

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**ELABORATION D'UN FILM A DÉSINTEGRATION
RAPIDE A BASE DE DOMPERIDONE**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le 11 Juillet 2021.

Présentée par :

- CHADI Ikram
- MAMMERI Lina
- MEZIANE BENTAHAR MEZIANE Ikram

Encadrée par :

- Dr. H.BENQUERGOURA Maître de conférences de classe B en chimie
(Université de Blida-1)

Devant le jury :

- Présidente : Dr S.BENHAMIDA Maître de conférences de classe B en pharmacologie
(Université de Blida-1)
- Examinatrice: Dr N.AYACHI Maître de conférences de classe A en Galénique
(Université de blida-1)

2020/2021

Remerciements

Nous tenons à remercier en premier lieu notre chère promotrice

Dr. H. Ben Guergoura

*pour son soutien, sa présence et pour ses précieux conseils tout au long de l'élaboration
de ce présent travail.*

Nos remerciements vont également aux membres du jury :

Dr. S. Ben Hamida et Dr. N. Ayachi

pour avoir bien accepté de lire et évaluer notre humble travail.

*Nous attestons notre gratitude envers Dr. K. Chanane pour nous avoir attribué
son précieux temps et nous avoir éclairé de son savoir,*

*Ainsi que Dr. N. Ayachi pour avoir rendu cette recherche possible en nous
procurant le polymère HPMC.*

*Nous portons une vive pensée, au staff du laboratoire de physique qui a eu l'amabilité
de nous accueillir parmi lui durant les cinq mois de travail, précisément madame
la cheffe du laboratoire LCPMM de la faculté des sciences Pr. Kasmi
que nous remercions chaleureusement.*

Sans oublier la Cheffe du département de pharmacie et ses collaborateurs.

*Enfin, nous tenons à exprimer notre ultime reconnaissance aux membres de nos
familles pour tout ce qu'ils nous ont apporté et un profond salut à ceux qui nous ont
encouragés tout au long du chemin parcourru.*



Dédicaces

En témoignage de ma profonde reconnaissance je dédie ce modeste travail :

À ceux qui n'ont épargné aucun effort pour mon bien être, qui m'ont béni par leurs prières, qui n'ont jamais douté de moi et m'ont toujours soutenu dans mes choix, mes chers parents « Oumi & Abi ». J'espère que ce travail soit le fruit de votre semence.

Aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous et vos innombrables sacrifices.

À mon très cher frère « Mohammed », je te souhaite pleins de bonheur et de réussite, je prie Dieu d'exaucer tous ses vœux.

À ma chère sœur « Asmaa » pour tous ses encouragements, son soutien et orientation tout au long de mon cursus. Que Dieu te préserve.

À mon beau frère Walid pour l'intérêt apporté, À mon tout petit neveu adoré Wail que Dieu le garde et le protège.

À la mémoire de mon Grand père maternel, qui nous a quitté cette année, et qui espérait voir ce jour, puisse ce travail soit une prière pour son âme.

À la mémoire de mes Grands parents paternels, que Dieu leur accorde sa sainte miséricorde.

À ma Grande mère, j'implore Dieu, le tout puissant de vous procurer la bonne santé et une longue vie.

À ceux qui m'ont apporté leur soutien et encouragement inconditionnels, ils se reconnaissent...

Ainsi que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Ikram Chadi

الاهداءات

بداية الحمد لله وحده نشكره وستعينه ونعوذ بالله من شرور أنفسنا وسيئات اعمالنا

ربنا لا علم لنا الا ما علمتنا إنك انت العليم الخبير

ربنا لا فهم لنا الا ما فهمتنا إنك انت الجواد الكريم

اريد ان اهدي عملي المتواضع هذا الى والدي العزيزين اللذان لم يبجلا على مساندة
وتشجيعا ونصائحاً

وكذلك لإخوتي الأحباء

وخالتي، خالي وزوجته الأعرءاء

أبدي كذلك انتناني لأساتذتي الكرام الذين أشعلوا في حب التعلم خلال مساري
الدراسي

والحمد لله التي تتم بنعمته الصالحات

ليثة معمري

Dédicaces



Je dédie ce travail

À ma mère qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études, merci pour ton amour, ta patience et tes sacrifices, merci d'être toujours là pour moi.

À mon père pour ses conseils, sa présence ainsi que son soutien inconditionnel, merci papa de m'avoir encouragé et épaulé tout au long de mes études.

À ma chère sœur « Maria » pour son amour, son aide et ses encouragements, je te souhaite plein de réussite et de bonheur.

À toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin qu'ils trouvent ici l'expression de mes reconnaissances.

Meziane Bentahar Meziane Ikram



TABLE DE MATIERES

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION GENERALE 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

NAUSEES ET VOMISSEMENTS

I.1. Définitions.....	5
I.2. Mécanismes physiopathologiques.....	5
I.3. Classification et étiologies des nausées et vomissements.....	6
I.4. Traitement.....	7
I.4.1. Les antagonistes dopaminergiques.....	8
I.4.2. Les antagonistes sérotoninergiques.....	8
I.4.3. Les antihistaminiques.....	9
I.4.4. Les anticholinergiques.....	9
I.4.5. Les benzodiazépines.....	9
I.4.6. Les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1.....	9
I.4.7. Les corticostéroïdes.....	9
I.5. Place de la dompéridone dans la prise en charge des vomissements.....	11
I.5.1. Pharmacocinétique de la dompéridone	11
I.5.2. Mécanisme d'action	11
I.5.3. Indications.....	12

I.5.4. Contre-indication	12
I.5.5. Effets indésirables	12
I.5.6. Différentes formes de médicaments contenant la dompéridone commercialisées en Algérie.....	13

CHAPITRE II
VOIES D'ADMINISTRATION BUCCALES
ET LEURS SYSTEMES D'ADMINISTRATION

II.1. Généralités.....	15
II.2. La cavité buccale.....	16
II.2.1. Anatomie de la cavité buccale.....	16
II.2.2. La muqueuse orale.....	17
II.2.2.1. Histologie de la muqueuse orale.....	17
II.2.2.2. Types des muqueuses dans la cavité buccale.....	19
II.2.3. Sécrétion et compositions salivaire.....	20
II.2.3.1. La salive et les glandes salivaires.....	20
II.2.3.2. La composition et la production salivaire.....	21
II.2.3.3. Le PH salivaire.....	21
II.2.3.4. Les fonctions de la salive.....	22
II.3. Voie buccale.....	22
II.3.1. Définition.....	22
II.3.2. Absorption des PA dans la cavité buccale.....	23
II.4. Les systèmes d'administration buccaux.....	26
II.4.1. Les formes orodispersibles.....	26

II.5. Les facteurs influencent l'administration buccale des médicaments.....	28
II.5.1. pH salivaire	28
II.5.2. Flux de la salive.....	28
II.5.3. Activité enzymatique.....	28
II.5.4. Temps de séjour de la formulation.....	29

CHAPITRE III

FILMS ORODISPERSIBLES

III.1. Généralités.....	31
III.2. Films orodispersibles.....	32
III.2.1. Définitions.....	32
III.2.2. Historique des ODFs	32
III.2.3. Mécanisme d'action et profil de libération du principe actif.....	33
III.2.4. Types de films oraux.....	34
III.2.5. Caractéristiques des ODFs idéales.....	34
III.2.6. Avantages des ODFs	35
III.2.7. Inconvénients.....	36
III.3. Composition des films.....	36
III.3.1. Principe actif.....	37
III.3.2. Polymères.....	38
III.3.3. Plastifiants.....	40
III.3.4. Stimulant salivaire	40
III.3.5. Edulcorants et aromatisants.....	40
III.3.6. Désintégrant.....	41

III.3.7. Agents tensioactifs.....	42
III.3.8. Colorants.....	42
III.3.9. Épaississants et stabilisants.....	43
III.3.10. Autres excipients.....	43
III.3.11. Excipients à effet notoire.....	43
III.4. Formulation d'un film.....	44
III.4.1. Considérations qualitatives.....	44
III.4.2. Considérations quantitatives.....	46
III.4.3. Considérations liées à la méthode de production.....	46
III.5. Méthodes de fabrication des films oraux.....	48
III.5.1 Méthodes conventionnelles.....	48
III.5.1.1. La méthode de coulée de solvant.....	48
III.5.1.2. La méthode de la coulée semi-solide.....	50
III.5.1.3. La méthode de l'extrusion à chaud.....	50
III.5.1.4. La méthode de l'extrusion de la dispersion solide.....	52
III.5.1.5. La méthode du laminage.....	52
III.5.2. Méthodes innovantes.....	52
III.6. Evaluation des films orodispersibles.....	53
III.6.1. Evaluation des caractères organoleptiques.....	53
III.6.2. Evaluation physico-chimique.....	54
III.6.3. Evaluation mécanique.....	56
III.6.4. Evaluation pharmaco-technique.....	58
III.6.5. Stabilité des ODFs.....	61
III.7. Conditionnement des ODFs.....	61

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE IV
MATERIELS ET METHODES

Objectif du travail.....	64
IV.1. Matériels.....	64
IV.1.1. La verrerie.....	64
IV.1.2. Equipements.....	64
IV.1.3. Autres.....	65
IV.1.4. Réactifs.....	65
IV.1.5. Présentation du PA.....	65
IV.1.6. Présentation des excipients.....	67
IV.2. Méthodes.....	71
IV.2.1. Etudes de pré-formulation.....	71
IV.2.2. Essais préliminaires de formulations et formulations des films.....	72
IV.2.2.1 Mode opératoire.....	72
IV.2.2.2. Les essais préliminaires.....	74
IV.2.2.3. Les formulations retenues.....	75
IV.2.3. Méthodes/Tests d'évaluation des films.....	76
IV.2.3.1. Evaluation organoleptique.....	76
IV.2.3.2. Uniformité de poids.....	76
IV.2.3.3. Uniformité d'épaisseur.....	76
IV.2.3.4. Résistance au pliage	77
IV.2.3.5. Détermination du pH	77

IV.2.3.6. Test de désintégration.....	77
IV.2.3.7. Test de dissolution du PA.....	77
IV.2.4. Optimisation par la méthode des plans d'expériences.....	78
IV.2.4.1. Introduction.....	78
IV.2.4.2. Méthodologie de l'étude.....	79
IV.2.4.3. Définitions.....	79
IV.2.4.4. Présentation des expériences à réaliser.....	81
IV.2.4.5. La modélisation mathématique.....	82
IV.2.4.6. Optimisation	82

CHAPITRE V

RESULTATS ET DISCUSSIONS

V.1. Spectre UV visible de la dompéridone.....	84
V.2. Etude de compatibilité principe actif/excipients.....	84
V.2.1. Compatibilité pour les films à base de chitosane.....	85
V.2.2. Compatibilité pour les films à base d'HPMC (E 5)	87
V.3. Evaluation des films.....	88
V.3.1. Evaluation organoleptique.....	88
V.3.2. Uniformité de poids et d'épaisseur.....	89
V.3.3. Résistance au pliage.....	89
V.3.4. pH de surface.....	90
V.3.5. Temps de désintégration.....	91
V.3.6. Etude de dissolution.....	92
V.4. Résultats de la modélisation par les plans d'expérience.....	93

V.4.1. Effet du PEG utilisé comme plastifiant sur le temps de désintégration.....	94
V.4.2. Effet du PEG utilisé comme plastifiant sur le pourcentage de libération cumulative.....	97
V.4.3. Effet du PG utilisé comme plastifiant sur le temps de désintégration	99
V.4.4. Effet du PG utilisé comme plastifiant sur le pourcentage de libération cumulative.....	101
CONCLUSION.....	105

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RESUME

LISTE DES ABREVIATIONS

CTZ :	Chemoreceptor Trigger Zone
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
Rc 5-HT :	Récepteurs sérotoninergiques
RC D :	Récepteurs dopaminergiques
Rc NK1 :	Récepteurs de la neurokinine 1
Rc H1 :	Récepteurs histaminergiques
N :	Nausées
V :	Vomissements
AINS :	Anti inflammatoires non stéroïdiens
Trt :	Traitement
H :	Histaminique
BZD :	Benzodiazépines
FDA :	Food and Drug Administration
GABA :	Gamma Aminobutyric Acid
IM :	Intramusculaire
PA :	Principe actif
PPH :	Premier passage hépatique
MCGs :	Membrane Coating Granules
PM :	Poids moléculaire
Ph.Eur :	Pharmacopée Européenne
ODF :	Orodispersible Film
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché

HPMC :	Hydroxypropyl Méthylcellulose
P/P :	Poids/poids
PV :	Alcool polyvinylique
PEG :	Polyéthylène glycol
Tg :	Glass transition température
PG :	Propylène glycol
DS :	Degree of substitution
HME:	Hot Melt Extrusion
K Da :	Kilo Dalton
ICH :	Conseil International d'Harmonisation
T° :	Température
2D, 3D :	2 dimensions, 3 dimensions
PAH :	Pourcentage d'absorption d'humidité
IG :	Indice de gonflement
TS :	Résistance à la traction
E :	Module de Young
FT-IR :	Fourier-transform infrared spectroscopy
DSC :	Differential Scanning Calorimetry
PLC :	Pourcentage cumulative de libération du principe actif
HPLC :	High Performance liquid Chromatography
RH :	Relative humidity

LISTE DES FIGURES

Figure I.1	: La physiopathologie des vomissements.....	6
Figure I.2	: Classification et étiologies des nausées et vomissements.....	7
Figure I.3	: Les formes de médicaments contenant la dompéridone commercialisées en Algérie.....	13
Figure II.1	: Anatomie de la cavité buccale (vue antérieure).....	17
Figure II.2	: Coupe transversale montrant les principales composantes de la muqueuse buccale.....	18
Figure II.3	: Localisation des glandes salivaires.....	20
Figure II.4	: Mécanismes d'absorption à travers la muqueuse buccale.....	25
Figure III.1	: Organigramme de l'évolution des formes orales solides.....	31
Figure III.2	: Illustration des sites d'application du film sur la muqueuse buccale et sublinguale.....	34
Figure III.3	: les méthodes de fabrication des films oraux.....	48
Figure III.4	: Mode opératoire de la méthode de coulée de solvant.....	49
Figure III.5	: Organigramme de la méthode de l'extrusion à chaud.....	51
Figure III.6	: Illustration des angles de contact entre un film et une goutte d'eau.....	55
Figure III.7	: Processus de désintégration d'un film.....	59
Figure III.8	: Les méthodes utilisées pour la détermination du temps de désintégration d'un ODF.....	59
Figure III.9	: Exemples de conditionnement.....	62
Figure IV.1	: Etapes de synthèse de dompéridone.....	66
Figure IV.2	: Structure chimique de l'HPMC.....	68
Figure IV.3	: Structure de la chitine et du chitosane.....	69
Figure IV.4	: Photo du spectrophotomètre Infrarouge à Transformée de Fourier utilisé..	72

Figure IV.5 : Les étapes de préparation des films.....	74
Figure IV.6 : Mesure de l'épaisseur des films.....	77
Figure IV.7 : Présentations de la solution tampon, de la solution standard de dompéridone et les différentes dilutions préparées.....	78
Figure IV.8 : Illustration d'un domaine des facteurs d'une variable.....	80
Figure IV.9 : Illustration des points d'étude dans leur domaine d'étude.....	81
Figure IV.10 : Illustration d'une surface de réponse pour un plan à deux facteurs.....	81
Figure V.1 : Spectre UV de la dompéridone.....	84
Figure V.2 : Spectre FTIR de la dompéridone pure.....	85
Figure V.3 : Spectre FTIR du chitosane pur.....	86
Figure V.4 : Spectre FTIR du mélange dompéridone/chitosane.....	87
Figure V.5 : Spectre FTIR de l'HPMC (E 5) pur.....	87
Figure V.6 : Spectre FTIR du mélange dompéridone/HPMC (E 5).....	88
Figure V.7 : Aspect de quelques films obtenus.....	88
Figure V.8 : Virage de couleur des films après une durée de conservation.....	89
Figure V.9 : Résultats de mesure du pH de surface des films.....	90
Figure V.10 : Phénomène de gonflement d'un film de chitosane.....	91
Figure V.11 : Désintégration d'un film d'HPMC (E 5).....	91
Figure V.12 : Courbe d'étalonnage de la dompéridone.....	92
Figure V.13 : Représentation du temps de désintégration en fonction du pourcentage du plastifiants PEG et du pourcentage du polymère HPMC.	96
Figure V.14 : Surface de réponse / temps de désintégration en fonction des pourcentages (Polymère HPMC, Plastifiant PEG).....	96
Figure V.15 : Représentation du pourcentage de libération en fonction du pourcentage du plastifiants PEG et du pourcentage du polymère HPMC.....	98

Figure V.16 : Surface de réponse / Pourcentage de libération en fonction des pourcentages (Polymère HPMC, Plastifiant PEG).....	98
Figure V.17 : Représentation du temps de désintégration en fonction du pourcentage du plastifiants PG et du pourcentage du polymère HPMC.....	100
Figure V.18 : Surface de réponse / temps de désintégration en fonction des pourcentages (Polymère HPMC, Plastifiant PG)	100
Figure V.19 : Représentation du pourcentage de libération en fonction du pourcentage du plastifiants PG et du pourcentage du polymère HPMC.....	102
Figure V.20 : Surface de réponse / Pourcentage de libération en fonction des pourcentages (Polymère HPMC, Plastifiant PG).....	102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Exemples de médicaments antiémétiques et leurs propriétés.....	10
Tableau II.1 : Le flux sanguin vers/dans les différentes régions de la muqueuse buccale et la peau.....	19
Tableau II.2 : Tableau descriptif des différentes glandes salivaires.....	21
Tableau II.3 : Avantages et inconvénients liés à la voie buccale.....	23
Tableau II.4 : Les différentes formes orodispersibles.....	27
Tableau III.1 : Exemples de films oraux commercialisés sur le marché.....	33
Tableau III.2 : Exemples de PA et leurs dosages convenant à la fabrication des films oraux.....	37
Tableau III.3 : Exemples de polymères utilisés pour la fabrication des films oraux et leurs propriétés.....	39
Tableau III.4 : Types d'édulcorants et leurs caractéristiques.....	41
Tableau III.5 : Composition générale des ODFs.....	43
Tableau III.6 : Exemples d'excipients à effet notoire.....	44
Tableau III.7 : Exemples de quelques paramètres influençant la formulation.....	47
Tableau III.8 : Paramètres à contrôler au cours des étapes de la coulée de solvant.....	49
Tableau IV.1 : Fiche produit de la dompéridone.....	65
Tableau IV.2 : Composition des formulations préliminaires.....	75
Tableau IV.3 : Compositions des films à base d'HPMC (E 5).....	76
Tableau V.1 : Résultats de mesure de poids et d'épaisseur.....	89
Tableau V.2 : Résultats de la résistance au pliage.....	90
Tableau V.3 : Temps de désintégration des différents films préparés.....	92
Tableau V.4 : Pourcentage cumulatif de libération du PA à t=15 min.....	93

Tableau V.5 : Temps de désintégration en fonction du pourcentage du plastifiant et du polymère	94
Tableau V.6 : Matrice expérimentale ; films de PEG ; temps de désintégration comme réponse.....	95
Tableau V.7 : Les coefficients obtenues pour la réponse temps de désintégration, cas des films de PEG.....	95
Tableau V.8 : Pourcentage de libération cumulative en fonction du pourcentage du plastifiant et du polymère.....	97
Tableau V.9 : Matrice expérimentale ; films de PEG ; pourcentage de libération cumulative comme réponse	97
Tableau V.10 : Les coefficients obtenues pour la réponse pourcentage de libération cumulative, cas des films de PEG.....	97
Tableau V.11 : Temps de désintégration en fonction du pourcentage du plastifiant et du polymère	99
Tableau V.12 : Matrice expérimentale ; films de PG ; temps de désintégration comme réponse.....	99
Tableau V.13 : Les coefficients obtenues pour la réponse temps de désintégration, cas des films de PG	99
Tableau V.14 : Pourcentage de libération cumulative en fonction du pourcentage du plastifiant et du polymère.....	101
Tableau V.15 : Matrice expérimentale ; films de PG ; le pourcentage de libération cumulative comme réponse.....	101
Tableau V.16 : Les coefficients obtenues pour la réponse pourcentage de libération cumulative, cas des films de PG.....	101

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Pour pouvoir être administrée, une molécule biologiquement active constituant le médicament doit être préparée et présentée sous une forme pharmaceutique la plus adéquate à son mode d'administration et qui garantit un dosage précis, une stabilité assurée et une utilisation simple permettant l'observance du traitement. C'est ce qui constitue l'art de la préparation de médicament « La Galénique ».

Alors que environ 50% des parts du marché pharmaceutique sont détenues par les médicaments administrés par voie orale[1] Cette voie d'administration est la plus privilégiée et la plus adoptée en raison des divers avantages qu'elle offre. Cependant, on estime que près de 25% des patients ne peuvent pas recevoir de traitement par cette voie [1] en raison d'un état pathologique spécifique (chirurgie abdominale, dysphagie ...), ou en raison des exigences de la population (gériatrique, pédiatrique).

En revanche, par de nouvelles approches axées sur le patient, on voit apparaitre de nouveaux systèmes d'administration des médicaments assurant l'augmentation de la compliance des patients et l'amélioration des performances du médicament de point de vue efficacité et sécurité.

Les films oraux font partie de ces formes pharmaceutiques innovantes. Une technologie qui dès son émergence a été une réussite et qui continue à susciter l'attention par les divers atouts qu'elle possède. Ils se présentent sous forme d'une matrice polymérique contenant le principe actif, ce dernier se libère lorsque la matrice est en contact avec la salive. La sélection du principe actif ne doit pas être aléatoire, l'administration par cette forme galénique convient aux substances lipophiles, de faible poids moléculaire, actives même à faible dose et perméable à travers de la membrane buccale...etc. Leur composition comporte d'autres excipients que le polymère et dont le choix se fait selon les propriétés désirées du film. Leur administration se fait par voie buccale ou sublinguale. Ils peuvent être classés en films à dissolution rapide (films orodispersibles), films à libération prolongés, et films mucoadhésifs.

Les films oraux ne sont encore que dans leurs premiers pas, confrontés à de nombreux défis lors de leurs formulations, fabrications et évaluation, et qui sont largement dus à leur nouveauté. Des efforts supplémentaires sont requis pour élargir l'intervalle de connaissance à leur sujet et pour faire face aux difficultés liées à leur conception surtout qu'il n'existe pas de directives réglementaires claires permettant d'évaluer leur qualité.

La dompéridone paraît comme un candidat adéquat pour cette application, du fait de ses propriétés (faible poids moléculaire, lipophile, perméabilité à travers les membranes buccales,

et son activité thérapeutique à faible dose), de plus son administration sous forme de film orodispersible par voie buccale permettrait d'échapper à l'effet du premier passage hépatique améliorant potentiellement sa faible biodisponibilité faible qui est de 15 % par voie orale.

Le présent travail porte sur l'élaboration des films orodispersibles à base de dompéridone, d'évaluer leurs propriétés et d'en sortir avec une formulation optimale ayant les meilleures performances en utilisant la méthodologie des plans d'expériences.

Pour la préparation des films nous avons eu recours à la méthode de la coulée de solvant, en utilisant le chitosane et l'HPMC E5 comme polymères, le propylène glycol et le polyéthylène glycol (PEG 400) comme plastifiants et la crospovidone comme agent désintégrant.

Ce travail est divisé en deux parties. La première est dédiée à la théorie subdivisée en trois chapitres. Le premier décrivant la physiopathologie des nausées et vomissements, les différentes classes thérapeutiques utilisées pour le traitement essentiellement la classes des antagonistes dopaminergiques, le profil pharmacologique de la dompéridone et sa place dans la prise en charge des nausées et vomissements. Le deuxième chapitre s'intéresse à la voie buccale, l'anatomie, la physiologie de la cavité buccale et aux différents constituants et facteurs qui y sont liées influençant l'absorption des médicaments par cette voie, ainsi que les différents systèmes d'administrations buccaux existants. Le troisième chapitre contient des notions essentielles à connaître concernant les films orodispersibles à savoir : les avantages qu'ils ont apportés mais aussi leurs limites, leur composition, les méthodes de leur fabrication, les tests utilisés pour leur évaluation ainsi que quelques considérations à prendre lors de leur formulation.

La deuxième partie est consacrée au volet expérimental. Divisée en deux chapitres, le premier décrit les moyens et les méthodes utilisés pour la réalisation du travail. Le deuxième chapitre contient les différents résultats obtenus et commentés. Enfin, ce mémoire se termine par les principales conclusions auxquelles nous avons abouti.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :
NAUSÉES ET
VOMISSEMENTS

I.1. Définitions

La nausée est une sensation subjective, désagréable, non douloureuse, associée au désir de vomir ou à la sensation que les vomissements sont imminents. Il est fréquent qu'une nausée s'accompagne de pâleur, sueurs, relaxation des muscles abdominaux et une tendance à la lipothymie.

D'autant plus que chaque personne a un seuil de tolérance différent à la douleur et à l'inconfort, il est difficile de définir ou quantifier les nausées. Elles ne sont pas forcément suivies du réflexe de vomissement, mais le fait de vomir peut, dans certains cas, soulager cette sensation et la faire disparaître [2,3].

Un vomissement correspond à l'expulsion active et réflexe d'une partie du contenu digestif par la bouche, suite à une contraction involontaire des muscles abdominaux et un mouvement spasmodique du diaphragme, Il est toujours précédé d'une inspiration à laquelle fait suite :

- Une fermeture réflexe de la glotte avec inhibition de la respiration ce qui prévient toute inondation pulmonaire,
- Un soulèvement du voile du palais ce qui va empêcher le liquide gastrique expulsé de pénétrer dans le nasopharynx.

Les vomissements sont souvent accompagnés d'une sensation de malaise avec hypersialorrhée, bradycardie, vertiges et pâleur.

Les nausées en sont des signes précurseurs mais non obligatoires.

Leur rôle est la protection de l'organisme contre l'ingestion des substances pouvant lui être nocives : c'est un réflexe de défense [2-4].

Contrairement aux nausées, les vomissements sont quantifiables et qualifiables par le malade ainsi que son soignants, ce qui permet d'instaurer rapidement le traitement adéquat en fonction de l'intensité, de la durée ainsi que du moment de la survenue des troubles [2].

I.2. Mécanismes physiopathologiques

Pour mieux comprendre le processus du vomissement il faut faire la distinction entre trois éléments : [2-5]

1. **Les stimulations afférentes** : Ces stimulations proviennent :

- De la zone gâchette (*Chemoreceptor Trigger Zone* « CTZ ») située en dehors de la barrière hémato-encéphalique (BHE) dans l'*area postrema* exposée au sang et au liquide céphalorachidien (LCR) contenant des chémorécepteurs sensibles aux agents toxiques, des récepteurs sérotoninergiques (Rc 5HT), des récepteurs dopaminergiques 2 (Rc D2) et des

récepteurs neurokinine 1 (Rc NK1). C'est une structure jouant le rôle clé dans le réflexe du vomissement puisqu'elle peut être activée par d'autres stimulations.

- Du cortex cérébral et système limbique, qui sont sensibles aux émotions, goûts, odeurs, la vue et la douleur.

- De l'appareil vestibulaire (qui a un rôle dans l'équilibre dans l'espace), ces afférences sont cholinergiques et histaminergiques.

- Des stimulations périphériques essentiellement par les chémo et mécanorécepteurs du tractus gastro-intestinal, qui stimulent directement le centre de vomissement par le biais du nerf vagal ou indirectement par le biais de la stimulation de la CTZ, avec des afférences sérotoninergiques et dopaminergiques.

2. **Le centre de réponse** ou centre de vomissement, siège de genèse du réflexe du vomissement.

3. **Les efférences** responsables de l'activation du diaphragme, des muscles abdominaux, de l'œsophage et l'estomac. La figure I.1 illustre la physiopathologie des vomissements.

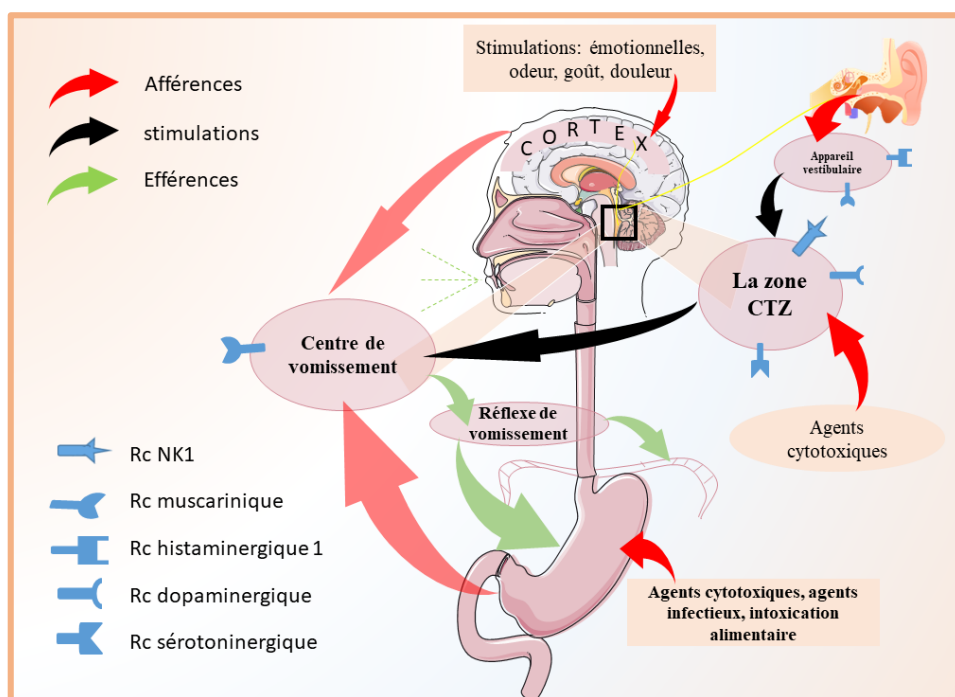


Figure I.1 : La physiopathologie des vomissements[2–5]

I.3. Classification et étiologies des nausées et vomissement

Les nausées et les vomissements ont diverses origines et peuvent touchés différents types de population, pour cette raison il convient de les classés comme suit (figure I.2): [3,5–7]

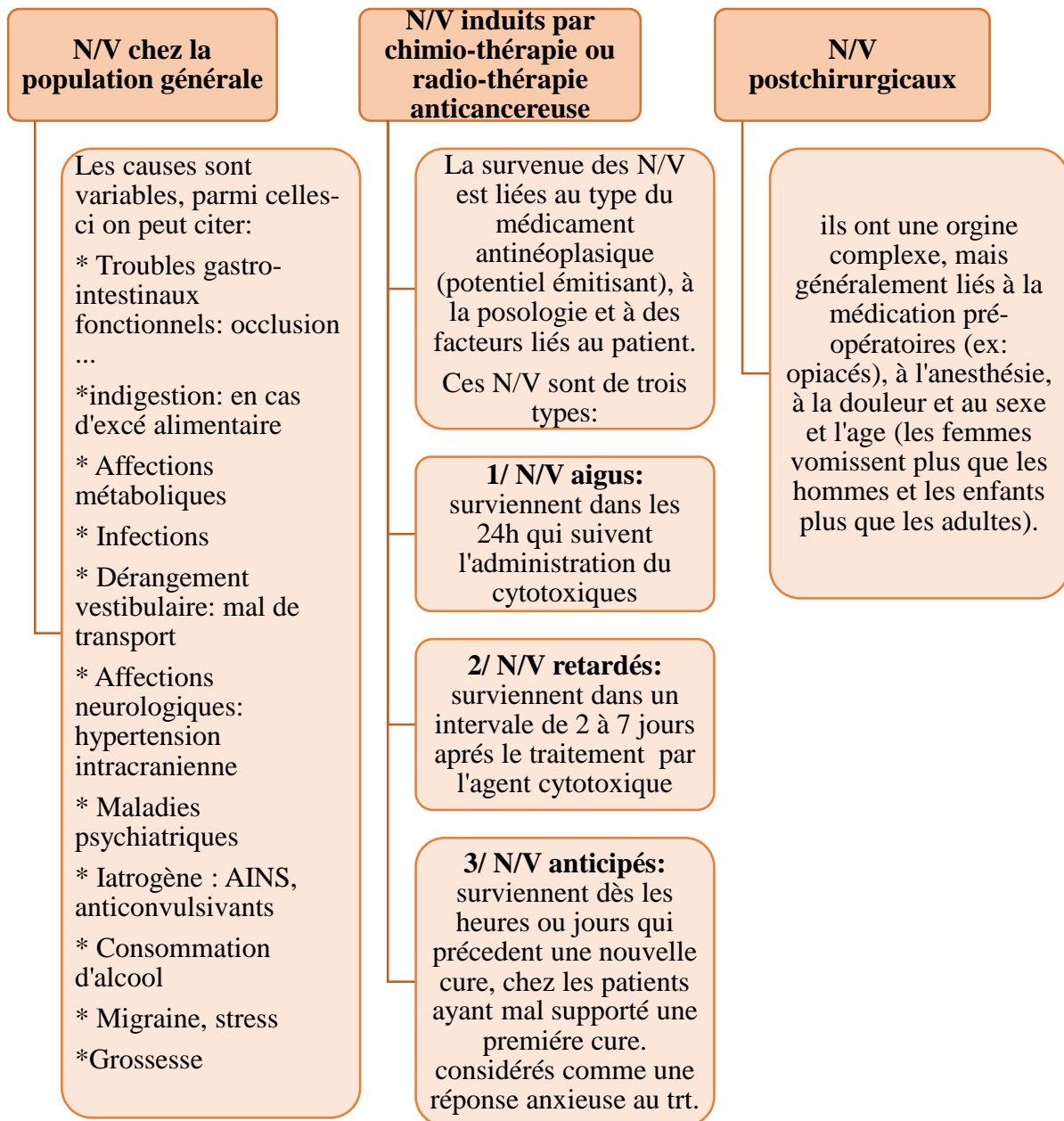


Figure I.2 : Classification et étiologies des nausées et vomissements.

I.4. Traitement

La prise en charge des nausées et vomissements doit en premier lieu identifier les différents signes de gravités et les troubles potentiels tels que la déshydratation et les perturbations du

bilan électrolytique, et de les corriger. Ensuite, il est essentiel de réaliser le diagnostic étiologique pour choisir le traitement convenable [8], puisque, la connaissance de la voie physiologique impliquée dans l'apparition des nausées et vomissement permet d'identifier le site thérapeutique à cibler [9,10]. Les données récentes montrent que la voie physiologique des nausées chroniques est différente de celles des nausées et vomissements aiguës, ces derniers sont réprimés par les traitements conventionnels tandis que les manifestations chroniques y répondent moins bien [11]. Ces traitements conventionnels agissent par deux mécanismes principaux, en exerçant une action antiémétique centrale (le plus souvent) et par un effet prokinétique par action périphérique [11].

Dans ce qui suit nous citerons les classes pharmacologiques les plus utilisées dans le traitement des nausées et vomissements.

I.4.1. Les antagonistes dopaminergiques

Les antagonistes dopaminergiques antiémétiques peuvent être divisés en trois groupes :

- **Les phénothiazines** : agissent principalement par une inhibition non spécifique des Rc D2 et D3 au niveau de l'*area postrema*, mais aussi par l'inhibition des Rc H1 et des récepteurs muscariniques [6].
- **Les butyrophénones** : regroupent la dompéridone, l'halopéridol et la dropéridol[12]. Leur effet antiémétique est principalement dû à l'activité antidopaminergique exercée au niveau de la zone chémoréceptrice. Cependant, l'effet de la dompéridone est lié aussi à une action périphérique (motilité gastrique) [12–14].
- **Les benzamides** : le methoclopramide est la molécule la plus étudiée de cette classe, étant à la fois un antagoniste dopaminergique et antisérotoninergique 5-HT3 faible [12]. Il possède aussi une action prokinétique au niveau de la partie supérieure du tube digestif lié à son antagonisme des Rc 5-HT4, où il augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et la motilité gastrique accélérant ainsi la vidange gastrique. Ces propriétés font de lui un choix attractif pour les patients avec des antécédents de reflux gastro-œsophagien [15].

I.4.2. Les antagonistes sérotoninergiques

Leur mécanisme d'action est dû au blocage des Rc 5-HT3. Cette action d'antagonisme est observée au niveau des Rc 5-HT centraux (principalement au niveau de la CTZ), mais aussi au niveau des récepteurs périphériques du nerf vague et des nerfs spinaux afférents [6].

I.4.3. Les antihistaminiques

L'action antiémétique est liée à leurs effets antihistaminiques (Rc H1) et anticholinergiques centraux. Ces médicaments suppriment la stimulation labyrinthique et vestibulaire ainsi que celle de la zone chémoréceptrice du tronc cérébral [6].

I.4.4. Les anticholinergiques

Ils agissent par une action anticholinergique muscarinique centrale, et bloquent la transmission nerveuse de l'oreille interne au centre de vomissement [6].

I.4.5. Les benzodiazépines (BZD)

Ce sont des antiémétiques à effet relativement faible [12]. Leurs propriétés sédatives, anxiolytiques et amnésiques sont à l'origine de l'effet antiémétique réduisant les nausées anticipées. Il est suggéré que leur mécanisme d'action soit lié à la dopamine au niveau de la CTZ [6].

I.4.6. Les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK1)

Cette classe agit par antagonisme au niveau des Rc NK1 dont le ligand physiologique est la substance P. L'aprepitant est le seule agent de cette classe autorisé par la *Food and Drug Administration (FDA)* à être utilisé pour le traitement des vomissements chimio-induits [10]. L'usage de ce dernier améliore l'effet des antisérotoninergiques 5-HT3 et des corticoïdes lorsqu'ils lui sont associés [6]. D'autres molécules non encore autorisées à l'usage appartenant à cette classe sont : le casopitant et le rolapitant [10].

I.4.7. Les corticostéroïdes

Tous les glucocorticoïdes possèdent une action antiémétique [10]. Ils sont souvent associés aux antagonistes sérotoninergiques 5-HT3 ainsi qu'à d'autres agents thérapeutiques pour faire face aux vomissements aigus et retardés induits par la chimiothérapie. Leur mécanisme d'action reste mal élucidé, mais il est probablement lié au phénomène de l'inflammation et la synthèse de prostaglandines [6]. Le tableau I.1. regroupe quelques exemples de médicaments antiémétiques et leurs propriétés.

CHAPITRE I : NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

Tableau I.1 : Exemples de médicaments antiémétiques et leurs propriétés [8–11,15,16]

Classe pharmacologique	DCI	Mécanisme d'action	Indications	Effets indésirables
Antihistaminiques	Prométhazine	<ul style="list-style-type: none"> • Anti H1 • Anti 5-HT3 • Action sédatrice 	Mal de transport Vertige	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence • Brady /tachycardie. • Hypotension • Symptômes extrapyramidaux • Constipation
	Dimenhydrinate	<ul style="list-style-type: none"> • anti H1 	Mal de transport. Vertige.	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence. • Muqueuses sèches • Constipation • Troubles de coordination. • Hypotension
Antagonistes sérotoninergiques	Ondansetron	<ul style="list-style-type: none"> • Anti 5-HT3 	N et V aigues chimio /radio induits. N et V post opératoire.	<ul style="list-style-type: none"> • Asthénies • Céphalées • Vertiges. • Torsades de pointes...etc.
Antagonistes dopaminergiques	Metoclopramide	<ul style="list-style-type: none"> • Anti D2 • Anti 5-HT3 • Anti 5-HT4 • Antagoniste Cholinergique 	N et V retardés chimio/radio induits N associées à la migraine	<ul style="list-style-type: none"> • Galactorrhée • Troubles extrapyramidaux • Anxiété
	Dropéridol	<ul style="list-style-type: none"> • Antagoniste Dopaminergique 	N et v post Opératoire	
	Prochlorperazine	<ul style="list-style-type: none"> • Anti D2 • Anti H1 • Anti muscarinique1. 	N et V induits par : grossesse, médicaments, migraine.	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension • Fatigue • Constipation • Galactorrhée • syndrome malin des neuroleptiques.
Anticholinergiques	Scopolamine		Mal de transport. Grossesse.	
Antagonistes des NK1	Aprepitant	<ul style="list-style-type: none"> • antagoniste NK1 	N et v chimio induits.	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie, fatigue, céphalée, anémie. • Augmentation des enzymes hépatiques.
Benzodiazépines (classe chimique)	Lorazepam Alprazolam	<ul style="list-style-type: none"> • Neurones post synaptique GABA • récepteur des BZD. 	N et V d'origine corticale.	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension, sédation et vertige. • Excitation • Dépression respiratoire
Corticoïdes	Déxaméthasone	<ul style="list-style-type: none"> • Action anti Inflammatoire 	N et V chimio induits	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la glycémie. • Ralentissement de la cicatrisation.

I.5. Place de la dompéridone dans la prise en charge des vomissements

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine présentant une affinité particulière pour les récepteurs de sous-type D2 au niveau du système nerveux centrale et périphérique, y compris le tractus gastro-intestinal [17].

Elle a peu d'effets centraux en raison de sa faible diffusion au travers de la barrière hémato encéphalique [17].

I.5.1. Pharmacocinétique de la dompéridone

les concentrations plasmatiques maximales de dompéridone sont atteintes dans les 10 à 30 minutes suivant une injection intramusculaire (IM) et 30 minutes après une administration orale (à jeun) [18] , elle a une biodisponibilité très faible lors d'une administration par voie orale (13-17 %) comparé à l'administration IM (90 %), qui est dû à une absorption incomplète et à un effet de premier passage important lors de l'administration orale [17].

La dompéridone est fortement liée aux protéines plasmatiques et présente une forte affinité pour les tissus gastro-intestinaux d'où les concentrations élevées du médicament observées dans l'œsophage, l'estomac et l'intestin grêle[17].

Elle est rapidement métabolisée par le foie en métabolites inactifs. Après une administration orale, 32 % du médicament est excrété dans l'urine [17].

I.5.2. Mécanisme d'action

La domperidone exerce une double action antiémétique et prokinétique. Elle doit son action antiémétique à l'effet anti dopaminergique liée au blocage des Rc D2 de la zone chémoréceptrice responsables des vomissements, située juste en dehors de la BHE donc accessibles aux antagonistes périphériques [19,20].

L'action prokinétique est liée à l'inhibition des Rc D2 périphériques (sur le tractus digestif), elle repose sur la capacité de la dompéridone de stimuler la motricité œsophago-gastroduodénale, de renforcer les contractions antral-duodénales et de mieux coordonner la péristaltique à travers le pylore, ce qui accélère la vidange gastrique [17,21].

La dompéridone se distingue des autres agents prokinétiques par l'absence d'activité cholinergique et son insensibilité à l'action inhibitrice de l'atropine [17].

I.5.3. Indications

La dompéridone est indiquée dans les cas suivants :

- Nausées et vomissements d'origine médicamenteuse, mal de transport [18].
- Nausées et vomissements au cours de gastro-entérites et/ou douleurs abdominales [19].
- Hoquet, manifestations dyspeptiques liées à des troubles de motricité digestive [21].

Et elle est utilisée en association avec L-dopa pour le traitement préventif des vomissements provoqués par la dopathérapie administrée par voie orale [22].

I.5.4. Contre-indication

La dompéridone est contre indiquée chez :

- Les patients présentant des troubles du rythme cardiaque [19].
- Insuffisants hépatiques [19].
- Les patients traités par des inhibiteurs puissants du cytochrome 3A4 ou allongeant l'intervalle QT : La dompéridone est très fortement métabolisée par le foie et notamment par le cytochrome P450 3A4, l'association avec des inhibiteurs de ce cytochrome (érythromycine, antifongiques azolés, jus de pamplemousse, etc.) est contre-indiquée. Il semble que l'association de la dompéridone avec les inhibiteurs enzymatiques soit à l'origine d'allongement de l'intervalle QT [19].
 - Patients avec antécédents d'arythmies ventriculaires, de coronaropathies, de syndrome de l'intervalle QT long idiopathique [21].
 - En cas de tumeur hypophysaire à prolactine[19].
 - Contre indiqué en cas de risque d'hémorragies gastro-intestinales, obstruction ou perforation gastro-intestinale [21].

I.5.5. Effets indésirables

Lors d'études cliniques réalisées avec la dompéridone administrée par voie orale, la fréquence globale des effets secondaires a été $< 7\%$, contrairement au métoclopramide, qui a également des effets centraux et périphériques, la dompéridone n'entraîne pas d'effets secondaires importants sur le système nerveux central, car elle traverse très peu la BHE [17,22]

Parmi ces effets :

- Hyperprolactinémie responsable de gynécomastie, syndrome d'aménorrhée-galactorrhée [17].
- Des arythmies ventriculaires graves, parfois fatales, sont signalées [21].

I.5.6. Différentes formes de médicaments contenant la dompéridone commercialisées en Algérie

La dompéridone est commercialisée sous deux formes galéniques en Algérie, comprimés pelliculés de 10 mg et suspensions buvables 1mg/ml [23], comme illustré dans la figure I.3.



Figure I.3 : Les formes de médicaments contenant la dompéridone commercialisées en Algérie.

CHAPITRE II :
LA VOIE ORALE ET
SES SYSTEMES
D'ADMINISTRATION

II.1. Généralités

La voie d'administration d'un médicament donné n'est pas choisie que pour sa commodité d'usage, sa sélection doit prendre en compte la pathologie à traiter (besoin d'une action systémique ou locale), l'état du patient (troubles fonctionnels, état de conscience ...etc.), les propriétés biopharmaceutiques du médicament et sa stabilité, ainsi que la compliance du patient [24,25]. Les voies d'administrations sont généralement classées selon les sites d'application du médicament[25], et peuvent être classées en trois classes principales : la voie parentérale (intravasculaire, intramusculaire, sous-cutanée, et pulmonaire), la voie entérale (orale, sublinguale, buccale et rectale), et voie topique (cutanéomuqueuse) [25,26].

La voie orale est la voie la plus utilisée, elle est économique, rentable, d'utilisation facile, non douloureuse et aisément répétable [24,25,27]. Cependant, elle n'est pas sans inconvénients. Les médicaments peuvent être inactivés lors de leur passage dans le tractus gastro intestinal, et métabolisés par l'effet du premier passage hépatique (PPH) [24]. Aussi, si elle est accessible en cas d'urgence un délai d'action lent peut la rendre inappropriée [24,27]. La voie parentérale permet d'avoir un effet thérapeutique rapide, mais étant une voie invasive elle peut être douloureuse et associée à d'éventuels problèmes d'irritations et même d'infections [24]. La voie transdermique est restreinte aux molécules puissantes et lipophiles, et ne permet pas d'avoir des taux sanguins élevés rapidement [28].

Ces contraintes sont la raison pour laquelle la recherche d'autres voies systémiques d'administration s'est imposée, d'où l'usage des différentes muqueuses (nasale, pulmonaire, oculaire, rectale, vaginale, buccale et sublinguale). L'administration à travers les muqueuses étant considérée par certains investigateurs comme une « voie parentérale sans aiguille ». La voie buccale et sublinguale se distinguent par leur sites d'applications facilement accessibles et pratiques, et d'une vascularisation importante permettant par le biais des veines sublinguales et jugulaires un accès rapide à la circulation générale, faisant d'elles des voies d'administrations intéressantes pour une administration aussi bien systémique que locale [24,28].

L'une des toutes premières mentions de l'usage des muqueuses comme une voie d'administration revient à **William Murrell**. Ce scientifique rapporte en 1882 les bénéfices cliniques de l'administration de la nitroglycérine comme traitement de l'angine de poitrine, et remarque une diminution de la vitesse d'apparition de l'effet thérapeutique si le médicament est avalé [29]. Cette remarque est confirmée en 1967 par **Beckett et Triggs**, qui ont démontré que la diminution de principe actif (PA) dans une solution en bouche peut être attribuée à l'absorption par la muqueuse orale[29]. Durant les années quatre-vingts, les médicaments

enregistrés aux États Unis pour l'administration par la voie buccale et sublinguale incluaient : la dinitrate d'isosorbide, les alcaloïdes de l'ergot de seigle, la nicotine, la testostérone et ses dérivées, et la nitroglycérine. Bien que le nombre de médicaments enregistrés pour cette application soit augmenté, il reste comme même restreint [29].

Dans ces dernières décennies la recherche scientifique concernant la voie buccale a abouti à d'énormes progrès. Ce qui a permis l'élaboration de différents systèmes d'administrations pour cette voie dont : les comprimés mucoadhésifs, les films, les hydrogels, les microsphères médicales et d'autres systèmes. Cette voie d'administration est vue autant qu'une alternative d'intérêt pour l'administration des médicaments de nature biologiques dont le potentiel n'est pas totalement exploité [30]. Les médicaments disponibles sur le marché qui lui sont dédiés restent limités, indiquant qu'ils existent encore des barrières à franchir concernant son utilisation [31].

Cette partie de notre étude vise à fournir en premier lieu des informations de base sur l'anatomie et la physiologie de la cavité buccale et sur sa pertinence pour l'administration locale ou systémique des médicaments.

II.2. La cavité buccale

II.2.1. Anatomie de la cavité buccale

Anatomiquement, la cavité buccale est la première partie du tube digestif et est délimitée par la jonction entre la peau et les lèvres (vermillon) en avant, l'oropharynx en arrière, les joues latéralement, le palais dur et le palais mou en haut et en bas par un plancher musculaire et les 2/3 antérieurs de la langue qui occupe l'espace disponible dans le plancher de la bouche, à l'intérieur de l'arc des dents inférieures.

La cavité buccale est constituée essentiellement de deux régions :

1. Le vestibule oral externe, qui est délimité par les joues, les lèvres, les dents et la gencive,
2. La cavité buccale proprement dite, c'est la région médiane qui s'étend des dents et des gencives jusqu'aux trompes (qui mènent à l'oropharynx) et dont le toit comprend le palais dur et le palais mou.

L'oropharynx est la partie moyenne du pharynx situé juste derrière la bouche. Il comprend la base de la langue (1/3 postérieur), le palais mou, les amygdales, le bord supérieur de la valvule épiglottique ainsi que les parois latérales et l'arrière de la gorge [32–34]. La figure II.1 illustre l'anatomie de la cavité buccale.

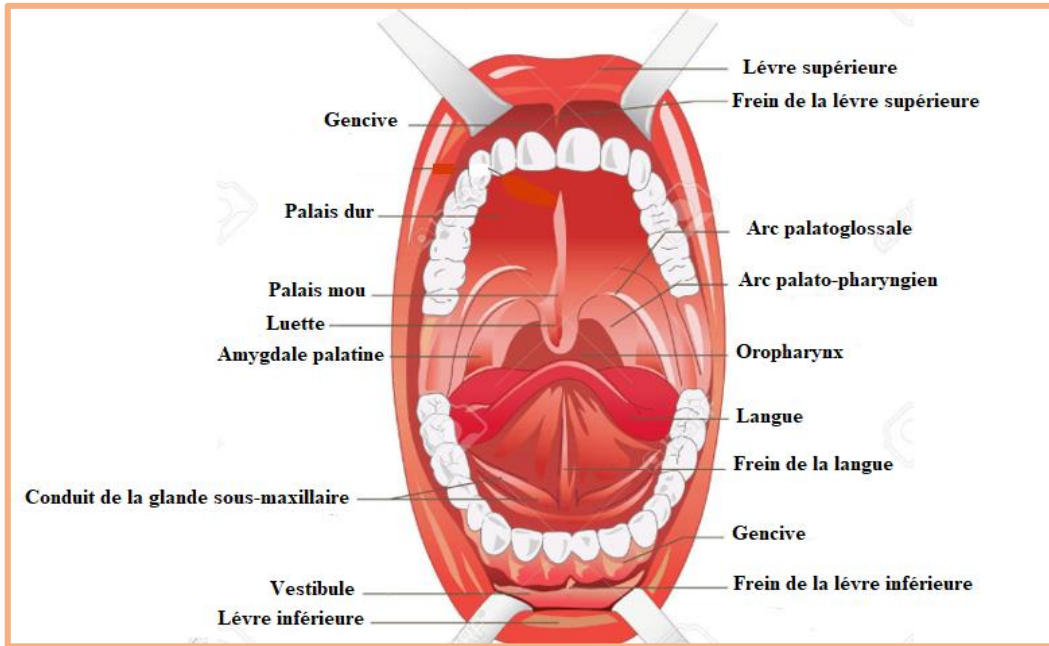


Figure II.1 : Anatomie de la cavité buccale (vue antérieure).

II.2.2. La muqueuse orale

II.2.2.1. Histologie de la muqueuse orale

La muqueuse orale tapisse la presque totalité de la cavité buccale, jouant un rôle de barrière primaire à la perméation des molécules [35]. Elle est principalement alimentée par l'artère carotide externe, alors que son drainage vasculaire se fait principalement par les veines linguales, faciales et rétromandibulaires, qui se rejoignent dans la veine jugulaire interne [36].

La muqueuse orale est constituée d'un tissu épithélial soutenu par un tissu conjonctif (appelé lamina propria ou chorion) et d'une membrane basale qui sépare ces deux tissus. Ainsi illustré dans la figure II.2.

➤ **Tissu épithélial** : appelé épithélium malpighien spécialisé kératinisé ou non [37], il est constitué d'environ 40 à 50 couches de cellules épithéliales squameuses et stratifiées [38].

L'épithélium est en constante régénération (avec un *turn-over* rapide de 5-6 jours) et c'est la couche basale qui est mitotiquement active et produit des cellules qui migrent ensuite à la surface du tissu [38]. Il est totalement dépourvu de vaisseaux sanguins ou lymphatiques, par contre les nerfs sensitifs y pénètrent par leurs terminaisons et qui sont sensibles à la température [37], au toucher, à la douleur et au goût [32].

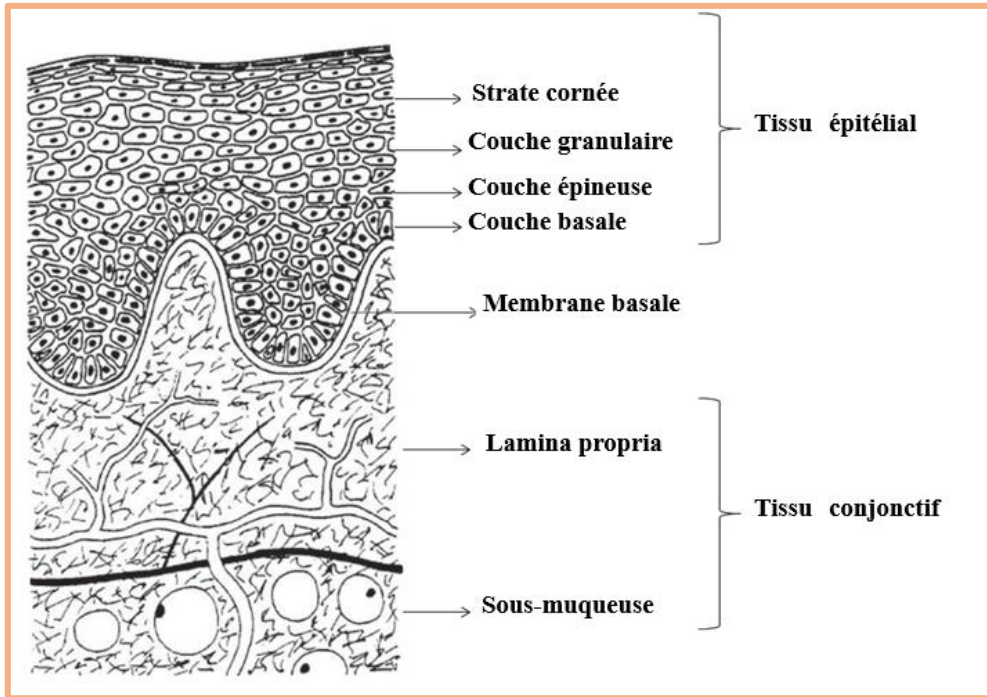


Figure II.2 : Coupe transversale montrant les principales composantes de la muqueuse buccale. [38]

La kératinisation de l'épithélium varie en fonction de sa localisation, la gencive et le palais dur (zones soumises à des contraintes mécaniques) sont kératinisés, tandis que le palais mou et les régions sublinguales sont non kératinisés [38].

➤ **Membrane basale** : en microscopie électronique, la membrane basale apparaît comme une structure trilamellaire (lamina lucide, lamina densa et lamina fibroréticularis) avec des hémidesmosomes qui permettent l'encrage des kératinocytes. Elle contribue à la protection contre le passage des substances macromoléculaires entre le tissu épithélial et le conjonctif [35,37].

➤ **Tissu conjonctif** : est constitué de la lamina propria et de la sous-muqueuse, si elle est présente. La lamina propria est composée de collagène, de fibres élastiques et de composants cellulaires, de nerfs et de glandes salivaires. La lamina propria est richement vascularisée (mais qui présente une différence de flux sanguin d'une région à l'autre comme le montre le tableau II.1), ces vaisseaux sanguins s'ouvrent dans la veine jugulaire interne [37,38].

Tableau II.1 : Le flux sanguin vers/dans les différentes régions de la muqueuse buccale et la peau. [39,40]

Régions	Moyenne de flux sanguins en ml/min/100 cm ²
Face dorsale de la langue	09
Sublingual	03,14
Face ventrale de la langue	01,17
Bord du vermillon	03,06
Gencive	01,30
Palais mou	01,53
Palais dur	01
Plancher de la bouche	0,97
La peau	01,96

II.2.2.2. Types des muqueuses dans la cavité buccale

La muqueuse buccale a une organisation structurale assez particulière et qui varie d'une région à l'autre afin de s'adapter aux différents degrés de stress fonctionnels qu'elle subit.

- **La muqueuse bordante de recouvrement** : est la muqueuse la plus étendue, souple, flexible et ayant une surface lisse, qui représente environ 60% de la surface totale de la cavité buccale. Capable de s'étirer lors des mouvements ordinaires de la bouche.

Son épithélium est non kératinisé et faiblement attaché aux structures sous-jacentes. Généralement, c'est la région la plus perméable en raison de la grande vascularisation de son chorion [37,38] .

- **La muqueuse masticatoire** : recouvre la région gingivale et le palais dur. En effet il s'agit d'une muqueuse à épithélium kératinisé bien adaptée pour endurer les charges mécaniques lors de la mastication et la formation du bol alimentaire[37,38].

- **La muqueuse spécialisée** : localisée sur le dos de la langue. La muqueuse spécialisée a la particularité de présenter à sa surface la majorité des papilles gustatives « filiformes, fongiformes, caliciformes, foliées et les bourgeons de goût » [37,38].

II.2.3. Sécrétion et compositions salivaire

II.2.3.1. La salive et les glandes salivaires

Les glandes salivaires sont des glandes acineuses (par opposition à tubulaires) [37] qui permettent la sécrétion d'un liquide biologique filant, insipide, d'odeur fade, incolore, plus ou moins visqueux qui humidifie constamment la cavité buccale appelé « La salive » [41].

Cette sécrétion résulte de processus complexes régulés par de nombreux signaux nerveux et hormonaux, provenant des noyaux salivaires qui sont excités par des stimulations gustatives, chimiques et tactiles [32,37].

Les glandes salivaires peuvent être classées selon :

- Leur taille en **glandes principales** et **glandes accessoires**, qui diffèrent dans leur taille, quantité et composition de la salive qu'elles produisent,
- La nature histochimique de la salive sécrétée en **glandes à sécrétions séreuses**, **glandes à sécrétions muqueuses** et **glandes à sécrétions mixtes**. Où les sécrétions séreuses sont fines et aqueuses, et celles les muqueuses sont plutôt visqueuses à cause de la présence des mucines [42].

Le tableau II.2 présente une description de chacune des glandes salivaires, alors que la figure II.3 illustre leur positionnement dans la cavité buccale.

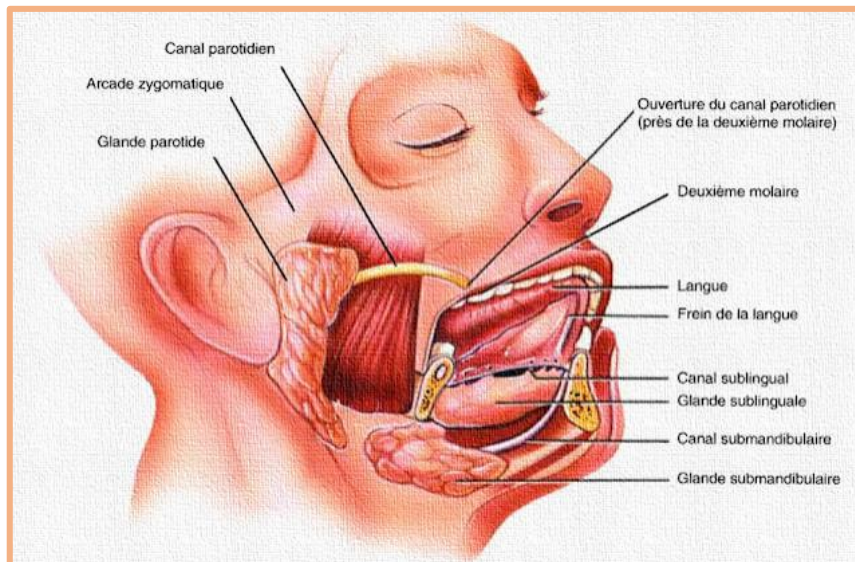


Figure II.3 : Localisation des glandes salivaires. [43]

Tableau II.2 : Tableau descriptif des différentes glandes salivaires. [32,38,42,44]

Glandes	Histo-chimie de la salive	Localisation
Principales		
Parotide	Séreuse	Derrière la branche de la mandibule, en avant de l'oreille
Submandibulaire	Mixte à prédominance séreuse	Sous le corps de la mandibule
Sublinguale	Mixte à prédominance muqueuse	Sous la partie antérieure de la langue
Accessoires (qu'on estime 600 à 1000)		
Glandes labiales, jugales, palatines, vélares, linguales, dorsales	Mixte avec des régions de prédominance : Muqueuse près des papilles Muqueuse dans le palais	Dans toute la muqueuse buccale et labiale, hormis au niveau de la gencive et le vermillon

II.2.3.2. La composition et la production salivaire

La salive est à 99% de composition hydrique, le 1% qui subsiste est représenté par des constituants organiques (tels que les protéines : Immunoglobulines, albumine, enzymes salivaire, mucines ; glucides ; lipides) et inorganiques (ions sodium, calcium, potassium, chlorure, bicarbonates...) [42,45] .

Le débit normal de la salive au repos (glandes non stimulées) est d'environ 100-500 µl/min. Alors que le taux de production quotidienne de la salive est de 1-1,5 l, ce qui correspond à un débit de 700-1000 µl/min (ce débit prend en compte les périodes de stimulation des glandes salivaires). Alors qu'une augmentation dans la production de la salive rend difficile à un système d'être retenu pendant une période significative au site d'absorption dans la cavité buccale. De même tout système placé à proximité d'une glande salivaire à haut débit de sécrétion peut entraîner sa dissolution ou son érosion [38] .

II.2.3.3. Le pH salivaire

Le pH normal de la salive est de 6 à 7 ce qui signifie qu'elle est légèrement acide. Le pH salivaire peut varier de 5,3 (débit faible) à 7,8 (débit maximal). Les glandes salivaires

principales contribuent à la majeure partie du volume de sécrétion et du contenu en électrolytes de la salive [46]. Le pH augmente pendant les cinq premières minutes qui suivent l'ingestion de la plupart des aliments. Le pH diminue ensuite à son niveau le plus bas, à 6,1 ou moins, environ 15 minutes après la consommation d'aliments [46].

En raison de cette variabilité il est difficile de déterminer un pH (d'aliments, de boissons ou de médicaments administrés dans la cavité buccale) qui soit non irritant à la muqueuse orale [47].

II.2.3.4. Les fonctions de la salive

La salive assure un grand nombre de fonctions à savoir fonction mécanique (lubrification des muqueuses), physico-chimique (pouvoir tampon), digestive (assurée par les mucines et les enzymes : amylase), antiseptique (les histatines sont anticandidosiques), gustative et de nettoyage... [32].

En termes généraux les sécrétions séreuses contribuent à éliminer les débris épithéliaux et les particules de nourriture de la surface gingivale, de la muqueuse buccale et du dos de la langue, tandis que les sécrétions muqueuses permettent de lier les aliments mastiqués en un bolus et protègent l'épithélium buccal de l'action abrasive des particules alimentaires [42].

II.3. Voie buccale

II.3.1. Définition

La voie buccale est une voie d'administration entérale des médicaments [25], permettant une action aussi bien systémique que locale [30]. L'administration par cette voie est faite par le biais de la muqueuse bordante et la muqueuse masticatoire [31], tandis que la muqueuse sublinguale (faisant partie de la muqueuse bordante) représente le site d'administration de la voie sublinguale [48].

La voie buccale possède des caractéristiques faisant d'elle une voie d'administration intéressante. Permettant la délivrance des médicaments d'une manière plus effective tout en améliorant leurs effets thérapeutiques et leur acceptabilité par les patients et la réalisation de formulations pour des produits innovants issues de la biologie moléculaire [31]. Cependant, l'administration par cette voie présente des limites. Le tableau II.3 résume les points forts et les points faibles de la voie buccale [24].

Tableau.II.3 : Avantages et inconvénients liés à la voie buccale [24,38,49,50]

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Accessibilité du site d'administration. ➤ Permet un retrait facile du médicament du site d'application si des signes d'effets indésirables apparaissent. ➤ Possibilité de l'auto administration. ➤ Une amélioration de la compliance du patient par rapport à la voie injectable, pulmonaire, et orale. ➤ Une action relativement rapide (utile en cas d'urgence). ➤ Utilisation de formes galéniques à libération contrôlées. ➤ Contournement du PPH et la dégradation du PA dans le tractus gastro-intestinal. ➤ Une réduction des effets indésirables dose-dépendants (l'échappement à l'effet du PPH permet la réduction des doses à administrer.). ➤ Vascularisation importante. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Faible temps de résidence de la forme à cause de la vidange salivaire et du nettoyage par la langue. ➤ Faible surface d'absorption. ➤ Absorption diminuée en cas de tabagisme. ➤ Le fait de parler ou de mastiquer peut déplacer le médicament de son site d'application. ➤ Un masquage du goût est nécessaire. ➤ Le patient risque d'avaler et de s'étouffer avec le médicament.

II.3.2. Absorption des PA dans la cavité buccale

La nature de la couche épithéliale composant la muqueuse orale dépend de la fonction que le tissu entretient [31] . Néanmoins, la totalité de la muqueuse orale a pour rôle la protection des tissus sous-jacents des endommagements mécaniques ou chimiques, de l'entrée de substances exogènes , et la perte de fluide corporel [29,49].

La perméabilité de l'épithélium de la muqueuse orale se situe entre celle de la peau et de l'intestin [29]. Cet épithélium, plus précisément ses couches superficielles (le quart le plus extérieur du tissu[31]) , représente la barrière principale à la diffusion des médicaments. Des organites cellulaires, les kératinsomes (MCGs), sont responsables de la présence de cette barrière de perméabilité [28]. Les MCGs fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent

leurs contenues lipidiques dans les espaces intercellulaires (dans le tiers le plus externe) [29]. La différence de perméabilité entre les différentes régions de la muqueuse orale dépend de l'épaisseur de l'épithélium et de la nature de la composition des MCGs, qui diffèrent entre les tissus kératinisés (acylcéramides et céramides[29]) et non kératinisés (principalement des phospholipides, les céramides sont minoritaires [29]) [49]. Il est à mentionner que cette barrière de perméabilité soit l'un des obstacles majeurs à l'absorption des PA lorsqu'un effet systémique est désiré, cependant elle est d'une grande utilité pour l'obtention d'une action locale puisque elle permet la rétention du PA dans le site d'action [31].

Due à la surface importante de la membrane basale (comparé à celle de l'épithélium) elle peut présenter à un degré modéré une résistance au transport des médicaments [28]. Le tissu conjonctif ayant une matrice fortement hydratée favorise le passage des substances hydrophiles, et résiste à celui des substances lipophiles [28,49]. Une couche de mucus de 53 µm formée principalement de mucine tapissant la muqueuse orale, limite la diffusion de diverses substances [31].

L'absorption à travers la muqueuse orale se fait par trois mécanismes [49]:

- La diffusion passive (par la voie transcellulaire ou paracellulaire), représente le mécanisme dominant.
- L'utilisation de transporteurs membranaire.
- L'endocytose/exocytose de la substance.

La présence des deux voies de transport transcellulaire et paracellulaire est liée à l'existence de deux zones de natures différentes au sein de l'épithélium. L'une étant lipophile définie par les membranes cellulaires de l'épithélium, et l'autre hydrophile représentée par les espaces intercellulaires. Bien qu'un médicament puisse utiliser les deux voies simultanément, l'une d'elle sera préférée à l'autre selon les propriétés de la molécule [28].

La voie paracellulaire correspond au passage des molécules entre les espaces intercellulaires, dont la nature est hydrophile comme déjà mentionné mais qui contient cependant des composants de nature lipophiles. De ce fait cette voie permet principalement le passage des substances hydrophiles dont le poids moléculaire (PM) est approximativement inférieur à 500 Da [28], cependant la présence de lipide amphiphile dans cette zone laisse penser à la possibilité du passage de molécules lipophiles [31]. Pour la voie transcellulaire les substances passent au travers des cellules épithéliales. Le transport des molécules hydrophiles assuré par

cette voie ne se fait pas freiner par le cytoplasme, bien que ce dernier soit un milieu hydrophile les molécules le traversent avec une vitesse relativement importante, la membrane cellulaire étant alors la seule barrière au passage des molécules [28].

La voie paracellulaire est le moyen principal de l'absorption au niveau de la muqueuse buccale [31]. Pourtant, la voie transcellulaire permet un transport plus rapide des molécules lipophiles, en raison de la surface d'absorption plus importante et d'un trajet réduit comparé à la voie paracellulaire [28]. La figure II.4 illustre les mécanismes principaux de l'absorption au travers de la muqueuse orale.

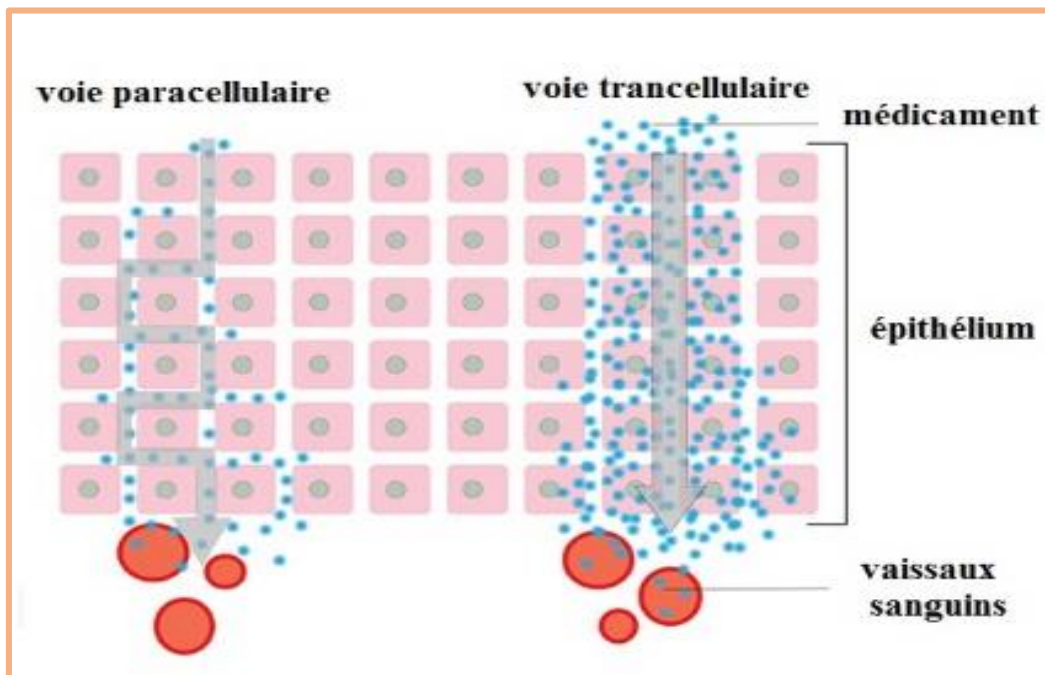


Figure II.4 : Mécanismes d'absorption à travers la muqueuse buccale.[51]

La diffusion passive suit la *loi de Fick*, qui dit que l'absorption est proportionnelle à la concentration de la substance et la surface disponible pour l'absorption. D'autres paramètres influencent le taux de diffusion, comme l'état d'ionisation qui est particulièrement important pour la voie transcellulaire, puisque l'état non ionisé permet une meilleure solubilité en milieu lipidique [28]. Tout paramètre influençant la solubilité du médicament qu'il soit associées à ces propres propriétés intrinsèques ou à l'environnement de l'administration doit être pris en considération, dans le but d'obtenir une formulation optimisée.

II.4. Les systèmes d'administration buccaux

Dans ces systèmes, le PA est libéré d'une forme pharmaceutique placée dans la cavité buccale et la majeure partie du médicament est ensuite absorbée par la muqueuse buccale ou sublinguale [52].

Parmi ces systèmes on distingue :

Les gommes à mâcher médicamenteuses, les pastilles, les films à dissolution rapide, les patches mucoadhésifs, les comprimés (à dissolution rapide/mucoadhésifs), les hydrogels, les microsphères ainsi que les sprays [48,53].

II.4.1. Les formes orodispersibles

Les systèmes d'administration orodispersibles ont la particularité de se désintégrer rapidement dans la cavité buccale en formant une solution ou une suspension de médicament sous l'action de la salive. Le PA libéré dans la cavité buccale pourra avoir une action locale ou systémique en étant absorbé à travers la muqueuse buccale ou la paroi intestinale [54]. On peut rencontrer ces systèmes sous plusieurs formes telles que citer dans le tableau II.4.

Tableau II.4 : Les différentes formes orodispersibles. [55–59]

Formes	Définition	Mode d'administration et de libération du PA	Exemples de produits commercialisés
Lyophilisats oraux	Selon la Ph.Eur 10.0 : sont des préparations solides à dose unique obtenue par lyophilisation, ce qui implique la division en doses uniques, la congélation, la sublimation de l'eau et la dessiccation des préparations aqueuses, liquides ou semi solides qui contiennent un ou plusieurs principes actifs. C'est un procédé français des années 80 ; on les nomme « lyocs »	Destinés à être : - placées dans la bouche, où leur contenu est libéré par action de la salive et avalées Ou bien -dissoutes dans l'eau avant leur administration.	Spasfon Lyoc® Vogalène Lyoc®
Granulés orodispersibles	Ont une forme multiparticulaire dans laquelle une dose unique de PA est composée de plusieurs supports de dose de petite taille. Les supports sont fabriqués par des techniques de granulation	Sont directement administrés dans la bouche du patient ou saupoudrés sur des aliments mous avant l'administration orale.	
Comprimés orodispersibles	Ce sont des formes posologiques unitaires solides comme les comprimés conventionnels, mais ils sont composés de super-désintégrant, qui les aident à se dissoudre en une minute dans la bouche en présence de salive sans aucune difficulté d'ingestion.	Ils sont placés dans la bouche où ils se dispersent facilement en 3 minutes avant d'être avalés.	Imodium instant® Doliprane Orodoz®
Mini-comprimés orodispersibles	Sont obtenus en ajoutant des propriétés orodispersibles aux mini-comprimés conventionnels, qui sont définis comme des comprimés dont le diamètre est inférieur ou égal à 3mm. Leur applicabilité a été récemment proposée, en particulier pour les jeunes enfants (2-5ans).		
Films orodispersibles	Se référer au titre III.2.1		

II.5. Les facteurs influencent l'administration buccale des médicaments

Pour une administration efficace des médicaments par voie buccale ou sublinguale, plusieurs facteurs doivent être pris en compte dans la conception et le développement des formulations de systèmes buccaux. Ces facteurs peuvent influencer la biodisponibilité, la stabilité, l'efficacité et la sécurité des médicaments [60].

II.5.1. pH salivaire :

Le pH de la salive peut affecter l'absorption des médicaments en affectant l'ionisation des molécules.

Pour une administration sublinguale et buccale, l'absorption du PA est favorisée lorsqu'il est sous la forme non ionisée, qui est beaucoup plus lipophile que la forme ionisée., cela signifie que les médicaments ayant un pKa élevé diffusent plus efficacement à travers la muqueuse [61] En raison du pH relativement neutre de la salive. Il convient de noter que le pH de la salive peut être temporairement modifié par des facteurs environnementaux (par exemple, aliments et boissons) ou personnels (par exemple, maladie buccale), ce qui peut affecter l'absorption sublinguale et buccale des médicaments [60].

II.5.2. Flux de la salive

Le flux salivaire peut influencer l'administration buccale des médicaments en modifiant la vitesse de désintégration et la dissolution du médicament. Par exemple, si la bouche est sèche, cela peut affecter négativement l'absorption du médicament. A l'inverse, si le flux de salive est considérable, cela peut conduire à la déglutition prématurée du médicament avant que l'absorption buccale n'ait eu lieu. Ce phénomène est bien connu sous le concept de « *saliva wash out* ».

La salive est un problème particulier lorsque les médicaments sont administrés par voie sublinguale car cette zone de la cavité buccale est constamment inondée de salive [61].

II.5.3. Activité enzymatique

La salive contient des niveaux modérés d'estérases, de carbohydrases et de phosphatases qui peuvent dégrader certains médicaments [62]. Aussi plusieurs enzymes protéolytiques sont présentes. Les aminopeptidases sont considérées comme la principale barrière enzymatique limitant l'absorption des peptides [24,60].

II.5.4. Temps de séjour de la formulation

L'absorption est fortement dépendante du temps de séjour du médicament dans la zone sublinguale et buccale. Ce temps peut varier considérablement en fonction de la formulation et du patient.

Les formulations diffèrent en termes de nécessité de désintégration et de dissolution avant l'absorption du médicament. En outre, les patients doivent éviter de manger, d'avaler jusqu'à ce que le médicament soit absorbé. Le fait d'avaler le médicament diminue son efficacité. Cela peut être particulièrement difficile pour certains patients, comme les jeunes enfants [60].

Le temps de séjour est également impacté par la salive, la mastication et la parole, le lavage constant de la cavité buccale par la salive peut limiter la durée d'exposition des muqueuses à un médicament, à la fois en diluant le médicament dans la cavité buccale et en l'éliminant dans le tractus gastro-intestinal par la déglutition. La mastication, peut à la fois entraver ou améliorer l'administration de médicaments dans la cavité buccale. Elle peut entraîner la détérioration ou la perte du système mucoadhésif d'administration des médicaments, mais elle peut aussi conditionner la libération du PA comme dans le cas des gommes à mâcher [61].

CHAPITRE III :

FILMS

ORODISPERSIBLES

III.1. Généralités

Les systèmes d'administration de médicaments à dissolution rapide sont apparus comme alternative aux comprimés, gélules et sirops pour les patients pédiatriques et gériatriques qui ont des difficultés à avaler les formes orales traditionnelles [63]. Ces systèmes d'administration ont commencés à gagner en popularité et à être acceptés par les consommateurs grâce à leur désintégration, dissolution rapide et leur administration facile [64]. En fait, huit patients sur dix préfèrent les formes orodispersibles aux formes orales solides traditionnelles [1]. Les films orodispersibles sont l'un des nouveaux systèmes d'administration les plus développés en raison de leur confort et leur flexibilité [65].

Un film consiste en une bandelette buccale très fine, il est similaire à des timbres-postaux par sa forme, sa taille et son épaisseur [66], il combine des avantages d'une forme solide orale (dosage précis, stabilité et auto-administration) avec ceux des formes liquides (déglutition facile, biodisponibilité améliorée)[63].

Les films orodispersibles (ODFs) ont été développés sur la base de la technologie du patch transdermique [67]. Ils sont constitués d'un polymère filmogène qui sert de matrice porteuse pour le PA, une fois le film déposé dans la cavité buccale, la matrice va se désagréger en libérant ainsi le PA pour une action locale ou systémique [47,54].

Il existe plusieurs méthodes pour leur fabrication, la méthode de choix est la coulée de solvant en raison de sa simplicité et son faible coût [47].

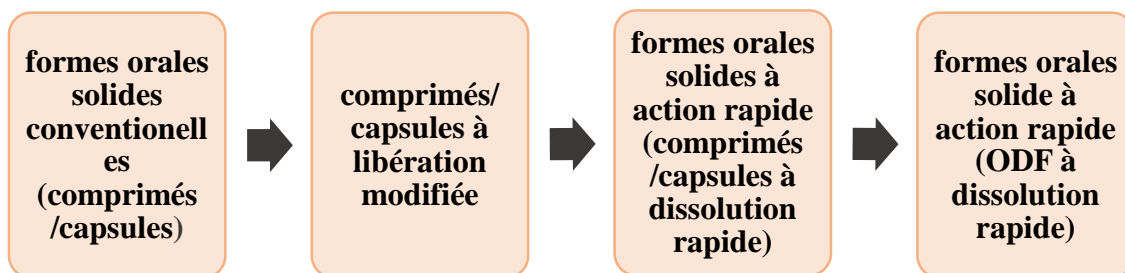


Figure III.1: Organigramme de l'évolution des formes orales solides [64].

III.2. Films orodispersibles

III.2.1. Définitions

La FDA introduit les films oraux dans la catégorie « film soluble » défini comme « une mince couche ou revêtement susceptible d'être dissous lorsqu'il est en contact avec un liquide » [54]. Tandis que l'Agence européenne des médicaments (EMA) utilise le terme "film orodispersible" [68].

Ces films sont également mentionnés dans la Pharmacopée Européenne 7.4. dans la monographie « préparation oromucosale » ils sont définis comme « des feuilles mono- ou multicouches de matériaux appropriés destinés à être déposées dans la bouche où ils se dispersent rapidement » [54]. Alors que, la Pharmacopée américaine (USP) utilise une terminologie différente et les appelle « films oraux » et les définit comme « des feuilles minces qui sont placées dans la cavité buccale. Elles contiennent une ou plusieurs couches, une couche peut contenir ou non un principe actif » [69].

III.2.2. Historique des ODFs

Les films oraux sont une forme pharmaceutique innovante dont la première apparition était en 1970 en Amérique du nord sous forme de produit d'hygiène buccal, mais qui a vite évolué en une forme galénique permettant la délivrance de principes actifs offrant plusieurs avantages [70,71].

Le premier film oral a été développé par Pfizer en 2001, sous le nom de Listerine® *Pocket Packs*, qui était utilisé comme un rafraîchisseur d'haleine. Ensuite en 2003 InnoZen a lancé le premier ODF thérapeutique en vente libre contenant de la benzocaïne comme PA (Chloraseptic® *Relief Strips*), servant à traiter les maux de gorge [68]. En 2010, la FDA délivre les premières autorisations pour des médicaments sous forme d'ODF (Tableau III.1).

Tableau III.1 : Exemples de films oraux commercialisés sur le marché [54,72].

Produit	PA	Indication	Fabricant	Type de formulation	Année de sortie/ autorisation
Sudafed PE quick dissolve strips®	Phényléphrine	Décongestionnant	Pfizer	ODF	2005
Gas-X® Thin Strips	Siméthicone	Flatulences	Novartis	Film sublingual	
Suboxone®	Buprénorphine –naxolone	Substitution aux opioïdes	Reckitt Benckiser	Film sublingual	FDA 2010
Setofilm®	Ondansétron	Nausées/ vomissements (chimiothérapie et radiothérapie)	BioAlliance pharma	ODF	AMM 2010

III.2.3. Mécanisme d'action et profil de libération du principe actif

Le film orodispersible est simplement placé sur la langue du patient ou sur tout autre tissu muqueux buccal comme illustré sur la figure III.1. Mouillé par la salive, le film s'hydrate rapidement et adhère sur le site d'application. Ensuite il se désintègre, se dissout[66], libérant ainsi le PA pour une action locale ou systémique[54].

Pour que le PA parvienne à pénétrer dans la membrane biologique, il doit être libéré à partir des systèmes à une vitesse optimale, la cinétique de libération du PA à partir de la matrice polymérique dépend essentiellement des propriétés physico-chimiques des matériaux utilisés ainsi que de la morphologie du système.

Lorsqu'il est en contact avec des fluides biologiques, le film commence à gonfler suite à la relaxation des chaînes polymériques, ce qui entraîne la diffusion du PA. La libération du PA est directement liée à la structure du polymère. La variation du pH ou de la température peut entraîner une augmentation ou une diminution des taux d'érosion ou de dissolution des polymères.

III.2.4. Types de films oraux

En fonction du temps de désintégration et de la conception on distingue trois types de films :

- Les films à dissolution rapide
- Les films à libération prolongée
- Les films mucoadhésifs ou les patches oraux.

Cependant, il n'existe pas de ligne de délimitation claire. Les films mucoadhésifs et les patches oraux sont couramment présents sur le marché en tant que formes pharmaceutiques buccales à libération prolongée. Tous les types permettent d'obtenir une thérapie locale ou systémique par l'absorption du PA à travers la muqueuse buccale.

Différents domaines d'application sont possibles, les ODFs sont généralement placés sur la langue tandis que les films mucoadhésifs sont placés sur les joues, l'application sur le palais ou en sublingual sont aussi envisageables [68]. Comme l'illustre la figure III.2.

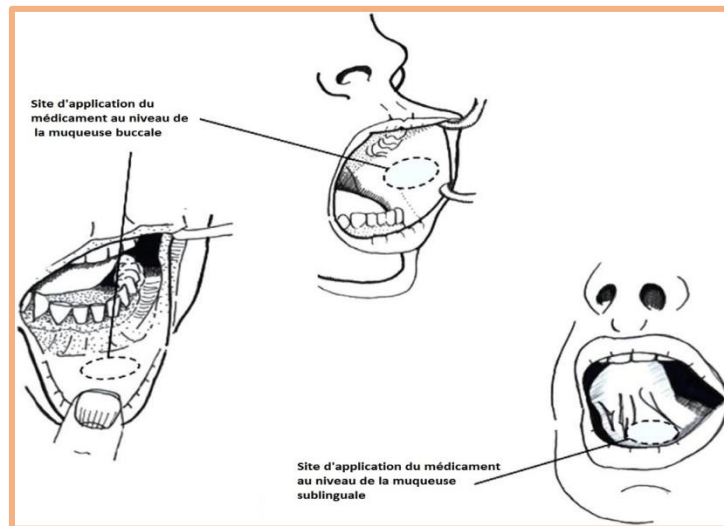


Figure III.2 : Illustration des sites d'application du film sur la muqueuse buccale et sublinguale [72].

III.2.5. Caractéristiques des ODFs idéales

Un film orodispersible doit être/avoir : [67]

- Mince et souple, mais stable pour assurer un bon déroulement du processus de fabrication et de conditionnement ainsi qu'une manipulation et administration facile.
- Un profil de libération rapide du PA.
- Désintégration rapide.
- Doit laisser un peu ou aucun résidu dans la bouche.

- Une sensation agréable en bouche.
- Transportable, non collant et préservant une forme plane sans s'enrouler.
- Disponibles en différentes tailles et formes sans être trop grande au point d'affecter l'observance du patient.
- Il doit adhérer facilement à la cavité buccale [64].
- Dosage pratique [64].

Pour autant il reste difficile de rassembler toutes ces caractéristiques dans une seule formulation.

III.2.6. Avantages des ODFs

Le film à dissolution rapide s'avère avantageux pour les raisons suivantes :

- Son caractère de stabilité améliorée, de sa durabilité et de son profil de dissolution amélioré par rapport aux autres formes de dosage conventionnelles [73].
- La non nécessité de mâcher et d'avalier [73].
- La possibilité d'auto-administration [73].
- L'environnement acide de l'estomac peut être évité [67].
- Aucun risque d'étouffement et d'obstruction [67].
- L'absence de besoin d'eau a conduit à une meilleure acceptation parmi les patients dysphagiques [67].
- Il réduit l'apparition d'effets indésirables doses dépendant des PA [38,73].
- Amélioration de la biodisponibilité en échappent à l'effet du PPH [67].
- Dissolution et libération rapide du PA dans la cavité buccale en raison de la grande surface, ce qui réduit l'intervalle entre les doses, améliore l'efficacité et le profil de sécurité du traitement [67].
- Facile à manipuler, à stocker et à transporter [74].
- Il est facile à administrer et permet une meilleure observance chez les personnes âgées, les enfants, les attardés mentaux et les patients non coopératifs [75].
- Il est utile dans les cas où un début d'action rapide est nécessaire, comme dans le cas du mal de transport, d'épisodes soudains d'attaque allergique ou de toux [72].
- Une bonne précision de la dose [65].

III.2.7. Inconvénients

- Il est impossible d'incorporer des doses élevées [67].
- L'uniformité des doses est un défi technique [67].
- Les médicaments qui irritent la muqueuse buccale et ceux qui ne sont pas stables au pH buccale ne peuvent pas être administrés par cette voie [70].
 - La plupart des médicaments ont un goût amer et nécessitent un masquage du goût, ce masquage peut affecter les propriétés des films [70].
 - Ils nécessitent un conditionnement spécial et cher pour assurer la stabilité et la sécurité des produits [67].
 - La nécessité d'un temps de séchage excessif pour la préparation des films. Il faut environ une journée pour le séchage complet à température ambiante (médicaments thermolabiles) [72].
 - Les médicaments de nature protéique doivent être évités en raison de la présence d'enzymes protéolytiques [65].
 - En ce qui concerne les films mucoadhesifs, ils ne peuvent pas être recrachés facilement [68].

III.3. Composition des films

Un film se présente sous forme d'une matrice de base portant divers autres constituants [76], tous les excipients servant à son élaboration doivent être tolérables et approuvés pour la fabrication des formes pharmaceutiques orales [77]. Ce choix d'excipients doit être encore plus prudent lorsque le médicament est dédié à des populations spécifiques, comme celles : pédiatrique ou gériatrique [68]. Le produit fini doit répondre à plusieurs exigences que ce soit vis-à-vis de ces performances (temps de désintégration, taux de dissolution ...etc.) ou de son aspect [77], pour cela sa formulation doit être étudiée et déterminée avec précision de manière à aboutir à un produit avec les propriétés voulues.

Dans ce qui suit nous aborderont les constituants d'un film oral ainsi que les paramètres influençant sa formulation.

III.3.1. Principe actif

Les films peuvent comportés des vitamines, sels minéraux, et tout autres compléments alimentaires pour des produits en vente libre , mais aussi plusieurs molécules à effet thérapeutiques utilisées sous prescription [78,79]. Le tableau III.2 montre quelques exemples de PA convenant à la fabrication des films oraux.

Tableau III.2 : Exemples de PA et leurs dosages convenant à la fabrication des films oraux. [80]

Nom de marque	Classe thérapeutique /indication	Dosage (mg)
Nicotine	Sevrage tabagique	1–15
Nitroglycérine	Vasodilatateur	0.3-0.6
Maléate d'azatadine	Antihistaminique	1
Dextrométhorphane	Toux	10 – 20
Loratadine	Antihistaminique	5 – 10
Zolmitriptan	Antimigraineux	2.5
Cétrizine	Antihistaminique	5 – 10
Diphénhydramine	Antihistaminique	25
Kétoprophène	Anti inflammatoire	12.5 – 25
Famotidine	Anti acide	10
Acrivastine	Antihistaminique	8
Flurazépam	Anxiolytique, anticonvulsivant	15 – 30

Les dimensions d'un film oral étant limitées ne permettent pas une charge importante en principe actif [79] ,on préconise alors les molécules efficaces à faibles doses [68]. La charge maximale en PA dépend de sa solubilité ainsi que sa compatibilité avec les autres excipients, 1% à 30% (poids/poids) de PA par poids totale sec sont recommandés dans la littérature [68]. La concentration peut être étendue jusqu'à 50% selon une recherche où le film Gas-X® (*Novartis Consumer Health, Basel*) contient 62.5mg(50%) de siméthicone [81] . Selon la solubilité du PA il peut être dissout en solution ou dispersé [77]. Idéalement un PA choisi pour être incorporer dans un film doit avoir les caractéristiques suivantes [82]:

- Un goût acceptable.
- Une dose thérapeutique jusqu'à 40mg.

- Un faible poids moléculaire est préférable.
- Stabilité au contact du fluide de la cavité buccale.
- Ne pas causer des érosions dentaires ni la coloration des dents [83].
- Modérément ionisé en contact du fluide de la cavité buccale.
- Perméable à travers la muqueuse orale.

III.3.2. Polymères

Dans un ODF le PA est porté par une matrice polymérique qui représente son squelette , formé le plus souvent par des polymères hydrophiles et filmogènes qui permettent d’avoir un film soluble [54,66,71]. Bien qu’un large choix de polymères soit disponible la sélection reste critique et dépend des propriétés voulues dans le produit fini, à savoir le film doit posséder des propriétés mécaniques acceptables pour pouvoir le manier et doit se dissoudre le plus rapidement possible [68,71]. Un mélange de plusieurs polymères ou l’emploi du même polymère avec des poids moléculaires différents est souvent réalisé pour aboutir aux propriétés désirées (9).

Les polymères composent la plateforme du film et sont présent à au moins 45% du poids totale sec, néanmoins des quantités de 60% à 65% sont préférables pour aboutir aux résultats voulus [84]. Idéalement le polymère utilisé doit avoir les propriétés suivantes [79,85]:

- Inerte, non toxique et ne doit pas contenir des impuretés (*leachable impurities*).
- Non irritant pour la muqueuse orale.
- De bonnes propriétés mécaniques.
- Doit être convenable au temps de désintégration voulu.
- Une bonne mouillabilité et un bon étalement.
- Procurer une sensation agréable en bouche.
- Doit avoir une bonne durée de conservation.
- Disponible et de prix convenable.

Nous citerons quelques exemples de polymères utilisés dans la fabrication de films dans le tableau III.3 :

Tableau III.3 : Exemples de polymères utilisés pour la fabrication des films oraux et leurs propriétés. [71,72]

Polymère	Propriétés intrinsèques	Caractéristiques
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre inodore, insipide, blanche ou blanc crème. • Polymère non ionique. • PM 10,000–1,500,000 • Soluble dans l'eau froide, insoluble dans le chloroforme et l'éthanol. • solutions stables à des pH de 3 à 11. 	<ul style="list-style-type: none"> • capacité filmogène à des concentrations de 2 à 20 %. • L'HPMC possède plusieurs degrés, L'HPMC K et E sont les plus utilisés. • l'HPMC K convient à des formulations à libération contrôlée et/ou prolongée.
Pullulane	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre blanche, insipide, et inodore. • PM 8000–2,000,000. • Soluble dans l'eau chaude et froide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Forme des films flexibles avec des solutions de 5–25% (P/P). • Donne des films stables avec une faible perméabilité à l'oxygène. • les films du mélange d'HPMC-pullulane ont des propriétés thermiques et mécaniques améliorés. • Son mélange avec 50 à 80% d'autres polymères est possible tout en gardant ses bonnes propriétés.
Alcool polyvinylique (PVA)	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre granuleuse blanche à crème. • PM 20,000–200,000 • Soluble dans l'eau. • polymère non ionique • Mucoadhésion modérée 	<ul style="list-style-type: none"> • Films très flexible. • Un allongement à la rupture élevé.
Chitosane	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre ou flocons, inodore, blanc ou crème. • Obtenue par désacétylation partielle de la chitine. • Biocompatible et biodégradable. • Faiblement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%), insoluble dans les solvants organiques et les solutions neutres ou alcalines à pH supérieur à 6,5. • Forte mucoadhésion. 	<ul style="list-style-type: none"> • Excellente capacité filmogène. • Il améliore le transport des médicaments polaire à travers les surfaces épithéliales. • Peut se lier aux cellules grâce à sa structure de polyélectrolyte cationique qui se lie aux charges négatives des surfaces cellulaires. • possède une activité antimicrobienne [86].
Alginate de Sodium	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre inodore, insipide, blanche ou chamois. • carbohydate purifié, extrait par un agent alcalin dilué à partir d'algues brunes. • Insoluble dans les acides dont le pH est inférieur à 3 et d'autres solvants organiques. • Nature anionique avec des propriétés mucoadhésives élevées. • Sans danger, biodégradable et non allergénique. • Gonflement et dissolution rapide dans l'eau. 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisé comme matrice d'immobilisation pour les cellules et les enzymes, et la libération contrôlée des substances bioactives. • D'excellentes propriétés de formation de gel et de film. • Compatible avec la plupart des épaississants et résines hydrosolubles.

Gélatine	<ul style="list-style-type: none"> • Une poudre légèrement ambrée à jaune pâle. • PM 15,000–250,000. • Soluble dans la glycérine, dans de l'eau acidifiée, alcaline et chaude. 	<ul style="list-style-type: none"> • De très bonnes propriétés filmogènes. • Utilisé pour la préparation de films stériles, films ophtalmiques, et les éponges stériles.
Polyéthylène glycol (PEG)	<ul style="list-style-type: none"> • Polymère non ionique. • PM élevé et une mucoadhésion importante. 	<ul style="list-style-type: none"> • Donne des films avec une bonne résistance au déchirement, s'enroulent peu ou pas du tout. • procure une sensation agréable en bouche, non collant et sans formation de gel épais. • Propriété d'auto plastification due à sa température de transition vitreuse (Tg) basse (-67°C).

III.3.3. Plastifiants

À fin d'obtenir un film flexible et non cassant il est souvent essentiel d'ajouter un plastifiant, qui interagit avec le polymère réduisant sa Tg ce qui améliore la plasticité et l'élasticité du film [68]. Cependant, il peut provoquer l'effet contraire engendrant des fissures, cassures rendant le film friable s'il n'est pas utilisé convenablement. Aussi, il a été reporté que certains plastifiants peuvent affecter le taux d'absorption du PA [77]. Parmi les plastifiants les plus utilisés: le glycérol, propylène glycol (PG), polyéthylène glycols de bas poids moléculaire, dérivés de citrate comme la triacétine, dérivés de phtalate et l'huile de ricin [77].

III.3.4. Stimulant salivaire

L'ajout de stimulant salivaire a pour but de favoriser la production de la salive, ce qui permet d'accélérer le temps de désintégration du film. Les acides utilisés dans les préparations alimentaires peuvent servir de stimulant salivaire. À titre d'exemple on cite l'acide citrique, l'acide malique, l'acide ascorbique, l'acide lactique et l'acide tartrique, l'acide citrique étant préférable aux autres. Des associations entre eux sont faisables [79].

III.3.5. Edulcorants et aromatisants

Le goût et la sensation en bouche sont des facteurs capitaux dans l'acceptation des films par les patients voir plus important que le temps de désintégration. Plusieurs PA possèdent des goûts désagréables, leur masquage devient alors indispensable. Des techniques de masquage sont utilisées selon l'état du PA dans le film (dissous ou dispersé) et suivant sa solubilité dans la salive, parmi ces techniques on a l'ajout seul ou l'association d'agent édulcorants et aromatisants. Ces agents doivent masquer le goût initial perçu en bouche et l'arrière-goût amer du PA [68].

Trois types d'édulcorants sont à distinguer : édulcorants naturels, édulcorants de charge, et les édulcorants de synthèse. Les édulcorants de charges ont l'avantage d'être non cariogènes,

et les édulcorants de synthèse eux sont dépourvus d'apport caloriques, deux avantages absents chez les édulcorants naturels [54]. Les polyalcools comme le xylitol et le sorbitol ont un effet rafraichissant améliorant d'avantages la sensation en bouche [68]. Dans le tableau III.4 des exemples de différents édulcorants ainsi que leurs caractéristiques sont illustrés.

L'usage d'arômes naturels ou synthétiques est possible, la quantité à utiliser dépendra du type d'arômes et de sa puissance. Il peut s'agir d'huiles aromatiques synthétiques, d'oléorésines, et d'extraits de différentes parties de plantes [79].le choix de l'arômes repose sur le goût à masquer et l'indication thérapeutique [54].

Tableau III.4 : Types d'édulcorants et leurs caractéristiques. [54]

Édulcorant	Pouvoir sucrant	Calorie (cal/g)	Modification de glycémie
Édulcorants Naturels			
Saccharose	1	4	Augmente
Glucose	0.7	4	Augmente
Fructose	1.5	4	Peu
Édulcorants de charge			
Mannitol	0.7	4	Peu
Xilytol	2	4	Peu
Édulcorants de synthèse			
Saccharine	300	0	Aucune
Aspartame	200	0	Aucune

III.3.6. Désintégrant

Les agents désintégrants améliorent l'efficacité des films. Ayant la capacité de provoquer la cassure en petits morceau du médicament en milieu aqueux cet excipient diminue ainsi le temps de dissolution. Leurs mécanismes d'actions sont liés à des phénomènes de gonflement et/ou de capillarité et/ou de déformation. Une forte interaction avec les molécules d'eau est essentielle pour leurs fonctionnements. La quantité à utiliser dans les formes pharmaceutiques solides est de 1% à 10% en pourcentage massique [87]. Idéalement le désintégrant doit avoir les propriétés suivantes [87,88] :

- Une bonne capacité d'absorption d'eau.
- Capacité de gonflement en milieu aqueux.
- Inertie.
- Stabilité.

- Compatibilité.
 - Faible solubilité dans l'eau.
 - Sans odeur et sans couleur.
 - Une bonne compressibilité et un bon écoulement [87].
 - Une faible capacité à former un gel [87].
 - Procurer une bonne sensation en bouche, pour cela il est préférable que la taille des particules soit petite [87].
- Le désintégrant doit être complètement sec.
 - D'usage facile et disponible.

Les désintégrant peuvent être classé selon leurs origines en : [88]

- Désintégrants naturels comme l'acide alginique et ses dérivés,
- Désintégrants semi synthétique comme la croscarmellose,
- Désintégrants synthétiques comme la crospovidone.

Les désintégrants naturels ont l'avantage d'être moins couteux comparés aux désintégrants synthétiques, naturellement non irritants et non toxiques, compatible, potentiellement dégradable, disponible, et écologique[87].

III.3.7. Agents tensioactifs

Leur usage permet d'améliorer la solubilisation, le mouillage, ou la dispersion de la formulation et permettre ainsi une dissolution en quelques secondes et une libération rapide du PA. Le laurylsulfate de sodium, le chlorure de benzalkonium, la tween ,et le polaxamère 407 sont certains agents des plus utilisés [65].

III.3.8. Colorants

Ajoutés à la formulation pour améliorer l'apparence du film, ils sont incorporés à des concentrations ne dépassant pas 1% (p/p). Plusieurs colorants peuvent être utilisés dont ceux approuvés par la *Federal Food Drug and Cosmetic Act (FD & C)* et ceux autorisés dans l'Union Européenne [79,89].

III.3.9. Épaississants et stabilisants

Dans le but d'ajuster la viscosité et la consistance de la préparation du film (solution/dispersion) on a recours à l'utilisation de ces agents. Des concentrations jusqu'à 5% (p/p) de gommes naturels peuvent être utilisés comme agents épaississants et stabilisants, dont la gomme xanthane et la carraghénane [90].

III.3.10. Autres excipients

D'autres excipients peuvent être ajoutés selon les besoins, à savoir : des diluants, des lubrifiants, des conservateurs, des agents antiagglomérants, des inhibiteurs enzymatiques (puromycine, aprotinine [65])...etc. Pour améliorer l'absorption par la muqueuse buccale des agents améliorants la pénétration peuvent être ajoutés [68]. Les intervalles de concentrations à utilisés figurent dans le tableau III.5.

Tableau III.5 : Composition générale des ODFs.

Composants	Concentration % (p/p)
PA	1 à 30 % [68]
Polymères	45 à 65 % [84]
Plastifiants	0 à 20% [84]
Désintégrant	1 à 10% [87]
Stimulants salivaires	2 à 6% [91]
Edulcorants	3 à 6% [91]
Aromatisants	Jusqu'à 10 % [91]
Colorants	≤ à 1 % [79]

III.3.11. Excipients à effet notoire

Bien que les excipients soient dits des substances inactives, ils ne sont pas pour autant sans danger, puisque ils peuvent être associés à des problèmes de toxicité spécifique, des réactions allergiques, et des intolérances[54]. Si le film est dédié à la population pédiatrique ou gériatrique (deux catégories de patients différentes des patients adultes normales) des précautions particulières concernant le choix des excipients doivent être prises [92]. Des exemples de certains excipients à effet notoire sont retrouvés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III.6 : Exemples d'excipients à effet notoire [54].

Excipient	Effets notoires
Éthanol	Neurotoxique, problèmes cardiovasculaires
Propylène Glycol	Neurotoxique, problèmes cardiovasculaires, problèmes respiratoires.
Acide benzoïque	Irritant, risque d'ictère chez le nouveau-né
Chlorure de Benzalkonium	Irritant, réactions cutanées, problèmes respiratoires
Alcool benzylique	Neurotoxique, acidose métabolique
Polysorbate 80	Insuffisance hépatique et rénale

III.4. Formulation d'un film

La qualité du produit fini et ses propriétés dépendent de toutes les étapes de son élaboration, et pour cela elles doivent être judicieusement étudiées. La formulation du film doit prendre en considération plusieurs paramètres à savoir : l'objectif thérapeutique, population de patient ciblé, compatibilité entre le PA et les différents excipients, la stabilité des constituants, propriétés physico-chimiques et mécaniques du produit fini, profil de libération du PA, et l'acceptation du produit par le patient [76]. Si dessous nous citerons quelques points à prendre en considération lors de la formulation d'un film.

III.4.1. Considérations qualitatives

Quel que soit l'excipient utilisé il doit être impérativement compatible avec le PA et les autres excipients de la formulation [88]. La sélection du polymère ou la combinaison de polymères est une étape déterminante pour la formulation d'un film étant donné que les propriétés mécaniques ainsi que le temps de désintégration en dépendent principalement [54]. Les propriétés du polymère sont fonction de son PM, en règle générale un PM bas permet une dissolution plus rapide tandis qu'un PM plus élevé est lié à de meilleures propriétés mécaniques [68].

Le degré de substitution (DS) du polymère influence aussi les propriétés du film ; par exemple l'augmentation du ratio hydroxypropyl/méthoxyl pour des films à base d'HPMC de degrés différents ralentit la vitesse de libération du PA. Cela est dû aux propriétés plutôt hydrophiles de l'hydroxypropyl comparé au méthoxyl, ce qui favorise l'hydratation et la formation d'un gel épais en contact de la salive ou de la solution servant à la dissolution. Tandis que l'augmentation du DS du méthoxyl tend à donner des matrices plus résistantes, rigides, et plus souples. Cela peut être expliqué par un ancrage des chaînes d'HPMC par les groupements

méthoxyl. La viscosité a un impact pareil sur les propriétés mécaniques, elle-même liée au PM et à l'embranchement des chaînes du polymère. Son augmentation est associée à un enchevêtrement des chaînes de polymère, ce qui rend plus important l'effort émis pour rompre l'interaction entre les chaînes de la matrice (plus de résistance à la traction)[71]. De plus, la viscosité doit avoir une valeur optimale suffisamment élevée pour empêcher la sédimentation du PA dans la préparation à couler (méthode de coulée de solvant), et en même temps permettre un bon mélange et étalement de la solution [68]. La gélatine à titre d'exemple, possédant d'excellentes propriétés filmogènes mais sa viscosité trop élevée limite ses utilisations pour cette application[71].

Pour aboutir à toutes ces qualités désirées dans un film, des associations entre plusieurs polymères ou des PM différents d'un même polymère sont souvent utilisés [68]. L'amidon disponibles et non couteux mais donnant des films cassant et collant peut être associé à d'autres polymères pour améliorer ces propriétés. Il apparait que les propriétés final du film sont aussi significativement influencées par le PA ; l'HPMC E3 était plus convenable pour la fabrication de film contenant de la cetirizine tandis que l'HPMC E5 était mieux adaptés pour un film de triclosan [71]. Le polymère est dissout dans un solvant il peut s'agir d'eau pure ou une mixture d'eau pure et de solvants organiques. L'usage de ces derniers peut améliorer la solubilité du PA et diminuer le temps de séchage [68].

Une autre étape importante est le choix du plastifiant qui doit se faire en fonction du polymère et du solvant utilisé[54,77]. Puisque la compatibilité et la solubilité entre le polymère et le plastifiant a un impact majeur sur son efficacité [54]. Par exemple, le PEG 400 ainsi que les esters d'acide citrique ne sont pas des agents plastifiants appropriés pour la maltodextrine par manque de miscibilité [68]. Une modification du PM serait liée à un changement de la performance plastifiant. L'absorption d'eau est un facteur critique à prendre en considération, affectant d'une part les propriétés rhéologiques/rhéomécaniques du film et peut éventuellement avoir un impact sur la stabilité de certains PA sensibles à l'humidité[54]. L'efficacité permanente du plastifiant est liée à sa volatilité et au type d'interaction qu'il entretient avec le polymère[77]. Sa volatilité doit être faible sinon il pourra s'évaporer, et alors le film redeviendra cassant [93].

Le masquage du goût désagréable d'un PA est une étape indispensable ,ayant un rôle majeur dans l'acceptation du film par le patient [68]. La technique de masquage doit être choisie avec prudence, puisqu'elle peut influencer la stabilité, le temps de désintégration et les propriétés mécaniques et cela est due au type et à la concentration du produit utilisé[68]. L'usage d'arômes

naturels offre une meilleure palatabilité, les arômes synthétiques eux sont simple à caractériser et plus stables donnant des lots plus homogènes et permettant une préservation du goût durant des périodes plus longues[54].

III.4.2. Considérations quantitatives

La littérature recommande des quantités à utilisées cependant chaque formulation reste un cas particulier. La concentration en polymère peut changer selon la méthode de fabrication du film et la quantité de PA incorporé dans la matrice [94]. Les proportions des excipients à utiliser n'est pas un paramètre à négliger vue leurs impacts sur le produit final. Des concentrations élevées en plastifiants peuvent affaiblir la résistance à l'humidité du film, entraînant des problèmes de stabilités ou donnant des films collants [68]. Les polyalcools des édulcorants utilisés dans les formulations pharmaceutiques peuvent améliorer la dissolution, leurs incorporation en quantités élevés crée une matrice poreuse permettant une meilleur dissolution [95]. La quantité en agents de masquage du goût doit être choisie avec prudence dans les formulations dédiées à la population pédiatrique, pour éviter toute confusion avec les sucreries ou les rafraichisseurs d'haleine [68].

III.4.3. Considérations liées à la méthode de production

La méthode à utiliser pour la fabrication du film a une influence sur le résultat final. À titre d'exemple, la méthode de la coulée de solvant convient mieux à la fabrication de film en maltodextrine comparé à la méthode d'extrusion à chaud (HME), puisque la première a donné des films avec des temps de désintégration plus satisfaisants et permettant une meilleure compliance des patients [96]. Des critères supplémentaires à ceux déjà cités sont à satisfaire lors de la sélection d'un polymère pour la méthode d'extrusion à chaud. Le polymère doit avoir un comportement thermoplastique permettant la mise au point du procédé, sa Tg doit être convenable allant de 50°C à 180°C et doit être stable à la température du procédé. L'usage d'un plastifiant améliore les propriétés du polymère, sa sélection est faite selon les propriétés thermiques du polymère ainsi que la stabilité thermique du PA. En plus de réduire la Tg, les plastifiants diminuent la viscosité élevée des polymères de haut poids moléculaires ce qui facilitent le procédé de l'extrusion [95].

Nous citerons quelques exemples dans le tableau III.7, illustrant l'influence des points à prendre en considération discutés dans ce qui précède :

Tableau III.7 : Exemples de quelques paramètres influençant la formulation.

Paramètre étudié	Exemples	Conditions /résultat	Conclusion
PM du polymère	Comparaison des vitesses de dissolution de films fait à partir de degrés différents de PEG ayant des PM différents [82]	Le classement des vitesses : (PM=100kDa) < (PM=200kDa) < (PM=300 kDa) < (PM=600 kDa).	La vitesse de dissolution augmente avec l'augmentation du PM.
Mélange de polymères	La préparation d'un film contenant deux polymères la povidone et le PVA. [97]	Le PVA permet une amélioration de l'élasticité, et la povidone permet une réduction du temps de désintégration.	La combinaison de polymères à permet l'amélioration des propriétés du film.
Concentration	La préparation de films (F3, F7, F8, F9) ayant la même composition mais contenant des quantités différentes en plastifiants (PEG 400) respectivement : 0.25, 0.15, 0.2, et 0.3g.[98]	Des temps de désintégration différents pour chaque formulation.	La quantité à utiliser en plastifiants et en désintégrant modifie le temps de désintégration.
	La préparation de films (F3, F12, F13, F14) ayant identiquement la même composition mais des quantités différentes en désintégrant (alginate de sodium), respectivement : 0.1 ,0.05 ,0.15, et 0.2 g.[98]	Un temps de désintégration différents pour chaque formulation.	
Méthode de fabrication	Utilisation de polymères acrylique (exp : Eudargit) avec la méthode de la coulée de solvant [95]	Une diminution de la plasticité et une densification du film par évaporation du solvant durant le stockage.	La HME méthode dépourvue de solvant est plus convenable.
	Utilisation de L'HPMC avec la HME [95]	La Tg de l'HPMC (160-210°C) est proche de la température provoquant sa dégradation (>250°C)	La HME ne convient pas à ce polymère largement utiliser avec la méthode de la coulée de solvant.
Influence du PA	Préparation de films utilisant l'HPMC chargés en loratadine avec des concentrations en PA allant de 10-40% [97].	On observe : <ul style="list-style-type: none"> • Une augmentation relative de viscosité dépendante de la concentration en loratadine. • Une diminution de l'allongement à la rupture dépendante de concentration en loratadine . 	Le PA et sa concentration influence les propriétés de la solution à couler. Le PA et sa concentration influencent les propriétés mécaniques du film.

III.5. Méthodes de fabrication des films oraux

Les méthodes utilisées pour la fabrication des films orodispersibles comprennent des méthodes conventionnelles et d'autres méthodes dites innovantes. Ces méthodes peuvent être utilisées seules ou en combinaison, mais la méthode de coulée de solvant et l'extrusion à chaud restent les méthodes les plus largement utilisées.

Les différentes méthodes utilisées pour la fabrication des films orodispersibles sont regroupées dans l'organigramme de la figure.III.3

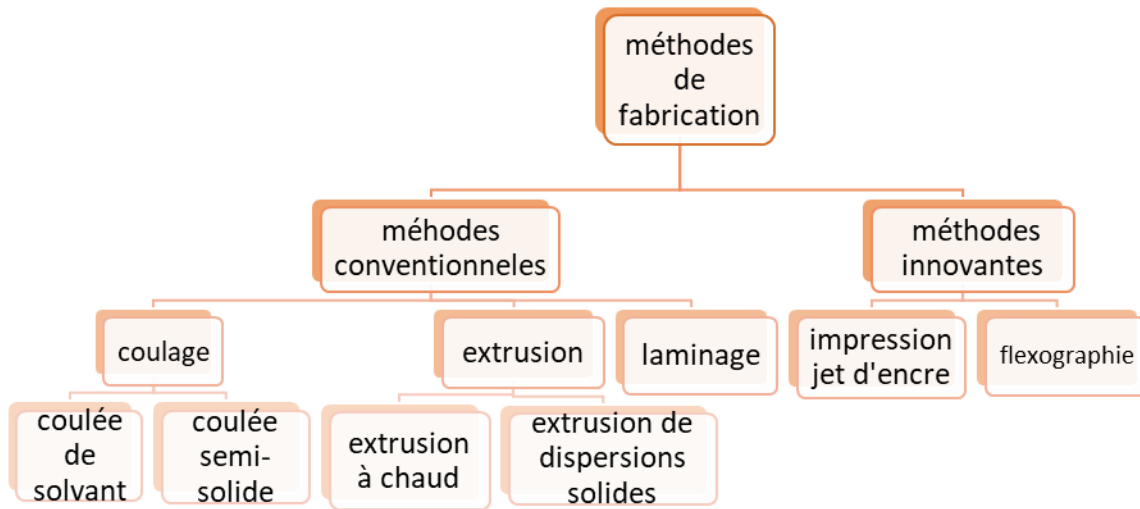


Figure III.3 : Les méthodes de fabrication des films oraux[69].

III.5.1 Méthodes conventionnelles

III.5.1.1. La méthode de coulée de solvant

La coulée de solvant est la méthode de fabrication de choix pour les films orodispersibles, en raison de la simplicité de son processus de fabrication, la facilité de sa mise en œuvre (surtout en laboratoire) et de son faible coût de traitement [47,72]. La procédure de fabrication des films par cette méthode se déroule comme suit :

En premier, il faut choisir un système solvant adéquat à la dissolution ou à la dispersion du PA, polymère et excipients, où la compatibilité entre PA/excipients est déterminée par spectroscopie infrarouge [72].

Les solvants choisis pour la fabrication des films doivent faire partie de la liste des solvants de classe III du Conseil International d'Harmonisation (ICH) [99].

La deuxième étape consiste à la dissolution ou à la dispersion en suspension du polymère, PA ainsi que tous les autres excipients dans leurs solvants appropriés de "préférence dans de l'eau ou dans un solvant volatil" [72,100] un mélange homogène est obtenu en appliquant des forces d'agitation élevées générées par un agitateur [101].

La viscosité des solutions/suspensions préparées, leurs températures ainsi que leurs % en matières solides sont des paramètres importants lors de la formulation. Les marges à respecter pour ces paramètres sont décrites dans le tableau III.8 [100]

Tableau III.8 : Paramètres à contrôler au cours des étapes de la coulée de solvant.

Paramètres	Valeur minimale	Valeur maximale
Viscosité	1 500 mPa	80 000 mPa
Température	T° ambiante	Point d'ébullition du solvant
% Matières solides	5%	40%

À la fin la solution/suspension de PA est versée doucement dans la solution de polymère et bien mélangée avec élimination des bulles d'air [102]. La solution résultante est coulée comme un film sur une surface plane, par exemple : une boîte de pétri, et le solvant est évaporé à l'air libre, sous hôte ou bien en étuve. Une fois le séchage terminé le film est récupéré et coupé à la taille souhaitée. La figure III.4 illustre le mode opératoire de la méthode de coulée de solvant.

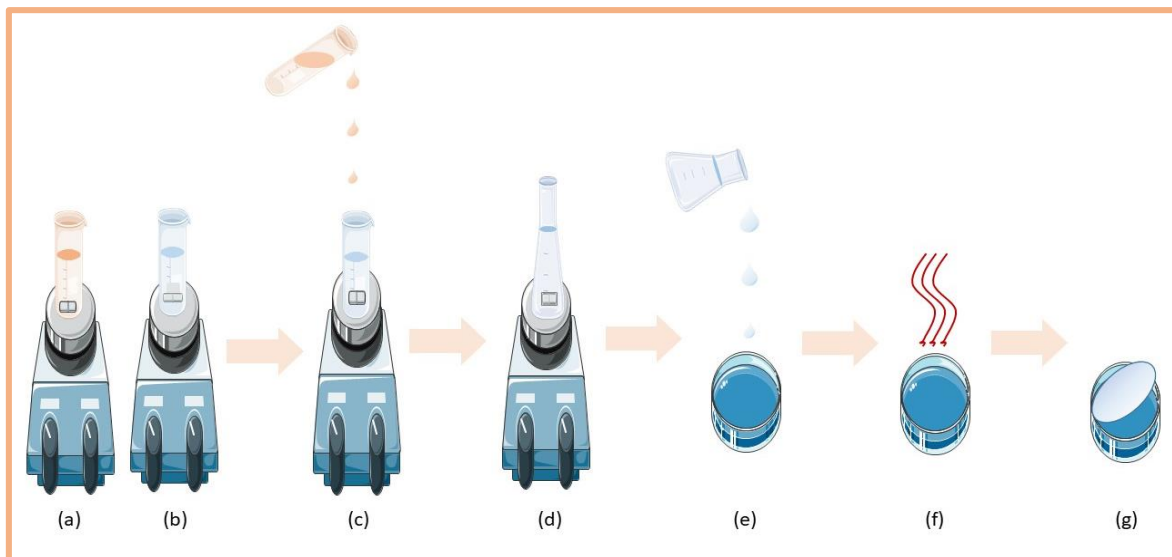


Figure III.4 : Mode opératoire de la méthode de coulée de solvant : (a) préparation de la solution/suspension de PA, (b) préparation de la solution polymérique, (c)(d) mélange des deux solutions et homogénéisation, (e) coulage dans la boîte de pétri, (f) séchage, (g) récupération du film [72,100,102].

III.5.1.1.1. Les avantages de la méthode

La coulée de solvant est adéquate pour l'incorporation des PA thermosensibles car la température requise pour le séchage des films est relativement basse en comparaison avec la méthode HME (surtout si le séchage est fait à l'air libre) [103].

D'autre part, les films obtenus sont flexibles et présentent de bonnes propriétés mécaniques avec une uniformité d'épaisseur et de poids, ainsi qu'une fabrication et un traitement faciles et peu coûteux [65].

Le film est exempt de défauts et présente une belle brillance [104].

III.5.1.1.2. Les inconvénients de la méthode

Les films obtenus par cette méthode peuvent contenir des traces de solvants résiduels qui sont dans la majorité des cas de nature organique et dont la présence constitue un éventuel danger pour les patients ainsi que l'environnement (et pour cette raison plusieurs pays ont instaurés des réglementations régissant l'utilisation des solvants organiques). Donc, le défi à accomplir est d'utiliser cette méthode tout en s'assurant d'avoir une quantité résiduelle de solvant dans les normes de la réglementation [103].

En outre, les films obtenus ont tendance à se fragiliser au stockage par évaporation de l'eau résiduelle qui réduit le pourcentage d'allongement.

III.5.1.2. La méthode de la coulée semi-solide

Dans cette méthode, une solution de polymère filmogène soluble dans l'eau est mélangée à une solution de polymère insoluble dans l'acide pour former une solution visqueuse homogène, avec un ratio de (1 :4) entre le polymère insoluble dans l'acide et le polymère filmogène. Ensuite une quantité de plastifiant est ajoutée afin d'obtenir un mélange ayant la consistance d'un gel. La formulation finale est coulée à l'aide de tambours à chaleur contrôlée, séchée puis coupée. L'épaisseur finale des films doit être entre 0.015 et 0.05 pouce [65,105].

III.5.1.3. La méthode de l'extrusion à chaud

L'extrusion est un procédé de fabrication thermomécanique par lequel un mélange chauffé et compressé de polymères, de PA et d'autres excipients est contraint de traverser un orifice (la filière) pour obtenir, en continu, un produit long et plat appelé extrudât (film). À la fin le film

est découpé dans la forme et dimensions souhaitées [54,95]. La figure III.5 résume les étapes du processus.

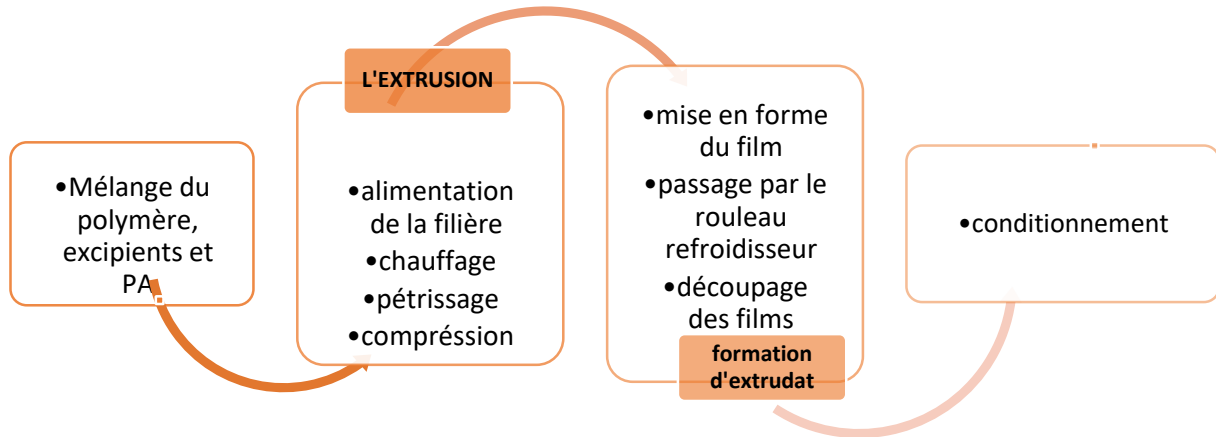


Figure III. 5 : Organigramme de la méthode de l'extrusion à chaud[95].

Le choix des polymères, PA et excipients pour l'extrusion est crucial. Tous les composants doivent être stables et non toxique aux T° de l'extrusion. Les polymères utilisés pour l'extrusion doivent avoir un comportement thermoplastique avec de bonnes propriétés d'écoulement. Ils doivent avoir une T_g entre 50° et 180°C et une faible hygroscopicité[95].

III.5.1.3.1. Les avantages de la méthode [65]

- Une meilleure uniformité de contenu.
- L'absence de solvants et surtout ceux organiques.
- La HME est une bonne alternative pour les PA faiblement solubles.
- Une dispersion plus uniforme du PA grâce à un mélange et une agitation intense.

III.5.1.3.2. Les inconvénients de la méthode

- La dégradation thermique des PA ou excipients thermosensibles (pour cela la stabilité des PA et excipients par cette méthode doit être prouvée).
- Lorsque le polymère est exposé à des forces d'agitation élevées et un malaxage à haute énergie, il essaie à la fin du processus de se détendre en augmentant son rayon de giration. Ainsi, les dimensions de la formulation sont légèrement modifiées, ce phénomène est appelé : le phénomène de gonflement ou phénomène de la houle [95].
- En raison de l'humidité résiduelle des ingrédients, le mélange a tendance à s'agglomérer. Les agglomérats formés sont appelés : yeux de poison. Il est extrêmement difficile de les éliminer et ils influencent la distribution de la température dans le mélange [95].

- Le nombre de polymères candidats est limité par rapport aux autres méthodes.
- Dans certains cas, l'incorporation d'excipients liquides (comme certains plastifiants : PG, PEG) est un défi lors de la formulation des films par cette méthode [95].

III.5.1.4. La méthode de l'extrusion de la dispersion solide

L'amélioration de la solubilité des PA de classe II et IV du système de classification biopharmaceutique est un défi dans l'industrie pharmaceutique ; à cet effet la dispersion solide est l'une des méthodes utilisées pour palier à cette faible solubilité.

La dispersion solide est définie comme un groupe de produits solides constitués d'un PA faiblement soluble dispersé dans au moins un support hydrophile, ce qui va améliorer sa mouillabilité et entraîne une augmentation dans sa solubilité ainsi sa vitesse de dissolution.

La dispersion solide peut être combinée à plusieurs méthodes à savoir l'extrusion à chaud [106]. Le PA est d'abord dissous dans un solvant approprié (à condition qu'il ne soit pas miscible avec la masse de PEG fondue), puis la solution du PA est incorporée dans le PEG fondu à une température inférieure à 70°C [80].

III.5.1.5. La méthode du laminage

Dans cette méthode, un mélange aqueux ou alcoolique de médicament et de polymères filmogènes est roulé sur un support. L'énergie thermique est utilisée pour l'évaporation du solvant afin d'obtenir des films de tailles et de formes appropriées [107].

III.5.2. Méthodes innovantes

Les techniques modernes utilisées pour la préparation des ODFs sont basées sur des technologies d'impression 2D ou 3D utilisant l'impression à jet d'encre continu, l'impression flexographique et diverses autres méthodes où des films vides (obtenus essentiellement par la méthode de coulée de solvant) passent à travers l'appareil à impression pour qu'ils soient imprégnés de PA [69,108].

III.6. Evaluation des films orodispersibles

En ce qui concerne la caractérisation des ODFs, il n'existe pas de directives réglementaires claires permettant d'établir la qualité d'un ODF, il faut donc se référer aux essais sur les formes orales solides. Or, ces monographies ne sont pas adaptées aux ODFs, des méthodes et directives industrielles modifiées sont instaurées afin de les rendre adéquates à la caractérisation des ODFs [109]. Le seul test recommandé par la Ph.Eur est le profil de libération du médicament (études de dissolution des ODFs) [69].

III.6.1. Évaluation des caractères organoleptiques

La palatabilité est définie comme étant l'appréciation globale du médicament par des propriétés organoleptiques telles que l'odeur, le goût, l'arrière-goût, la texture et l'aspect physique [54,74].

III.6.1.1. Le goût

En raison du temps de séjour relativement long dans la cavité buccale les films doivent posséder les caractéristiques souhaitées de douceur et de saveur qui sont acceptables pour une grande partie de la population.

Des tests *in-vivo* peuvent être réalisés sur un panel constitué de volontaires sains, en revanche cette méthode est couteuse et nécessite une autorisation d'un comité d'évaluation éthique. Les langues électroniques et les méthodes de dissolution bio-réactives sont de bonnes alternatives pour pré-tester les formulations *in-vitro* [47,54] .

III.6.1.2. Transparence

La transparence du film peut être évaluée visuellement ou en utilisant un spectrophotomètre UV-Visible [110].

III.6.1.3. Aspect

Les ODFs doivent être exempts de bulles d'air et avoir un aspect lisse, doux et flexibles. Ces paramètres sont évalués à l'œil nu ou au touché [47].

III.6.1.4. Texture et sensation en bouche

Pour les films orodispersibles, il faut tenir compte de la modification de la texture pendant la dissolution ou après la désintégration. Les particules qui restent après la désintégration peuvent avoir une influence négative sur la sensation en bouche et donc sur l'acceptabilité des films.

Alors que pour des films mucoadhésifs c'est plutôt la mucoadhésion, la flexibilité et la taille du film qui sont prisent en compte [47].

III.6.2. Évaluation physico-chimique

III.6.2.1. pH de surface

Le pH des films peut être déterminé par la dissolution d'un film dans un volume d'eau distillée. Une fois le film complètement dissout le pH de la solution est mesuré à l'aide d'un pH-mètre ou avec un papier pH [111]. Une autre méthode consiste à humidifier le film avec un petit volume d'eau distillée et laisser pour gonfler. Après gonflement, le pH de la surface du film est directement mesuré par contact de la sonde de pH-mètre avec la surface de ce dernier [112].

Le pH du film doit être compatible avec le pH de la cavité buccale. Un pH de 6,5 et 7,0 mesuré à la surface du film est considéré comme approprié et non irritant pour la muqueuse buccale [110,113].

III.6.2.2 Uniformité de poids des films

La variation de poids des films doit être faible, afin d'assurer l'uniformité de teneur en PA et excipients dans les différents films [110].

III.6.2.3. Uniformité de l'épaisseur des films

L'épaisseur des films est directement proportionnelle avec la concentration en polymère, elle est aussi liée au type de film en question (50-150 μ m pour les films à libération rapide [72]; 50-250 μ m pour les films à libération prolongée...) mais peut varier afin de répondre aux besoins de la formulation comme la teneur en PA et la dissolution du film [65,110,114], alors que l'uniformité de l'épaisseur du film est directement liée à l'uniformité de teneur en PA [34,74].

III.6.2.4. Pourcentages de perte d'humidité (%PH)

Le pourcentage de perte d'humidité est calculé afin de vérifier l'intégrité des films dans des conditions sèches. Pour l'évaluer, le film est pesé puis placé dans un dessiccateur contenant des carbonates de calcium, après 24h le film est retiré et pesé de nouveau. Le %PH est calculé selon l'équation III.1[115]

$$\%PH = \frac{\text{poids initial} - \text{poids final}}{\text{poids initial}} \times 100 \dots \dots \dots \text{(Equation III.1)}$$

III.6.2.5. Pourcentages d'absorption d'humidité (%AH)

L'absorption de l'humidité peut constituer un problème lors du conditionnement ou du stockage des films à base de polymères de nature hydrophile ou bien hygroscopique, ce qui entraîne une augmentation du poids du film, une augmentation de son temps de désintégration et une diminution de sa stabilité. Pour l'évaluer, le film est placé dans un dessiccateur contenant du chlorure d'aluminium, après 24h le film est retiré et pesé [116].

Le pourcentage d'absorption d'humidité est calculé selon l'équation III.2 [110].

$$\%AH = \frac{\text{poids final} - \text{poids initial}}{\text{poids initial}} \times 100 \dots \dots \dots \text{(Equation III.2)}$$

Un faible pourcentage d'absorption d'humidité protège la formulation de la contamination microbienne [117].

III.6.2.6. Angle de contact

Il peut être déterminé en plaçant une goutte d'eau sur la surface du film à température ambiante à l'aide d'un goniomètre. Les images de la goutte d'eau sont enregistrées et analysées à l'aide d'un logiciel révèlent l'angle de contact. Si l'angle de contact est inférieur à 90°, l'eau est considérée comme un bon agent mouillant. [115]



Figure III.6 : Illustration des angles de contact entre un film et une goutte d'eau. [69]

III.6.2.7. Etude de morphologie

La microscopie électronique à balayage (MEB) est l'une des méthodes d'analyse les plus largement utilisées en raison des images extrêmement détaillées qu'elle peut fournir. Elle est basée sur l'interaction entre chaque point du film (par balayage) et des électrons, ce qui permet de reconstruire une image -en relief- détaillée de l'échantillon[118].

III.6.3. Évaluation mécanique

Il est important de déterminer les propriétés mécaniques des films orodispersibles puisqu'ils sont exposés à de fortes forces mécaniques durant le stockage et lors de l'adhésion à la muqueuse buccale.

La résistance mécanique est une caractéristique de qualité essentielle des ODFs, qui permet à la fois un processus de fabrication et d'emballage corrects et garantit la facilité d'application et de retrait du film de l'emballage pendant l'utilisation.

Le film doit être suffisamment souple pour ne pas s'effriter ou se fissurer pendant le processus de fabrication ou lorsque le patient le retire de son emballage et le manipule. Alors qu'une flexibilité excessive est toutefois désavantageuse en raison de la possibilité d'une perte de forme ou une déchirure lorsque le film est retiré de l'emballage. Et pour évaluer ces propriétés plusieurs paramètres sont calculés [97] :

III.6.3.1. La résistance à la traction et à l'allongement

La résistance à la traction (TS) et le pourcentage d'allongement sont déterminés à l'aide d'un testeur de traction. De sorte qu'un échantillon -d'une largeur et d'une épaisseur connues- est soutenu entre deux poignées du testeur de traction. Les poignées sont uniformément et fermement serrées à un degré qui empêche que le film glisse pendant l'essai. La résistance à la traction est la contrainte maximale appliquée juste avant que l'échantillon ne se brise. Elle est calculée à partir de la charge/force appliquée nécessaire à la rupture et de la section transversale du film en appliquant l'équation III.3. [111].

$$TS = \frac{\text{charge/force à la rupture}}{\text{l'épaisseur du film} \times \text{largeur du film}} \dots\dots\dots \text{(Equation III.3)}$$

III.6.3.2. Pourcentage d'allongement (E%)

L'allongement est défini comme étant l'augmentation de la longueur de l'échantillon causée par la charge/force de traction, il est calculé au moment de la rupture et exprimé en pourcentage selon l'équation III.4.

$$E\% = \frac{L-L_i}{L_i} \times 100 \dots\dots\dots \text{(Equation III.4)}$$

Où : * L_i est la distance initiale entre les deux poignées.

* L est la distance entre les deux poignées au moment de la rupture.

En général l'allongement du film augmente par l'augmentation de la teneur en plastifiant [65,111]. La valeur de référence du pourcentage d'allongement est d'au moins 25% [113].

III.6.3.3. Le module de Young

Le module de Young (E) ou appelé aussi le module élastique et qui sert à mesurer la rigidité/souplesse du film. Il est calculé à l'aide de *la loi de Hook*, selon l'équation III.5 [112].

$$E = \frac{E\%}{TS} \dots\dots\dots \text{(Equation III.5)}$$

Où : *E est le module de Young.

Les films rigides et cassants ont une valeur élevée du module de Young contrairement à ceux souples [34].

III.6.3.4. La résistance/endurance au pliage

La valeur de la résistance/endurance au pliage est définie comme étant le nombre de fois nécessaire à la cassure du film ou à l'apparition d'une fissure visible lorsque le film est plié au même point. [97,111] Une valeur de référence est de 250 plis ou plus [113]. La résistance au pliage est d'autant plus élevée que la concentration en polymère est élevée [114].

III.6.4. Evaluation pharmaco-technique

III.6.4.1. Etude de compatibilité

Entre le principe actif et les autres excipients, des interactions sont susceptibles de se produire en raison du contact étroit entre les différents composants du film. Ainsi, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) est utilisée pour détecter les interactions chimiques et évaluer la compatibilité du PA avec les excipients utilisés [111].

III.6.4.2. Analyse thermique différentielle (DSC) :

La DSC est un appareil d'analyse thermique qui mesure la façon dont les propriétés physiques (cristallisation, la fusion ou la transition vitreuse) d'un échantillon changent, en même temps que la température en fonction du temps [119].

Pendant un changement de température, l'appareil à DSC mesure une quantité de chaleur qui est émise ou absorbée par l'échantillon sur la base d'une différence de température entre l'échantillon et un matériau de référence [119].

Le test est appliqué sur le PA, polymères à l'état de poudre, sur leur mélange physique ainsi que sur les films préparés. Le calorimètre montre les pics thermiques caractéristiques de chaque produit. La présence d'un pic supplémentaire ou la disparition d'un pic existant dans le thermogramme de la préparation finale témoigne la présence d'une interaction entre les constituants du film [120].

III.6.4.2. Temps de désintégration in vitro

Ce test permet de déterminer le temps nécessaire à un film pour qu'il commence à se briser, se rompre ou se déchirer une fois en contact avec un liquide (eau, solution tampon, salive artificielle...). Bien qu'aucune directive officielle ne soit disponible pour les films oraux à désintégration rapide, une limite de temps de désintégration de 30 secondes pour les comprimés à désintégration orale décrite dans les lignes du *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) peut être appliquée aux ODFs [63].

Comme le volume de la salive dans la cavité buccale est inférieur à 2ml [109], il est recommandé d'effectuer ce test dans des conditions similaires à celles dans la cavité buccale, en utilisant un petit volume de solution tampon et à une température dans les 37°C. (la boîte peut être secoué à fin d'imiter le mouvement de la langue dans la cavité buccale) [74,109]. Le temps de désintégration augmente avec l'augmentation de la concentration en polymère [110].

Plusieurs méthodes sont utilisées pour sa détermination comme l'illustre la figure III.8, alors que la figure III.7 représente les étapes du processus de désintégration d'un film.

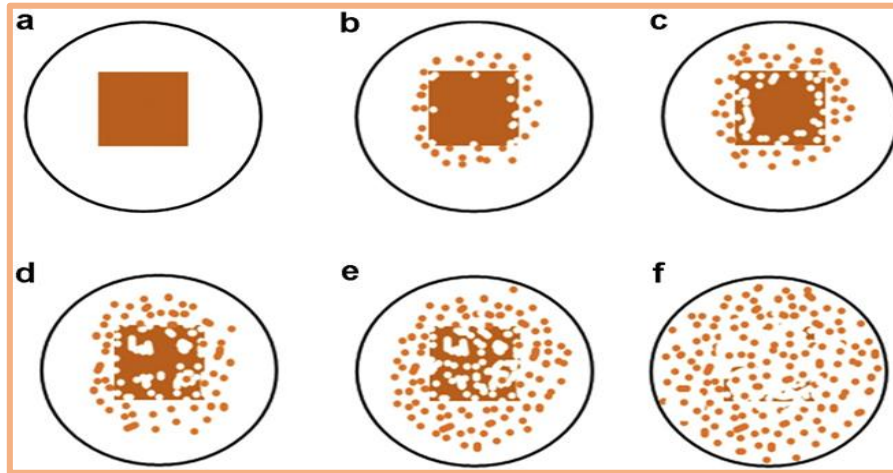


Figure III.7 : Processus de désintégration d'un film : (a)film avant sa désintégration, (b)(c) la désintégration commence par les bordures et les coins du film qui interagissent avec la solution, (d)(e) l'augmentation de porosité du film et sa désintégration, (f) le film complètement désintégré en petites particules éparpillées. [69]

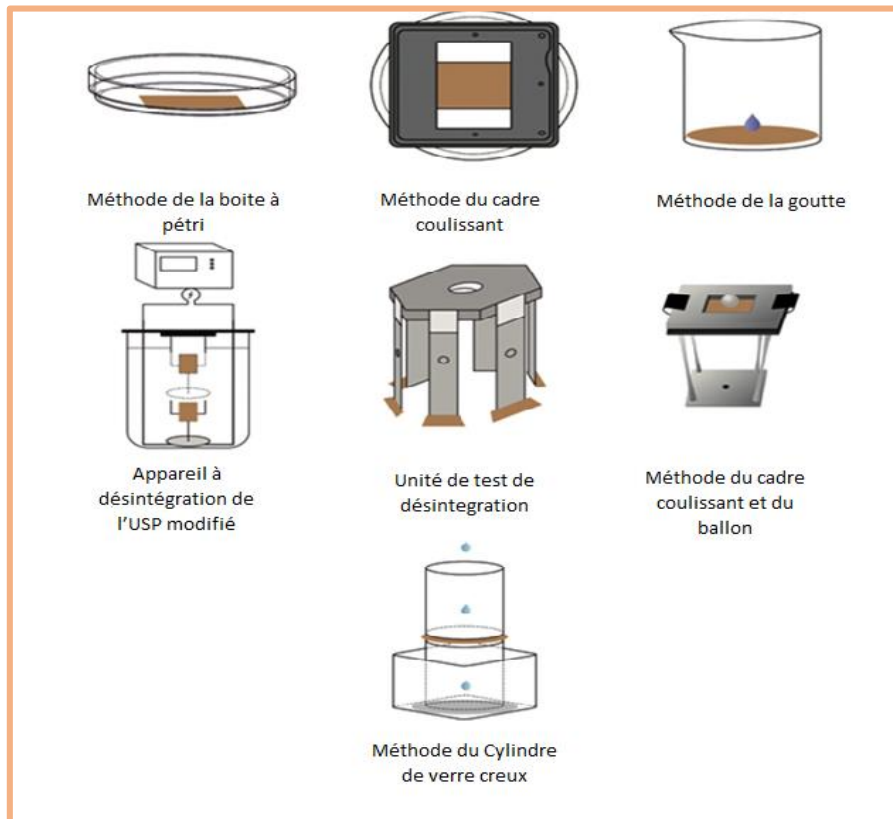


Figure III.8 : Les méthodes utilisées pour la détermination du temps de désintégration d'un ODF[69].

III.6.4.3. Test de dissolution *in-vitro*

Ce test est réalisé afin de connaître la cinétique de libération du PA à partir des films, et permet à la fin de déterminer un pourcentage de libération cumulative (PLC) du PA qui doit excéder les 75% après 8h [113].

Une température de $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ doit être réglée avant de commencer le test [110]. Les films sont placés dans un volume d'une solution tampon, salive artificielle (la condition c'est d'avoir un milieu de dissolution assimilant le pH buccale), des échantillons en quantités appropriées sont prélevés à des moments prédéfinis et sont soumis à une analyse par spectrophotomètre UV-Visible [105].

III.6.4.4. Evaluation de la teneur en PA et son uniformité

Pour l'évaluation de l'uniformité de teneur en PA, un pourcentage est calculé selon l'équation III.6 [121]. Les valeurs doivent être comprises entre 85% et 115% (100 ± 15). [110]

$$\% \text{ de teneur en PA} = \frac{\text{teneur expérimental en PA}}{\text{teneur théorique en PA}} \times 100 \dots \text{(Equation III.6)}$$

III.6.4.5. Etude de perméabilité

Cette étude consiste à l'évaluation de la pénétration du PA à travers la muqueuse buccale. La cellule de diffusion thermostatée ou appelée Cellule de Franz est la plus couramment utilisée ; La cellule est constituée d'un compartiment donneur et d'un récipient récepteur, les deux compartiments sont séparés par une membrane qui peut être artificielle ou constituée par un fragment de muqueuses (humaine ou animale).

L'échantillon à tester est appliqué sur la membrane dans le compartiment donneur. La cinétique de passage est déterminée en déterminant le % de libération cumulative du PA, à des intervalles réguliers, dans le compartiment récepteur qui est rempli d'une solution tampon [122,123].

III.6.4.6. Etude pharmacocinétique *in vivo*

Malgré les études réalisées *in vitro* pour l'évaluation, il est bien d'évaluer la cinétique du médicament *in vivo*. Dans ce cadre une étude sur des cas témoins vise à suivre la cinétique du PA après administration chez des lapins.

Un groupe de lapins reçoit une solution saline et est considéré comme groupe témoin négative, un autre groupe reçoit des comprimés commerciaux à une dose animale (équivalente à la dose humaine) et considéré comme groupe témoin positif et le troisième groupe reçoit un film (ou morceaux de film) à une dose animale.

Des échantillons de sang sont prélevés dans la veine oculaire des lapins à différents temps qui suivent l'administration, le sang est centrifugé et la concentration plasmatique du PA est déterminée par méthode HPLC [111].

III.6.5. Stabilité des ODFs

L'objectif des tests de stabilité est de fournir des preuves de la façon dont la qualité du produit pharmaceutique varie dans le temps sous l'influence de divers facteurs tels que la température, l'humidité, la lumière et d'établir les conditions recommandées pour son stockage [124].

L'étude est réalisée conformément aux lignes directives de l'ICH Q1A(R2) comme l'ont cité *S.Raza et al* [125].

Les films sont stockés dans deux conditions de stockage différentes, à savoir : à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ / $65\% \pm 5\%$ d'humidité relative (RH) pendant 6/12 mois pour l'étude de stabilité intermédiaire/ à long terme respectivement et à $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ / $75\% \pm 5\%$ RH pendant 2 mois pour l'étude de stabilité accélérée [125,126].

Les échantillons sont évalués pendant le stockage pour étudier l'effet du stockage sur l'aspect physique, le temps de désintégration in vitro, les propriétés mécaniques et la teneur en PA. En général les changements des différents critères sont calculés, un changement est dit significative si on note : une variation de 5 % de l'essai par rapport à sa valeur initiale, la présence de tout produit de dégradation en quantité dépassant sa valeur d'acceptation ou des changements dans les attributs physiques ou de fonctionnalité [126].

III.7. Conditionnement des ODFs :

De nombreuses options sont disponibles pour le conditionnement des ODFs, telles que la pochette unique, la carte blister avec plusieurs unités, le distributeur à unités multiples et le distributeur à rouleaux continus.

La pochette en aluminium est le système de conditionnement le plus couramment utilisé, et le conditionnement en doses uniques est préférable que celui en doses multiples afin d'éviter le collage des films entre eux ou des surdosages accidentels.

Il existe des systèmes de conditionnement brevetés pour les films oraux. Comme exemples : la société *Labtec* a breveté une technologie de conditionnement appelée *Rapid card* et la société *Ancor Flexibilities* a breveté la technologie *Core-peel* [74].

Un bon conditionnement doit offrir une bonne protection contre les conditions environnementales, Il doit être inerte et non toxique et contenir des matériaux approuvés par la FDA, Il doit être compatible avec la forme galénique et il doit être inviolable et offrir une bonne stabilité [34,110]. La figure III.9 montre quelques types de conditionnements pour les films oraux.



Figure III.9 : Exemples de conditionnement : (a) distributeur LISTERINE à unités multiples, (b)(d) pochette unique en aluminium, (c) carte blister avec plusieurs unités. [127–129]

CHAPITRE IV
MATERIELS ET
METHODES

Objectif du travail

Ce travail a pour but l'élaboration et l'évaluation des films orodispersibles à désintégration rapide à base de dompéridone. L'évaluation des films a été réalisée par l'analyse de paramètres critiques et déterminants pour la qualité d'un ODF à savoir : le pH de surface, le temps désintégration, le profil de dissolution.

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à optimiser certains de nos résultats d'évaluation des films en utilisant la méthodologie des plans d'expériences, et de déterminer les conditions optimales qui ont donné des ODFs ayant les meilleures performances.

IV.1. Matériels

IV.1.1. La verrerie

- Pipette graduée de 2ml.
- Bêchers de de 20ml ,30 ml, 100ml et de 200ml.
- Ballons de 25 ml.
- Erlenmeyers de 25 ml.
- Boite de pétri en verre (de diamètre égale à 8,8 cm)
- Tubes à essai.
- Fioles jaugées de 10 ml, 100 ml et de 250 ml.
- Eprouvette de 10 ml.
- Cristalliseur.

IV.1.2. Equipements

- Agitateur et plaque chauffante (2 MAG/ ROBAX).
- Balance analytique Pioneer™ (OHAUSTM).
- Etuve.
- PH metre.
- Spectrophotomètre UV-visible (SHIMADZU UV-1201).
- Spectrophotomètre infrarouge FT/IR Bruker Vertex 70.
- Thermomètre.
- Micromètre.

IV.1.3. Autres

- Aimants pour l'agitation.
- Pissette.
- Spatule.
- Pince.

IV.1.4. Réactifs

La dompéridone nous a été fourni par le groupe industriel Sidal, unité Médéa, le chitosane provenait de *Santa Cruz Biotechnology*, l'HPMC (E 5) nous a été fourni par le CRD Sidal, unité Gué de Constantine. Le mannitol provenait de *BIOCHEM Chemopharma*. L'acide citrique, la crospovidone, l'éthanol et la tween 80 proviennent du laboratoire international *Sigma-Aldrich*.

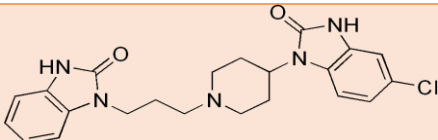
IV.1.5. Présentation du principe actif

La dompéridone est un antagoniste des Rc D2 peu soluble dans l'eau. Elle est rapidement absorbée après une administration orale, mais elle subit un métabolisme important lors de son premier passage hépatique, ce qui entraîne une faible biodisponibilité de 15 % [18].

IV.1.5.1. Propriétés physico-chimiques

Les caractères physico-chimiques de la dompéridone sont rassemblés dans le tableau IV.1

Tableau IV.1 : Fiche produit de la dompéridone [55,130,131]

Structure chimique	 <p style="text-align: center;">Dompéridone</p>
Nomenclature IUPAC	5-Chloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
Formule brute	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₅ O ₂
Masse moléculaire	425.9 g/mol
pKa	7.9
Point de fusion	244 °C à 248 °C
Aspect	Poudre blanche ou presque blanche
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau Soluble dans le diméthylformamide Peu soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol Classe II selon BCS (faible solubilité, haute perméabilité)

IV.1.5.2. Synthèse

La synthèse de dompéridone se déroule en plusieurs étapes, commençant par l'arylation du 4-aminopéridine-1-carboxylate d'éthyle avec 1,4-dichloro-2-nitrobenzène après chauffage à 150°C dans le cyclohexanol en présence du carbonate de sodium et l'iodure de potassium pour donner un composé, qui a reflux dans une solution d'acide bromhydrique à 48% donne la N-(4-chloro-2-nitrophényl) pipéridine-4-amine. Le produit obtenu subit ensuite plusieurs réactions pour obtenir finalement la dompéridone [20]. La figure IV.1. Illustre les étapes de la synthèse de dompéridone.

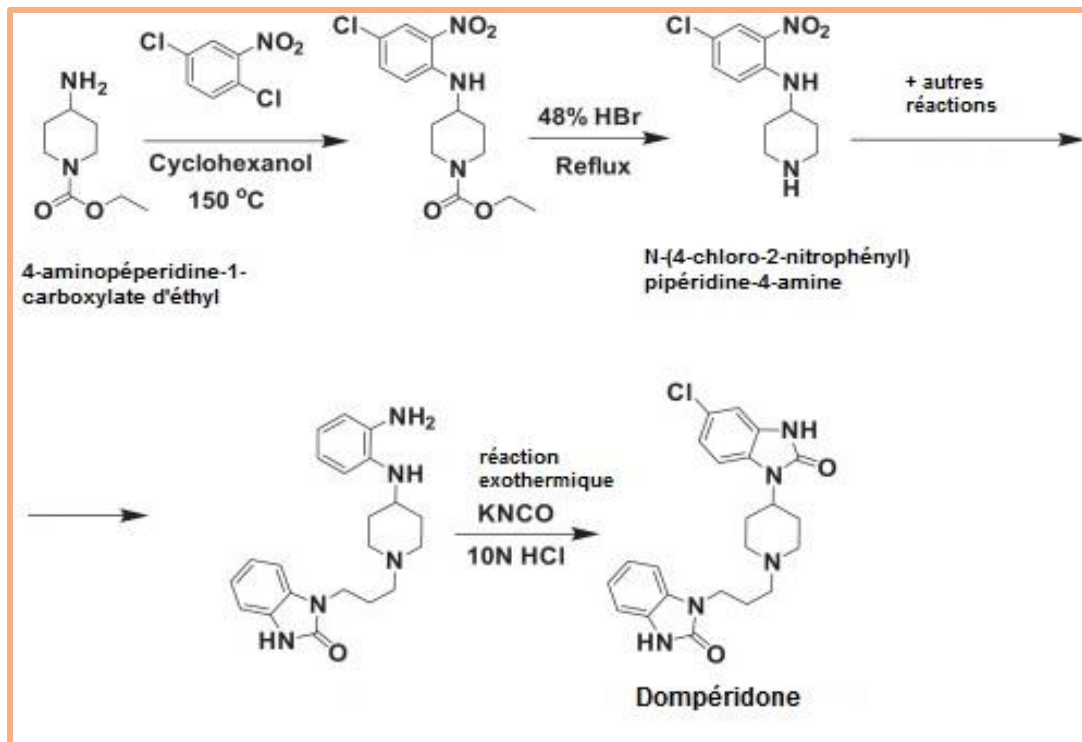


Figure IV.1 : Étapes de synthèse de dompéridone [20].

IV.1.5.3. Choix du PA

La dompéridone est très active à faible dose, de faible poids moléculaire, de nature lipophile et présente une bonne perméabilité à travers la muqueuse buccale. Toutes ces caractéristiques font d'elle un candidat intéressant pour la préparation des films à administration buccale [18].

IV.1.6. Présentation des excipients

IV.1.6.1. Hydroxypropyl méthyl cellulose

L'HPMC fait partie des dérivés des éthers de cellulose [132], les dérivés cellulosiques sont utilisables dans le domaine pharmaceutique étant biocompatibles, reproductibles, recyclables, largement réactifs et à faible coût. Ce polymère est largement accepté comme matériau pour l'administration médicamenteuse, cela est dû aux propriétés suivantes :

- Un profil de solubilité unique. Soluble dans l'eau (chaude et froide), dans les solvants organiques et dans le fluide gastro-intestinal ;
- N'interfère pas avec la biodisponibilité du médicament ainsi que le taux de désintégration des comprimés ;
- Sa stabilité en présence de la chaleur, de la lumière, de l'air et de l'humidité;
- La possibilité d'y incorporer plusieurs additifs sans difficultés ;
- Il est inodore et insipide ;
- Passe le tractus gastro-intestinal sans être absorbé (sous forme de fibre non nutritive).

Concernant son profil de sécurité, plusieurs études suggèrent qu'il est dépourvu d'effets mutagènes /carcinogènes, sans effets toxique sur le développement et non reprotoxique [133].

IV.1.6.1.1. Composition chimique et synthèse de l'HPMC

La molécule d'HPMC possède un squelette cellulosique, formé d'unités de β -D-glucose liées par des liaisons (1 \rightarrow 4). Elle est partiellement étherifiée au niveau des groupements hydroxyles par des groupements méthyl et hydroxypropyl. L'étherification par ces groupements peut aussi avoir lieu au niveau du groupement hydroxypropyl [134].

L'HPMC est un dérivé semi-synthétique, obtenu initialement à partir de pulpe de bois purifié traité avec une solution à 18 % d'hydroxyde de sodium. Le produit de cette alcalinisation (alcali-cellulose) réagit respectivement avec le chlorométhane et l'oxyde de propylène, introduisant ainsi les groupements méthyle et hydroxypropyl à la molécule de cellulose liés par des liaisons éther [133]. Cette réaction de substitution est suivie par une purification et un lavage pour éliminer les sous-produits et atteindre la pureté désirée [135]. La figure IV.2 illustre la structure de l'HPMC :

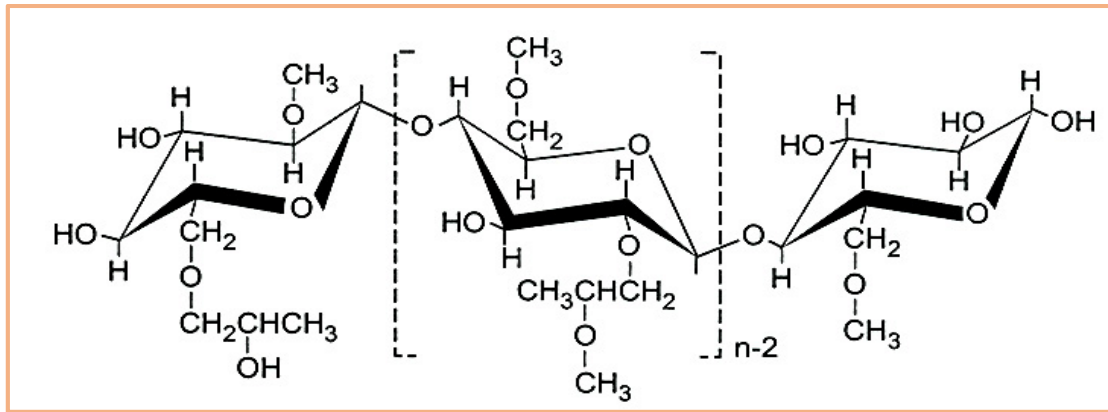


Figure IV.2 : Structure chimique de l'HPMC [136].

IV.1.6.1.2. Applications de l'HPMC

Les applications de l'HPMC dans le domaine pharmaceutique sont diverses, on peut citer d'une manière générale [132] :

- Utilisation dans la fabrication des systèmes de délivrances bioadhésifs et mucoadhésifs.
- Enrobage de divers formes galéniques (comprimés, granules ...etc.).
- Matrices polymériques à libération prolongée.
- Utilisation dans les systèmes osmotiques d'administration des médicaments.
- Agent gélifiant, épaississant et stabilisant.
- Utilisation comme diluant et comme agent liant dans les procédés de granulation humide.
- Utilisation pour le masquage du goût (enrobage).
- Entre dans la composition de formulation ophtalmique, principalement dans la fabrication de larmes artificielles.

IV.1.6.2. Chitosane

Le chitosane est un polymère hydrophile produit à partir de la chitine, un polysaccharide naturel retrouvé dans le squelette externe des arthropodes (crevettes, crabes, insectes ...etc.) et au niveau de la paroi cellulaire de certains champignons. Le chitosane possède d'excellentes propriétés filmogènes et de gélification. Sa toxicité négligeable, sa biodégradabilité, ses propriétés mucoadhésives, ainsi que la facilité d'y faire des modifications structurales afin d'améliorer ses propriétés a fait que son utilisation et celle de ses dérivés soient importantes dans l'industrie pharmaceutique [133].

IV.1.6.2.1. Composition chimique et synthèse du chitosane

Le chitosane est formé d'unités de 2-acétamido-2-deoxyglucopyranose et de 2-amino-2-deoxyglucopyranose liées par des liaisons β (1 \rightarrow 4) [137].

L'obtention du chitosane à partir de la chitine poly (2-acétamido-2-deoxy-D-glucopyranose) est faite par une réaction de désacétylation avec une catalyse basique [134]. La figure IV.3 illustre la structure de la chitine et celle du chitosane :

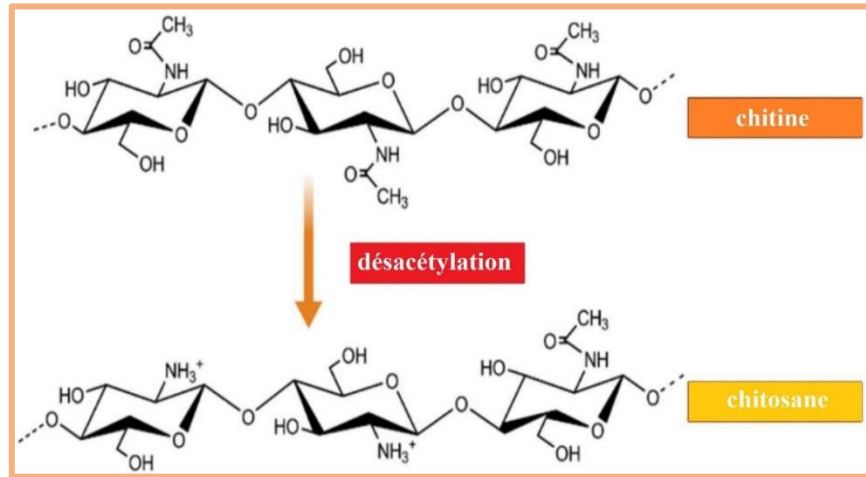


Figure IV.3 : Structure de la chitine et du chitosane [138].

IV.1.6.2.2. Applications du chitosane

Le chitosane occupe une place importante dans les applications médico-pharmaceutiques, largement utilisé et pour diverses applications. À savoir, comme un revêtement biocompatible pour les prothèses, une base pour la délivrance de PA, un agent de vectorisation pour les gènes, un complément alimentaire, un pansement cicatrisant permettant la restauration de l'architecture histologique naturelle, dans les lentilles de contact, dans les implants ,dans l'ingénierie tissulaire ,dans l'encapsulation cellulaire et aussi un ingrédient fonctionnel en cosmétique [133,135].

IV.1.6.3. Crospovidone

La crospovidone est un polyvinylpyrrolidone réticulé insoluble dans l'eau [139]. Il se présente sous forme d'une poudre blanche, hygroscopique, pratiquement inodore et insipide. Sa synthèse se fait par polymérisation en pop-corn (proliférante) à partir du vinylpyrrolidone [140].

L'utilisation pharmaceutique principale de la crospovidone est celle d'agent désintégrant. Son caractère hautement hydrophile, sa sorption rapide de l'humidité, ses bonnes propriétés de gonflement, et sa surface spécifique raisonnablement large lui confèrent une forte capacité à s'hydrater et une bonne capillarité [141], ce qui est en faveur de l'action désintégrante, puisque son mécanisme d'action repose principalement sur des phénomènes de gonflement et de capillarité [139]. De plus, la crospovidone peut être utilisée comme agent liant pour les comprimés, comme elle sert à améliorer la solubilité des PA en l'utilisant dans des procédés de co-évaporation, ainsi que divers applications médicales à titre d'exemples son utilisation comme anti-diarrhéique [140,141].

IV.1.6.4. Choix des excipients

Pour la préparation des films à désintégration rapide contenant la dompéridone des polymères hydrophiles le chitosane et l'HPMC (E 5) ont été choisis, les deux possédant de bonnes propriétés filmogènes. La crospovidone un superdésintégrant d'usage courant pour les comprimés a été sélectionnée comme agent promoteur de la désintégration [139]. Dans le but d'améliorer les propriétés mécaniques des films l'incorporation de deux plastifiants, le PG et le PEG 400, à différentes concentrations a été faite. L'acide citrique a joué le rôle de stimulant salivaire dans nos formulations, mentionné dans la littérature comme l'acide alimentaire le plus préféré pour cette application [77]. Le mannitol un édulcorant de charge a été choisi pour nos formulations étant non cariogènes et influençant faiblement la glycémie [142]. Les solvants ont été sélectionnés de manière à avoir une solubilité convenable du soluté en question. À cet effet, nous avons utilisé une solution d'acide acétique à 1 % pour la préparation de la solution polymérique de chitosane [143], et de l'eau distillée chaude pour la solution d'HPMC (E 5) [133]. Pour les films à base de chitosane l'éthanol a été utilisé comme solvant pour la solution de PA, dont l'usage est mentionné dans la Pharmacopée Européenne. En ce qui concerne les films préparés par l'HPMC (E 5), nous avons choisis de dissoudre le principe actif dans une solution hydro-alcoolique tout en ajoutant un agent surfactant par référence au travail de *Joshi.P et al* [144].

IV.2. Méthodes

IV.2.1. Etudes de pré-formulation

IV.2.1.1. Amélioration de la solubilité du PA

La sélection d'un solvant sûr et donnant un profil de solubilité acceptable pour la dompéridone a été notre objectif. Pour les films à base de chitosane la solution de PA a été préparée en utilisant de l'éthanol à 96%, le volume approprié en éthanol a été estimé par un essai de solubilisation dans des volumes croissants jusqu'à obtenir une solubilité satisfaisante. Le tween 80 a été utilisé dans quelques formulations dans le but d'améliorer la solubilité. Toutes les solutions ont été constamment agitées, et chauffées pendant leurs préparations. Les deux approches ont permis de dissoudre le PA cependant, pour les solutions sans tween 80 quelques particules de PA sont restées en suspension. La démarche a été différente pour la solution de PA pour les films en HPMC (E 5), où une solution hydro-alcoolique a été utilisée comme solvant en présence de tween 80 et d'acide citrique. Avec agitation et sans chauffage la dompéridone a été totalement dissoute donnant une solution limpide.

IV.2.1.2. Préparation de la solution tampon

Une solution tampon phosphate 0,1M (pH 6,8) est préparée par dissolution de 2,789g d'acide et 1,26 de base dans de l'eau distillée dans une fiole jaugée de 250ml. La solution est mise sous agitation afin d'homogénéiser la préparation. Le pH de la solution est déterminé à l'aide d'un pH-mètre et ajusté à la valeur cible 6,8 par ajout du HCl.

IV.2.1.3. Détermination du spectre d'absorption du PA par spectroscopie

UV-visible

La solution standard de travail de la dompéridone a été préparée en pesant avec précision 1,2mg de dompéridone et la faire dissoudre dans la solution tampon phosphate (pH 6,8) dans une fiole de 100ml. Ce qui donne une solution à 12 µg/ml de concentration.

Un volume de 4 ml de la solution précédente a été placé dans une cuve en quartz du spectrophotomètre UV- visible type *SHIMADZU. UV-1201*, la mesure de son absorbance a été faite dans l'intervalle des longueurs d'onde de 200-500 nm, après correction de la ligne de base par la solution tampon phosphate. A partir des données spectrales obtenues la longueur d'onde d'absorbance maximale a été déterminée est qui est de 284 nm.

IV.2.1.4. Etude de compatibilité

La spectroscopie Infrarouge est une spectroscopie moléculaire vibrationnelle. Basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques d'identifier les fonctions chimiques présentes. La comparaison entre rayonnement incident et transmis à travers l'échantillon suffit par conséquent à déterminer les principales fonctions chimiques présentes dans l'échantillon.

Les études d'interaction entre le PA et les excipients utilisés ont été étudiées à l'aide du spectrophotomètre *Bruker Vertex 70* (Figure IV.4), pour confirmer une éventuelle interaction entre le polymère et le médicament. Les spectres IR du principe actif, du polymère ainsi que leurs mélanges ont été enregistrés en utilisant des disques de KBr (qualité spectroscopique) à l'aide d'une presse à granulés hydraulique à une pression de sept à dix tonnes. Pour chaque spectre, la moyenne de 100 balayages successifs, dans la gamme de 600-4000 cm^{-1} avec une résolution de 2 cm^{-1} a été enregistrée. Le logiciel *Essential FTIR v3.50.114* a été utilisé pour le traitement des données.



Figure IV.4 : Photo du spectrophotomètre Infrarouge à Transformée de Fourier utilisé.

IV.2.2. Essais préliminaires et formulations retenues

IV.2.2.1. Mode opératoire

- **Préparation des films à base de chitosane**

Deux solutions ont été préparées :

Solution 01 : contenant la quantité requise de chitosane dissoute dans 20ml d'une solution d'acide acétique (1% v/v) (préalablement préparée), qu'on a laissé gonfler pendant 24h sans agitation. Après dissolution complète du chitosane, on a ajouté à cette solution les quantités du plastifiant et de crospovidone sous agitation constante pendant 15min.

Solution 02 : Dans 50ml d'éthanol la dompéridone, l'acide citrique et le mannitol ont été dissous avec ajout ou non de surfactant (tween 80), sous agitation constante et en chauffant pendant 45min afin de solubiliser la dompéridone et d'obtenir une solution claire et homogène. Ensuite, les deux solutions (1 et 2) ont été bien mélangées et homogénéisées en versant la solution de PA doucement dans la solution visqueuse polymérique.

La préparation finale a été coulée dans un cristalliseur en verre d'un diamètre de 8,8cm. Et est placé dans l'étuve à 50°C pendant ± 24 h (le temps de séchage doit être surveillé).

- **Préparation des films à base de HPMC (E 5) :**

Deux solutions également ont été préparées :

Solution 01 : La quantité nécessaire d'HPMC (E 5) est versée graduellement dans 5ml d'eau distillée chauffée à 50°C, sous agitation jusqu'à dissolution (pendant 30min), ensuite le plastifiant est ajouté. Après homogénéisation, on laisse la solution refroidir puis on ajoute la crospovidone sous agitation.

Solution 02 : dans 12ml d'éthanol et 5ml d'eau distillée ont solubilisé l'acide citrique, la dompéridone et la tween sous agitation jusqu'à dissolution du PA. A la fin, la solution du principe actif a été versé doucement dans la solution visqueuse polymérique sous agitation.

La préparation finale est coulée dans une boîte à pétri d'un diamètre de 8,8cm, et est placée dans l'étuve à 50°C pendant ± 5 h. La figure IV.5 illustre les étapes de préparation des films.

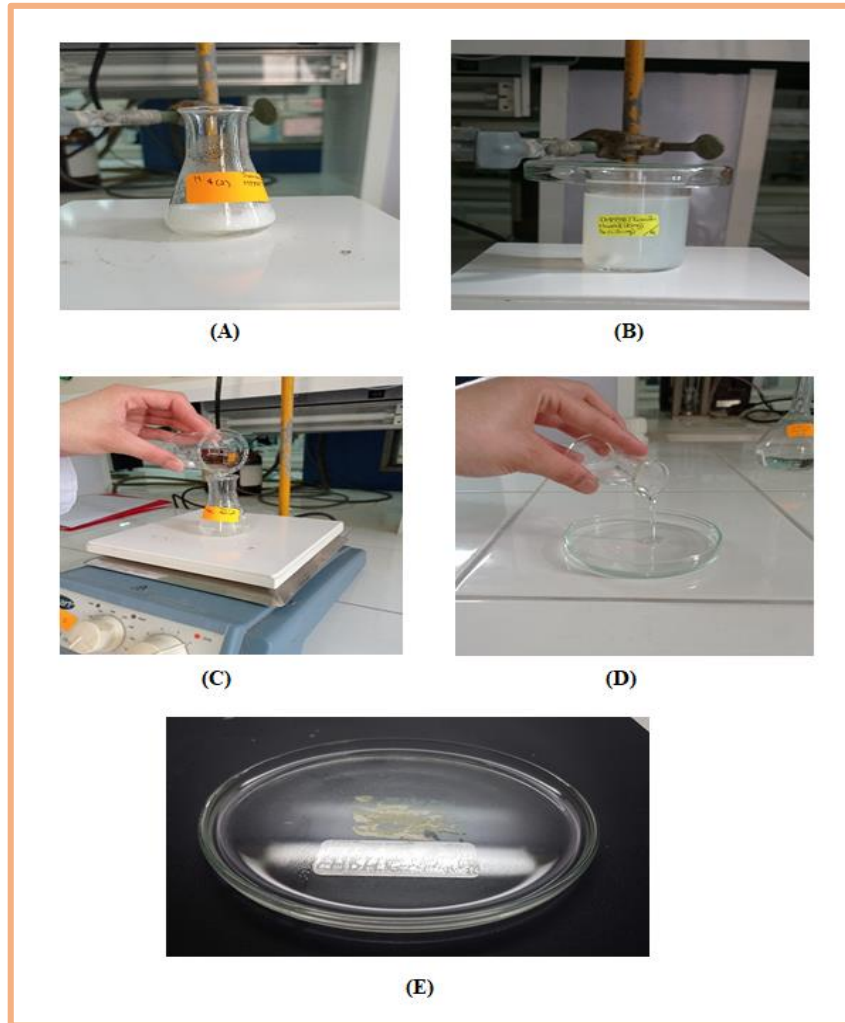


Figure IV. 5 : Les étapes de préparation des films : (A) solution du polymère, (B) solution du principe actif, (C) mélange des deux préparations, (D) coulée sur une boîte de pétri, (E) préparation prête pour la mise en étuve.

IV.2.2.2. Les essais préliminaires

Six formulations ont été préparées en utilisant le chitosane comme polymère filmogène, et une formulation à base d'HPMC (E 5), chaque formulation a été chargée en principe actif de telle sorte qu'un film sec d'une dimension de 4 cm² contiendrait 9 mg de PA, ainsi pour une boîte de pétri d'un diamètre de 8,8 cm, il faudrait 135 mg de dompéridone. Le tableau IV.2 montre la composition des différentes formulations.

Tableau IV.2 : Composition des formulations préliminaires.

Composition	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Chitosane (mg)	200	200	200	100	200	
HPMC (E 5)(mg)						500
Dompéridone (mg)	135	135	135	135	135	135
Acide acétique (ml)	20	20	20	20	20	
PEG (mg)	100	50		100		187
PG (mg)			50		250	
Mannitol (mg)	25	25	25	25	25	
Acide citrique (mg)	30	30	30	30	30	30
Ethanol (ml)	50	50	50	50	50	12
Crospovidone (mg)	05	05	05	10	05	05
Eau (ml)						10
Tween 80	Q.s.p*					Q.s.p

*Q.s.p : quantité suffisante.

IV.2.2.3. Les formulations retenues

Sur la base de leur temps de désintégration, on a retenu l'HPMC (E 5) comme polymère filmogène, 13 films ont été préparés avec incorporation de quantités différentes de polymère et de plastifiants. Leurs compositions sont résumées dans le tableau IV

Tableau IV.3 : Compositions des films à base d'HPMC (E 5).

Composition	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
HPMC (E 5)(mg)	500	500	500	500	500	300	300	700	700	300	300	700	700
DMP(mg)	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135
PEG (mg)	187	187	93,5			187		187		93,5		93,5	
PG (mg)				187	93,5		187		187		93,5		93,5
Mannitol (mg)		50											
Ac.Citrique (mg)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Crospov- idone (mg)	05	05	05	05	05	05	05	05	05	05	05	05	05
Tween 80	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p	Q.s.p
Ethanol (ml)	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Eau (ml)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
*Q.s.p : quantité suffisante.													

IV.2.3. Méthodes/Tests d'évaluation des films

IV.2.3.1. Evaluation organoleptique

L'aspect, la transparence et la couleur ont été évalué visuellement, ainsi que la texture qui a été évalué au touché.

IV.2.3.2. Uniformité de poids

Le poids de 3 échantillons de chaque formulation a été mesuré, une moyenne de poids et l'écart type ont été calculées.

IV.2.3.3. Uniformité d'épaisseur

L'épaisseur des films a été mesurée à l'aide d'un micromètre en 5 points différents de chaque film (les quatre coins et le centre) comme illustré dans la figure IV.6, ensuite une moyenne d'épaisseur et l'écart type ont été calculés.



Figure IV.6 : Mesure de l'épaisseur des films.

IV.2.3.4. Résistance au pliage

La résistance au pliage a été déterminée en pliant de manière répétées le film, au même point jusqu'à ce qu'il se casse.

IV.2.3.5. Détermination du pH

Un film a été mouillé par l'eau distillée, puis le pH a été mesuré à l'aide de bandelette pH mis en contact avec la surface mouillée du film. Trois mesures de pH ont été effectuées.

IV.2.3.6. Test de désintégration

Un échantillon de 4 cm² a été placé dans 10 ml de solution tampon phosphate (pH 6,8) chauffée à 37°C sous agitation, le temps nécessaire à la désintégration du film est considéré comme le temps de désintégration *in-vitro* du film.

IV.2.3.7. Test de dissolution du PA

IV.2.3.7.1. Elaboration de la courbe d'étalonnage standard de la dompéridone dans la solution tampon phosphate (pH 6,8)

A partir de la solution standard de travail de la dompéridone différentes aliquotes ont été prélevées de la solution standard et diluées avec la solution tampon phosphate séparément dans des fioles de 10ml pour préparer des solutions de 2 µg/mL, 4 µg/mL, 6 µg/mL, 8 µg/mL, 10

$\mu\text{g/mL}$ respectivement (figure IV.7). La courbe d'étalonnage a été tracée en portant l'absorbance en fonction des concentrations. Le coefficient de corrélation a été calculé par une analyse de régression linéaire.

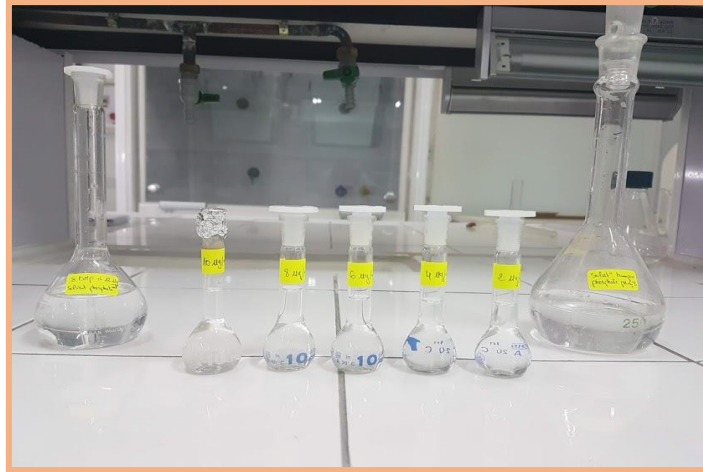


Figure IV.7 : Présentation de la solution tampon, de la solution standard de dompéridone et des différentes dilutions préparées.

IV.2.3.7.2. Déroulement du test

L'étude de la cinétique de libération de PA à partir de la matrice polymérique a été faite dans un volume de 200 ml de solution tampon phosphate (pH 6,8) chauffée à une température constante de 37°C . Un échantillon de 4 cm^2 a été placé dans le milieu de dissolution sous agitation, des aliquotes de 5 ml ont été prélevés à 20s d'intervalle pendant 2 min, puis à 5 min, 10 min et à 15 min et ils ont été remplacés par un même volume de solution tampon, l'absorbance des échantillons a été déterminée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible à 284 nm.

IV.2.4. Optimisation par la méthode des plans d'expériences

IV.2.4.1. Introduction

Dans toutes les disciplines, il est fréquent d'étudier un phénomène dépendant de différents paramètres. L'utilisation de certaines méthodes basiques nécessite de répéter l'étude pour chaque variable, ce qui implique un nombre très élevé d'expériences (par exemple 216 « 6^3 » expériences pour étudier 3 paramètres à 6 niveaux de variation) [145].

Pour pallier à ce problème, il faut opter pour des méthodes rigoureuses qui impliquent le minimum nombre d'expériences tout en apportant le maximum de renseignement, comme la méthode des plans d'expériences [145,146].

IV.2.4.2. Méthodologie de l'étude :

On distingue 3 étapes [147]:

- La recherche des facteurs influents le phénomène (par la méthode des plans d'expérience).
- Modélisation mathématique.
- Optimisation.

IV.2.4.3. Définitions

Plans d'expériences : Un plan d'expérience constitue une stratégie de planification d'expériences afin d'obtenir des conclusions solides et adéquates de manières efficaces et économique. La méthodologie des plans d'expériences est basée sur le fait qu'une expérience convenablement organisée, conduira fréquemment à une analyse et à une interprétation statistique relativement simple des résultats [148].

Cette méthode consiste à la fois d'estimer l'existence des effets des facteurs et à trouver, s'il existe, un optimum dans un domaine d'étude appelé domaine expérimental [149]. Il existe de nombreux plans d'expériences adaptés à tous les cas rencontrés par un expérimentateur mais en général on pense aux plans d'expérience devant une fonction du type (équation IV.7) : [146]

$$y = f(xi) \dots \dots \dots \text{Equation IV.7}$$

Où : y est la grandeur d'intérêt appelé « **réponse** ».

x_i est la variable et appelée « **facteur** ».

Facteur : est toute variable pouvant influencer la réponse observée, il est modifiable sans difficulté contrairement à la réponse qui ne peut être modifiée que par le biais de la modification des facteurs.

La valeur attribuée à un facteur pour réaliser l'expérience est appelée **niveau**, en général on limite les variations d'un facteur entre deux bornes : inférieure correspondant au niveau bas (-1) et supérieure correspondant au niveau haut (+1) [146,148].

Réponse : est la grandeur d'intérêt observée pour au cours de chaque expérience. Pour chaque niveau du facteur correspond une réponse [148].

Domaine des facteurs : est le domaine de variation des niveaux du facteur. Chaque facteur peut être représenté par un axe gradué et orienté comme illustre la figure IV.8 [148].

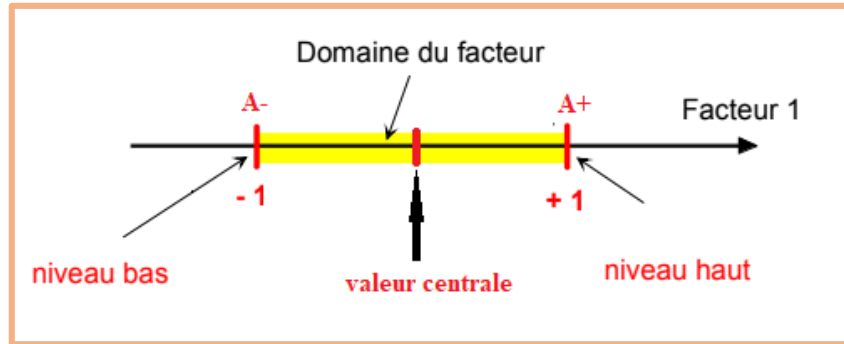


Figure IV.8 : Illustration d'un domaine des facteurs d'une variable [146].

Variables réduites centrées :

- Valeur centrale du domaine donnée par l'équation IV.8 :

$$A^o = \frac{(A+)+(A-)}{2} \dots\dots\dots \text{Equation IV.8}$$

- Le pas donné par l'équation IV.9 :

$$P = \frac{(A+)-(A-)}{2} \dots\dots\dots \text{Equation IV.9}$$

- Le passage des variables nommées A aux variables notées X est donné par l'équation IV.10 :

$$X = \frac{A-A^o}{P} \dots\dots\dots \text{Equation IV.10}$$

La valeur (A-) correspond à la variable nommée « -1 », et la valeur (A+) correspond à la variables nommée « +1 » [146,148].

Matrice d'expérience : est un modèle mathématique qui rassemble l'ensemble des expériences à réaliser [148].

Espace expérimental : si deux facteurs sont étudiés, le plan résultant de la disposition orthogonale du deuxième facteur par rapport au premier est appelé espace expérimental ou plan d'expérience [148].

Domaine d'expérience : est défini par le regroupement des domaines des facteurs. C'est une zone de l'espace expérimental délimitée par les deux niveaux bas et haut des facteurs [146,148], comme l'illustre la figure IV.9.

Point expérimental : il peut être définit par les cordonnées x_1 du facteur 1 et x_2 du facteur 2 [146].

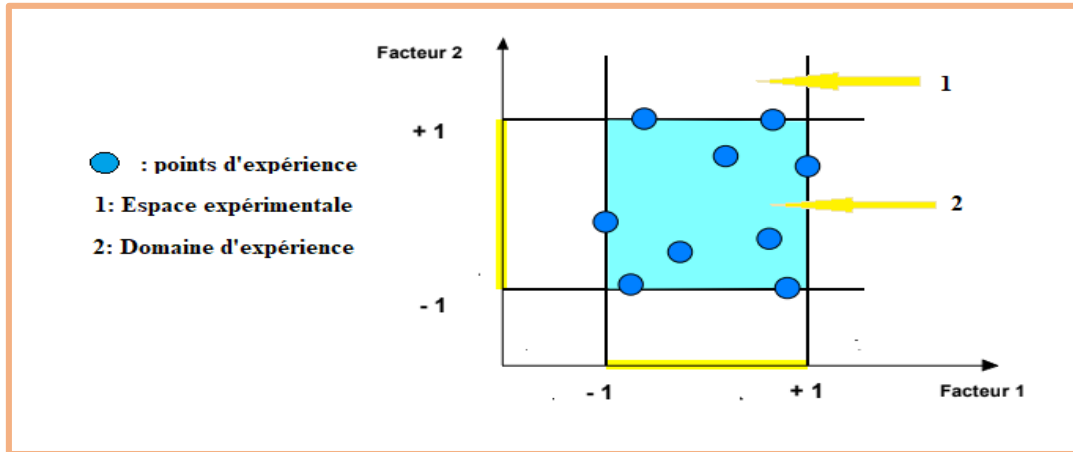


Figure IV.9 : Illustration des points d'étude dans leur domaine d'étude [146].

Surface de réponse : Chaque plan d'expérience nécessite un espace ayant une dimension de plus pour représenter la surface de réponse, donc un troisième axe orthogonal à l'espace expérimental est défini et attribué aux réponses.

A chaque point du domaine d'étude correspond une réponse. A l'ensemble de tous les points du domaine d'étude correspond un ensemble de réponses qui se localisent sur une surface appelée la surface de réponse [146]. La figure IV.10 illustre une surface de réponse pour un plan à 2 facteurs.

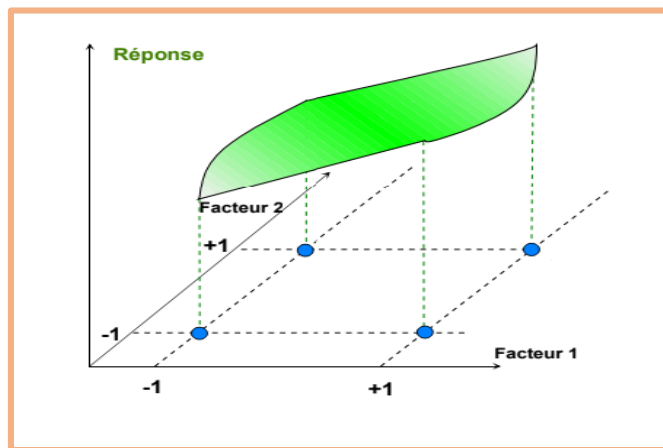


Figure IV.10 : Illustration d'une surface de réponse pour un plan à deux facteurs [146].

IV.2.4.4. Présentation des expériences à réaliser

Toutes les expériences qui doivent être réalisés sont présentés sous forme de tableau appelé « matrice d'expérience » qui contient N lignes représentant le nombre d'expériences réalisées et K colonnes représentant le nombre de facteur étudiés. Les valeurs sont écrites sous forme codée [148].

IV.2.4.5. La modélisation mathématique

Cette étape correspond à la modélisation du phénomène sous la forme d'une relation empirique (sous forme d'un polynôme de degré plus ou moins élevé) qui permet de déterminer la valeur de la réponse en tout point du domaine expérimental sans qu'on soit obligé de faire l'expérience. IV.11 représente un des modèles de relation (modèle de l'expérimentateur) [146,148].

$$y = a_0 + \sum a_i x_i + \sum a_{ij} x_i x_j + \dots + \sum a_{ii} x_i^2 + a_{ij\dots z} x_i x_j \dots x_z + e \quad \text{Equation.IV.11}$$

Avec :

- « y » la réponse ou la grandeur d'intérêt. Elle est mesurée au cours de l'expérimentation et elle est obtenue avec une précision donnée.
- « xi » le niveau attribué au facteur i par l'expérimentateur pour réaliser un essai. Cette valeur est parfaitement connue.
- « a0, ai, aij, aii » les coefficients du modèle mathématique adopté a priori. Ils ne sont pas connus et doivent être calculés à partir des résultats des expériences. [146]

IV.2.4.6. Optimisation

Cette dernière étape consiste à déterminer à partir des résultats obtenues les conditions optimales pour l'obtention du meilleur résultat de la réponse recherchée, pour s'y faire plusieurs techniques sont possible, citons : l'étude des courbes iso réponses [147]

CHAPITRE V
RESULTATS ET
DISCUSSION

V.1. Spectre UV de la dompéridone

La longueur d'onde d'absorbance maximale de la dompéridone (λ_{max}) a été observée à 284 nm. Le spectre d'absorption UV de la dompéridone est illustré dans la figure V.1.

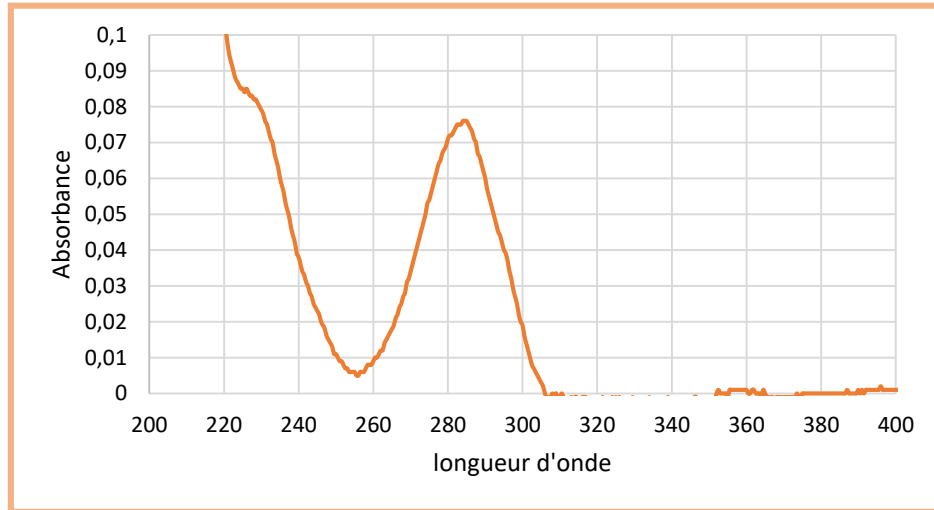


Figure V.1 : Spectre UV de la dompéridone.

V.2. Etude de compatibilité principe actif /excipients

Le spectre FTIR de la dompéridone pure est représenté sur la figure V.2. Montrant des pics caractéristiques nettes à 3025,17 cm^{-1} correspondant à l'étirement de la liaison N-H et à 2819,06 cm^{-1} celle de l'étirement asymétrique de la liaison C-H, ceux à 1715,53 cm^{-1} et 1694,17 cm^{-1} relative à l'étirement de la liaison C=O [150], le spectre présente également des bandes à 1487,71 cm^{-1} due à l'étirement de la liaison C=N, ainsi qu'à 1384,47 cm^{-1} et 1145,97 cm^{-1} correspondant à l'étirement de la liaison C-O [151].

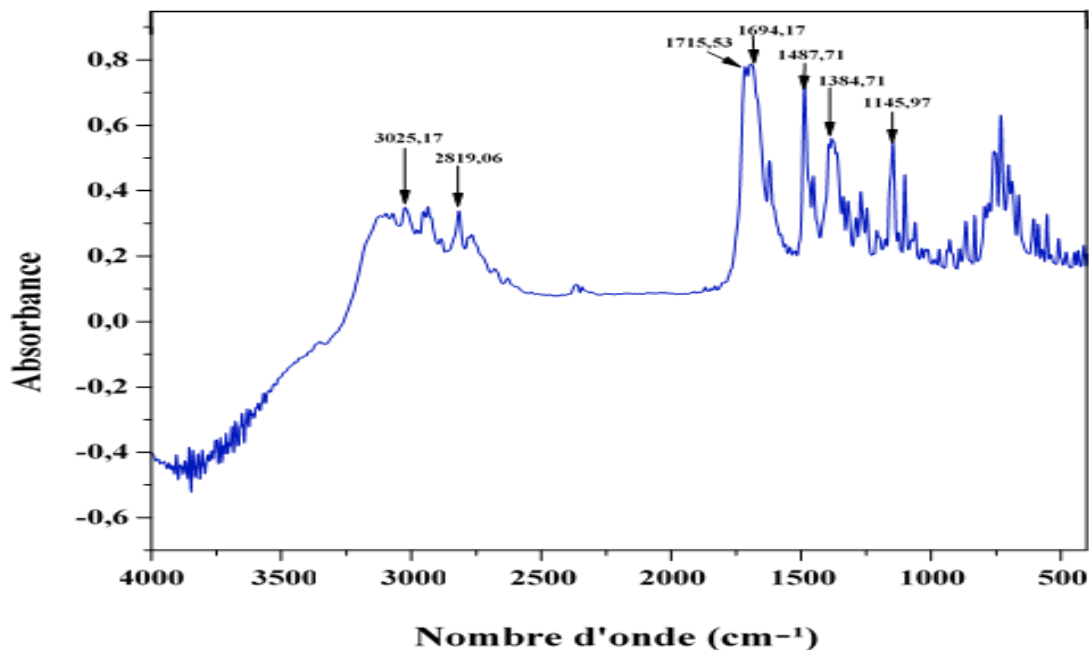
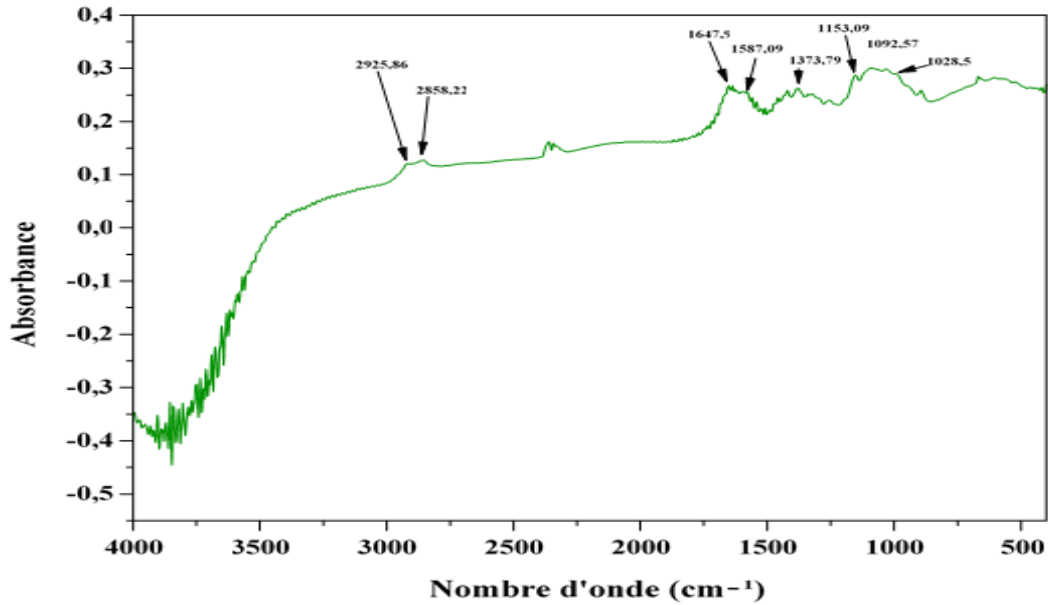


Figure V.2 : Spectre FTIR de la dompéridone pure.

V.2.1. Compatibilité pour les films à base du chitosane

Le spectre FTIR du chitosane pur est représenté dans la figure V.3., il montre une large bande dans la région 3291–3610 cm^{-1} correspond à l'étirement des N-H et O-H, ainsi qu'aux liaisons hydrogène intramoléculaires. Les bandes d'absorption aux alentours de 2925 et 2858 cm^{-1} peuvent être attribuées aux étirements C-H symétriques et asymétriques, respectivement. Ces bandes sont caractéristiques du polysaccharide et se retrouvent dans d'autres spectres de polysaccharides. La présence de groupes N-acétyle résiduels a été confirmée par les bandes à environ 1647 cm^{-1} (étirement C = O de l'amide I) et 1373 cm^{-1} (étirement C-N de l'amide III), respectivement. Nous n'avons pas trouvé la petite bande à 1550 cm^{-1} qui correspond à la flexion N-H de l'amide II. C'est la troisième bande caractéristique des groupes N-acétyle typiques, et elle a probablement été recouverte par d'autres bandes. Une bande à 1587 cm^{-1} correspond à la flexion N-H de l'amine primaire. La flexion de CH_2 et les déformations symétriques de CH_3 ont été confirmées par la présence des bandes à environ 1423 et 1375 cm^{-1} , respectivement. La bande d'absorption à 1153 cm^{-1} peut être attribuée à l'étirement asymétrique du pont C-O-C. Les bandes à 1092 et 1028 cm^{-1} correspondent à l'étirement C-O [2].



FigureV.3 : Spectre FTIR du chitosane pure.

La figure V.4. Représente le spectre FTIR du mélange dompéridone/chitosane, par comparaison de ce spectre avec celui de la dompéridone pure, on a observé une diminution de l'intensité de certains pics ou un déplacement voire même la disparition d'autres pics à savoir celui à 3025,17 cm^{-1} correspondant à l'étirement de la liaison N-H, à 2819,06 cm^{-1} relative à l'étirement asymétrique C-H et à 1487,71 cm^{-1} correspondant à l'étirement C-N. Cela peut indiquer une interaction entre le PA et le polymère, ou probablement la réticulation du chitosane qui est la cause de la non désintégration du film. En effet, les travaux de *Boucard et al* [152], sur la gélification du chitosane en milieu hydroalcoolique, ont montré que l'alcool est responsable de la formation de nœuds de réticulation par l'intermédiaire d'interactions hydrophobes/liaisons hydrogènes.

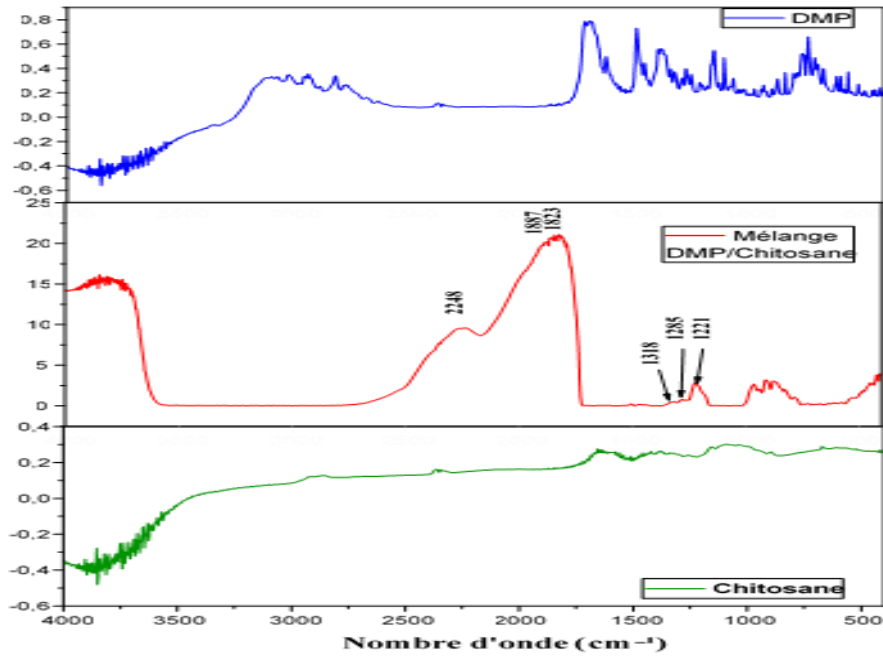


Figure V.4 : Spectre FTIR du mélange dompéridone/chitosane.

V.2.2. Compatibilité pour les films à base d'HPMC (E 5)

La figure V.5. illustre le spectre infrarouge de l'HPMC E5 pur. Il affiche un pic à 3445,59 cm^{-1} correspondant à l'étirement de liaison O-H, un autre à 2929,42 cm^{-1} due à l'étirement C-H, à 1451,46 cm^{-1} relative à la flexion symétrique CH_3 , le spectre montre une bande à 1121,05 cm^{-1} correspondant à l'étirement asymétrique du pont C-O-C et à 1064,41 cm^{-1} attribué à l'étirement C-O [153].

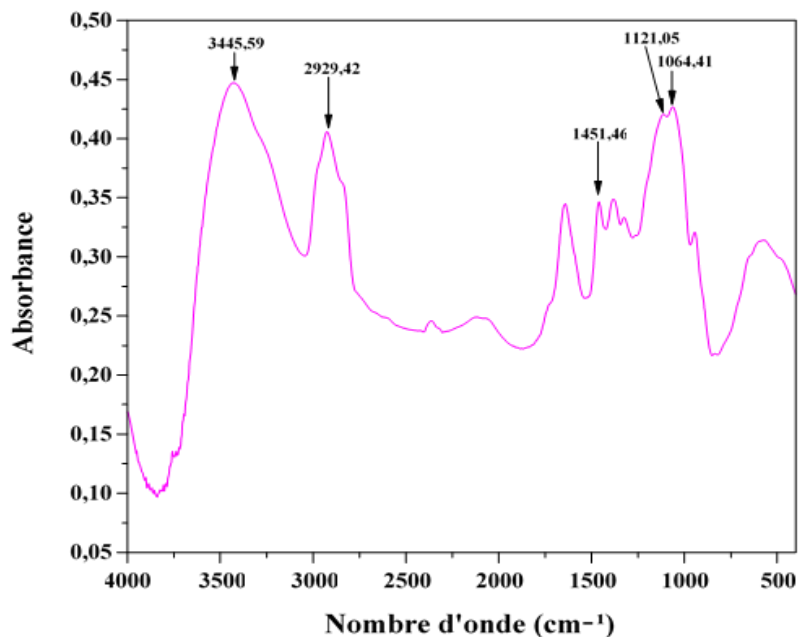


Figure V.5 : Spectre FTIR de l'HPMC (E 5) pur.

D'autre part, en comparant le spectre FTIR de la dompéridone pure avec celui du mélange dompéridone/HPMC (E 5) (FigureV.6.), on a observé que tous les pics se situent dans leur gamme appropriée, aucun pic supplémentaire n'a été observé, ce qui indique l'absence de toutes interaction entre la dompéridone et l'HPMC (E 5).

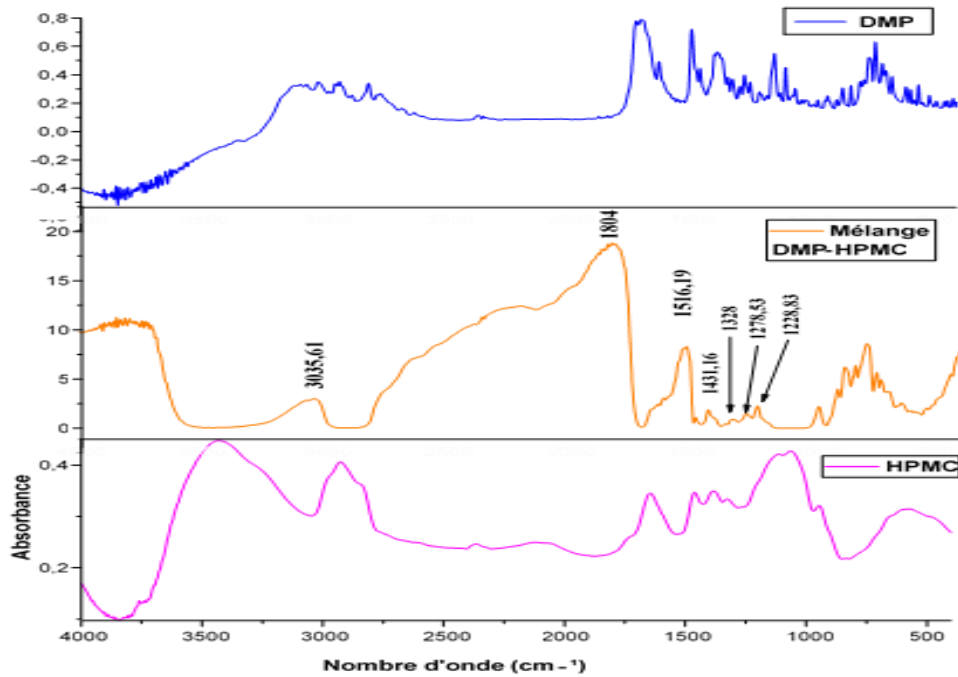


Figure V.6 : Spectre FTIR du mélange dompéridone/HPMC (E 5).

V.3. Evaluation des films

V.3.1. Evaluation organoleptique

Les douze formulations de films obtenues étaient transparentes avec des nuances blanches, ils étaient brillants, la face en contact avec la boîte à pétri était lisse au touché et quelques formulations présentait des fissures.



Figure V.7 : Aspect de quelques films obtenus

Après une période de conservation dans du papier aluminium et des sachets *Zip-lock*, leur couleur a viré vers le blanc et leur surface n'était plus brillante, comme le montre la figure V.8.



Figure V.8 : Virage de couleur des films après une durée de conservation.

Pour le goût, les films étaient légèrement amers en raison de l'amertume de la dompéridone et l'absence d'édulcorant ainsi d'aromatisant dans les formulations.

V.3.2. Uniformité de poids et d'épaisseur

Une moyenne et l'écart type du poids et d'épaisseur ont été calculés. Le tableau IV.1 illustre les résultats.

Tableau V.1: Résultats de mesure de poids et d'épaisseur.

	F1	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
Poids (mg) (±S),n=3	49±8	52±11	46±8	48±3,5	38±7	35±5	77±9,5	68±11	33,5±2	36±2	74±7	59±0,6
Epaisseurs (µm) (±S),n=5	143±40	119±12	136±23	146±15	160±29	126±11	158±30	155±31	146±5	95±11	222±25	160±28

On a observé une corrélation positive entre l'augmentation du taux de polymère et le poids ainsi que l'épaisseur, ce qui est en accord avec la littérature.

V.3.3. Résistance au pliage

Les valeurs de la résistance au pliage (RP) sont illustrées dans le tableau V.2.

Tableaux V.2 : Résultats de la résistance au pliage.

	F1	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
Résistance au pliage	160	76	87	148	100	87	55	49	50	29	94	90

L'analyse des résultats obtenus a permis de déduire que :

- Après un temps de conservation certaines formulations se sont fragilisées comme exemple F10 et F12.
- Pour une même quantité de plastifiant, le passage d'une quantité de 300mg à 500mg de polymère a permis l'amélioration des résultats. Alors qu'une quantité de 700mg de polymère est liée à une régression des valeurs de la RP, par exemple pour les formulations F1, F6 et F8. Concluant que le rapport polymère/plastifiant peut influencer cette propriété mécanique des films.

V.3.4. PH de surface

Le pH de surface pour les trois films a été dans l'intervalle (6,0-6,9) (figure V.6) . Etant inclus dans les intervalles d'acceptations potentiellement non érritant pour la muqueuse buccale, assurant ainsi la compliance des patients.



Figure V.9 : Résultats de mesure du pH de surface des films.

V.3.5. Temps de désintégration

Le temps de désintégration a été mesuré aussi bien pour les films à base d'HPMC (E 5) que pour ceux à base de chitosane. Les résultats de ces tests ont été à la base du choix des formulations retenues puisque ceux de chitosane ne se désintégraient pas mais plutôt ils se gonflaient en contact de la solution tampon. La figure V.10. montre l'aspect des films à base de chitosane après gonflement.



Figure V.10 : Phénomène de gonflement d'un film de chitosane.

La figure V.11., montre la désintégration des films d'HPMC (E5) et le tableau V.3., regroupe les temps de désintégration (TD) en secondes des différents films d'HPMC (E 5).



Figure V.11 : Désintégration d'un film d'HPMC (E 5).

Tableau V.3. Temps de désintégration des différents films préparés.

	F1	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
TD (s)	38	35	38	36	14	34	70	60	15	32	38	80

Les résultats obtenus répondent aux critères fixés pour les films à désintégration rapide.

V.3.6. Etude de dissolution

V.3.6.1. Courbe d'étalonnage

La figure V.12., montre la courbe d'étalonnage de la dompéridone dissoute dans une solution tampon phosphate à pH 6,8. Une équation de régression linéaire a été obtenue ($y=0,0154x+0,0123$) avec un coefficient de régression (R^2) de 0,9995, ce qui signifie que la concentration des échantillons en PA est dépendante à 99,95% de l'absorbance mesurées.

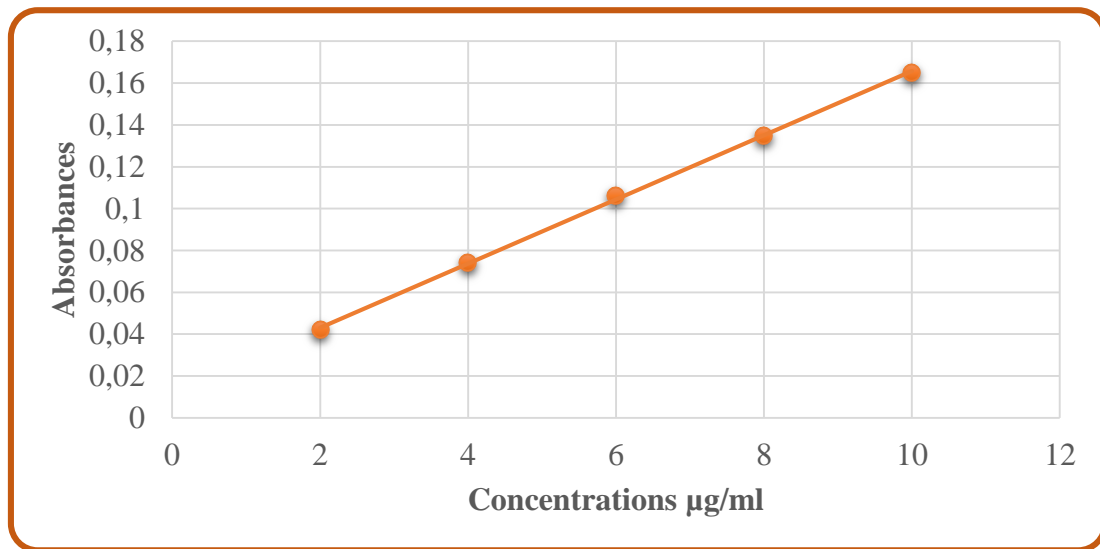


Figure V.12. Courbe d'étalonnage de la dompéridone.

V.3.6.2. Résultats du test de dissolution

Les valeurs du pourcentage cumulatif de libération du PA sont illustrées dans le tableau V.4.

Tableau V.4 : Pourcentage cumulatif de libération du PA jusqu'à t=15 min.

Formulations	% cumulatif de libération du PA à t= 15min
F1	107,1148%
F3	123,7675%
F4	140,5258%
F5	105,8324%
F6	60,8443%
F7	70,4913%
F8	95,2504%
F9	90,7917%
F10	147,358%
F11	141,073%
F12	138,7%
F13	154,1361%

Les résultats des pourcentages de libération cumulative à t= 15 min montrent une variabilité des % entre les différentes formulations, avec des % très élevés pour certaines formulations dépassant les intervalles d'acceptation, et qui peuvent être dues à une éventuelle non-uniformité de teneur en PA.

V.4. Résultats de la modélisation par les plans d'expérience

L'application de la conception factorielle dans les formulations pharmaceutiques joue un rôle clé dans la compréhension de la relation entre les variables indépendantes et leurs réponses. L'utilisation d'un plan factoriel permet de minimiser le nombre d'expériences pour la détermination de l'influence des facteurs étudiés et leurs interactions.

Dans notre étude, deux plans d'expériences ont été indépendamment utilisées, utilisant deux plastifiants différents l'un pour le propylène glycol PG et un autre pour le polyéthylène glycol PEG, dans les deux cas la matrice polymérique est à base d'hydroxy propyle méthylcellulose HPMC. Dans chaque cas, on a examiné l'effet des variables indépendantes, la concentration de HPMC E-5 (X1), et la concentration de plastifiant (X2) sur le temps de désintégration moyen (DT) (Y1, variables de réponse), ou sur le pourcentage cumulatif de libération du principe actif (Y2, variables de réponse). Chaque facteur a été testé à trois niveaux désignés comme -1, 0, et

+1. Neuf lots ont été préparés selon le plan factoriel 2^3 pour étudier l'effet des deux variables indépendantes.

Les équations pour les deux réponses ont été calculées en utilisant le modèle suivant (équation V.12):

$$y = A_0 + A_1X_1 + A_2X_2 + A_{12}X_1X_2 + A_{11}X_1^2 + A_{22}X_2^2 \dots \dots \text{Equation.V.12}$$

La réponse dans l'équation ci-dessus Y est un effet quantitatif des composants de formulation ou des variables indépendantes X_1 et X_2 ; A_i , A_j et A_{ij} sont les coefficients des termes X_i . La résolution du système d'équation a été réalisée à l'aide de Microsoft Excel afin de déduire le facteur ayant un effet significatif sur les propriétés de la formulation.

Les tableaux V.6 ; V.9 ; V.12 et V.15 résument les neuf essais expérimentaux étudiés, leurs combinaisons de facteurs et la traduction des variables en variables réduites. Les valeurs des facteurs ont été transformées pour permettre un calcul facile des coefficients de l'équation ou du modèle polynomiale proposé. Pour identifier l'effet des variables significatives, le modèle réduit a été généré.

V.4.1. Effet du PEG utilisé comme plastifiant sur le temps de désintégration

Tableau V.5 : Temps de désintégration en fonction du pourcentage du plastifiant et du polymère.

Formulation	%HPMC	%PEG	Temps (s)
F6	43	27	14
F10	43	14	15
F1	53	20	38
F3	53	10	35
F8	56	15	70
F12	56	7,5	38

Tableau V.6 : Matrice expérimentale ; films de PEG ; temps de désintégration comme réponse.

Formulation	Y (s)	X1 (%HPMC)	X2 (%PEG)	Vc1	VC2
F6	14	43	27	-1	1
F10	15	43	14	-1	0
F1	38	53	20	1	0
F3	35	53	10	1	-1
F8	70	56	15	1	0
F12	38	56	7,5	1	-1

Tableau V.7 : Les coefficients obtenues pour la réponse temps de désintégration, cas des films de PEG.

A0	A1	A2	A12	A11	A22
51,095	7,824	-4,176	-61,574	0,553	-87,222

En considérant les valeurs absolues des paramètres A1 et A2, on peut conclure que dans le cas des films HPMC-PEG l'effet du polymère sur le temps de désintégration est beaucoup plus important que l'effet du plastifiant.

Les tracés de contour et les tracés de réponse de surface sont schématiques représentation des valeurs de la réponse. Ils sont utiles pour expliquer la relation entre les variables indépendantes et dépendantes. La surface de réponse définit une tendance mathématique dans le plan expérimental pour déterminer le niveau optimal des facteurs expérimentaux requis pour une réponse donnée.

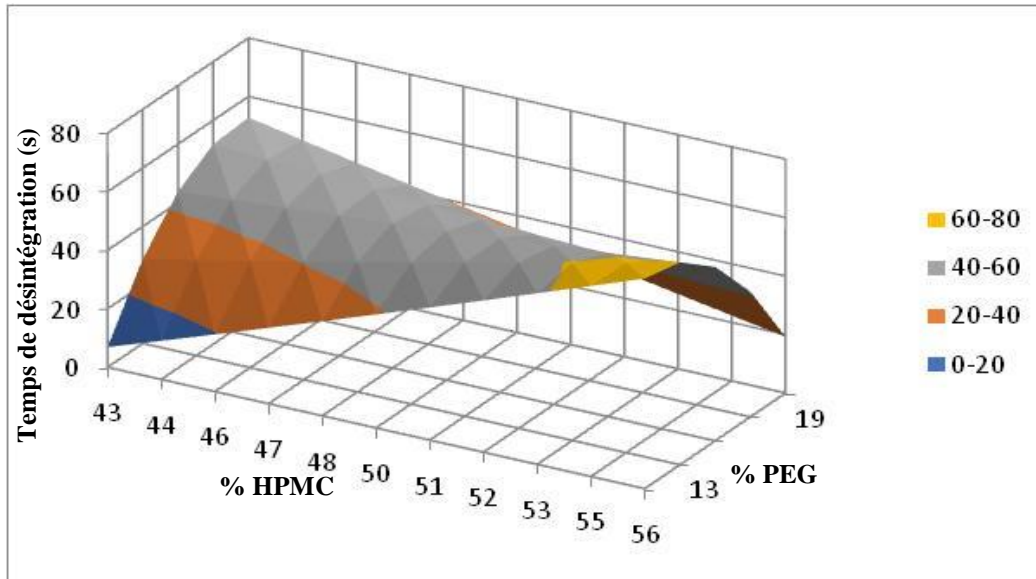


Figure V.13 : Représentation du temps de désintégration en fonction du pourcentage du plastifiants PEG et du pourcentage du polymère HPMC.

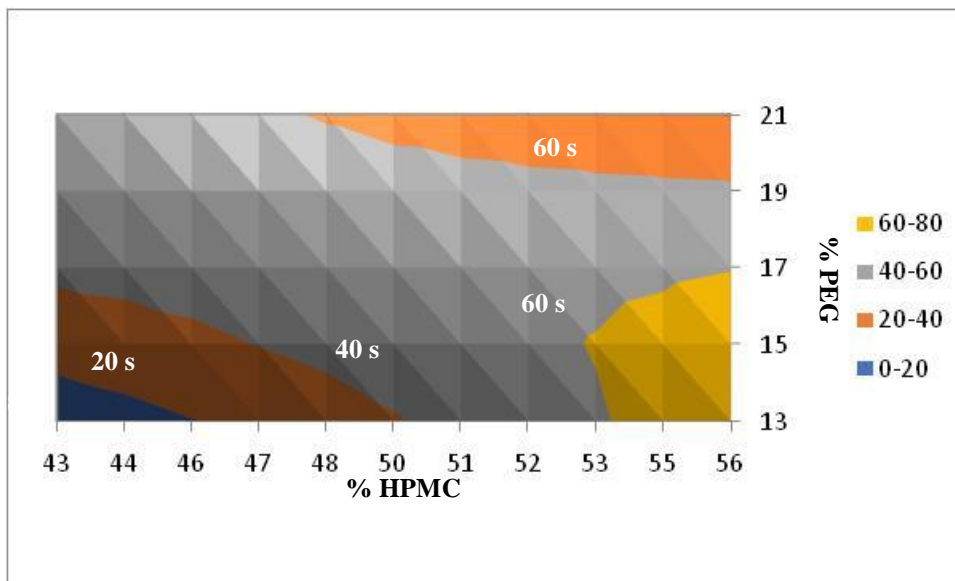


Figure V.14 : Surface de réponse / temps de désintégration en fonction des pourcentages (Polymère HPMC, Plastifiant PEG).

A partir des représentations, un temps de désintégration (TD) est entre 60-80s pour des % en polymère entre 53 à 56 % et pourcentages en plastifiant de 13-17 %. Alors que pour un TD inférieur à 40s faut maintenir le % de polymère dans l'intervalle 43-48% avec 13 à 15 % de plastifiant. Un TD de 10s pourrait être atteint en gardant les % en polymère entre 43 à 46 % et de plastifiant entre 13 à 14 %.

La dérivée de l'équation du modèle par rapport à X1 et X2 nous a permis de trouver la composition de la formulation donnant un temps de désintégration optimale. Cette formulation correspond à 46,85 % de HPMC et 18,41 % en PEG.

V.4.2. Effet du PEG utilisé comme plastifiant sur le pourcentage de libération cumulative du principe actif

Tableau V.8 : Pourcentage de libération cumulative en fonction du pourcentage du plastifiant et du polymère.

Formulation	%HPMC	%PEG	% Cumulatif
F6	43	27	60,84
F10	43	14	147,36
F1	53	20	107,11
F3	53	10	123,77
F8	56	15	95,25
F12	56	7,5	138,7

Tableau V.9 : Matrice expérimentale ; films de PEG ; pourcentage de libération cumulative comme réponse.

Formulation	Y (%)	X1 (%Poly)	X2 (%PEG)	Vc1	VC2
F6	60,84	43	27	-1	1
F10	147,36	43	14	-1	0
F1	107,11	53	20	-1	0
F3	123,77	53	10	1	-1
F8	95,25	56	15	1	0
F12	138,7	56	7,5	1	-1

Tableau V.10 : Les coefficients obtenues pour la réponse pourcentage de libération cumulative, cas des films de PEG.

A0	A1	A2	A12	A11	A22
69,182	14,147	-24,783	124,971	28,263	127,297

En considérant les valeurs absolues des paramètres A1 et A2, on peut conclure que dans le cas des films HPMC-PEG l'effet du plastifiant sur le pourcentage de libération cumulative est beaucoup plus important que l'effet du polymère, de plus le paramètre A22 est plus grand que A11, ce qui indique qu'une augmentation du plastifiant entraîne une augmentation amplifiée du % de libération.

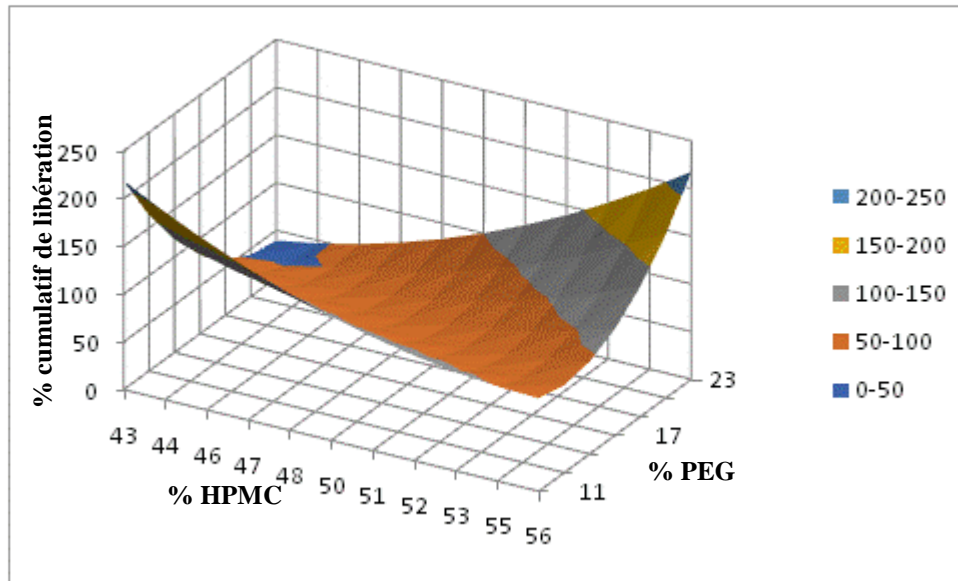


Figure V.15 : Représentation du pourcentage de libération cumulative en fonction du pourcentage du plastifiants PEG et du pourcentage du polymère HPMC.

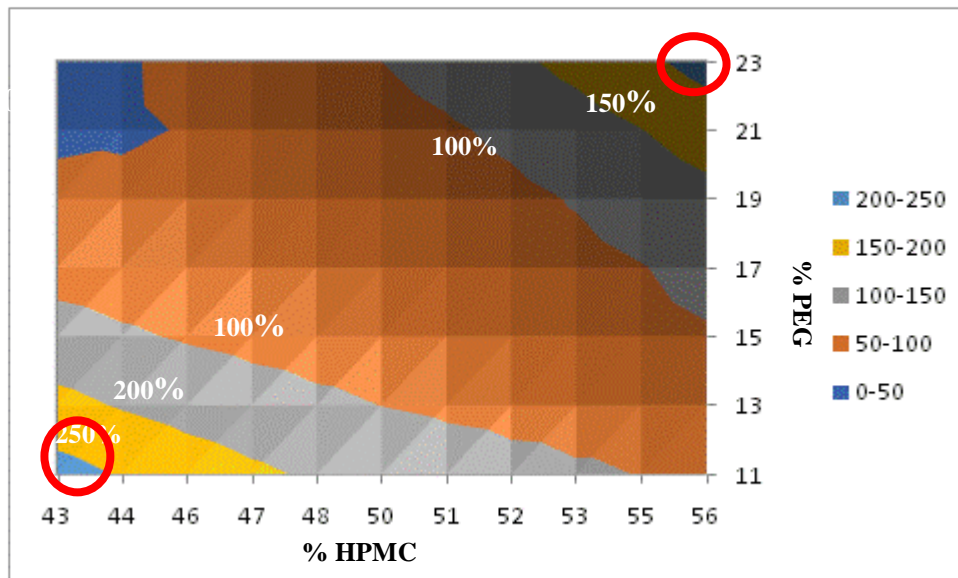


Figure V.16 : : Surface de réponse / Pourcentage de libération cumulative en fonction des pourcentages (Polymère HPMC, Plastifiant PEG).

D'après les graphiques ci-dessus, les pourcentages de libération cumulative les plus importants sont dans les zones entourées en rouge, pour des formulations combinant des pourcentages élevés en HPMC ($\geq 56\%$) et en plastifiants ($\geq 23\%$) ou de faibles pourcentages des deux ($< 44\%$ HPMC et $< 11\%$ PEG).

V.4.3. Effet du PG utilisé comme plastifiant sur le temps de désintégration

Tableau V.11 : Temps de désintégration en fonction du pourcentage du plastifiant et du polymère.

Formulation	%HPMC	%PG	Temps(s)	% Cumulatif
F7	43	27	34	70,49
F11	43	14	32	141,07
F4	53	20	38	140,52
F5	53	10	36	105,83
F9	56	15	60	90,79
F13	56	7,5	80	154,13

Tableau V.12 : Matrice expérimentale ; films de PG ; temps de désintégration comme réponse.

Formulation	Y (s)	X1 (%HPMC)	X2 (%PG)	Vc1	VC2
F7	34	43	27	-1	1
F11	32	43	14	-1	0
F4	38	53	20	1	0
F5	36	53	10	1	-1
F9	60	56	15	1	0
F13	80	56	7,5	1	-1

Tableau V.13 : Les coefficients obtenues pour la réponse temps de désintégration, cas des films de PG.

A0	A1	A2	A12	A11	A22
-4,908	29,139	6,139	48,104	44,814	65,197

En considérant les valeurs obtenues des paramètres A_i , on peut conclure que dans le cas des films HPMC-PG l'effet du polymère sur le temps de désintégration est beaucoup plus important que l'effet du plastifiant, par contre le paramètre A22 est plus grand que A11, ce qui indique qu'une augmentation du plastifiant entraîne une augmentation amplifiée du le temps de désintégration.

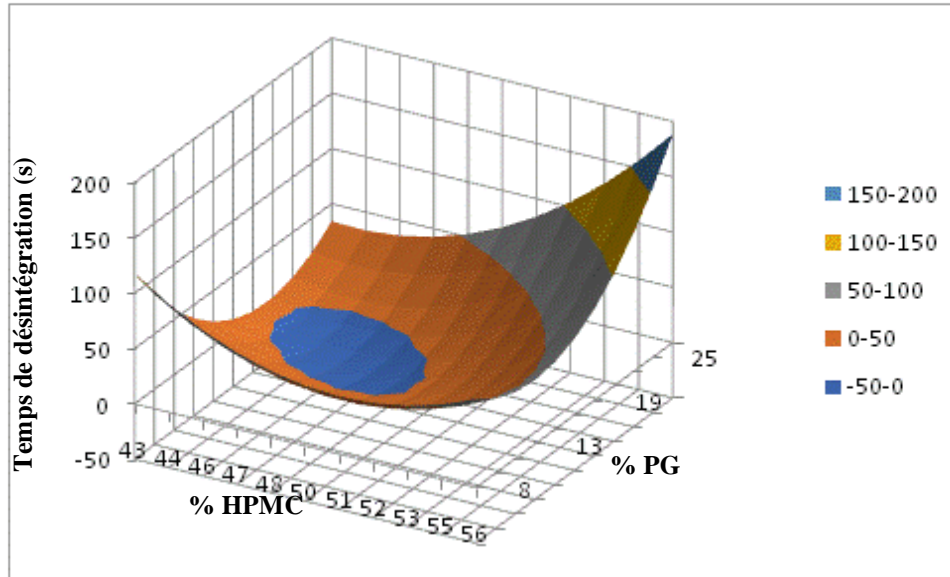


Figure V.17 : Représentation du temps de désintégration en fonction du pourcentage du plastifiants PG et du pourcentage du polymère HPMC.

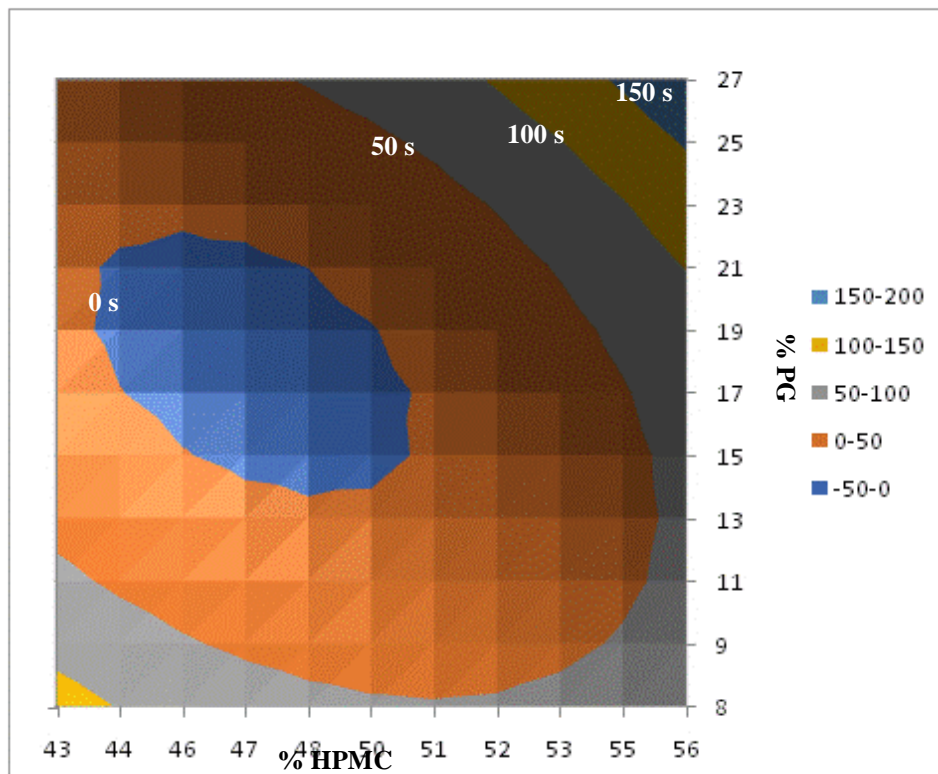


Figure V.18 : Surface de réponse / temps de désintégration en fonction des pourcentages (Polymère HPMC, Plastifiant PG).

Dans ce cas la zone bleue est négative, donc n'est pas prise en considération et les temps de désintégration les plus faibles entre 0 et 50 secondes.

La dérivée de l'équation du modèle par rapport à X1 et X2 nous a permis de trouver la composition de la formulation donnant un temps de désintégration optimale. Cette formulation correspond à 47,07 % de HPMC et 18,13% en PEG.

V.4.4. Effet du PG utilisé comme plastifiant sur le pourcentage de libération cumulative

Tableau V.14 : Pourcentage de libération cumulative en fonction du pourcentage du plastifiant et du polymère.

Formulation	%HPMC	%PG	% Cumulatif
F7	43	27	70,49
F11	43	14	141,07
F4	53	20	140,52
F5	53	10	105,83
F9	56	15	90,79
F13	56	7,5	154,13

Tableau V.15 : Matrice expérimentale ; films de PG ; le pourcentage de libération cumulative comme réponse.

Formulation	Y (%)	X1 (%Poly)	X2 (%PG)	Vc1	VC2
F7	70,49	43	27	-1	1
F11	141,07	43	14	-1	0
F4	140,52	53	20	1	0
F5	105,83	53	10	1	-1
F9	90,79	56	15	1	0
F13	154,13	56	7,5	1	-1

Tableau V.16 : Les coefficients obtenues pour la réponse pourcentage de libération cumulative, cas des films de PG.

A0	A	A2	A12	A11	A22
2,998	67,283	25,463	298,458	77,681	330,089

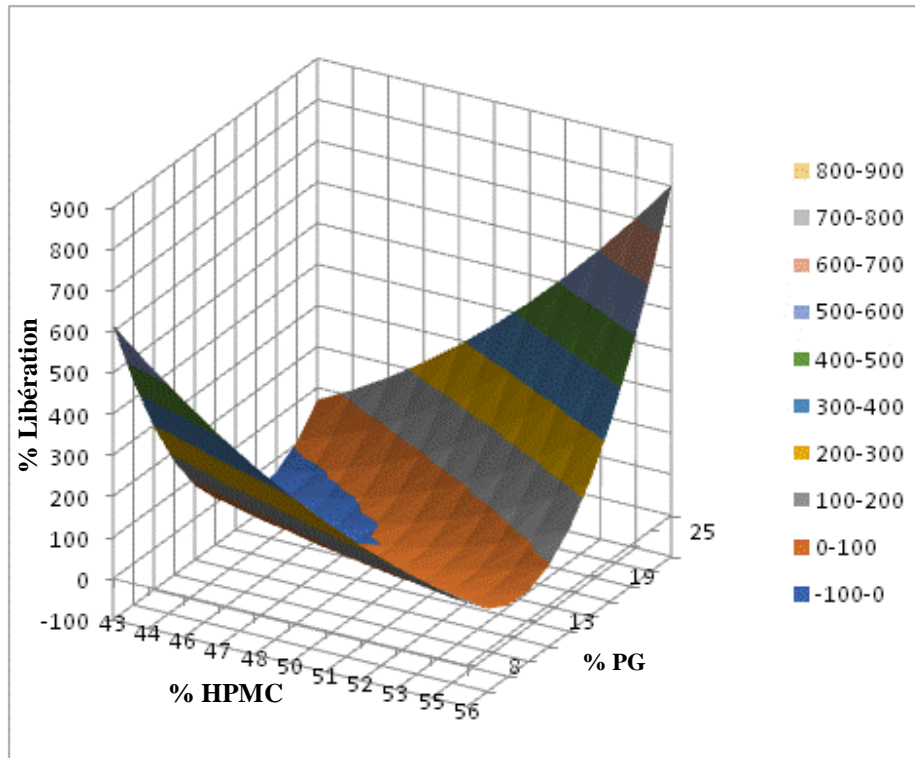


Figure V.19 : Représentation du pourcentage de libération en fonction du pourcentage du plastifiants PG et du pourcentage du polymère HPMC.

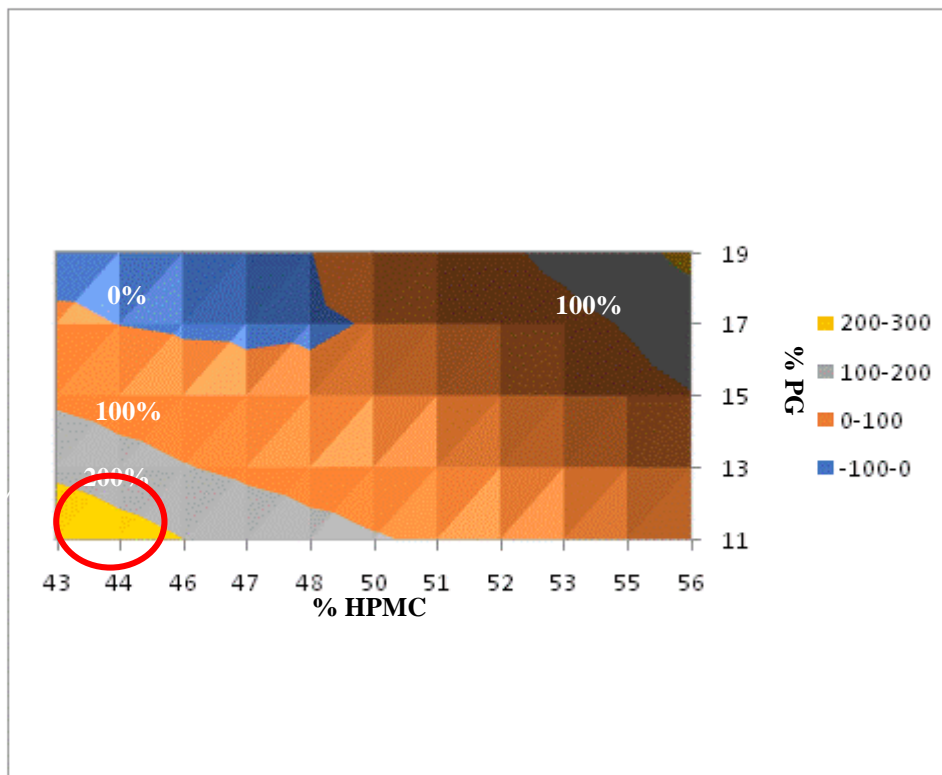


Figure V.20 : Surface de réponse / Pourcentage de libération en fonction des pourcentages (Polymère HPMC, Plastifiant PG).

Les mêmes observations sont constatées à savoir un effet plus important du polymère, par contre un effet amplifiant du plastifiant et les pourcentages les plus élevées sont obtenus pour des formulations avec des pourcentages en HPMC entre 43 et 46 % et des pourcentages en plastifiant entre 10 et 13%.

CONCLUSION
GENERALE

Conclusion générale

Ce travail avait pour objectif l'amélioration de la faible biodisponibilité de la dompéridone, un antiémétique subissant un effet de PPH important, en ciblant la voie buccale pour son administration sous forme d'un ODF.

La première approche de notre travail a été la réalisation de préformulations à base de chitosane, ce polymère n'a pas été retenu par la suite puisqu'il ne se désintègre pas. L'étude de la compatibilité par FT-IR a révélé la présence d'une interaction polymère-excipients pouvant être à l'origine du problème de désintégration. Nous avons alors opté pour un autre polymère qui est l'HPMC. Les formulations ont été donc préparées en variant les quantités de ce polymère et celles de deux plastifiants PG et PEG400.

Nous avons ensuite procédé à leur évaluation, sous différents aspects tel que le goût, le pH de leur surface, leur résistance au pliage, leur aspect visuel et surtout leur temps de désintégration et le pourcentage de libération du principe actif.

L'aspect des films après leur séchage était satisfaisant (transparent et brillant) cependant certaines formulations présentaient des fissurations, après une durée de conservation les films devenaient blancs. Le pH de surface mesuré ne présente aucun risque d'irritation pour la muqueuse buccale, étant dans les intervalles convenant à cette administration. Les écarts-types des résultats de mesure du poids et d'épaisseur de certains films démontrent une non-uniformité des valeurs de ces deux paramètres entre les différents points de mesures, ce qui est en défaveur d'une uniformité de teneur en PA. Les résultats de la résistance au pliage sont satisfaisants par rapport à l'usage des films toutefois la conservation les fragilise. Les valeurs des temps de désintégration obtenus répondent aux critères fixés pour les films à désintégration rapide. Les résultats du profil de libération in vitro du PA étaient mitigés, certains films présentaient des valeurs acceptables entre 85% à 115% alors que d'autres donnaient des valeurs inférieures ou supérieures aux limites de cet intervalle, en concordance avec les conclusions tirées sur l'uniformité de teneur en PA.

Les résultats du temps de désintégrations ainsi que le pourcentage cumulatif de libération du PA ont été optimisés selon un plan factoriel 3^2 , en utilisant deux plans d'expériences différents selon le plastifiant utilisé, les variables indépendants étant (X1) le % en polymère et (X2) % en plastifiant. À partir des coefficients du modèle mathématique on peut conclure que le facteur X1 à l'effet le plus important sur les deux réponses des deux plans d'expériences. Nous avons estimé les compositions des deux formulations donnant les meilleurs TD dans le cas du PEG

et PG, respectivement : 46,85% de polymère /18,41% plastifiant, 47,07 %de polymère/18,13% de plastifiant.

A l'issue de ce travail quelques perspectives se dégagent, ainsi que les principales limitations auxquelles nous avons fait face :

Notre étude à porter sur l'utilisation de la dompéridone comme principe actif présentant peu d'indications par rapport à d'autre molécule antiémétique, il serait intéressant de penser à d'autres molécules de cette classe thérapeutique surtout celles indiquées dans le cas des N/V chimio et radio induits.

L'uniformité d'étalement de la solution finale a influencé significativement les qualités désirées des films, principalement l'uniformité de teneur en PA. À cet effet, nous proposons de réaliser une pré-estimation de la viscosité de la solution de manière à stabiliser au plus le PA dans cette solution.

Sachant que la température et le temps de séchage influencent la quantité d'eau résiduelle dans les films un paramètre déterminant pour les propriétés mécaniques, on peut dire que ces deux facteurs (T° et le temps de séchage) on étaient contraignants lors de notre travail, puisque les films présentaient un aspect asséché après une période de conservation accompagné d'une réduction des valeurs de la RP. Une amélioration de la RP peut être obtenue en utilisant d'autres plastifiants plus hygroscopiques et/ou en déterminant la température et le temps de séchage optimaux.

Les travaux à venir pourraient également se pencher sur l'optimisation par rapport à d'autres réponses à savoir les propriétés mécaniques (résistance à la traction, pourcentage d'allongement ...), le profil de stabilité, mais aussi en fixant d'autres facteurs (quantité de désintégrant ...).

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives II - Intellectual property, technologies and market needs. *J Control Release*. 2015;206:108–121. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.012
2. Richard P. La prise en charge alternative des nausées et vomissements chimio-induits. université de Picardie Jules Verne; 2017.
3. Richard.D, Dejean C, Castaing J-L, Lassere B, Conort O, Lamarque D, et al. médicaments. In: *le Moniteur*. 04 ed. 2013. p. 1000.
4. Derbré S, Leclerc MV. prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives. *Actual Pharm* [Internet]. 2014;53(534):47–52. Doi: 10.1016/j.actpha.2014.01.010
5. Djellouli S. cours pharmacie clinique: nausées et vomissements. Université Saad Dahleb -Blida; 2020.
6. Singh P, Yoon SS, Kuo B. Nausea : a review of pathophysiology and therapeutics. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):98–112. Doi: 10.1177/1756283X15618131
7. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. CPG- guide pharmaco-clinique. 2013.
8. Scorza K, Williams A, Phillips JD, Shaw J. Evaluation of nausea and vomiting. *Am Fam Physician*. 2007;76(1):76–84.
9. Flake ZA, Linn BS, Hornecker JR. Practical selection of antiemetics in the ambulatory setting. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):293–296.
10. Denholm L, Gallagher G. Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care Med* [Internet]. 2018;19(9):513–516. Doi: 10.1016/j.mpaic.2018.06.010
11. Cangemi DJ, Kuo B. Practical Perspectives in the Treatment of Nausea and Vomiting. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(3):170–178. Doi: 10.1097/MCG.0000000000001164
12. Nauman CJ, Morganstern DE, Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. In: E.E V, H.M G, editors. *Oncologic Therapies*. 2003. Doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-55780-4_11
13. Vidal. SUBSTANCE ACTIVE DOMPÉRIDONE. Available from: [https://www.vidal.fr/medicaments/substances/domperidone-1308.html#:~:text=Dompéridone %3A Mécanisme d'action&text=Son effet antiémétique semble dû,%2C dans l'area postrema.](https://www.vidal.fr/medicaments/substances/domperidone-1308.html#:~:text=Dompéridone%3A%20Mécanisme%20d%27action&text=Son%20effet%20antiémétique%20semble%20dû,%2C%20dans%20l%27area%20postrema.)
14. Vidal. SUBSTANCE ACTIVE DROPÉRIDOL. Available from:

<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/droperidol-1321.html>

15. Becker DE. Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and treatment. *Anesth Prog.* 2010;57(4):150–157. Doi: 10.2344/0003-3006-57.4.150
16. Leach C. Nausea and vomiting in palliative care. *Clin medicien.* 2019;19(4):299–301. Doi: 10.7861/clinmedicine.19-4-299
17. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: Review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2036–2045. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x
18. Palem CR, Dudhipala NR, Battu SK, Repka MA, Yamsani MR. Development, optimization and in vivo characterization of domperidone-controlled release hot-melt-extruded films for buccal delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;42(3):1–12. Doi: 10.3109/03639045.2015.1104346
19. Gilles Aulagner, Jean louis cazin, Béatrice Demoré, Antoine Dupuis, Philippe Fagnoni, Christine Fernandez SL. *Pharmacie clinique et thérapeutique.* 5e ed. 2018. 1153 p.
20. Vardanyan R. Piperidine-Based Nonfused Biheterocycles With C–N and C–C Coupling. *Piperidine-Based Drug Discov.* 2017;1:241–267. Doi: 10.1016/b978-0-12-805157-3.00007-7
21. V.Fattorusso, O.Ritter. *Vademecum clinique du diagnostic au traitement.* 16e ed. 2001. 1914 p.
22. Monographie de Produit : Domperidone. 2015. p. 30. Available from: <http://pi.lilly.com/ca/fr/humalog-ca-pm-fr.pdf>
23. Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques a usage de la medecine humaine au 16 juillet 2020. Available from: <https://www.sante.gov.dz/nomenclature-au-16-juillet-2020.html>
24. Zeng N. Formulation et caractérisation d'une forme buccale mucoadhésive thermogélifiante pour administration de sulfate de salbutamol To cite this version : HAL Id : tel-01186766. Université Sorbonne Paris Cité; 2015.
25. J K, O DJ. *Medication Routes of Administration.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021.
26. Mignani S, El Kazzouli S, Bousmina M, Majoral JP. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview. *Adv Drug Deliv Rev [Internet].* 2013;65(10):1316–1330. Doi: 10.1016/j.addr.2013.01.001

27. Gilhotra RM, Ikram M, Srivastava S, Gilhotra N. A clinical perspective on mucoadhesive buccal drug delivery systems. *J Biomed Res.* 2014;28(2):81–97. Doi: 10.7555/JBR.27.20120136
28. Johnston TP. Anatomy and Physiology of the Oral Mucosa. In: *Advances in Delivery Science and Technology.* 2015. p. 1–15. Doi: 10.1007/978-1-4899-7558-4_1
29. Sattar M, Lane ME. Oral transmucosal drug delivery - Current status and future prospects. *Int J Pharm [Internet].* 2014;471(1–2):498–506. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.05.043
30. Giannola LI, De Caro V, Sutera FM. Buccal drug delivery: what's new and what does the future hold? *Ther Deliv.* 2014;5(9):965–968. Doi: 10.4155/TDE.14.64
31. Smart JD, Keegan G. Buccal Drug Delivery Systems. In: Wen H, Park K, editors. *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice.* John Wiley & Sons, Inc; 2010. p. 169–184. Doi: 10.1002/9780470640487.ch11
32. Çelebi CR, Yörükan S. Physiology of the Oral Cavity. In: *Oral Diseases.* Springer Berlin Heidelberg; 1999. p. 7–14. Doi: 10.1007/978-3-642-59821-0_2
33. Souza LR, Oliveira MVM, Basile JR, Souza LN, Souza ACR, Haikal DS, et al. Anatomical and Physiopathological Aspects of Oral Cavity and Oropharynx Components Related to Oropharyngeal Dysphagia. *Semin Dysphagia.* 2015;3–40. Doi: 10.5772/60766
34. Chaitanya M, Reddy CS, Babu G. Formulation and Evaluation of Oral Fast Dissolving Films of Meloxicam. *World J Pharm Res.* 2017;6(11):578–608. Doi: 10.20959/wjpr201711-9513
35. Kolli CS, Pather I. Characterization Methods for Oral Mucosal Drug Delivery. In: *Advances in Delivery Science and Technology.* 2015. p. 125–148. Doi: 10.1007/978-1-4899-7558-4_6
36. Kothapuvuri K, Rawat KS, Kadimpati KK. Preparation of fast dissolving oral films of new generation anti migraine drugs by solvent casting method. *Int J Curr Res.* 2016;8(5):30704–30710.
37. Claeys S. Répercussions de la senescence des tissus et de l'immunité sur les pathologies de la muqueuse buccale chez la personne âgée. *Du droit et santé de Lille 2;* 2017.
38. Rathbone MJ, Senel S, Pather I. Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy. *Advances in Delivery Science and Technology.* 2015. 289 p.
39. Squier CA, Nanny D. Measurement of blood flow in the oral mucosa and skin of the rhesus monkey using radiolabelled microspheres. *Arch Oral Biol.* 1985;30(4):313–318.

Doi: 10.1016/0003-9969(85)90003-2

40. Nanjwade B. Mucoadhesive drug delivery systems. 2012.
41. Merdes L. Le milieu buccal. Badji Mokhtar-ANNABA6; 2018. Doi: 10.2307/j.ctv69t13j.5
42. Thomson W, Benn A. Saliva : an overview Report Saliva : An Overview. N Z Dent J. 2014;110(3).
43. La muqueuse buccale . Available from: <http://denticaclub.blogspot.com/2018/08/la-muqueuse-buccale.html>
44. Histologie morphofonctionnelle des épithéliums - exemple du tube digestif-. 2010. Available from: http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/cbgsoe/cbgsoe.htm#IV-3_DIFFERENCIATIONS_BUCCALES
45. Kumar B, Kashyap N, Avinash A, Chevuri R, Sagar MK, Shrikant K. The composition , function and role of saliva in maintaining oral health : A review. Int J Contemp Dent Med Rev. 2017;133–141. Doi: 10.15713/ins.ijcdmr.121
46. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. J Prosthet Dent. 2001;85(2):162–169. Doi: 10.1067/mpr.2001.113778
47. Krampe R, Visser JC, Frijlink HW, Breitskreutz J, Woerdenbag HJ, Preis M. Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. Expert Opin Drug Deliv. 2015 Apr 2;13(4):493–506. Doi: 10.1517/17425247.2016.1118048
48. Bhatt M, Bhatt G, Kothiyal P, Chaudhary S. A review on buccal mucosal route of drug administration. World J Pharm Res. 2016;5(6):868–890. Doi: 10.20959/wjpr20166-6421
49. Hearnden V, Sankar V, Hull K, Vidovi D, Greenberg M, Kerr AR, et al. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. 2012;64:16–28. Doi: 10.1016/j.addr.2011.02.008
50. Rathbone MJ, Pather I, Şenel S. Overview of Oral Mucosal Delivery. In: Advances in Delivery Science and Technology. 2015. p. 17–29. Doi: 10.1007/978-1-4899-7558-4_2
51. Buccal films– Better Drug Release & Patient Experiences With Buccal Films.
52. Rathbone MJ, Şenel S, Pather I. Design and Development of Systemic Oral Mucosal Drug Delivery Systems. In: Advances in Delivery Science and Technology. 2015. p. 149–167. Doi: 10.1007/978-1-4899-7558-4_7

53. Madhav NVS, Shakya AK, Shakya P, Singh K. Orotransmucosal drug delivery systems: A review. *J Control Release* [Internet]. 2009;140(1):2–11. Doi: 10.1016/j.jconrel.2009.07.016
54. SENTA-LOYS Z. Films orodispersibles de tétrabénazine pour l'administration pédiatrique . UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1; 2016.
55. European Pharmacopoeia 10.0. 10th ed. Vol. 1. 2019. 4312 p.
56. El-Khamsa S. Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique. Université Ferhat Abbas, Setif; 2011.
57. Squier CA, Wertz PW. Permeability and the pathophysiology of oral mucosa. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 1993;12:13–24.
58. Slavkova M, Breitreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2015;75:2–9. Doi: 10.1016/j.ejps.2015.02.015
59. Dey P, Maiti S. Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery. *J Nat Sci Biol Med*. 2010;1(1):2–5. Doi: 10.4103/0976-9668.71663
60. Hua S. Advances in nanoparticulate drug delivery approaches for sublingual and buccal administration. *Front Pharmacol*. 2019;26. Doi: 10.3389/fphar.2019.01328
61. Sankar V, Hearnden V, Hull K, Juras DV, Greenberg MS, Kerr AR, et al. Local drug delivery for oral mucosal diseases : challenges and opportunities. *Oral Dis*. 2011;17:73–84. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01793.x
62. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs. *J Control Release*. 2006;114(1):15–40. Doi: 10.1016/j.jconrel.2006.04.012
63. Reddy usha kiran, Reddy sunil kumar, Katta M, Thyagaraju K. a Detailed Review on Fast Dissolving Oral Films. *Indo Am J Pharm reserch*. 2018;8(06):1315–1326.
64. Bala R, Khanna S, Pawar P, Arora S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharm Investig*. 2013;3(2):67–76. Doi: 10.4103/2230-973x.114897
65. Siddiqui MDN, Garg G, Sharma PK. A Short Review on “ A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents .” *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2011;5(6):291–303.
66. Bhyan B, Jangra S, Kaur M, Singh H. Orally fast dissolving films: Innovations in formulation and technology. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2011;9(2):50–57.

67. Prasanth Y. , Dhana Subrahmanyeswari CH. SR and PJ. REVIEW ON MOUTH DISSOLVING FILMS. *World J Pharm Res.* 2019;8(2):1714–1730. Doi: 10.20959/wjpr20192-14245
68. Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitzkreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8(3):299–316. Doi: 10.1517/17425247.2011.553217
69. Gupta MS, Kumar TP. Characterization of Orodispersible Films: An Overview of Methods and Introduction to a New Disintegration Test Apparatus Using LDR - LED Sensors. *J Pharm Sci [Internet].* 2020;109(10):2925–2942. Doi: 10.1016/j.xphs.2020.06.012
70. Mohammed A, Khaleel E, B GA, Ahmed N, Ismail S, Mohammed A, et al. A Review on Quick Release mouth Dissolving film as a Convenient Dosage form for Oral delivery. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2020;63(01):25–31.
71. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives: I-Galenical development and quality attributes. *J Control Release [Internet].* 2015;206:1–19. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.006
72. Karki S, Kim H, Na SJ, Shin D, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian J Pharm Sci [Internet].* 2016;11(5):559–574. Doi: 10.1016/j.ajps.2016.05.004
73. Abhishek Saini. FORMULATION AND EVALUATION OF FAST DISSOLVING FILM OF TRAMADOL HYDROCHLORIDE. *World J Pharm Res.* 2020;9(5):2090–2104. Doi: 10.20959/wjpr20205-17440
74. Shubhangi Darekar DVB and DAB, Shankarrao. Buccal Film Drug Delivery System : an Innovative & emerging technology. *world J Pharm Res.* 2020;9(1):857–881. Doi: 10.20959/wjpr20201-16510
75. Bhatt M, Bhatt ganesh kumar. Overview on fast dissolving films. *World J Pharm Res.* 2017;6(6):397–403. Doi: 10.20959/wjpr20176-8556
76. Scarpa M, Stegemann S, Hsiao W, Pichler H, Gaisford S, Bresciani M, et al. Orodispersible films : Towards drug delivery in special populations. *Int J Pharm [Internet].* 2010;523(1):327–335. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.018
77. Patel AR, Prajapati DS, Raval JA. Fast dissolving films (FDFs) as a newer venture in fast dissolving dosage forms. *Int J Drug Dev Res.* 2010;2(2):232–246.
78. Gupta M, Gupta R, Khunteta A, Swarnkar S. An Overview of Mouth Dissolving Films: Formulation Aspects. *Int J Pharm Biol Sci Arch.* 2017;5(5):01–18.
79. Bhattarai M, Gupta AK. Review Article FAST DISSOLVING ORAL FILMS : A

- NOVEL TREND TO ORAL DRUG DELIVERY. *Sunsari Tech Coll J.* 2015;2(1):58–68.
80. Mahboob MBH, Riaz T, Jamshaid M, Bashir I, Zulfiqar S. Oral Films: A Comprehensive Review. *Int Curr Pharm J.* 2016;5(12):111–117. Doi: 10.3329/icpj.v5i12.30413
 81. Siddiqui MDN, Garg G, Sharma PK. A Short Review on “ A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents ” Conventional oral Modified release Fast action oral solid. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2011;5(6):291–303.
 82. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives: I-Galenical development and quality attributes. Vol. 206, *Journal of Controlled Release.* Elsevier; 2015. p. 1–19. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.006
 83. Dahiya M, Saha S, Shahiwala AF. A Review on Mouth Dissolving Films. 2009;6(5):469–476.
 84. Galgatte UC, Khanchandani SS, Jadhav YG, Chaudhari PD. Investigation Of Different Polymers, Plasticizers And Superdisintegrating Agents Alone And In Combination For Use In The Formulation Of Fast Dissolving Oral Films. Vol. 5, *International Journal of PharmTech Research.* 2013.
 85. Meghana R, Velraj M. An overview on mouth dissolving film. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(Special Issue 4):44–47. Doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11s4.31712
 86. Zhao D, Yu S, Sun B, Gao S, Guo S, Zhao K. Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. *Polymers (Basel).* 2018;10(4). Doi: 10.3390/polym10040462
 87. Gholve S, Giram P. Role of Superdisintegrating in Fast Dissolving Tablets. *Int J Pharm Pharm Reserch.* 2015;4(2):263–281.
 88. Kar M, Chourasiya Y, Maheshwari R, Tekade RK. Current developments in excipient science: Implication of quantitative selection of each excipient in product development. In: *Basic Fundamentals of Drug Delivery.* Elsevier Inc.; 2019. p. 29–83. Doi: 10.1016/B978-0-12-817909-3.00002-9
 89. Hanif M, Zaman M, Chaurasiya V. Polymers used in buccal film: A review. *Des Monomers Polym.* 2015 Feb 17;18(2):105–111. Doi: 10.1080/15685551.2014.971389
 90. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: Overview and future potential. *J Control Release [Internet].* 2009 Oct 15;139(2):94–107. Doi: 10.1016/j.jconrel.2009.06.014
 91. Patil PC, Shrivastava SK, Vaidehi S, Ashwini P. Oral Fast Dissolving Drug Delivery System: a Modern Approach for Patient Compliance. *Int J Drug Regul Aff.* 2014;2(2):49–60. Doi: 10.22270/ijdra.v2i2.131

92. Breitzkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007;4(1):37–45. Doi: 10.1517/17425247.4.1.37
93. Misra GS. *Introductory Polymer Chemistry*. 1st ed. New age international; 1993. 253 p.
94. Garcia VA dos S, Borges JG, Vanin FM, Carvalho RA de. Orally disintegrating films of biopolymers for drug delivery. In: *Biopolymer Membranes and Films*. 2020. p. 289–307. Doi: 10.1016/b978-0-12-818134-8.00012-2
95. Jani R, Patel D. Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film. *Asian J Pharm Sci [Internet]*. 2015 Dec;10(4):292–305. Doi: 10.1016/j.ajps.2015.03.002
96. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Selmin F, Montanari L. Fast dissolving films made of maltodextrins. *Eur J Pharm Biopharm [Internet]*. 2008;70(3):895–900. Doi: 10.1016/j.ejpb.2008.06.032
97. Centkowska K, Ławrecka E, Sznitowska M. Technology of orodispersible polymer films with micronized loratadine—influence of different drug loadings on film properties. *Pharmaceutics*. 2020;12(250):1–15. Doi: 10.3390/pharmaceutics12030250
98. Shi L, Xu W, Cao Q, Yang M, Cui J. Preparation , characterization and in vitro evaluation of a polyvinyl alcohol / sodium alginate based orodispersible film containing sildenafil citrate. *pharmazie*. 2014;69:327–334. Doi: 10.1691/ph.2014.3172
99. Kathpalia H, Gupte A. An Introduction to Fast Dissolving Oral Thin Film Drug Delivery Systems: A Review. Vol. 10, *Current Drug Delivery*. 2013. p. 667–684. Doi: 10.2174/156720181006131125150249
100. Siemann U. Solvent cast technology - A versatile tool for thin film production. *Prog Colloid Polym Sci [Internet]*. 2005;130:1–14. Doi: 10.1007/b107336
101. Sharma DM, Kohad P. Update review on oral disintegrating film. *Int J Creat Res thoughts*. 2018;6(1):91–102.
102. Singh MC., Andhale GK. Formulation, Development and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Patch of Carvedilol. *Int J Drug Formul Res*. 2011;11(4):1906–1916. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(4).1906-16
103. Yir-Erong B, Bayor MT, Ayensu I, Gbedema SY, Boateng JS. Oral thin films as a remedy for noncompliance in pediatric and geriatric patients. Vol. 10, *Therapeutic Delivery*. 2019. p. 443–464. Doi: 10.4155/tde-2019-0032
104. Milind L, A PS, Tamboli Z, John D. Polymer Based Wafer Technology : A Review
Polymer Based Wafer Technology : A Review. *Int J Pharm Biol Arch*. 2013;4(6):1060–1074.

105. Singh A, Tiwari P, Saxena P, Sagar Singh Jough. Formulation and Evaluation of Pantoprazole Buccal Patches:- a Review. *World J Pharm Res.* 2017;6(5):1471–1486. Doi: 10.20959/wjpr20175-8478
106. Tran P, Pyo YC, Kim DH, Lee SE, Kim JK, Park JS. Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs. *Pharmaceutics.* 2019;11(132):1–26. Doi: 10.3390/pharmaceutics11030132
107. Adil P. An Overview of Formulation and Evaluation aspects of fast dissolving oral films. *World J Pharm Res.* 2018;7(9):1610–1622. Doi: 10.20959/wjpr20189-12177
108. Janßen EM, Schliephacke R, Breitenbach A, Breitzkreutz J. Drug-printing by flexographic printing technology - A new manufacturing process for orodispersible films. *Int J Pharm [Internet].* 2013 Jan 30;441(2013):818–825. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.12.023
109. Wasilewska K, Winnicka K. How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications. *Acta Pharm.* 2019;69(2019):155–176. Doi: 10.2478/acph-2019-0018
110. Haque SE, Sudheer S. Significance of Fast Dissolving Oral Films and Its Novel Approach Towards Drug Delivery—a Review. *World J Pharm Res.* 2017;6(6):237–252. Doi: 10.20959/wjpr20176-8441
111. Zayed GM, Rasoul SA El, Ibrahim MA, Saddik MS, Alshora DH. In vitro and in vivo characterization of domperidone-loaded fast dissolving buccal films. *Saudi Pharm J [Internet].* 2020;28(2020):266–273. Doi: 10.1016/j.jsps.2020.01.005
112. Abouhusein DMN, El-Bary AA, Shalaby SH, El Nabarawi MA. Chitosan mucoadhesive buccal films: Effect of different casting solvents on their physicochemical properties. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2016;8(9):206–213. Doi: 10.22159/ijpps.2016.v8i9.12999
113. Khairnar A, Jain P, Baviskar D, Jain D. Development of mucoadhesive buccal patch containing Aceclofenac: in vitro evaluations. Vol. 1, *International Journal of PharmTech Research.* 2009.
114. Shinde A j., Waghmare D s., Dalvi RS, More HN. FORMULATION, DESIGN AND CHARACTERIZATION OF MUCOADHESIVE BUCCAL FILM OF NEBIVOLOL USING FACTORIAL DESIGN. *Int J Pharm Sci Res.* 2018;9(5):1797–1805. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(5).1797-05
115. Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jabeen F, Khan A. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharm J [Internet].* 2016;24(5):537–546. Doi: 10.1016/j.jsps.2015.02.024

116. Muthukumar S, Ganapathy RS. Formulation and evaluation of hydralazine hydrochloride buccal films by solvent casting method using different polymers for the management of hypertension. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2018;9(8):3328–3333. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(8).3328-33
117. Ashwini R. Madgulkar , Manges R. Bhalekar , Sayali S. More SKP. FORMULATION , OPTIMIZATION AND EVALUATION OF SIMVASTATIN BUCCAL PATCH FOR LOCAL TREATMENT OF. 2020;9(5):1046–1061. Doi: 10.20959/wjpr20205-17257
118. Microscope électronique à balayage - MEB - SEM. Available from: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-microscope-electronique-balayage-7783/>
119. Gill P, Moghadam TT, Ranjbar B. Differential scanning calorimetry techniques: Applications in biology and nanoscience. *J Biomol Tech* [Internet]. 2010 Dec;21(4):167–193.
120. Thone S., Pentewar SR, Bhusnure GO, Gholve BS, Gaikwad M V, Akash P. Formulation and Evaluation of Oral Fast Dissolving Film of Glipizide. *World J Pharm Res.* 2017;6(7):1279–1297. Doi: 10.20959/wjpr20177-8835
121. Rani AP, Madhavi BR. Formulation and evaluation of sustained release mucoadhesive buccal films of valsartan using natural mucoadhesive polymers. *World J Pharm Res.* 2018;7(1):1637–1661. Doi: 10.20959/wjpr20181-10686
122. M. Sunitha Reddy NM. FORMULATION DEVELOPMENT AND EVALUATION OF BUCCAL DRUG DELIVERY OF DAPOXETINE HYDROCHLORIDE. 2020;11(8):3725–3733. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(8).3725-33
123. Cellule de Franz, cellule de diffusion thermostatée, fabricant. Available from: <https://www.verre-equipements.fr/cellule-de-franz.html>
124. Vyas Murthy A, Usha Ayalashomayajula L, Rani Earle R, Jyotsna P. Formulation and Evaluation of Tramadol Hydrochloride Oral Thin Films. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2018;9(4):1692. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(4).1692-98
125. Raza SN, Kar AH, Wani TU, Khan NA. Formulation and evaluation of mouth dissolving films of losartan potassium using 32 Factorial design. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2019;10(3):1402–1411. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(3).1402-11
126. ICH. STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A(R2). In 2003. p. 24.
127. Amcor Core-Peel Aluminum Foil packaging. Available from: <https://www.indiamart.com/proddetail/amcor-core-peel-aluminum-foil-peelable-laminate-6840309473.html>

128. QuickStrip™ Energy, Vitamin, Sleep products | Rapid Dose Therapeutics. Available from: <https://www.rapid-dose.com/over-the-counter/#otc-page%7C3>
129. Cool Mint Fresh Breath Strips LISTERINE. Available from: <https://www.listerine.com/on-the-go-oral-health/listerine-pocketpaks-cool-mint>
130. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3151, Domperidone. Available from: www.Pub.Chem.ncbi.nlm.nih.gov
131. Zheng M, Chen J, Chen G, Farajtabar A, Zhao H. Solubility modelling and solvent effect for domperidone in twelve green solvents. *J Mol Liq.* 2018;261:50–56. Doi: 10.1016/j.molliq.2018.03.121
132. Shokri J, Adibkia K. Application of Cellulose and Cellulose Derivatives in Pharmaceutical Industries. In: Theo van de Ven, Godbout L, editors. *Cellulose - Medical, Pharmaceutical and Electronic Applications.* 2013. Doi: 10.5772/55178
133. Maiti S, Jana S, editors. *Polysaccharide Carriers for Drug Delivery.* Matthew Deans;
134. Pacheco-Torgal F, Ivanov V, Karak N, Jonkers H. Biopolymers and biotech admixtures for eco-efficient construction materials. *Biopolymers and Biotech Admixtures for Eco-Efficient Construction Materials.* 2016. 1–465 p. Doi: 10.1016/C2014-0-02075-8
135. Publishing W, Hall A, Park G. *Handbook of hydrocolloids* Second edition Edited by. 2nd ed. Phillips GO, Williams PA, editors. Woodhead Publishing Limited;
136. Development of a matrix-in-cylinder system for sustained zero-order drug release - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-hydroxypropyl-methylcellulose_fig16_292349668
137. Eyrol ERICP. Water Sensitivity , Antimicrobial , and Physicochemical Analyses of Edible Films Based on HPMC and / or Chitosan. *Agric Food Chem.* 2007;55:693–699. Doi: 10.1021/jf062013n
138. Chitosan-Based Nanoparticles Against Viral Infections. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.643953/fullDoi>: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.643953>
139. NARANG AS, BADAWY SIF, editors. *HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL WET GRANULATION.* Andre G.Wolff; 2019.
140. Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G. Z. Zhang LY and RVM. *Developing Solid Oral Dosage Forms* 2nd Edition. 2017. 1160 p.
141. Barabas ES. *Analytical profiles.* 1996;24(1):87–163.

142. SENTA-LOYS Z. Films orodispersibles de tétrabénazine pour l'administration pédiatrique. université de Lyon; 2016.
143. Roy JC, Salaün F, Giraud S, Ferri A, Chen G, Guan J. Solubility of Chitin: Solvents, Solution Behaviors and Their Related Mechanisms. Solubility of Polysaccharides. 2017; Doi: 10.5772/intechopen.71385
144. Joshi P, Patel H, Patel V, Panchal R. Formulation development and evaluation of mouth dissolving film of domperidone. J Pharm Bioallied Sci. 2012;4(SUPPL.):108–109. Doi: 10.4103/0975-7406.94159
145. Gillon F. Modélisation et optimisation par plans d'expériences d'un moteur à commutations électroniques. Université de LILLE; 1997.
146. Goupy J. Tutoriel LES PLANS D'EXPERIENCES. 2006;74–116.
147. Hoinard C. Les Plans Factoriels Complet. In 2009. p. 1–82.
148. Makked L, Belkadi T. Traitement des margines d'olives par co-precipitation en utilisant les plans d'expériences. uiversité Mouloud Mammeri; 2016.
149. Rabier F. Modélisation par la méthode des plans d'expériences du comportement dynamique d'un module IGBT utilisé en traction ferroviaire. 2007;239 pages.
150. Palem CR, Gannu R, Doodipala N, Yamsani VV, Yamsani MR. Transmucosal delivery of domperidone from bilayered buccal patches: In vitro, ex vivo and in vivo characterization. Arch Pharm Res. 2011;34(10):1701–1710. Doi: 10.1007/s12272-011-1014-2
151. NAGPAL M, KAUR L, CHANDER J, SHARMA P. Dissolution Enhancement of Domperidone Fast Disintegrating Tablet Using Modified Locust Bean Gum by Solid Dispersion Technique. J Pharm Technol Res Manag. 2016;4(1):1–11. Doi: 10.15415/jptrm.2016.41001
152. Boucard N, David L, Rochas C, Montembault A, Viton C, Domard A. Polyelectrolyte microstructure in chitosan aqueous and alcohol solutions. Biomacromolecules. 2007;8(4):1209–1217. Doi: 10.1021/bm060911m
153. Ding C, Zhang M, Li G. Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. Carbohydr Polym [Internet]. 2015;119:194–201. Doi: 10.1016/j.carbpol.2014.11.057

Résumé :

Le recours aux ODFs pour l'administration de la dompéridone un PA aux propriétés antiémétique peut améliorer sa faible biodisponibilité de 15 %, et cela par l'échappement à l'effet du PPH. Le présent travail a pour objectif l'élaboration de films orodispersibles à base de dompéridone, de les évaluer et de les optimiser en utilisant la méthodologie des plans d'expériences. La préparation des films est faite par la méthode de coulée de solvant, des préformulations ont été réalisées en utilisant le chitosane comme polymère, ce choix a été abandonné et remplacé par de l'HPMC (E5) suite à un problème de désintégration, deux agents plastifiants ont été utilisés le PG et le PEG 400 tout en variant leurs quantités et ceux du polymère. L'étude de la compatibilité entre le PA et le polymère a été réalisée par FT-IR. Le rapport plastifiant/polymère a conditionné les résultats de la résistance au pliage. L'optimisation a été faite selon le plan factoriel 2^3 , en utilisant deux plans d'expériences différents selon le plastifiant utilisé, les deux ayant pour variable de réponse le TD (Y1) et % cumulatif de libération du PA (Y2) en fonction des variables indépendantes (X1) le % en polymère et (X2) le % en plastifiant. À partir des coefficients du modèle mathématique on peut voir que le facteur (X 1) à l'effet le plus important sur les deux réponses des deux plans d'expériences. Nous avons estimé les compositions des deux formulations donnant les meilleurs TD dans le cas du PEG et PG, respectivement : 46,85% de polymère /18,41% plastifiant, 47,07 %de polymère/18,13% de plastifiant.

Mots clés : biodisponibilité, films orodispersibles, dompéridone, HPMC (E5), optimisation, plan factoriel 2^3 , PG, PEG.

Abstract:

The use of ODFs for the delivery of domperidone an antiemetic drug can help to overcome its poor bioavailability (estimated approximately of 15%) by avoiding the first pass-effect. This present work objective was to elaborate domperidone based ODFs, to evaluate them and to optimize them using the design of experiments method. Films were prepared using solvent casting technique. Preformulations using chitosan were done, this polymer was replaced with HPMC (E 5) for the rest of the work do to a disintegration issue. Formulations contained different amounts of the polymer, PG and PEG 400 were used separately as plasticizers. The Compatibility of the active pharmaceutical ingredient (API) with the polymer was investigated using FT-IR technique. Folding endurance results were conditioned by the ratio plasticizer/polymer. Optimization was done according to the 2^3 factorial design, using two

different experimental designs according to the plasticizer used , both having as response variable the disintegration time (Y1) and % of cumulative release of the API (Y2) as function of the independent variables (X1) % of polymer and (X2) % of plasticizer. From the coefficients of the mathematical model, we can see that the factor (X 1) has the largest effect on both responses of the two experimental designs. We estimated the compositions of the two formulations giving the best DT in the case of PEG 400 and PG, respectively: 46.85% polymer /18.41% plasticizer, 47.07% polymer/18.13 % plasticizer.

Key words: bioavailability, ODFs, fast disintegration, domperidone, HPMC (E 5), PG, PEG 400, optimization, design of experiments, 2³ factorial design.

الملخص:

استعمال الرقائق سريعة التفكك من اجل توصيل "الدومبيريدون" مكون فعال مضاد للقيء قد يمكن من تحسين توافرها البيولوجي المقدر تقريبا ب 15%، من خلال تفادي تأثير المرور الاولي. الهدف من هذا البحث هو تصنيع رقائق سريعة التفكك، تقييما، واستمثال بعض نتائج التقييم باستخدام تقنية تصميم التجارب. تم تحضير الأفلام باستعمال تقنية صب المذيبات. قمنا بإعداد تركيبات ابتدائية باستخدام مبلر "الكتوزن"، الا اننا توجهنا فيما بعد الى استخدام مبلر اخر "الهيدروكسي بروبيل مثل سيليلوز E5 " نظرا لعدم تفكك الرقائق. تحتوي التركيبات على كميات مختلفة من المبلر والملدن المستخدمين "بولي بروبيلن جلايكول" و"بولي إيثيلين جلايكول 400". تم دراسة قابلية التفاعل بين المكون الفعال والمبلر باستعمال تقنية تحويل فورييه للطيف بالأشعة تحت الحمراء. نلاحظ وجود علاقة بين مقاومة الطي والنسبة مبلر/ملدن. الاستمثال تم وفقا لتصميم العوامل 2³ ، باستخدام تصميمين تجريبيين مختلفين وفقا لنوع الملدن المستعمل، مع وضع زمن التفكك كعامل إجابة س 1 و % الانحلالية المتراكمة كعامل إجابة س2. نستنتج انطلاقا من معاملات المعادلة الرياضية ان المعامل ج 1 (كمية المبلر) هو الأكثر تأثيرا على الاجابتين في التصميمين التجريبيين. تم تحديد التركيبة المعطية لأفضل زمن للتفكك وفقا لكل ملدن، تعطى القيم كالتالي: بولي إيثيلين جلايكول 18,41% /الهيدروكسي بروبيل مثل سيليلوز 46,85% ، بولي بروبيلن جلايكول 18,13% /الهيدروكسي بروبيل مثل سيليلوز 47,07%.

الكلمات المفتاحية: توافر بيولوجي، رقائق سريعة التفكك، الدومبيريدون، الهيدروكسي بروبيل مثل سيليلوز، الاستمثال، تصميم العوامل 2³ ، تفكك سريع ، تصميم التجارب ، إيثيلين جلايكول ، بولي بروبيلن جلايكول.

CHADI Ikram

ikram.ch.0797@gmail.com

MAMMERI Lina

Linamammeri.pharma@gmail.com

MEZIANE BENTAHAR MEZIANE Ikram

mezianeikram00@gmail.com