :

Pour déterminer la dose exacte que contient un comprimé et la comparer à notre référence, on fait broyer deux comprimés d'exforge et deux comprimés de notre formulation (0,2g ; 1T ; talc ; 1% S.Mg) séparément, et on les a dissout dans 100 ml de tampon pH = 6,8 (milieu intestinal) et on laisse agiter pendant 1 heure, puis on dose en prélevant 1 ml de cette solution et on lui ajoute 19 ml du même tampon (milieu intestinal). Les concentrations obtenues sont portées sur le **tableau III.10** suivant :

Tableau III.11 : Doses moyennes de principes actifs dans les comprimés de formulation et de la référence

Longueurs d'onde	Exforge (référence)	Formulation Cp=0,2 T (1%)
Dosage du valsartan $\lambda = 205 \text{ nm}$	A = 1.563(/2) m=136,96mg/comprimé	A= 1.562(/2) m=136,96mg/comprimé
Dosage d'amlodipine $\lambda = 370 \text{ nm}$	A=0.013(/2) m=6,37mg/comprimé	A= 0.018(/2) m=8,64mg/comprimé

-Discussion :

Les doses moyennes de valsartan dans le comprimé de référence et de la formulation sont identiques est estimées à 136,96mg. Par contre, celles de l'amlodipine différents, la dose correspondant à la référence est de 6,37mg, tandis que celle du comprimé est plus élevée estimée à 8,64mg. On remarque aussi que les doses pour les deux principes actifs sont plus élevées que les quantités de substances actives introduites initialement dans les deux

comprimés. Ces écarts sont dus d'une part aux erreurs systématiques, et d'autre part aux interférences (excipients) qui surviennent au cours du dosage des deux substances actives.

En conclusion, il faut changer de méthode de dosage en choisissant des méthodes plus spécifiques aux deux substances et qui ne permettent la présence des interférences des excipients avec les principes actifs.

III.4. Analyse IR de notre formulation (comprimé) :

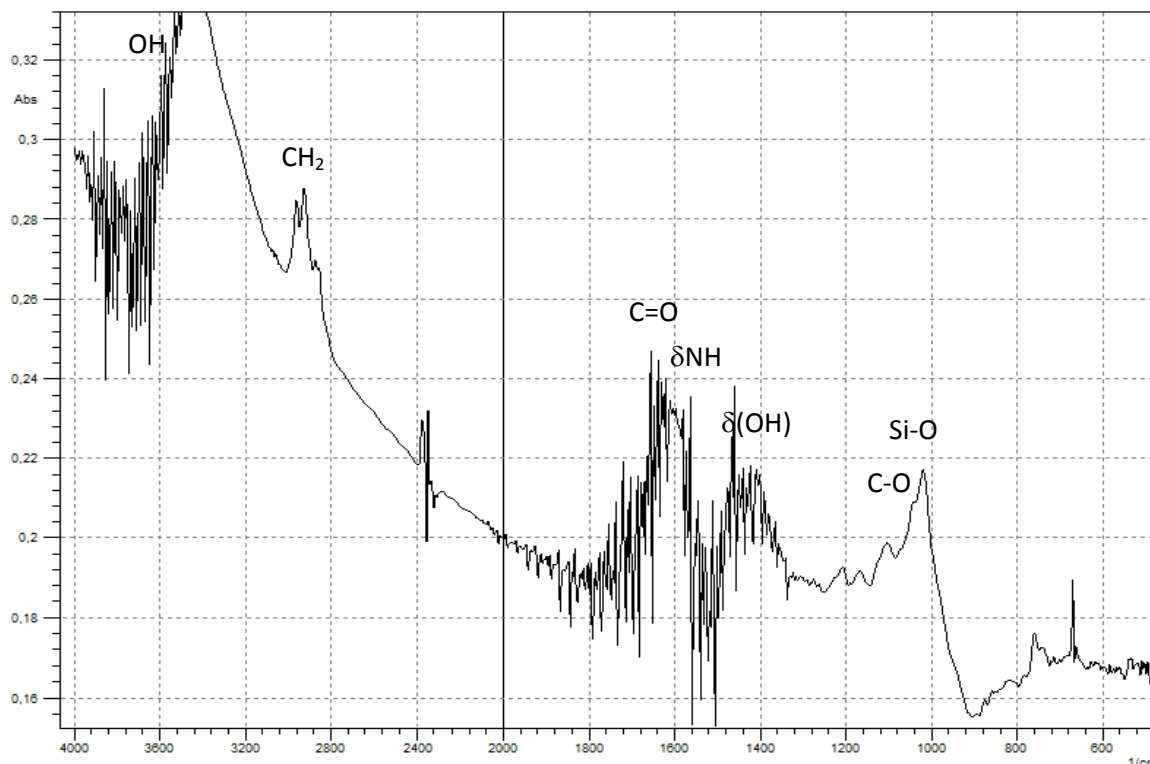
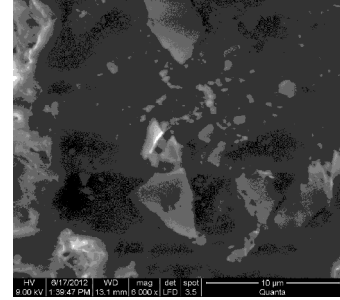
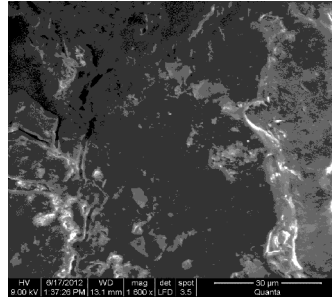
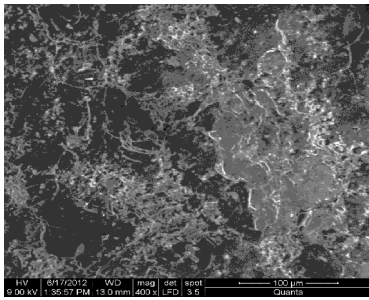


Figure III.6 : Spectre IR du comprimé de la meilleure formulation en pastille de KBr

Sur le spectre de la figure III.6 on observe des bandes caractéristiques d'absorption IR des liaisons C=O ($1750-1600\text{cm}^{-1}$) qui se superposent presque et qui appartiennent aux deux principes actifs (valsartan et amlodipine). Une bande de déformation dans le plan des NH primaire et secondaire respectivement de l'amlodipine et de valsartan qui sont proches. On remarque aussi une bande d'élongation forte entre 3600 et 3200cm^{-1} du OH du HPMC et du PEG, ainsi que des déformations du OH à 1400cm^{-1} . Une forte élongation à 1020cm^{-1} peut être attribuée à la liaison Si-O du talc qui pourrait masquer celle de C-O du HPMC.

III.5. Analyse MEB de notre comprimé sec :

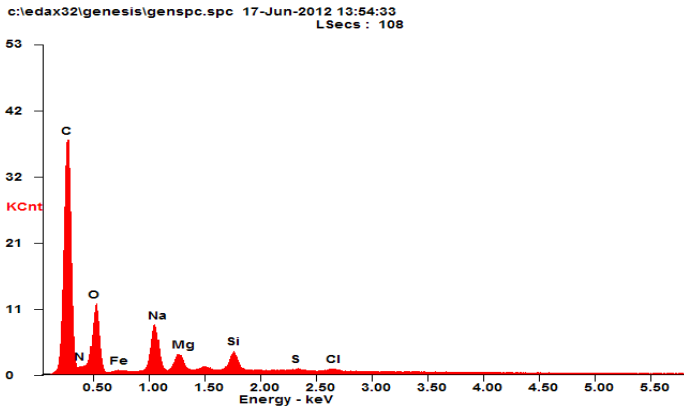
L'observation par MEB couplé à l'EDAX du comprimé de la meilleure formulation avant et après dissolution à pH 1,2, a donné une série de micrographies qui sont présentées dans la **figure III.7-A et B.**



-100μm-

-30μm-

-10μm-

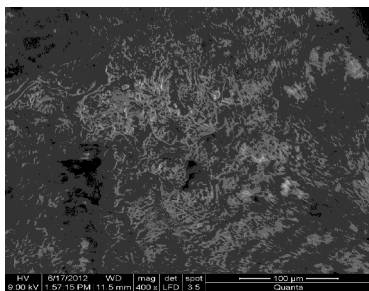


Element	Wt %	At %
C K	62,53	70,85
N K	07,14	06,94
O K	19,94	16,96
Fe L	01,65	00,40
Na K	04,97	02,94
Mg K	01,54	00,86
Si K	01,73	00,84
S K	00,21	00,09
Cl K	00,29	00,11

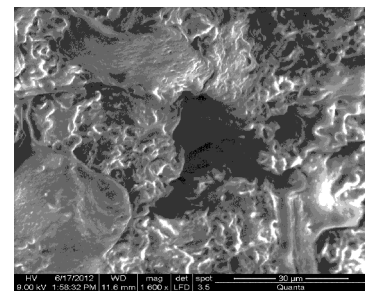
Spectre électronique du comprimé sec

composition chimique par microanalyse à l'EDAX

-A- avant dissolution



-100μm-



-30μm-

-B- après dissolution (pH = 1,2)

Figure III.7 : Analyse MEB couplé à l'EDAX du comprimé de la formulation, A) avant dissolution ; B) après dissolution à pH 1,2.

-Discussion :

On observe sur les micrographies (**figure III.7-A-**) du comprimé avant dissolution une morphologie poreuse et non uniforme, qui montre après analyse par EDAX que l'échantillon est composé en majorité du carbone, d'oxygène, avec des taux non négligeables d'azote des principes actifs, de sodium, de magnésium et de silicium appartenant surtout aux excipients.

Les micrographies après dissolution à pH 1,2 (**figure III.7-B**) montrent un changement sensible des morphologies à la surface, sous l'effet du pH et de la dissolution. Mais, on ne remarque pas de dégradation profonde du comprimé.

La mise au point d'un médicament est longue, et nécessite de nombreuses phases. Elle commence par la découverte du principe actif et les investigations clinique visant à déterminer ses caractéristiques pharmacologiques et toxicologiques. Elle se poursuit par la phase de développement et de transposition industrielle, pour aboutir à un médicament dont le procédé de fabrication, le mode de conditionnement et les conditions de conservations permettent d'assurer sa qualité, sa sécurité, et son efficacité en vue de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et de sa commercialisation.

Dans le cas du développement d'un médicament générique, la démarche repose presque exclusivement sur les développements galéniques et analytiques. En effet, il s'agit de mettre en forme un principe actif déjà commercialisé sous la forme d'un médicament princeps. Par conséquent, l'évaluation de la formule galénique se fait par comparaison à la spécialité de référence, et non par rapport à des résultats cliniques. Toutefois, dans le but de faciliter la formulation, il est nécessaire de passer par une étape de reformulation.

Le développement galénique des comprimés, dans le domaine pharmaceutique, nécessite une recherche et une connaissance très approfondie sur les principes actifs et sur les excipients. Cette connaissance est basée sur le choix des excipients, intervenant dans la formulation des comprimés et des quantités optimales, qui confèrent à la formule une forme galénique respectant les normes exigées et permettant d'optimiser les propriétés pharmacodynamiques.

La recherche fait aussi intervenir le choix du procédé de compression pour l'obtention des comprimés, tenant compte des caractéristiques et de la nature des principes actifs et celles des excipients, ainsi que le tonnage de la pression appliquée.

Concernant le dosage des principes actifs par la méthode d'UV-visible, on a pu vérifier que celle-ci n'est pas spécifique aux deux principes dans le mélange. Ce qui nous pousse à envisager, soit une méthode de séparation pour la quantification de chacun des principes actifs seul, ou bien d'autres techniques de dosage plus précises telles que la HPLC, pouvant répondre le mieux au critère de spécificité.

Enfin, la méthodologie devrait être orientée vers de nouvelles formulations de compositions du médicament, dont les quantités des excipients seraient plus proches de celles du médicament de référence, tout en essayant de remplacer certains d'entre eux par d'autres excipients.



Photo du comprimé de référence
'EXFORGE'

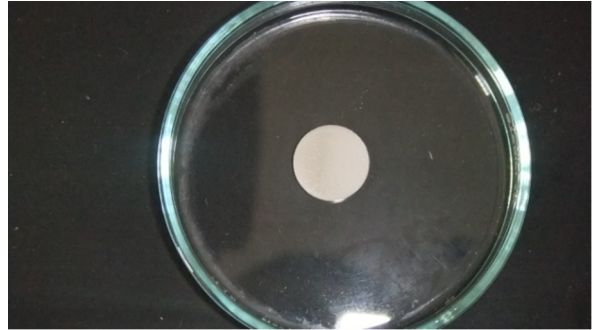


Photo de notre comprimé
'meilleure formulation'



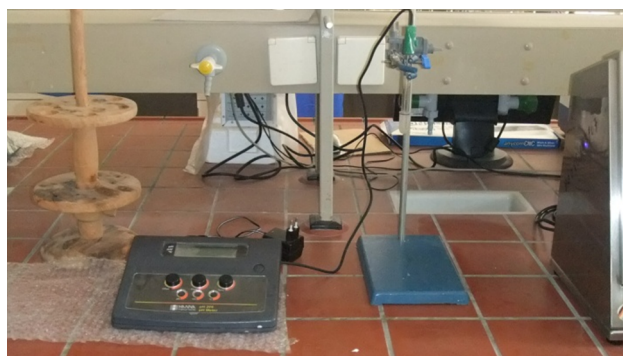
Balance analytique



Plaque chauffante-agitatrice



Presse (appareil de compression)



PH-mètre



Appareil de délitement



Dissolutest (appareil de dissolution)

Références bibliographiques

- [1] Olivier ALL, Pascal Blanc : « Introduction à la pharmacie galénique » 9^{ème} édition, 2005;
- [2] Yves Cohen, « Abrégé de pharmacologie », Edition Masson, Paris, 1986;
- [3] Philippe Lechat, « Pharmacologie », université Pierre et Marie Curie, 2006;
- [4] M. Moulin, A. Coquerel, « Pharmacologie : connaissance et pratique », 2^{ème} édition. MASSON S.A, Paris, 2002;
- [5] BOUDENDOUNA Abdel Hakim, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », thèse de Doctorat à l'université de Toulouse, 2010;
- [6] Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie-Ange DALMASSO, « Pharmacie galénique B.P », 2^{ème} édition, groupe Liaisons SA, 2005;
- [7] A. Le Hir, J.C. Chaumeil, D. Brossard, « Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments », 9^{ème} édition, MASSON Paris, 2009;
- [8] J.M ALACHE, S. ALACHE, R. RENOUX , « Initiation à la connaissance du médicament », 3^{ème} édition, MASSON, Paris Milan Barcelone, 1999;
- [9] C. Loichot et M. Grima, « résorption-Absorption », Strasbourg, 2004;
- [10] Isabelle CLAVERIE, Hélène HEDDE. Wolters Kluwer, « Pharmacologie générale, toxicologie : Mécanismes fondamentaux », 2^{ème}, France, 2008;
- [11] JONATHAN GOOLE, « Développement et évaluation de minicomprimés flottants à libération prolongée », thèse de Doctorat à l'université libre de Bruxelles, 2008;
- [12] Collection Microsoft, Encarta 2009;
- [13] Xiaoling Li, Ph.D et Bhaskara R. Jasti, Ph.D, « Design of Controlled Release Drug Delivery Systems », l'université de Stockton Pacific, California, 2006;
- [14] MOUROU Matthieu, « Utilisation de la clairance plasmatique de l'iothalamate pour la détermination du débit de filtration glomérulaire chez le chien: comparaison avec les autres méthodes », thèse de doctorat à l'université de Toulouse, 2002;
- [15] La pharmacopée européenne, 6^{ème} édition;
- [16] R. Dennine, « cours de pharmacie galénique », université de médecine, Alger, 2002;
- [17] J.M. Aiache, E. Beyssac, U. Hoffart, « initiation à la connaissance d'un médicament » 5^{ème} édition, Paris, 2008;

[18] T. Menard, « granulation et compression de la théorie à la pratique », institut de la Garonne, 2002;

[19] BOUVARD, D : Approches micromécaniques de la compression et du frittage des poudres, Propos scientifiques, 2001 -I, n°26, 28-37;

[20] N'DRI-STEMPFER, B : Etude de l'incidence des procédés de granulation et de compression sur la couleur des compacts de poudres et de granulés, Thèse INPG & ENSMSE, Génie des procédés, 2001;

[21] RENOUARD, M : De la particule au compact : vers une explication du phénomène de clivage des comprimés de Paracétamol, Thèse Université de Technologie de Compiègne, 2001;

[22] VAN DER VOORT MAARSCHALK, K: Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials, Int. J. of Pharm., 1997, 151, 27-34;

[23] LONG, W. M: Radial pressures in powder compaction Powder Metall., 1960, 6, 73-86;

[24] LONG, W. M: Die design and related questions in powder compaction 2nd symposium of special ceramics, 1962, 327-340;

[25] MASTEAU, J.C. and THOMAS, G: Evolution and modelling of porosity and specific surface area of pharmaceutical tablets during compaction, Powders & Grains 97, Behringer & Jenkins (eds), 1997;

[26] Shargel, L. and B.C. Yu Andrew, Biopharmaceutics, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. p. 208-227;

[27] CAPAN, Y., Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée, in Sci. Techn. Pharm. 1984, Vigot (Editions): Paris. p. 43-47;

[28] PHARMACOPEE EUROPEENNE 6ème édition, DEQM, Editor. 2010, Conseil de l'Europe (Strasbourg);

[29] UCHIZONO, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, Mc Graw Hill. p. 1-39;

[30] P. BURI, *Introduction*, in *Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Medical*. 1985, TEC & DOC Lavoisier: Paris. p. 3-4;

[31] Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, *Pharmaceuticals, Controlled Release of*, in *Encyclopedia of Physical Science and Technology*. 2001, Academic Press: New York. p. 791-803;

[32] Vidal 2008;

[33] <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20%20PDF/dossiers/DOSSIER%201999%20n%C2%B04.pdf>

- [34] D.P. Kardile, N.V. Kalyane, « simultaneous estimation of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil drug formulations by HPLC and UV- spectrophotometric methods», J. Pharma. Sci.and rech , volume 2, N°9, 2010;
- [35] Dr P. Gosse, M-C. Husson, « évaluation thérapeutique, Sartan antagoniste de l'angiotensine II », 1999;
- [36] R. Crowe, P-J. Sheskey, « Hand book of pharmaceutical excipients », 6^{ème} édition, 2009;
- [37] M. Trivor, F. Jones, « influence des propriétés physiques des excipients sur les caractéristiques des formes orales solides », Sci. Technique pharma, T5, N°14, 1996;
- [38] TEISSIER Thomas, MADET Nicolas, « Compte-rendu de TP de spectrophotométrie : UV-Visible », université de Créteil-Paris XII, 2004;
- [39] Dominique Bertrand, Eric Dufour, « la spectroscopie infrarouge et ses applications analytiques, Edition TECHNIQUE and DOCUMENTATION. Londres- Paris- New York, 2000;
- [40] Francis Rouessac avec la collaboration de Daniel Cruché, « Analyse chimique : Méthodes et tschniques instrumentales modernes (Cours et exercices corrigés) », 6^{ème} édition, DUNOD, Paris, 2004;
- [41] C-P. Sherman Hsu, Ph.D, « Infrared Spectroscopy, Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry», handbook of instrumental Techniques for Analytical Chemistry;
- [42] Fouzia ACHCHAQ, Karim DJELLAB, Laurent MARMORET, Hassen BEJI, « Analyse thermogravimétrique appliqué aux matériaux isolants fibreux»;
- [43] Encyclopédie médical pratique copyright c 1994, 1995, 1996, 1997 The Learning Company Inc. TLC-Edusoft ;
- [44] Pharmacopée Européenne, 5^{ème} edition, addendum 5.3, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005 ;
- [45] <http://www.agrobio-rennes.com/data/files/Etude%20de%20dissolution.pdf>;
- [46] European Medicines Agency RAPPORT EUROPÉEN PUBLIC D'ÉVALUATION (EPAR) ' EXFORGE' Résumé EPAR à l'intention du public.

Résumé

Le but de ce travail est de résumer les étapes du développement galénique d'un médicament générique sous forme sèche, de sa préformulation à sa formulation.

Il décrit tout d'abord quelques techniques permettant de déterminer les caractéristiques physico-chimiques des principes actifs à mettre en forme, et leur utilisation dans le cadre du développement d'un comprimé générique à libération modifiée.

Ces informations connues, le formulateur choisit les excipients à utilisés pour le rôle technologique qu'ils doivent remplir dans la formule, mais également pour leurs qualités physico-chimiques.

Les comprimés fabriqués et la spécialité de référence subissent ensuite des tests de délitements et de dissolutions *in vitro*. Ainsi, les profils de dissolution du générique sont comparés à ceux du médicament princeps.

La formule définitive est choisie pour son profil de biodisponibilité similaire à celle de la référence.

Abstract

The aim of this study is to summarize the stages of galenic development of a generic drug in dry form, of its preformulation and its formulation.

It first describes some techniques for determining the physico-chemical characteristics of the active principles to shape, and their use within the framework of developing of an generic immediate-release tablet.

This known information, the formulator chooses the excipients to use for the technological role that they must fill in the formula, but also for their physical-chemical properties.

Tablets manufactured and the specialty reference undergoes tests of disintegrations and *in vitro* dissolution. Thus, the dissolution profiles of generic are compared with the original drug.

The final formula is chosen for its bioavailability profile similar to that of the reference.

Mots clés :

Médicaments – Formulation – Hypertension – Comprimés - Libération modifiée.