

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**  
**Faculté de Technologie**  
**Département de Génie des Procédés**



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité :** Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire :

Développement d'un patch anti-inflammatoire innovant à  
base de diclofénac sodique et des polymères biodégradables

Présenté par :

CHAABANE NourElhouda

Encadré par :

Dr Z. CHENNOUF

Dr A. CHAABANE

Année universitaire 2024/2025

## **Remerciements**

*Au terme de ce travail, je souhaite exprimer mes plus vifs remerciements à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.*

*J'adresse mes plus sincères gratitudee à Madame Z. CHENNOUF, ma promotrice, pour la qualité de son encadrement, sa rigueur scientifique, ainsi que pour sa disponibilité constante. Son accompagnement, à la fois exigeant et bienveillant, a constitué un pilier fondamental dans l'élaboration de ce travail de recherche.*

*Je tiens également à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur CHABANE Ahmed, mon Co-promoteur, pour ses orientations précieuses, son soutien indéfectible et ses conseils éclairés, qui ont permis de faire évoluer ma réflexion et d'enrichir la qualité de mon étude.*

*Mes remerciements s'adressent aussi aux membres du jury, pour le temps qu'ils consacrent à l'évaluation de ce mémoire, et pour leurs observations constructives qui ne manqueront pas de valoriser mon travail.*

*Je remercie chaleureusement l'ensemble du personnel du Département Contrôle Qualité (DCQ) du groupe Sidal, pour leur accueil et leur appui technique, notamment Mme Chaima, Mme Karima, Mme Hayat, et Mme Abla, dont l'aide m'a été précieuse tout au long de mon stage.*

*J'adresse également mes sincères remerciements au Directeur de l'usine Antibiotical Sidal Médéa, pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer mon stage pratique au sein de ses laboratoires, dans un environnement professionnel stimulant et formateur.*

*Enfin, je remercie de tout cœur mes parents, mes proches et amis, pour leur soutien moral, leur compréhension et leurs encouragements tout au long de ce parcours.*

CHAABANE NourElhouda.

## ملخص

يهدف هذا العمل إلى تطوير لاصقة جلدية مبتكرة مضادة للالتهابات تعتمد على ديكلوفيناك الصوديوم، وذلك يكمن اهتمام هذا الشكل الصيدلاني في PVA و PCL و PLA يدمج بوليمرات قابلة للتحلل الحيوي مثل تجاوز الآثار الجانبية لطرق الإعطاء التقليدية، من خلال ضمان إطلاق متحكم فيه، ومستمر، وموضعي للمادة الفعالة عبر الجلد.

تم إعداد تسع تركيبات باستخدام طريقة تبخير المذيب، ثم تم تقييمها باستخدام تحاليل فيزيائية وكيميائية:

قياس الأس الهيدروجيني (FTIR) مطيافية الأشعة فوق البنفسجية المرئية مطيافية الأشعة تحت الحمراء الوزن، الأبعاد، واختبار الذوبان في المختبر أظهرت النتائج استقراراً جيداً للأغشية، وإطلاقاً تدريجياً لديكلوفيناك الصوديوم، بالإضافة إلى توافق مثالي بين البوليمرات والمادة الفعالة.

يقدم هذا النظام الجلدي القائم على البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي بديلاً واعداً للأشكال التقليدية، من خلال تحسين الفعالية العلاجية، وتحمل الجلد، والامتثال للعلاج.

## Résumé

Ce travail a pour objectif le développement d'un patch transdermique anti-inflammatoire innovant à base de Diclofenac sodique, en associant des polymères biodégradables tels que le PLA, le PCL et le PVA. L'intérêt de cette forme pharmaceutique est de contourner les effets indésirables des voies d'administration classiques, en assurant une libération contrôlée, prolongée et localisée du principe actif à travers la peau.

Neuf formulations ont été élaborées selon la méthode du solvant évaporé, puis évaluées à l'aide d'analyses physico-chimiques : spectroscopie UV-Visible, spectroscopie infrarouge (FTIR), mesure du pH, poids, dimensions et test de dissolution in vitro. Les résultats ont montré une bonne stabilité des films, une libération progressive du Diclofénac sodique, ainsi qu'une compatibilité optimale entre les polymères et le principe actif.

Ce système transdermique à base de polymères biodégradables offre une alternative prometteuse aux formes classiques, en améliorant l'efficacité thérapeutique, la tolérance cutanée et l'observance du traitement.

## Abstract:

The objective of this work is to develop an innovative transdermal anti-inflammatory patch based on diclofenac sodium, combined with biodegradable polymers such as PLA, PCL, and PVA. This pharmaceutical form aims to overcome the adverse effects of conventional routes of administration by ensuring controlled, sustained, and localized release of the active ingredient through the skin.

Nine formulations were prepared using the solvent evaporation technique and evaluated through physicochemical analyses: UV-Visible spectroscopy, FTIR, pH, weight, dimensions, and in vitro dissolution tests. The results demonstrated good film stability, gradual release of diclofenac sodium, and optimal compatibility between the polymers and the active compound.

This biodegradable polymer-based transdermal system provides a promising alternative to conventional dosage forms by enhancing therapeutic efficacy, skin tolerance, and treatment compliance.

## Sommaire

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduction générale.....                                                     | 1  |
| I CHAPITRE I : généralité sur les systèmes transdermiques.....                 | 3  |
| I.1 Introduction .....                                                         | 3  |
| I.2 Les systèmes thérapeutiques transdermiques .....                           | 3  |
| I.3 Les différentes formes pharmaceutiques.....                                | 4  |
| I.3.1 Formes pharmaceutiques solides .....                                     | 4  |
| I.3.2 Formes pharmaceutiques liquides.....                                     | 5  |
| I.3.3 Formes pharmaceutiques semi-solides.....                                 | 5  |
| I.4 Systèmes de traitement avancés .....                                       | 5  |
| I.4.1 Systèmes de diffusion à travers la peau.....                             | 6  |
| I.5 Définition et caractéristiques des patchs transdermiques .....             | 6  |
| I.6 Présentation des différentes formes de patchs.....                         | 7  |
| I.6.1 Patch a réservoir .....                                                  | 7  |
| I.6.2 Matrices de patchs .....                                                 | 7  |
| I.6.3 Patchs à microréservoirs .....                                           | 8  |
| I.6.4 Des correctifs avec des technologies avancées .....                      | 8  |
| I.6.5 Patchs mucoadhésifs.....                                                 | 9  |
| I.7 Les avantages des patchs transdermiques .....                              | 9  |
| I.7.1 Avantage pharmacocinétiques .....                                        | 9  |
| I.7.2 Intérêts en termes d'observance thérapeutique.....                       | 10 |
| I.7.3 Intérêts technologiques et galéniques.....                               | 10 |
| I.7.4 Limites des patchs transdermiques.....                                   | 10 |
| I.8 Pourquoi utiliser les patchs pour la délivrance d'anti-inflammatoires..... | 11 |
| I.8.1 Les avantages au niveau de l'action dans le corps .....                  | 11 |
| I.8.2 Certaines limites selon les cas, mais des avantages réels .....          | 11 |
| I.8.3 Considérations pharmaceutiques et galéniques.....                        | 12 |
| I.8.4 Dimension économique et sociétale .....                                  | 12 |
| I.9 Patchs anti-inflammatoires : état de l'art.....                            | 12 |
| I.9.1 Historique .....                                                         | 12 |
| I.9.2 Technologies actuelles .....                                             | 13 |
| I.9.3 Efficacité clinique et place dans la stratégie thérapeutique.....        | 13 |
| I.10 Classe thérapeutique : anti-inflammatoires .....                          | 14 |

|          |                                                                                       |                             |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| I.10.1   | De quelle manière sont-ils classés ?.....                                             | 14                          |
| I.10.1.1 | Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....                                        | 14                          |
| I.10.1.2 | Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .....                                  | 14                          |
| I.10.2   | Effets pharmacologiques principaux de l'AINS .....                                    | 15                          |
| I.10.3   | Profil pharmacocinétique des AINS.....                                                | 16                          |
| I.10.4   | Les effets indésirables éventuels de l'AINS .....                                     | 16                          |
| I.11     | Le Diclofénac : définition et caractéristiques.....                                   | 17                          |
| I.11.1   | Structure chimique et propriétés physicochimiques .....                               | 17                          |
| I.11.2   | Pharmacodynamie du Diclofénac .....                                                   | 18                          |
| I.11.3   | Pharmacocinétique du Diclofénac .....                                                 | 18                          |
| I.11.4   | Formes thérapeutiques du Diclofénac .....                                             | 19                          |
| I.11.4.1 | Formes orales .....                                                                   | 19                          |
| I.11.4.2 | Formes injectables .....                                                              | 19                          |
| I.11.4.3 | Formes ophtalmiques.....                                                              | 19                          |
| I.11.4.4 | Formes topiques et transdermiques .....                                               | 19                          |
| I.11.5   | Indications thérapeutiques du Diclofénac.....                                         | 20                          |
| I.12     | Polymères biodégradables dans les systèmes transdermiques.....                        | 20                          |
| I.12.1   | Comment choisir un bon polymère pour un patch transdermique.....                      | 20                          |
| I.12.2   | Les polymères biodégradables les plus utilisés .....                                  | 21                          |
| I.12.3   | Mélanges et systèmes hybrides.....                                                    | 22                          |
| I.12.4   | Amélioration des polymères.....                                                       | 22                          |
| I.13     | Les patchs transdermiques à base d'AINS .....                                         | 23                          |
| II       | CHAPITRE II : METHODES ET MATERIELS .....                                             | 24                          |
| II.1     | Introduction .....                                                                    | 24                          |
| II.2     | Matières premières et matériels utilisés.....                                         | 24                          |
| II.2.1   | Matières premières.....                                                               | 24                          |
| II.2.2   | Equipement et appareillages utilisés .....                                            | 28                          |
| II.3     | Préparation des patchs médicamenteux.....                                             | 29                          |
| II.3.1   | Préparation de la matrice polymérique (film support) .....                            | 29                          |
| II.3.2   | Préparation de la solution médicamenteuse.....                                        | 30                          |
| II.3.3   | Formation du film polymérique (couche support) .....                                  | 30                          |
| II.3.4   | Formation des patchs médicamenteux .....                                              | 30                          |
| II.3.5   | Démoulage et découpage.....                                                           | 30                          |
| II.3.6   | Préparation du placebo .....                                                          | Erreur ! Signet non défini. |
| II.4     | Caractérisation physico-chimique des patchs médicamenteuse.....                       | 31                          |
| II.4.1   | Caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (ATR-FTIR)..... | 31                          |

|           |                                                                                           |    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| II.4.2    | Détermination les dimensions des patchs médicamenteuse .....                              | 32 |
| II.4.3    | Détermination Poids des patchs médicamenteuse :.....                                      | 32 |
| II.4.4    | Détermination le pH des patchs médicamenteuse .....                                       | 33 |
| II.4.5    | Détermination de la teneur en diclofenac Na dans les patchs médicamenteux .....           | 33 |
| II.4.6    | Détermination la longueur maximale d'absorption de Diclofenac Na.....                     | 33 |
| II.4.7    | Spectrophotométrie UV-VISIBLE.....                                                        | 33 |
| II.4.8    | Analyse spectrale d'échantillon .....                                                     | 34 |
| II.4.9    | Test de dissolution in vitro des patchs transdermiques à base de Diclofénac sodique ..... | 35 |
| II.4.9.1  | Courbe d'étalonnage pour le test de dissolution .....                                     | 35 |
| II.4.9.2  | Préparation milieu de dissolution (tampon pH 7,4).....                                    | 35 |
| II.4.9.3  | Test de dissolution .....                                                                 | 36 |
| II.4.9.4  | Procédure expérimentale.....                                                              | 36 |
| III       | Chapitre III : Résultats et discussion.....                                               | 38 |
| III.1     | Caractérisation physico-chimie des patchs médicamenteuse .....                            | 39 |
| III.1.1   | Patch à base de polymère PLA :.....                                                       | 39 |
| III.1.2   | Patch à base de polymère PCL.....                                                         | 39 |
| III.1.3   | Patch à base de polymère PVA .....                                                        | 40 |
| III.2     | Caractérisation spectroscopie infrarouge ATIR .....                                       | 40 |
| III.2.1   | Interprétation des pics caractéristiques.....                                             | 40 |
| III.2.1.1 | Vérification l'identité des matières premières utilisées.....                             | 40 |
| III.2.2   | Détermination les dimensions des patchs médicamenteux :.....                              | 44 |
| III.2.3   | Détermination poids des patchs médicamenteux .....                                        | 45 |
| III.3     | Determination le pH des patchs.....                                                       | 46 |
| III.3.1   | Détermination de la teneur en diclofénac Na dans les patchs médicamenteux.....            | 46 |
| III.3.2   | Détermination la longueur maximale d'absorption de Diclofénac Na.....                     | 48 |
|           | Conclusion Générale.....                                                                  | 52 |

## Liste des figures

|                                                                                          |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Figure I. 1: Systèmes thérapeutiques transdermiques. ....                                | 4                                  |
| Figure I. 2: Système de patch a réservoir et matriciel. ....                             | 7                                  |
| Figure I. 3: Patch microréservoirs. ....                                                 | 8                                  |
| Figure I. 4: Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. ....                    | 15                                 |
|                                                                                          |                                    |
| Figure III. 1: des patchs de PLA de différentes concentrations. ....                     | 39                                 |
| Figure III. 2: des patchs de PCL de différentes concentrations. ....                     | 39                                 |
| Figure III. 3: des patchs à base de PVA des différentes concentrations. ....             | 40                                 |
| Figure III. 4: spectre IR Diclofenac NA. ....                                            | 41                                 |
| Figure III. 5: des spectres FTIR diclofenac NA et de ses formulations polymériques. .... | 42                                 |
| Figure III. 6: des spectres FTIR de Diclofénec Na, PCL-PVP et PLA-PVP. ..                | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| Figure III. 7: Histogramme de variation des épaisseurs des patchs médicamenteux. ....    | 44                                 |
| Figure III. 8: Histogramme de variation des poids des patchs médicamenteux. ....         | 45                                 |
| Figure III. 9: graphe de dissolution des patchs médicamenteuse. ....                     | 50                                 |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                        |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Tableau II. 1: Les principales caractéristiques physico-chimique PA Diclofenac sodique.....                            | 25                                 |
| Tableau II. 2: Les principales caractéristiques physico-chimique de PCL .....                                          | 26                                 |
| Tableau II. 3: Les principales caractéristiques physico-chimique de PLA .....                                          | 26                                 |
| Tableau II. 4: Les principales caractéristiques physico-chimique de PVA .....                                          | 27                                 |
| Tableau II. 5: Les principales caractéristiques physico-chimique de DCM .....                                          | 27                                 |
| Tableau II. 6: Les principales caractéristiques physico-chimique de glycérol .....                                     | 28                                 |
| Tableau II. 7: Les principales caractéristiques physico-chimique de l'éthanol.....                                     | 28                                 |
| Tableau II. 8: Matrice des essais de formulation de patch médicamenteux. ....                                          | 31                                 |
|                                                                                                                        |                                    |
| Tableau III. 1: interprétation des spectres FTIR de diclofénac Na. ....                                                | 41                                 |
| Tableau III. 2: interprétation des spectres FTIR de diclofénac Na et des ses formulation polymériques. ....            | 42                                 |
| Tableau III. 3: comparaison spectrale entre diclofénac Na seul et Diclofénac Na et ses formulations polymériques. .... | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| Tableau III. 4: interprétation des spectres FTIR de formulation mixtes (E10, E11) et Diclofénac pur. ....              | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| Tableau III. 5: résultats des épaisseurs des patchs médicamenteux. ....                                                | 44                                 |
| Tableau III. 6: les résultats des poids des patchs médicamenteux. ....                                                 | 45                                 |
| Tableau III. 7: les résultats du pH des patchs médicamenteux. ....                                                     | 46                                 |
| Tableau III. 8: les résultats des dosages des patchs médicamenteux. ....                                               | 48                                 |
| Tableau III. 9: les résultats du test de dissolution des patchs médicamenteux. ....                                    | 49                                 |

## Liste des abréviations

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**AIS** : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens

**PLA** : Acide Polylactique

**PCL** : Polycaprolactone

**PVA** : Alcool Polyvinyle

**FTIR** : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

**UV-Vis** : Spectrophotométrie Ultraviolet-Visible

**STT** : Système Thérapeutique Transdermique

**DCQ** : Département Contrôle Qualité

**DCM** : Dichlorométhane

**$\lambda_{\text{max}}$**  : Longueur d'onde maximale d'absorption

**NaOH** : Hydroxyde de sodium

**HPMC** : Hydroxypropylméthylcellulose

## Introduction générale

L'inflammation est une réponse physiologique cruciale de l'organisme face à des agressions tant internes qu'externes, impliquant divers médiateurs biochimiques et cellulaires [1]. Cependant, lorsqu'elle devient chronique, elle joue un rôle important dans le développement de plusieurs maladies, telles que les troubles auto-immuns, les maladies cardiovasculaires et certains types de cancer. Les traitements conventionnels se basent principalement sur l'emploi d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de corticostéroïdes. Bien que ces médicaments soient efficaces, ils peuvent engendrer des effets indésirables notables, tels que des ulcères gastro-intestinaux, une toxicité sur le foie et les reins, ainsi que des risques cardiovasculaires [2].

Pour pallier ces inconvénients, les systèmes de délivrance transdermique apparaissent comme une alternative prometteuse, permettant une administration contrôlée des principes actifs tout en limitant les effets indésirables systémiques [3]. Les patchs médicamenteux suscitent un intérêt croissant car ils facilitent la libération progressive des substances actives à travers la peau, ce qui améliore la biodisponibilité et l'adhérence au traitement [4]. L'utilisation de polymères biodégradables dans ces dispositifs permet à la fois de garantir une libération prolongée et ciblée des médicaments et de réduire l'impact environnemental, un facteur de plus en plus considéré dans le développement pharmaceutique [5].

De plus, les huiles essentielles sont réputées pour leurs propriétés anti-inflammatoires naturelles, grâce à leur richesse en composés bioactifs tels que les terpènes et les phénols [6]. Plusieurs études ont démontré l'efficacité de certaines huiles essentielles, comme celles de Lavande et d'Eucalyptus, dans l'atténuation des voies inflammatoires et la diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires [7]. L'intégration de ces composés dans un patch transdermique pourrait ainsi constituer une approche novatrice pour le traitement des inflammations aiguës et chroniques, tout en limitant les effets secondaires associés aux anti-inflammatoires synthétiques.

Ce projet a pour but de concevoir et de développer un patch anti-inflammatoire innovant, combinant des polymères biodégradables aux propriétés thérapeutiques bien établies. L'objectif de ce travail est de développer des patchs anti inflammatoire à base de Diclofénac sodique et des polymères biodégradables.

Le mémoire est structuré de la manière suivante :

- Une première partie théorique est dédiée aux généralités sur les systèmes transdermiques.
- Une deuxième partie expérimentale qui englobe le matériel et les méthodes utilisées
- Une troisième partie est consacrée à la présentation des résultats obtenus ainsi que leurs discussions.
- Enfin nous terminerons par une conclusion.

## **CHAPITRE I**

### **Généralités sur les systèmes transdermiques**

## **I.1 Introduction**

Les systèmes transdermiques constituent une méthode novatrice pour administrer des médicaments, permettant aux substances actives de traverser la peau et d'atteindre directement le système sanguin. Cette méthode, qui a véritablement émergé à partir des années 1980, propose une option fascinante aux formes traditionnelles de médicaments, telles que les pilules ou les injections [8]. Le concept est clair : exploiter la peau, qui est naturellement perméable, pour libérer de manière progressive et contrôlée des molécules thérapeutiques.

La peau, représentant environ 16 % du poids total corporel, a un rôle essentiel. Elle nous défend, mais elle peut aussi devenir un accès pour les médicaments [9]. Elle se compose de plusieurs strates : l'épiderme, le derme et l'hypoderme, chacune ayant ses spécificités, ce qui peut rendre l'absorption des médicaments difficile. La couche cornée, en particulier, constitue un obstacle significatif, puisqu'elle est composée de cellules mortes et de kératine, qui ralentissent le transfert des substances.

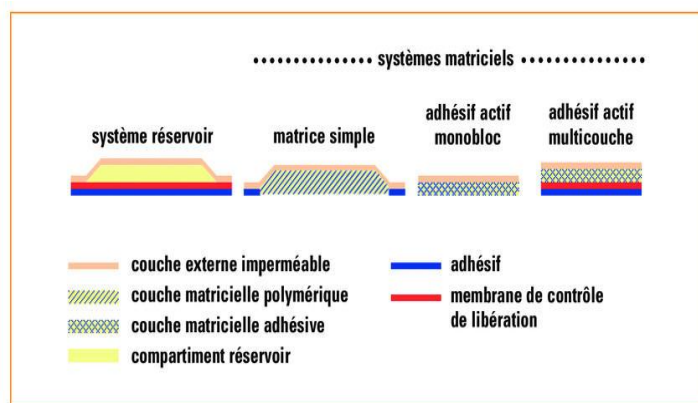
Au cours des dernières années, les études sur les systèmes transdermiques ont progressé grâce à des technologies récentes favorisant le transfert des médicaments à travers la peau. Les chercheurs ont axé leurs efforts sur le développement de formules et d'appareils susceptibles de surmonter ces défis, en prenant en compte les caractéristiques des molécules, telles que leur dimension ou leur aptitude à se dissoudre dans les lipides ou l'eau [10].

De nos jours, les systèmes transdermiques dépassent largement le cadre des simples patchs. On découvre des systèmes plus avancés, tels que ceux qui emploient des micro-aiguilles ou des technologies favorisant l'absorption. Cette variété de solutions permet d'élargir l'éventail de médicaments qui peuvent être délivrés par cette méthode, tout en renforçant l'efficacité des traitements en place [11].

## **I.2 Les systèmes thérapeutiques transdermiques :**

Sont des dispositifs médicaux sophistiqués conçus pour administrer des médicaments à travers la peau afin d'atteindre la circulation sanguine de manière contrôlée et prolongée. Ces patchs innovants combinent une matrice polymère (comme le PLA ou PLGA) contenant le principe actif, une couche adhésive et des membranes régulatrices qui permettent une libération prolongée du médicament tout en évitant le métabolisme hépatique et les irritations gastro-intestinales associées aux formes orales. Particulièrement adaptés aux molécules lipophiles de petite taille (<500 Da), comme le diclofénac ou la nicotine, ces systèmes exploitent des

technologies avancées (micro-aiguilles, iontophorèse) pour améliorer la perméation cutanée. Leur conception ingénieuse offre des avantages cliniques majeurs : amélioration de l'observance thérapeutique grâce à une administration simplifiée (1 application/jour ou semaine), réduction des effets secondaires systémiques, et possibilité d'arrêt immédiat du traitement en cas de réaction indésirable. Ces caractéristiques en font une solution privilégiée pour le traitement des pathologies chroniques (douleurs, troubles hormonaux) tout en répondant aux défis actuels de la pharmacie galénique. Cette illustration montre clairement l'architecture et le mode de fonctionnement de ces dispositifs d'administration médicamenteuse à travers la peau.



**Figure I. 1: Systèmes thérapeutiques transdermiques.**

### **I.3 Les différentes formes pharmaceutiques :**

Le secteur pharmaceutique propose désormais une large forme de médicaments, chacune conçue pour répondre aux besoins thérapeutiques particuliers. On identifie surtout les formes solides, semi-solides et liquides, ainsi que les systèmes plus novateurs et élaborés.

#### **I.3.1 Formes pharmaceutiques solides**

Les formes solides constituent les plus fréquentes en pharmacie. On y découvre les pilules, produites par compression ou granulation. Ils peuvent être traditionnels, enrobés, effervescents ou même élaborés pour relâcher leur principe actif de manière prolongées [12].

Les capsules, pour leur part, sont des coquilles en gélatine qui contiennent le médicament sous forme de poudre ou de granulé. Elles présentent l'avantage de sauvegarder les principes actifs.

Les influences extérieures tout en dissimulant souvent les saveurs désagréables. Il y'a également des capsules gélatineuses, utilisées pour délivrer des substances actives liquides ou en émulsion.

On découvre également des poudres et des granulés, surtout sous forme de sachets à reconstituer pour des soins particuliers.

### **I.3.2 Formes pharmaceutiques liquides :**

Les médicaments sous forme liquide incluent les solutions, les suspensions et les émulsions. Les solutions sont des mélanges uniformes dans lesquels le principe actif est dissous dans un solvant, et elles peuvent être administrées par voie orale, injectées ou appliquées sur la peau.

Les suspensions renferment des particules médicamenteuses dispersées dans un liquide, alors que les émulsions sont des combinaisons de deux substances généralement non miscibles, comme l'eau et l'huile, stabilisés par des agents tensioactifs [13]. Ces formes sont fréquemment employées pour des usages plus spécifiques, tels que les gouttes pour les yeux, les oreilles ou le nez.

### **I.3.3 Formes pharmaceutiques semi-solides :**

Les formulations semi-solides sont principalement destinées à des usages sur la peau. Les onguents, qui sont huileux, fonctionnent en créant une protection sur la peau, ce qui favorise l'absorption des ingrédients actifs. Les crèmes, qui constituent des émulsions plus légères (huile dans eau ou eau dans huile), s'appliquent plus aisément et possèdent également des caractéristiques cosmétiques plaisantes. Les gels, de leur côté, sont des systèmes semi-solides capables de maintenir une phase liquide dans un réseau en trois dimensions, procurant une sensation fraîche à l'application et un relâchement rapide du médicament [14].

### **I.4 Systèmes de traitement avancés :**

Le développement des technologies pharmaceutiques a engendré des modes d'administration plus sophistiqués. Les liposomes, par exemple, sont des vésicules constituées de phospholipides et capables de transporter des médicaments à la fois hydrophiles et lipophiles. Les nanoparticules et les microsphères, conçues avec des polymères biodégradables, offrent une libération contrôlée et ciblée des substances actives. En outre, les systèmes de libération pulsée, ou chronothérapeutiques, délivrent les médicaments en accord avec les rythmes biologiques de l'organisme [15].

#### **I.4.1 Systèmes de diffusion à travers la peau**

Les systèmes transdermiques forment une catégorie distincte, alliant les atouts des formes solides et semi-solides. Ces systèmes se présentent sous diverses formes :

- Crèmes et gels transdermiques : ces formulations semi-solides renferment des agents qui favorisent l'absorption du médicament via la peau.
- Émulsions transdermiques : des dispositifs biphasiques qui permettent le passage des médicaments à travers la peau.
- Systèmes d'administration par iontophorèse : employant un faible courant électrique pour introduire des molécules ionisées à travers la peau.
- Patchs transdermiques : des dispositifs collants renfermant une quantité précise de médicament, conçus pour être absorbés par la peau.

#### **I.5 Définition et caractéristiques des patchs transdermiques :**

Les patchs transdermiques sont des dispositifs médicaux matriciels ou réservoir de forme, adhésifs, qui s'appliquent sur la peau et entrent en contact avec un ou plusieurs principes actifs visant à être libérés de manière contrôlée pour induire un effet systémique ou local [16] Ils sont l'expression de l'interface entre la technologie pharmaceutique contemporaine et l'administration médicamenteuse non invasive.

D'un point de vue structurel, les dispositifs transdermiques se composent généralement de plusieurs couches fonctionnelles :

1. Le protecteur externe (backing layer) : impénétrable, il protège le système de l'environnement et maintient le médicament en place.
2. Le réservoir de principe actif : le médicament est en solution dissoute ou dispersée.
3. La membrane de contrôle (dans les systèmes à réservoir) : régule le taux de libération du principe actif.
4. La couche adhésive : assure l'adhérence sur la peau et peut en plus contenir le principe actif dans les systèmes matriciels.
5. Le film protecteur détachable : abrite l'adhésif avant utilisation et est arraché au moment de l'application.

Le patch est basé sur un principe qui consiste à créer un gradient de concentration entre le dispositif (très concentré en principe actif) et les tissus sous-cutanés, et ce, par la voie de

diffusion passive à travers la peau [17]. Cette diffusion est modifiée par plusieurs facteurs physicochimiques, comme le coefficient de partition, le poids moléculaire, le pH de la peau et la solubilité de la substance active.

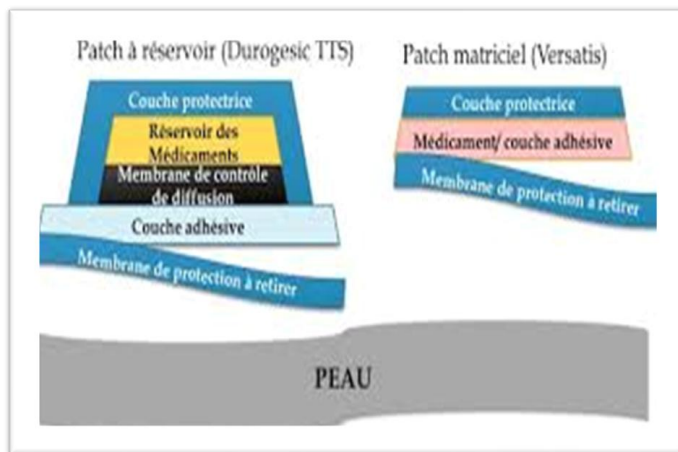
### **I.6 Présentation des différentes formes de patchs :**

Les avancées technologiques ont rendu possible la création de diverses configurations des patchs transdermiques, chacun ayant des caractéristiques uniques adaptées à différentes molécules médicinales et à divers impératifs cliniques.

#### **I.6.1 Patch à réservoir :**

Ces patchs, ou systèmes à membrane, possèdent un réservoir liquide ou semi-liquide de l'ingrédient actif, isolé de la peau par une membrane semi-perméable régulant la vitesse de diffusion. Une couche de colle périphérique qui agit sur la peau.

Ces dispositifs autorisent un rejet de type zéro (vitesse constante), peu importe la concentration restante dans le réservoir, tant que ce dernier n'est pas vidé [18]. Leurs principaux inconvénients sont le risque de rupture du réservoir et un coût de production relativement élevé. La figure 02 ci-dessous, représente un système de patch à réservoir et matriciel.



**Figure I. 2: Système de patch a réservoir et matriciel.**

#### **I.6.2 Matrices de patchs :**

Dans ces systèmes, le principe actif est uniformément réparti dans une matrice qui constitue aussi la couche adhésive. La libération du médicament est contrôlée par la diffusion à l'intérieur

de la matrice et suit une cinétique du premier ordre, présentant un taux de libération qui diminue avec le temps à cause d'une distance de diffusion accrue [19]. De tels patchs offrent l'avantage d'une fabrication simplifiée et d'un risque réduit de perte de dose, mais d'un contrôle de libération du médicament moins précis.

### I.6.3 Patchs à microréservoirs :

Ces systèmes hybrides allient les caractéristiques des dispositifs à réservoir et des dispositifs matriciels. Le principe actif est d'abord mélangé dans une solution aqueuse puis intégré dans un polymère lipophile, formant ainsi des microréservoirs [20]. La figure ci-dessous représente un système de patch transdermique à microréservoirs.

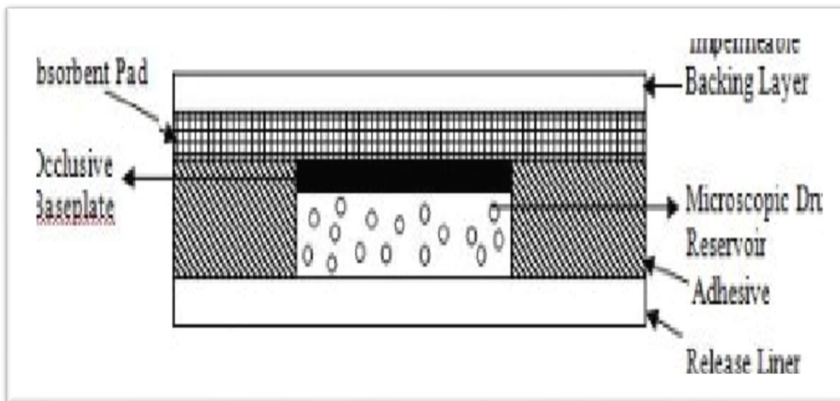


Figure I. 3: Patch microréservoirs[20]

### I.6.4 Des correctifs avec des technologies avancées :

La constante innovation a conduit à l'apparition de patchs récurrents à des technologies nouvelles :

- Patchs à micro-aiguilles : équipés de projections microscopiques qui pénètrent dans la couche cornée sans secousses les terminaisons nerveuses, ce qui permet le passage de macromolécules comme les peptides ou les protéines [21].
- Patchs ionophoriques : faisant appel à un faible courant électrique pour favoriser le passage de molécules ionisées à travers la peau par répulsion électrostatique [22].

- Patches à ultrasons : faisant appel aux ondes ultrasonores pour augmenter temporairement la perméabilité cutanée (sonophorèse).
- Patches thermosensibles : modulant la libération du principe actif en fonction de la température cutanée, permettant une administration adaptative

#### **I.6.5 Patches mucoadhésifs :**

D'un point de vue strictement technologique, les patchs mucoadhésifs sont différents des patchs transdermiques, même si l'on retrouve certaines propriétés conceptuelles des patchs transdermiques. En étant appliqués sur les muqueuses (gingivales, buccales, sublinguales), ils assurent une absorption inespérée et évitent le premier passage hépatique [23] Au niveau de leur ingénierie, ils permettent de privilégier les polymères mucoadhésifs hydrophobes, à savoir essentiellement le chitosane ou des dérivés de cellulose.

#### **I.7 Les avantages des patchs transdermiques :**

En termes de pharmacocinétique par rapport aux autres formes pharmaceutiques Les patchs transdermiques ont plusieurs avantages face aux "médicaments" proposés sous forme pharmacocinique classique, ce qui témoigne d'une prise en charge croissante des thérapies proposées au travers des patchs transdermiques dans différents champs thérapeutiques, en témoignent leurs indications pharmacologiques croissantes.

##### **I.7.1 Avantage pharmacocinétiques :**

Au niveau de la pharmacocinétique, le principal avantage des patchs transdermiques réside dans leur capacité à maintenir une concentration stable du médicament, dans le sang, sur une période prolongée (6 jours contre 30 minutes). Cela impose de fait une réduction des variations souvent liées à des médicaments pris par voie orale, qui présentent selon la dose photographique de concentration, soit le risque de libération de l'intervalle, soit la concentration trop faible qui rendrait le médicament uniquement financé [24] en entraînant le système digestif et le premier passage par le foie, les patchs contribuent à améliorer la biodisponibilité de certains médicaments qui, sinon, seraient dégradés ou métabolisés trop rapidement dans l'organisme. C'est tout particulièrement utile pour les médicaments ayant une faible biodisponibilité lorsqu'ils sont pris par voie orale, ou pour ceux ayant une demi-vie courte, et qui nécessiteraient des prises plus fréquentes [25]

### **I.7.2 Intérêts en termes d'observance thérapeutique :**

La facilité d'usage des patchs, surtout leur application quotidienne ou hebdomadaire, constitue un atout majeur facilitant l'observance thérapeutique, surtout dans les cas d'un traitement multiple ou lorsque l'observance est plus délicate, par exemple en cas de troubles cognitifs (Tanner et Marks, 2008). En outre, contrairement aux médicaments par voie orale, les patchs ne dépendent pas de la capacité du patient à avaler, ni de la présence de nourriture dans l'estomac.

De plus, le patch est aussi très visible sur la peau du patient et, au-delà d'un rappel quotidien pour le patient lui-même de garder son traitement, il permet aussi aux soignants ou aux membres de la famille de contrôler que l'application du médicament a bien été faite. En cas d'effets indésirables, le traitement peut être rapidement arrêté en enlevant le patch qui fait ainsi preuve d'une grande flexibilité dans la prescription thérapeutique.

### **I.7.3 Intérêts technologiques et galéniques :**

Sur le plan pharmaceutique, les patchs transdermiques sont, en règle générale, plus stables que les formes liquides et protègent bien, en tout cas beaucoup mieux, des facteurs environnementaux comme par exemple l'humidité ou la chaleur [26]. En outre, leur fabrication est bien maîtrisée et fait l'objet de nombreuses vérifications de qualité pour en garantir l'efficacité.

Grâce à leur technologie, les patchs peuvent également permettre une libération progressive et modulée du médicament, ce qui peut être adapté au rythme biologique du patient, par exemple, en fonction du cycle circadien. Il est même possible d'incorporer plusieurs médicaments dans un seul patch, ce qui simplifie les traitements combinés.

### **I.7.4 Limites des patchs transdermiques :**

Cependant, les patchs transdermiques ont aussi quelques limitations [27] :

Ils ne sont efficaces que pour les molécules relativement petites et lipophiles (avec un log P entre 1 et 3) et ayant un poids moléculaire faible (moins de 500 Da).

- Leur délai d'action est plus long que celui des injections ou des médicaments sublinguaux.
- Certains patients peuvent ressentir des irritations ou des réactions allergiques cutanées.

- Leur coût de développement et de production est généralement plus élevé que celui des médicaments traditionnels.
- L'adhérence du patch peut être altérée par la transpiration ou des conditions climatiques extrêmes.

Ces limitations ont conduit à la recherche de solutions pour améliorer la pénétration des médicaments à travers la peau, comme l'utilisation de substances améliorant l'absorption ou de technologies physiques augmentant la perméabilité cutanée.

### **I.8 Pourquoi utiliser les patchs pour la délivrance d'anti-inflammatoires :**

L'utilisation des patchs pour délivrer des anti-inflammatoires repose sur plusieurs raisons, à la fois médicales et pratiques, qui en font une solution intéressante dans le traitement de l'inflammation.

#### **I.8.1 Les avantages au niveau de l'action dans le corps :**

Certains anti-inflammatoires, comme le diclofénac, sont mal absorbés lorsqu'ils sont pris par voie orale. L'organisme détruit une partie du médicament par le foie avant même qu'il n'atteigne la circulation sanguine, ce qui réduit son efficacité [28]. Grâce à un patch, on évite ce « tamisage » par le foie et le médicament entre directement dans la circulation locale, là où il est nécessaire.

Les patchs présentent la diffusion lente et continue de la médication, directement sur la région douloureuse (articulations, muscles, tendons). Il est possible de soulager efficacement sans faire beaucoup faire circuler le produit dans le corps entier, limitant les effets secondaires tels que les douleurs d'estomac, les affections rénales ou cardiovasculaires [29].

#### **I.8.2 Certaines limites selon les cas, mais des avantages réels :**

Pour les inflammations locales, qu'elles soient aiguës ou chroniques, les patchs sont souvent très utiles. Dans des cas comme l'arthrose ou les tendinites, appliquer le médicament directement sur la zone touchée permet de calmer rapidement la douleur [30].

Chez les patients souffrant de douleurs chroniques des muscles ou des articulations, les patchs sont une bonne option par rapport aux médicaments à avaler. Ils soulignent la limitation des risques de complications digestives, en particulier chez les personnes âgées ou celles ayant un estomac délicat [31].

### **I.8.3 Considérations pharmaceutiques et galéniques :**

D'un point de vue pharmaceutique, les AINS se sont des traits qui les rendent compatibles avec l'administration transdermique. Ils ont un poids moléculaire modéré, une bonne lipophilie, et sont suffisamment puissants pour produire un effet thérapeutique avec de petites doses [47]. Le Diclofénac et une lipophilie élevée, est un excellent candidat pour la pénétration cutanée, surtout lorsqu'il est combiné avec des agents qui améliorent l'absorption la stabilité des AINS en milieu polymère des patchs est une autre qualité positive par rapport aux gels ou crèmes, susceptibles à causer des difficultés de conservation ou d'homogénéité [32].

### **I.8.4 Dimension économique et sociétale :**

Sur le plan économique, les patchs anti-inflammatoires pourraient contribuer à abaisser les dépenses de santé, en gérant les complications importantes des AINS oraux, telles que les hémorragies gastro-intestinales ou les affections rénales, entraînant des admissions à l'hôpital [33]. En outre, les patchs simplifient la gestion autonome du traitement, permettant aux patients de mieux gérer leur médication, ce qui améliore leur qualité de vie, surtout dans le cas des maladies chroniques.

## **I.9 Patchs anti-inflammatoires : état de l'art**

Le développement des anti-inflammatoires sous forme de patchs transdermiques est en pleine évolution, stimulé par la demande croissante pour le traitement des maladies inflammatoires et des douleurs chroniques.

### **I.9.1 Historique :**

Les premiers patchs anti-inflammatoires ont vu le jour dans les années 1990, principalement au Japon. Ils contenaient des molécules comme l'indométacine ou le flurbiprofène [34]. À cette époque, les formules étaient relativement simples : elles reposaient sur des matrices de base avec une pénétration cutanée encore limitée.

Avec les avancées technologiques, de nouveaux AINS comme le kétoprofène, le piroxicam ou encore le diclofénac ont été intégrés dans des formulations plus élaborées. Ces améliorations ont permis d'optimiser la libération du médicament et son absorption à travers la peau [35].

Le début des années 2000 marque un tournant avec l'apparition de patchs comme Flector® (Diclofénac épolamine) ou Voltaren Patch® (Diclofénac sodium), reconnus pour leur efficacité clinique et leur bonne tolérance, notamment par rapport aux formes orales [36].

### I.9.2 Technologies actuelles :

Actuellement, plusieurs types de patchs anti-inflammatoires sont commercialisés, chacun utilisant des technologies spécifiques adaptées aux caractéristiques du médicament :

- Patchs hydrogel : Basés sur des polymères hydrophiles (comme les polyacrylates ou le PVA), ces patchs facilitent la diffusion de substances polaires, comme les sels de diclofénac. [37]
- Patchs matriciels lipophiles : Le principe actif est intégré dans une matrice adhésive à base d'acrylate, de silicone ou de polyisobutylène. Ce type de patch est particulièrement adapté aux AINS lipophiles comme le kétoprofène. [38]
- Patchs avec promoteurs d'absorption : Ils associent l'AINS à des agents facilitateurs (comme des terpènes ou acides gras) pour améliorer le passage du médicament à travers la peau. [39]
- Patchs multicouches : Ils combinent plusieurs technologies (adhésion, confort, diffusion) dans un seul dispositif, afin d'optimiser l'efficacité et l'expérience pour le patient. [17]

### I.9.3 Efficacité clinique et place dans la stratégie thérapeutique :

Les études cliniques montrent que les patchs anti-inflammatoires sont efficaces dans différents contextes médicaux :

**Maladies rhumatismales** : Dans le traitement de l'arthrose des genoux ou des mains, les patchs permettent de réduire significativement la douleur tout en améliorant la mobilité articulaire. [30].

**Affections musculo-tendineuses** : Ils se montrent efficaces pour traiter des pathologies comme les tendinites, entorses ou contusions, avec un effet équivalent aux AINS oraux mais avec moins de risques digestifs [40].

**Douleurs post-traumatiques** : Après des traumatismes légers, les patchs offrent un soulagement rapide, avec peu ou pas d'effets indésirables systémiques [41].

Des institutions comme l'EULAR (European League Against Rheumatism) ou l'ACR (American College of Rheumatology) recommandent d'ailleurs les AINS topiques y compris les patchs, comme traitement de première intention pour des cas comme l'arthrose périphérique,

notamment chez les patients présentant un risque élevé de complications digestives ou rénales [42].

#### **I.10 Classe thérapeutique : anti-inflammatoires :**

Les anti-inflammatoires appartiennent à la pharmacopée incontournable en médecine, car ils s'attribuent pour tâche la modulation des symptômes traditionnels de l'inflammation, à savoir : douleur, gonflement, rougeur et chaleur. Ils sont utilisés très largement à la prise en charge de la majorité des pathologies inflammatoires, qu'il s'agisse d'épisodes aigus ou récurrents.

##### **I.10.1 De quelle manière sont-ils classés ?**

Les anti-inflammatoires sont divisés en deux grandes catégories, qui se concentrent par leur structure chimique, leur mode d'action et leurs effets secondaires.

##### **I.10.1.1 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :**

Institutionnellement également appelés corticostéroïdes, ces médicaments contiennent des agents tels que la cortisone, la prednisolone ou la dexaméthasone. Ils agissent fortement sur l'inflammation en inhibant une enzyme cruciale, la phospholipase A2, et en altérant certaines fonctions de certains gènes dont on tient compte dans la réponse inflammatoire [43].

En raison de cette action profonde, les AIS sont très puissants, mais une administration chronique peut produire un grand nombre d'effets secondaires, notamment au niveau du métabolisme, de l'immunité et du système endocrinien.

##### **I.10.1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :**

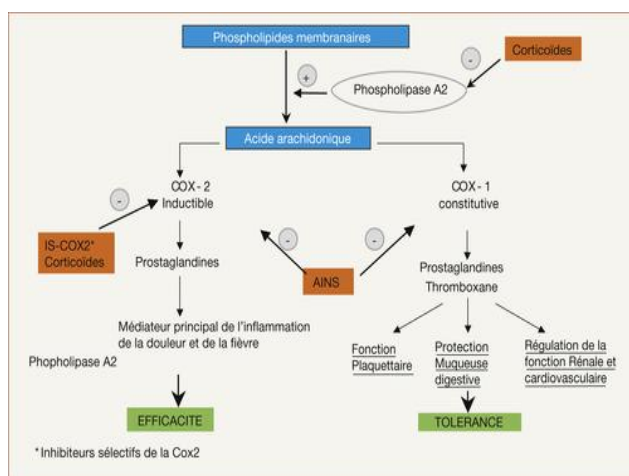
Les AINS forment un groupe de molécules ayant toutes en commun la propriété de l'inhibition des enzymes cyclo-oxygénases (COX) qui sont chargées de la synthèse des prostaglandines, des molécules intervenant dans la douleur et l'inflammation.

On les divise selon leur structure chimique :

- Dérivés de l'acide salicylique : aspirine, diflunisal
- Dérivés de l'acide acétique : diclofénac, indométacine, kétorolac
- Dérivés de l'acide propionique : ibuprofène, kétoprofène, naproxène
- Oxicams : piroxicam, méloxicam
- Coxibs (inhibiteurs sélectifs de la COX-2) : célécoxib, étoricoxib
- Fénamates : acide méfénamique

- Dérivés non acides : nabumétone

Chaque groupe possède des particularités en ce qui concernent l'efficacité, la durée d'action et la tolérance. La figure suivante représente parfaitement la classification des Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.



**Figure I. 4:** Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.

### I.10.2 Effets pharmacologiques principaux de l'AINS :

**Effet analgésique (soulagement de la douleur) :** Les AINS provoquent une diminution de la sensibilité des récepteurs nerveux à la douleur en réduisant la production de prostaglandines [44] Cela justifie leur efficacité face aux douleurs inflammatoires telles que les entorses ou l'arthrose.

**Effet antipyrétique (anti-fébrile) :** En agissant sur l'hypothalamus, ces substances diminuent la température corporelle lors d'états fébriles, en inhibant toujours la production de prostaglandines. [45]

**Effet antiagrégant plaquettaire :** L'aspirine, notamment, peut inhiber irréversiblement l'enzyme COX-1 des plaquettes, ce qui ne permet pas la synthèse du thromboxane A2, facteur crucial de l'agrégation plaquettaire [46] Elle est presque toujours prescrite en prévention cardiovasculaire.

### I.10.3 Profil pharmacocinétique des AINS :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) partagent des profils pharmacocinétiques relativement analogues dans leur ensemble, bien sûr, il y a toutefois des nuances de molécule à molécule. En résumé :

- **Absorption** : La plus grande partie des AINS est bien assimilée lorsqu'ils sont administrés par voie orale, bien qu'il puisse s'agir d'une vitesse et d'une efficacité de l'assimilation variables d'une molécule à une autre et d'un patient à un autre en fonction de son individuation.
- **Fixation à protéines plasmatiques** : Après intrusion intraveineuse, elles s'associent étroitement aux protéines (en général à plus de 90 %), ce qui contrôle leur répartition dans l'organisme.
- **Distribution** : Ils se diffusent rapidement vers les tissus inflammatoires, ce qui justifie leur action sur les douleurs articulaires ou musculaires.
- **Métabolisme** : Ils sont principalement métabolisés par le foie, par les enzymes du cytochrome P450.
- **Élimination** : L'élimination du médicament se produit principalement par les reins, ce qui justifie une vigilance accrue chez les individus dotés d'une fonction rénale réduite.
- **Demi-vie** : Celle-ci diffère considérablement d'un AINS à un autre — quelques molécules sont éliminées rapidement (en 2 heures), d'autres sont actives beaucoup plus tard (jusqu'à 70 heures).

Ces caractéristiques conditionnent la sélection de la forme galénique (comprimé, gel, patch.) et la fréquence de prise. Par exemple, une demi-vie longue permet une prise spatiale, tandis que certains AINS à profil lipophile s'ajustent bien à une application transdermique [47].

### I.10.4 Les effets indésirables éventuels de l'AINS :

Comme tout traitement médicamenteux, les AINS sont également sujets aux effets secondaires. Leur apparition est fonction de plusieurs facteurs : molécule employée, posologie, durée du traitement, mais aussi de la sensibilité personnelle de chaque patient.

- **Problèmes digestifs** : Les AINS sont susceptibles de provoquer des brûlures d'estomac, des nausées, voire à long terme des gastrites ou des ulcères. C'est l'un des effets les plus fréquents.

- Problèmes rénaux : La prolongation d'une telle utilisation peut faire varier la fonction rénale, par exemple chez le patient âgé ou déjà affaiblir le plan rénal.
- Risque cardiovasculaire : Certains AINS, notamment les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, peuvent augmenter modérément la tension artérielle ou augmenter la prédisposition à la rétention d'eau, voire le risque thromboembolique dans certains cas.
- Atteintes hépatiques : Exceptionnelles, mais possibles : une hyperlésie des enzymes hépatiques ou, dans le cas exceptionnel, une hépatite médicamenteuse.
- Réactions allergiques : Érythèmes cutanés, urticaires, ou même crises d'asthme chez les personnes allergiques à l'aspirine.
- Troubles hématologiques : Très exceptionnels, mais des cas d'anomalies graves du sang (telles que l'une médullaire aiguë) ont été signalés.

Dans cette perspective, l'utilisation transdermique de l'AINS sous forme de patchs ou de gels s'avère être une alternative intéressante. Il permet de concentrer le médicament localement, sur le site de l'inflammation, réduisant ainsi la diffusion dans le sang et donc le risque d'effets secondaires à l'échelle du système.[48]

## **I.11 Le Diclofénac**

### **• Définition et caractéristiques**

Le Diclofénac est un AINS de l'acide phénylacétique, développé dans les années 1970 par les laboratoires Ciba-Geigy (actuellement Novartis). Il est maintenant l'un des AINS les plus largement prescrits au monde, grâce à sa très grande efficacité et à sa polyvalence thérapeutique [49].

#### **I.11.1 Structure chimique et propriétés physicochimiques**

Le Diclofénac est constitué de deux cycles benzéniques reliés par un groupement amine. Deux atomes de chlore sont insérés en position ortho sur un des cycles, et un groupement acide carboxylique est placé sur la chaîne latérale [50].

Sa lipophilie modérée lui permet de pénétrer à travers la barrière cutanée (couche cornifiée), mais sa faible solubilité aqueuse peut poser des problèmes pour les formulations transdermiques, qui doivent rechercher un équilibre entre solubilisation et diffusion [50].

### I.11.2 Pharmacodynamie du Diclofénac

Le Diclofénac, principalement actif par l'inhibition des cyclooxygénases COX-1 et COX-2, avec une certaine préférence pour COX-2, présente néanmoins d'autres mécanismes d'action qui renforcent son efficacité anti-inflammatoire [51]. Ces mécanismes incluent :

- ✓ L'inhibition de la lipooxygénase (LOX), réduisant ainsi la synthèse des leucotriènes
- ✓ La diminution de la libération d'acide arachidonique, consécutive à l'inhibition de la phospholipase A2
- ✓ La réduction du calcium intracellulaire libre dans les cellules inflammatoires.
- ✓ La régulation de l'activité des métalloprotéases, enzymes impliquées dans le remodelage tissulaire.
- ✓ La modulation des voies de signalisation intracellulaires, notamment NF-κB et AP-1
- ✓ Et l'activation des canaux potassiques sensibles à l'ATP, pouvant contribuer à son effet analgésique.

### I.11.3 Pharmacocinétique du Diclofénac

La pharmacocinétique du Diclofénac est fonction de la voie par lesquelles le principe actif est administré :

**Absorption** : par voie orale il est rapidement absorbé, mais largement détruit au premier passage hépatique entraînant une biodisponibilité limitée à 50-60 %. Par voie transdermique, celui-ci contourne ce premier passage, mais il ne parvient à la circulation générale qu'en moins de 10 %, contribuant ainsi à la meilleure tolérance du médicament [50].

• C'est cette synergie d'actions qui rend le Diclofénac potentiellement efficace alors que d'autres AINS seraient moins efficaces [50].

**Distribution** : il se fixe fortement à protéines plasmatiques (environ plus de 99 %, essentiellement sur l'albumine). Il se concentre spécialement dans les tissus inflammatoires, où il peut surpasser les teneurs sanguines.

**Métabolisme** : il est métabolisé dans le foie, en particulier par le cytochrome P450 2C9. Ses principaux métabolites (ainsi que le 4'-hydroxy-diclofénac) ont une activité inférieure à la molécule d'origine.

**Élimination** : le Diclofénac est éliminé essentiellement par les urines (65 %) et également en partie par la bile (35 %). Sa demi-vie plasmatique est courte (1 à 2 heures), mais son effet

peut se prolonger plus longtemps due à sa concentration très importante dans les tissus et à son effet durable sur les enzymes cibles [50]

#### **I.11.4 Formes thérapeutiques du Diclofénac**

Le Diclofénac est un médicament très polyvalent, et il y a plusieurs formes pharmaceutiques qui permettent de le préparer pour de nombreuses situations cliniques.

##### **I.11.4.1 Formes orales :**

- a) **Comprimés à libération immédiate** : sous forme de Diclofénac sodique (par exemple : Voltaren®) ou potassique (par exemple : Cataflam®), ils ont une action rapide mais ultérieurement des prises fréquentes.
- b) **Comprimés gastro-résistants** : enrobés pour résister à l'acidité de l'estomac, ils libèrent le principe actif dans l'intestin afin de limiter l'irritation gastrique.
- c) **Formes à libération prolongée** : conçues pour une prise unique par jour (ex. : Voltaren LP®), elles assurent un effet durable tout au long de la journée.
- d) **Poudres à dissoudre pour solution buvable** : souvent à base de diclofénac potassique, elles sont absorbées rapidement et agissent vite.

##### **I.11.4.2 Formes injectables**

Solutions intramusculaires : utilisées en période postopératoire ou en cas de douleurs aiguës (ex. Voltaren Injectable®), elles ont un effet rapide et puissant

##### **I.11.4.3 Formes ophtalmiques**

**Les collyres** : sont prescrits pour réduire l'inflammation après une chirurgie oculaire ou pour éviter le myosis lors d'une intervention.

##### **I.11.4.4 Formes topiques et transdermiques**

**Gels** : comme Voltaren Emulgel®, ils peuvent être appliqués directement sur la zone douloureuse avec une bonne pénétration cutanée.

**Émulsions** : deux systèmes en phase conçus pour améliorer la pénétration cutanée.

**Patches transdermiques** : (ex. : Flector®) ils diffusent le diclofénac de manière continue au niveau local pour un soulagement prolongé.

**Systèmes transdermiques de nouvelle génération** : utiliser des technologies sophistiquées pour améliorer l'absorption cutanée du médicament.

Grâce à cette variété, le Diclofénac peut être adapté à la nature de la douleur, à sa localisation et aux préférences du patient, ce qui explique en partie sa large utilisation [50].

#### **I.11.5 Indications thérapeutiques du Diclofénac :**

Le Diclofénac est indiqué dans de nombreuses situations cliniques, en raison de son efficacité prouvée et de son bon profil de tolérance :

- **Maladies rhumatismales chroniques** : comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou encore l'arthrose.
- **Affections rhumatismales aiguës** : telles que les lombalgies, les tendinites, les bursites ou encore la périarthrite de l'épaule.
- **Douleurs liées à des traumatismes** : entorses, contusions, elongations musculaires.
- **Douleurs postopératoires** : que ce soit après une chirurgie orthopédique, dentaire ou gynécologique.
- **Autres inflammations** : comme les règles douloureuses (dysménorrhée) ou certaines inflammations oculaires.

Les formes transdermiques sont particulièrement intéressantes pour les douleurs localisées, notamment en cas d'arthrose des articulations périphériques ou de tendinopathies. Elles permettent d'obtenir une forte concentration locale du médicament tout en minimisant ses effets secondaires généraux [30].

#### **I.12 Polymères biodégradables dans les systèmes transdermiques**

Les polymères biodégradables jouent un rôle clé dans la conception des patchs transdermiques modernes. Ils influencent non seulement la résistance mécanique et la souplesse du patch, mais aussi la manière dont le médicament est diffusé à travers la peau. Leur utilisation s'inscrit dans une logique de développement pharmaceutique à la fois durable, sûre et efficace.

##### **I.12.1 Comment choisir un bon polymère pour un patch transdermique**

- **Tolérance cutanée** : il doit être non toxique, non irritant et non allergène.
- **Souplesse et résistance** : il doit suivre la peau sans se rompre ou entraver les mouvements.
- **Bonne adhérence** : suffisamment collant pour rester en place, mais pas au point arracher la peau au retrait.

- Compatibilité médicamenteuse : il doit permettre une diffusion efficace à travers la peau.
- Dégradabilité contrôlée : il se dégrade lentement et sans produire de déchets toxiques.
- Stabilité environnementale : il résiste à la chaleur, à l'humidité ou à la lumière pendant l'utilisation.
- Facilité de fabrication : il doit pouvoir être transformé industriellement en patch.

### I.12.2 Les polymères biodégradables les plus utilisés

#### Polymères synthétiques

- **PLA (acide polylactique)**

Fabriqué à partir de ressources renouvelables telles que le maïs, ce polymère est très bien toléré par l'organisme et agréé par la FDA. Il se dégrade faiblement, ce qui le rend très adapté pour les patchs à libération prolongée, tels que comportant des médicaments lipophiles comme le diclofénac.

- **PLGA (acide poly(lactique-co-glycolique)) :**

Par rapport au PLA, ce copolymère se dégrade plus vite. Il a une bonne compatibilité avec les médicaments de taille intermédiaire (par exemple avec les peptides et se présente sous forme de microsphères ou de nanoparticules intégrées dans le patch.

- **PCL (polycaprolactone) :**

Ce polymère est très flexible et sa dégradation est ultralente (plusieurs années). Elle est adaptée aux dispositifs médicaux destinés à délivrer des traitements sur le long cours (certains patchs hormonaux ou antalgiques, par exemple).

- **PVA (alcool polyvinylique) :**

Hydrosoluble et facilement manipulable, le PVA améliore à la fois l'hydratation de la peau et l'adhésion du patch. Il convient donc bien pour les principes actifs hydrosolubles et pour les patches constitués d'hydrogel.

#### Polymères d'origine naturelle

- **Chitosane**

Obtenu à partir de chitine (issue des crustacés), le chitosane est bien toléré, biodégradable, antimicrobien et favorisant la dermalisation du médicament. Il se prête à une association avec d'autres polymères.

- **HPMC (hypromellose)**

Dérivé de cellulose, il forme des gels libérant progressivement le médicament. Son utilisation étant bien établie, il est largement utilisé en tant que film protecteur et en tant que compatibilisant avec de nombreux principes actifs.

- **Alginates**

Extrait des algues brunes, l'alginate est parfait pour les peaux abîmées. Il forme un gel au contact du calcium et aide à maintenir un environnement humide favorable à la cicatrisation.

### **I.12.3 Mélanges et systèmes hybrides**

Pour combiner les avantages de plusieurs polymères, les scientifiques préparent des formulations mixtes :

- **PVA/Chitosane** : combine bonne adhésion (PVA) et perméabilité cutanée (chitosane)
- **PLGA/PCL** : combine libération modulée et bonne résistance mécanique.
- **Systèmes bicoquins** : une couche réservoir et une couche adhésive.
- **Réseaux interpénétrés** : deux polymères entremêlés pour contrôler plus précisément la libération.
- **Nanocomposites** : ajoutez des nanoparticules pour renforcer la matrice et moduler la diffusion.

### **I.12.4 Amélioration des polymères :**

Afin d'avoir une meilleure adaptation des polymères à l'usage transdermique, certaines méthodes sont utilisées :

- **Réticulation** : contrôle de la porosité du polymère.
- **Greffage de groupes fonctionnels** : adhésion ou interaction améliorée avec le médicament.
- **Copolymérisation** : mélange des propriétés de différents monomères.
- **Plastification** : rend les films souples.
- **Traitements de surface** : améliore le contact avec la peau et la diffusion.

### **I.13 Les patchs transdermiques à base d'AINS :**

Le rôle principal de ces systèmes est de proposer une alternative décente à la voie orale pour limiter les effets indésirables tout en conservant une bonne efficacité.

Durant les années 1980-90, les premiers patchs contenant de l'AINS sont produits au Japon à base de molécules comme l'indométacine ou le flurbiprofène. Ces patchs utilisaient des matrices relativement simples (adhésifs acryliques ou polyisobutylène), avec une activité transdermique modeste mais encourageante.

La première étude, celle de Miyazaki et al., a montré que certains polymères, comme les esters de l'acide polyacrylique, augmentent la perméation cutanée de l'indométacine et a constitué la base des développements ultérieurs.

Certaines ont avancées simplifiées les améliorations des patchs à base d'AINS :

- **Promoteurs d'absorption :**

Des molécules comme les terpènes, l'acide oléique ou le menthol améliorent la pénétration du médicament dans la peau. L'utilisation de moi

- **Systèmes sursaturés :**

Le principe actif est incorporé à une concentration élevée (au-delà de sa solubilité), ce qui augmente le passage transdermique. Cette technique est très efficace avec le Diclofénac.

- **Microémulsions et nanoémulsions :**

Ces dispositifs, où le médicament est dissous en fines gouttelettes, améliorent la diffusion cutanée. Les patchs de nanoémulsions de Diclofénac ont obtenu de très bons résultats.

- **Polymères interpénétrés :**

L'association de polymères hydrophiles et hydrophobes permet de mieux contrôler la libération. Des mélanges comme le PVA/chitosane donnent d'excellents résultats pour le diclofénac, tant en termes de stabilité que d'efficacité.

## **CHAPITRE II**

### **Méthodes et matériels**

#### **I.14 Introduction**

Dans cette partie, nous allons présenter toutes les méthodes et les matériels utilisés pour l'étude des patches médicamenteux à base de Diclofenac sodique, un antiinflammatoire non stéroïdien, en utilisant des polymères biodégradables tels que PCL, PLA et PVA.

Les formulations préparées ont été évaluée à l'aide de différentes méthodes d'analyses physico-chimiques à savoir la spectrophotométrie UV-Visible, la spectrophotométrie Infra-rouge et le test de dissolution in vitro.

#### **I.15 Matières premières et matériels utilisés**

Les matières premières et les différents équipements et appareillages utilisés dans le cadre de notre étude pour l'ensemble des essais de formulation et de contrôle seront décrit ci-après :

##### **I.15.1 Matières premières**

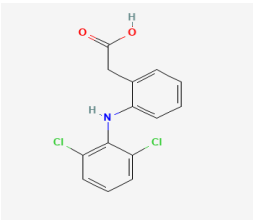
Les matières premières (principe actif, polymères, solvants) utilisées pour notre expérimentation lors de la formulation d'un patch médicamenteux sont comme suit :

- Diclofenac sodique  $C_{14}H_{18}Cl_2NNaO_2$
- Polycaprolactone (PCL)
- Acide polylactique (PLA)
- Alcool polyvinylique (PVA)
- Dichloromethane (DCM)
- Glycérol  $C_3H_8O_3$
- Ethanol  $C_2H_5OH$
- Eau distillée  $H_2O$

**Principe actif :** « Diclofenac Sodique »

Les principales caractéristiques physico-chimiques du principe actif, le « Diclofenac Sodique » sont résumées dans le tableau III.1

**Tableau II. 1:** Les principales caractéristiques physico-chimique PA Diclofenac sodique [52-53]

| Caractéristiques      | Spécifications                                                                                                    |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formule moléculaire   | $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$                                                                                            |
| Formule chimique      | [2-[2,6-dichlorophényl] amino] phényl] acétate de sodium                                                          |
| Masse molaire (g/mol) | 318.1                                                                                                             |
| T fusion (°C)         | Environ 280°C                                                                                                     |
| Structure chimique    |                                 |
| Aspect                | Poudre cristalline blanche, ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.                                     |
| Solubilité            | Soluble dans l'eau, faiblement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96%, peu soluble dans l'acétone |

- Polycaprolactone (PCL)

Le tableau II.2 ci - après, représente les principales caractéristiques physico-chimique du PCL

**Tableau II. 2:** Les principales caractéristiques physico-chimique de PCL [54-58].

| Désignation       | Spécifications                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formule brute     | $(C_6H_{10}O_2)_n$                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| T° de fusion (°C) | 58–64                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Densité (g/cm³)   | 1.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Dégradabilité     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biodégradable par hydrolyse des liaisons ester, puis biodégradation enzymatique.</li> <li>• Temps de biodégradation : plusieurs mois à années selon les conditions (pH, température, enzymes).</li> <li>• Produit de dégradation : acide caproïque, non toxique.</li> </ul> |
| Solubilité        | Soluble dans : chloroforme, dichlorométhane, benzène, acétone<br>Et insoluble dans : eau, alcool                                                                                                                                                                                                                     |

- **Acide polylactique (PLA)**

Les principales caractéristiques physico-chimique du polylactique sont illustré dans le tableau II.3

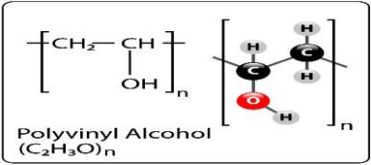
**Tableau II. 3:** Les principales caractéristiques physico-chimique de PLA [54-58]

| Désignation                | Spécifications                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formule moléculaire        | $[C_3H_4O_2]$                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Formule chimique           | Poly (lactic acid) ou Poly (2-hydroxypropanoic acid)                                                                                                                                                                                                                     |
| Densité (g/cm³)            | 1,24                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Dégradabilité              | Dégradation se fait par hydrolyse suivie d'une biodégradation microbienne en CO <sub>2</sub> et eau. Elle est rapide en conditions de compostage industriel (température > 50 °C, humidité élevée). En milieu naturel (sol, eau), la dégradation est beaucoup plus lente |
| Solubilité                 | Soluble dans chloroforme, dichlorométhane, le benzène et insoluble dans eau et alcool                                                                                                                                                                                    |
| Température de fusion (°C) | 130–180                                                                                                                                                                                                                                                                  |

- **Polyalcool vinylique (PVA)**

Le tableau II.4, donne les principales caractéristiques du polyalcool vinylique

**Tableau II. 4:** Les principales caractéristiques physico-chimique de PVA [59-63].

| Désignation                  | Spécifications                                                                                                            |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formule moléculaire          | $[C_2H_4O]$                                                                                                               |
| Formule chimique             |                                         |
| Densité (g/cm <sup>3</sup> ) | 1.19 à 1.31                                                                                                               |
| Solubilité                   | Soluble dans : l'eau chaude, légèrement soluble dans l'éthanol.<br>Et insoluble dans : la plupart des solvants organiques |
| Température de fusion (°C)   | Environ 230                                                                                                               |

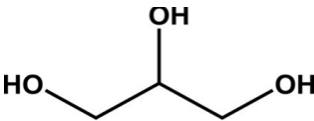
- **Dichlorométhane (DCM)**

**Tableau II. 5:** Les principales caractéristiques physico-chimique de DCM [64].

| Désignation                  | Spécifications                                                                      |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Formule moléculaire          | $CH_2Cl_2$                                                                          |
| Formule chimique             |  |
| Densité (g/cm <sup>3</sup> ) | 1.33                                                                                |
| Solubilité                   | Légèrement soluble dans l'eau<br>Miscible avec la plupart des solvants organique    |
| Point d'ébullition (°C)      | 40                                                                                  |
| Odeur                        | Odeur désagréable, toxique                                                          |

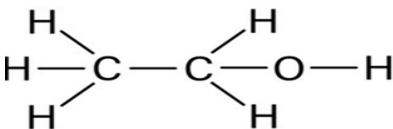
- Glycérol ou glycérine

**Tableau II. 6:** Les principales caractéristiques physico-chimique de glycérol [65-66].

| Désignation                          | Spécifications                                                                                                                         |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formule moléculaire                  | $C_3H_8O_3$                                                                                                                            |
| Formule chimique                     |                                                       |
| Masse molaire (g/mol)                | 92.0938                                                                                                                                |
| Solubilité                           | Soluble dans 11 parts d'acétate d'éthyle<br>Miscible avec l'eau, l'alcool.<br>Insoluble dans le benzène, le chloroforme, les huiles... |
| Masse volumique (g/cm <sup>3</sup> ) | 1.2604 (17.5 <sup>0</sup> C)                                                                                                           |

- Ethanol

**Tableau II. 7:** Les principales caractéristiques physico-chimique de l'éthanol [67-68].

| Désignation                          | Spécifications                                                                       |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Formule moléculaire                  | $C_2H_6O$                                                                            |
| Formule chimique                     |  |
| Masse molaire (g/mol)                | 46,0684                                                                              |
| Masse volumique (g/cm <sup>3</sup> ) | 0.789                                                                                |
| Poids de fusion (0C)                 | 78,5                                                                                 |
| Solubilité                           | Miscible à l'eau et au chlorure de méthylène.                                        |
| Apparence                            | Liquide incolore, limpide, volatile, inflammable et hygroscopique.                   |

### I.15.2 Equipement et appareillages utilisés

Les équipements et appareils utilisés dans le cadre de mon étude, tant pour les essais de formulation que pour les contrôles effectués, sont suivants :

- Balance analytique de précision ;
- Plaque chauffante ;
- Spectrophotométrie UV-Visible ;
- Appareil de dissolution ;
- pH-mètre ;
- Bain ultrason ;
- Centrifugeuse

#### **Verreries et matériels de laboratoire**

La verrerie et les accessoires utilisés pour mon expérimentation sont comme suit :

- Becher
- Tubes à essais ;
- Pipettes 1ml, ml, 5ml ;
- Fioles Jaugées de 10ml, 0ml, 5ml ;
- Seringue de 5ml ;
- Eprouvettes
- Spatules, pissettes ;
- Boites à pétri ;
- Papiers filtre, papier absorbant, papier aluminium, para film, barreaux magnétique, cutteur, pince.

### **I.16 Préparation des patches médicamenteux**

Neuf formulations différentes de patches transdermiques ont été élaborées dans le but d'évaluer l'impact de la concentration du polymère sur les caractéristiques mécaniques, physico-chimiques et pharmacotechniques des films médicamenteux. La méthode adoptée repose sur la technique du solvant évaporé en moule, permettant l'obtention de films homogènes et reproductibles. Le protocole de préparation s'est déroulé en plusieurs étapes successives :

#### **I.16.1 Préparation de la matrice polymérique (film support)**

Des quantités variables de polymère (telles que spécifiées dans le tableau des formulations ci-dessous) sont rigoureusement pesées à l'aide d'une balance analytique. Chaque quantité est ensuite dissoute dans 10 Ml de dichlorométhane (DCM), un solvant organique volatil couramment utilisé pour solubiliser les polymères hydrophobes. La solution polymérique

obtenue est placée dans un bain à ultrasons pendant 10 à 15 minutes afin de favoriser la dissolution complète du polymère et d'éliminer toute formation de bulles d'air.

#### **I.16.2 Préparation de la solution médicamenteuse**

En parallèle à la préparation de la matrice polymérique, 100 mg de diclofénac sodique sont soigneusement pesés, puis dissous dans 10 mL d'éthanol, un solvant organique couramment utilisé pour sa capacité à solubiliser efficacement ce principe actif. La dissolution est facilitée à l'aide d'un agitateur Vortex jusqu'à obtention d'une solution limpide et homogène. Afin d'éliminer les bulles d'air éventuellement introduites lors de l'agitation, la solution est ensuite placée dans un bain à ultrasons pendant 5 minutes, assurant ainsi une solution stable et prête à l'incorporation dans le système polymérique.

#### **I.16.3 Formation du film polymérique (couche support)**

La solution polymérique préparée est délicatement versée dans une boîte de Pétri propre et nivelée pour assurer une répartition uniforme du liquide. Cette boîte est ensuite placée sur une plaque chauffante réglée à 50 °C pendant environ 1 heure, afin de permettre l'évaporation progressive du DCM et la formation d'un film mince et homogène constituant la couche de support polymérique.

#### **I.16.4 Formation des patchs médicamenteux**

Une fois la couche support parfaitement sèche, la solution médicamenteuse est doucement étalée en surface. L'ensemble est replacé sur la plaque chauffante à 50 °C pendant 2 heures supplémentaires, afin d'assurer l'évaporation complète de l'éthanol et la fixation uniforme du principe actif sur le film polymérique.

#### **I.16.5 Démoulage et découpage**

Après séchage complet, les films médicamenteux sont soigneusement démoulés à l'aide d'une spatule plate, en veillant à ne pas les déformer ou les rompre. Ils sont ensuite découpés à l'aide d'un ciseau stérile en carrés de 1 cm × 1 cm, qui sont conditionnés dans des sachets hermétiques et conservés à température ambiante pour les tests ultérieurs de caractérisation. Le tableau 8 illustre la matrice des essais de formation du patch médicamenteux.

**Tableau II. 8:** Matrice des essais de formulation de patch médicamenteux

| N° Formulations | PLA (mg) | PCL (mg) | PVA (mg) | PA (mg) |
|-----------------|----------|----------|----------|---------|
| F1              | 100      | 0        | 0        | 100     |
| F2              | 200      | 0        | 0        | 100     |
| F3              | 300      | 0        | 0        | 100     |
| F4              | 0        | 100      | 0        | 100     |
| F5              | 0        | 200      | 0        | 100     |
| F6              | 0        | 300      | 0        | 100     |
| F7              | 0        | 0        | 100      | 100     |
| F8              | 0        | 0        | 200      | 100     |
| F9              | 0        | 0        | 300      | 100     |

### **I.17 Caractérisation physico-chimique des patches médicamenteuse**

#### **I.17.1 Caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (ATR-FTIR)**

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier en mode réflexion totale atténuée (ATR-FTIR) est une technique analytique puissante, largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour l'identification rapide, non destructive et précise des composés organiques. Elle permet de déterminer la signature spectrale caractéristique des groupes fonctionnels présents dans une substance, facilitant ainsi la confirmation de son identité chimique.

##### **➤ Objectifs de la caractérisation FTIR**

Dans le cadre de cette étude, la spectroscopie ATR a été utilisée pour plusieurs objectifs :

- Vérifier l'identité des matières premières utilisées, notamment le diclofénac sodique, le PLA (acide polylactique) et le PCL (polycaprolactone) ;
- Détecter d'éventuelles interactions chimiques entre les composants des formulations (polymères et principe actif) ;
- Comparer les profils spectraux des formulations médicamenteuses et des placebos, afin de confirmer l'incorporation du principe actif et la stabilité des excipients.

##### **➤ Procédure analytique**

###### **-Préparation des échantillons**

Une petite quantité (quelques milligrammes) de chaque matière première (diclofénac sodique, PLA, PCL), ainsi que des échantillons de formulations (patches médicamenteux et placebos), a été prélevée.

#### **-Analyse spectroscopique**

Chaque échantillon a été directement appliqué sur le cristal de la cellule ATR, sans traitement préalable. Une pression a été exercée afin d'assurer un bon contact entre l'échantillon et le cristal.

#### **-Acquisition des spectres**

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à température ambiante, dans une plage spectrale de 400 à 4000  $\text{cm}^{-1}$ , avec une résolution de 4  $\text{cm}^{-1}$  et une moyenne de 16 scans par échantillon.

#### **I.17.2 Détermination des dimensions des patches médicamenteuse**

La détermination des dimensions physiques des patchs transdermiques – à savoir la longueur, la largeur et l'épaisseur – constitue une étape essentielle dans la caractérisation des formulations, car ces paramètres influencent directement la surface de diffusion, la libération du principe actif et la reproductibilité des doses administrées. Des dimensions homogènes sont également importantes pour garantir la qualité pharmaceutique et la conformité aux normes de fabrication.

Pour cela, les dimensions ont été mesurées sur dix patchs représentatifs de chaque formulation (F1 à F9). L'épaisseur a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisse numérique, avec une précision en millimètre, en prenant soin de mesurer en trois points différents de chaque patch (centre et deux bords) afin de déterminer une valeur moyenne représentative. De même, la longueur et la largeur ont été mesurées pour chaque échantillon dans des conditions contrôlées, en utilisant le même instrument.

#### **I.17.3 Détermination Poids des patches médicamenteuse**

La mesure du poids des patchs transdermiques elle permet d'évaluer l'uniformité de masse, un paramètre fondamental garantissant la répartition homogène du principe actif dans chaque unité de dosage.

L'uniformité de masse a été évaluée conformément aux recommandations des pharmacopées. Pour ce faire, cinq échantillons de patchs de 1  $\text{cm}^2$  ont été découpés de manière aléatoire à partir de chaque formulation (F1 à F9), en veillant à éviter les bords pour garantir la représentativité de l'échantillonnage.

Chaque fragment de patch a été pesé individuellement à l'aide d'une balance analytique de précision, capable de mesurer avec une précision de 0,1 mg.

#### **I.17.4 Détermination le pH des patchs médicamenteuse**

La mesure du pH des patchs médicamenteux constitue une étape essentielle dans l'évaluation de leur compatibilité avec la peau. Un pH adapté permet d'éviter les risques d'irritation cutanée, d'assurer la stabilité du principe actif et de favoriser une bonne perméabilité transdermique. La présente méthode vise donc à déterminer le pH de surface des différentes formulations de patchs développées, selon une procédure standardisée et reproductible.

Des fragments de patchs (1 cm<sup>2</sup>) issus de chaque formulation ont été immergés dans 5 mL de solution tampon phosphate à pH 7,4, simulant les conditions physiologiques de la peau. Après un temps d'équilibration de 15 minutes à température ambiante, le pH a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre électronique calibré, en plaçant délicatement l'électrode dans la solution en contact avec le patch. Chaque mesure a été répétée trois fois afin d'assurer la reproductibilité des résultats

#### **I.17.5 Détermination de la teneur en Diclofenac Na dans les patchs médicamenteux**

Afin d'évaluer la quantité réelle de principe actif incorporée dans les patchs transdermiques, une méthode d'extraction suivie d'une analyse spectrophotométrique a été utilisée pour déterminer la teneur en diclofénac sodique. Cette étape est essentielle pour s'assurer de la conformité du dosage par rapport à la quantité théorique prévue, et pour vérifier l'uniformité entre les différentes formulations.

#### **I.17.6 Détermination la longueur maximale d'absorption de Diclofenac Na**

La détermination de la longueur d'onde maximale d'absorption ( $\lambda_{max}$ ) du diclofénac sodique par spectrophotomètre UV-Visible a constitué une étape préliminaire essentielle pour le développement d'une méthode d'analyse spectrophotométrique fiable. Cette longueur d'onde permet de fixer le point de mesure optimal pour les futures analyses quantitatives, assurant ainsi une sensibilité et une précision maximales.

Dans cette optique, 10 mg de diclofénac sodique ont été précisément pesés et dissous dans 25 mL d'éthanol afin d'obtenir une solution mère. Ensuite, 1 mL de cette solution a été prélevé et dilué dans 25 mL de solution de NaOH 0,01 N.

#### **I.17.7 Spectrophotométrie UV-VISIBLE**

Le spectrophotomètre UV-Visible est un instrument analytique qui mesure l'absorbance d'une solution à différentes longueurs d'onde dans les domaines ultraviolet et visible. Il se compose d'une source lumineuse, d'un monochromateur pour sélectionner la longueur d'onde, d'une

cuve contenant l'échantillon, d'un détecteur qui mesure la lumière transmise, et d'un système informatique pour afficher les résultats.

Le principe repose sur l'absorption de la lumière par les molécules dans la solution, ce qui réduit l'intensité lumineuse transmise. L'absorbance mesurée est proportionnelle à la concentration du composé selon la loi de Beer-Lambert.

Cet appareil est largement utilisé pour quantifier des substances chimiques, notamment les principes actifs pharmaceutiques, grâce à sa rapidité, sa simplicité et sa précision.

#### **I.17.8 Analyse spectrale d'échantillon**

La solution obtenue a ensuite été analysée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible en mode balayage (scan), dans une plage de longueurs d'onde allant de 200 à 400 nm. Le spectre d'absorption enregistré a permis d'identifier la longueur d'onde à laquelle le diclofénac sodique présente un maximum d'absorbance, indiquant ainsi sa  $\lambda_{\text{max}}$ .

Cette valeur de  $\lambda_{\text{max}}$  a ensuite été utilisée comme référence pour toutes les analyses ultérieures de dosage par spectrophotométrie UV, des mesures de concentration du principe actif dans les formulations de patchs testées.

##### **1- Courge d'étalonnage**

##### **2- Traitement des échantillons**

Dans un premier temps, chaque patch médicamenteux a été soigneusement découpé en fragments de 1 cm × 1 cm, de manière homogène pour chaque formulation testée. Les fragments ainsi obtenus ont été pesés à l'aide d'une balance analytique, et les masses correspondantes ont été enregistrées pour chaque échantillon.

Ensuite, chaque fragment a été introduit dans un tube propre contenant 2 mL de dichlorométhane (DCM). Cette étape vise à dissoudre le polymère matriciel (PLA, PCL, etc.) constituant le patch. La solution a été agitée vigoureusement à l'aide d'un vortex jusqu'à dissolution complète du film polymérique, permettant ainsi la libération du diclofénac sodique.

Une fois le polymère dissous, 10 mL d'éthanol ont été ajoutés au tube afin de solubiliser le diclofénac sodique libéré. Un nouveau vortexage a été effectué jusqu'à obtention d'une solution limpide indiquant la dissolution complète du principe actif.

La solution obtenue a ensuite été centrifugée pendant 10 minutes à 3000 tr/min (tours/minute) afin de séparer les deux phases. Après centrifugation, 1 mL du surnageant, contenant le principe

actif dissous, a été soigneusement prélevé. Ce prélèvement a d'abord été dilué dans 25 mL de solution de NaOH 0,01 N, puis une seconde dilution a été réalisée en prélevant 1 mL de cette solution et en le diluant dans 20 mL de NaOH 0,01 N. Cette dilution en milieu alcalin est essentielle car elle facilite la stabilisation et la mesure du diclofénac en solution.

Enfin, l'analyse a été réalisée par spectrophotométrie UV-Visible à une longueur d'onde de 275 nm, correspondant au maximum d'absorbance du diclofénac sodique. Une courbe d'étalonnage établie au préalable avec des concentrations connues a permis de déterminer la teneur exacte en principe actif dans chaque échantillon testé.

#### **I.17.9 Test de dissolution in vitro des patchs transdermiques à base de Diclofénac sodique**

Le test de dissolution in vitro a été réalisé dans le but de caractériser le profil de libération du Diclofénac sodique à partir des patchs transdermiques formulés avec des polymères biodégradables, notamment l'acide polylactique (PLA) et la polycaprolactone (PCL). Ce test permet d'évaluer la performance du système de libération, de simuler le comportement du patch en conditions physiologiques cutanées et de comparer les différentes formulations expérimentales (F1 à F9).

##### **I.17.9.1 Courbe d'étalonnage pour le test de dissolution**

##### **I.17.9.2 Préparation milieu de dissolution (tampon pH 7,4)**

Le milieu de dissolution utilisé pour le test in vitro de libération du diclofénac sodique à partir des patchs transdermiques est une solution tampon phosphate à pH 7,4. Ce tampon a été choisi car il reproduit les conditions physiologiques de la peau humaine, ce qui permet d'évaluer de manière fiable le comportement du principe actif dans un environnement simulé.

Pour préparer cette solution, deux composés ont été utilisés : le phosphate disodique anhydre ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) et le dihydrogénophosphate de potassium ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ). Dans un premier temps, 8,0 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  et 2,38 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ont été précisément pesés, puis dissous dans environ 900 mL d'eau distillée dans un bécher propre. Le mélange a été agité jusqu'à dissolution complète des sels.

Le pH de la solution obtenue a ensuite été mesuré à l'aide d'un pH-mètre préalablement calibré. Si nécessaire, des ajustements ont été effectués en ajoutant quelques gouttes d'acide chlorhydrique ( $\text{HCl}$  0,1 N) ou d'hydroxyde de sodium ( $\text{NaOH}$  0,1 N) pour atteindre un pH exact de 7,4.

Une fois le pH correctement ajusté, la solution a été complétée à 1000 mL avec de l'eau distillée, puis homogénéisée à l'aide d'un agitateur magnétique.

#### **I.17.9.3 Test de dissolution**

Le test de dissolution *in vitro* est une méthode cruciale dans l'évaluation des formes pharmaceutiques, en particulier pour les systèmes de libération prolongée comme les patchs transdermiques. Il permet de déterminer la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif à partir de la matrice polymérique dans un milieu simulant les conditions physiologiques. Dans cette étude, le principe actif étudié est le diclofénac sodique, formulé dans des patchs transdermiques à base de polymères biodégradables tels que le PLA (acide polylactique) et le PCL (polycaprolactone).

L'équipement utilisé pour ce test est un Dissolutest, aussi appelé appareil de dissolution. Cet appareil est conçu conformément aux exigences des pharmacopées internationales (USP, Ph. Eur.) et permet de réaliser des essais de libération de médicaments dans des conditions strictement contrôlées. Il est généralement équipé de plusieurs godets (vaisseaux en verre) pouvant contenir chacun un volume défini de milieu de dissolution, d'un système de chauffage permettant de maintenir une température constante (généralement 32 °C pour les tests cutanés ou 37 °C pour les formes orales), ainsi que d'un mécanisme d'agitation (pales ou paniers) pour simuler les mouvements corporels ou l'environnement physiologique.

#### **I.17.9.4 Procédure expérimentale**

Pour ce faire, chaque patch a été soigneusement pesé, puis placé dans un godet de dissolution contenant 500 mL de tampon phosphate à pH 7,4, préparé pour simuler le pH de la peau. L'appareil de dissolution a été réglé à une température constante de 32 °C, correspondant à la température moyenne de la surface cutanée humaine. L'agitation a été fixée à 50 tours par minute pour maintenir une dispersion homogène du milieu sans perturber l'intégrité des patchs.

Dès que la température du bain a atteint 32 °C, les patchs ont été introduits dans les godets, et l'agitation a été lancée simultanément. Des échantillons de 5 mL ont été prélevés à intervalles de 30 minutes pendant 4 heures. À chaque prélèvement, le volume retiré a été immédiatement remplacé par un volume équivalent de milieu frais, afin de maintenir un volume constant dans le système.

Les échantillons recueillis ont été filtrés à l'aide de filtres seringues (0,45 µm) pour éliminer toute particule non dissoute ou résidu polymérique. Les solutions filtrées ont ensuite été analysées par spectrophotométrie UV-Visible à une longueur d'onde de 275 nm, correspondant

au maximum d'absorbance du diclofénac sodique. Les concentrations mesurées ont été déterminées à l'aide d'une courbe d'étalonnage construite avec des solutions standards de diclofénac.

## **Chapitre III**

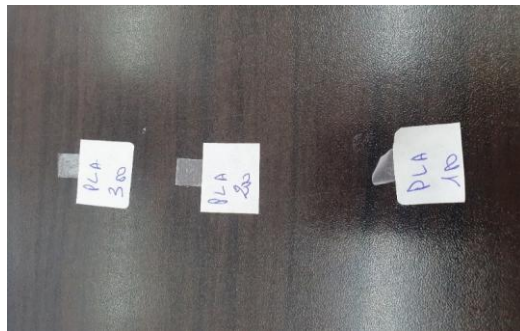
### **Résultats et discussions**

Dans cette partie du travail, nous présenterons les différents résultats obtenus, ainsi que leur interprétation, à partir des caractérisations physico-chimiques réalisées.

## **I.18 Caractérisation physico-chimie des patchs médicamenteuse**

### **I.18.1 Patch à base de polymère PLA :**

La figure III.1 présente 3 patchs à base de PLA de différentes concentrations :



**Figure III. 1:** Patchs de PLA à différentes concentrations

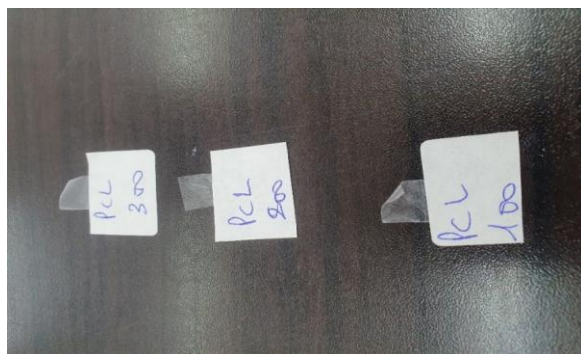
**PLA 300 :** Film très transparent et fin → bonne souplesse, homogène, faible épaisseur.

**PLA 200 :** Film modérément transparent, équilibré en termes d'épaisseur et d'aspect.

**PLA 100 :** Film opaque, épais et rigide → moins homogène, épaisseur plus grande et mauvaise souplesse.

### **I.18.2 Patch à base de polymère PCL**

La figure ci-dessous illustre, 3 patchs à base de PCL à différentes concentrations



**Figure III. 2:** Patchs de PCL de différentes concentrations

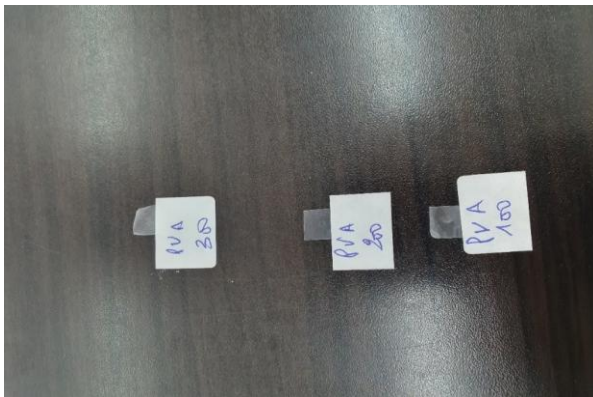
**PCL 100** : Film très fin, transparent et souple.

**PCL 200** : Film modérément épais, homogène, avec un bon équilibre entre souplesse et rigidité.

**PCL 300** : Film épais, opaque et rigide, avec une flexibilité réduite.

### **I.18.3 Patch à base de polymère PVA**

Pour le PVA, nous présentons également 3 patches à base de PVA à différentes concentrations



**Figure III. 3:** Patches à base de PVA à différentes concentrations

**PVA 100** : Film transparent, fin, souple, faible rigidité et homogène.

**PVA 200** : Film transparent, avec un bon équilibre entre souplesse et rigidité.

**PVA 300** : Film transparent, rigide et moins flexible.

### **Conclusion**

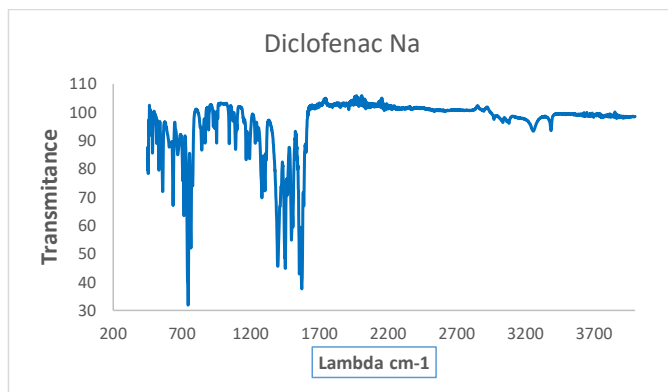
La concentration en polymère influence directement la transparence, l'épaisseur et la rigidité des films. Une faible concentration tend à produire des films plus transparents, fins et souples, tandis qu'une concentration élevée donne des films plus opaques, épais et rigides. Ce comportement est crucial pour orienter le choix du polymère et de sa concentration selon les propriétés mécaniques et de libération souhaitées dans une formulation pharmaceutique.

### **I.19Caractérisation spectroscopie infrarouge ATIR**

#### **I.19.1Interprétation des pics caractéristiques**

##### **I.19.1.1Vérification l'identité des matières premières utilisées**

- **Diclofenac sodique** : la figure ci-dessous représente un spectre IR sur Diclofenac Na



**Figure III. 4: spectre IR Diclofenac NA.**

Dans le tableau III.1, nous présentons les zones probables pour le Diclofénac sodique :

**Tableau III. 1: Spectres FTIR de Diclofénac Na.**

| Zone (cm <sup>-1</sup> ) | Attribution possible                                   | Interprétation                                |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 3380-3385                | Bande d'élongation N-H                                 | N-H de l'amine secondaire                     |
| 1600-1450                | Plusieurs bandes de vibrations des cycles aromatiques. | Cycles aromatiques.                           |
| 1570-1575                | Bande d'élongation C=O                                 | C=O du groupe carboxylate (COO <sup>-</sup> ) |
| 1390-1400                | Bande de déformation C-Cl                              | Liaison C-L Halogène                          |
| 800 – 500                | Région d'empreinte digitale                            | Substitution aromatique spécifique            |

En observant le spectre fourni, nous pouvons identifier ces bandes clés, confirmant la pureté du Diclofénac sodique utilisé comme référence.

#### ➤ Diclofenac et les polymères PCL, PLA, PVA

La figure ci-dessous représente les différents spectres FTIR de Diclofénac Na et de ses formulations polymériques

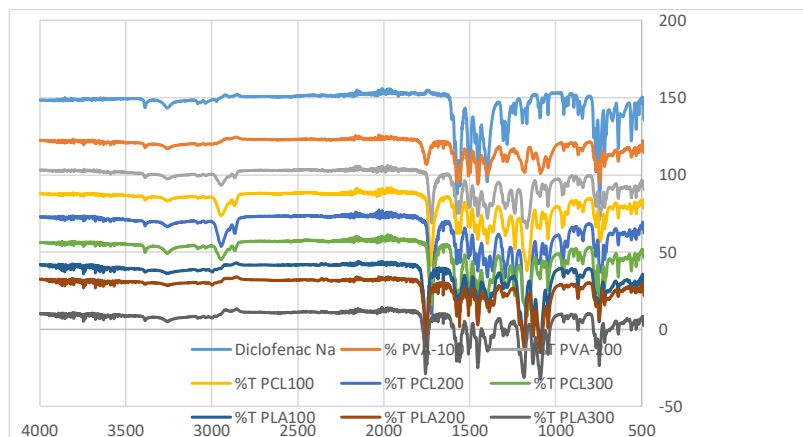


Figure III. 5: Spectres FTIR Diclofenac Na et de ses formulations polymériques.

#### Spectre du poly(alcool vinylique) (PVA)

- **3000-3600  $\text{cm}^{-1}$  (large)** : Bande d'élongation O-H des groupes hydroxyle, large et intense en raison des liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires.
- **2900-2940  $\text{cm}^{-1}$**  : Bande d'élongation C-H des groupes aliphatiques.
- **1420-1440  $\text{cm}^{-1}$**  : Bande de déformation (bending) du groupe méthylène  $\text{CH}_2$  attribuée aux vibration du type C-H
- **1080-1150  $\text{cm}^{-1}$**  : Bande d'élongation C-O des groupes alcool secondaires.

#### Spectre de la polycaprolactone (PCL)

La PCL est un polyester biodégradable connu pour sa biocompatibilité. Ses bandes IR caractéristiques incluent [1, 2, 3] :

- **2940  $\text{cm}^{-1}$  et 2860  $\text{cm}^{-1}$**  : Bandes d'élongation C-H asymétrique et symétrique des groupes  $\text{CH}_2$
- **1720-1735  $\text{cm}^{-1}$**  : Bande d'élongation C=O du groupe ester, très intense.
- **1240  $\text{cm}^{-1}$  et 1185  $\text{cm}^{-1}$**  : Bandes d'élongation C-O-C de la liaison ester.

#### Spectre de l'acide polylactique (PLA) :

Le PLA est un polyester biodégradable dérivé de ressources renouvelables. Ses bandes IR caractéristiques sont :

- **2995  $\text{cm}^{-1}$  et 2946  $\text{cm}^{-1}$**  : Bandes d'élongation C-H asymétrique et symétrique des groupes  $\text{CH}_3$  et CH.
- **1750  $\text{cm}^{-1}$**  : Bande d'élongation C=O du groupe ester, très intense.
- **1180  $\text{cm}^{-1}$  et 1080  $\text{cm}^{-1}$**  : Bandes d'élongation C-O-C de la liaison ester.

Commenté [AC1]: Numéroté ce titre

Commenté [AC2]: Numéroté ce titre

Commenté [AC3]: Numéroté ce titre

#### **Patches Diclofénac + PVA :**

Les spectres des patchs contenant du diclofénac et du PVA (PVA-100 et PVA-200) ont révélé un mélange des bandes caractéristiques du diclofénac sodique et du PVA. Il a été observé la large bande d'élongation O-H du PVA entre 3000 et 3600  $\text{cm}^{-1}$ , ainsi que les bandes d'élongation C-H du PVA autour de 2900  $\text{cm}^{-1}$ . De plus, la bande d'élongation C=O du carboxylate du diclofénac sodique était présente autour de 1570-1575  $\text{cm}^{-1}$ , et la bande d'élongation N-H du diclofénac sodique fut identifiée autour de 3380-3385  $\text{cm}^{-1}$ .

Commenté [AC4]: Numéroté ce titre

#### **Patches Diclofénac + PCL :**

Les spectres des patchs Diclofénac + PCL ont montré les bandes combinées du diclofénac sodique et du PCL. Les bandes clés qui furent surveillées étaient :

La bande d'élongation C=O du PCL, très intense, autour de 1720-1735  $\text{cm}^{-1}$ .

Les bandes d'élongation C-H du PCL autour de 2940  $\text{cm}^{-1}$  et 2860  $\text{cm}^{-1}$ .

La bande d'élongation C=O du carboxylate du diclofénac sodique autour de 1570-1575  $\text{cm}^{-1}$ .

Commenté [AC5]: Numéroté ce titre

#### **Patches Diclofénac + PLA :**

Le spectre du patch Diclofénac + PLA (PLA100) devrait présenter les bandes caractéristiques des deux composants :

La bande d'élongation C=O du PLA, très intense, autour de 1750  $\text{cm}^{-1}$ .

Les bandes d'élongation C-H du PLA autour de 2995  $\text{cm}^{-1}$  et 2946  $\text{cm}^{-1}$ .

La bande d'élongation C=O du carboxylate du diclofénac sodique autour de 1570-1575  $\text{cm}^{-1}$ .

Commenté [AC6]: Numéroté ce titre

#### **Interprétation des spectres FTIR de diclofénac Na et de ses formulations polymériques :**

L'analyse des spectres IR a confirmé l'incorporation réussie du diclofénac sodique dans toutes les matrices polymères (PVA, PCL, PLA), comme en témoigne la présence des bandes caractéristiques du diclofénac dans les spectres des patchs. Pour les patchs à base de PCL et de PLA, les interactions observées furent principalement physiques, les spectres étant une superposition des composants individuels. Des changements mineurs dans les bandes C=O des polymères ou du diclofénac purent survenir, mais aucune interaction majeure ou déplacement significatif n'a été constaté, confirmant l'intégrité chimique des composants. Bien que des modifications dans la région O-H du PVA et des bandes du diclofénac aient suggéré des liaisons hydrogène et une bonne compatibilité pour les patchs PVA, ces interactions n'ont pas entraîné de déplacements majeurs ou de modifications substantielles indiquant une altération chimique.

Commenté [AC7]: Numéroté ce titre

Les variations de concentration ont influencé l'intensité relative des bandes, mais l'incorporation du diclofénac fut globalement réussie sans interactions chimiques majeures ou déplacements significatifs des bandes dans les polymères PCL et PLA.

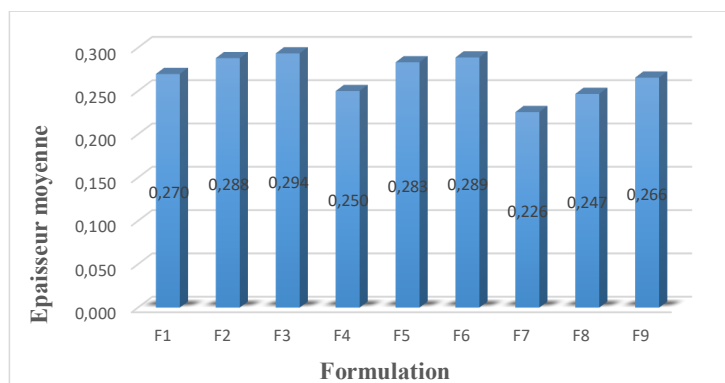
➤ **Détermination des dimensions des patchs médicamenteux :**

Les résultats obtenus à partir des 09 formulation sont donnés dans le tableau III.5 ainsi que l'histogramme III.7

▪ **L'épaisseur :**

**Tableau III. 2:** résultats des épaisseurs des patchs médicamenteux.

| Epaisseurs (mm) | F1    | F2    | F3    | F4    | F5    | F6    | F7    | F8    | F9    |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Epaisseur 1     | 0,276 | 0,296 | 0,296 | 0,255 | 0,292 | 0,302 | 0,246 | 0,246 | 0,266 |
| Epaisseur 2     | 0,266 | 0,286 | 0,293 | 0,257 | 0,278 | 0,266 | 0,216 | 0,246 | 0,263 |
| Epaisseur 3     | 0,277 | 0,284 | 0,296 | 0,241 | 0,276 | 0,342 | 0,227 | 0,254 | 0,266 |
| Epaisseur 4     | 0,267 | 0,277 | 0,297 | 0,295 | 0,274 | 0,256 | 0,207 | 0,247 | 0,257 |
| Epaisseur 5     | 0,254 | 0,296 | 0,293 | 0,258 | 0,289 | 0,285 | 0,254 | 0,246 | 0,263 |
| Epaisseur 6     | 0,279 | 0,29  | 0,294 | 0,253 | 0,331 | 0,259 | 0,209 | 0,241 | 0,264 |
| Epaisseur 7     | 0,281 | 0,284 | 0,29  | 0,226 | 0,271 | 0,301 | 0,211 | 0,264 | 0,26  |
| Epaisseur 8     | 0,266 | 0,291 | 0,29  | 0,219 | 0,265 | 0,299 | 0,226 | 0,244 | 0,259 |
| Epaisseur 9     | 0,265 | 0,286 | 0,296 | 0,241 | 0,281 | 0,28  | 0,245 | 0,236 | 0,267 |
| Epaisseur 10    | 0,266 | 0,29  | 0,29  | 0,255 | 0,275 | 0,298 | 0,216 | 0,243 | 0,29  |
| Moyenne         | 0,270 | 0,288 | 0,294 | 0,250 | 0,283 | 0,289 | 0,226 | 0,247 | 0,266 |



**Figure III. 6:** Histogramme de la distribution des épaisseurs des patchs médicamenteux.

**Interprétation des résultats :** L'épaisseur des films varie selon la concentration, la masse moléculaire et la viscosité des polymères utilisés.

Les formulations F3, F6 et F9, plus épaisses, sont probablement plus rigides et riches en polymères, convenant à une libération prolongée.

Formulations F1, F4 et F7, plus fines, sont plus souples, adaptées aux applications nécessitant flexibilité et confort, mais présentent une résistance mécanique réduite. L'épaisseur est donc un paramètre clé pour anticiper le comportement mécanique et fonctionnel des films.

#### I.18.4 Détermination du poids des patchs médicamenteux

Tableau III. 3: résultats des poids des patchs médicamenteux.

| Les pesées    | F1    | F2    | F3    | F4    | F5    | F6    | F7    | F8    | F9    |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Pesée (mg) 1  | 42    | 45,6  | 38,2  | 37,3  | 39,4  | 41,7  | 36,8  | 35,3  | 41,7  |
| Pesée (mg) 2  | 42,4  | 44,6  | 36,3  | 37,6  | 39,3  | 41,6  | 36,2  | 35,6  | 39,8  |
| Pesée (mg) 3  | 42,3  | 45,1  | 35,4  | 37,9  | 39,5  | 41,8  | 37,2  | 35,8  | 39,6  |
| Pesée (mg) 4  | 41,8  | 42,5  | 42,6  | 37,7  | 40,8  | 41    | 37,4  | 35    | 39,9  |
| Pesée (mg) 5  | 39,3  | 42,6  | 41,7  | 37,3  | 40,8  | 40,9  | 35    | 35,2  | 39,4  |
| Pesée (mg) 6  | 39,5  | 42,7  | 40,9  | 37,2  | 40,2  | 40,6  | 36,3  | 36    | 39,6  |
| Pesée (mg) 7  | 41,4  | 42,6  | 42,6  | 37,9  | 41,3  | 40,3  | 36,3  | 36,6  | 40,7  |
| Pesée (mg) 8  | 39,4  | 40,3  | 42,7  | 36,2  | 39,1  | 43,6  | 36,9  | 36,5  | 39,7  |
| Pesée (mg) 9  | 40,9  | 42,4  | 41,8  | 38,2  | 43,1  | 39,7  | 37,2  | 36,7  | 38,1  |
| Pesée (mg) 10 | 39,2  | 39,6  | 39    | 38,7  | 40,5  | 39,3  | 37,8  | 37,6  | 39,2  |
| Moyen (mg)    | 39,10 | 40,38 | 41,65 | 37,83 | 39,10 | 40,38 | 37,05 | 37,83 | 39,55 |
| Ecart type    | 1,31  | 1,88  | 2,71  | 0,63  | 1,29  | 1,36  | 0,77  | 0,87  | 0,9   |
| CV (%)        | 3,34  | 4,66  | 6,50  | 1,67  | 3,30  | 3,37  | 2,08  | 2,29% | 2,27  |

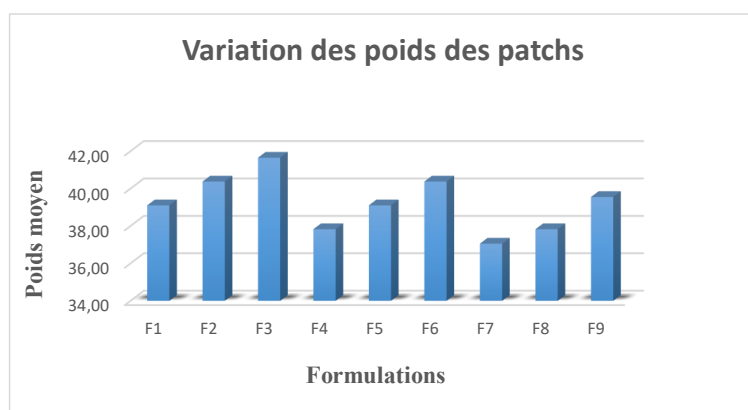


Figure III. 7: Histogramme des variations de poids des patchs médicamenteux.

#### Interprétation des résultats :

L'étude des pesées des formulations F1 à F9 montre une bonne régularité globale, avec des coefficients de variation (CV%) généralement inférieurs à 5 %, indiquant une reproductibilité satisfaisante.

Il est observé que le poids des formulations augmente avec l'épaisseur, qui dépend directement de la quantité de polymère utilisée. Ainsi, une augmentation de la concentration en polymère entraîne une augmentation de l'épaisseur, et donc du poids final des unités formulées.

### I.19 Détermination du pH des patchs

**Tableau III. 4:** résultats du pH des patchs médicamenteux

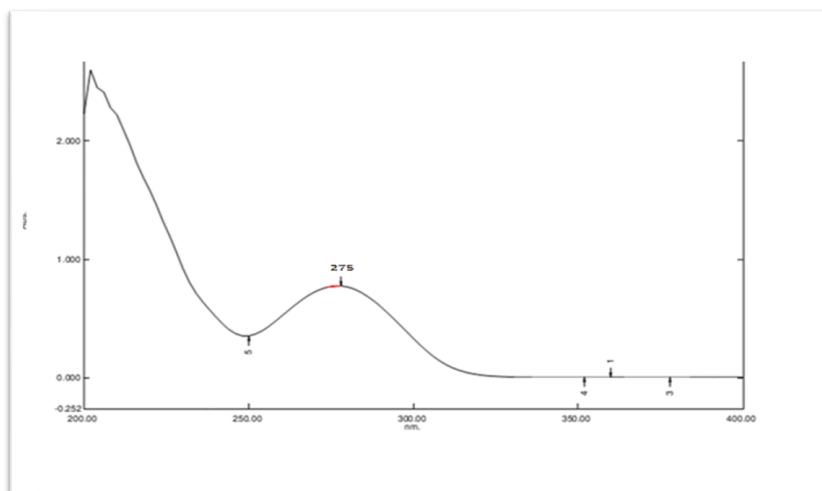
| Formulations | F1   | F2   | F3   | F4   | F5   | F6   | F7   | F8   | F9   |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| PH           | 6,53 | 6,65 | 6,71 | 6,44 | 6,32 | 6,13 | 6,76 | 6,82 | 6,88 |

#### Interprétation des résultats du pH

Les valeurs de pH des patchs transdermiques formulés varient entre 6,13 et 6,88, soit dans l'intervalle physiologique optimal (5 à 7) pour l'application cutanée. Cela indique une bonne compatibilité avec la peau, sans risque d'irritation. Toutes les formulations respectent cette plage, ce qui confirme la tolérance dermatologique des composants utilisés.

#### I.19.1 Détermination de la teneur en diclofénac Na dans les patchs médicamenteux

##### a- Détermination de la longueur d'onde d'absorption maximal de diclofénac :

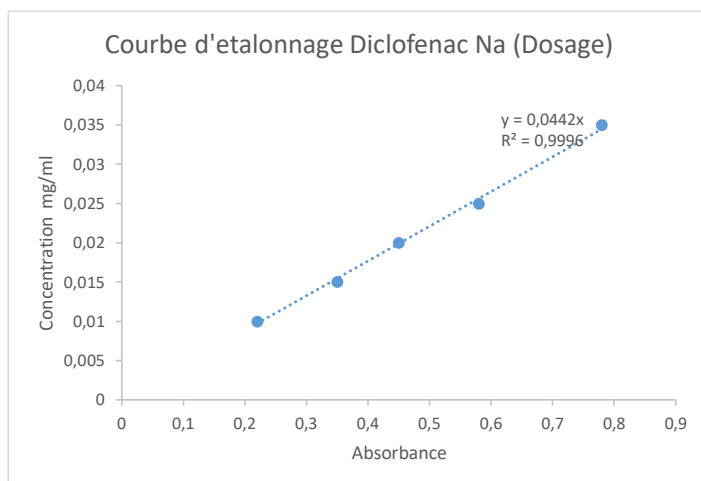


**Figure N°III.9 :** spectre d'absorption de Diclofénac Na dans le domaine UV

**Commenté [AC8]:** Numéroté la figure

L'analyse du spectre UV du diclofénac a permis de confirmer que sa longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{max}$ ) est de 275 nm. Cette valeur est cohérente avec les données de la littérature et peut être utilisée pour l'identification qualitative et la quantification du Diclofénac par spectroscopie UV-Visible.

**b- Courbe d'étalonnage pour le calcul de dosage :**



**Figure III.10 : courbe d'étalonnage**

**Méthode de calcul**

**-Formule de dosage de Diclofenac Na :**

$$T = \frac{\text{Absorbance} * 0,0442}{\text{Pesé patch}} * \text{Dilution}$$

$$\text{Dilution} = \frac{1}{10} * \frac{1}{25} * \frac{1}{20}$$

**-Dilution= 5000**

$$T \left( \frac{mg}{ml} \right) = \frac{\text{Absorbance}}{\text{Pesé patch}} * 0,0442 * 5000$$

**Tableau III. 5: résultats des absorbance ; poids et le dosage des patches**

| Formulations | Absorbance (patch) | Poids patches | Titre mg/patch |
|--------------|--------------------|---------------|----------------|
| F1           | 0,444              | 39,4          | 2,490          |
| F2           | 0,395              | 35,3          | 2,473          |
| F3           | 0,422              | 37,9          | 2,461          |
| F4           | 0,416              | 37,2          | 2,471          |

|    |       |      |       |
|----|-------|------|-------|
| F5 | 0,473 | 42,5 | 2,460 |
| F6 | 0,442 | 39,9 | 2,448 |
| F7 | 0,442 | 39,3 | 2,486 |
| F8 | 0,465 | 41,7 | 2,464 |
| F9 | 0,436 | 39,3 | 2,452 |

**Tableau III. 9 :** résultats des dosages des patchs médicamenteux.

| Formulations            | Spécification          | F1   | F2    | F3    | F4    | F5   | F6    | F7    | F8    | F9    |
|-------------------------|------------------------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| Dosage moyen/patch (mg) | (2,25 à 2,75) mg/patch | 2,49 | 2,473 | 2,461 | 2,471 | 2,46 | 2,448 | 2,486 | 2,464 | 2,452 |
| Dosage moyen/patch %    | (95 à 105) %           | 99,6 | 98,92 | 98,44 | 98,84 | 98,4 | 97,92 | 99,44 | 98,56 | 98,08 |

#### Interprétation des résultats du dosage

L'ensemble des formulations testées (F1 à F9) sont conformes aux critères de dosage fixés, aussi bien en masse absolue qu'en pourcentage de la dose théorique. Cela reflète une bonne homogénéité du principe actif dans les patchs et une maîtrise du procédé de fabrication. Aucune formulation ne dépasse les limites de spécification.

#### I.19.2 Détermination la longueur maximale d'absorption de Diclofénac Na

1. **Profil de dissolution des patchs médicamenteuse :** calcul du taux de dissolution en Diclofénac Na par la formule :

$$T = Absorbance * 0,1491 * Dilution * \frac{100}{Dosage}$$

Dilution= 500ml

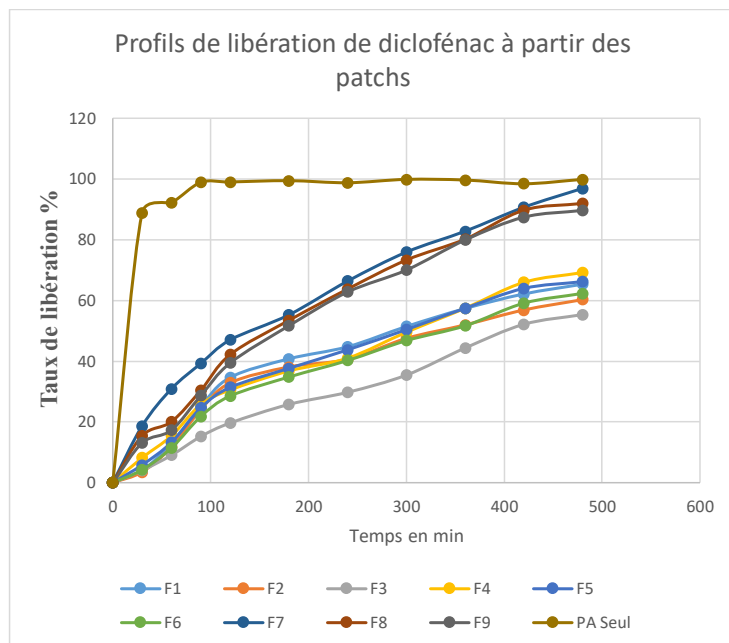
Les résultats obtenus des mesures d'absorbance du test de dissolution ainsi que les tests de dissolution des patchs médicamenteuses sont illustrés respectivement dans les tableaux III.10 et III.11, ainsi que la figure II.9 graphique de dissolution des patchs médicamenteuses

**Tableau III. 10 :** Résultats des mesures d'absorbance du test de dissolution des patchs médicamenteux

| Formulations | Dosage<br>PA | A<br>(30min) | A<br>(60min) | A<br>(90min) | A<br>(120min) | A<br>(180min) | A<br>(240min) | A<br>(300min) | A<br>(360min) | A<br>(420min) | A<br>(480min) |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| F1           | 2,49         | 0,0013       | 0,0043       | 0,0084       | 0,01152       | 0,0136        | 0,0149        | 0,0171        | 0,0191        | 0,0207        | 0,0218        |
| F2           | 2,473        | 0,0012       | 0,0039       | 0,0079       | 0,0109        | 0,0126        | 0,0134        | 0,0157        | 0,0172        | 0,0188        | 0,0199        |
| F3           | 2,461        | 0,0013       | 0,0029       | 0,005        | 0,0064        | 0,0085        | 0,0098        | 0,0116        | 0,0146        | 0,0172        | 0,0182        |
| F4           | 2,471        | 0,0027       | 0,0051       | 0,0085       | 0,0101        | 0,0121        | 0,0135        | 0,0164        | 0,019         | 0,0218        | 0,0229        |
| F5           | 2,46         | 0,0019       | 0,004        | 0,0081       | 0,0103        | 0,0124        | 0,0144        | 0,0166        | 0,0189        | 0,0211        | 0,0218        |
| F6           | 2,448        | 0,0014       | 0,003        | 0,00717      | 0,0093        | 0,0114        | 0,0132        | 0,0153        | 0,0169        | 0,0194        | 0,0204        |
| F7           | 2,486        | 0,0062       | 0,0103       | 0,013        | 0,0156        | 0,0184        | 0,0221        | 0,0253        | 0,0276        | 0,0302        | 0,0323        |
| F8           | 2,464        | 0,0051       | 0,0066       | 0,01         | 0,0139        | 0,0176        | 0,021         | 0,0242        | 0,0265        | 0,0296        | 0,0303        |
| F9           | 2,452        | 0,0043       | 0,0056       | 0,0094       | 0,0129        | 0,0169        | 0,0206        | 0,02304       | 0,0262        | 0,0287        | 0,0294        |
| PA Seul      | 2,5          | 0,0298       | 0,0309       | 0,0331       | 0,0332        | 0,0333        | 0,0331        | 0,0334        | 0,0334        | 0,033         | 0,0334        |

Tableau III. 11 : résultats du test de dissolution des patchs médicamenteux.

| Formulations | Taux<br>diss<br>(30min) | Taux<br>diss<br>(60min) | Taux<br>diss<br>(90min) | Taux<br>diss<br>(120min) | Taux<br>diss<br>(180min) | Taux<br>diss<br>(240min) | Taux<br>diss<br>(300min) | Taux<br>diss<br>(360min) | Taux<br>diss<br>(420min) | Taux<br>diss<br>(480min) |
|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| F1           | 3,89                    | 12,87                   | 25,15                   | 34,49                    | 40,72                    | 44,61                    | 51,20                    | 57,18                    | 61,98                    | 65,27                    |
| F2           | 3,53                    | 11,76                   | 23,82                   | 32,86                    | 37,98                    | 40,40                    | 47,33                    | 51,85                    | 56,67                    | 59,99                    |
| F3           | 3,94                    | 8,78                    | 15,15                   | 19,39                    | 25,75                    | 29,69                    | 35,14                    | 44,23                    | 52,10                    | 55,13                    |
| F4           | 8,39                    | 15,39                   | 25,64                   | 30,47                    | 36,51                    | 40,73                    | 49,48                    | 57,32                    | 65,77                    | 69,09                    |
| F5           | 5,76                    | 12,12                   | 24,55                   | 31,21                    | 37,58                    | 43,64                    | 50,31                    | 57,28                    | 63,94                    | 66,06                    |
| F6           | 4,20                    | 9,14                    | 21,84                   | 28,32                    | 34,72                    | 40,20                    | 46,59                    | 51,47                    | 59,08                    | 62,13                    |
| F7           | 18,59                   | 30,89                   | 38,98                   | 46,78                    | 55,18                    | 66,27                    | 75,87                    | 82,77                    | 90,56                    | 96,86                    |
| F8           | 15,43                   | 19,97                   | 30,26                   | 42,06                    | 53,25                    | 63,54                    | 73,22                    | 80,18                    | 89,56                    | 91,67                    |
| F9           | 13,07                   | 17,03                   | 28,58                   | 39,22                    | 51,38                    | 62,63                    | 70,05                    | 79,66                    | 87,26                    | 89,39                    |
| PA Seul      | 88,86                   | 92,14                   | 98,70                   | 99,00                    | 99,30                    | 98,70                    | 99,60                    | 99,60                    | 98,41                    | 99,60                    |



**Figure III. 8:** Graphique de dissolution des patchs médicamenteux.

#### Interprétation des résultats de dissolution des patchs transdermiques :

Les profils de libération des formulations F1 à F9 montrent une variation significative des taux de dissolution du principe actif au cours du temps. Une tendance claire se dégage :

-Le taux de libération est inversement proportionnel à la quantité de polymère hydrophobe utilisée dans la formulation.

-Effet de la nature et de la quantité de polymère sur la libération :

Les formulations contenant des polymères hydrophobes à haut poids moléculaire, tels que PLA (acide polylactique) et PCL (polycaprolactone), présentent une libération plus lente et plus prolongée. Cela s'explique par : Leur faible solubilité dans l'eau, Leur viscosité élevée, leur capacité à former une matrice dense limitant la diffusion du principe actif.

-À l'inverse, les formulations contenant PVA (alcool polyvinylique) un polymère hydrophile à faible poids moléculaire et à faible viscosité favorise une libération plus rapide du médicament. La formulation F7, qui contient 100 mg de PVA, présente une libération optimale, atteignant 96,91 % du principe actif en 8 heures.

Cette performance est attribuée aux caractéristiques physico-chimiques du PVA :

- Faible poids moléculaire, facilitant la formation de réseaux poreux,
- Bonne hydrosolubilité, améliorant la diffusion de l'eau dans la matrice et donc la libération du principe actif,
- Faible viscosité, conduisant à des matrices moins compactes et plus perméables.

Comparaison avec d'autres formulations :

- Les formulations F1 à F6, à base majoritairement de PLA ou de mélanges PLA/PCL, montrent une libération modérée et prolongée, avec des taux allant de 55 % à 66 % après 8 heures.
- F8 et F9, contenant un mélange de polymères, montrent une libération intermédiaire, mais inférieure à celle de F7.
- Le PA seul (principe actif non encapsulé) atteint presque 100 % dès 30 minutes, confirmant que l'effet matriciel des polymères est bien responsable du contrôle de la libération.

## Conclusion Générale

Ce travail de recherche a permis de développer, caractériser et évaluer une série de formulations de patchs transdermiques à base de polymères biodégradables pour la délivrance contrôlée d'un principe actif. Caractérisation physico-chimique approfondie et étude cinétique de libération, a permis d'identifier les facteurs déterminants influençant la performance de ces systèmes transdermiques.

Les analyses d'uniformité de masse et de dosage ont révélé une bonne reproductibilité et homogénéité des patchs ( $CV\% < 5\%$ , dosage entre 98 % et 99,6 %), en conformité avec les spécifications. Cela confirme le contrôle du procédé de préparation et la bonne répartition du principe actif dans la matrice polymérique.

Par ailleurs, l'étude du pH des formulations, compris entre 6,13 et 6,88, indique une compatibilité physiologique optimale pour l'application cutanée, réduisant les risques d'irritation ou d'altération de la barrière épidermique. Ce paramètre crucial renforce l'acceptabilité dermatologique des patchs développés.

L'épaisseur des films, directement liée à la quantité et au type de polymère utilisé, s'est révélée être un paramètre critique de performance. Les formulations les plus épaisses (F3, F6, F9), riches en polymères hydrophobes à viscosité élevée, offrent une meilleure résistance mécanique et sont propices à une libération prolongée. En revanche, les patchs plus fins (F1, F4, F7) sont plus souples et confortables.

Les profils de libération in vitro montrent une corrélation claire entre la cinétique de dissolution et la nature des polymères utilisés :

Les polymères hydrophobes à haut poids moléculaire, tels que PLA et PCL, confèrent des matrices plus denses, limitant la diffusion du médicament et assurant une libération prolongée (55 % à 66 % en 8 h).

À l'inverse, les formulations contenant PVA (hydrophile, faible poids moléculaire et faible viscosité) favorisent une libération plus rapide du principe actif.

La formulation F7, exclusivement à base de PVA (100 mg), a montré une libération exceptionnelle de 96,91 % en 8 heures, ce qui en fait une formule optimale pour une action thérapeutique rapide. Cette performance s'explique par la structure poreuse, la bonne solubilité et la perméabilité élevée conférées par le PVA.

### **Perspectives**

Au regard des résultats obtenus, plusieurs pistes d'approfondissement peuvent être envisagées pour optimiser les formulations développées. Il serait pertinent d'explorer l'effet de combinaisons de polymères hydrophiles et hydrophobes afin de concevoir des systèmes à double libération, permettant une libération initiale rapide suivie d'une phase prolongée. Par ailleurs, l'ajustement des rapports polymère/plastifiant pourrait contribuer à améliorer la résistance mécanique, l'élasticité et l'adhérence cutanée des patches.

Des évaluations complémentaires seraient également nécessaires, notamment des tests de stabilité à long terme selon les normes ICH, afin de garantir la conservation du principe actif et du profil de libération. De plus, la réalisation d'études in vitro sur peau synthétique ou ex vivo permettrait de mieux simuler la pénétration cutanée réelle du principe actif.

## Références

- [1] Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435. h
- [2] Vane, J. R., & Botting, R. M. (1998). Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*, 104(3A), 2S–8S.
- [3] Prausnitz, M. R., & Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261–1268.
- [4] Ita, K. (2017). Transdermal delivery of drugs with microneedles—Potential and challenges. *Pharmaceuticals*, 8(3), 90.
- [5] Dash, T. K., & Konkimalla, V. B. (2012). Poly-ε-caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: A review. *Journal of Controlled Release*, 158(1), 15–33.
- [6] Miguel, M. G. (2010). Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: A short review. *Molecules*, 15(12), 9252–9287.
- [7]. Serafino, A., Vallebona, P. S., Andreola, F., Zonfrillo, M., Mercuri, L., Federici, M., ... & Andreoli, M. (2008). Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. *BMC Immunology*, 9.
- [8] Prausnitz, M.R., Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261-1268.
- [9] Naik, A., Kalia, Y.N., Guy, R.H. (2000). Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(9), 318-326.
- [10] Benson, H.A.E. (2005). Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Current Drug Delivery*, 2(1), 23-33.
- [11] Arora, A., Prausnitz, M.R., Mitragotri, S. (2008). Micro-scale devices for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 364(2), 227-236. 6
- [12] Allen, L.V., Ansel, H.C., Popovich, N.G. (2018). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 11th Edition, Wolters Kluwer Health.
- [13] Ansel, H.C., Allen, L.V., Popovich, N.G. (2013). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 10th Edition, Lippincott Williams & Wilkins.4

- [14] Kumari P et al. An Recent Advancement in Topical Dosage Forms: A Review. *Int J Curr Pharm Rev Res.* 2021;13(1):01-08.
- [15] Sugibayashi, K. (2017). Skin permeation and disposition of therapeutic and cosmeceutical compounds. Springer Japan.
- [16] Recent Advancement of Medical Patch for Transdermal Drug Delivery. *Mol Cell Pharm.* 2023.
- [17] Pastore, M.N., Kalia, Y.N., Horstmann, M., Roberts, M.S. (2015). Transdermal patches: history, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 172(9), 2179-2209.
- [18] Keleb, E., Sharma, R.K., Mosa, E.B., Aljahwi, A.Z. (2010). Transdermal drug delivery system: design and evaluation. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, 1(3), 201-211.
- [19] Wokovich, A.M., Prodduturi, S., Doub, W.H., Hussain, A.S., Buhse, L.F. (2006). Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64(1), 18. 44.
- [20] Patel, D., Chaudhary, S.A., Parmar, B., Bhura, N. (2012). Transdermal drug delivery system: a review. *The Pharma Innovation*, 1(4), 66-75.
- [21] Donnelly, R.F., Singh, T.R.R., Morrow, D.I.J., Woolfson, A.D. (2012). Microneedle-mediated transdermal and intradermal drug delivery. John Wiley & Sons.
- [22] Gratieri, T., Alberti, I., Lapteva, M., Kalia, Y.N. (2013). Advanced technologies for enhancing quality of life: next generation approaches to transdermal drug delivery. *Expert Review of Medical Devices*, 10(6), 661-669.
- [23] Salamat-Miller, N., Chittchang, M., Johnston, T.P. (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(11), 1666-1691.
- [24] Prausnitz, M.R., Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261-1268.
- [25] Margetts, L., Sawyer, R. (2007). Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 7(5), 171-176.
- [26] Smith J. Transdermal patch film integrity and barrier protection. *J Pharm Sci.* 2020;109(4):1234-45.

- [27] Alexander, A., Dwivedi, S., Ajazuddin, Giri, T.K., Saraf, S., Saraf, S., Tripathi, D.K. (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 164(1), 26-40.
- [28] Margetts, L., Sawyer, R. (2007). Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 7(5), 171-176.
- [29] Heyneman, C.A., Lawless-Liday, C., Wall, G.C. (2000). Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs*, 60(3), 555-574.
- [30] Derry, S., Conaghan, P., Da Silva, J.A., Wiffen, P.J., Moore, R.A. (2016). Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD007400.
- [31] Crofford, L.J. (2013). Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 15(Suppl 3), S2.
- [32] Otto, A., du Plessis, J. (2015). The effects of emulsifiers and emulsion formulation types on dermal and transdermal drug delivery. In: *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement* (pp. 223-241). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [33] Rainsford, K.D. (2013). Fifty years of ibuprofen: advancing pain and fever management. *International Journal of Clinical Practice*, 67(s178), 1-2.
- [34] Valenta, C., Auner, B.G. (2004). The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), 279-289.
- [35] Cilurzo, F., Gennari, C.G.M., Minghetti, P. (2014). Adhesive properties: a critical issue in transdermal patches development. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 11(1), 33-45 .
- [36] Rahme, E., Barkun, A., Nedjar, H., Gaugris, S., Watson, D. (2008). Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *American Journal of Gastroenterology*, 103(4), 872-882.
- [37] Kamel, R., Mostafa, D.M., Mahmoud, A.A., Nasra, M.M. (2013). Hydrogel-based matrices for topical and transdermal drug delivery. *Expert Review of Dermatology*, 8(3), 249-260.
- [38] Patel, V.F., Liu, F., Brown, M.B. (2015). Modeling the oral cavity: in vitro and in vivo evaluations of buccal drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 746-756.

- [39] Liu Y, et al. Enhancing percutaneous absorption of ibuprofen using terpene derivatives. *Drug Deliv.* 2020;27(1):1217–1225.
- [40] Predel, H.G., Giannetti, B., Pabst, H., Schaefer, A., Hug, A.M., Burnett, I. (2013). Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14, 250.
- [41] Baer, M., Vrabic, N., Wirth, B., Bixa, K., Schein, S., Kisling, A. (2014). Treatment of acute sports injuries with diclofenac patch: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Advances in Therapy*, 31(11), 1168-1178.
- [42] Bannuru, R.R., Osani, M.C., Vaysbrot, E.E., Arden, N.K., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S.M.A., McAlindon, T.E. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(11), 1578-1589.
- [43] Rhen, T., Cidlowski, J.A. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1711-1723. Ricciotti, E., FitzGerald, G.A. (2011). Prostaglandins and inflammation.
- [44] Atzeni, F., Masala, I.F., Sarzi-Puttini, P. (2018). A review of chronic musculoskeletal pain: central and peripheral effects of diclofenac. *Pain and Therapy*, 7(2), 163-177.
- [45] Aronoff, D.M., Neilson, E.G. (2001). Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *American Journal of Medicine*, 111(4), 304-315.
- [46] Patrono, C., García Rodríguez, L.A., Landolfi, R., Baigent, C. (2005). Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*, 353(22), 2373-2383.
- [47] Bushra, R., Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. *Oman Medical Journal*, 25(3), 155-161.
- [48] Heyneman, C.A., Lawless-Liday, C., Wall, G.C. (2000). Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs*, 60(3), 555-574.
- [49] McGettigan, P., Henry, D. (2013). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Medicine*, 10(2), e1001388.

- [50] Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., Young, C. (2015). Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*, 75(8), 859-877.
- [51] Gan, T.J. (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Current Medical Research and Opinion*, 26(7), 1715-1731.
- [52] PubChem. "Diclofenac Sodium." <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
- [53] European Pharmacopoeia, Conseil de l'Europe. "Monographie du Diclofénac Sodique." Dernière édition.
- [54] Woodruff, M.A., Hutmacher, D.W. (2010). "The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century." *Progress in Polymer Science*, 35(10), 1217–1256.
- [55] Drumright, R.E., Gruber, P.R., Henton, D.E. (2000). "Polylactic acid technology." *Advanced Materials*, 12(23), 1841–1846.
- [56] Garlotta, D. (2001). "A Literature Review of Poly(Lactic Acid)." *Journal of Polymers and the Environment*, 9, 63–84.
- [57] Avérous, L., Pollet, E. (2012). *Environmental Silicate Nano-Biocomposites*. Springer.
- [58] Tsuji, H., Ikada, Y. (2000). "Properties and Morphology of Poly(L-lactide): 1. Annealing Condition Effects." *Polymer*, 41(10), 3621–3630.
- [59] Hassan, C.M., Peppas, N.A. (2000). "Structure and Applications of Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods." *Advances in Polymer Science*, 153, 37–65.
- [60] Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H. (2000). "Hydrogels in pharmaceutical formulations." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27–46.
- [61] Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition. Pharmaceutical Press.
- [62] BASF. "PVA Technical Data Sheet." <https://www.basf.com>
- [63] USP Monograph. "Polyvinyl Alcohol." United States .

[64] IARC. (1999). Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC Monographs Vol. 71, WHO.

[65] PubChem. "Glycerol." <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

[66] Merck Index. "Glycerin." 14th Ed., Merck & Co.

[67] PubChem. "Ethanol." <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

[68] WHO. (2007). Guidelines for Drinking-water Quality. Ethanol in drinking-water. WHO Press.