

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

UNIVERSITÉ de BLIDA 1
Faculté des Sciences
Département de Chimie



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Spécialité : Chimie des Produits Naturels

Présenté Par : M^{elles} HAMMOUDA Imane et YAHIA Amel

Thème :

Evaluation d'une libération prolongée d'un principe actif

Septembre 2021

Devant le jury composé de :

Mr BOUTOUMI H.	Pr.	Université de Blida 1	Président
Mme KEZZIM A.	MCB	Université de Blida1	Examinatrice
Mme BENMERED F.	MAA	Université de Blida1	Promotrice

Promotion 2020/2021

REMERCIEMENTS

Nous remercions d'abord ALLAH de nous avoir donné la santé, le courage et la patience d'accomplir ce modeste travail.

*Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères à notre promotrice **Mme F. BENMERAD**, pour avoir accepté de nous encadrer, pour son aide précieuse, ses encouragements, et pour ces précieux conseils*

Nous remercions Monsieur Pr. BOUTOUMI Hocine de l'université de Blida 1 Président de jury et Madame Docteur KEZZIM Amina examinatrice d'avoir accepté de valoriser ce travail.

Nos remerciements s'adresse à l'équipe du Laboratoire de Génie Chimique (LGC) dirigé par Pr. BOUTOUMI Hocine pour la réalisation des analyses UV-Vi.

Et enfin nous remercions toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de notre mémoire de fin d'étude.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à

Mes chers parents MOUSTAPHA et HASSIBA pour leurs sacrifices pour nous, Pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien et leur encouragement pour terminer ce travail.

Mon très chère frère ABDELMALAK et sa femme FETOMA et sa fille MALIKA.

Ma très chère sœur YASMINA et son marie OUSSAMA et ces enfants YOUSSEF et

ISLAME...

Mes très chères sœurs ROUFAIDA & ROUMAISSA.

Mes très

Mes très chères amies : HANANE, AMEL, AICHA, ASMA, SOUMIA

&

Mes cousins LOUBNA et HANAA.

Toute la promotion chimie des produits naturels

2020-2021

IMANE

Dédicace

Merci et appréciation à maman et papa pour le soutien psychologique dans toutes les situations que j'ai vécues et sur tout A ma chère mère Aucune dédicace ne serait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de déployer depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour mon éducation et Mon bien être, toute cette abnégation dont tu as fait preuve afin que je devienne ce que je suis, je t'en serai éternellement reconnaissante. Que Dieu le tout puissant, te préserve et t'accorde une bonne santé, longue vie et bonheur. Et un merci spécial à mon grand frère Kamal pour m'avoir toujours encouragé, même dans les choses les plus simples

Amel

Résumé

L'utilisation de systèmes d'administration de médicaments à base de polymères peut améliorer l'innocuité et l'efficacité des médicaments, ainsi qu'une meilleure observance du patient. Et promouvoir l'administration de médicaments à courte demi-vie dans le corps. Ces caractéristiques comprennent, la libération immédiate, la libération prolongée, et la libération retardée, Parmi ces profils de libération, les médicaments oraux à libération prolongée sont les plus populaires en raison de leur objectif de délivrer des médicaments « sûrs, efficaces et pratiques ».

Dans le but d'avoir une libération prolongée de l'acide fusidique greffée au poly (vinylalcool-co-éthylène) les résultats et l'allure des graphes représentant la quantité libérée en fonction du temps sont satisfaisant, ou le Principe Active a été libéré en trois étapes à une durée totale de [50h à 52h] on note que le Principe Active est toujours présent.

Abstract

The use of polymer-based drug delivery systems can improve drug safety and efficacy, as well as enhance patient compliance. And promote the delivery of drugs with a short half-life in the body. These features include immediate release, extended-release, and delayed-release, Among these release profiles, oral extended-release drugs are the most popular due to their goal of delivering "safe, effective, and convenient" drugs.

In order to have a prolonged release of fusidic acid grafted to poly (vinyl alcohol-co-ethylene) the results and the graphs representing the amount released as a function of time are satisfactory, where the Active Principle was released in three steps at a total duration of [50h to 52h] it is noted that the Active Principle is still present.

ملخص

يمكن أن يؤدي استخدام أنظمة توصيل الأدوية القائمة على البوليمر إلى تحسين سلامة الأدوية وفعاليتها ، فضلاً عن تعزيز امتثال المريض. وتعزز إيصال الأدوية ذات نصف عمر قصير في الجسم. تتضمن هذه الميزات الإصدار الفوري والإصدار الممتد والإصدار المتأخر ، ومن بين ملفات التعريف هذه ، تعد الأدوية الفموية الممتدة المفعول هي الأكثر شيوعاً نظراً لهدفها المتمثل في تقديم أدوية "آمنة وفعالة ومريحة".
من أجل الحصول على إطلاق ممتد لحمض الفوسيديك المطعمة بالبولي (فينيل كحول - إيثيلين) النتائج والرسوم البيانية التي تمثل الكمية المنبعثة كدالة زمنية مرضية ، حيث تم إطلاق المبدأ النشط في ثلاث خطوات في المجموع مدة من [50 ساعة إلى 52 ساعة] يلاحظ أن المبدأ النشط لا يزال موجوداً.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
TABLE DES MATIERES	
Liste des illustrations, graphiques et tableaux	
Liste des tableurs	
Abréviation	
Introduction.....	10
Chapitre I	
Généralité sur le système d'administration et de libération des médicaments	
1. Définition d'un médicament	13
2. Composition d'un médicament.....	13
3. Origine des médicaments.....	14
4. Les principales voies d'administration des médicaments.....	14
5. L'effet thérapeutique d'un médicament	15
6. Le mécanisme d'un médicament dans l'organisme.....	16
➤ libération du principe actif.....	16
➤ Absorption	16
➤ Distribution	17
➤ Elimination	18
7. Les différents profils de La libération des médicaments.....	18
7.1. La libération prolongée	19
7.1.1. Histoire chronologique des formes à libération prolongée	19
7.1.2. Définition	20
7.1.3. Les avantages et les inconvénients de LP	22
8. Classification des différents systèmes contrôlant la libération	23
8.1. Systèmes contrôlés par la diffusion	23
8.1.1. Système réservoir	23
8.1.2 Système matriciel	24
8.2. Systèmes activés par le solvant	27
8.2.1 Le système à pression osmotique (pompe osmotique)	27
8.3. Systèmes contrôlés chimiquement	28
8.3.1 Système biodégradable (bioérodable)	28
8.3.2 Le système à chaînes polymères greffées.....	29
A. La réaction d'estérification.....	30

B. Travaux similaire	31
9. Les polymères dans le système de délivrance de médicament	32
9.1 Définition et fonctions des polymères	32
9.2 Les types des polymères	33
a) Polymères hydrophobes	33
b) Polymères hydrophiles.	34
c) Polymères biodégradables	34
9.3 Les polymères dans les systèmes à libération prolongée	34
9.4 Conditions d'utilisation des Polymères en libération prolongée.....	35
9.5 Facteurs affectant la libération de médicaments à partir des polymères....	36
Chapitre II	
Evaluation de la libération prolongée de l'acide fusidique	
II.1. présentation des matières premières	37
II.1.1 Acide fusidique :	37
II.1.2 Présentation de poly (vinyle alcool-Co-éthylène) PEVA ou (EVOH)	39
II.2. Protocol expérimental	40
II.2.1. Les produites	40
II.2.2. L'appareillage	41
II.3. Préparation des films PEVA/AF	42
II.4. Préparation des milieux de libération :	45
II.5. Préparation des Solution de libération d'acide fusidique :	45
II.6. Courbe étalonnage.....	46
Chapitre III	
Résultats et discussion	
III.1 Etude de la libération d'acide	47
III.1.1 La courbe d'étalonnage de l'acide fusidique.....	47
III.1.2 Cinétique de libération d'acide fusidique	48
III.2 Interprétation des profile de libération	52
VI. Conclusion générale	53
Références	

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

Figure 1.1 Schéma de la zone thérapeutique	16
Figure I.2 Profil de concentration plasmatique d'un système de libération prolongée	20
Figure I.3 Présentation des profils de libération immédiate et prolongée	21
Figure I.4 Schéma de la libération à partir d'un système réservoir	23
Figure I.5 Principe des systèmes matriciel et réservoir .	24
Figure I.6 Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte	25
Figure I.7 Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile	26
Figure I.8 schéma de la libération à partir d'une matrice érodabl.	27
Figure I.9 Schéma des principaux systèmes à libération contrôlée de médicament par l'osmose.	27
Figure I.10 la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système à chaînes polymères greffées.	29
Figure I.11 représentation de la réaction d'estérification en général	30
Figure 1.16 Représentation de la liaison ester entre la chaîne polymère et le principe actif (Acrylique/IB).	31
Figure II.1 Structures chimiques de l'acide fusidique (FA, à gauche) et du fusidate de Sodium (SF, à droite)	38
Figure II.2 schéma représenté la synthèse de PEVA	39
Figure II.3 schéma de la réaction d'estérification acide fusidique	44
Figure II.4 les films (PEVA/AF)	44
Figure III.1 la courbe d'étalonnage de l'acide fusidique	47
Figure III.2 Profil (C1) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 5% d'AF pH = 3.	48
Figure III.3 Profil (C2) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 10% d'AF et pH = 3.	48
Figure III.4 Profil (C3) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 15% d'AF et pH = 3.	49
Figure III.5 Profil(C4) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 20% d'AF et pH = 3.	49
Figure III.6 Profil (C5) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 5% d'AF et pH = 5 .	50
Figure III.7 Profil(C6) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 10% d'AF et pH = 5.	50

- Figure III.8** Profil (C7) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 15% d'AF et pH = 5. 51
- Figure III.9** Profil(C8) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 20% d'AF et pH = 5. 51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1	Les avantages et les inconvénients de LP	22
Tableau II.1	Principales caractéristiques des fusidanines	38
Tableau II.2	les produits utilisé pour fabrication des films	40
Tableau II.3	l'appareil utilisé à la cour de libération	41
Tableau II.4	Composition de composite PEVA / Acide fusidique	43
Tableau II.5	des concentrations de l'acide fusidique	46

ABREVIATION

PA	principe active
LP	libération prolongée
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
MEC	la concentration minimale d'efficacité thérapeutique
MTC	la concentration minimale de toxicité
FDA	Food and Drug Administration
PE	poly ethylene
FS	fusidate de sodium
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
ESI-MS	la spectrométrie de masse avec ionisation par électrospray
CCM	La chromatographie sur couche mince
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
pH	potentille d'hydrogène

Introduction

Vers les années 1960, les pharmacies s'intéressent principalement aux substances actives. À cette époque, la forme médicamenteuse n'était considérée que comme une simple manifestation de cette dernière, et personne ne pensait vraiment qu'elle pouvait interférer avec l'activité thérapeutique du médicament. En 1960, J.-G. Wagner fut le premier à examiner différentes formes médicamenteuses, chacune précisant la nature des facteurs pouvant affecter la « biodisponibilité » de la substance active, et donc les effets biologiques du médicament. Cela a conduit à la définition de la bioéquivalence, et a finalement amélioré la convivialité [1].

De nos jours, les scientifiques accordent une attention particulière au contrôle de la vitesse et du lieu de libération du médicament sous diverses formes posologiques. La modification d'administration de la technologie doit être bénéfique pour le patient. Ce mécanisme est directement lié au pH du milieu et à sa libération.

Les formes posologiques à libération immédiate ou dite à libération non modifiée peuvent maintenir les niveaux thérapeutiques d'un médicament dans le plasma pendant un court intervalle de temps, conduisant à des doses quotidiennes fréquentes. Cela peut devenir un problème dans le cas de maladies chroniques où le traitement peut durer longtemps, ce qui peut potentiellement entraîner une faible observance des traitements en particulier chez les patients gériatriques et une efficacité thérapeutique réduite. Les formes posologiques à libération prolongée peuvent relever ce défi à condition qu'elles puissent maintenir les concentrations plasmatiques du médicament à des plages thérapeutiques après une ou deux administrations par jour [2].

Le principe actif que nous avons choisi pour contrôler sa libération est un antibiotique qui présente des propriétés bactéricides et fongicides à spectre large. Outre son activité thérapeutique, cet antibiotique possède l'avantage de se présenter sous deux formes différentes qui présentent des solubilités différentes : le fusidate de sodium (SF) qui est soluble en phase aqueuse et l'acide fusidique (FA), qui lui, est pratiquement insoluble en milieu aqueux.

Au cours du dernier demi-siècle, la science des polymères et la technologie de l'ingénierie sont devenues un pilier important soutenant le développement rapide

de médicaments à libération contrôlée. En particulier, les macromolécules biologiques dans la nature ont attiré de plus en plus d'attention en raison de leur haute biocompatibilité, de leur sécurité, de leurs caractéristiques de traitement facile et de leur utilisation facile comme matrice porteuse de médicament, et ont obtenu une large gamme de propriétés médicamenteuses à libération contrôlée. Ces caractéristiques comprennent, la libération immédiate, la libération prolongée [3], et la libération retardée, Parmi ces profils de libération, les médicaments oraux à libération prolongée sont les plus populaires en raison de leur objectif de délivrer des médicaments « sûrs, efficaces et pratiques ».

L'utilisation des polymères considérablement a amélioré les progrès des systèmes de délivrance de médicaments, de sorte que les médicaments à la fois hydrophiles et hydrophobes peuvent être délivrés au site d'action sur une période de temps plus longue.

L'utilisation de systèmes d'administration de médicaments à base de polymères peut améliorer l'innocuité et l'efficacité des médicaments, ainsi qu'une meilleure observance du patient. Et promouvoir l'administration de médicaments à courte demi-vie dans le corps.

Différents polymères ont été utilisés pour le développement de systèmes d'administration de médicaments : cellulose, chitosane, pullulane, gélatine et bien d'autres, conduisant à des formulations avec des propriétés différentes requises pour des applications spécifiques et aussi avec différentes capacités de chargement de médicaments [4].

Dans cette étude nous avons choisi le poly (alcool vinylique-Co-éthylène) (PEVA) comme un excipient et un support de l'acide fusidique.

Le poly (alcool vinylique-Co-éthylène) (PEVA) est un copolymère essentiellement aléatoire et semi-cristallin sur toute la gamme de composition malgré l'irrégularité et la non-stéréospécificité des motifs alcool vinylique répartis dans la chaîne du copolymère. Le PEVA est un matériau biodégradable et largement utilisé dans l'emballage alimentaire en raison de son non-toxicité.

La fixation de médicament sur des supports macromoléculaires permet la modulation de la pharmacocinétique du médicament pour un meilleur étalement de son action dans le temps.

la fixation d'acide fusidique sur le poly (alcool vinyle-Co-éthylène) est définie par une réaction d'estérification, ce qui permis de formation des liaisons chimique

enter le polymère et le PA . Dans ce cas le système utilisé pour la libération, est Le système à chaînes polymères greffées , par clivage hydrolytique ou enzymatique.

Dans cette étude on se propose de développer des formes galéniques à libération Prolongée de l'acide fusidique, en utilisant comme excipients le poly (alcool vinyle-Co-éthylène). Ce travail est présenté dans trois chapitres :

Le premier chapitre : Une étude bibliographique détaillé :

- le concept de la libération prolongée des médicaments, les mécanismes de libération et la description des systèmes de libération prolongée ;
- étude des excipients notamment les polymères utilisés pour la mise En forme à libération prolongée.

La deuxième partie consiste en l'étude expérimentale, qui est organisée en un seul Chapitre consiste :

- la Présentation des matières premières.
- Le Protocole expérimental.

Le troisième chapitre représenté les résultats et la discussion.

Enfin, on termine par une conclusion générale.

Chapitre I

Généralité sur le système d'administration et de libération des médicaments

1. Définition d'un médicament

La notion de médicament est précisément définie généralement par l'article suivant : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament [5] »

2. Composition d'un médicament

La forme pharmaceutique est une manifestation de PA, mais elle peut encore participer à son activité thérapeutique. Le système d'administration de médicaments se compose d'une technologie qui permettent à PA de répondre aux exigences ci-dessus et d'atteindre ses objectifs afin d'exercer ses effets thérapeutiques. Ces systèmes de gestion sont essentiels pour une gestion efficace, sûre et pratique. [6].

- **Principe active** : Toute substance pharmacologiquement active dans l'organisme déterminée sur l'origine de l'indication du traitement. La dose est déterminée en fonction de la capacité du patient et leur concentration dans le médicament est généralement très faible par rapport aux excipients.
- **Excipient** : C'est une substance auxiliaire pour le traitement de l'inertie et peut être utilisée pour préparer des médicaments. La fonction des excipients est d'améliorer l'apparence ou le goût, d'assurer le stockage et de favoriser la formation et l'administration de médicaments. Il peut également être utilisé pour délivrer des substances actives sur son site d'action et contrôler son absorption par l'organisme.

3. Origine des médicaments

L'origine des médicaments peut-être :

- Végétale : extraction d'huile à partir des plantes.
- Animal : extraction des hormones polypeptidique à partir du Sang humain (insuline).
- Synthétique : par synthèse directe ou par héli-synthèse (certains pénicillines).
- Biologique : domaine de génie génétique.

4. Les principales voies d'administration des médicaments

Le médicament peut s'administrer, selon sa forme galénique, par plusieurs voies d'administration : de manière globale (systémique), la substance active passe dans le sang et est transportée partout dans l'organisme, afin d'atteindre sa cible :

- **Administration orale** : comprimé, sirop, gélule, solution buvable, granulé
- **Timbre transdermique** (à travers la peau) : par exemple pour pallier l'envie de fumer, ou comme anti-inflammatoire ou antidouleur (morphinique)
- **L'administration par voie parentérale** : est faite au moyen d'une injection. Elle peut être :
 - **Intraveineuse**, en une fois on dira en bolus ou par une perfusion lente. La veine pouvant être superficielle, habituellement au bras (voie veineuse

périphérique) ou profonde (voie veineuse centrale), le plus souvent au niveau du cou (veine jugulaire) ou sous la clavicule (veine sous Clavière).

La voie intraveineuse permet d'administrer un produit qui doit agir très rapidement (urgence) ou un produit mal toléré avec le risque d'irriter la veine (phlébite).

- **Sous-cutanée** : sous la peau, fréquemment au niveau du ventre ou des cuisses (insuline)
- **Intradermique** : dans le derme
- **Intramusculaire** : dans un muscle (cuisse) pour un produit qui doit agir lentement.
- **De manière locale (topique)** : la substance active est amenée directement à l'endroit où il doit agir :
 - pommade, crème dermique, gel dermique, etc. (action cutanée ou topique)
 - aérosol (voies aériennes)
 - collyre (yeux)

La voie orale est la voie d'administration des PAs la plus utilisée Grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation [7]. Elle présente des avantages tels que la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux. De plus, elle permet des traitements en ambulatoire et une production industrielle relativement facile. Elle présente néanmoins des inconvénients. En effet, pour que le PA puisse avoir un effet thérapeutique par voie orale, il faut que celui-ci soit absorbé au bon endroit à travers la barrière digestive pour être présent en quantité suffisante dans la circulation sanguine le plus longtemps possible.

5. L'effet thérapeutique d'un médicament

Afin d'atteindre l'efficacité thérapeutique, le pic de concentration du principe actif au sein du plasma doit être au-dessus de la concentration minimale d'efficacité thérapeutique (MEC) (seul thérapeutique) et en-dessous de la concentration minimale de toxicité (MTC) (seul toxique) appelé la fenêtre thérapeutique. Si le pic est en-dessous de la concentration minimale d'efficacité, alors la quantité de principe actif absorbée n'est pas suffisante pour traiter la maladie. Par contre, si le pic est au-dessus de la concentration minimale de toxicité, alors la quantité de principe actif est trop élevée provoquant plus d'effets indésirables dont certains

peuvent avoir des conséquences graves pour l'état de santé du patient (décès, arrêt cardiaque, etc.) [8].

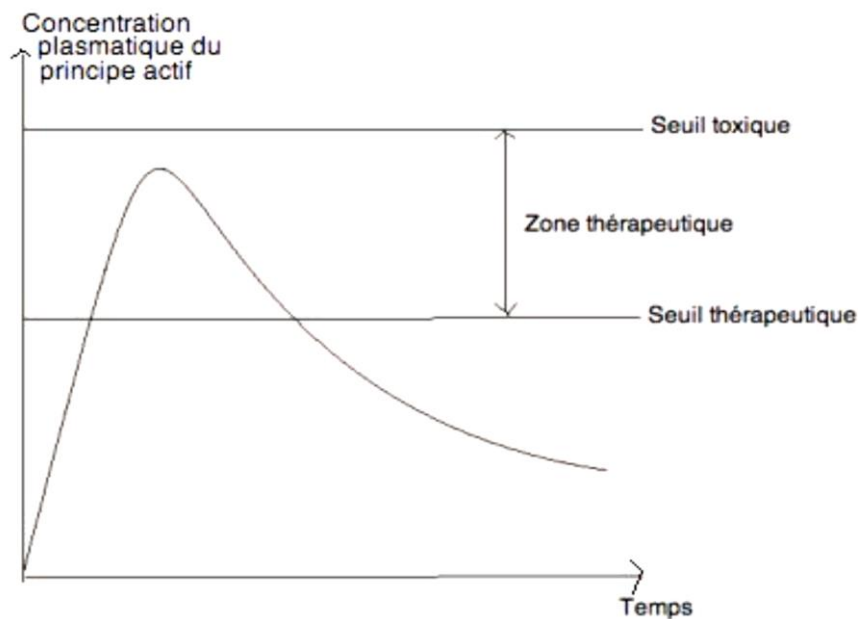


Figure I.1 Schéma de la zone thérapeutique

Pour satisfaire ces exigences d'absorption et de concentration sanguine, l'administration orale requiert certaines exigences telles que :

- La solubilité du PA dans le tube digestif.
- L'absorption du PA à travers la barrière gastro-intestinale.
- La distribution du PA à travers l'organisme jusqu'à sa cible.

6. Le mécanisme d'un médicament dans l'organisme

➤ **libération du principe actif**

Lors de l'administration extravasculaire d'une forme pharmaceutique solide, la première étape de la mise à disposition du principe actif est la libération de ce dernier. Cette libération peut se faire rapidement, dans le cas d'une forme pharmaceutique à libération rapide, ou lentement, dans le cas d'une forme à libération prolongée. La libération consiste généralement en une désintégration de la forme solide, puis en une désagrégation en particules de petite taille pour faciliter la dissolution. La dissolution est le processus dans lequel, afin de traverser

les membranes biologiques, le principe actif se retrouve dispersé à l'état moléculaire en milieu aqueux au site d'absorption.

Le chemin de propagation d'un médicament dans l'organisme est généralement divisé en trois étapes : absorption (non administrée par voie intraveineuse ou intra-artérielle), distribution et élimination (correspondant à la perte).

➤ **Absorption :**

En pharmacocinétique, le terme absorption est défini au sens large car il définit le trajet du médicament du site d'administration à la circulation systémique. L'absorption d'un médicament est définie par la biodisponibilité absolue, qui est le rapport de l'exposition obtenue après administration orale et intraveineuse. La biodisponibilité d'un médicament est la partie qui entre dans la circulation générale (la partie qui peut être utilisée pour le traitement) [9].

L'étape d'absorption peut être modifiée par la modification des caractéristiques physicochimiques du principe actif ou par l'adjonction de substances au niveau de la forme galénique. Cette technique s'applique aux formes qui ne sont pas destinées à la voie intravasculaire.

➤ **Distribution :**

L'étape de distribution du principe actif dépend de l'affinité relative de la molécule pour chaque tissu et du flux sanguin. La distribution de cette molécule ne fait aucune différence réelle entre la cible biologique spécifique qui doit exercer son effet thérapeutique et de nombreux autres sites non liés thérapeutiquement, qui ont une affinité pour le principe actif.

Afin de modifier la distribution du principe actif et l'amener vers l'organe ou la cellule cible, le principe actif peut être associé à un support dont la tâche est d'augmenter son affinité pour la cible à atteindre. Par conséquent, le vecteur du médicament peut modifier les facteurs qui déterminent la distribution dans le corps. L'ingrédient actif est couverte par le support, et l'étape de distribution n'est plus contrôlée par l'ingrédient actif lui-même, mais est déterminée par la taille, la

solubilité des graisses et les caractéristiques cytoplasmiques du support qui lui sont liées [10].

➤ **Élimination :**

L'organisme fera de son mieux pour éliminer les corps étrangers et / ou les substances toxiques qui y auront été introduits. L'élimination se fait par excrétion directe (élimination sans transformation médicamenteuse) ou par excrétion de métabolites (produits issus de la transformation médicamenteuse dans l'organisme), grâce au sevrage de divers organes pour éliminer les déchets métaboliques : reins, foie, poumons, intestins...etc.

La libération du principe actif est souvent classée, d'après son profil cinétique, en trois types : la libération immédiate, prolongée et retardée

7. Les différents profils de La libération des médicaments

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales :

- ❖ Formes à **libération immédiate**.
- ❖ Formes (non immédiates) à **libération modifiée**, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée.

La libération modifiée est un terme général qui fait référence à tout changement dans la vitesse, le temps et / ou l'emplacement de libération du médicament. [8] on définit les comprimés à libération modifier comme état des "comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, vision à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives." Sous l'expression "forme à Libération modifier" (modified release dosage forme), on distingue deux types :

- Les formes à **libération retardée** (delayed release dosage forme) qui retardent la libération.
- Les formes à **libération prolongée** (extended release dosage forme) qui prolongent ou ralentissent la libération.

7.1. La libération prolongée

7.1.1. Histoire chronologique des formes à libération prolongée

Une partie importante des recherches ayant été menée en milieu industriel et donc tenue plus ou moins longtemps confidentielle, il n'est pas facile d'établir une chronologie précise de l'invention des différentes formes à action prolongée destinées à la voie orale. Il semble tout de même qu'on puisse globalement considérer trois étapes principales dans cette évolution technologique [11]:

- le recours d'abord à des formes permettant de diviser la substance active en un nombre limité de doses et autorisant le plus souvent une libération en deux temps (estomac, intestin). À ce premier groupe appartiennent, par exemple, les comprimés ou gélules dits gastro-résistants ou entériques, les comprimés dits à noyaux ou à manteau, les comprimés multicouches, etc. Les industriels ont donné à ces formes divers noms déposés tels celui de Duplex® [11] :

-le recours à des formes dans lesquelles la substance active est divisé en un très grand nombre de sous-unités différemment enrobées autorisant une libération progressive dans le temps. À ce groupe appartiennent notamment les microgranules (pellets) présentés sous forme de comprimés et surtout de capsules (gélules). Les formes capsules ont été commercialisées, par exemple, sous les noms de Spansules® ou de Chronules® et les formes comprimés sous les noms de Lentérules® ou de Spacetabs® [11] ;

-le recours à des formes dans lesquelles la substance active est « piégé » au sein d'un système contrôlant non plus les délais de libération, mais la vitesse de libération de la substance active. À ce groupe appartiennent les systèmes matriciels et les systèmes réservoirs ou osmotiques dont la classification peut être fondée soit sur la nature du support, soit sur le mécanisme contrôlant la libération de substance active. La première approche, limitée aux systèmes matriciels permet de distinguer les matrices dites inertes [12], les matrices lipidiques [13], et les matrices hydrophiles [14]. La deuxième approche, valable pour les différents types de systèmes, permet de distinguer ceux pour lesquels le phénomène contrôlant la libération est une diffusion de la substance active, ceux pour lesquels la libération est liée à un mouvement des liquides digestifs au travers d'une

membrane ou au sein d'une matrice, ceux pour lesquels la libération dépend d'un phénomène chimique (érosion, rupture d'une liaison).

7.1.2. Définition

Une forme à libération prolongée est un type particulier de forme à libération modifiée a se caractérisant par une vitesse de libération de la (ou des) substance(s) active(s) inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial [11].

La libération prolongée d'un principe actif fait référence au maintien de la dose unitaire totale dans un système qui contrôle la vitesse de libération.

La rétention des ingrédients actifs peut être obtenue en les incorporant dans des matériaux polymères (par exemple à base de polymères biodégradables) pour obtenir un profil de libération prédéfini et reproductible [15].

Les excipients sont insolubles dans les fluides corporels et forment donc une matrice à partir de laquelle le principe actif sera lentement libéré. Ils libèrent d'abord la dose initiale, puis la libèrent progressivement. Dans le plasma, en raison de la combinaison de l'absorption et de l'élimination, la concentration de la substance active reste au-dessus de la concentration efficace minimale après avoir atteint le maximum.

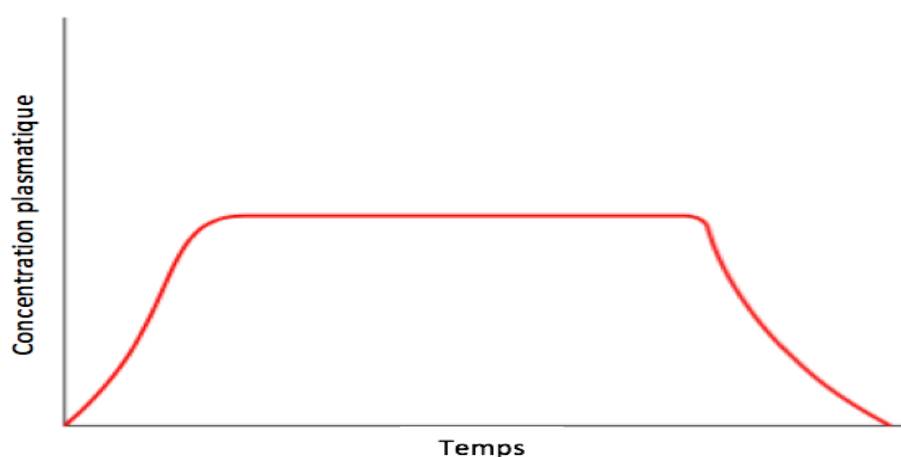


figure I.2 Profil de concentration plasmatique d'un système de libération prolongée

Par rapport à la forme à libération immédiate où tous les ingrédients actifs sont libérés en une heure, la libération prolongée est caractérisée en ce que les principes actifs en seront libérés sur une période de temps plus longue, dans certains cas à une vitesse constante.

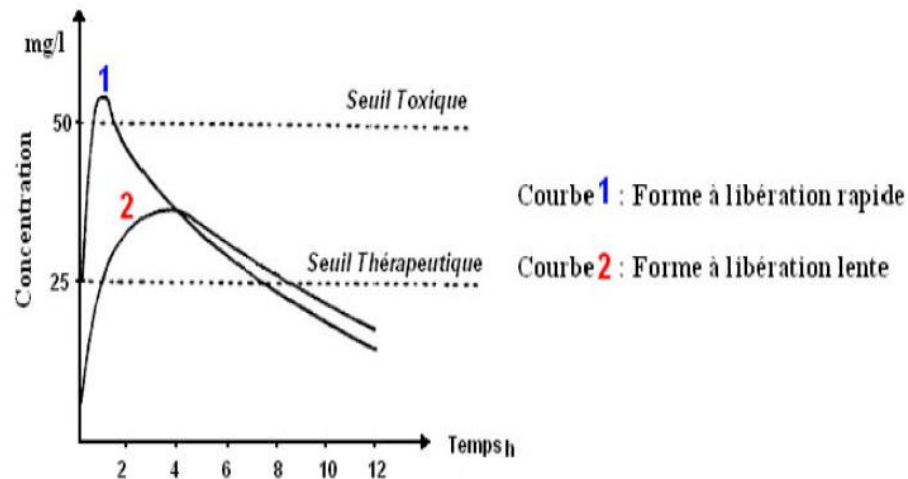


Figure I.3 Présentation des profils de libération immédiate et prolongée

Ce système de libération permet de réduire la fréquence de prise d'un médicament pour une maladie nécessitant une prise quotidienne. Il est spécifiquement utilisé pour les maladies chroniques, car les patients ont besoin de prendre le médicament pour une période prolongée.

Dans le système à libération prolongée, une distinction doit être réalisée entre une libération contrôlée et une libération soutenue. Le système à libération contrôlée est conçu pour mener des concentrations plasmatiques constantes, prédictibles et indépendantes de l'environnement biologique du site d'application. Cela signifie que tous les paramètres (la libération, la solubilisation, l'absorption, etc.) sont contrôlés pour obtenir une concentration en principe actif désirée dans le corps. Alors que pour le système de libération soutenue, un seul paramètre est contrôlé soit la libération du principe actif de la forme galénique. La seconde différence concerne les voies d'administration. Le système de libération contrôlée est utilisé dans une variété de voies d'administration (incluant les voies orales, vaginales, etc.) alors que le système de libération soutenue est seulement utilisé par voie orale [16].

7.1.3. Les avantages et les inconvénients de LP

Tableau I.1 Les avantages et les inconvénients de LP

Les avantages	Les inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de nombre de prise quotidienne d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution de risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure complaisance chez le patient, Principe du « once a Day ». • Maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficace pour des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, un traitement continue, la libération continuant pendant la période nocturne. • Diminution, voire suppression des effets secondaire indésirable, provoqués par de fortes concentrations de médicament libéré rapidement au lieu d'administration ou absorption . • Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées faisant suite à chaque dose administrée. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées. 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance. Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle. • Bien que certains produits à libération prolongée puissent être divisés en la moitié de la dose, d'autres produits doivent être pris en totalité Ceci est particulièrement important pour les patients qui ne peuvent pas avaler complètement les pilules. • Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre. • Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.

8. Classification des différents systèmes contrôlant la libération

Un système de libération des médicaments typique consiste en un support polymérique dans lequel le médicament est uniformément distribué ou dispersé.

La compréhension de la cinétique de libération des drogues est une phase critique dans la préparation des systèmes de libération.

Les systèmes de libération des médicaments peuvent être classés en se basant sur le mécanisme de la libération comme suit [17].

8.1. Systèmes contrôlés par la diffusion

8.1.1. Système réservoir

Dans le système réservoir le principe actif est entouré par un film de polymère gonflant ou non gonflant; il peut s'y trouver à l'état solide, en solution ou en suspension concentrée, ou encore mélangé à d'autres excipients solides. C'est la structure de la membrane polymérique qui contrôle la libération.

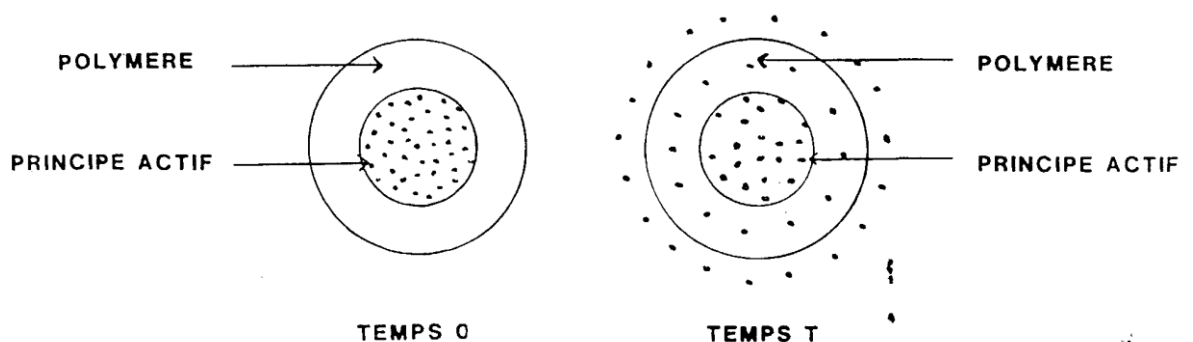


Figure I.4 Schéma de la libération à partir d'un système réservoir

8.1.2 Système matriciel

Le système matriciel est une dispersion moléculaire ou particulaire homogène d'une dose unique de principe actif dans un réseau plus ou moins poreux. L'effet thérapeutique initial est obtenu par la dissolution rapide du principe actif en surface, et le maintien de la concentration efficace est assuré par la libération progressive des molécules jusqu'à épuisement de la matrice. En fait, après que le suc digestif pénètre et dissout l'ingrédient actif, l'ingrédient actif

diffus à travers les tubules de la matrice poreuse. Par conséquent, les caractéristiques du support poreux jouent un rôle déterminant dans sa diffusion. Selon les types d'excipients qui composent la matrice, trois grandes catégories de systèmes matriciels peuvent être distinguées : matrice inerte, matrice hydrophile et matrice érodable [18].

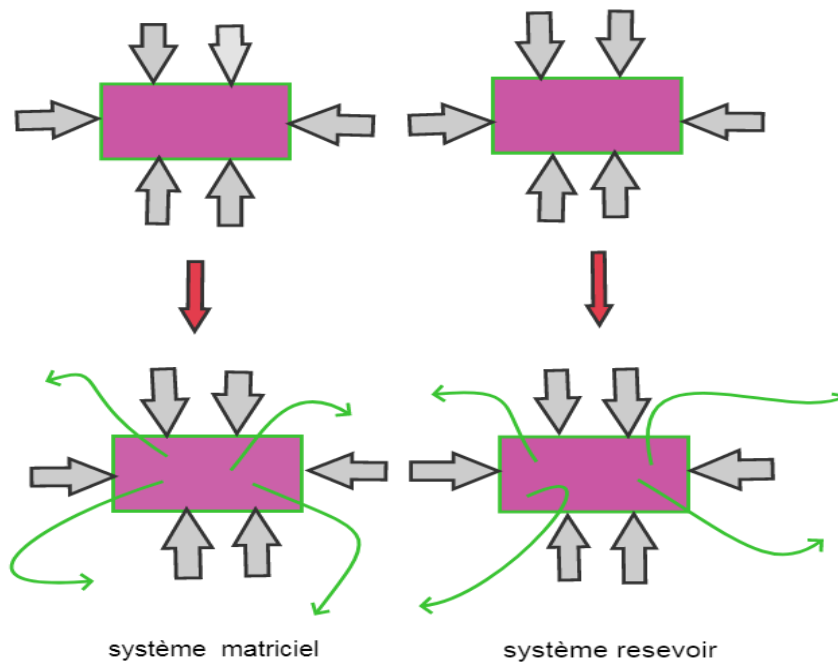


Figure I.5 Principe des systèmes matriciel et réservoir pénétration des liquides.

➤ Matrices inertes

Les matrices inertes, appelées également insolubles ou de façon parfois incorrectes plastiques, sont constituées d'un support insoluble formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif.

Elles sont caractérisées par le fait qu'elles ne subissent pas de modification de forme lors du transit gastro-intestinal. Et assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse qui est un élément structurel de la forme galénique (squelette insoluble) et à un mécanisme de libération du principe actif indépendant des conditions extérieures et donc très peu influencé par les variables physiologiques. Il est possible de moduler la vitesse de libération en changeant simplement la structure poreuse de la matrice[19].

La libération du principe actif à partir de la matrice se fait d'abord par la libération plus ou moins importante d'une dose initiale de surface ensuite par l'épuisement graduel de la matrice en principe actif la libération peut être schématisée en trois étapes [20].

- pénétration par capillarité du fluide environnant ou des liquides digestifs à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le réseau poreux de la matrice,
- dissolution progressive du principe actif,
- diffusion lente de la solution vers l'extérieur le long des canalicules de la matrice poreuse.

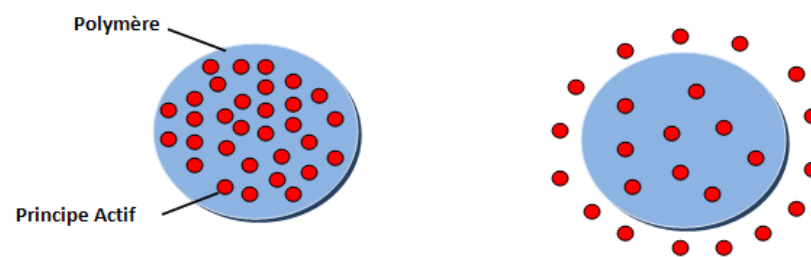


Figure I.6 Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte

Deux types d'excipients peuvent être utilisés :

- des produits minéraux (phosphates ou sulfates de calcium, silicates d'aluminium ou de magnésium) ou des polymères plastiques (éthylcellulose, copolymères méthacryliques, polyéthylène haute densité...).

➤ **Matrices hydrophiles**

Les matrices hydrophiles sont des comprimés à libération prolongée constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant, Elles se distinguent donc des précédentes par le fait qu'elles gonflent après hydratation par les liquides digestifs en raison de la présence du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. Au contact de l'eau ou des liquides digestifs, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension et traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et

s'oppose à la libération rapide du principe actif. Le principe actif est libéré par diffusion après sa dissolution vers l'extérieur de la matrice.

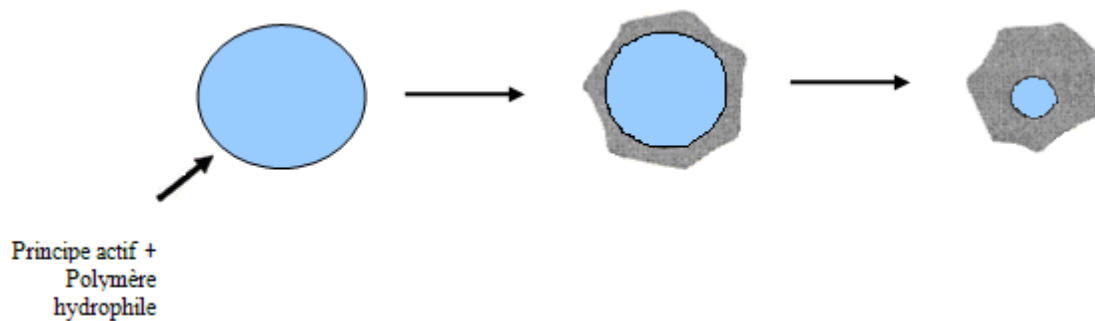


Figure I.7 Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile

Les principales catégories d'excipients rentrant dans la formulation de ce type de matrice sont les dérivés cellulosiques (méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique et hydroxypropylméthylcellulose), les polysaccharides non cellulosiques (gommes, amidons modifiés, produits provenant d'algues...) et les polymères de l'acide acrylique (carbopols) [18].

➤ Matrices érodables

Les matrices érodables diffèrent des matrices inertes et hydrophiles en ce qu'elles sont érodées pendant le transit gastro-intestinal. Cette érosion est due à la composition de la matrice, c'est-à-dire que la nature du réactif de la matrice a subi l'action d'enzymes et / ou le pH du suc digestif. Selon leurs propriétés, elles peuvent être divisées en deux types de matrices à érosion lente, ce sont des matrices lipidiques et des matrices polymères.

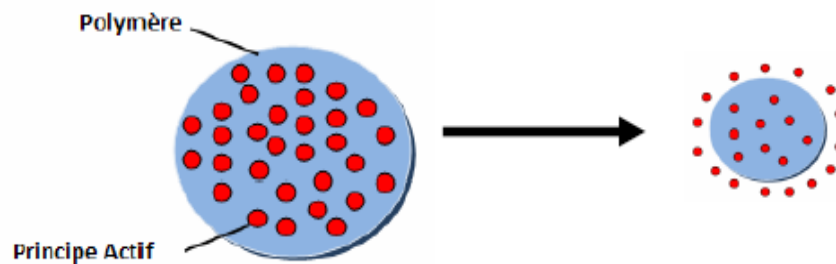


Figure I.8 schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.

8.2. Systèmes activés par le solvant

8.2.1 Le système à pression osmotique (pompe osmotique)

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif. Un tel système de base, schématisé à la (**Figure I.9**) [21].

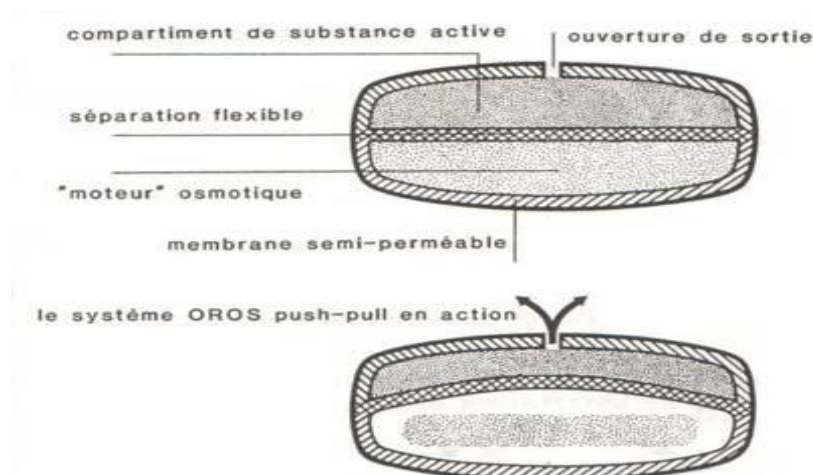


Figure I.9 Schéma des principaux systèmes à libération contrôlée de médicament par l'osmose.

Le système est constitué d'un noyau solide contenant le PA souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl, KCl) et d'une membrane polymérique semi-perméable entourant l'ensemble. Cette dernière présente un petit orifice percé au laser destiné au passage du produit dans le milieu extérieur.

- L'eau pénètre à travers la membrane par simple appel osmotique. Cet apport de solvant augmente la pression et assure la libération d'un volume égal de solution saturée de principe actif à travers l'orifice.

- La vitesse de libération est contrôlée par les propriétés osmotiques du noyau, la surface de la membrane, son épaisseur et sa perméabilité à l'eau.

8.3. Systèmes contrôlés chimiquement

8.3.1 Système biodégradable (bioérodable)

Dans ces systèmes, le médicament est idéalement distribué uniformément à travers le polymère de la même manière que dans le système matriciel. Cependant, la différence est que bien que la phase polymère dans le système matriciel reste inchangée au fil du temps et que le médicament soit libéré par diffusion, la phase polymère dans le système biodégradable diminue avec le temps. Par conséquent, à mesure que le polymère entourant le médicament se corrode, le médicament s'échappe. Par rapport aux médicaments dispersés, cette propriété présente des avantages évidents [22].

Le principal avantage d'un système biodégradable est qu'il évite une seconde opération pour éviter son élimination, améliorant ainsi l'observance du traitement. En revanche, il existe toujours un risque de produits de dégradation toxiques, immunogènes ou cancérigènes. De plus, le développement de systèmes biodégradables est plus compliqué et plus coûteux. Il est nécessaire d'éviter la dégradation du polymère pour modifier la libération contrôlée. Les polymères biodégradables sont généralement hydrophiles et contiennent des substances supplémentaires qui dégradent et érodent la surface. En outre, les principes actifs sont libérés par diffusion [23].

8.3.2 Le système à chaînes polymères greffées

Dans ces systèmes, un médicament est chimiquement lié à une chaîne de squelette polymère et est libéré par clivage hydrolytique ou enzymatique. L'utilisation de ces agents thérapeutiques a reçu une attention considérable dans la recherche liée aux médicaments. Jusqu'à présent, l'objectif principal a été la conception de complexe polymère-principe actif pour une utilisation à court terme qui peuvent réduire la toxicité, augmenter l'efficacité thérapeutique ou cibler des cellules ou des organes spécifiques [22].

Le squelette polymérique peut être biodégradable ou non. L'avantage principal de ce système est l'importante proportion de substance médicamenteuse que l'on peut y incorporer (jusqu'à 80%). On peut donc envisager une action thérapeutique à très long terme.

Le risque est l'hypersensibilité, car les principes actifs Couplé à la chaîne polymère peut être considéré comme un haptène, tandis que le polymère et L'utilisation de principe actifs seuls n'entraîne pas de complications [22].

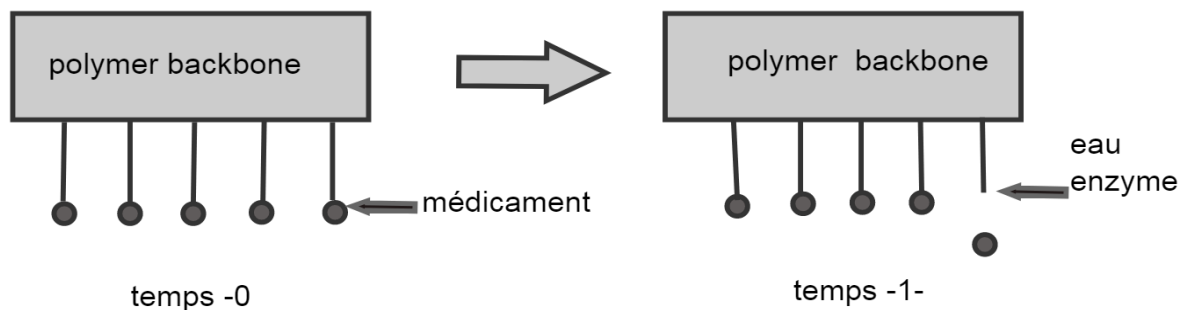


Figure I.10 la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système à chaînes polymères greffées [22].

La nature de la réaction de fixation d'un principe actif sur la chaîne polymérique, tout dépend de la fonction de cette dernière et de principe actif lui-même. Dans ce optique Plusieurs recherches ont été réalisées, On citera l'hydrolyse et la libération de l'acide 5-aminosalicylique, de le sulfanilamide et de l'acide benzoïque à partir de supports du type acrylique et styrénique [23-24]. D'autres travaux similaires ont été effectués par Kopecek et Coll. qui ont utilisé comme macromolécule porteuse du Co-monomère N-(2-hydroxypropyl)-méthacrylamide

et l'hydrolyse enzymatique a été abordée en utilisant la chymotrypsine comme catalyseur [25-26], Z.Ben-gharez et al choisi l'acide-p-aminobenzoïque (PABA) comme principe actif modèle tandis que le vinylbenzaldéhyde et cinnamaldéhyde sont choisis comme supports à sites éthyléniques formant ainsi des monomères supports avec une fonction relais type imine c'est la réaction de base de shift [27].

A. La réaction d'estérification

L'estérification est une réaction en chimie organique permettant de synthétiser un ester. Il s'agit de la condensation d'un alcool avec un acide carboxylique. Elle peut s'effectuer à partir d'autres réactifs, en particulier à la place de l'acide carboxylique, on emploie un de ses dérivés (chlorure d'acyle ou anhydride d'acide) pour augmenter les rendements en esters.

La réaction inverse est une hydrolyse de l'ester. Les réactions dans les deux sens sont très lentes en absence d'un catalyseur, le proton « libre » (ion hydrogène H^+ , se présente sous la forme d'un ion hydronium H_3O^+ en solution aqueuse) provenant soit d'un acide fort (molécule qui possède un proton se dissociant en solution aqueuse), soit de l'eau dans laquelle l'acide carboxylique est en solution (l'estérification est d'autant plus lente que le pH de cette solution est élevé).

➤ **Propriétés**

L'estérification est une réaction réversible lente et limitée (à cause justement de la réaction inverse, l'hydrolyse). Elle est aussi quasi athermique (elle ne dégage pas et n'absorbe pas de la chaleur).

➤ **Mécanisme**

Le mécanisme présenté est valable pour les alcools primaires, secondaires et tertiaires. On choisit pour catalyseur H^+ . Ce mécanisme se décrit en cinq étapes (dont deux équilibres de protonation-déprotonation rapides).

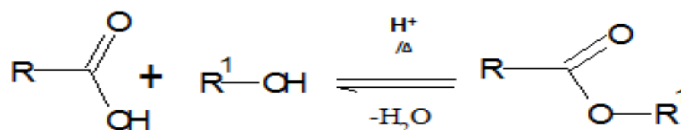


Figure I.11 schémas représentation de la réaction d'estérification en général

B. Travaux similaire

-dans les études des facteurs influençant la libération d'acide salicylique à partir de films de copolymère polyméthacrylate aminoester par une réaction de rétroestérification, Une série d'amidons modifiés ont été préparés en greffant de l'acide acétylsalicylique (Asa) dans de l'amidon par une réaction d'estérification puis enrobés de poly (alcool vinylique). Les résultats obtenus à partir de la libération d'Asa à différents pH ont révélé que la quantité maximale d'Asa libérée (plus de 58% en poids) a atteint un pH 7 pendant une période de 68 h avec du SAC contenant initialement 16,18% en moles d'Asa. [28].

- Pr T. Aouak and al, ont mené une étude de la libération de l'aspirine par PEVA, à partir d'une réaction d'estérification a différent pH). Cette méthode comparée à celles de l'encapsulation permet d'obtenir un matériau caractérisé par une parfaite répartition de l'acide acétylsalicylique dans le polymère. Les résultats obtenus ont indiqué que la quantité maximale d'AcSa libérée (> 70% en poids) était atteinte à pH 7 pendant une période de 30 h avec des systèmes PEVA = AcSa contenant initialement une concentration d'AcSa inférieure à 10% en poids [29].

- M. Babazadeh a essayé de synthétiser un complexe polymère acrylique–ibuprofène par la méthode de copolymérisation entre le monomère acrylique et la molécule d'ibuprofène. Il a estimé que la molécule d'ibuprofène peut être liée à la chaîne du polymère acrylique au moyen d'une liaison ester clivable au contact de milieu physiologique comme le montre le schéma 2 suivant [30].

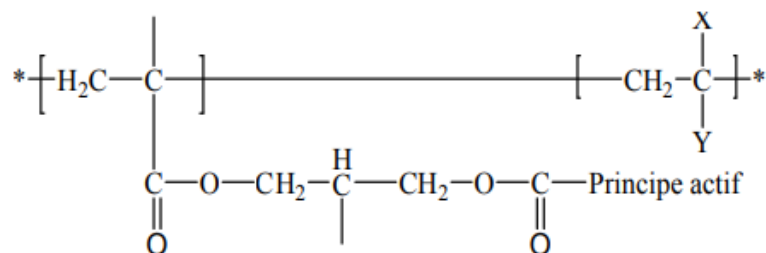


Figure I.12 Représentation de la liaison ester entre la chaîne polymère et le principe actif (Acrylique/IB).

9. Les polymères dans le système de délivrance de médicament

Un système de délivrance de médicament peut être défini comme un procédé qui utilise des principes chimiques, techniques et biologiques pour délivrer des composés médicamenteux ayant des effets thérapeutiques élevés. Actuellement, il existe un fort besoin de concevoir des systèmes d'administration de médicaments à libération prolongée pour réduire la fréquence de dosage et améliorer l'efficacité des médicaments aux sites souhaités qui minimisent les effets secondaires. Jusqu'à présent, des progrès considérables ont été réalisés dans le développement de divers systèmes d'administration de médicaments à base de polymères pour le soutien et le contrôle.

L'utilisation de polymères a considérablement amélioré les progrès des systèmes de délivrance de médicaments, de sorte que les médicaments à la fois hydrophiles et hydrophobes peuvent être délivrés au site d'action sur une période de temps plus longue. L'utilisation de systèmes d'administration de médicaments à base de polymères peut améliorer l'innocuité et l'efficacité des médicaments, ainsi qu'une meilleure observance du patient. Ces systèmes sont conçus pour maintenir le niveau thérapeutique des médicaments, réduire les effets secondaires et les doses de médicaments, et promouvoir l'administration de médicaments à courte demi-vie dans le corps [31].

9.1 Définition et fonctions des polymères

Le terme de polymère est très ancien, sa définition actuelle nous vient des travaux de Staudinger (prix Nobel 1953) et sa théorie « macromoléculaire ». La définition la plus généralement acceptée est celle d'un système formé par ensemble de motifs, c'est-à-dire d'entité moléculaires de grande dimension, issues de l'assemblage covalent d'un grand nombre d'unités répétitives plus communément appelées unités (ou motifs) monomères, et le processus de formation du polymère s'appelle la polymérisation [32].

L'utilisation de polymères pour l'administration de médicaments dépend de leurs propriétés moléculaires. Les variables moléculaires qui contrôlent sa fonction comprennent : la nature des monomères et les liaisons entre les monomères, la distribution séquentielle des monomères le long de la chaîne, le poids

moléculaire moyen et la distribution du poids moléculaire, la conformation moléculaire et la structure moléculaire. Pour les systèmes d'administration de médicaments, les propriétés importantes du polymère en vrac (qui sont en effet dérivées des propriétés moléculaires du polymère) sont la solubilité, la biocompatibilité, la biodégradabilité et la stabilité. Des rapports récents indiquent que les polymères ont une activité biologique inhérente. La macromolécule qui libère le médicament est vivante et a maintenant les caractéristiques d'un médicament et d'un vecteur de médicament [33].

Les polymères ont des propriétés coopératives uniques qui ne sont pas trouvées avec les composés de faible poids moléculaire, ce qui a fait leur succès. Les matériaux polymères sont capables d'augmenter la variété des fonctions de drogue. Les polymères peuvent en mesure :

- Prolonger la biodisponibilité des drogues si des médicaments sont formulées comme hydrogels ou microparticules.
- Changer favorablement la biodistribution si formulée dans les nanoparticules denses.
- Permettre l'administration hydrophobe de drogue si formulé comme micelles.
- Transporter une drogue à son emplacement habituellement inaccessible d'action si formulé comme gène médicamenteux.
- Rendre les drogues disponibles en réponse au stimulus

9.2 Les types des polymères

Indépendamment du mode de libération, trois grands groupes de polymères sont distingués:

a) Polymères hydrophobes

Ces polymères se caractérisent essentiellement par leurs mauvaises mouillabilités qui peuvent restreindre le contact entre les formes médicamenteuses et les tissus environnants. En revanche, ces composés sont très inertes chimiquement et leur lipophile les rend aptes à solubiliser certains principes actifs. On cite comme exemple de polymère dans ce cas, le polydiméthylsiloxane, le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle...Etc.

b) Polymères hydrophiles

Ce sont des polymères réticulés à gonflement limité. Une fois imbibés ils forment des hydrogels. Le réseau tridimensionnel qui constitue soit la membrane du système réservoir soit le support de la matrice, permet de contrôler la libération de la substance active. Les polymères utilisés sont, le polyacrylamide, les polys (méthacrylates d'hydroxy-2éthyle)...

c) Polymères biodégradables

Ce sont les polymères qui assurent un système biodégradable ou résorbable, c'est-à-dire capable d'être scindés chimiquement et finalement d'être excrétés par les voies habituelles (urinaires, fécale, respiratoires), cependant, ces termes recouvrent également des polymères subissant une perte de poids, mais qui n'aboutissent pas à des molécules suffisamment petites.

9.3 Les polymères dans les systèmes à libération prolongée

Pendant des décennies, les polymères ont joué un rôle précieux en tant qu'excipients dans les formulations de comprimés et de gélules, ont continuellement pénétré le domaine parentéral et sont maintenant capables de remplir des fonctions de plus en plus avancées. Ils ont été utilisés en tout temps dans l'histoire de la médecine souvent de façon empirique. Dans les années 1960 à 1970, les polymères déjà disponibles sur le marché étaient utilisés pour développer des formulations à libération prolongée de médicaments [34].

Les polymères peuvent se trouver sous différentes formes soit en solution (particules, capsules, pseudo-micelles, hydrogels...) soit en surface ouvrant de larges perspectives d'applications dans de nombreux domaines (emballage, bâtiment et construction, électricité et électronique, automobile, port et loisirs, l'agriculture et dans le domaine pharmaceutique). Ces systèmes polymères sont en particulier d'être bons candidats pour piéger, véhiculer puis libérer une substance active dans les applications biomédicales avec cependant de nombreuses limites sur le contrôle de la libération sur une cible donnée.

_En 2007, M.Babazadeh a synthétisé le polymère Le 2-(1-propène) oxyéthyl phtalimide à partir d'une série des réactions, puis utilisé pour la libération des trois médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'ibuprofène, le

kétoprofène et le naproxène ont été liés de manière covalente au polymère. Les résultats ont montré que les médicaments pouvaient être libérés par hydrolyse des liaisons amides. Les profils de libération ont indiqué que le comportement hydrolytique des promédicaments polymères dépend fortement du pH de la solution d'hydrolyse. Les résultats suggèrent que les polymères de type éther vinylique pourraient être des supports utiles pour la libération de profènes dans des systèmes à libération contrôlée [35].

9.4 Conditions d'utilisation des Polymères en libération prolongée

Pour la réalisation des formes médicamenteuses à libération prolongée, il est essentiel de faire appel à des matériaux de nature polymérique. Ces composées sont pour la plupart entièrement synthétiques, ce qui permet d'adapter leurs caractéristiques au but visé. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse [36].

La libération du principe actif peut être fonction du milieu dans lequel les microparticules sont localisées. Il est donc possible de formuler des microparticules à partir de polymères qui sont sensibles aux variations de pH. Ces modifications de pH peuvent se produire dans le tube digestif où le pH augmente de l'estomac (pH 1-3) jusqu'à l'intestin (pH 6,8) ou dans certaines pathologies où l'activité métabolique produit un environnement légèrement acide ou alcalin. Les polymères sensibles aux variations de pH contiennent des groupements acides (acides carboxyliques) ou basiques (amines) qui acceptent ou libèrent des protons en fonction du pH de l'environnement, entraînant l'ionisation des chaînes polymères. Le gonflement des microparticules contenant les polys électrolytes est principalement dû à la répulsion électrostatique entre les charges présentes sur la chaîne de polymère, qui se traduit par la libération du principe actif [37].

En outre, des propriétés différentes de polymère sont désirées pour différentes drogues et différentes applications. Ceci a mené à un effort intensif dans le développement des systèmes polymères pour des applications à libération prolongée, ainsi que pour la médecine, les industries pharmaceutiques et la biotechnologie [38].

Pour convenir à la réalisation d'une forme à libération prolongée, le polymère doit répondre aux trois exigences générales suivantes :

- ✓ Il doit présenter certaines caractéristiques de libération du PA en relation avec les propriétés physico-chimiques du PA et les exigences pharmacocinétiques.
- ✓ Il doit posséder une résistance mécanique suffisante pour permettre l'administration de la forme médicamenteuse et le maintien de son intégrité relative au cours du traitement.
- ✓ Il doit être compatible avec les muqueuses et les tissus récepteurs [39].

9.5 Facteurs affectant la libération de médicaments à partir des polymères

Pour le développement de divers dispositifs d'administration de médicaments, il est essentiel de prédire la libération de médicaments à partir de ces dispositifs et de comprendre le mécanisme responsable. La libération du médicament par les dispositifs dépend généralement des propriétés physico-chimiques des polymères et du milieu physiologique. Les facteurs possibles qui peuvent être préjudiciables à la libération du médicament à partir du polymère sont :

- l'environnement dans lequel le médicament doit être libéré,
- diffusion à partir du dispositif d'administration de médicament, et
- la nature chimique (hydrophile ou hydrophobe) du dispositif

Chapitre II

Evaluation de la libération prolongée de l'acide fusidique

Introduction

Dans ce travail, nous étudions la libération de l'acide fusidique à partir d'un film à chaînes polymères greffées à base de PEVA. Dans le travail réel dans ce domaine. Ce chapitre est divisé en deux points :

- Représentation des matières premières pour élaboration des films (PEVA/AF).
- La description du schéma de préparation des films après l'analyse à libération prolongée d'acide à différentes valeurs de pH.

II.1. Présentation des matières premières

II.1.1 Acide fusidique

Ces dernières années, la résistance croissante des patients aux antibiotiques a rendu nécessaire la recherche d'alternatives. Une approche prometteuse repose sur une réévaluation des anciens antibiotiques. En raison de son utilisation limitée, de nombreux antibiotiques (comme l'acide fusidique) sont encore actifs contre le grand nombre d'isolats bactériens actuellement endémiques et semblent être des alternatives intéressantes aux infections difficiles à traiter.

L'émergence du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) en tant qu'agent pathogène des infections orthopédiques a incité les cliniciens et les microbiologistes à rechercher de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles combinaisons d'antibiotiques efficaces, mais également compatibles avec des traitements prolongés [40].

Dans le cadre de cette étude nous nous intéresserons plus particulièrement à l'acide fusidique Cet antibiotique présente des propriétés bactéricides et fongicides à spectre large.

L'acide fusidique a été découvert dans les années 1960, mais comme de nombreux antibiotiques plus anciens, bien qu'il soit actif contre les infections à staphylocoques et autres infections bactériennes à Gram positif, il n'a jamais été largement étudié ou largement utilisé dans les infections orthopédiques. , l'acide

fusidique possède l'avantage de se présenter sous deux formes solides qui présentent des solubilités différentes.

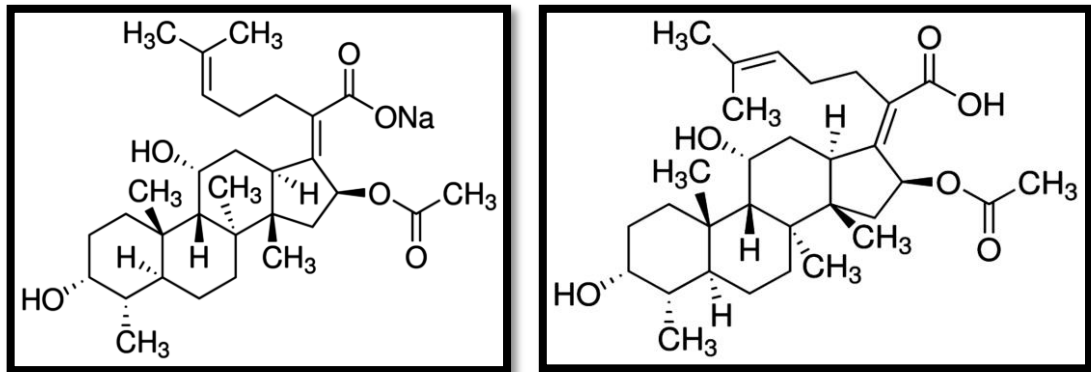
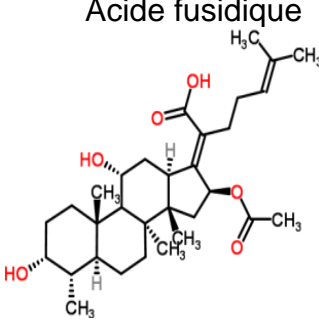


Figure II.1 Structures chimiques de l'acide fusidique (FA, à droite) et du fusidate de Sodium (SF, à gauche).

Tableau II.1 Principales caractéristiques des fusidanines

DCI	Nom commercial	Voie d'administration et dose usuelle adulte	Générique
Acide fusidique 	Fucidine®	-Orale (1,5 g/j)	oui
		Parentérale (1,5g /j)	
	Fucithalmic®	Ophtalmique (1 goutte 2 fois/j)	Non

II.1.2 Présentation de poly (alcool vinylique-Co-éthylène)) PEVA

Le poly (alcool vinylique-Co-éthylène) (PEVA) est un copolymère essentiellement aléatoire et semi-cristallin sur toute la gamme de composition malgré l'irrégularité et le non stéréospécificité des motifs alcool vinylique répartis dans la chaîne du copolymère. Le PEVA est un matériau biodégradable largement utilisé dans les emballages alimentaires en raison de sa non-toxicité. De tels copolymères à faible teneur en motifs éthylène peuvent se dégrader et ainsi poursuivre la biodégradation complète du matériau, notamment en présence d'enzymes. La présence d'unités éthylène dans le PEVA réduit sa capacité de gonflement élevée. Grâce à cette caractéristique, le matériau a sans aucun doute de bonnes performances dans le domaine de l'administration de médicaments. Seuls quelques travaux ont été étudiés dans ce domaine.

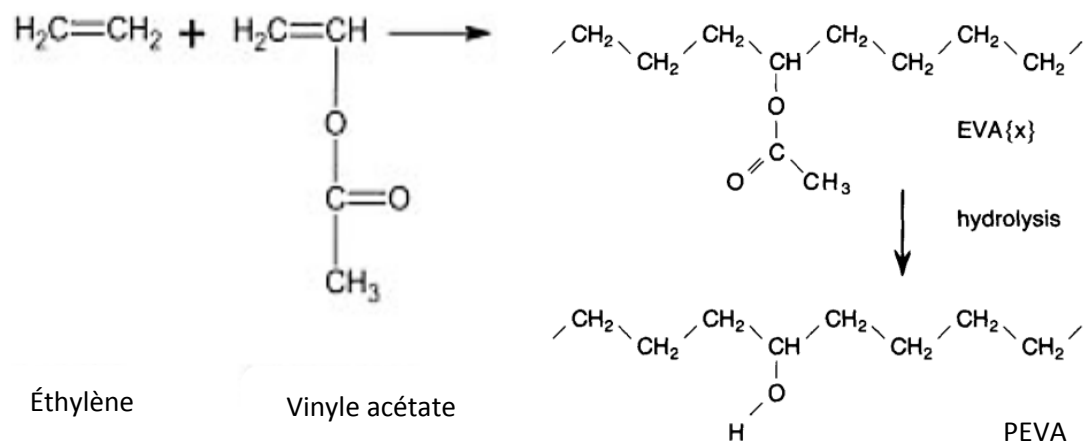


Figure II.2 schéma représenté la synthèse de PEVA

-Le PEVA a été évalué comme véhicule pour la libération contrôlée ou prolongée du 5-fluorouracile et de l'adriamycine. Les résultats suggèrent que les matrices PEVA contenant des agents anticancéreux peuvent être efficaces dans la chimiothérapie anticancéreuse, les matrices composées de PEVA pourraient être des véhicules utiles pour les systèmes de distribution implantés pour les agents anticancéreux [41].

2. Protocol expérimental

II.2.1. Les produits

Tableau II.2 les produits utilisé pour fabrication des films

	Propriétés physico chimique	Rôle
Le poly (alcool vinylique-Co-éthylène)	Formula : $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_x[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})]$ PM=144.14g/mol, T [°] f= 183°C	Plastifiant
Acide fusidique C31H48O6	C31H48O6 PM =516,709 g/mol Solubilité : sol. dans les alcools, l'acétone, le chloroforme. PKa =5.35, T [°] f =192,5 °C	Antibiotique
Acide chlorhydrique	HCl PM=36.461 g/mol T [°] f =-30°C , T [°] eb = 48°C	Acidifié le milieu
Acide sulfurique	H ₂ SO ₄ PM= 98,08 g/mol T _{eb} = 290°C $d^{20} = 1-1,84 \text{ g/cm}^3$	Catalyseur
N,N-Diméthyle formamide	$(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$ PM= 73,095 g/mol T _f = -61°C miscible/l'eau,	Solvant

II.2.2. L'appareillage**Tableau II.3** les appareils utilisé à la cour de libération

Appareil	Marque	Utilité
pH mètre	OHAUS	Fixer et contrôler le pH de milieu
Spectrophotomètre UV visible	SHIMAdZU UV-1800	Déterminer les bandes absorption

II.3. Préparation des films PEVA/AF

La forme étudiée est un film membranaire à libération prolongée, avec comme principe actif un antibiotique, c'est l'acide fusidique.

- Greffage de l'acide fusidique sur le PEVA

Une formulation d'acide est préparée par la réaction d'estérification entre l'acide fusidique et le polymère (PEVA) pour obtenir un liquide, qui devient un film après séchage.

A partir de synthèse de membrane a été réalisé à part de 10% de polymère

10g polymère —————> 100g DMF

0.5g polymère —————> 5g DMF

Calcule de la masse d'acide fusidique pour la synthèse des films à des pourcentages suivant : (5%,10%,15%,20%)

$$X(\%) = \frac{m_a}{m_p + m_a}$$

Ma : la masse d'acide fusidique

Mp : la masse de polymère (PEVA)

x(%) : pourcentage d'acide

Mp=0.5g, X(%) = 5% = 0.05

$$5\% = \frac{m_a}{0.5 + m_a} \implies 0.05 \cdot (0.5 + m_a) = m_a \implies 0.05 \cdot 0.5 = 0.95m_a$$

$$m_a = 0.05 \cdot 0.5 / 0.95$$

$m_a = 0.026g$ d'acide fusidique pour la formulation de films (PEVA/AF) a 5% d'acide .Les mêmes calculs pour les autres pourcentages (10%, 15%,20%)

Tableau II.4 Composition de composite PEVA / Acide fusidique.

Composites	F₁	F₂	F₃	F₄
PEVA (g)	0,5	0,5	0,5	0,5
DMF(ml)	6	6	6	6
Acide fusidique (%)	5 (0,026 g)	10 (0,055 g)	15 (0,088 g)	20 (0,125 g)

➤ **Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100 ml On mélange 0.5 g du PEVA avec 4ml du solvant (DMF), puis on établit un montage à reflux dans un bain d'huile à une température qui ne doit pas dépasser 90°C. L'élaboration a été rapportée par M. Krumova et al [42]. En agitation à l'aide d'un barreau magnétique pendant 2 heures dans un plaque Chauffante afin d'obtenir un mélange homogène et une dissolution complété de polymère. Dans un autre ballon, dissout 5% un acide de AF avec 1 ml du DMF.

Ajouter la solution de l'acide AF à la solution du polymère après l'avoir refroidi a moins de 50°C, garder 3 heures. Puis Ajouter 3 gouttes d'acide sulfurique concentré comme un catalyseur.

Continue l'agitation jusqu'à l'obtention d'un liquide homogène, par réaction d'estérification.

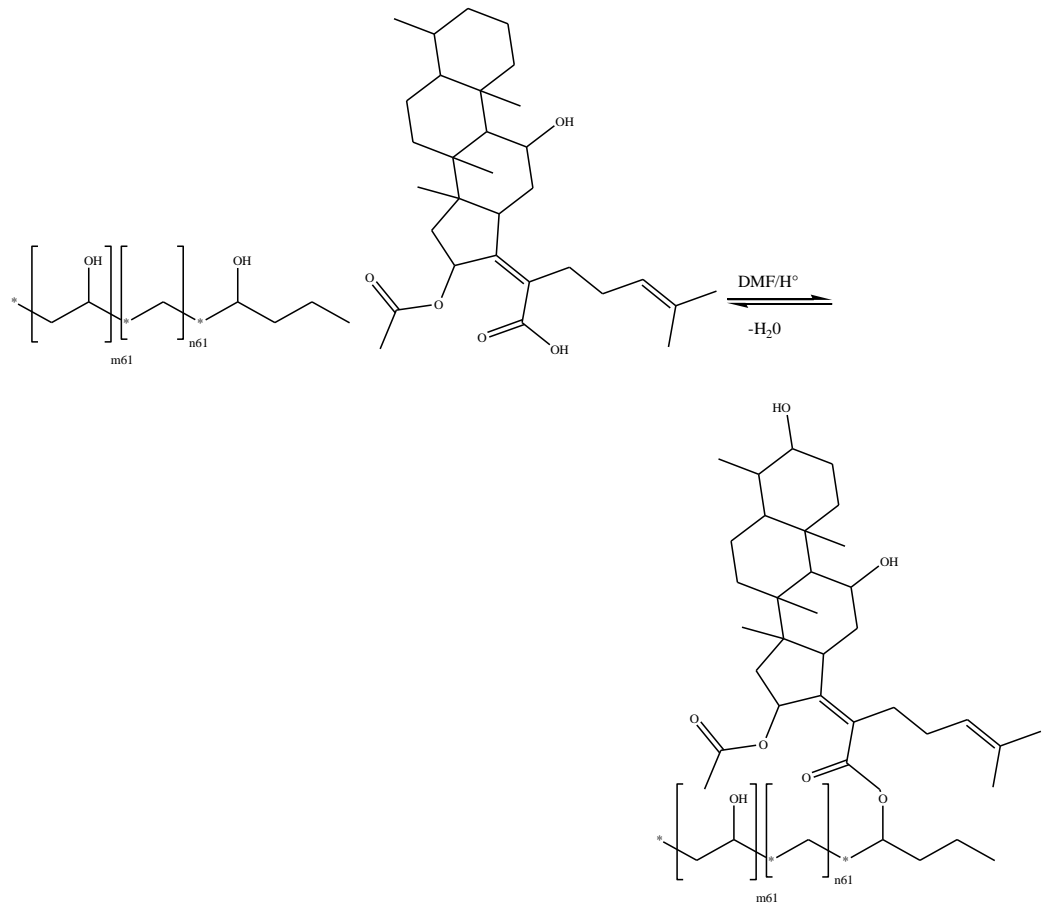


Figure II.3 schéma de la réaction d'estérification acide fusidique

- On verse le liquide dans des assiettes en inox.
- On sèche à l'étuve à 45°C pour évaporation du DMF, jusqu'à l'obtention d'un film (pendant 72h).



Figure II.4 les films (PEVA/AF)

II.4. Préparation des milieux de libération :

Dans un bécher, on a mis 100 ml d'eau distillé et on a ajusté le pH à l'aide d'une solution de HCl concentré.

- **Température :**

Pour les formes orales, La température doit être maintenue à $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dans chaque bécher avant le lancement.

II.5. Préparation des Solutions de libération d'acide fusidique :

On prépare 4 béchers de capacité 250 ml, on prendra un morceau du film (1cm/1cm) de (PEVA / AF) de (5%,10%,15%,20%), et mettez dans 100 ml du milieu de libération. Avec une température fixe 37°C et agité à une faible vitesse à l'aide d'un barreau magnétique.

Selon la FDA (Food and Drug Administration), le protocole de prélèvement des formes à libération prolongée demande à effectuer trois prélèvements au début à 1H, 2H et 4H pour mettre en évidence le cas où il y aurait une libération prématurée du principe actif et ensuite un prélèvement tous les deux heures.

A chaque temps, sont prélevés 0.5 ml de solution, qui seront remplacés par le milieu de dissolution retenu. Donc on assiste à une dilution du milieu de dissolution suite aux prélèvements,

Chaque échantillon a été dosé par UV à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS à 228 nm et déterminé les concentrations d'acide fusidique en utilisant l'équation obtenu à partir de la droite d'étalonnage. La libération a été faite pendant 72h.

II.6. Courbe étalonnage

➤ Préparation de solution mère

Le dosage quantitatif d'acide fusidique a été réalisé en utilisant une méthode spectromètre UV. En prenons 10 mg d'acide fusidique dans 2 fioles de 100 ml, et complète jusqu'au trait de jauge avec les solutions tampons.

Calcule de la concentration des solutions mères.

$$C_m = \frac{10}{100} = 0.1 \text{ mg/ml}$$

➤ Préparation des solutions diluées

Dans des fioles de 10 ml, mettre les volumes prélevés de la solution mère et les complète avec les solutions tampon jusqu'à trait de jauge pour obtenir des solutions de volumes 1, 3, 5, 7 ml.

➤ Calcule des concentrations de l'acide fusidique :

$$C_m V_m = C_a V_a$$

Donc :

Tableau II.5 des concentrations de l'acide fusidique

$C_a = \frac{C_m V_m}{V_a} \text{ mg/ml}$	
$C_a = \frac{0.1 \cdot 1}{10}$	$C_a = 0.01$
$C_a = \frac{0.1 \cdot 3}{10}$	$C_a = 0.03$
$C_a = \frac{0.1 \cdot 5}{10}$	$C_a = 0.05$
$C_a = \frac{0.1 \cdot 7}{10}$	$C_a = 0.07$

Chapitre III

Résultats et discussion

III.1. Etude de la libération d'acide

III.1.1 La courbe d'étalonnage de l'acide fusidique

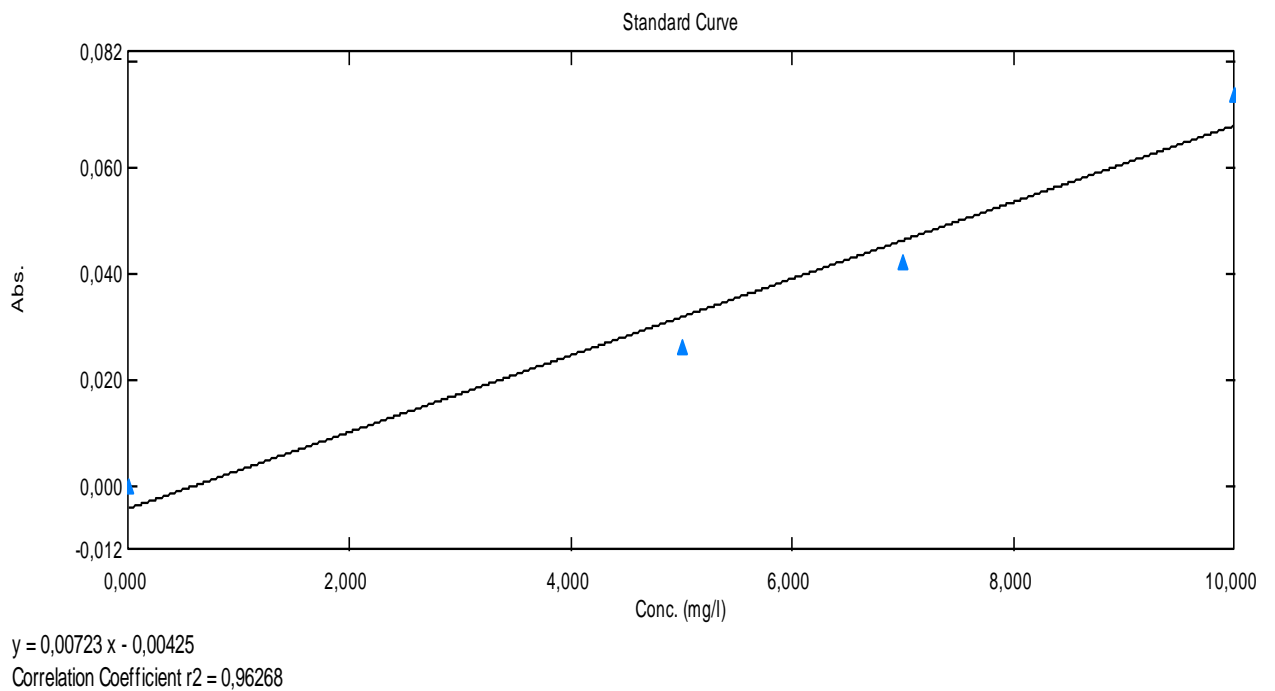


Figure III.1 la courbe d'étalonnage de l'acide fusidique

III.1.2 Cinétique de libération d'acide fusidique :

Après les calculs des pourcentages par l'équation de la courbe d'étalonnage, nous permettent d'obtenir les variations de pourcentage en fonction de temps.

- les graphes suivants représentent la Concentration plasmatiques après la dissolution de film membranaire à action prolongée en fonction de temps dans un pH=3.

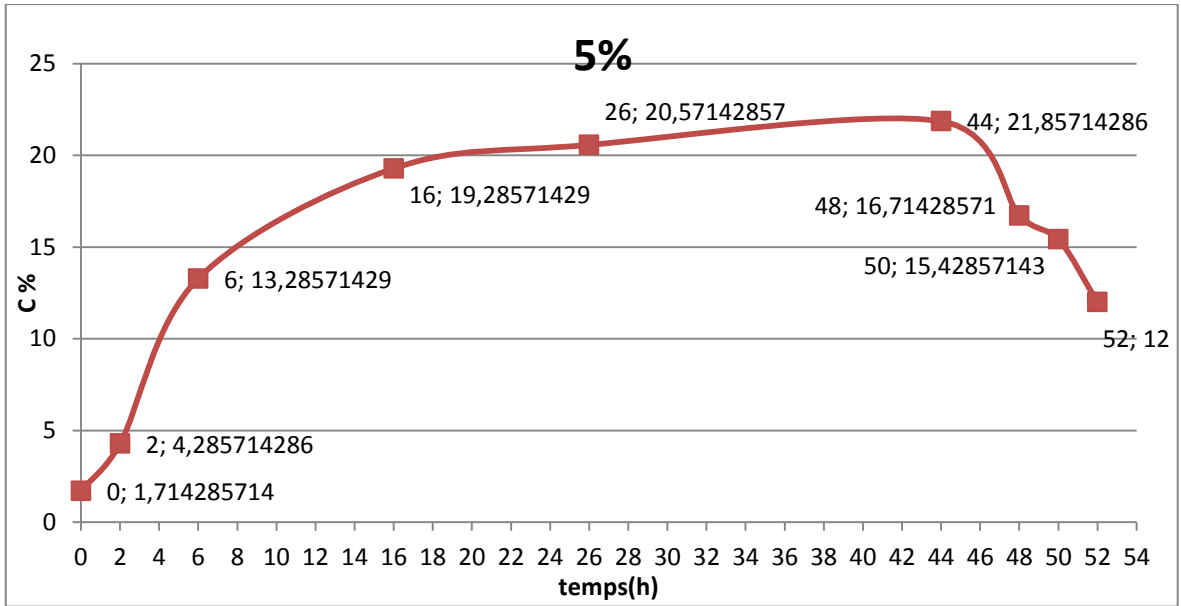


Figure III.2 Profil (C1) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 5% d'AF et pH=3.

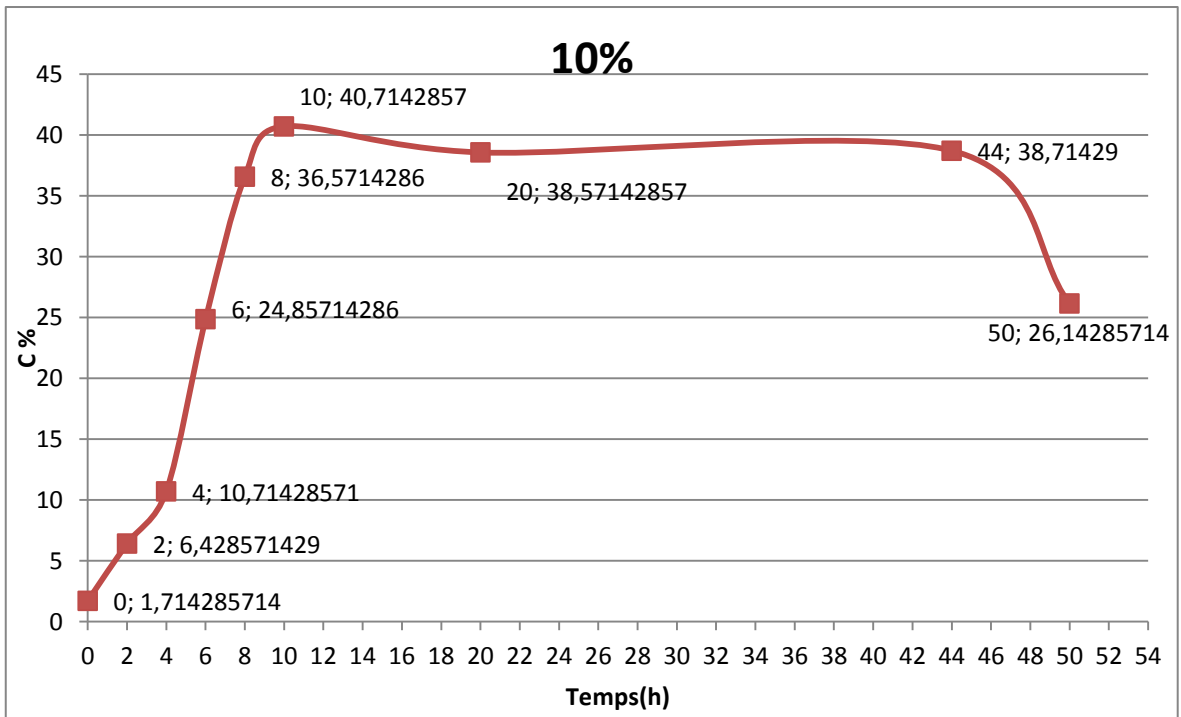


Figure III.3 Profil (C2) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 10% d'AF et pH=3.

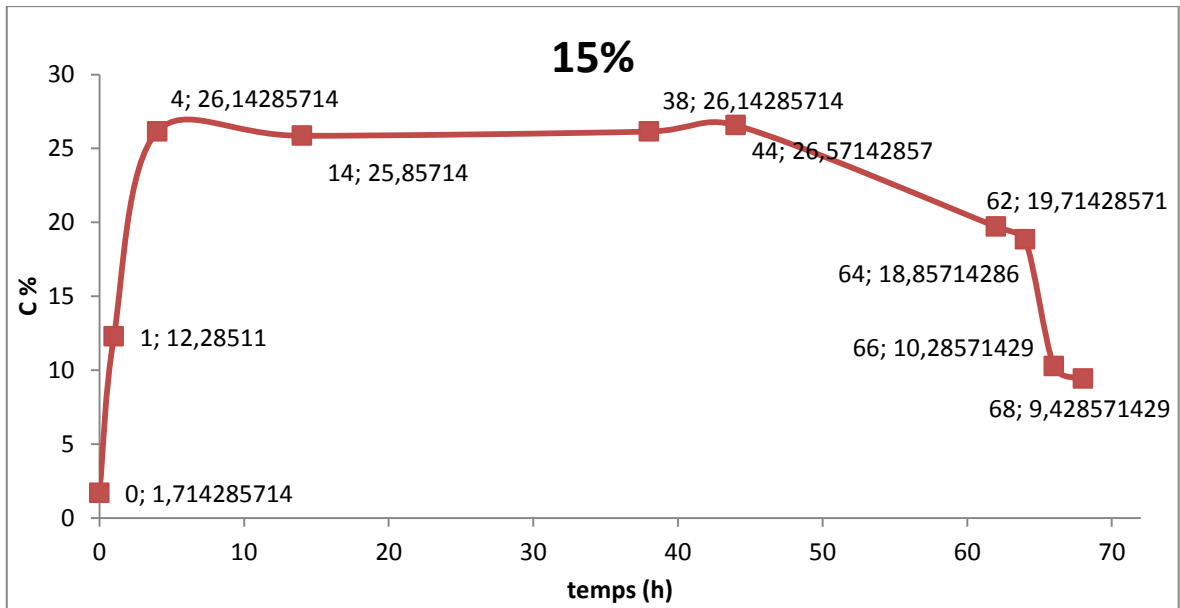


Figure III.4 Profil (C3) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 15% d'AF et pH=3.

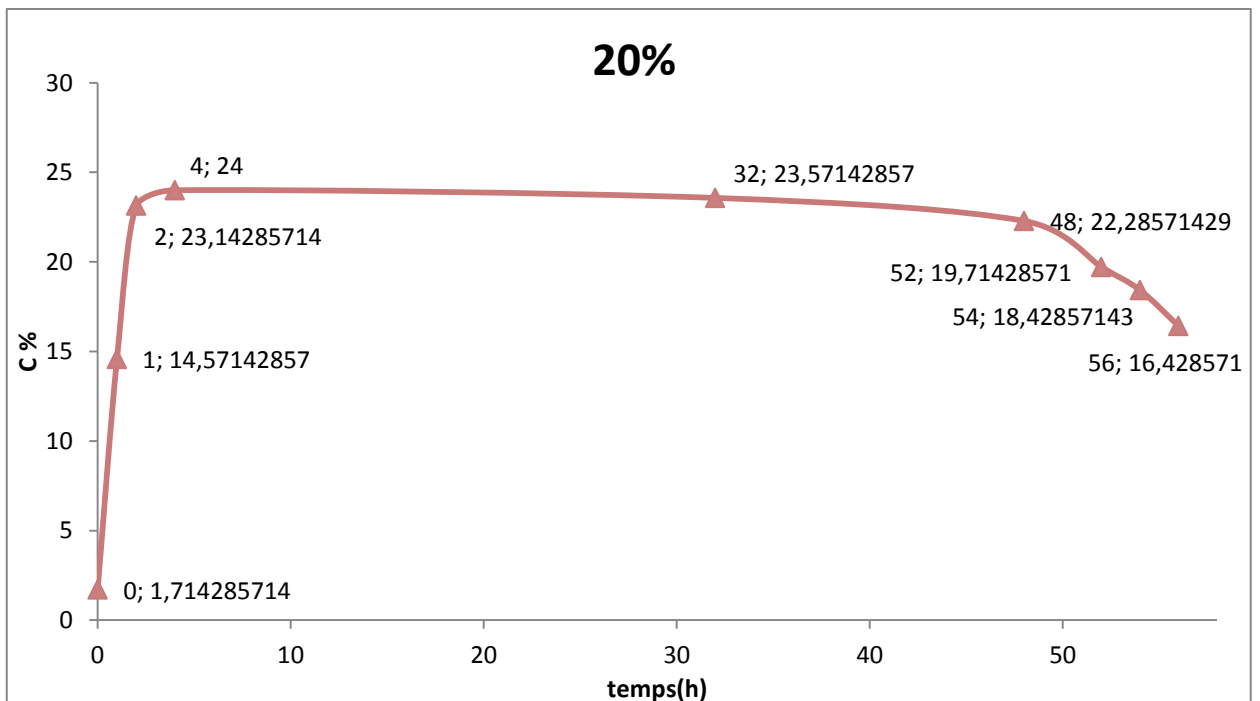


Figure III.5 Profil (C4) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 20% d'AF et pH=3.

- Les graphes ou d'issu reipresent la concentration plasmatique après la dissolution et la libération de principe actif en fonction de temps dans un pH=5.

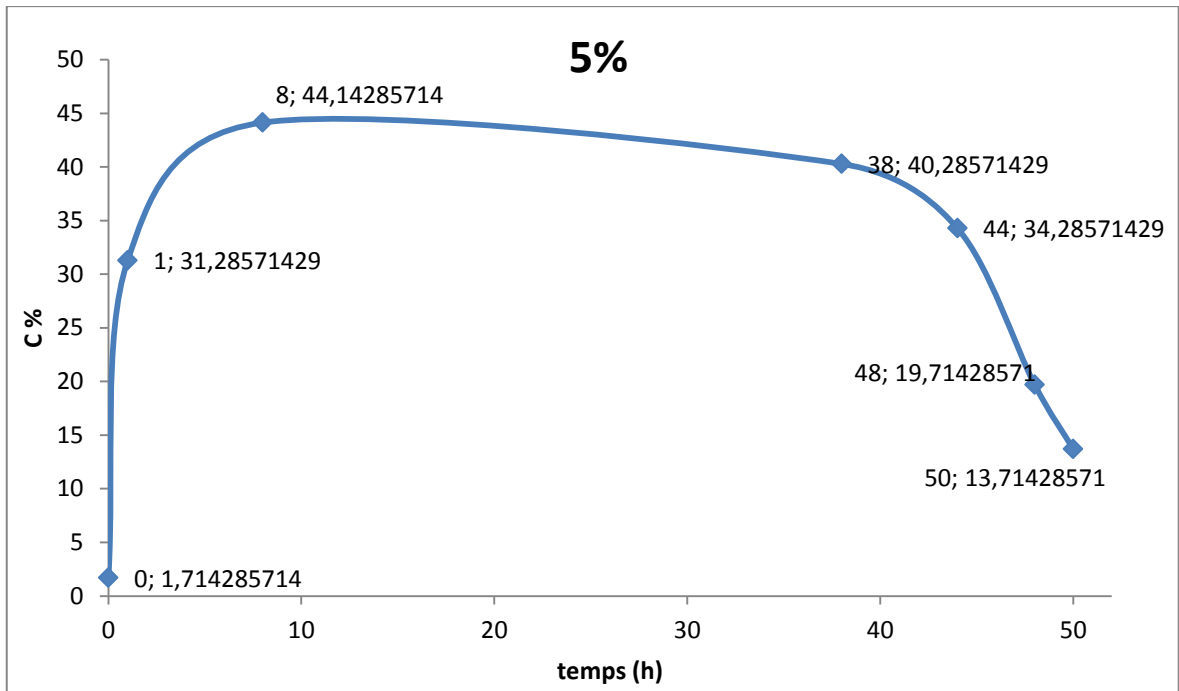


Figure III.6 Profil (C5) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 5% d'AF et pH=5.

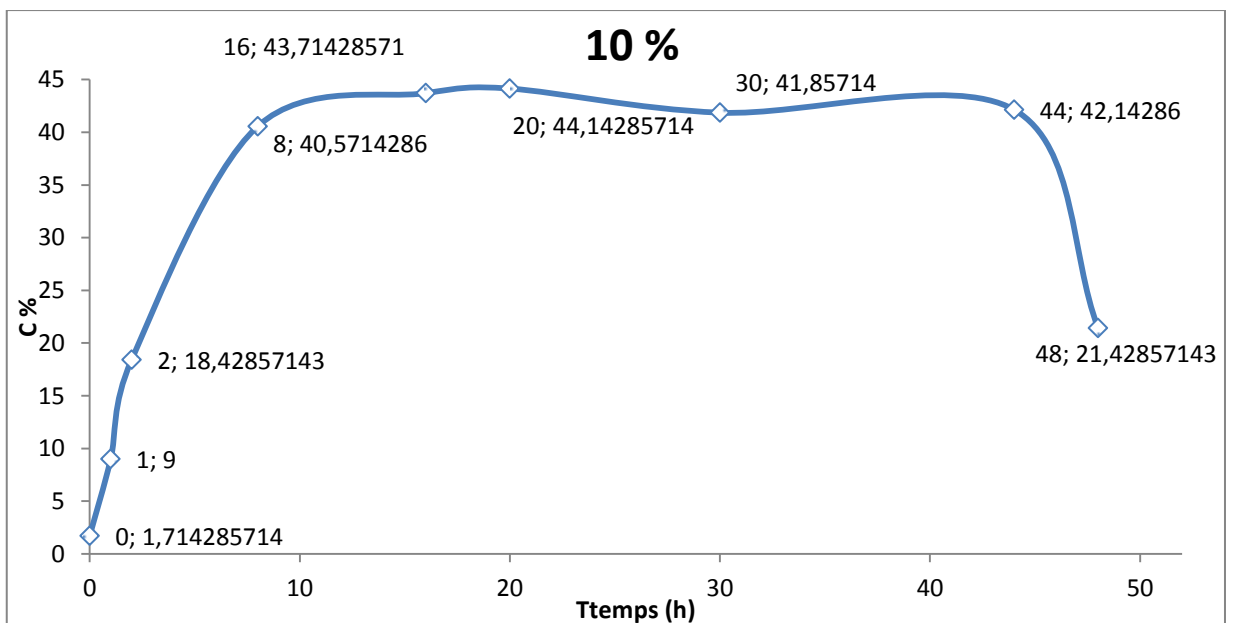


Figure III.7 Profil (C6) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 10% d'AF et pH=5.

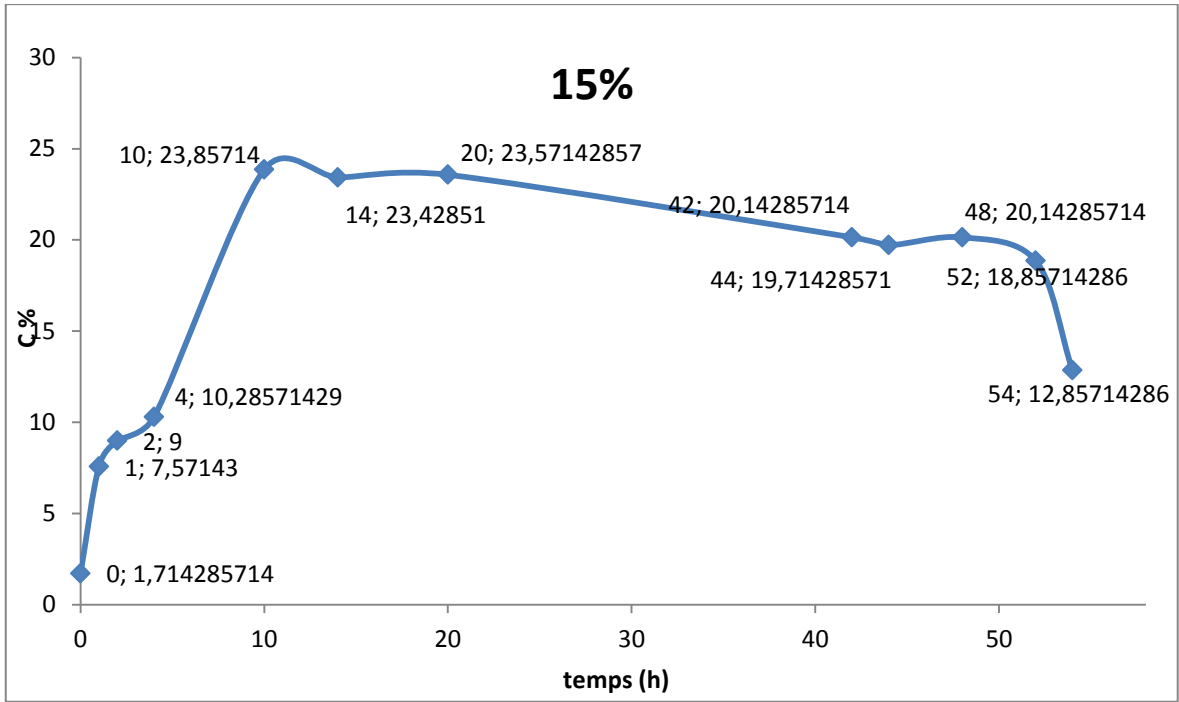


Figure III.8 Profil (C7) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 15% d'AF et pH=5.

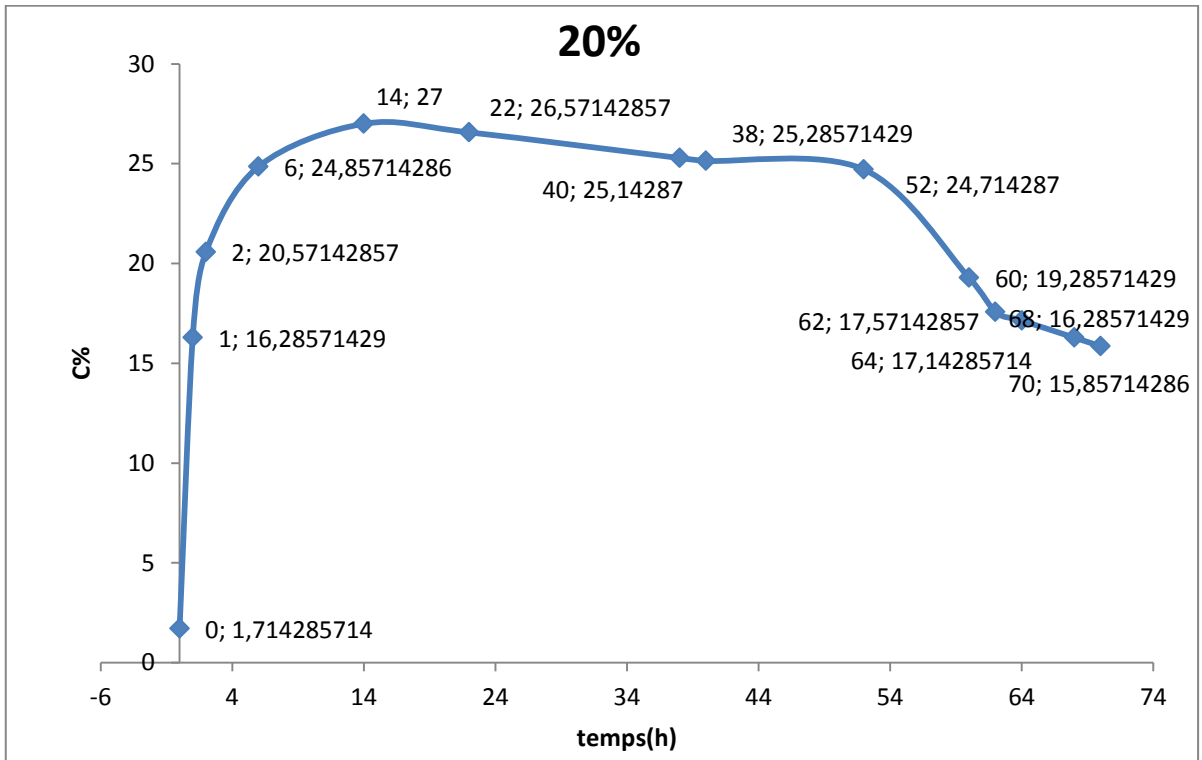


Figure III.9 Profil(C8) de cinétique de libération d'acide fusidique à partir de film membranaire (PEVA/AF) avec 20% d'AF et pH=5.

III.2. Interprétation des profils de libération

À partir des graphes de cinétique d'acide fusidique libérée des films membranaires (PEVA/AF) on remarque :

Une zone apparaît entre (0 et 2h), cette durée reprisant la libération de PA non greffé.

Et Selon ces données, la dynamique de l'AF libérée de C₁ pourrait être divisée en trois zones importantes.

-En général, la première a été rapide et relativement courte (2h - 8h), dans laquelle plus de 50 % de la quantité d'AF a été libérée uniformément du système PEVA/AF, c'est la première vague de l'acide fusidique greffé sur le polymère la libération ce fait avec une vitesse stable.

-La deuxième zone était lente et longue (8h – 44h), dans laquelle seule une quantité relativement faible d'AF a été libérée en fonction du temps par une vitesse constante, représentant la deuxième vague de l'acide fusidique greffé.

-Dans la troisième zone (44h-52h) la concentration était diminuée ce qui implique la diminution de la quantité de PA.

On remarque que C₈ représente un schéma différent dans lequel à pH 5 la présence de PA est resté jusqu'à 70h ce qui signifie un millier libération.

Perspectives

Comme continuité pour ce travail nous nous proposons de :

- Choisir d'autres excipients qui répondent au besoin du marché quant à l'efficacité de la libération contrôlée.
- Refaire la même étude avec une autre forme pharmaceutique.
- Etudier la biodisponibilité et essayer de l'améliorer pour des applications thérapeutiques convenables du principe actif sélectionné.

VI. Conclusion générale

La recherche dans le domaine des systèmes à libération contrôlée, est en pleine effervescence. Les systèmes développés dans le futur répondront de plus en plus à la demande d'une libération constante de principe actif sur de longues périodes de temps pour un traitement prolongé chez les patients atteints de maladies chroniques. En plus, il est préférable que l'excipient soit gastro résistant, inattaquable par le pH acide de l'estomac. Une fois dans l'intestin l'excipient soutient la molécule active qui va se libérer à une vitesse contrôlée.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le profil de libération prolongée à partir d'une réaction d'estérification.

L'objectif initial de notre travail expérimental est l'évaluation de la libération prolongée d'acide fusidique de système PEVA/AF. Le travail se divise en deux étapes

- La première étape est la fabrication de film membranaire PEVA/AF dans des conditions spécifiques qui consiste à une réaction d'estérification entre les deux.
- la deuxième étape est de faire la libération de ce principe actif et contrôler cette libération par UV pour confirmer la présence de la réaction d'estérification.

Dans le but d'avoir une libération prolongée de l'acide fusidique greffée au poly (vinylalcool-co-éthylène) les résultats et l'allure des graphes représentant la quantité libérée en fonction du temps sont satisfaisant, ou le PA a été libéré en trois étapes à une durée totale de [50h à 52h] on note que le PA est toujours présent.

Par la discussion ci-dessus, on peut facilement conclure que les formulations à libération prolongée sont utiles pour augmenter l'efficacité de la dose ainsi qu'elles améliorent également la compatibilité du patient. De plus, tout cela a un coût raisonnable. La forme posologique est facile à optimiser et très utile dans le cas des antibiotiques pour lesquels l'utilisation irrationnelle de ceux-ci peut entraîner une résistance.

A partir des études ci-dessus les résultats se sont avérés satisfaisants, encourageants et pouvaient être appliqués à une large gamme de médicaments contenant des groupes carboxyliques.

On peut conclure ainsi que la réaction d'estérification utilisée afin de réaliser une libération prolongée a été un succès pour notre travail, c -à- d une fixation facile de l'acide fusidique sur le poly (vinylalcool-co-éthylène).

Références

- [1] Dalton, J.T., Yates Charles, R., “Bioavailability of Drugs and Bioequivalence, in Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology”, 3rd Edition, 164-175.
- [2] Noshed, N. et Lam, M., Nokhodchi ,A., “A comprehensive overview of extended release oral dosage forms manufactured through hot melt extrusion and its combination with 3D printing”, International Journal of Pharmaceutics ,V. 596,(2021),120237.
- [3] Kang, S. et He, Y., Deng-Guang, Y., Wenbing, Li., “Drug–zein@ lipid hybrid nanoparticles: Electrospraying preparation and drug extended release application”, Colloids and Surfaces B: Bio interfaces, V. 201, (2021), 111629.
- [4] Ailincai, D. et Gavril, G., Marin, L., “Materials Polyvinyl alcohol boric acid – A promising tool for the development of sustained release drug delivery systems”, Science & Engineering, V.107, (2020),110316.
- [5] Vaubourdolle, M., “Médicaments”, Tome 4, 3e édition, (2007).
- [6] chaureil, C., et bossar, D., Chaumeil, J.C., “la pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments”, 8e édition, (2001).
- [7] Peppas, N.A., “Vecteurs de médicaments innovants et “intelligents” : leurs applications pharmaceutiques”, Annales pharmaceutiques Françaises, V. 64, n°4 (July 2006), 260-275.
- [8] Perrie, Y., Rades, Th., “(Chapter 1: Controlling drug delivery) Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting”, (2016), 1-24.
- [9] Levêque, D., Lemachatti, J., Nivoix, Y., Coliat, P., Santucci, R., Ubeaud-Séquier, G., Beretz, L., Vinzio, S., “Mécanismes des interactions médicamenteuses d’origine pharmacocinétique”, La Revue de médecine interne, V.31, n°2, (february 2010), 170–179.
- [10] Theeuwes, F. et Wong, P., Yum, S., “Drug delivery and therapeutic systems”, edition Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology, New York: Marcel Dekker, V.4, (1991), 303 – 348.
- [11] Bonnemain, B. et Puisieux, F., “Histoire des formes orales à libération prolongée et de la contribution de la pharmacie galénique dans ce domaine”, revue d'histoire de la pharmacie, V. 345, (2005), 33-44.
- [12] Salomon, J.L. et Doelker, E., “Formulation des comprimés à libération prolongée”, Pharm. Acta Helv, V.55, n°6, (1980) ,174-182.

- [13] Doelker, E. et Buri, P., "Formulation des comprimés à libération prolongée. III. Matrices lipidiques", *Pharm. Acta Helv.*, V. 56, n°4-5, (1981), 111-118.
- [14] Buri, P., Doelker, E., "Formulation des comprimés à libération prolongée. II. Matrices hydrophiles", *Pharm. Acta Helv.*, V.55, n°7-8, (1980), 189-197.
- [15] Camargo, J.A., "Systèmes injectables biodégradables pour la libération prolongée d'ivermectin", thèse de doctorat, univ-lorraine.fr, (2010).
- [16] Matthieu, T., "Une stratégie face aux génériques : l'innovation galénique et sa protection", Thèse docteur en pharmacie, université de Poitiers, (1991).
- [17] Langer, R., Peppas, N.A., "Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: Review", *Journal of Macromolecular science*, V. 23, (1983), 126.
- [18] Viana, M., et Pillon, F., géniaux, H., "Formes à libération prolongée, un conseil officinal s'impose", *Actualités pharmaceutiques*, V. 56, n° 569, (octobre 2017), 48-50.
- [19] Ghemit, R., "Elaboration et caractérisation de matrices biopolymériques à base de β -cyclodextrine pour la libération prolongée du diclofénac sodique", thèse de magister, université Ferhat Abbas Sétif, (2001), 42.
- [20] Ingani, H.M., "Etude des paramètres de formulation influençant les caractéristiques de libération de principes actifs à partir de matrices hydrophiles à base de gomme xanthane et conception de comprimés matriciels bicouches flottants", Thèse de doctorat, Université Libre de Bruxelles, (1987).
- [21] Verma, R., Krishna, D.M, Garg, S., "Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems", *Journal of Controlled Release*, V. 79, n°1-3, (February 2002), 7-27.
- [22] Langer, R. et Peppas, N.A., "Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems", *Biomaterials*, V. 2, n°4, (October 1981), 201-214.
- [23] Chafi, N. et Benghalem, A., Mesli, A., "Synthèse de copolymères supports de sulfanilamide. Hydrolyses dans un milieu gastrique de pH=1.2", V.39, n° 5, (May 2003), 1063-1070.
- [24] Media, H. et Merine, A., Mesli., Chafi. N., Ben-gharez, Z., "Controlled Release of Benzocaine from Monomer and Copolymer Carriers in Synthetic Gastro-intestinal", *Journal of Chemistry*, V.3, n°2, (2014), 853-863.
- [25] Kopeček, P., Rejmanová, V., Chytrý, V., "Polymers containing enzymatically degradable bonds, Chymotrypsin catalyzed hydrolysis of p-nitroanilides of

phenylalanine and tyrosine attached to side-chains of copolymers of N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide”, V.182, n° 3, (March 1981), 799-809.

[26] Duncan, R., Lloyd, B.J., Rejmanová, P., Kopeček, J., “Methods of targeting N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymers to particular cell types”, V.9, n° S19851, (1985), 3-12.

[27] Ben-gharez, Z., Sehila, H., Merinea, H., Chafia, N., “Synthèse et caractérisation de copolymères imines supports. étude cinétique de la libération contrôlée d'un principe actif modelé”, Journal de la Société Chimique de Tunisie, V.13, (2011), 107-116.

[28] AL-adeemy, S.A., ALSheikh, M., Souak, T., “Modification of Starch by Grafting Acetylsalicylic Acid: Synthesis, Characterization, and Application in Drug Release Domain”, International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, V. 63, (May 2014), 1–10.

[29] Alotaibi, N.M., Aouak, T., “Synthesis, Characterization, and Release Dynamic of Acetylsalicylic Acid from Acetylsalicylic Acid/ Poly (vinyl alcohol-co-ethylene) Membrane”, International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, V.62, (April 2013), 596–604.

[30] Babazadeh, M., “Synthesis and study of controlled release of ibuprofen from the new acrylic type polymers”, V.316, n° 1–2, (June 2006), 68-73.

[31] Borandeh, S., Bochove, B.V., Teotia, A., Seppälä, J., “Polymeric Drug Delivery Systems by Additive Manufacturing”, Advanced Drug Delivery Reviews, V.173, (June 2021), 349-373.

[32] Khaber Azi, M., “développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : hydroxy propyl méthyl cellulose et gomme guar”, mémoire de magister, Université Ferhat ABBAS - Sétif 1, (2011).

[33] Ogura, T., Furuya, Y. et Matsuura, S., “HPMC capsules: an alternative to gelatin”, Pharm. Tech. Europe, V.10, (1998), 32.

[34] Mooter, G.V.D., Maris, B., Samyn, C., Augustijns, P., Kinget, R., “Use of azo polymers for colon-specific drug delivery”, Journal of Pharmaceutical science, V.86, n°12, (December 1997), 1321–1327.

[35] Babazade, M., “Design, synthesis and in vitro evaluation of vinyl ether type polymeric prodrugs of ibuprofen, ketoprofen and naproxen”, International Journal of Pharmaceutics, V. 356, n°1-2, (May 2008), 167–173.

- [36]** Buri, P., Puisieux, F., Doelker, E., Benoit, J.P., "Formes pharmaceutiques nouvelles : aspect technologique, biopharmaceutique et médical", Lavoisier S.A.S, (1985), 310.
- [37]** Clarke, G.M., Newton, J.M., Short, M.D., "Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density", International Journal of Pharmaceutics, V.100, n°1-3, (November 1993), 81-92.
- [38]** Fattal, E., Bochot, A., Tsapis, N., "Microtechnologies pour la libération contrôlée des molécules fragiles", l'actualité chimique, n°310, (juillet 2007).
- [39]** Hunt, B.J., James, M.I., "Polymer Characterization, Glasgow, London: Blackie Academic and Professional" (1993).
- [40]** Noukrati, H., "étude physico-chimique de l'association d'un antibiotique avec un ciment apatitique pour la substitution osseuse", thèse de doctorat, université de Toulouse, (2015).
- [41]** Miyazaki, S., Takeuchi, S., Hou, W., Hashiguchi, N., Yokouchi, C., Takada, M., Kobayashi, H., "antitumor effect of implanted ethylene_vinyl alcohol copolymer matrices containing anticancer agents on ehrlich ascites carcinoma and P388 leukemia in mice", Chem. Pharm.bull, V. 33, n°6, (1985), 2490_2498.
- [42]** Young, T. H., Chuang, W. Y., Wei, C. W., Tang, C. Y., "Investigation of the drug distribution and release characteristics from particulate membranes", J. Membrane Science, V.191, n°1-2, (September 2001), 199-205.