

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Les polymères biodégradables dans la libération
prolongée des médicaments.**

- Patches buccaux à base de diclofénac sodique et chitosan
- Comprimés à base de diclofénac sodique et amidon de maïs.

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : Septembre 2017

Présentée par :

- **HADID Siham**
- **ZOUAOUINE Meriem**

Sous la direction de :

- **Dr. BENGUERGOURA. H**
Maître de conférence en Chimie Analytique

Devant le jury :

- | | |
|--|---------------------------|
| ▪ Dr. BENHAMIDA.S
Maître-assistante en Pharmacologie | Présidente de Jury |
| ▪ Dr. AYACHLN
Maître-assistante en Pharmacie Galénique | Examinatrice |
| ▪ Dr. GUERFI.B
Maître-assistante en Chimie Thérapeutique | Examinatrice |

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Les polymères biodégradables dans la libération
prolongée des médicaments.**

- Patches buccaux à base de diclofénac sodique et chitosan
- Comprimés à base de diclofénac sodique et amidon de maïs.

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : Septembre 2017

Présentée par :

- **HADID Siham**
- **ZOUAOUINE Meriem**

Sous la direction de :

- **Dr. BENGUERGOURA. H**
Maître de conférence en Chimie Analytique

Devant le jury :

- | | |
|--|---------------------------|
| ▪ Dr. BENHAMIDA.S
Maître-assistante en Pharmacologie | Présidente de Jury |
| ▪ Dr. AYACHLN
Maître-assistante en Pharmacie Galénique | Examinatrice |
| ▪ Dr. GUERFI.B
Maître-assistante en Chimie Thérapeutique | Examinatrice |

Remerciements

▪ À notre directrice de thèse ; Docteur BENGUERGOURA

Nous vous remercions pour le thème très intéressant que vous avez proposé ainsi pour votre patience, votre constante disponibilité, vos précieux conseils, l'intérêt que vous avez témoigné pour suivre ce travail et les efforts que vous avez faits afin de nous mettre sur les bons rails. Nous ne trouverons jamais les mots pour vous remercier convenablement. Permettez-nous chère promotrice, de vous exprimer ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

▪ À Docteur BENHAMIDA ;

Nous tenons à vous remercier tout d'abord de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et d'avoir accepté de lire et de juger ce travail.

Merci infiniment pour toute connaissance que vous nous avez apportés et d'avoir approfondir notre apprentissage dans le domaine pharmaceutique.

Nous vous prions de croire en notre sincère respect et nos considérations les plus profondes.

▪ À Docteur AYACHI ;

Nous tenons à vous remercier tout d'abord pour l'aide que vous nous avez offert, vos conseils judicieux et pour votre disponibilité afin de nous aider à avancer dans notre travail, nous vous serons reconnaissantes à jamais. Merci aussi d'avoir accepté de faire un membre de ce jury et de juger notre travail.

Veillez recevoir nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

▪ À Docteur GUERFI ;

Nous tenons à vous remercier pour nous avoir ouvert les portes de votre laboratoire où nous avons réalisé presque la totalité de notre partie expérimentale.

Vous nous avez faits l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury et d'évaluer ce travail. Merci pour les connaissances que vous nous avez apportés au cours de notre cursus.

Nous vous prions de croire en nos sincères remerciements.

Merci
pour tout

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dr. MAHFOUD pour sa disponibilité et pour tout effort fait afin de nous aider à avancer dans notre travail.

Merci à Mr DOUAKH, Mr BOURAHLI, Mr MUSTAPHA, Mr AISSOU, Madame GUEMANA, Madame la Directrice du département de contrôle de qualité à SAIDAL Médéa et ainsi tout le personnel pour toute aide offerte, pour tout produit fourni et pour le bon accueil.

Merci aux techniciennes de laboratoires de Toxicologie et Pharmacognosie – Département de Pharmacie - d'être présentes pour nous et pour l'aide offerte.

Merci à Yasmine et Nacera, résidentes en Pharmacie Galénique pour leur temps et pour toute aide offerte.

Merci aux techniciennes de laboratoire de Département de chimie qui nous ont fournies les tests indispensables pour l'interprétation de nos résultats.

Merci pour tout notre entourage dans la vie.

Merci à nos familles qui nous ont encouragées et nous ont poussées jusqu'au bout afin de réaliser ce travail.

Merci à toutes nos amies qui étaient toujours à nos côtés, à nous encourager et à nous soutenir.

Merci à toute personne qui a contribué, de près ou de loin à la conception de ce mémoire.

Dédicaces

A mes chers parents :

Que nulle dédicace ne puisse exprimer suffisamment ma gratitude et mes sincères sentiments. Pour leur amour infini, leur patience illimitée, leur soutien et leur encouragement continu, rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices et les efforts consentis pour mon éducation, que Dieu vous préserve une longue vie et bonne santé.

A mon très cher fiancé Mohamed

Mon support moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour moi, que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun.

A ma princesse, ma petite soeur Yousra, la bougie de la maison.

A mes chers frères Nassim, Abdelhakim et Sofiane pour leur grand amour et soutien.

A ma chère grande mère, et ma chère grande tante, qui m'accompagne de leur douaa.

A mes chères cousines : Meriem, Asmaa, Hayat, Manel, Amina, Douaa.

A mon oncle Djamel, ma tante Amina, et a toute ma famille maternelle et paternelle.

A ma belle-famille : Mes beaux-parents, mes belles sœurs : Sarah, Khadidja, Imene, et mon beau-frère Abdelatif.

A mes chères amies, à qui je souhaite le succès, en les remerciant pour l'amitié qui nous a toujours unis : Zehor, Wafaa, Imene, Selma, Dalila, Amel.

A mes amies de promotion : Zola, Soumia, Kaissa, Meriem, Kaouter, Aicha.

A ma chère binôme Meriem, que je la souhaite tout le bonheur et le succès.

A notre chère et adorable promotrice Dr BENGUERGOURA Hassiba.

A tous ceux qui sont chers de mon cœur et ceux qui m'aiment.

A la mémoire de ma grande mère et mes grands-pères, que Dieu repose leurs âmes en paix.

-Siham.

Dédicaces

A ma reine et ma raison de vivre, ma chère maman :

Arriver à ce stade était purement grâce à tes sacrifices en premier lieu, à tes prières, à ta compréhension, à ton cœur qui est en or et simplement à ta présence dans ma vie. Sans toi, je ne pourrai aller nulle part. à toi, les prunelles de mes yeux, je dédie ce travail car tu es toujours présente pour moi avec tes conseils, ta tendresse et ton amour infini. Je ne pourrai jamais te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi et pour la personne que tu as mise de moi aujourd'hui. Que le Bon Dieu te gardera pour moi.

A mon cher papa « que Dieu ait son âme »

J'aurais aimé tant de t'avoir à mes côtés en ce jour si important pour moi, j'aurais aimé sentir ta présence avec moi et voir combien tu es fier de moi en arrivant à ce grand jour, j'aurais aimé te montrer comment je me bats et comment je fais face à tout obstacle qui m'empêche d'avancer dans la vie afin de te rendre fier de là-haut. A toi cher papa, je dédie ce travail.

A mon frère adoré Mohamed Ali :

Un frère d'exception, toujours présent avec moi avec tes conseils, ton soutien et tes encouragements. A toi je dédie le fruit de mes efforts afin de te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ton aide et pour ta générosité. Je ne pourrai jamais te remercier ainsi.

A mes tantes et mes cousines Djahida et Amel :

Merci pour tout ce que vous m'avez offert, pour l'aide et pour le soutien. A vous je dédie ce travail.

A mes sœurs Meroua, Cherifa et Nabila :

Mes sœurs que je n'ai pas eues et que j'aime très fort, je vous dédie ce modeste travail afin de vous remercier pour votre présence dans ma vie et de l'avoir donnée un autre sens « la vie en rose ».

A Kaissa « thayriw » :

Mon cookie, rien ne vient au hasard. Tu m'es devenue si chère et si proche et je te remercie pour tout ce que tu as fait pour m'encourager et me soutenir.

A Nassiba mon âme sœur :

Merci d'avoir contribué à la réalisation de cette thèse. Merci de m'avoir donnée les conseils nécessaires et merci de m'avoir tout le temps soutenu. Tu es un vrai amour.

A ma chère Siham :

Sans toi, je ne pourrai pas faire un tel travail.

A ma très chère promotrice Dr. BENGUERGOURA.H :

Vous avez fait une preuve de générosité et de compréhension, je vous remercie infiniment pour le tout.

Et à tous ceux que j'aime.

-Meriem.

Table des matières

Glossaire	i
Liste des Figures	iii
Liste des Tableaux	v
Introduction générale	01

LA PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Les systèmes de délivrance de médicaments.

I. Définition.....	06
II. Les systèmes de délivrance de médicaments à libération prolongée.....	06
II.1. Définition.....	07
II.2. Différents types de matrices.....	08
II.2.1. Les matrices inertes.....	08
II.2.2. Les matrices hydrophiles.....	08
II.2.3. Les matrices érodables.....	09
II.3. Les facteurs influençant la formulation d'une forme à libération prolongée.....	09
II.3.1. Les propriétés physico-chimiques du PA.....	10
II.3.2. Les propriétés biologiques du principe actif.....	12
II.4. Avantages et inconvénients des formes à libération prolongée.....	13
II.4.1. Intérêts.....	13
II.4.2. Limites.....	14
III. Les différentes voies d'administration et formes galéniques.....	15
III.1. Les voies d'administration.....	15
III.1.1. La voie orale.....	16

III.1.1.1. Définition.....	16
III.1.1.2. Avantages.....	16
III.1.1.3. Inconvénients	17
III.1.2. La voie buccale et la voie sublinguale.....	17
III.1.2.1. Définition.....	17
III.1.2.2. Avantages.....	17
III.1.2.3. Inconvénients.....	18
III.2. Les formes galéniques.....	18
III.2.1. Les patches/Films.....	19
III.2.1.1. Avantages.....	19
III.2.1.2. Inconvénients.....	20
III.2.2. Les comprimés.....	20
III.2.2.1. Avantages.....	20
III.2.2.2. Inconvénients.....	21

Chapitre II : Les polymères.

I. Les polymères.....	25
I.1. Définition.....	25
I.2. Classification des polymères.....	25
I.2.1. Selon l'origine.....	25
I.2.2. Selon la structure chimique.....	25
I.2.3. Selon l'architecture.....	25
I.2.4. Selon le comportement avec la température.....	26
II. Les polymères biodégradables.....	26

II.1. Définition.	26
II.2. Classification.	27
II.2.1. Les polymères biodégradables d'origine fossile.	28
II.2.1.1. Les polycaprolactones (PCL).	28
II.2.1.2. Les polyesteramides (PEA).	28
II.2.1.3. Les copolyesters aliphatiques.	28
II.2.1.4. Les copolyesters aromatiques.	29
II.2.2. Les polymères biodégradables issus de ressources renouvelables.	30
II.2.2.1. Les polyesters issus de bio monomères.	30
II.2.2.1.1. Issus de biotechnologie.	30
II.2.2.1.2. Issus de microorganismes par extraction.	30
II.2.2.2. Les agro-polymères (extraits directement de la biomasse).	31
II.2.2.2.1. Les protéines.	31
II.2.2.2.1.1. D'origine animale.	31
II.2.2.2.1.2. D'origine végétale.	32
II.2.2.2.2. Les polysaccharides.	32
II.2.2.2.2.1. La cellulose.	32
II.2.2.2.2.2. Le chitosan.	34
II.2.2.2.2.3 L'amidon.	36
III. Les polymères dans les systèmes de délivrance de médicaments.	38
III.1. L'utilisation conventionnelle des polymères dans la délivrance des médicaments.	38
III.2. Les polymères intelligents.	38

III.3. Les polymères biodégradables dans les nouveaux systèmes de délivrance de médicaments (formulation à libération prolongée / contrôlée)	39
III.4. Dispositifs de délivrance de médicaments - exigences des polymères dans le système de distribution de médicaments.	41
III.4.1. Les dendrimères.	41
III.4.2. Les systèmes polymères-nano particulières.	42
III.4.3. Le système hydrogel.	43
III.4.4. Les nanoparticules lipidiques solides.	44
III.4.5. Les nanoparticules magnétiques.	44
III.4.6. Les micelles polymères.	45
III.4.7. Les liposomes.	45
III.4.8. Les implants.	45

LA PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre III : Matériels et Méthodes.

I. Objectif du travail.	49
II. Matériels et produits utilisés.	49
II.1. Matériels utilisés.	49
II.2. Produits utilisés.	50
III. Présentation du principe actif « le diclofénac sodique ».	50
III.1. Définition.	50
III.2. Propriétés physicochimiques.	50
III.3. Schéma de synthèse.	51
III.4. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques	52
III.5. Le profil pharmacocinétique.	52

IV. Méthodes utilisées.	53
IV.1. Etude de dissolution du Principe actif PA.	53
IV.1.1. Droite d'étalonnage.	53
IV.1.2. Préparation de solution du DS dans l'eau distillée.	53
IV.1.3. Préparation des solutions tampons.	54
IV.1.3.1. Préparation de solution tampon pH=1,2 à base de KCl 0.2M et HCl 0.2M.	54
IV.1.3.2. Préparation de solution tampon pH=6,8 à base de Na ₂ HPO ₄ 0.5M et C ₆ H ₇ O ₈ , H ₂ O 0.5M.	54
IV.1.4. Préparation des solutions du DS dans les deux milieux tampons.	54
IV.2. Caractérisation du principe actif par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.	54
IV.3. Préparation des patches.	55
IV.3.1. Principe.	55
IV.3.2. Produits utilisés.	55
IV.3.3. Mode opératoire.	56
IV.4. Caractérisation des patches préparés.	57
IV.4.1. Apparence physique et texture de la surface.	57
IV.4.2. Mesure d'épaisseur et de poids.	57
IV.4.3. Détermination du pH de surface des patches.	57
IV.4.4. Détermination du taux de gélification.	57
IV.4.5. Détermination du taux de gonflement en fonction du temps.	57
IV.4.6. Caractérisation des patches par microscopie optique.	58
IV.4.7. Caractérisation des patches par spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier. ...	58
IV.4.8. Test de dissolution in vitro.	58

IV.5. Préparation des comprimés du diclofénac sodique.	59
IV.5.1. Préparation de l'amidon réticulé.	59
IV.5.1.1. Réticulation de l'amidon natif par le glutaraldéhyde.	59
IV.5.1.2. Caractérisation des deux amidons, natif et réticulé.	60
IV.5.1.2.1. Apparence physique et texture des grains.	60
IV.5.1.2.2. Analyse par microscopie optique.	60
IV.5.1.2.3. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.	60
IV.5.1.2.4. Analyse par diffraction des rayons X.	60
IV.5.2. Préparation des formulations des comprimés.	61
IV.5.2.1. Produits utilisés pour la préparation des formulations des comprimés.	61
IV.5.2.2. Mélange des poudres.	62
IV.5.2.3. Granulation par voie humide.	62
IV.5.2.4. Compression.	62
IV.5.3 Caractérisation des comprimés.	63
IV.5.3.1. Caractérisation des grains par spectroscopie FTIR.	63
IV.5.3.2. Les tests pharmacotechniques.	63
IV.5.3.2.1. Ecoulement.	63
IV.5.3.2.2. Tassement.	63
IV.5.3.2.3. Humidité résiduelle.	64
IV.5.3.3. Les tests sur le produit fini.	64
IV.5.3.3.1. Description.	64
IV.5.3.3.2. Friabilité.	64
IV.5.3.3.3. Dureté.	65

IV.5.3.3.4. Masse moyenne.	65
IV.5.3.3.5. Uniformité du poids.	65
IV.5.3.3.6. Essai de désagrégation.	65
IV.5.3.3.7. Etude de la libération du principe actif (dissolutes).	66

Chapitre IV : Résultats et Discussion

I. Etude de dissolution du Principe actif PA.	69
I.1. Droite d'étalonnage.	69
I.1.1. Dissolution du PA dans l'eau distillée.	69
I.1.2. Dissolution du PA dans la solution à pH = 1,2.	69
I.1.3. Dissolution du PA dans la solution à pH = 6,8.	70
II. Caractérisation du principe actif par spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.	70
III. Caractérisation des patches élaborés.	71
III.1. Apparence physique et texture de la surface.	71
III.2. Mesure d'épaisseur et de poids.	71
III.3. Détermination du pH de surface des patches.	72
III.4. Détermination du pourcentage de gélification.	72
III.5. Détermination du taux de gonflement en fonction du temps.	73
III.6. Caractérisation des patches par microscopie optique.	73
III.7. Caractérisation des patches par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier. ...	74
III.8. Test de dissolution in vitro.	75
IV. Essais sur les comprimés.	77
IV.1. Caractérisation des deux amidons, natif et réticulé.	77
IV.1.1. Apparence physique et texture des grains.	77

IV.1.2. Analyse par microscopie optique.	77
IV.1.3. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.	77
IV.1.4. Analyse par diffraction des rayons X.	78
IV.2. Evaluation des comprimés.	80
IV.2.1. Caractérisation des grains par spectroscopie FTIR.	80
IV.2.2. Les tests pharmaco-techniques.	80
IV.2.2.1. Ecoulement.	80
IV.2.2.2. Tassement.	81
IV.2.2.3. Humidité résiduelle.	81
IV.2.3. Les tests sur le produit fini.	82
IV.2.3.1. Description.	82
IV.2.3.2. Friabilité.	82
IV.2.3.3. Dureté.	82
IV.2.3.4. Masse moyenne.	82
IV.2.3.5. Uniformité du poids.	82
IV.2.3.6. Essai de désagrégation.	83
IV.2.3.7. Etude de la libération du principe actif (dissolutest).	83
Conclusion Générale.	87

Références Bibliographiques

AnnexesAnnexe A

Annexe B

Annexe C

Résumé

Glossaire

A	Absorbance
AINS	Anti Inflammatoire Non-Stéroïdien
C	Concentration
°C	Degré Celsius
CMC	CarboxyMéthylCellulose
cm ² /sec	centimètre carré / seconde
CO ₂	Dioxyde de Carbone
Cp	Comprimé
cm ⁻¹	centimètre puissance moins 1
DDA	Degré de DéAcétylation
DDS	Drug Delivery System
DE 50	Dose Efficace 50
DL 50	Dose Létale 50
DO	Densité Optique
DS	Diclofénac Sodique
éch	échantillon
FTIR	Infrarouge à Transformée de Fourier
g	gramme
g/mol	gramme/mole
GAG	GlycosAminoGlycanes
HEC	HydroxyEthylCellulose
HPC	HydroxyPropylCellulose
HPMC	HydroxyPropylMéthylCellulose
h	heure
IT	Index Thérapeutique
IR	Infra Rouge
Kg/m ³	kilogramme/mètre cube
M	molaire
m	masse

MC	MéthylCellulose
mg/ml	milligramme/millilitre
ml	millilitre
mm	millimètre
nm	nanomètre
O ₂	Dioxygène
PVP K-30	PolyVinylPyrrolidone K-30
PA	Principe Actif
PBAT	Poly (Butylène Adipate-co-Téréphtalate)
PBSA	Polybutylène Succinate Adipate
PCL	PolyCaproLactones
PEA	PolyEsterAmides
PEG	Poly (EthylèneGlycol)
PHA	PolyHydroxyAlcanoates
PLA	Acide PolyLactique
PLGA	PolyLactique-co-Glycolique
SDM	Système de Délivrance de Médicaments
St	standard
T/P	concentration du médicament dans le tissu/ sa concentration plasmatique
UV	Ultra Violet
V	volume
V _d	Volume de distribution
µm	micromètre

Tables de Figures

- Figure 01.** Représentation des profils de libération : immédiate et prolongée d'un principe actif. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 02.** Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte. ... **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 03.** Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile. . **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 04.** Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 05.** Les différentes formes galéniques et leurs voies appropriées. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 06.** Le patch buccal. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 07.** Comprimés. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 08.** Classification des polymères biodégradables. ... **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 09.** La structure chimique du polycaprolactone. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 10.** La structure chimique du polyesteramide. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 11.** La structure chimique du Polybutylène Succinate Adipate (PBSA).
..... **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 12.** La structure chimique du Poly (butylène Adipate-co-téréphtalate). **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 13.** La structure chimique de l'Acide Polylactique (PLA). **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 14.** La structure chimique du polyhydroxyalcanoate (PHA). **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 15.** La structure chimique de la caséine. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 16.** La structure chimique de la gélatine. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 17.** La structure chimique du gluten **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 18.** La structure chimique de cellulose. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 19.** La structure chimique de l'hémicellulose. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 20.** La structure chimique du chitosan. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 21.** La structure chimique de l'amylose (a) et l'amylopectine (b). **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 22.** Les dendrimères. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 23.** Microsphère / Microcapsule. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 24.** Système hydrogel. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 25.** Auto-assemblage de copolymères amphiphiles dans une solution aqueuse [18]. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 26.** Schéma de synthèse de Diclofénac sodique. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 27.** Les différentes étapes de préparations des solutions tampons : « 1 » les différentes solutions précurseurs des solutions tampons, « 2 » Solution tampon à pH=1,2, « 3 » Solution tampon à pH=6,8. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 28. Préparation des pastilles et spectrophotomètre utilisé. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 29. Préparation du Patch : « 1 » le mélange primaire avec les bulles, « 2 » versement de la préparation après 24h dans une boîte à pétri, « 3 » la préparation avant de devenir un patch de consistance semi-solide. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 30. « 1 » Mesure du pH de surface, « 2 » Analyse microscopique, « 3 » Test de dissolution. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 31. Réaction de réticulation de l'amidon de maïs natif par le glutaraldéhyde [82]. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 32. Les différentes étapes de réticulation de l'amidon de maïs natif. ... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 33. Diffractomètre utilisé. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 34. Les différentes étapes de la formulation des comprimés : « 1 » mélange des poudres, « 2, 3, 4, 5, 6 » granulation par voie humide, « 7, 8 » compression et obtention des comprimés. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 35. Les tests pharmacotechniques : « 1 » Ecoulement, « 2 » Tassement, « 3 » Mesure du taux de l'humidité résiduelle. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 36. Les différents tests sur le produit fini : « 1 » Inspection visuelle, « 2 » Friabilité, « 3 » Dureté, « 4 » Désagrégation. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 37. La dissolution des comprimés dans le dissolutest : « 1 » la dissolution, « 2 » prélèvement et remplacement du volume prélevé, « 3 » les volumes prélevés. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 38. Courbe d'étalonnage du Diclofénac Sodique dans l'eau distillée. .. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 39. Profil de solubilité du diclofenac sodique en fonction du pH ou a et b représente respectivement en acide libre et en sel, selon M. T. LEDWIDGE .. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 40. Courbe d'étalonnage du Diclofénac Sodique dans le milieu à pH = 6,8. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 41. Spectres IR du Diclofénac Sodique. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 42. Image des films obtenus. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 43. Pourcentage de gonflement des deux films. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 44. Les 2 patchs sous microscope optique, grossissement ($\times 10$). **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 45. Les Spectres IR des patchs « 1 » et « 2 ». **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 46. Concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux patchs (milieu de dissolution : pH=6,8) **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 47. Cinétique de libération du PA à partir des deux patchs. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 48. Les différents amidons sous microscope, grossissement ($\times 10$) : « 1 » amidon natif, « 2 » amidon réticulé. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 49. Les spectres IR de, « 1 » amidon natif, « 2 » amidon réticulé. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 50. Diffractogrammes des rayons X des deux différents amidons, natif et réticulé.....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 51. Les spectres IR des granules à base d'amidon natif et réticulé.**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 52. Concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux amidons (milieu de dissolution : eau distillée).**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 53. Concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux amidons (milieu de dissolution : pH=6,8)**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 54. La cinétique de libération du PA à partir des comprimés dissous dans l'eau distillée.....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 55. La cinétique de libération du PA à partir des comprimés dissous dans le milieu à ph=6,8.**Erreur ! Signet non défini.**

Liste des Tableaux

Tableau 1. Classification des différentes voies d'administration.	16
Tableau 2. Propriétés du Diclofenac sodique	51
Tableau 3. Composition des patchs buccaux.	56
Tableau 4. La composition des comprimés contenant l'amidon de maïs natif/l'amidon de maïs réticulé.	61
Tableau 5. Produits utilisés dans la préparation des comprimés.	62
Tableau 6. Le poids et l'épaisseur des patchs obtenus.	72
Tableau 7. pH de surface des films obtenus.	72
Tableau 8. Le taux de gélification calculé pour les films.	72
Tableau 9. Le temps d'écoulement pour les deux amidons, natif et réticulé.....	81
Tableau 10. Déduction du Tassement pour les deux mélanges à base d'amidon natif et réticulé à partir de I_C et I_H	81
Tableau 11. L'humidité résiduelle pour les deux mélanges à base d'amidon, natif et réticulé.....	81
Tableau 12. Le poids de 10 comprimés avant et après.	82
Tableau 13. La masse moyenne de 20 Cp de chaque lot.	82
Tableau 14. Essai de désagrégation	83
Tableau 15. Applications médicales des polymères biodégradables.	97
Tableau 16. Quelques produits commerciaux à libération prolongée d'administration parentérale à base de PLA.....	98
Tableau 17. Des médicaments à base de polymères biodégradables et leurs rôles dans le médicament.	99
Tableau 18. Polymères biodégradables et leurs applications dans le domaine médicale	100
Tableau 19. Le chitosan et ses applications dans le domaine médical	101
Tableau 20. Courbe d'étalonnage « l'eau distillée » (276 nm).....	102
Tableau 21. Courbe d'étalonnage $pH=6,8$ (276 nm).	102
Tableau 22. La concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux patchs dans le milieu à $pH= 6,8$	103
Tableau 23. Le pourcentage de dissolution des deux patchs.	103
Tableau 24. Les calculs du pourcentage de gélification pour les deux patchs.	104
Tableau 25. Les calculs du taux de gonflement en fonction du temps.	104
Tableau 26. Les calculs pour le test de tassement.	105
Tableau 27. La masse de 20 comprimés.	105
Tableau 28. Dureté et diamètres de 10 comprimés de chaque lot.	106
Tableau 29. La concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux amidons dans l'eau distillée.	107
Tableau 30. La concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux amidons dans le milieu à $pH= 6,8$	107
Tableau 31. Le pourcentage de dissolution des deux différents amidons dans l'eau distillée.....	108

Tableau 32. Le pourcentage de dissolution des deux différents comprimés dans le milieu à pH=6,8. 108

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique fait l'objet de plusieurs études et plusieurs recherches afin de développer de nouvelles techniques et de nouvelles approches améliorant le rendement des médicaments en les rendant plus efficaces et plus sûrs aux patients.

La manipulation de la libération du principe actif, soit par rapport à son site d'action, soit par rapport à sa durée d'action est devenu l'objectif principal dans la fabrication d'un médicament. Car le développement d'une telle formulation à libération prolongée permet de diminuer plusieurs effets secondaires en contrôlant la dose de la substance active libérée et réduire le nombre de prises quotidiennes en prolongeant le séjour du principe actif dans l'organisme.

Dernièrement, il est entendu parler des polymères biodégradables et de leurs rôles remarquables dans les applications médicales et ils ont laissé une trace si importante dans la modification des technologies de libération du médicament. Ils ont prouvé leur capacité de contrôler la livraison du principe actif à partir de son support en prolongeant la libération dans le temps ou même guidant la substance active vers sa cible d'action.

L'amidon et le chitosan, étant deux polymères biodégradables très abondant dans la nature, ont reçu une attention spéciale afin de les impliquer avec succès dans la fabrication des médicaments, en exploitant le maximum leurs propriétés physico-chimiques dans la protection du principe actif dans l'organisme et même dans le contrôle de la libération du médicament.

Ce travail est composé de deux parties principales, l'une théorique qui se présente sous forme de deux chapitres, le premier étant une synthèse globale des systèmes de délivrance des médicaments conventionnels et ceux à libération prolongée en passant par les voies et les formes d'administration du médicament, et le deuxième traitant les différents polymères biodégradables les plus connus et leurs rôles dans les nouvelles technologies de la libération modifiée ainsi que leurs intérêts et défi dans le domaine pharmaceutique.

Dans cette optique, nous avons mis au point deux types de formulations : comprimé et patch buccal à base des deux polymères biodégradables : amidon et chitosan respectivement. Nous avons procédé à la caractérisation physico-chimique de ces formulations, ainsi que des tests de dissolution dans le but de prouver que ces deux macromolécules ont joué un rôle sur la modification de la libération du principe actif à partir de sa matrice.

Le test de dissolution est le test considéré comme principal pour déterminer la vitesse de la libération du principe actif à partir de son support dans des différents milieux à pH différents (pH = 1,2 par simulation au pH de l'estomac, pH = 6,8 par simulation au pH des intestins) pour les comprimés et un milieu basique pour les patchs par simulation au pH de la muqueuse buccale.

Plusieurs formulations de comprimés et de patchs de diclofénac sodique ont été préparées afin de démontrer et déterminer l'effet du changement du polymère et de sa concentration dans les profils de la dissolution et l'analyse cinétique.

PARTIE THEORIQUE

**CHAPITRE I : LES SYSTEMES DE
DELIVRANCE DES
MEDICAMENTS.**

La majorité des médicaments conventionnels destinés à être administrés par voie orale, tels que les comprimés et les capsules, sont formulés de manière que le principe actif (PA) soit libéré immédiatement après administration, c'est-à-dire obtenir une action thérapeutique dans un bref délai ce qui est recherché pour soulager le malade. Dans cette formulation classique, aucun effort n'est fait pour modifier le taux et/ou la durée de la libération de la substance active, qui est parfois souhaité afin d'augmenter la stabilité, la sécurité et l'efficacité du médicament, améliorer le résultat thérapeutique du traitement médicamenteux par prolongation de la durée d'action du médicament et / ou augmenter la conformité et la commodité du patient.

Et pour atteindre cet objectif, les systèmes de délivrance de médicaments ont fait l'objet de plusieurs recherches et études afin d'être développés [1].

IV. Définition :

De son expression Anglaise (Drug Delivery System « DDS ») qui est utilisée souvent pour référer à la manière dont le médicament libère et délivre le principe actif dans le corps ou plus spécifiquement dans l'organe cible, tissu, cellule ou même ainsi une organelle cellulaire.

Le système de délivrance de médicaments (SDM) est le processus d'administration d'une substance thérapeutique par l'une des différentes voies d'administration afin d'obtenir un effet thérapeutique chez les humains ou les animaux. Les points les plus critiques dans ce domaine sont l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. Le SDM se concentre spécifiquement sur le développement de la thérapie cible, c'est-à-dire que les médicaments ne libéreront leurs substances actives que dans la zone cible du corps, de sorte que dans ce cas, le médicament libéré dans un délai déterminé sera principalement contrôlé par sa formulation [2].

V. Les systèmes de délivrance de médicaments à libération

prolongée[1] :

Le médicament introduit dans le corps dans le but d'obtenir une action thérapeutique, peut être libéré immédiatement (forme conventionnelle) ou bien sa libération subit des modifications dans le taux, lieu et/ou la durée ce qui induit une forme à libération modifiée à laquelle appartiennent les formes à libération prolongée.

Le terme « médicament à libération modifiée » est utilisé pour décrire les médicaments dont la libération du principe actif ne survient qu'à un certain temps après l'administration ou pendant une période prolongée ou à une cible spécifique dans le corps.

II.1. Définition :

Les systèmes à libération prolongée permettent de libérer le principe actif pendant des périodes prolongées ce qui induit une durée d'absorption plus longue afin de maintenir la substance active de demi-vie relativement courte, à concentration plasmatique constante et/ou diminuer le nombre de prises journalières.

Le système matriciel est largement utilisé dans le but de la libération prolongée. C'est le système de libération qui prolonge et contrôle la libération du médicament dissous ou dispersé. En fait, une matrice est définie comme un composite bien mélangé d'un ou plusieurs PAs avec un agent gélifiant, c'est-à-dire des polymères hydrophiles [3].

La **Figure 01** montre une comparaison entre le profil de libération immédiate et celui de libération prolongée.

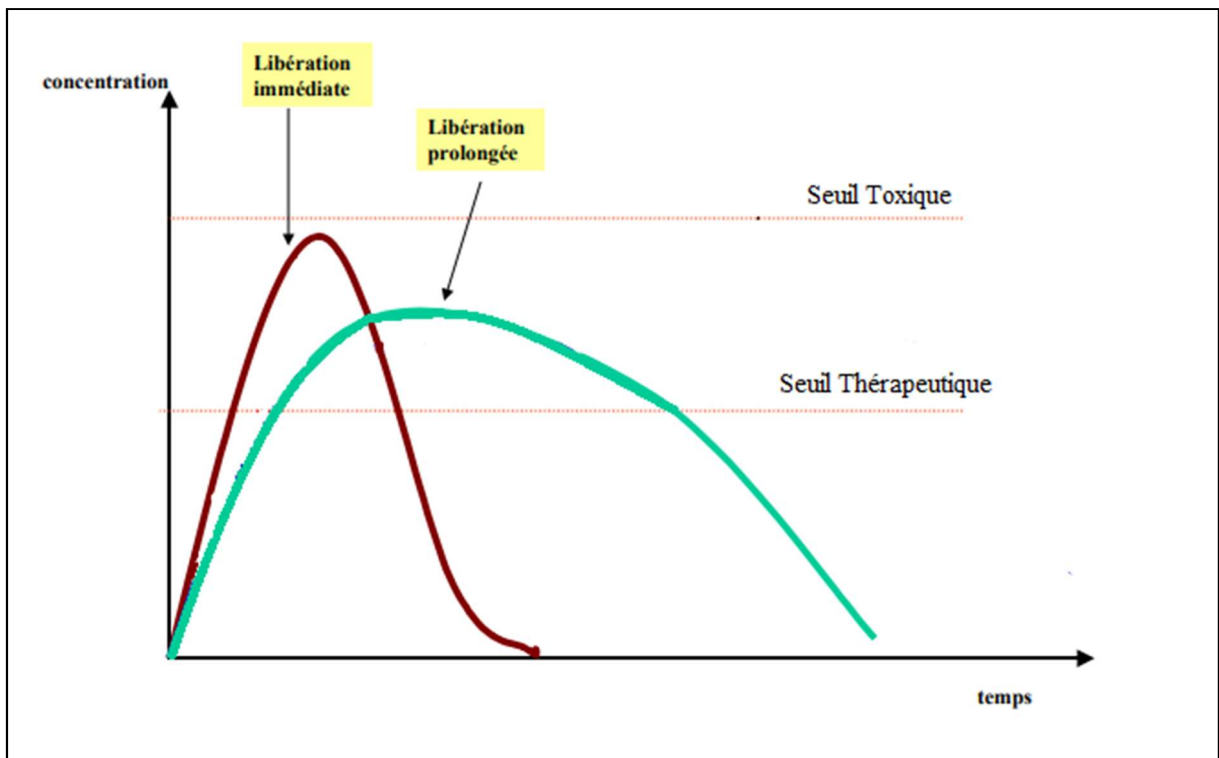


Figure 01. Représentation des profils de libération : immédiate et prolongée d'un principe actif [1].

II.2. Différents types de matrices :

Les formulations matricielles sont définies comme un ou plusieurs PAs incorporés dans des excipients insolubles afin d'obtenir une libération par diffusion continue du médicament à partir du noyau de la matrice inerte.

Les systèmes matriciels peuvent être divisés en trois types :

- Les matrices inertes.
- Les matrices hydrophiles.
- Les matrices érodables.

II.2.1. Les matrices inertes :

Probablement, la méthode la plus simple pour obtenir une libération prolongée d'un médicament à partir d'une forme orale est l'incorporation d'un PA dans une matrice inerte **Figure 02**. Ici inerte signifie ne pas interagir avec les fluides biologiques. La principale raison de sa popularité est que la libération de substance active à partir de comprimés à matrice plastique est indépendante de l'état et des conditions de suc digestif, ce qui peut présenter une grande variabilité inter et intra-patient (pH, viscosité). Pendant son transit à travers le tractus gastro-intestinal (GI), le comprimé de la matrice poreuse ne se désintègre pas comme des comprimés classiques, mais reste intact et le squelette peut être récupéré dans les excréments. Les matériaux utilisés dans la préparation de ces matrices inertes sont principalement des polymères (insolubles) et des composés lipophiles.

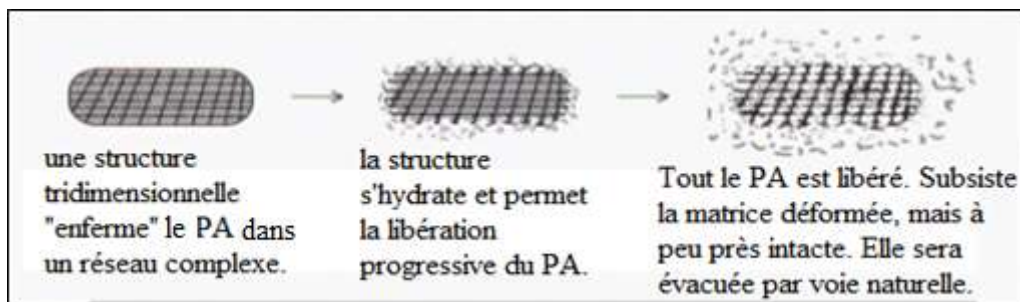


Figure 02. Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte [4].

II.2.2. Les matrices hydrophiles :

Les systèmes matriciels hydrophiles ou gonflables formant un gel sont des systèmes homogènes ou hétérogènes dans lesquels le médicament est dispersé dans un polymère hydrophile gonflable **Figure 03**. Ces systèmes ont été largement étudiés par les chercheurs puisqu'ils offrent la

possibilité d'obtenir une livraison constante de médicaments sur une longue période de temps. La libération de médicament est fonction des caractéristiques du polymère.

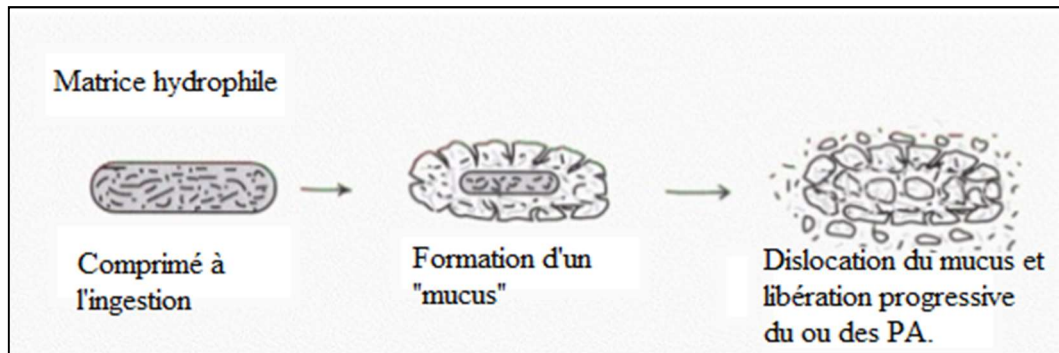


Figure 03. Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile [4].

II.2.3. Les matrices érodables :

Les polymères érodables tels que les polyanhydrides offrent une autre plate-forme matérielle intéressante pour la libération de médicament à ordre nul. En choisissant la composition droite du polymère, l'épaisseur de la couche de gel peut rester constante avec le temps, ce qui donne un taux de libération constant jusqu'à épuisement du médicament.

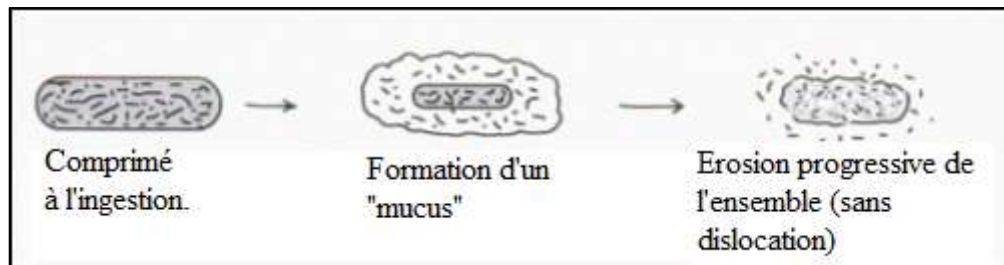


Figure 04. Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable [4].

II.3. Les facteurs influençant la formulation d'une forme à libération prolongée [5]:

La performance d'un médicament dans son mode de libération à partir de la forme pharmaceutique ainsi que dans le corps est une fonction de ses propriétés. Les propriétés du PA ne déterminent pas seulement la forme à libération prolongée appropriée, mais aussi la voie d'administration. Surtout avec la voie orale, en dehors de la libération, le phénomène d'absorption est également l'une des propriétés fonctionnelles du médicament.

II.3.1. Les propriétés physico-chimiques du PA :

- **Solubilité dans l'eau :**

En général, les extrêmes de la solubilité dans l'eau du PA ne sont pas souhaitables pour la formulation dans un produit à libération prolongée. Un médicament avec une très faible solubilité et un taux de dissolution lente, affichera une absorption limitée en dissolution et maintiendra un taux de médicament intrinsèquement constant dans le sang. Dans la plupart des cas, la formulation d'un tel médicament dans un système à libération prolongée est redondante. Pour un médicament avec une solubilité très élevée et un taux de dissolution rapide, il est souvent difficile de diminuer son taux de dissolution et de ralentir son absorption. La plupart des médicaments solubles dans l'eau ont tendance à se libérer du transporteur facilement. La limite inférieure pour la solubilité du composé peut être considérée comme 0,1 mg/ml. Par conséquent, le système de diffusion sera un choix médiocre pour les médicaments légèrement solubles car la force motrice de diffusion et la concentration en solution seront faibles.

- **Le coefficient de partage :**

Il influence non seulement la pénétration d'un PA à travers les membranes biologiques, mais aussi sa diffusion à partir de sa forme galénique. Les PAs ayant un coefficient de partage extrêmement élevé (c'est-à-dire très solubles dans l'huile) pénètrent facilement les membranes mais ne peuvent plus avancer, tandis que les médicaments ayant une solubilité aqueuse très élevée (c'est-à-dire des coefficients de partage huile/eau peu élevés) ne peuvent pas facilement pénétrer dans les membranes.

Un coefficient de partage optimal est nécessaire pour donner un flux optimal pour la perméabilité à travers les membranes biologiques. Les PAs avec un coefficient de partage extrêmement supérieur ou inférieur à la valeur optimale ne peuvent pas, en général, être conçus dans des formulations à libération prolongée.

- **La stabilité du PA :**

Les médicaments administrés par voie orale sont sensibles à la fois à l'hydrolyse acide et à la dégradation enzymatique. Pour les médicaments qui sont instables dans l'estomac, le support du PA le plus approprié serait celui qui libère son contenu dans l'intestin. Les médicaments qui sont instables dans l'intestin, le support approprié serait celui qui libère le médicament dans l'estomac. (Formes flottantes). La plupart des systèmes de libération actuellement en usage diffusent leur contenu sur tout le cours du transit du tractus GI. Les médicaments présentant des

problèmes de stabilité importants dans une zone particulière du tractus GI sont moins appropriés pour la formulation dans des systèmes à libération prolongée. Les systèmes de livraison qui restent localisés dans une certaine zone du tractus GI et qui servent de réservoirs à la libération de médicaments sont beaucoup plus avantageux pour les médicaments qui possèdent des problèmes de stabilité et de biodisponibilité. Pour obtenir une meilleure biodisponibilité et une libération prolongée de médicaments instables dans l'intestin grêle, une voie d'administration différente devrait être choisie par exemple, voie sublinguale pour la nitroglycérine.

- **Liaison aux protéines :**

Plusieurs médicaments se lient aux protéines plasmatiques qui, à leur tour, ont un effet sur la durée d'action du médicament. La distribution du médicament lié dans l'espace extravasculaire est régie par un processus d'équilibre de la dissociation du médicament par la protéine. Le complexe médicament-protéine peut servir en tant que réservoir pour obtenir une libération prolongée dans les tissus extravasculaires, et de tels médicaments ne requièrent généralement pas de forme à libération prolongée. En général, les composés chargés ont une plus grande tendance à se lier à la protéine que les composés non chargés, en raison des effets électrostatiques. La présence d'un fragment hydrophobe sur la molécule de médicament augmente également son potentiel de liaison.

- **Taille moléculaire et diffusivité :**

Le médicament doit se diffuser à travers une variété de membranes biologiques pendant son parcours dans le corps. Les médicaments dans de nombreux systèmes à libération prolongée doivent se diffuser à travers une membrane ou une matrice polymère utilisée pour contrôler leur cinétique de libération. La capacité du médicament à diffuser à travers les membranes est fonction de sa diffusivité.

En général, plus le milieu est dense, plus la diffusivité est basse pour les médicaments de poids moléculaire intermédiaire (150 à 400). Les diffusivités à travers des polymères souples sont typiquement de l'ordre de $10.8\text{cm}^2/\text{sec}$ pour les médicaments dont le poids moléculaire est supérieur à 500 et que les médicaments à base de polymères devraient afficher une cinétique de libération très lente.

II.3.2. Les propriétés biologiques du principe actif :

- **Absorption :**

Le taux, la durée et l'uniformité de l'absorption d'un médicament sont des facteurs importants dans la formulation à libération prolongée. Le taux d'absorption rapide du médicament par rapport à sa libération est essentiel. Par conséquent, les médicaments absorbés lentement sont difficiles à formuler dans des systèmes à libération prolongée. La durée et l'uniformité de l'absorption d'un médicament affectent sa biodisponibilité, mais elles ne sont pas des facteurs prohibitifs de sa formulation dans un système à libération prolongée.

- **Distribution :**

Les deux paramètres suivants sont utilisés pour décrire les caractéristiques de distribution d'un médicament : Volume de distribution apparent (V_d) et Ratio de la concentration de médicament dans le tissu à celle du plasma à l'état stationnaire (rapport T/P). Le V_d est simplement une constante de proportionnalité qui relie la concentration de médicament dans le sang ou le plasma à la quantité totale du médicament dans le corps. Il peut également influencer la cinétique d'élimination d'un médicament.

- **Métabolisme :**

Le métabolisme d'un médicament se reflète dans le taux d'élimination constant d'un médicament ou par l'apparition de métabolites dans le sang/l'urine. Il existe deux facteurs associés au métabolisme de certains médicaments, qui présentent des problèmes pour leur utilisation dans les systèmes à libération prolongée : Capacité du médicament à induire ou à inhiber la dégradation enzymatique, cela peut entraîner un taux sanguin de médicament fluctuant lors d'une administration chronique et Fluctuation du taux sanguin de médicament en raison du métabolisme intestinal et/ou de l'effet du premier passage hépatique.

- **Élimination et demi-vie biologique :**

La demi-vie biologique et la durée d'action d'un médicament jouent évidemment un rôle majeur dans le processus de conception d'un médicament pour la libération prolongée. Les médicaments à demi-vie courte nécessitent un dosage fréquent afin de minimiser les fluctuations des taux sanguins. Par conséquent, des formes à libération prolongée semblent très souhaitables pour de tels médicaments. Il existe une relation entre la dose diffusée à partir d'une forme à libération prolongée et la dose diffusée à partir de médicament à libération immédiate

en fonction de la demi-vie biologique et de la durée d'action prévue. En général, un médicament avec une demi-vie de moins de 2 heures, devrait être administré par perfusion intraveineuse continue. Un médicament avec une longue demi-vie est administré à des intervalles de temps plus importants et il est donc moins nécessaire de disposer d'un système de libération prolongée. Un médicament avec une demi-vie de plus de 8 heures ne devrait pas être conçu pour obtenir une libération prolongée.

- **Effets secondaires et marge de sécurité :**

Pour certains médicaments, il est dit que l'incidence des effets secondaires, en plus de la toxicité, sont liée à leur concentration plasmatique. Le système de libération prolongée peut minimiser les effets secondaires en contrôlant sa concentration plasmatique.

Les mesures de la marge de sécurité d'un médicament est son index thérapeutique (IT).

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}} \quad 1$$

DL₅₀ : la dose létale 50.

DE₅₀ : la dose efficace 50.

Pour les médicaments très puissants dont la plage de concentration thérapeutique est étroite, la valeur de l'IT est faible. En général, plus la valeur de l'IT est élevée, plus le médicament est sans danger pour le patient. Les médicaments avec de très petites valeurs de l'IT ne font pas habituellement des produits de choix pour la formulation en formes à libération prolongée principalement en raison de la limitation technologique du contrôle précis des taux de libération.

- **Dose active administrée :**

Le système à libération prolongée contient une plus grande quantité de médicament qu'une forme conventionnelle correspondante. Pour les médicaments nécessitant de grandes doses conventionnelles, la dose contenue peut être si importante pour être impraticable ou inacceptable.

II.4. Avantages et inconvénients des formes à libération prolongée

[5] :

II.4.1. Intérêts :

- Amélioration de la conformité et la commodité du patient.

- Réduction de la fréquence de prises quotidiennes.
- Réduction des fluctuations des niveaux de médicaments en circulation.
- Effet plus uniforme et plus homogène.
- emploi d'une quantité précise de la dose totale du principe actif qui :
 - Minimise ou élimine les effets secondaires locaux.
 - Minimise ou élimine les effets secondaires systémiques.
 - Minimise l'accumulation de médicament avec un dosage chronique.
 - Obtient moins de potentialisation ou de réduction de l'activité de médicament à usage chronique.
 - La marge de sécurité d'un médicament à index thérapeutique étroit est augmentée par une conception techniquement excellente de la formulation pharmaceutique.

L'amélioration de l'efficacité du traitement est assurée par :

- cure, amélioration ou contrôle de l'état.
- Utilisation d'un effet spécifique par exemple, Aspirine sous forme à libération prolongée pour le soulagement matinale de l'arthrite.
- Amélioration de la biodisponibilité de certains médicaments.
- Le temps de soins est réduit.
- la possibilité d'un traitement continu pendant la période nocturne.
- Le temps de vie du PA augmente dans les formulations à libération prolongée. Les particules du médicament sont revêtues de matrice ou le produit entier est revêtu d'une matrice qui, avec sa fonction principale d'action soutenue, évite l'exposition de médicaments instables à l'environnement et le rend stable.

II.4.2. Limites :

- Si le médicament nécessite un changement immédiat pendant la thérapie ou si un effet indésirable important est noté et qu'une résiliation rapide du traitement est nécessaire, la libération prolongée ne permet pas une interruption immédiate du traitement.
- Des processus et des équipements plus coûteux sont nécessaires dans la fabrication des SDM à libération prolongée.

- Le médecin a moins de souplesse dans l'ajustement de la posologie car il est fixé par la conception de la forme pharmaceutique.
- Risque de déversement de dose, habituellement les SDM à libération prolongée contiennent une quantité de médicament qui est 3-4 fois supérieure à celle des formulations classiques. Parfois, cette grande quantité de médicament peut être rapidement libérée, ce qui entraîne une toxicité.
- Une diminution de l'absorption des médicaments peut retarder l'apparition de l'action comme par exemple, l'effet de certains aliments sur l'absorption des médicaments.
- La cinétique peut différer nettement d'une formulation à libération prolongée à une autre.
- Augmentation du potentiel de premier passage. Pour le SDM à libération prolongée oral, la libération efficace du médicament est influencée et limitée par le temps de résidence GI.
- Les médicaments qui sont influencés par les enzymes de l'intestin subissent une grave rupture enzymatique alors que le médicament reste dans le corps pendant plus longtemps.
- En cas de défaillance accidentelle du produit, l'antidote efficace peut être difficile à utiliser.

III. Les différentes voies d'administration et formes galéniques :

Il existe plusieurs voies différentes de l'administration de médicaments et une grande variété de formes galéniques adaptées à chacune d'elles [6].

Choisir un médicament pour traiter un état clinique est souvent une décision qualitative. Cela dépend du mécanisme d'action du médicament et du but de l'intervention thérapeutique. Toutefois, la quantité d'un médicament et le taux auquel le médicament atteint le site cible (qu'il s'agisse de la surface du corps ou de l'intérieur du corps) dépendent en partie de la voie utilisée pour administrer le médicament. Le choix de cette voie à son tour dépend de divers facteurs liés aux préoccupations thérapeutiques et aux propriétés médicamenteuses. Par conséquent, le choix correct de l'itinéraire peut être le début d'une intervention thérapeutique réussie [7].

III.1. Les voies d'administration [7] :

Le terme « voie d'administration » fait référence au point de départ de l'introduction du médicament dans le corps jusqu'à l'endroit où il agit sur l'organe ou le système cible.

Les médicaments varient également considérablement dans leurs propriétés pharmacocinétiques individuelles. Par conséquent, la voie par laquelle un médicament spécifique est administré à un patient dépend d'un certain nombre de facteurs, en particulier la nature du médicament, sa pharmacocinétique et la nature et l'urgence de l'état de santé. Bien que de multiples variantes existent, les principales voies d'administration de médicaments sont : orale, cutanée, transmuqueuse et parentérale, qui est encore divisée en voies sous-cutanées, intramusculaires, intradermique et intraveineuse comme le montre **Tableau 1**.

Tableau 1. Classification des différentes voies d'administration [8].

La voie orale
La voie parentérale : Voie intradermique. Voie sous-cutanée. Voie intramusculaire. Voie intraveineuse.
La voie transmuqueuse : Voie sublinguale. Voie rectale. Voie vaginale. Voie oculaire. Voie pulmonaire
La voie cutanée

III.1.1. La voie orale [6] :

III.1.1.1. Définition :

La voie per os est communément appelée voie orale. Cela signifie que le médicament est administré par la bouche et avalé pour atteindre l'estomac. Il doit subir une dissolution dans l'estomac, l'absorption dans l'estomac ou l'intestin grêle, l'activation dans le foie et la distribution au tissu avant qu'il n'exerce son effet thérapeutique.

III.1.1.2. Avantages :

- Ils se résument dans sa sûreté, sa pratique et sa facilité à être tolérée par le patient. En outre, les médicaments sont généralement moins coûteux et sont disponibles sous formes pharmaceutiques à libération prolongée.
- Les comprimés à libération prolongée offrent une longue durée d'action et, dans certains cas, moins d'effets secondaires.

- Les solutions liquides et les suspensions sont utiles chez les patients qui ont de la difficulté à avaler. Ils fonctionnent également plus rapidement que les comprimés et les capsules car ils sont déjà sous forme liquide et prêts à être absorbés.

III.1.1.3. Inconvénients :

- Ils comprennent un délai entre l'administration du médicament et le déclenchement de l'action, l'interférence éventuelle des aliments et d'autres médicaments avec l'absorption du médicament et la dégradation possible du médicament par les fluides gastro-intestinaux.
- Les effets secondaires qui se produisent avec les médicaments à libération prolongée prennent également plus de temps à diminuer.
- Les formes liquides ont parfois un goût désagréable, ce qui peut rendre la complixité plus difficile.
- Les patients qui souffrent de nausées ou de vomissements ou qui sont sédatifs ou incapables d'avalier ne doivent pas prendre de médicaments par voie orale.

III.1.2. La voie buccale et la voie sublinguale :

III.1.2.1. Définition [6]:

Les muqueuses de la cavité buccale présentent une surface d'absorption très vascularisée. Les médicaments liposolubles peuvent être rapidement et directement absorbés dans la circulation systémique, car le retour veineux au cœur se fait via la veine cave supérieure, en passant par la veine porte hépatique. L'administration buccale implique la pulvérisation ou le placement de la formulation du médicament entre la joue et les gencives. Pour l'administration de médicament sublingual, la formulation est placée sous la langue. Les médicaments administrés par ces voies doivent être solubles dans la salive et devraient être actifs à très petites concentrations. Certains comprimés peuvent également être dissous sublingualement après avoir été mâchés.

III.1.2.2. Avantages [9] :

- Facilité d'administration aux patients qui refusent d'avalier un comprimé, comme des patients pédiatriques, gériatriques et psychiatriques.
- Commodité dans l'administration de médicaments et dosage précis par rapport aux formulations liquides.
- L'eau n'est pas nécessaire pour déglutir le médicament, ce qui est une caractéristique pratique pour les patients qui voyagent et n'ont pas un accès immédiat à l'eau.
- La dissolution et l'absorption du médicament sont rapides qui entraîneront un déclenchement rapide de l'action.

- Certains médicaments sont absorbés par la bouche, le pharynx et l'œsophage alors que la salive descend dans l'estomac, dans de tels cas, la biodisponibilité des médicaments augmente.
- Elle offre des avantages de formulations liquides sous la forme d'une formulation de dosage solide.
- L'absorption pré-gastrique peut entraîner une biodisponibilité améliorée et, grâce à une réduction du dosage, une amélioration de la performance clinique grâce à une réduction des effets indésirables.

III.1.2.3. Inconvénients [9] :

- L'administration sublinguale prive le patient de manger, de boire ou même ainsi de parler, ce qui crée un gêne pour ce dernier.
- Les médicaments sublinguaux ne peuvent être utilisés lorsqu'un patient n'est pas coopératif ou inconscient.
- Le patient ne doit pas fumer en prenant des médicaments sublinguaux, car le tabagisme provoque une vasoconstriction des vaisseaux sanguins. Cela réduira l'absorption du médicament.

III.2. Les formes galéniques [10] :

La forme galénique détermine l'apparence physique des préparations pharmaceutiques finales. Elle peut avoir un impact significatif sur les caractéristiques de la substance active. Elle est constituée d'un mélange du PA du médicament et d'autres composants (excipients pharmaceutiques : des composants sans action pharmacologique mais nécessaires à la fabrication, à l'administration ou à la conservation du médicament). Il peut y avoir un ou plusieurs principes actifs. La forme pharmaceutique est un système d'administration de médicaments formé par le traitement technologique (formulation de médicaments). Elle doit refléter les intentions thérapeutiques, la voie d'administration, la dose, etc. Il existe plusieurs formes galéniques tels que les comprimés, les sirops, les suppositoires, les pommades, les patches, les émulsions, les collyres, etc.

Les formes galéniques et leurs voies appropriées sont illustrées sur la **Figure 05**.

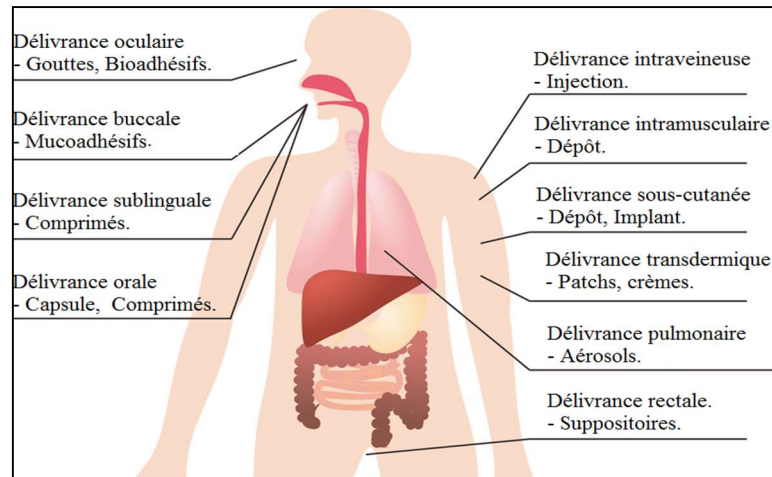


Figure 05. Les différentes formes galéniques et leurs voies appropriées [11].

III.2.1. Les patches/Films :

Les patches buccaux **Figure 06** se composent de deux surfaces, avec une solution aqueuse du polymère adhésif qui est coulé sur une feuille de support imperméable, qui est ensuite découpée dans la forme ovale requise. Le film qui est appliqué à la muqueuse buccale peut être retenu en place pendant au moins 12 heures même s'il est confronté à des fluides.



Figure 06. Le patch buccal [12].

III.2.1.1. Avantages [13] :

- Par administration buccale, le médicament gagne l'entrée directe dans la circulation systémique, contournant ainsi l'effet du premier passage. On évite le contact avec les fluides digestifs du tractus gastro-intestinal qui pourrait ne pas convenir à la stabilité de nombreux médicaments comme l'insuline ou d'autres protéines, peptides et stéroïdes. En outre, le taux d'absorption du médicament n'est pas influencé par le taux de vidange alimentaire ou gastrique.

- La zone de membrane buccale est suffisamment grande pour permettre la mise en place d'un système de distribution à différentes occasions, en outre ; il existe deux zones de membranes buccales par bouche, ce qui permettrait de placer les systèmes buccaux de délivrance de médicaments, alternativement sur les membranes buccales gauche et droite.
- Le patch buccal a été bien connu pour sa bonne accessibilité aux membranes qui bordent la cavité buccale, ce qui rend l'application de la cavité buccale, indolore et confortable.
- Les patients peuvent contrôler la période d'administration ou mettre fin à la délivrance du médicament en cas d'urgence. Les nouvelles formes buccales présentent une meilleure compliance du patient.

III.2.1.2. Inconvénients [13] :

- Dilution ou perte du médicament due à la sécrétion constante de la salive

III.2.2. Les comprimés [14] :

Les comprimés sont des formes pharmaceutiques solides généralement obtenues par compression de poudres ou de granulés.

Les comprimés contiennent un ou plusieurs substances actives. Ils peuvent contenir des excipients tels que des diluants, des liants, des agents désintégrant, des agents de glissement, des lubrifiants, des substances capables de modifier le comportement des formes pharmaceutiques et les ingrédients actifs dans le tractus gastro-intestinal, les matières colorantes autorisées par l'autorité nationale ou régionale compétente, et des substances aromatisantes. Lorsque de tels excipients sont utilisés, il faut veiller à ce qu'ils n'affectent pas négativement la stabilité, le taux de dissolution, la biodisponibilité, la sécurité ou l'efficacité du principe actif, il ne doit pas y avoir d'incompatibilité entre l'un des composants du comprimé.

Les comprimés sont des préparations à dose unique destinées à l'administration par voie orale. Certains sont destinés à être avalés entiers, certains après avoir été mâchés et certains après avoir été écrasés, certains sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant d'être pris et certains sont destinés à être retenus dans la bouche où le principe actif se libère.

III.2.2.1. Avantages :

- Emploi facile : solidité suffisante pour le transport et le conditionnement, faciles à avaler
- Dosage précis

- Forme sèche : bonne conservation
- Prix de revient bas car fabrication industrielle à grande échelle
- Possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage.
- Possibilité de contrôler la libération du principe actif.

III.2.2.2. Inconvénients :

- Si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive
- La mise au point est délicate
- Pas de principe actif liquide
- Nécessité d'utiliser de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.



Figure 07. Comprimés [15].

Par conséquent, Les médicaments peuvent être administrés par plusieurs voies différentes. Bien que la voie orale soit plus fréquente, ce n'est peut-être pas toujours la plus convenable ou pratique. Les médicaments peuvent être administrés via n'importe quel orifice du corps, à travers la peau, ou une ouverture artificielle [16].

Ce chapitre montre que les systèmes à libération prolongée comprennent tout système d'administration de médicaments qui permet une libération lente de PA sur une longue période de temps. La voie d'administration orale pour le système de délivrance de médicaments à libération prolongée a reçu plus d'attention en raison de sa plus grande flexibilité, de sa fréquence de dosage réduite et de sa meilleure conformité aux patients. Les SDM à libération prolongée offrent une variété d'opportunités telles que la protection du PA, une meilleure capacité de traitement, une biodisponibilité améliorée, une diminution de la fréquence de dosage, une amélioration de la stabilité du PA, une réduction du taux de dissolution et une

facilitation de la manipulation. Le développement de formes galéniques orales à libération prolongée est bénéfique pour une thérapie optimale en ce qui concerne l'efficacité, la sécurité et la conformité du patient [17].

Chapitre II : Les polymères.

Les polymères sont devenus une partie intégrante des systèmes de délivrance des médicaments en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques améliorées. Ils possèdent un meilleur temps de circulation que les petites molécules de médicaments conventionnelles ainsi ils ciblent les tissus plus spécifiquement. L'utilisation massive de polymères a été observée dans le domaine des polymères thérapeutiques. Les polymères présents dans des systèmes de délivrance de médicaments à base de réservoir ont montré des progrès immenses sous forme d'hydrogels et liposomes.

Les systèmes de délivrance de médicaments basés sur la diffusion et les systèmes de délivrance de médicaments activés par solvant sont les autres domaines explorés pour l'utilisation des polymères. Dans les systèmes de délivrance des médicaments basés sur diffusion, le médicament est dissout dans un système non gonflable ou une matrice entièrement gonflée qui ne se décompose pas pendant son temps d'activation. Les systèmes activés par solvant comme les hydrogels gonflent et libèrent le médicament lorsqu'il est exposé à un environnement aqueux. Ils sont de nature hydrophile.

Les polymères biocompatibles offrent un passage sûr pour la délivrance de médicament en raison de leur architecture moléculaire bien conçue selon les transitions dans les mécanismes sous-jacents au processus biologique. La rupture des polymères biodégradables en raison du clivage de liaisons covalentes entre eux et les polymères bio-érodables provoquent l'érosion du polymère en raison de la dissolution des chaînes de liaison sans provoquer aucun changement de structure chimique de la molécule.

Les polymères servant de vecteur de médicament doivent être hydrosolubles, non toxiques et non immunogènes. Ils fonctionnent passivement pour minimiser la dégradation des médicaments et améliorer le temps de circulation. Un autre problème important se pose, qui est l'excrétion efficace du médicament. Lorsque le polymère est dégradé, les composants issus de la dégradation doivent être tels qu'ils soient, au-dessous du seuil rénal, non toxiques et ne devraient pas produire de réponse immunitaire. Les polymères imitant des systèmes biologiques répondent au stimulus externe tel que le changement de pH ou de température et par conséquent leurs propriétés telles que la solubilité, l'équilibre hydrophobe/hydrophile, la libération de biomolécule (métabolites) et la conformation sont altérées [18].

I. Les polymères :

I.1. Définition :

Polymère (du grec : *polus*, plusieurs et *meros*, partie) [19], appelé ainsi macromolécule, est comme l'indique son nom, une substance constituée de la répétition, un grand nombre de fois, d'une ou de plusieurs unités fondamentales qui sont les « monomères », appelés également « motifs monomères », ces derniers sont reliés par des liaisons primaires dites covalentes [20, 21, 22].

Monomère, étant l'élément de base des polymères, est une petite particule, de masse moléculaire faible, ayant la possibilité de réagir avec d'autres petites molécules pour aboutir à la constitution de polymère. Cette réaction qui leur permet de se lier entre elles, est appelée « polymérisation » [23].

I.2. Classification des polymères :

I.2.1. Selon l'origine :

- Les polymères naturels : Ce sont ceux dont la source est végétale ou animale, comme par exemple, les polysaccharides comme l'amidon et le chitosan et les protéines tels que la gélatine et le gluten.
- Les polymères artificiels : Ce sont ceux résultant de la transformation chimique d'un polymère d'origine naturelle, exemple, la cellulose microcristalline dont le polymère de base est la cellulose.
- Les polymères synthétiques : Tels que les matières plastiques, les élastomères et les adhésifs [24].

I.2.2. Selon la structure chimique :

- Les homopolymères : Les motifs monomères constituant le polymère peuvent être identiques, ce qui conduit à la formation d'un « homopolymère ».
- Les copolymères : Les éléments de base servant à la formation de macromolécule, peuvent être de sortes différentes, ce qui aboutit à un produit final appelé « copolymère » [23, 24]. On peut distinguer plusieurs familles, comme : le mode statistique, alterné, séquencé et greffé [22].

I.2.3. Selon l'architecture :

Les polymères présentent une diversité architecturale, et selon leurs architectures, quatre catégories sont distinguées : les polymères linéaires, les polymères ramifiés, les polymères réticulés et les polymères dendritiques.

- **Les polymères linéaires** : Les macromolécules dont l'unité constitutive est le monomère, se lient entre elles par des liaisons secondaires qui sont des ponts hydrogène ou des liaisons de Van Der Waals. Ces liaisons confèrent au matériau un comportement solide.

Une température élevée entraîne la rupture de ces liaisons secondaires, menant à l'écoulement du matériau, de ce fait, il présente un comportement d'un liquide visqueux. Cette température est dite, « Température de Transition Vitreuse ».

- **Les polymères ramifiés** : Ce sont les produits de greffage des chaînes, les unes sur les autres lors du processus de polymérisation.

A une température inférieure à celle de transition vitreuse, ces polymères présentent un comportement visqueux plus marqué que celui des linéaires.

- **Les polymères réticulés** : Un réseau est formé lors de la polymérisation par la formation des liaisons chimiques dans les différentes orientations de l'espace, c'est la réticulation [23, 25, 26].
- **Les polymères dendritiques** : La première synthèse des dendrimères a vu le jour à la fin des années 1970 par Vogtle [27].

I.2.4. Selon le comportement avec la température :

- **Les polymères thermoplastiques** : Les chaînes qui en constituent sont liées entre elles par des liaisons secondaires de type ponts hydrogène et liaisons de Van Der Waals, qui se rompent en passant à la température de transition vitreuse [28].
- **Les polymères thermodurcissables** : Des réseaux tridimensionnels dans lesquels, les chaînes sont réticulées et liées entre elles par des liaisons covalentes [29].
- **Les élastomères** : Les chaînes qui les forment sont repliées sur elles-mêmes à l'état de repos [30].

II. Les polymères biodégradables :

II.1. Définition :

Un produit est dit biodégradable lorsqu'il est détruit assez rapidement par un agent biologique quelconque et, est transformé en molécules plus petites et plus simples [20]. La biodégradabilité d'une substance est un des paramètres les plus importants pour caractériser son impact environnemental : un polymère biodégradable est décomposé par des microorganismes et le produit final étant l'eau (H₂O), le dioxyde de carbone (CO₂), le méthane (CH₄) et une nouvelle biomasse moins polluante voire non toxique pour l'homme et l'environnement [31].

II.2. Classification :

Selon leur origine, deux familles sont distinguées, les polymères biodégradables issus de ressources fossiles ou renouvelables, comme c'est présenté sur **Figure 8**.

Les polymères biodégradables d'origine fossile sont des polyesters d'origine synthétique, tels que : les polycaprolactones, les polyesters aliphatiques, les copolyesters aliphatiques et les copolyesters aromatiques. Et les polymères biodégradables issus de ressources renouvelables, ainsi dénommés les bioplastiques peuvent être subdivisés en 2 catégories : les agropolymères qui sont directement extraits de la biomasse, regroupant les polysaccharides et les protéines, et les polyesters issus de biomonomères, regroupant les polymères issus de microorganismes par extraction et ceux issus de biotechnologie [32,33].

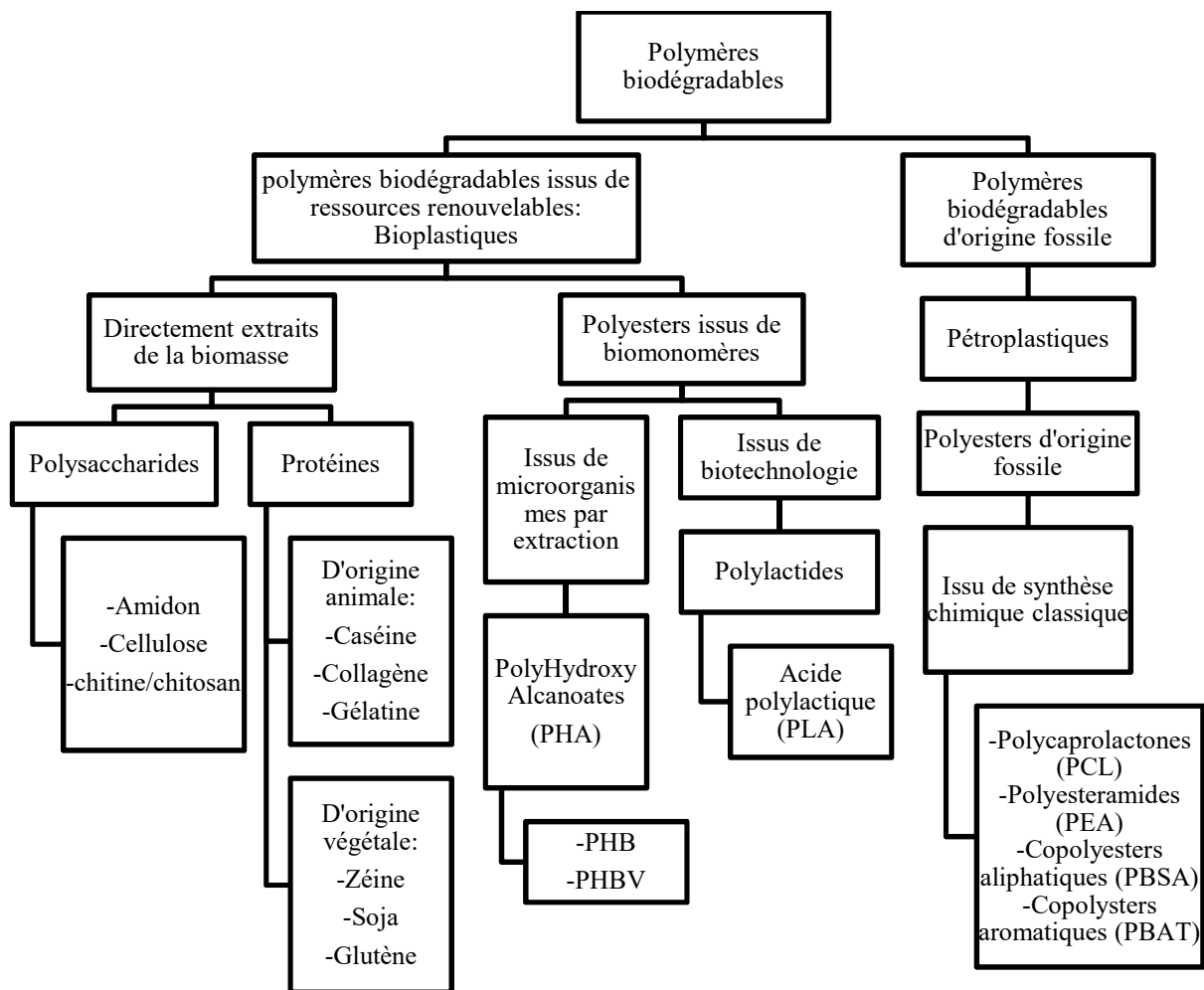


Figure 8 : Classification des polymères biodégradables [34].

II.2.1. Les polymères biodégradables d'origine fossile :

II.2.1.1. Les polycaprolactones (PCL) :

Des polymères qui ont reçu une attention particulière en raison de leur flexibilité, leur biodégradabilité et leur nature hydrophobe. Leur structure chimique est illustrée sur **Figure 09**.

Leur utilisation reste limitée à cause de leur coût de production élevé. Les PCLs peuvent être utilisés avec d'autres polymères pour pallier leurs inconvénients [35].

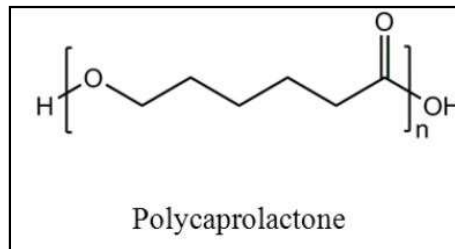


Figure 9 : La structure chimique du polycaprolactone [36].

II.2.1.2. Les polyesteramides (PEA) :

Ils constituent une famille particulière des polymères biodégradables car ils présentent les deux groupements, ester et amide à la fois, comme le montre la **Figure 10**. Ces deux derniers assurent leur dégradabilité et certaines propriétés améliorées des PEAs. Ces polymères font l'objet de nombreuses recherches récemment, menant sur leur utilisation dans de différentes applications biomédicales comme les systèmes de délivrance contrôlés, les hydrogels et la génie tissulaire [37].

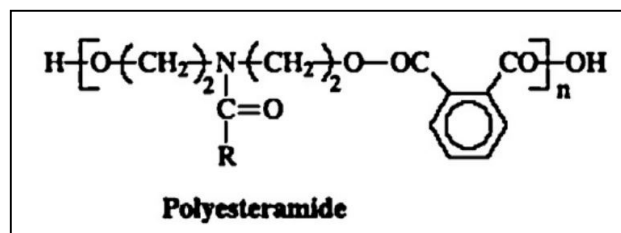


Figure 10. La structure chimique du polyesteramide [38].

II.2.1.3. Les copolyesters aliphatiques :

Ils attirent de plus en plus d'attention en terme de la résolution du problème de « la pollution plastique », causé par les polymères conventionnels non-biodégradables, ainsi que leur utilisation comme polymères spécialisés dans des applications comprenant principalement

celles du domaine biomédical [39]. En citant comme exemple : le Polybutylène Succinate Adipate (PBSA) [34] dont la structure chimique est présentée sur **Figure 11**.

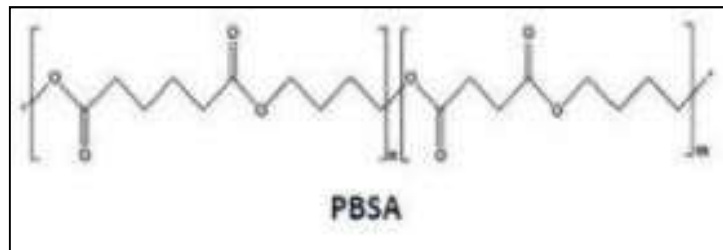


Figure 11. La structure chimique du Polybutylène Succinate Adipate (PBSA) [40].

II.2.1.4. Les copolyesters aromatiques :

Les polyesters aromatiques tels que le PBAT : Poly (butylène Adipate-co-téréphtalate) (sa structure chimique est illustrée sur **Figure 12**) et spécifiquement les polyesters cristallins liquides sont connus comme matériaux d'ingénierie à haute performance. Ils font parties de plusieurs applications potentielles : des fibres à résistance élevée, petits composants moulés par précision et des films présentant d'excellents propriétés de barrière. Leurs applications proviennent directement des propriétés intéressantes qu'ils présentent, qui comprennent généralement : une faible viscosité à l'état fondu, Temps de cycle rapide dans le moulage, Très faible contraction du moule, Excellentes propriétés mécaniques, Bonne résistance aux solvants ; Faible coefficient de dilatation thermique, Faible absorption d'eau, Propriétés ferroélectriques et températures élevées d'utilisation continue [41].

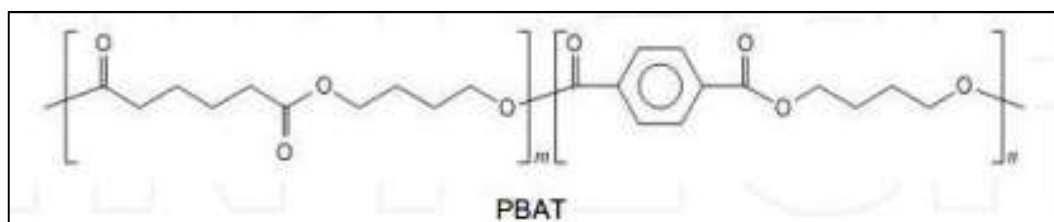


Figure 12. La structure chimique du Poly (butylène Adipate-co-téréphtalate) [42].

II.2.2. Les polymères biodégradables issus de ressources renouvelables :

II.2.2.1. Les polyesters issus de bio monomères :

II.2.2.1.1. Issus de biotechnologie :

- **L'acide polylactique (PLA) :**

Il s'agit d'un polyester aliphatique de structure linéaire [43] comme le démontre la **Figure 13**, thermoplastique biodégradable issu de ressources renouvelables telles que l'amidon de maïs (aux Etats Unis et au Canada), les racines de tapioca, les copeaux ou l'amidon (principalement en Asie) ou la canne à sucre (dans le reste du monde) [18]. Le PLA est utilisé dans plusieurs domaines grâce à ses caractéristiques :

- * Il est abondant et son cout de production est faible.
- * Biodégradable et sa dégradation donne des produits non toxiques [44].
- * Etant un polymère biorésorbable et biocompatible dans le corps humain, il est utilisé dans des applications biomédicales comme les appareils prostatiques [45].

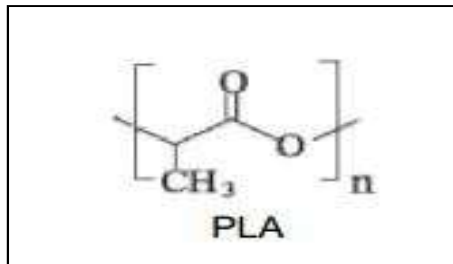


Figure 13. La structure chimique de l'Acide Polylactique (PLA) [42].

II.2.2.1.2. Issus de microorganismes par extraction :

Les polymères sont stockés dans le cytoplasme en état de fermentation sous forme de réserve énergétique intracellulaire. Pour la synthèse des polyesters, la bactérie utilise des sucres ou des amides comme source [46].

- **Les polyhydroxyalcanoates (PHA) :**

Les PHA sont des vrais biopolymères, qui sont synthétisés au sein des bactéries. Ils peuvent faire jusqu'à 80% de la biomasse, accumulés dans la bactérie comme réserve énergétique. Ces polymères de structure linéaire (**Figure 14**), sont sensibles à la dégradation par les microbes. Ils sont destinés à réaliser des objets moulés aux matériaux élastiques et utilisables pour revêtements [46, 47].

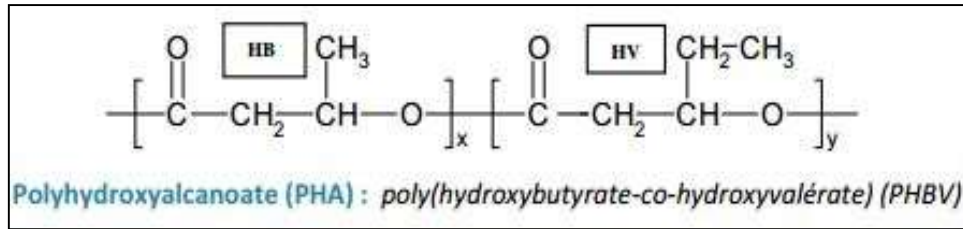


Figure 14. La structure chimique du polyhydroxyalcanoate (PHA) [34].

II.2.2.2. Les agro-polymères (extraits directement de la biomasse) [46]:

- * Ces polymères sont obtenus des ressources renouvelables telles que les productions agricoles.
- * Ce sont des BIOPolymères.
- * Ils ont l'avantage de ne pas contribuer à l'augmentation de l'effet de serre car le CO₂ produit lors de leur catalyse réintègre le cycle biologique ce qui assure la synthèse de nouvelles biomolécules par la photosynthèse et par conséquent, le bilan global en CO₂ est nul.

II.2.2.2.1. Les protéines [46] :

II.2.2.2.1.1. D'origine animale :

- **LA CASEINE** : fait partie des composés azotés du lait et possède un pouvoir liant extrêmement élevé et intervient dans la formulation d'adhésifs ou de peinture.

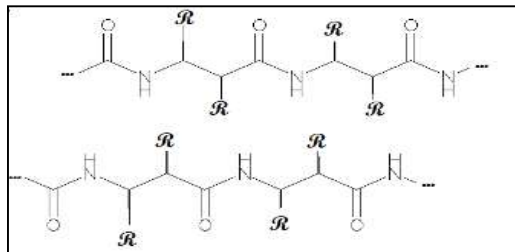


Figure 15. La structure chimique de la caséine [48].

- **LA GELATINE** : connue par son pouvoir gélifiant, épaississant, filmogène, filmogène et stabilisant, ce qui la rend très utilisable dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de tablettes et de capsule.

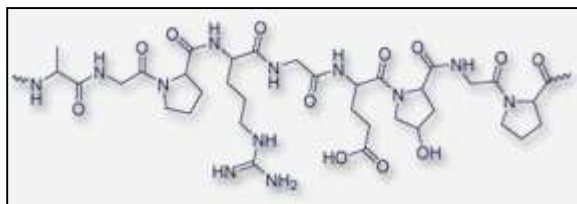


Figure 16. La structure chimique de la gélatine [49].

II.2.2.1.2. D'origine végétale :

- **LE GLUTEN** : un biopolymère qui est à la base de matériaux (rigides ou souples) grâce à ses propriétés barrières à l'O₂ et au CO₂ mais perméables à l'humidité.

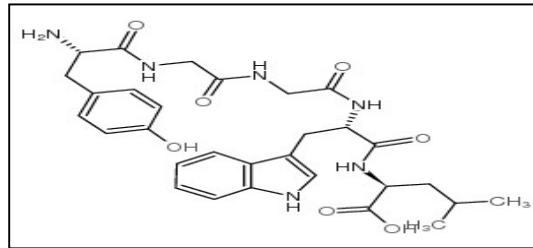


Figure 17. La structure chimique du gluten [50]

II.2.2.2. Les polysaccharides :

II.2.2.2.1. La cellulose :

Un biopolymère biodégradable, produit lors de la photosynthèse, considéré comme étant la molécule biologique la plus abondante dans la nature [46]. La cellulose est l'élément structural primordial de la paroi cellulaire des végétaux et elle en est responsable de la protection et du soutien [51]. L'association des macromolécules de cellulose conduit à la formation des microfibrilles dont l'association en couche mène à la formation des parois des fibres végétales, et cela est assuré et renforcé par la formation des liaisons hydrogènes entre les unités de glucose des différentes chaînes [52].

- **Structure et propriétés :**

Un homopolymère de chaîne linéaire, son motif monomère est l'anhydro glucopyranose appelé communément glucose. Les unités de glucose sont liées par des liaisons glucosidiques β (1-4) [46]. Chaque molécule de glucose possède trois groupes qui sont chacun, caractérisés d'une réactivité différente et qui ont la possibilité d'être substitués. La masse molaire de l'unité constitutive de la cellulose vaut environ 162 g/mol et sa température de fusion est supérieure à 150°C. De plus, sa masse volumique est entre 200 et 400 Kg/m³ [53].

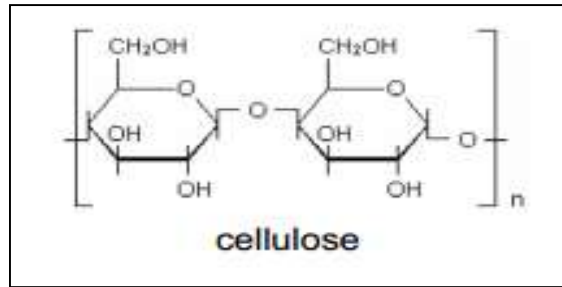


Figure 18. La structure chimique de cellulose [42].

La cellulose possède des régions cristallines et des régions amorphes. Les liaisons hydrogènes étant beaucoup plus nombreuses dans la première [54]. Le taux de cristallinité joue un rôle majeur dans la réactivité de la cellulose. En effet, il est lié à l'accessibilité des fonctions hydroxyles aux différents réactifs. Afin d'amener plus facilement les réactifs au cœur de la fibre cellulosique, des traitements de gonflement ou de dissolution de la cellulose sont utilisés. Les liaisons hydrogènes ont plusieurs conséquences, elles confèrent aux fibres de cellulose une très grande résistance mécanique. Puis, la cellulose est très difficilement soluble car il est peu aisé de rompre toutes ces interactions. Enfin, elle n'est pas fusible car la température nécessaire à la rupture de ces liaisons hydrogènes est supérieure à celle de la décomposition de la molécule, qui a lieu par rupture du cycle glucopyranosique[55, 56]. Bien que très organisée, la cellulose peut être dissoute dans certains systèmes. Ils peuvent être classés en deux catégories : soit la dissolution de la cellulose se fait sans aucune modification chimique de celle-ci (on dit que les solvants sont non dérivatisants), soit la dissolution est réalisée grâce à une modification du biopolymère (on parle dans ce cas de solvant dérivatisant) [57].

La cellulose, à un degré de cristallinité très élevé, est insoluble dans l'eau. Cependant, d'autres dérivés peuvent être préparés et qui sont hydrosolubles tels que la méthylcellulose (MC), la carboxyméthylcellulose (CMC), l'hydroxyéthylcellulose (HEC), l'hydroxypropylcellulose (HPC), l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), etc [53].

P.S : l'hémicellulose (structure chimique **Figure 19**) peut être confondue avec la cellulose comme étant aussi l'une des principales composantes du bois, mais qui, à l'inverse de cette dernière, ne contient pas que de molécules de glucose anhydre [58].

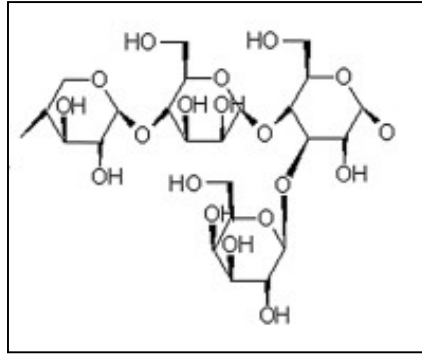


Figure 19. La structure chimique de l'hémicellulose [58].

- **Applications :**

La cellulose représente l'une des matières premières les plus utilisées dans le domaine industriel en raison de ses propriétés barrières à l'humidité et à l'oxygène [46]. Elle est utilisée comme excipient dans l'industrie pharmaceutique, elle sert de diluant dans la formulation des comprimés et gélules mais elle peut avoir d'autres fonctions [59].

II.2.2.2.2. Le chitosan :

Un polysaccharide cationique [60] obtenu par la désacétylation partielle de la chitine [46], opération qui consiste à l'hydrolyse des groupements aminoacétylés de la chitine dans un milieu alcalin fort [61]. La chitine est extraite de la carapace des crustacés, elle est constituée d'unités N-acétylglicosamine reliées entre elles par des liens β (1-4) et considérée comme l'équivalent aminé de la cellulose [46].

Le chitosan fait partie de la famille des glycosaminoglycanes (GAG), une sous-classe des polysaccharides, caractérisée par sa bioactivité, une propriété très importante pour les applications biomédicales.

- **Structure et propriétés :**

Un copolymère linéaire, constitué de deux motifs monomères qui sont : 2-amino-2-déoxy- β -D-glucopyranose et 2-amino-2-déoxy- β -D-glucopyranose liés en β (1-4). Le chitosan est caractérisé par sa masse molaire, son degré de désacétylation. Sa masse molaire (dépend de la source et de la méthode de préparation) et son degré de désacétylation (déterminé par la teneur en molécules de glucosamine) jouent un rôle assez important dans la détermination de ses propriétés biologiques et physico-chimiques, parmi lesquelles : la cristallinité et le polymorphisme [60, 62].

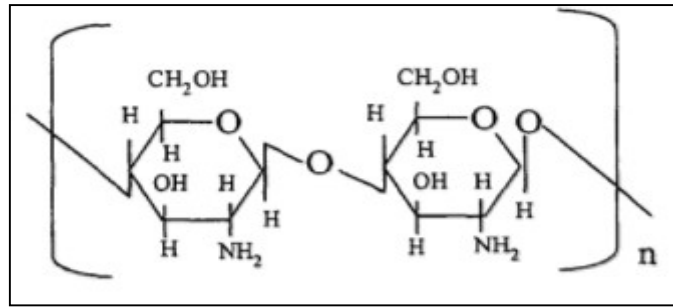


Figure 20 : La structure chimique du chitosan [63].

Le chitosan se présente sous la forme d'un solide amorphe. C'est l'un des rares polyélectrolytes naturels cationiques existant dans la nature [64]. En fonction de la source de laquelle le polymère a été obtenu et la méthode de préparation, la masse molaire du chitosan peut varier entre 300000 et 106 g.mol⁻¹, et le degré de déacétylation (DDA) entre 30% et 95% [65, 66, 67]. Le chitosan se dissout uniquement en milieu acide par protonation des groupes amine présents sur la macromolécule. Le pKa du chitosan est approximativement 6,3. Ainsi, lorsque le degré de déacétylation (DDA) est peu élevé c'est-à-dire lorsque les groupements amine sont en petite quantité, le chitosan est peu soluble. En général, on utilise du chitosan avec un DDA supérieur à 70 % pour avoir une grande partie soluble. De même, la conformation des chaînes du polymère en solution et donc la viscosité de ces solutions dépendent du pH et du DDA. En effet, ces deux paramètres déterminent la densité de charge sur la chaîne de polymère. Lorsque celle-ci est élevée, les chaînes de polymères sont très étendues et la viscosité est importante. En revanche, lorsque le polymère est peu chargé, les chaînes sont sous forme de pelotes statistiques caractérisées par une faible viscosité [68, 69, 70].

Le chitosan possède des propriétés biologiques particulièrement intéressantes qui sont [71]:

- **La biocompatibilité :**

Les tests cliniques effectués chez l'homme après ingestion, injection, implantation ou application des biomatériaux contenant le chitosan, ont été négatifs sur le plan allergique.

La dose létale médiane (DL 50) du chitosan est égale à celle du saccharose et elle est de l'ordre de 16 g par jour et par kilo (chez la souris).

- **La biodégradabilité :**

Le chitosan est hydrolysable par les lysozymes et son hydrolyse dépend de son degré d'acétylation.

- **Les propriétés antibactériennes :**

Il s'est avéré que le chitosan possède des bactériostatiques et fongistatiques, son activité antibactérienne augmente à l'état protoné de ses fonctions amines.

- **La bioadhésion :**

En milieu acide, il se charge positivement, ce qui lui confère la particularité de réagir avec tous les composés biologiques chargés négativement et de les fixer solidement par des liaisons ioniques.

- **La bioactivité :**

Lors d'une réaction anti-inflammatoire, et au contact du chitosan, les macrophages et les dendritiques produisent des signaux pro- et anti-inflammatoire, jouant un rôle important dans la réparation tissulaire.

- **Applications :**

Le chitosan est un polymère très fréquemment utilisé [46]. Comme la chitine est insoluble dans l'eau et plusieurs autres solvants, elle doit être utilisée que sous forme de chitosan. Ce dernier présente un intérêt dans le domaine de la libération des médicaments, compte tenu de sa structure chimique, et en mettant à profit ses excellentes qualités de biocompatibilité, biodégradabilité et non-toxicité [72].

Il est prouvé que le chitosan n'est pas irritant pour la peau. De plus, il peut être utilisé dans une grande gamme d'application : libération contrôlée des médicaments, hygiène orale, agent anticoagulant, immunoadjuvant, pansements et aussi dans l'ingénierie tissulaire [71, 72].

En odontologie, il est opté pour des dentifrices à base de chitosan en raison de ses propriétés antiérosives comme il a la particularité de se fixer à la surface des dents en favorisant le stockage du principe actif dans l'émail. En addition il est un matériau de choix dans les membranes chirurgicales dentaires qui font l'objet de plusieurs projets de recherches, grâce à ses caractéristiques de biorésorbabilité, porosité, flexibilité et cicatrisantes [71].

II.2.2.2.3. L'amidon :

Le second composé glucidique biosynthétique après la cellulose, l'amidon est considéré comme étant la principale source d'énergie pour la vie animale [46, 73], il provient du glucose généré par la photosynthèse et constitue une réserve importante en carbohydrate chez les plantes [46].

En général, l'amidon se présente sous forme de grains de 1 à 100 μm . Leur taille et leur forme sont caractéristiques de leur origine végétale [74].

L'amidon est abondant, renouvelable et peu coûteux [73], en raison de ses caractéristiques, il est employé dans différents domaines industrielles [46].

- **Structure et propriétés :**

Un polymère composé de deux polysaccharides, l'un linéaire, l'amylose, et l'autre branché, l'amylopectine [46, 73], pouvant être séparés en raison de leurs différents degrés de solubilité.

- * **L'amylose :** constitué d'unités de glucose reliées par des liens α (1-4), considérée comme l'analogue α de la cellulose, qui est de structure linéaire composé de résidus de glucose liés en β (1-4). Cette seule différence mène à une configuration spatiale totalement différente. L'amylose, à son état natif, possède des degrés de polymérisation entre 500 et 6000, variable selon l'origine botanique de l'amidon [73]. Sa masse molaire varie de 10^5 à 10^6 [46]. Cette molécule a tendance de former des hélices en créant des cavités au sein desquelles, s'accumulent les lipides présents dans les amidons [46].
- * **L'amylopectine :** la deuxième macromolécule constituant l'amidon, et contrairement à l'amylose, a une structure branchée. Les chaînes qui le composent sont courtes et constituées d'unités de glucoses liées en α (1-4), elles-mêmes, sont reliées entre elles par des liens α (1-6). Il a une masse molaire très élevée le rendant le plus gros polymère connu de nos jours [46].

Ces deux molécules (l'amylose et l'amylopectine) sont liées au niveau d'entités granulaires semi cristallines appelées grains d'amidons [73].

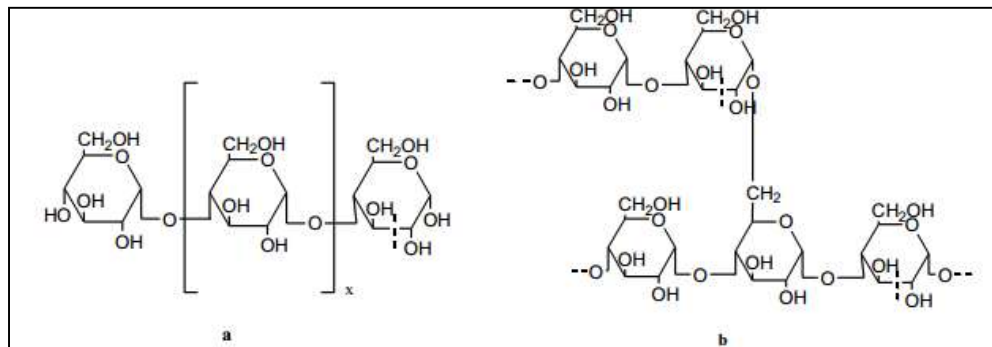


Figure 21 : La structure chimique de l'amylose (a) et l'amylopectine (b) [75].

Les propriétés que possède l'amidon font de lui un matériau de choix pour de nombreuses applications, il est soluble dans l'eau à une température supérieure à 60°C en obtenant du lait d'amidon. Il prend une couleur violette en présence d'une solution iodo-iodurée, mais il ne peut

pas oxyder la liqueur de Fehling à cause de sa grosse taille qui fait « perdre » sa fonction alcool (-OH) réductrice. La forme et la surface de ses grains jouent un rôle immense lorsque ce dernier sert de véhicule de colorants ou de saveurs [76].

- **Applications :**

L'amidon possède un large spectre d'utilisation en industrie, il est à la base de la synthèse de nombreux films, il peut être utilisé dans plusieurs domaines tels que : adhésifs et colles, textiles, bâtiments, agrochimie, etc [46].

Dans l'industrie chimique, il est utilisé comme substrat de fermentation pour la production de bioéthanol. Il est aussi impliqué dans le traitement de surface et il est utilisé comme substrat direct dans la formulation des médicaments autant qu'excipient, liant et dragéifiant [46, 73].

III. Les polymères dans les systèmes de délivrance de médicaments :

III.1. L'utilisation conventionnelle des polymères dans la délivrance des médicaments :

Les systèmes de délivrance des médicaments conventionnels utilisent des doses de médicaments sous forme de capsules, de comprimés qui sont formés par compression, par enrobage et par encapsulation de molécules bioactives de médicament. Les polymères jouent un rôle polyvalent dans ces formulations classiques ; Ils servent d'agents liants dans des capsules, d'agents de revêtement de film en comprimés et d'agents améliorant la viscosité dans des émulsions et des suspensions. Certains des polymères donnés avec des molécules bioactives de médicament comprennent les dérivés de la cellulose, le poly (N-vinylpyrrolidone) et le poly (éthylèneglycol) PEG [18].

III.2. Les polymères intelligents

Les polymères intelligents sont ceux qui présentent un changement en fonction du changement des conditions environnementales. En médecine, les polymères sensibles aux stimuli montrent le changement de leurs propriétés en réponse au changement des conditions biologiques. Les différents stimuli peuvent être la température, la pression, le pH, le champ électrique, le champ magnétique, la lumière, le changement de concentration, la force ionique, le potentiel redox, etc. Les réponses à de tels stimuli comprennent la dissolution, la précipitation, le gonflement, le changement de conformation et le changement des propriétés hydrophobes et hydrophiles. Il y a un changement de pH le long du tractus gastro-intestinal qui est pris en compte lors de la

conception des systèmes d'administration orale de médicaments. Le tissu cancéreux et le tissu gonflé montrent une variation radicale du pH. Les médicaments reliés aux polymères sont libérés dans de tels tissus du fait de la déprotonation / protonation de la structure polymère complexe dans des conditions de pH altéré. De même, les polymères sensibles à la température provoquent une modification de l'hydrophobicité et l'hydrophobicité des polymères augmentant leur perméation membranaire. Une modification des propriétés du polymère peut être utilisée pour :

- Adhérer à la surface cellulaire.
- Décomposer la membrane cellulaire.
- Libérer le composé biologiquement actif.

Les polymères sensibles aux stimuli peuvent être largement classés en micelles et conjugués de médicaments polymères [18].

III.3. Les polymères biodégradables dans les nouveaux systèmes de délivrance de médicaments (formulation à libération prolongée / contrôlée) :

Des chimistes, des pharmacologues et des scientifiques utilisent des polymères pour développer des systèmes de libération contrôlée de médicaments et des formulations à libération prolongée. Les nouveaux systèmes d'administration de médicaments comprennent les micelles, les dendrimères, les liposomes, les nanoparticules polymères, les microcapsules et les lipoprotéines. Les progrès récents dans les encapsulations à base de polymère et les systèmes de libération contrôlée de médicament aident à réguler l'administration de médicament en empêchant un sous-dosage ou un surdosage. Ces systèmes avancés jouent un rôle prometteur dans l'amélioration de la biodisponibilité, en minimisant les effets secondaires et d'autres types d'inconvénients causés aux patients. Des études doivent être effectuées dans les domaines des propriétés en surface et en masse des polymères car ces propriétés régissent leur utilisation en diverses applications. Le rôle des polymères dans l'administration de médicaments augmentera fortement à l'avenir pour traiter divers problèmes non résolus. Ces problèmes peuvent inclure la délivrance de médicament spécifique au site dans les organelles subcellulaires, l'exploitation efficace des propriétés chimiques, physiques et biologiques pour optimiser les administrations de médicaments [18].

Des recherches poussées ont été effectuées sur le rôle des polymères dans les systèmes de délivrance de médicaments existants et nouveaux, tant sous forme de formulations que dans les dispositifs, leurs avantages et leurs limites [18].

- **Les avantages [18]:**

1. Les polymères utilisés dans des systèmes colloïdaux vecteurs de médicaments, constitués de petites particules, présentent un grand avantage dans les systèmes de délivrance des médicaments en raison de l'optimisation des propriétés de chargement et de libération du médicament.
2. Un polymère (naturel ou synthétique) est agrégé avec un médicament en libération contrôlée de PA et par conséquent il donne une dose efficace et contrôlée de médicament évitant le surdosage.
3. Les polymères dégradables sont rompus en molécules biologiquement appropriées qui sont assimilées et éliminées du corps par voie normale.
4. Les polymères à base de réservoir sont avantageux de diverses manières, comme ils augmentent la solubilité des médicaments moins solubles et abaisse les effets secondaires antagonistes des médicaments.
5. Le dextran est le polymère couramment utilisé pour le revêtement de l'oxyde de fer (expandeur de plasma et affinité pour le fer) et est utilisé pour le traitement des anémies de fer depuis 1960 et est toujours en activité.
6. Dans les polymères biodégradables, le système est biocompatible et le polymère conservera ses propriétés jusqu'à après l'épuisement du médicament.
7. Les polymères peuvent être utilisés sous forme de films ou des agents liants recouvrant en comprimés, en agent de gestion de flux dans des liquides ou des émulsions pour améliorer la sécurité du médicament et pour modifier les caractéristiques de délivrance.
8. Une grande importance des polymères dans la délivrance de médicaments a été remarquée car ils donnent une propriété distinctive qui, jusqu'à présent n'est pas atteinte par aucun des matériaux.
9. Les polymères sont préférables dans le fait qu'ils présentent habituellement un profil pharmacocinétique au contraire d'une molécule à petite échelle avec un temps de circulation prolongée et ils ont également la capacité de cibler les tissus.
10. Le plus grand avantage de l'utilisation de polymères dans la délivrance de médicament est le contrôle (manipulation) de leurs propriétés (par exemple, les liaisons et le poids moléculaire) pour être modifiés selon le besoin de systèmes de délivrance du médicament.

- **Difficultés et défis [18] :**

1. Avec la présence de solvants organiques et d'interfaces aqueuses-organiques sur des médicaments qui sont encapsulés conduit à des effets indésirables comme l'élimination de la bioactivité des microsphères.
2. Une limitation cruciale dans le développement de microsphères de polymères biodégradables pour des applications de délivrance de médicament à libération contrôlée, est la difficulté de concevoir spécifiquement des systèmes qui présentent des vitesses de libération précisément contrôlées.

3. Les hydrogels ont une capacité à gonfler rapidement avec de l'eau, ce qui peut conduire à une libération plus rapide du médicament chargé que souhaité, suivie de la dégradation du polymère. Il y a une période de libération des heures à des jours pour des médicaments hydrophiles qui sont délivrés en utilisant des systèmes d'hydrogel et ils sont considérés comme beaucoup moins que des systèmes de distribution à base de polymères hydrophobes tels que des microsphères ou des nanosphères.
4. Un obstacle à l'administration orale de certaines classes de médicaments, principalement des peptides et des protéines est provoqué par l'effet du premier passage hépatique et la dégradation par des enzymes dans le tractus gastro-intestinal.
5. Les agents chimiothérapeutiques conventionnels (utilisant des polymères à échelle nanométrique comme vecteurs) qui détruisent les cellules qui se divisent rapidement. Cela conduit à l'endommagement des cellules saines normales qui se divisent rapidement comme les cellules dans les macrophages, la moelle osseuse, le tractus digestif et les follicules pileux en raison de la chimiothérapie.
6. La division cellulaire peut être efficacement arrêtée à proximité du centre dans des cellules tumorales solides à cause de laquelle, les agents chimiothérapeutiques deviennent insensibles à la chimiothérapie.
7. La plupart des agents chimiothérapeutiques traditionnels sont souvent excrétés par la circulation, englobée par les macrophages et donc ils restent dans la circulation pendant un temps très court et ne peuvent pas interagir avec les cellules cancéreuses qui conduisent à l'inefficacité de la chimiothérapie.
8. Le collagène a également une faible résistance mécanique et il ne peut pas facilement développer des taux de libération reproductibles.
9. La gélatine est réticulée avec le glutaraldéhyde tout en préparant le système de délivrance de médicament. Cela se lie et inactive certains médicaments protéiques.

III.4. Dispositifs de délivrance de médicaments - exigences des polymères dans le système de distribution de médicaments

III.4.1. Les dendrimères :

Les dendrimères sont hyper-ramifiés, monodispersés (particules de taille uniforme en phase dispersée), les molécules 3-D de macromolécules de taille 1 à 100 nm comme c'est montré sur **Figure 22**. Ils se solubilisent en incorporant des substances actives hydrophobes et hydrophiles. Ils se composent de 3 composants structurels,

1. Noyau central (multifonctionnel)
2. Unités ramifiées
3. Groupes de surface

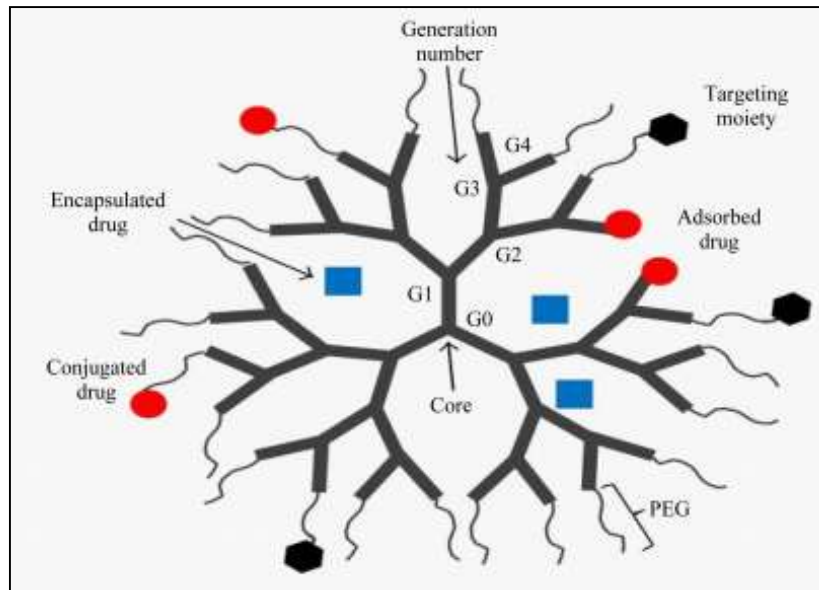


Figure 22. Les dendrimères [18].

Ils sont utilisés dans la délivrance des médicaments et dans d'autres agents thérapeutiques sur les sites spécifiques. Le médicament peut être encapsulé à l'intérieur des dendrimères ou peut être adsorbé et conjugué aux groupes de surface.

Les dendrimères sont hydrosolubles. Ils peuvent être des supports très utiles pour les médicaments antitumoraux, comme ils peuvent agir également comme vecteurs, en thérapie génétique et ils sont également utilisés comme support de matériel génétique.

III.4.2. Les systèmes polymères-nano particulaires :

Sur la base du procédé de préparation, il peut s'agir de Nano/Microcapsules ou de Nano/microsphères.

Les micro/nanosphères sont des systèmes sous forme de matrice dans laquelle le médicament est dispersé dans le polymère dans tout le corps de particule. Les micro/nanocapsules sont des systèmes vésiculaires dans lesquels la cavité contient un médicament (noyau huileux/aqueux) et sont entourés par une seule membrane ultramince de polymère (systèmes réservoirs pour libération contrôlée de médicament) comme représenté sur **Figure 23**.

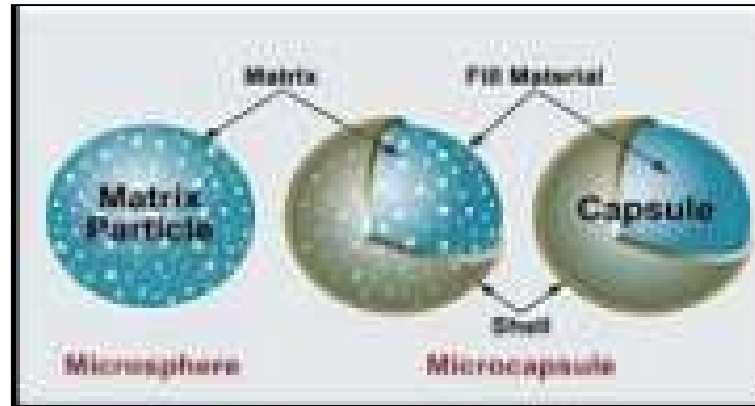


Figure 23. Microsphère / Microcapsule [18].

Les médicaments sont libérés de la micro/nanosphère et de la micro/nanocapsule par diffusion à travers le polymère ou par dégradation du polymère. Micro/nanosphères et micro/nanocapsules peuvent être injectés ou pris par voie orale.

III.4.3. Le système hydrogel :

Les hydrogels sont des réseaux réticulés de polymères hydrosolubles et sont en trois dimensions. Les hydrogels peuvent être fabriqués à la fois à partir de polymères naturels et synthétiques. Ils sont très absorbants. Des hydrogels biodégradables sont utilisés comme supports pour la libération contrôlée des médicaments en raison de leur inertie pour de nombreux médicaments et de leur biocompatibilité.

Les hydrogels ont une porosité très élevée grâce à laquelle la vitesse de libération du médicament dépend essentiellement du coefficient de diffusion des molécules du médicament. L'adaptation de la porosité de l'hydrogel peut être effectuée en contrôlant le taux de réticulation qui, à son tour, affecte la vitesse de délivrance des particules de médicament piégées. La capacité des hydrogels à gonfler rapidement dans un milieu aqueux, favorise la vitesse de libération du médicament piégé et la dégradation du polymère. La distribution du médicament par les hydrogels est expliquée dans **Figure 24**.

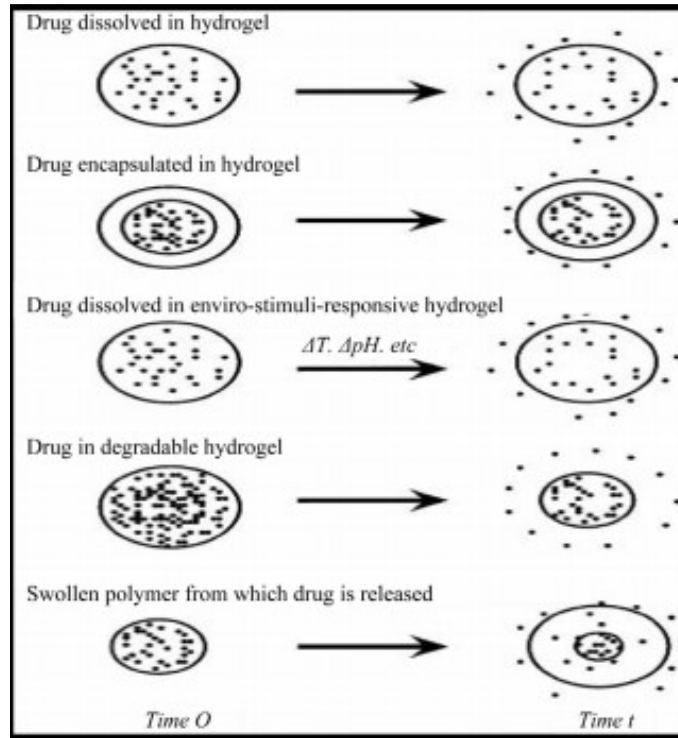


Figure 24. Système hydrogel [18].

III.4.4. Les nanoparticules lipidiques solides :

Les nanoparticules lipidiques solides sont un système de support dans lequel le lipide fondu est dispersé dans un agent tensioactif aqueux par microémulsification ou homogénéisation sous haute pression. Ils sont système colloïdal stable avec le noyau hydrophobe solide.

Le noyau contient les médicaments dispersés ou dissous. Le revêtement de surface avec des polymères hydrophiles comme le polyéthylène glycol (PEG) minimise leur absorption par le foie et améliore leur biodisponibilité. Il piège à la fois les médicaments hydrophiles et lipophiles. Les nanoparticules de lipides solides contenant de l'ibuprofène mélangé avec des hydrogels de dextran conviennent pour des formulations orales.

III.4.5. Les nanoparticules magnétiques :

Les médicaments sont liés par des nanoparticules magnétiques, par ex. Oxyde de fer ou de magnétite (revêtement par dextran) et sont injectés dans la circulation sanguine. Un champ magnétique de forte puissance est généré à l'extérieur des corps qui tirent ces médicaments hors de suspension et délivrent le médicament à un site de maladie localisé. Le revêtement avec du dextran ou du PEG en fait un système stable dispersible dans l'eau.

III.4.6. Les micelles polymères :

Les micelles polymères ont une structure de coque de noyau formées par auto-assemblage spontané de copolymères di/tri-bloc amphiphiles individuels (représenté sur **Figure 25**).

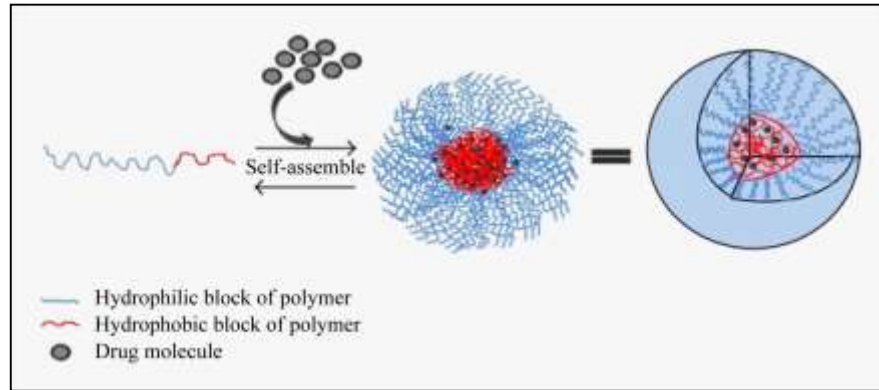


Figure 25. Auto-assemblage de copolymères amphiphiles dans une solution aqueuse [18].

Ils ont à la fois des régions hydrophiles et hydrophobes, ce qui est bon pour les médicaments ayant une faible solubilité. Le noyau est formé de blocs polymères hydrophobes (poly-(propèneglycol), poly-(caprolactone), etc.) et la coquille est constituée de polymère hydrophile (PEG).

III.4.7. Les liposomes :

Les liposomes sont des vésicules composées de phospholipides et de cholestérol. Ils sont amphiphiles. Le noyau aqueux interne est approprié pour la délivrance de médicaments hydrophiles et la bicouche de phospholipides encapsule des médicaments hydrophobes.

La modification de la surface par fixation de dextran ou de PEG à la bicouche de phospholipide augmente leur temps de circulation dans le sang.

III.4.8. Les implants :

Dans la plupart des implants (un système de délivrance des médicaments), une membrane polymère perméable entoure le noyau des médicaments solides. Les implants peuvent être modifiés en différentes formes, telles que des films, des pastilles, des bouchons, des tiges et des disques. Les implants peuvent être classés comme des implants non biodégradables et biodégradables, selon le polymère utilisé.

Les systèmes biodégradables peuvent être obtenus soit par des polymères naturels (par exemple, albumine, gélatine et collagène), soit par des polymères synthétiques tels que l'acide

polylactique, l'acide olyglycolique et le copolymère d'acide polylactique-co-glycolique (PLGA). Dans les implants biodégradables, la libération du médicament se produit pendant la dégradation du polymère.

En tirant de ce chapitre que les polymères sont avantageux dans la délivrance de médicaments. Ceci conduit à une délivrance de médicament améliorée avec une meilleure pharmacocinétique manipulant tous les paramètres de sécurité [18].

PARTIE

EXPERIMENTALE

Chapitre III : Matériels et Méthodes.

Le Diclofénac Sodique (DS) est un anti inflammatoire non-stéroïdien (AINS) de demi-vie courte, pouvant être administré 2 à 3 fois par jour et est utilisé pour une variété de conditions inflammatoires et douloureuses. Ces propriétés le rendent un candidat idéal pour développer une forme galénique qui pourrait entraîner une efficacité thérapeutique prolongée, une réduction de la fréquence d'administration et moins d'effets secondaires [77].

IV. Objectif du travail :

Des études récentes ont montré que les polymères biodégradables peuvent jouer un rôle si important dans la modification de la libération du PA [78]. Pour cela, une formulation d'un patch buccal et de comprimés à base de polymères biodégradables qui sont le chitosan et l'amidon respectivement, va faire l'objet du présent travail afin de démontrer le rôle de ces deux polymères dans la libération prolongée du principe actif.

II. Matériels et Produits utilisés :

II.1. Matériels utilisés :

→ **La verrerie**

- Pipettes graduées de 2ml, 5ml et 10ml.
- Fioles jaugées de 10ml, 25ml, 100ml, 250ml et 500ml.
- Bêchers de 250ml.
- Balons de 250ml et 500ml.
- Erlenmeyer de 250ml.
- Fiole à vide de 250ml.
- Thermomètre.
- Poire.
- Compte-gouttes.
- Entonnoir.
- Verre de montre.
- Mortier et pilon.
- Pissette.
- Tubes à essai.
- Verre à pied.
- Baguette de verre.
- Boîte à pétri.

→ **Autres :**

- Agitateur et plaque chauffante.
- Balance électronique.
- Papier filtre.
- Etuve.

- Dissolutest.
- Appreil de tassement.
- Durimètre.
- pH mètre.
- Spectrophotmoètre.
- Microscope optique.
- Diffractomètre de rayons X.

II.2. Produits utilisés :

- Diclofénac sodique obtenu de SAIDAL Médéa.
- Cellulose microcristalline obtenu de SAIDAL Médéa
- Lactose anhydre obtenu de SAIDAL Médéa
- Stéarate de Magnésium obtenu de SAIDAL Médéa
- PVP K-30 obtenu du département de chimie industrielle de l'université de Saad DAHLEB Blida
- Amidon de maïs natif obtenu du département de chimie industrielle de l'université de Blida
- Chitosan obtenu du laboratoire de département de chimie de l'université de Saad DAHLEB Blida.
- Plastifiant obtenu du laboratoire de département de chimie de l'université de Saad DAHLEB Blida.

III. Présentation du principe actif « le diclofénac sodique » [79] :

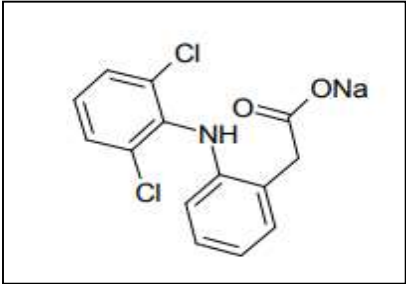
III.1. Définition :

Diclofénac Sodique est un AINS prototypique, un dérivé d'acide phénylacétique lié structurellement à la meclofénamate sodique et à l'acide méfénamique qui a été développé spécifiquement comme agent anti-inflammatoire.

III.2. Propriétés physicochimiques :

Quelques propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Propriétés du Diclofenac sodique

Dénomination chimique internationale	Diclofénac sodique.	
Formule chimique	$C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$.	
Nom chimique	[2-[(2,6-dichlorophenyl) amino] phényl] acétate de sodium.	
Formule développée du diclofénac sodique [79]		
Masse moléculaire	318,13 g/mol	
Aspect physique	Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique	
Point de fusion	280°C	
pKa	4	
Solubilité	C'est une poudre assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'acétone.	

III.3. Schéma de synthèse :

Le chemin de synthèse de Tamura & al est présenté à la **Figure 26**. L' α - (méthylthio) acétanilide « 2 » est obtenu par N-acylation de N-phényl-2,6-dichloroaniline « 1 », le produit « 2 » a été oxydé avec de l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) ou du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) pour donner un - (méthylsulfinyl) acétanilide « 3 ». La cyclisation de « 3 » pour former le produit « 5 » a été réalisée en chauffant « 3 » dans du benzène avec de l'acide p-toluènesulfonique (pTsOH). Une autre voie par la chloration de « 2 » avec du N-chlorosuccinimide (NCS) dans le tétrachlorure de carbone (CCl_4) a donné lieu à « 4 » et la cyclisation subséquente de « 4 » avec du chlorure stannique ($SnCl_4$), a donné « 5 ». La désulfuration de « 5 » avec nickel de Raney (Ra-Ni) ou de poussière de zinc - acide acétique (Zn - AcOH) a donné l'oxindole « 6 ». L'hydrolyse de « 6 » avec l'hydroxyde de sodium a donné du diclofénac de sodium.

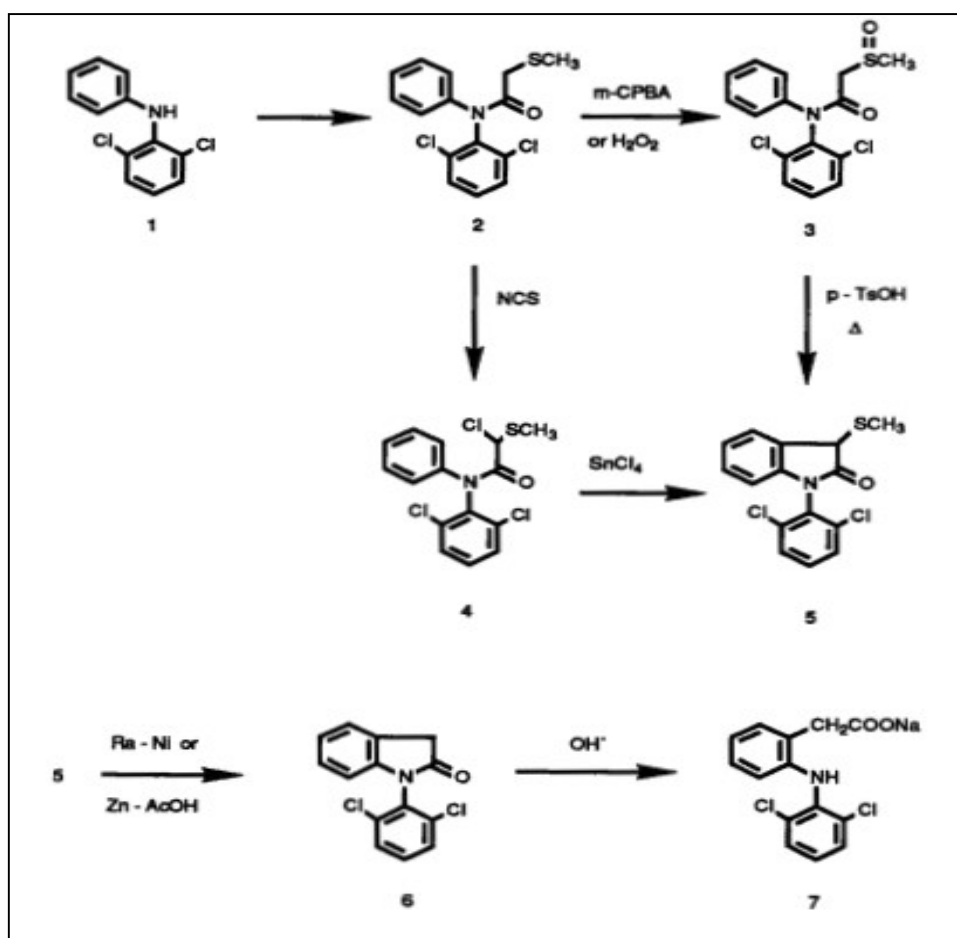


Figure 26. Schéma de synthèse de Diclofénac sodique [79].

III.4. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques :

Le diclofénac a des activités analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Sa puissance contre la cyclooxygénase-1 (COX-1) et la COX-2 est sensiblement supérieure à celle de plusieurs autres AINS. Le diclofénac est utilisé pour traiter la douleur, la dysménorrhée, l'inflammation oculaire, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et la kératose actinique.

III.5. Le profil pharmacocinétique :

- **Absorption :**

Il est bien absorbé après administration orale. Il subit l'effet du premier passage hépatique ; seulement 50 à 60% de la dose atteint la circulation systémique comme médicament inchangé. Absorbé en circulation systémique suite à une administration topique sous forme de gel ou de

système transdermique ; les concentrations plasmatiques sont généralement très faibles par rapport à l'administration orale.

- **Distribution :**

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99 %). Après administration orale, les concentrations dans le liquide synovial peuvent dépasser celles du plasma.

- **Métabolisme :**

Métabolisé dans le foie par hydroxylation et glycuconjugaison. Certains métabolites peuvent présenter une activité anti-inflammatoire.

- **Excrétion :**

Excrété dans l'urine (65%) et dans les excréments par élimination biliaire (35%) comme métabolites.

IV. Méthodes utilisées :

Selon la pharmacopée européenne 8^{ème} édition.

IV.1. Etude de dissolution du Principe actif PA :

IV.1.1. Droite d'étalonnage :

Pour estimer la concentration du DS libérée à partir des échantillons (comprimés ou patchs), on a établi la courbe d'étalonnage dans trois milieux différents : l'eau distillée pH=7, un milieu de pH=1,2 par simulation au pH de l'estomac et un milieu de pH=6,8 par simulation au pH des intestins. Les mesures ont été effectuées avec un appareil UV du type JENWAY 7305 Spectrophotometer, à la longueur d'onde de 276 nm où le spectre présente un maximum, contre la solution blanche préparée de la même manière sans addition de diclofénac sodique. Les courbes étaient adaptées à une ligne droite selon une équation obtenue à partir de la courbe et l'absorbance à 276 nm pour la dissolution dans l'eau distillée et 276 nm pour le milieu dont le pH = 6,8 et 254 nm pour le milieu dont le pH = 1,2 ; mesurée dans une cellule de quartz de 1 cm (Coefficient de corrélation : $R^2 = 0.9996$).

IV.1.2. Préparation de solution du DS dans l'eau distillée :

100 mg de DS est dissout dans 200 ml, puis une dilution est réalisée au dixième et des solutions sont réalisées à 10, 16, 20, 24 mg par 100 ml.

IV.1.3. Préparation des solutions tampons :

IV.1.3.1. Préparation de solution tampon pH=1,2 à base de KCl 0.2M et HCl 0.2M

25ml de la solution de chlorure de potassium à 0.2 M sont mélangés avec 42.5ml de la solution d'acide chlorhydrique à 0.2M, puis on ajoute de l'eau distillée jusqu'à 200 ml. Le pH est ajusté à l'aide d'un pH mètre jusqu'à la valeur de 1.2.

IV.1.3.2. Préparation de solution tampon pH=6,8 à base de Na_2HPO_4 0.5M et $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_8$, H_2O 0.5M

61.8 ml de la solution de phosphate de sodium disodique à 0.5 M sont mélangés avec 9.1ml de la solution d'acide citrique à 0.5M, puis on ajoute de l'eau distillée jusqu'à 200 ml. Le pH est ajusté à l'aide d'un pH mètre jusqu'à la valeur de 6.8.



Figure 27 : Les différentes étapes de préparations des solutions tampons : « 1 » les différentes solutions précurseurs des solutions tampons, « 2 » Solution tampon à pH=1,2, « 3 » Solution tampon à pH=6,8.

IV.1.4. Préparation des solutions du DS dans les deux milieux tampons :

100 mg de DS est dissout dans 200 ml de chaque solution tampon, puis une dilution est réalisée au dixième et des solutions sont réalisées à 10, 16, 20, 24 mg par 100 ml. La densité optique (DO) est mesurée à 276 nm.

IV.2. Caractérisation du principe actif par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier :

La spectroscopie infrarouge est l'étude des interactions entre la matière et les champs électromagnétiques dans la région IR. Dans cette région spectrale, les ondes EM se couplent principalement avec les vibrations moléculaires. En d'autres termes, une molécule peut être excitée à un état vibratoire plus élevé en absorbant le rayonnement infrarouge. La probabilité qu'une fréquence IR particulière soit absorbée dépend de l'interaction réelle entre cette

fréquence et la molécule. La spectroscopie infrarouge est donc technique très puissante qui fournit des informations sur l'empreinte digitale sur la composition chimique de l'échantillon. Les mesures spectrales FTIR ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre Bruker Vertex 70, dans la gamme de 400-4000 cm^{-1} avec une résolution de 2 cm^{-1} . Le logiciel SPECAMP v3.50.114 a été utilisé pour le traitement des données.

Des pastilles de KBr contenant les deux amidons ont été préparées à l'aide d'une pastilleuse comme c'est montré dans la **Figure 28**.



Figure 28 : Préparation des pastilles et spectrophotomètre utilisé.

IV.3. Préparation des patches :

IV.3.1. Principe :

Les films mucoadhésifs buccaux à base chitosan ont été préparés par « *solvent casting technique* » [80] à différentes compositions. Cette technique consiste à faire dissoudre le polymère et les autres composants dans des solutions appropriées telle que l'eau distillée et le méthanol.

IV.3.2. Produits utilisés :

Le chitosan extraite de la carapace de crustacés qui nous a été fourni par le laboratoire de génie chimique du département de génies des procédés (le mode d'extraction[81] : voir annexe), Polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP K-30), plastifiant, PA : DS.

IV.3.3. Mode opératoire :

La solution du polymère de chitosan a été préparée en utilisant de l'acide acétique à 1,5% (V / V) dans de l'eau distillée sous agitation occasionnelle pendant 48 h. La solution de chitosan visqueuse résultante a été filtrée à travers une gaze en nylon pour éliminer les débris et les particules en suspension. Un additif hydrophile hydrosoluble (PVP K-30) est ajouté à la solution de chitosan sous agitation constante. Le plastifiant (5%, V / V) a été ajouté sous agitation constante. La solution résultante a été laissée pendant une nuit à température ambiante pour assurer une solution claire sans bulle. La solution a été versée dans une boîte à Pétri en verre d'un diamètre de 8.5cm. Le patch a été emballé dans du papier d'aluminium et stocké. La composition des deux patches préparés est présentée dans **Tableau 3**.



Figure 29. Préparation du Patch : « 1 » le mélange primaire avec les bulles, « 2 » versement de la préparation après 24h dans une boîte à pétri, « 3 » la préparation avant de devenir un patch de consistance semi-solide.

Tableau 3 : Composition des patches buccaux.

Numéro du patch	Chitosan (20 ml)	PVP K-30 (mg)	Plastifiant	PA : DS (mg/56.71cm ²)
01	1 %	50	5%	1400
02	2%	50	5%	1400

IV.4. Caractérisation des patchs préparés :

IV.4.1. Apparence physique et texture de la surface :

L'évaluation de ces deux paramètres implique l'inspection visuelle et la sensation par le toucher.

IV.4.2. Mesure d'épaisseur et de poids

L'épaisseur de films buccaux de chaque formulation a été déterminée à l'aide d'une jauge à vis standard. Le poids du patch est déterminé en prenant le poids des films de diamètre de 10 mm de chaque formulation et pesé individuellement sur une balance électronique.

IV.4.3. Détermination du pH de surface des patchs

Un patch de 1 cm² de surface a été trempé dans 1 ml d'eau distillée pendant 1 minute. Le pH est mesuré en mettant en contact la surface humide du film en contact avec l'électrode du pH mètre du type HI 2211 pH/ORP Meter (HANNA instruments), l'opération est illustrée dans la **Figure 30**.

IV.4.4. Détermination du taux de gélification :

Les films ont été mis dans l'étuve à 50°C pendant 6 heures afin d'être séchés. Après, ils ont été trempés dans l'eau distillée pendant 24 heures afin d'enlever les parties solubles. Dans une dernière étape, les patchs ont été mis à nouveau dans l'étuve à 50°C et après leur séchage, ils ont été pesés. Le taux de gélification est calculé selon l'équation suivante :

$$\text{Taux de gel (\%)} = (m_e/m_0) \times 100 \quad (1)$$

m_0 = la masse de l'échantillon à son état primaire

m_e = la masse de l'échantillon à la fin de l'expérience.

IV.4.5. Détermination du taux de gonflement en fonction du temps :

Un échantillon de masse définie étant m_0 de patch est trempé dans l'eau distillée. Après un intervalle déterminé de temps, l'échantillon est sorti de l'eau et sa surface est essuie très rapidement pour qu'enfin l'échantillon soit pesé. Le taux de gonflement G est calculé par l'équation suivante :

$$\%G = \frac{m - m_0}{m_0} \times 100 \quad (2)$$

m_0 = la masse de l'échantillon à son état primaire (échantillon sec).

m_e = la masse de l'échantillon à la fin de l'expérience (échantillon à l'état gonflé).

IV.4.6. Caractérisation des patches par microscopie optique :

L'analyse morphologique de surface du patch a été faite à l'aide d'un microscope optique à grossissement ($\times 10$) du type OPTIKA, les photos ont été prises par un appareil photo (Figure 5).

IV.4.7. Caractérisation des patches par spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier :

Les analyses des patches ont été effectuées à l'aide du même appareil précédent.

IV.4.8. Test de dissolution in vitro :

Pour étudier la libération du médicament à partir de patches buccaux. Un milieu tampon (Na_2HPO_4 0.5M et $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_8$, H_2O 0.5M) à pH 6,8 a été utilisé comme milieu de dissolution. La libération a été effectuée à $37 \pm 0,5$ ° C. Un côté du patch buccal a été attaché à un disque de verre avec un adhésif instantané. Le disque a été placé au-dessus du récipient de dissolution afin que le patch reste sur le côté inférieur du disque comme c'est présenté dans la Figure 30. Des échantillons (5 ml) ont été retirés à des intervalles de temps prédéterminés et remplacés par du milieu frais. L'analyse spectrophotométrique des échantillons est faite à 286 nm.



Figure 30. « 1 » Mesure du pH de surface, « 2 » Analyse microscopique, « 3 » Test de dissolution.

IV.5. Préparation des comprimés du diclofénac sodique :

IV.5.1. Préparation de l'amidon réticulé :

- **Produits utilisés :** Amidon de maïs, glutaraldéhyde, HCl, éthanol.
- Préparation de la solution de l'acide chlorhydrique HCl à 1M : Un volume de 8.28 ml de HCl 37% est complété à l'eau distillée jusqu'à 1000ml.

IV.5.1.1. Réticulation de l'amidon natif par le glutaraldéhyde :

Dans un ballon de 250 ml, 30 g de l'amidon de maïs est ajouté à 150 ml de l'eau distillée sous agitation continue en augmentant la température progressivement à 35°C pendant 30 minutes. Le pH est ajusté à une valeur inférieure à 5 à l'aide d'une solution de HCl à 1N. La température a été augmentée de nouveau jusqu'à 50°C, puis 8.5 ml de glutaraldéhyde a été ajouté goutte à goutte à la préparation tout en maintenant la température à 50°C et en agitant pendant 2 heures pour la réticulation. La réaction de réticulation est illustrée dans la **Figure31**.

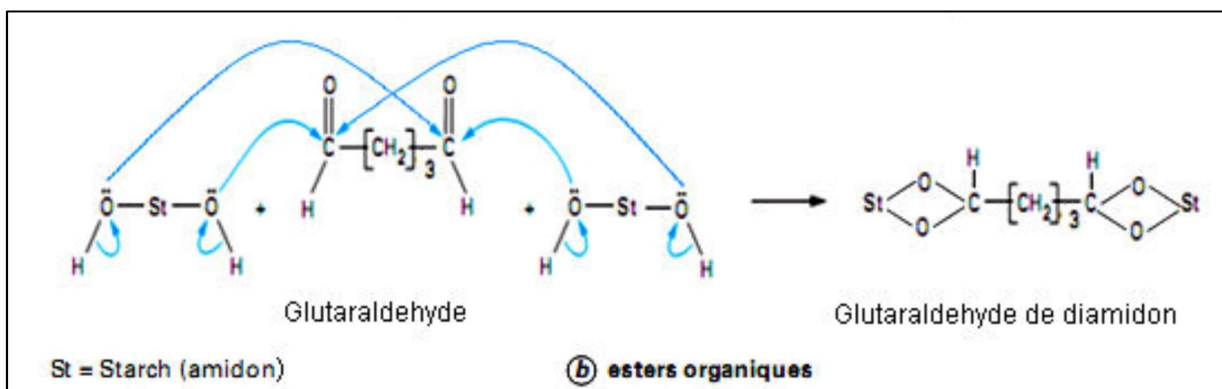


Figure 31 : Réaction de réticulation de l'amidon de maïs natif par le glutaraldéhyde [82].

L'addition de 37.5 ml d'éthanol doit arrêter la réaction. La suspension de l'amidon obtenu est filtrée sous vide sur papier filtre. L'amidon récupéré après la filtration est séché dans l'étuve à 45°C pendant 24 heures. Après séchage, l'amidon obtenu est broyé dans un mortier doucement. Toutes les étapes sont illustrées dans la **Figure 32**.



Figure 32 : Les différentes étapes de réticulation de l'amidon de maïs natif.

IV.5.1.2. Caractérisation des deux amidons, natif et réticulé :

IV.5.3.3.1. Apparence physique et texture des grains :

Elle comprend tout ce qui est apparence physique. Toutes les caractéristiques sont évaluées à l'œil nu et par le toucher.

IV.5.3.3.2. Analyse par microscopie optique :

Une suspension d'amidon est préparée en ajoutant 0.1 g de chaque échantillon (l'amidon de maïs natif et l'amidon de maïs réticulé) à 10 ml de l'eau distillée sous agitation afin d'homogénéiser la suspension. Une goutte de la suspension est observée entre lame et lamelle sous le microscope précédent, avec le même agrandissement.

IV.5.3.3.3. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier :

Les spectres IR ont été enregistrés à partir des pastilles à l'aide du même spectrophotomètre précédent.

IV.5.3.3.4. Analyse par diffraction des rayons X :

Complément indispensable de l'analyse chimique élémentaire dans le cadre de l'identification de composés, la diffraction X permet la caractérisation fine des matériaux cristallisés massifs ou sous forme de poudre : métaux, minéraux, céramiques, composés pharmaceutiques, complexes organométalliques, matériaux métallo-organiques, etc.

L'analyse est faite avec un diffractomètre D2 PHASER BRUKER présent sur la **Figure 33**.



Figure 33. Diffractomètre utilisé.

IV.5.2. Préparation des formulations des comprimés :

Deux formulations de deux différentes matrices contenant le diclofénac sodique comme PA ont été compressés sous forme de comprimé. Le mélange primaire a été préparé manuellement. La masse finale du comprimé (Cp) est de 500 mg. La quantité de chaque composant du comprimé est décrite dans le **Tableau 4**.

Tableau 4. La composition des comprimés contenant l'amidon de maïs natif/l'amidon de maïs réticulé.

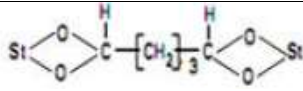
Composants	Quantité (mg/Cp)
Diclofénac Sodique	100
Stéarate de Magnésium	5
PVP K30	20
Amidon de maïs natif / Amidon de maïs réticulé	100
Lactose/cellulose microcristalline	192.5 / 82.5

Un lot de comprimés de 100 mg de Diclofénac Sodique par comprimé est préparé sur trois phases principales : mélange de poudres, granulation par voie humide et compression. Les différentes étapes sont présentées dans la **Figure 34**.

IV.5.3.2. Produits utilisés pour la préparation des formulations des comprimés :

Les produits utilisés ainsi que leurs propriétés sont présentés dans le **Tableau 5**

Tableau 5. Produits utilisés dans la préparation des comprimés.

Composants	Formule chimique	Propriétés
Diclofénac Sodique	$C_{14}H_{10}C_{12}N O_2 Na.$	PA, AINS
Amidon de maïs natif	$(C_6H_{10}O_5)_n$	Matrice, adjuvant
Amidon de maïs réticulé	 St : Starch = amidon.	Matrice, adjuvant
PVP k30	$(C_6H_9NO)_n$	Liant
Lactose	$C_{12}H_{22}O_{11}$	Diluant
Cellulose microcristalline	$(C_6H_{10}O_5)_n$	Diluant
Stéarate de magnésium	$Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$	Lubrifiant

IV.5.3.3. Mélange des poudres :

Dans un mortier le Diclofénac Sodique, le PVP K30, l'amidon (natif ou réticulé), lactose et cellulose sont mélangés à l'aide d'un pilon en porcelaine pendant 15 minutes jusqu'à homogénéisation du mélange.

IV.5.3.4. Granulation par voie humide :

Dans une deuxième étape, une quantité suffisante de l'eau distillée est ajoutée en remuant à l'aide d'une spatule pendant 15 minutes jusqu'à obtention d'un mélange bien homogène. Ensuite, le mélange obtenu est passé à travers un tamis de diamètre de maille de 1000 μm . Les granules récupérés sont mis à l'étuve pendant 1 heure afin d'être séchées. Après séchages, la poudre granulaires est passées une deuxième fois à travers le même tamis, puis dans une dernière étape, le stéarate de magnésium est ajouté et mélangé pendant 3 minutes afin d'obtenir le mélange final.

IV.5.3.5. Compression :

Les comprimés sont obtenus à partir des deux mélanges finaux à l'aide d'une comprimeuse.



Figure 34. Les différentes étapes de la formulation des comprimés : « 1 » mélange des poudres, « 2, 3, 4, 5, 6 » granulation par voie humide, « 7, 8 » compression et obtention des comprimés.

IV.5.4. Caractérisation des comprimés :

IV.5.3.2. Caractérisation des grains par spectroscopie FTIR :

Les pastilles de KBr contenant les échantillons ont été analysées par le même spectrophotomètre précédent.

IV.5.3.3. Les tests pharmacotechniques :

Les trois tests sont démontrés dans la **Figure 35**.

IV.5.3.2.1. Ecoulement :

Selon la pharmacopée européenne, l'écoulement est l'aptitude des poudres ou granules à s'écouler verticalement. Un bon écoulement pour 100 g de poudre est de l'ordre de moins de 10 secondes.

IV.5.3.2.2. Tassement :

La densité apparente conditionne l'encombrement du granulé et par conséquent, le volume à donner à la chambre de compression pour avoir des comprimés de poids voulu. A l'inverse, le volume apparent est le volume mesuré à l'éprouvette d'un poids donné de granulé.

L'essai de volume apparent consiste à mettre 100 g de granulés dans une éprouvette graduée de 250 ml. L'éprouvette est positionnée sur un appareil de tassement : le volumétre de

tassage. Le volume est mesuré après 10 et 500 tassements, la différence entre les deux, doit être inférieure à 20 ml.

IV.5.3.2.3. Humidité résiduelle :

L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de ses propriétés et la conservation du principe actif. Les méthodes classiques de dosage de l'eau sont utilisables, conçues de telle sorte que le séchage se fasse sur le plateau (par IR).

On a pesé 0,5mg des grains de chaque mélange.



Figure 35. Les tests pharmacotechniques : « 1 » Ecoulement, « 2 » Tassement, « 3 » Mesure du taux de l'humidité résiduelle.

IV.5.3.3. Les tests sur le produit fini :

Les essais sont représentés dans la **Figure 36**.

IV.5.3.3.1. Description :

Décrire la forme et la couleur des comprimés.

IV.5.3.3.2. Friabilité :

La friabilité des comprimés non-enrobés, c'est le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition. Elle est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Friabilité } \% = \frac{m_i - m_f}{m_i} \times 100 \quad 3$$

L'appareil utilisé est de type ERWEKA TAR.

IV.5.3.3.3. Dureté :

Signifie la résistance à la rupture. Elle est déterminée par calculer la moyenne de dureté de 10 comprimés et elle est définie pour chaque produit.

L'appareil utilisé est de type SOTAX HT1.

IV.5.3.3.4. Masse moyenne :

20 comprimés sont pesés un à un puis la masse moyenne est calculée, cette dernière doit être comprise entre 470 g et 520 g.

IV.5.3.3.5. Uniformité du poids :

20 comprimés sont pesés un à un, la différence entre la masse de chaque comprimé pesé isolément et la masse moyenne ne doit pas dépasser 10%.

IV.5.3.3.6. Essai de désagrégation :

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide. Il permet de rendre compte des propriétés de compression des différentes formulations et de pouvoir les comparer. Plus il est faible, meilleur est l'essai.

L'appareil utilisé est de type ERWEKA.



Figure 36. Les différents tests sur le produit fini : « 1 » Inspection visuelle, « 2 » Friabilité, « 3 » Dureté, « 4 » Désagrégation.

IV.5.3.3.7. Etude de la libération du principe actif (dissolutest) :

Ce test permet d'évaluer la qualité des médicaments en fournissant une idée sur son comportement in vivo. La dissolution est un phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant. Ces essais ont pour but de fournir des données probantes sur la vitesse de dissolution du PA dans différents comprimés formulés.

Les cuves de l'appareil de dissolution qui sont de volume de 900 ml et où il est mis le comprimé sont remplies avec les solutions tampons. La vitesse du panier tournant est déterminée à 100 tour / minute, la température est maintenue constante à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, les prélèvements sont effectués pendant 6 heures et les prélèvements sont remplacés par la solution appropriée à chaque milieu de dissolution, comme c'est montré sur la **Figure 37**. Le PA est dosé par spectrophotométrie UV de type PerkinElmer UV/VIS Spectrometer à 276 nm.

Les prélèvements seront comme suit :

- La première demi-heure : 10 ml prélevé chaque 10 min.
- La deuxième demi-heure : 10 ml prélevé chaque 30 min.
- A partir de la deuxième heure : 10 ml prélevé chaque heure.



Figure 37. La dissolution des comprimés dans le dissolvent : « 1 » la dissolution, « 2 » prélèvement et remplacement du volume prélevé, « 3 » les volumes prélevés.

Chapitre IV : Résultats et Discussion.

I. Etude de dissolution du Principe actif PA :

IV.5. Droite d'étalonnage :

IV.5.3. La solution du PA dans l'eau distillée :

A partir de la courbe, l'équation suivante est obtenue :

$$Y = 0.045 X + 0.1551 \quad (4)$$

Où :

Y : absorbance.

X : concentration.

Avec coefficient de corrélation $R^2 = 0,9996$.

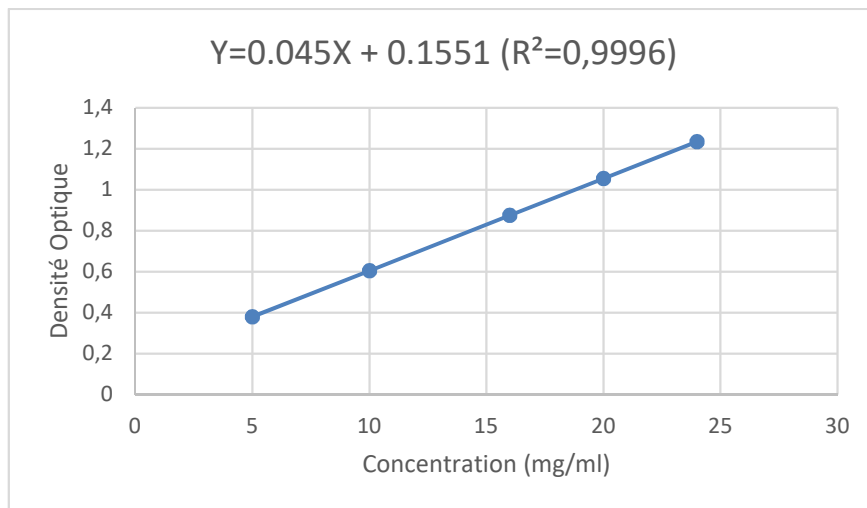


Figure 38. Courbe d'étalonnage du Diclofénac Sodique dans l'eau distillée.

IV.5.4. La solution du PA à pH = 1,2 :

Le Diclofénac sodique est insoluble dans un milieu acide, ce qui est montré dans la **Figure 39**.

Il est soluble à pH basique ou neutre et sa solubilité augmente avec l'augmentation du pH.

La présence du diclofénac sodique dans l'estomac altère la muqueuse gastrique.

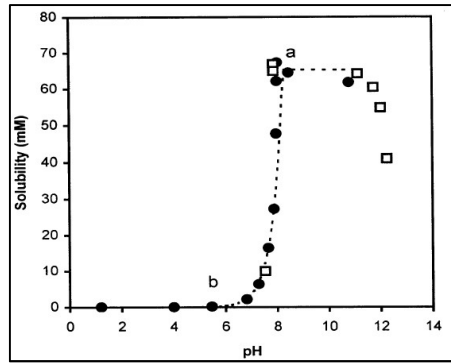


Figure 39. Profil de solubilité du diclofénac sodique en fonction du pH ou a et b représente respectivement en acide libre et en sel, selon M. T. LEDWIDGE [83].

IV.5.5. La solution du PA à pH = 6,8 :

La courbe représentant la variation de la densité optique, mesurée par spectroscopie UV à pH= 6,8, en fonction de la concentration en diclofénac sodique, est une droite représentée ci-dessous (Figure 40) et dont l'équation est la suivante :

$$Y = 0.1437 X + 0.01 \quad (5)$$

Avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0,9996$

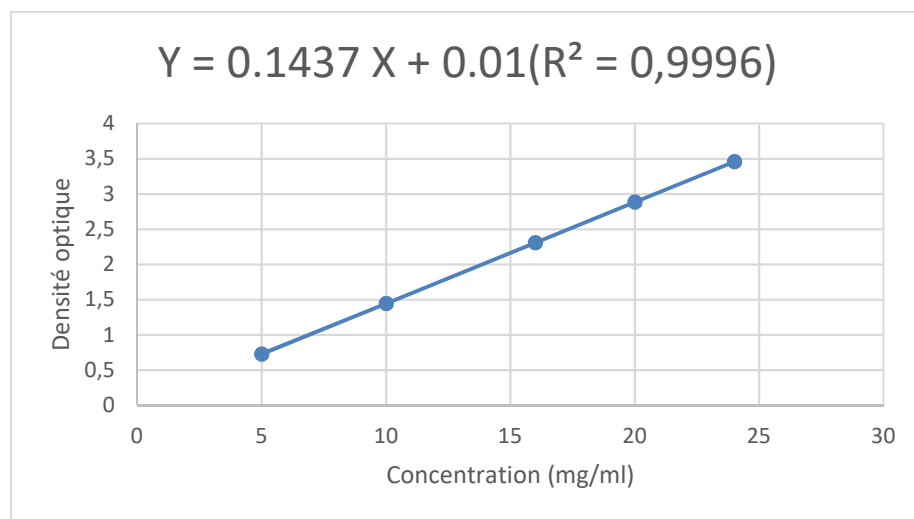


Figure 40. Courbe d'étalonnage du Diclofénac Sodique dans le milieu à pH = 6,8.

V. Caractérisation du principe actif par spectroscopie

Infrarouge à Transformée de Fourier :

Le spectre infrarouge du Diclofénac Sodique représenté dans la figure 4, se caractérise par la présence d'étirements de NH, OH, CH (hydrogène aromatique), à 3400cm^{-1} , 3500 cm^{-1} , 3050

cm^{-1} respectivement. L'étirement C = C de benzène se trouve à $1200\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$, l'étirement C-H se trouve à 2950 cm^{-1} et le groupe carbonyle à 1700 cm^{-1} .

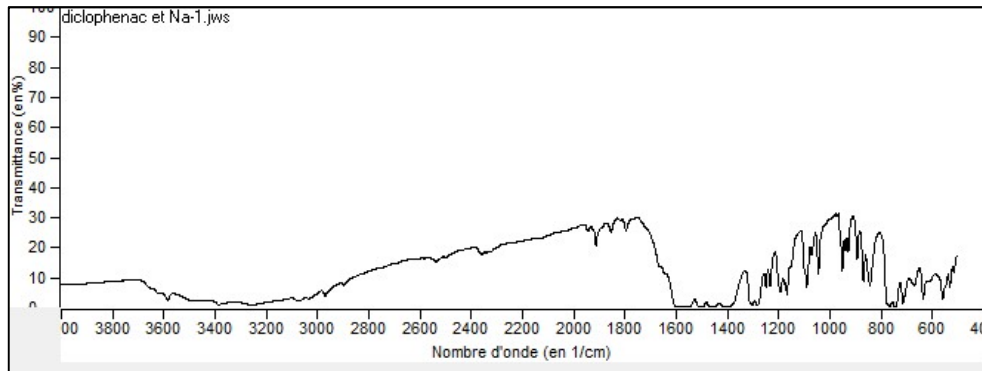


Figure 41. Spectres IR du Diclofénac Sodique.

VI. Caractérisation des patchs élaborés :

VI.5. Apparence physique et texture de la surface :

Nous avons élaboré deux patchs à base de chitosan extraite de la carapace de crustacés.

Les deux patchs sont transparents, lisses, flexibles et de consistance semi solide, les films préparés sont présentés dans la **Figure 42**.



Figure 42. Image des films obtenus.

IV.5. Mesure d'épaisseur et de poids :

Les résultats sont montrés dans le **Tableau 6** ci-dessous.

Tableau 6. Le poids et l'épaisseur des patches obtenus.

Les patches	Le poids (mg)	L'épaisseur (μm)
Patch « 1 »	19,01	1,1
Patch « 2 »	21,27	1,5

IV.6. Détermination du pH de surface des patches :

Le chitosan est un matériau bioadhésif prometteur, à pH neutre ou légèrement alcalin, qui se révèle être avantageux pour l'adsorption sur la surface de la muqueuse. Les pHs des patches obtenus (**Tableau 7**) sont proches de celui de la bouche ce qui les rendent sans effet altérant pour la muqueuse buccale.

Tableau 7. pH de surface des films obtenus.

Les patches	pH de surface
Patch « 1 »	5,50
Patch « 2 »	5,43

IV.7. Détermination du pourcentage de gélification :

Le film « 2 » qui contient une plus grande de quantité de chitosan a montré un taux de gélification inférieur à celui de la formulation « 1 », ce qui mène à dire que le chitosan augmente l'élasticité du patch et diminue la résistance de gélification. Les résultats sont représentés dans le **Tableau 8**.

Tableau 8. Le taux de gélification calculé pour les films.

Les patches	Pourcentage de gélification
Patch « 1 »	81,27 %
Patch « 2 »	75,17 %

IV.8. Détermination du taux de gonflement en fonction du temps :

Les différentes courbes représentant la variation du taux de gonflement des deux différents films hydrogels en fonction du temps mesuré dans l'eau distillée sont représentées sur la **Figure 43**.

Le film « 2 » contenant plus de chitosan a montré plus forte augmentation du taux de gonflement en fonction du temps. Par conséquent, le chitosan possède une capacité de gonflement élevée pour absorber de l'eau.

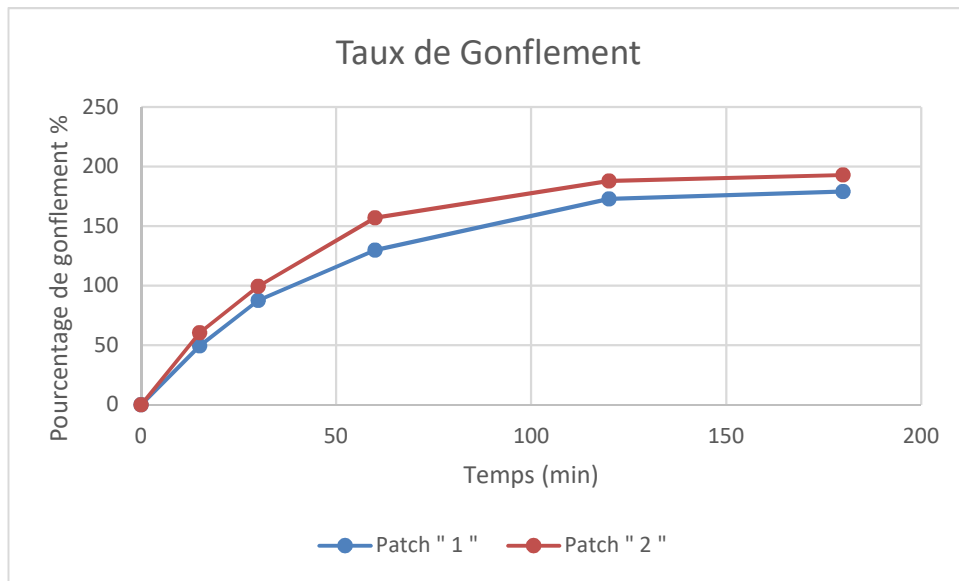


Figure 43. Pourcentage de gonflement des deux films.

IV.9. Caractérisation des patchs par microscopie optique :

Sous microscope optique les deux patchs semblent identiques et homogènes, les grandes lacunes qui se présentent sont du Diclofénac sodique. Il est à prendre en considération qu'à ce grossissement ($\times 10$) l'aspect n'est pas assez clair.

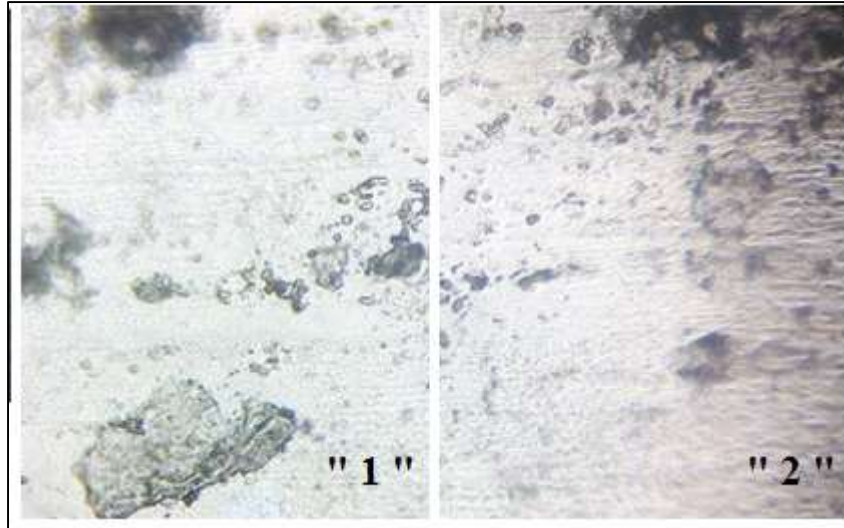


Figure 44. Les 2 patchs sous microscope optique, grossissement ($\times 10$).

IV.10. Caractérisation des patchs par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier :

Les spectres FT-IR des deux patchs 1 et 2 à base de chitosan sont similaires ils ont montré des bandes à 1654 cm^{-1} due à la vibration du groupe carbonyle de l'amide acétylé et à 1580 cm^{-1} due à l'étirement du groupe amino libre.

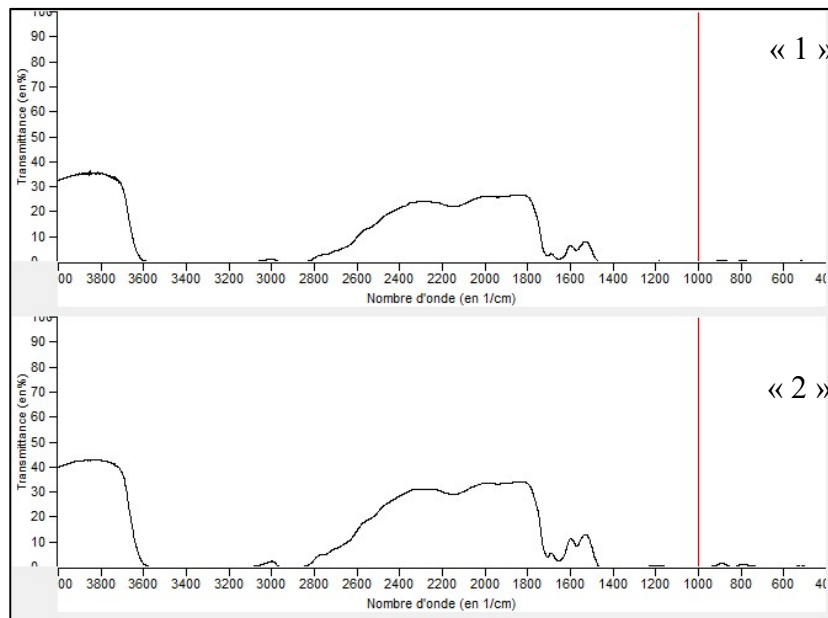


Figure 45. Les Spectres IR des patchs « 1 » et « 2 ».

III.8. Test de dissolution in vitro :

- **Détermination de la quantité du PA libérée :**

En se basant sur l'équation obtenue à partir des courbes d'étalonnage pour les deux milieux on peut calculer la concentration de PA selon les équations suivantes, pour l'eau distillée et milieu à pH=6,8. (7) et (8) respectivement.

$$C = \frac{(A-0,1551)}{0,045} \quad (6)$$

$$C = \frac{(A-0,01)}{0,1437} \quad (7)$$

Sachant que (C) est la concentration de PA libéré et (A) est l'absorbance. (Annexe B)

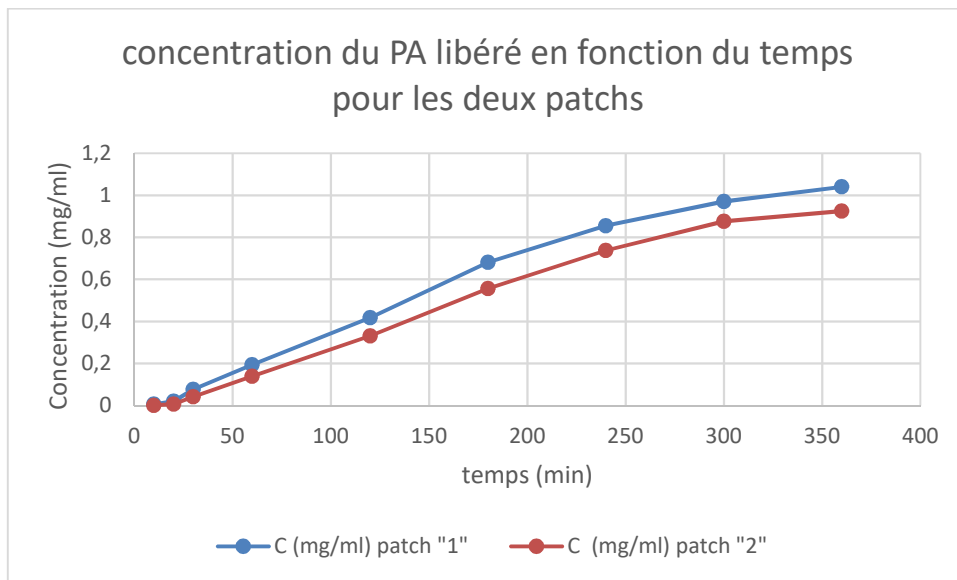


Figure 46. Concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux patches (milieu de dissolution : pH=6,8)

- **Interprétation du résultat :**

D'après la **Figure 46**, on peut dire que le patch contenant plus de chitosan soit le patch « 2 » a une libération prolongée du PA par rapport au patch « 1 ».

- **Détermination du pourcentage de dissolution :**

Selon l'équation suivante, le pourcentage de dissolution est calculé :

$$Dissolution \% = \frac{DO_{éch}}{DO_{st}} \times \frac{m/V_{st}}{m/V} \times Puret\acute{e} \ st \% \quad (8)$$

Avec :

$DO_{éch}$: densité optique de la quantité prélevée.

DO_{st} : densité optique du standard (Diclofénac Sodique de concentration 0,0116 mg/ml).

m/v_{st} : concentration du standard.

m/v : concentration du PA contenu dans le Cp dans la quantité de solution dans la cuve = $100\text{mg}/900\text{ml} = 0,11\text{mg/ml}$.

Pureté standard du Diclofénac Sodique = 99,49%.

(Annexe B)

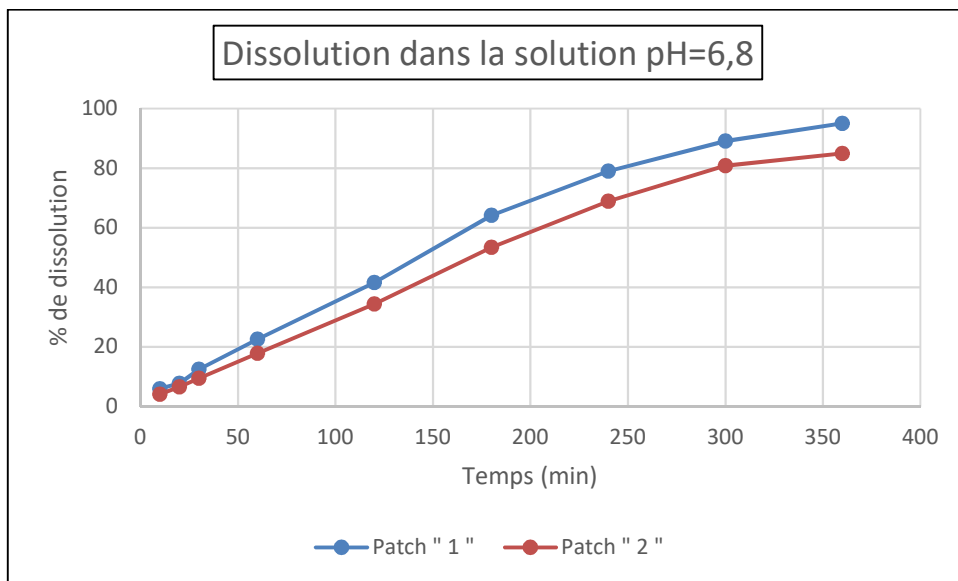


Figure 47. Cinétique de libération du PA à partir des deux patchs.

- **Interprétation des résultats :**

A partir de la **Figure 46**. Il est montré que la libération du principe actif est plus prolongée dans le cas où la quantité du chitosan est plus élevée.

La différence est légère entre les deux profils de de libération à cause de la petite différence dans la concentration en chitosan pour les deux patchs, mais elle est quand-même significative.

V. Essais sur les comprimés :

IV.2. Caractérisation des deux amidons, natif et réticulé :

IV.2.1. Apparence physique et texture des grains :

Les deux amidons, natif et réticulé sont des poudres très fines de couleur blanchâtre, crissant sous la pression des doigts.

IV.2.2. Analyse par microscopie optique :

La différenciation entre les deux amidons passe par un examen microscopique attentif. La micrographie de granules d'amidon natif et réticulé est présentée sur la **Figure 48**.

Les granules de l'amidon natif apparaissent comme des sphères et des polygones cristallins déformés qui sont très fins.

Les particules de l'amidon réticulé apparaissent sous forme d'agrégats.

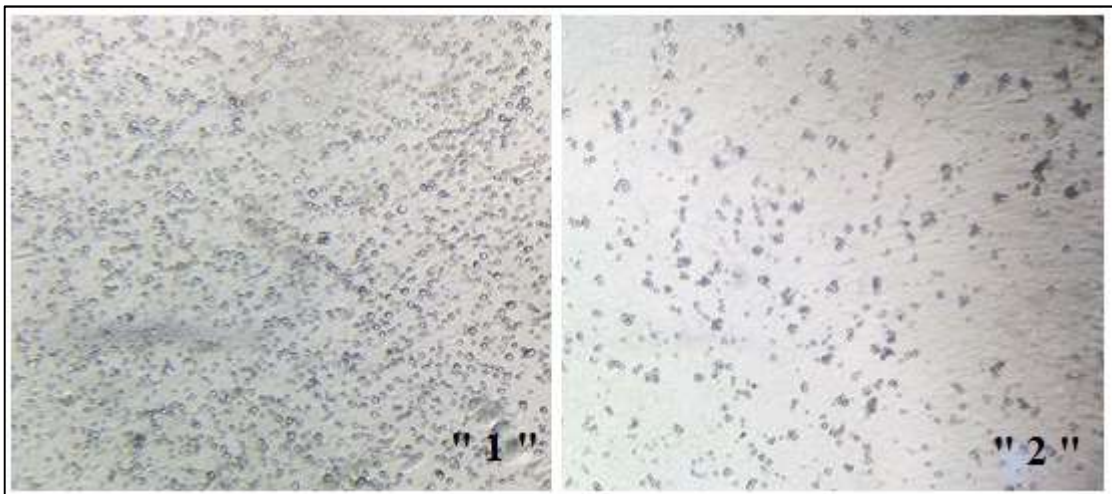


Figure 48. Les différents amidons sous microscope, grossissement ($\times 10$) : « 1 » amidon natif, « 2 » amidon réticulé.

IV.2.3. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier :

Les spectres FTIR de l'amidon de maïs natif et de l'amidon réticulé sont présentés sur la **Figure 49**. On a observé un pic d'absorption à 3357 cm^{-1} et 2928 cm^{-1} qui devrait être résultant de -OH et -CH aliphatiques vibration d'élongation de l'unité de glucose.

Aussi les bandes suivantes ont été observées :

2818 cm^{-1} : sym (-CH₂-) (petit épaulement).

1640 cm^{-1} : H₂O adsorbée (eau liée).

1420 cm^{-1} : Vibration de cisaillement CH₂.

1370 cm^{-1} : Vibration de déformation asymétrique des CH₃.

1160 cm^{-1} (1080 cm^{-1} , 1010 cm^{-1}) : Vibration d'élongation de la fonction Acétal.

1240 cm^{-1} : Vibration d'élongation des éthers oxyranes.

700 cm^{-1} ...620 cm^{-1} : Balancement des CH₂.

Par rapport à l'amidon de maïs natif, une nouvelle bande d'absorption à environ 1732 cm^{-1} peut être observée qui est attribuée à C=O (carbonyle d'ester) et qui correspond à la vibration d'élongation. Les résultats indiquent que la réaction de réticulation est bien authentifiée avec les systèmes choisis.

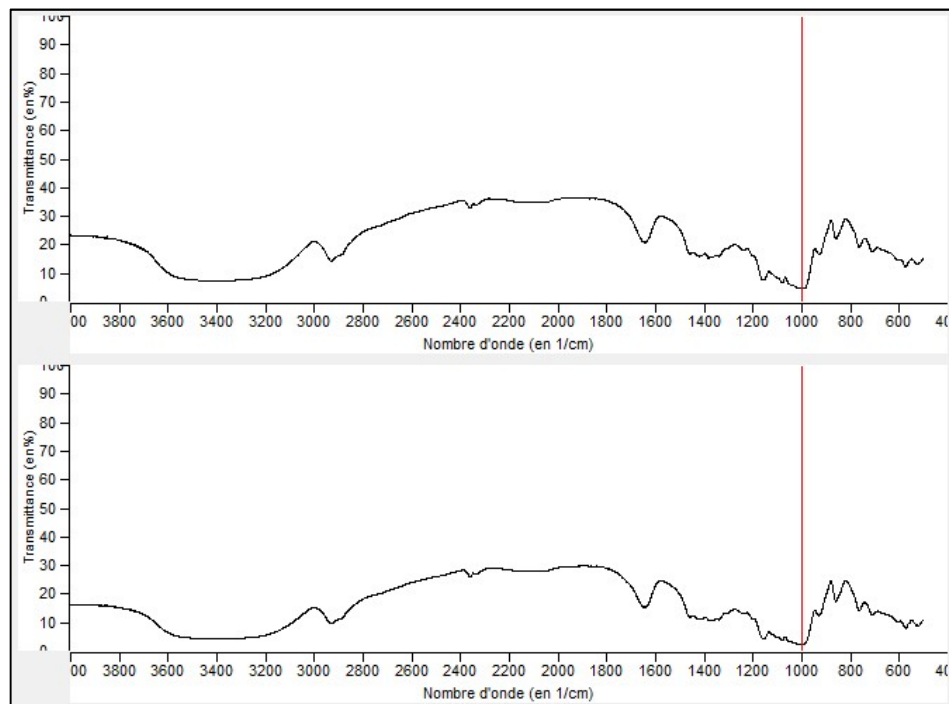


Figure 49. Les spectres IR de, « 1 » amidon natif, « 2 » amidon réticulé.

IV.2.4. Analyse par diffraction des rayons X :

Les diffractogrammes de rayons X de l'amidon de maïs natif et de l'amidon modifié sont présentés sur la Figure 13. Le spectre d'amidon de maïs natif a affiché des pics à 5,5 °, 15 °, 17 °, 18 ° et 23 °. Zobel et Hizukuri ont rapporté que des pics de diffraction des rayons X à 15 °, 17 °, 18 ° et 23 °, et à 5,5 °, 15 °, 17 °, 22 °, et 24 ° sont caractéristiques des amidons de type A et de type B, respectivement [84]. Le diffractogramme de rayons X de l'amidon de maïs natif

a montré des pics semblables à un type, qui a été le type A. Lors de la préparation de l'amidon modifié, le diagramme de diffraction des rayons X de l'amidon modifié n'a pas été modifié par rapport à l'amidon natif.

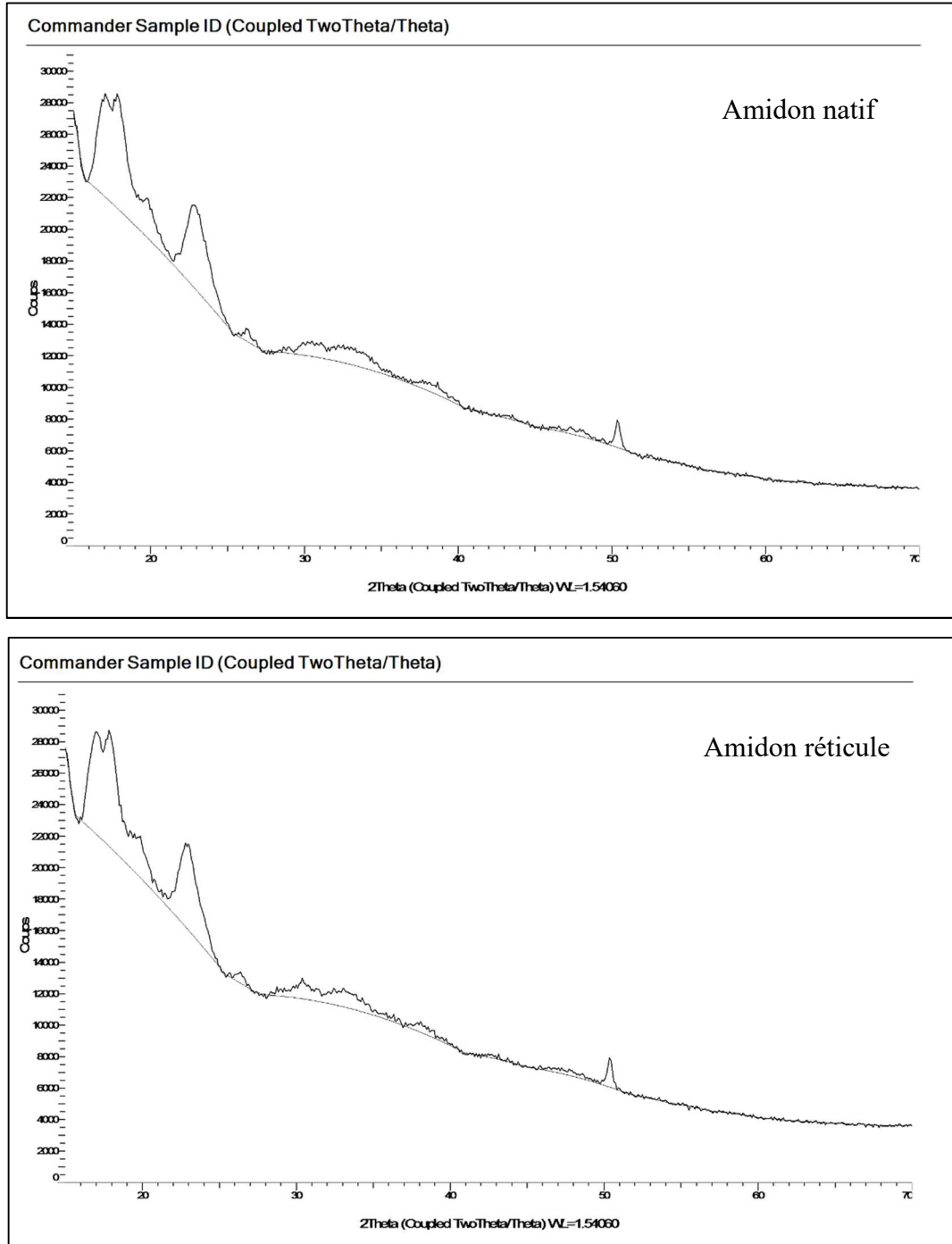


Figure 50. Diffractogrammes des rayons X des deux différents amidons, natif et réticulé.

IV.3. Evaluation des comprimés :

IV.3.1. Caractérisation des grains par spectroscopie FTIR :

L'analyse IR est juste faite pour montrer qu'il n'y a pas des interactions entre les différents composants des comprimés à base des différents amidons.

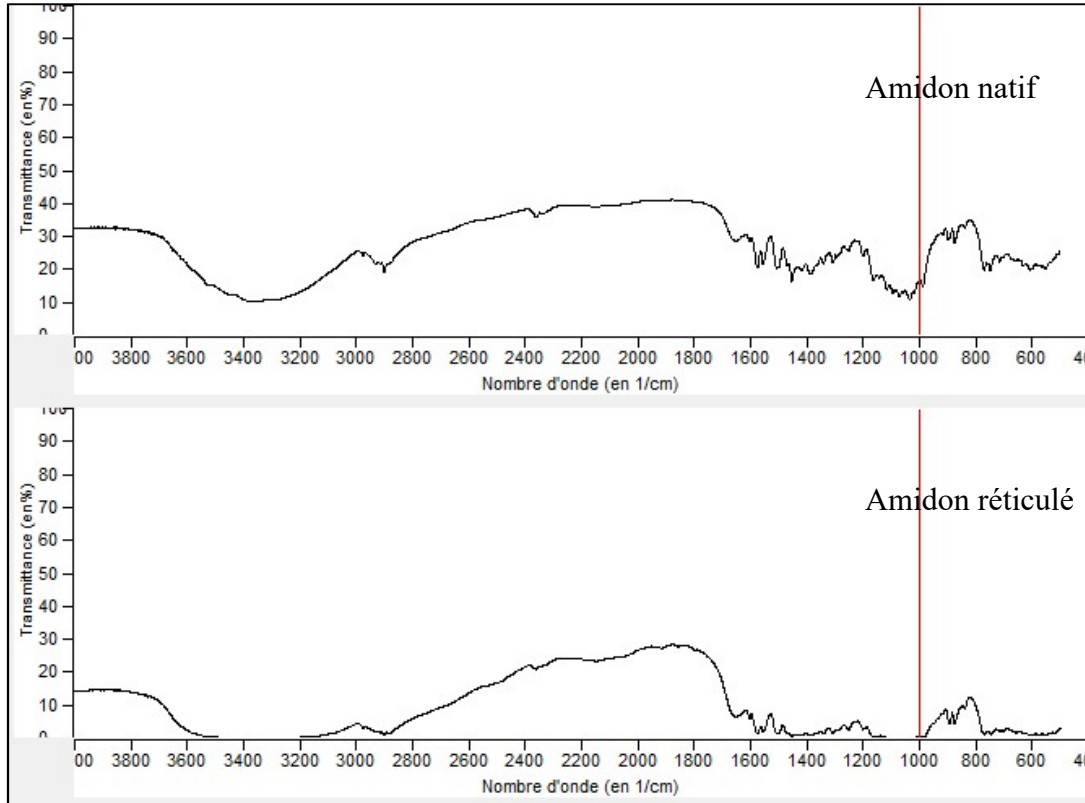


Figure 51. Les spectres IR des granules à base d'amidon natif et réticulé.

IV.3.2. Les tests pharmaco-techniques :

IV.3.2.1. Ecoulement :

L'opération est répétée trois fois, les résultats présentés dans le **Tableau 9** montrent un bon écoulement dans les deux cas.

Tableau 9. Le temps d'écoulement pour les deux amidons, natif et réticulé.

Les grains	Écoulement « 1 »	Écoulement « 2 »	Écoulement « 3 »
A base d'amidon natif	5,24 s	5,11 s	5,82 s
A base d'amidon réticulé	6,85 s	6,71 s	6,67 s

IV.3.2.2. Tassement :

Les résultats se présentent dans le **Tableau 10**, les deux mélanges présentent un bon à excellent écoulement. (**Annexe B**)

Tableau 10. Déduction du Tassement pour les deux mélanges à base d'amidon natif et réticulé à partir de I_C et I_H.

Les grains	I _C	I _H
A base d'amidon natif	0,15	0,15
A base d'amidon réticulé	1,18	1,18

IV.3.2.3. Humidité résiduelle :

A partir du **Tableau 11**, l'humidité résiduelle pour les deux mélanges est inférieure à 5%.

Tableau 11. L'humidité résiduelle pour les deux mélanges à base d'amidon, natif et réticulé.

Les grains	L'humidité résiduelle
A base d'amidon natif	2%
A base d'amidon réticulé	2,9%

IV.3.3. Les tests sur le produit fini :

IV.2.3.1. Description :

Des comprimés de forme ronde de couleur blanche.

IV.2.3.2. Friabilité :

La friabilité est mesurée par la différence entre le poids de 10 comprimés avant et après leur introduction à l'appareil.

D'après le **Tableau 12**, et selon les normes (la friabilité $\leq 1\%$), la friabilité des deux comprimés est bonne.

Tableau 12. Le poids de 10 comprimés avant et après.

Comprimés	Poids avant (g)	Poids après (g)	Friabilité
A base d'amidon natif	5,1197	5,1166	0,06 %
A base d'amidon réticulé	5,0537	5,0436	0,19 %

IV.2.3.3. Dureté :

La dureté de 10 comprimés ainsi que leurs diamètres sont données par l'appareil utilisé. (**Annexe B**)

IV.2.3.4. Masse moyenne :

La moyenne est calculée pour chaque lot et elle est comprise dans l'intervalle défini précédemment, les résultats sont dans le tableau suivant :

Tableau 13. La masse moyenne de 20 Cp de chaque lot.

Lot	Moyenne (mg)
A base d'amidon natif	0,50041
A base d'amidon réticulé	0,50269

IV.2.3.5. Uniformité du poids :

La différence entre la masse moyenne de chaque Cp pesé isolément et la masse moyenne des 20 Cp ne dépasse pas 10%.

IV.2.3.6. Essai de désagrégation :

Le résultat est présenté dans le **Tableau** suivant :

Tableau 14. Essai de désagrégation

Unité	Temps de désagrégation
Cp à base d'amidon natif	18min 13sec
Cp à base d'amidon réticulé	21min 48sec

IV.2.3.7. Etude de la libération du principe actif (dissolutest) :

Les comprimés mis dans les cuves contenant les milieux tampons sont complètement dissous pour le milieu à pH=6,8 et l'eau distillée, alors que pour le milieu à pH = 1,2, le comprimé n'est pas dissout mais il a montré une structure gonflée sans qu'il soit déformé ou qu'il perde sa forme.

- **Détermination de la quantité du PA libérée :**

En se basant sur l'équation obtenue à partir des courbes d'étalonnage pour les deux milieux on peut calculer la concentration de PA selon les équations suivantes, pour l'eau distillée et milieu à pH=6,8. **(9)** et **(10)** respectivement.

$$C = \frac{(A-0,1551)}{0,045} \quad (9)$$

$$C = \frac{(A-0,01)}{0,1437} \quad (10)$$

Sachant que (C) est la concentration de PA libéré et (A) est l'absorbance.

(Annexe B)

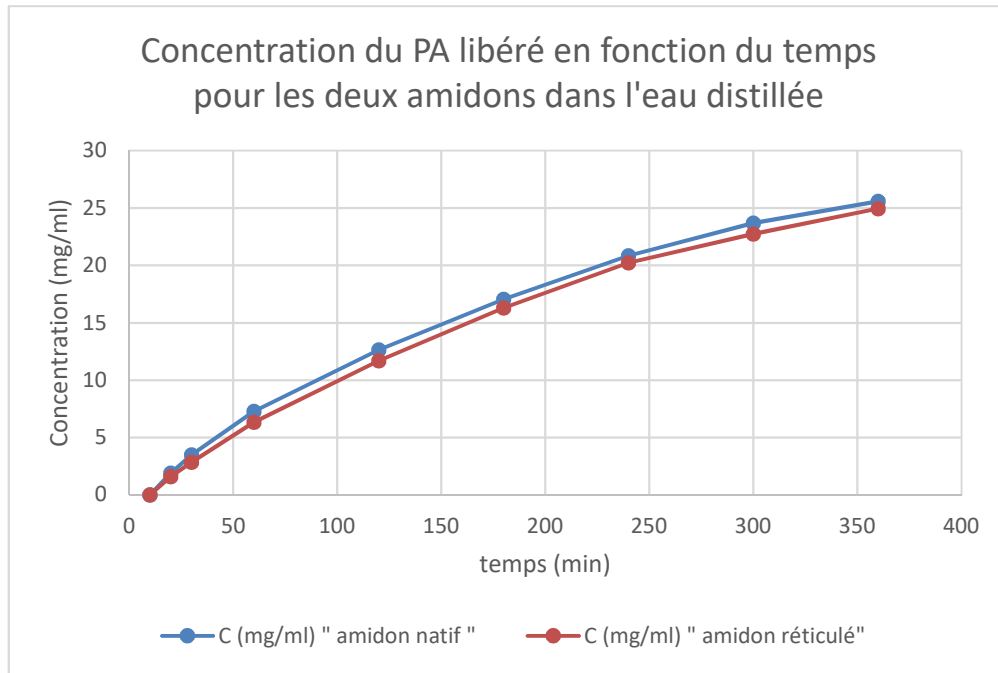


Figure 52. Concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux amidons (milieu de dissolution : eau distillée).

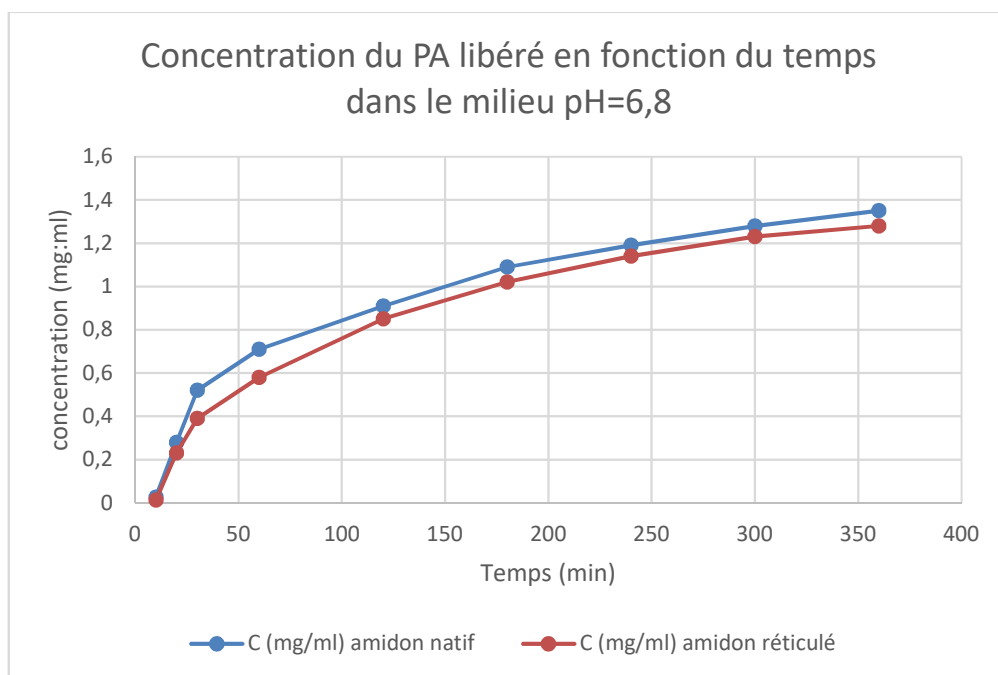


Figure 53. Concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux amidons (milieu de dissolution : pH=6,8)

- **Interprétation des résultats :**

D'après les deux courbes, on peut déduire que :

- L'amidon réticulé prolonge la libération du principe actif.

➤ L'eau distillée est un milieu meilleur pour la dissolution du diclofénac sodique.

•

• **Détermination du pourcentage de dissolution :**

Selon l'équation suivante, le pourcentage de dissolution est calculé :

$$Dissolution \% = \frac{DO_{éch}}{DO_{st}} \times \frac{m/V_{st}}{m/V} \times Puret\acute{e}\ st \% \quad (11)$$

Avec :

$DO_{éch}$: densité optique de la quantité prélevée.

DO_{st} : densité optique du standard (Diclofénac Sodique de concentration 0,0116mg/ml).

m/v_{st} : concentration du standard.

m/v : concentration du PA contenu dans le Cp dans la quantité de solution dans la cuve = 100mg/900ml = 0,11mg/ml.

Pureté standard du Diclofénac Sodique = 99,49%.

(Annexe B)

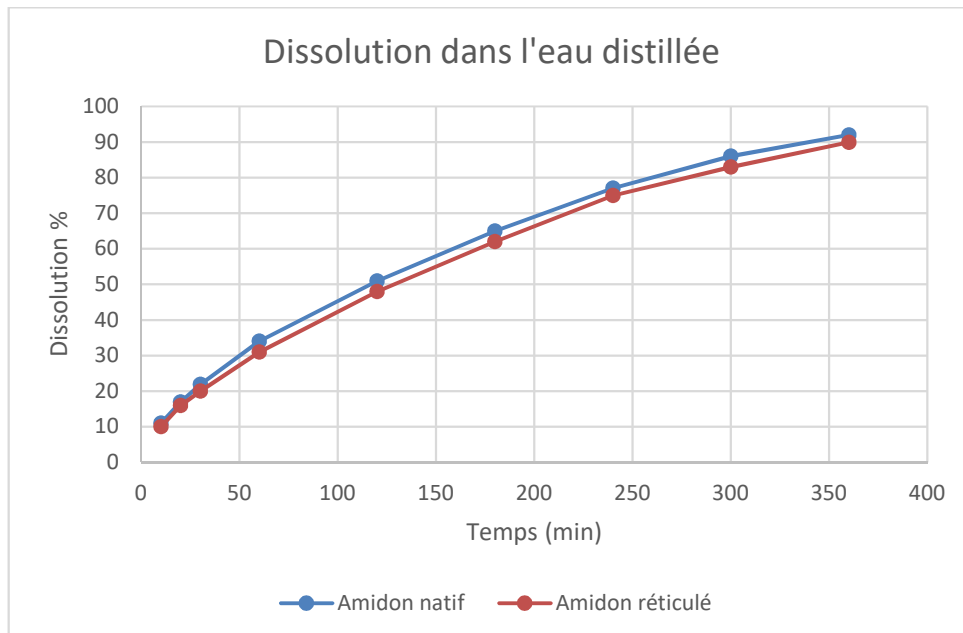


Figure 54. La cinétique de libération du PA à partir des comprimés dissous dans l'eau distillée.

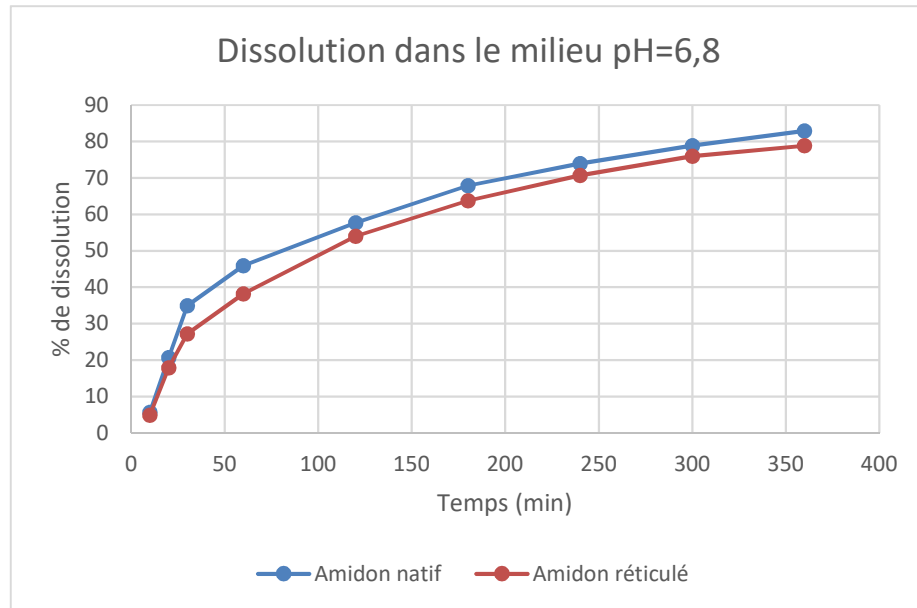


Figure 55. La cinétique de libération du PA à partir des comprimés dissous dans le milieu à pH=6,8.

- **Interprétation des résultats :**

Les deux **Figures 17** et **18** montrent une légère différence entre les deux profils de libération du PA à partir de son support, mais ça n'empêche pas de dire que les comprimés à base d'amidon réticulé ont une cinétique de libération plus lente, ce qui mène à déduire que l'amidon réticulé a joué le rôle attendu et qui est celui de prolonger la libération de la substance active.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Un système de délivrance de médicaments est défini comme une formulation ou un dispositif qui permet l'introduction d'une substance thérapeutique dans le corps et améliore son efficacité et sa sécurité en contrôlant le taux, l'heure et le lieu de libération des médicaments dans le corps.

Cette étude porte sur la préparation de différentes formulations de Diclofénac Sodique, un anti-inflammatoire non stéroïdien, contenant le chitosan à différentes concentrations pour les patchs et de l'amidon natif et modifié pour les comprimés.

Les réactions de réticulation réalisées dans un milieu acide pour le glutaraldéhyde ont été confirmées par spectroscopie infrarouge.

Les grains de l'amidon réticulé par le glutaraldéhyde apparaissent sous forme d'agrégats alors que les particules de l'amidon natifs sont plus fines.

Les tests de libération du Diclofénac Sodique dans le milieu basique pour les patchs ont montré que :

- La libération est prolongée dans le cas où la concentration du chitosan est augmentée.
- La libération est fortement influencée par la quantité du polymère.
- Le chitosan possède un pouvoir gonflant, démontré lors de la comparaison entre les deux patchs.
- La muqueuse buccale peut être une voie de choix pour administrer les médicaments car elle représente une surface très vascularisée.

Les tests de libération du Diclofénac Sodique dans les différents milieux pour les comprimés ont montré que :

- La libération est prolongée dans le cas de l'amidon réticulé.
- La libération est fortement influencée par le type du polymère.
- La dissolution du médicament est influencée par le type du polymère (comme par exemple le test de désagrégation).
- Les comprimés sont insolubles dans le milieu acide.

Ce modeste travail vient de démontrer le rôle des polymères biodégradables dans les nouveaux systèmes de délivrance des médicaments en contrôlant le relargage du principe actif à partir de sa matrice par rapport à sa cible d'action et la durée de libération.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

- [1] S. W.-P. A. B. Y. Leon Shargel, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 6e, United States of America: McGraw-Hill Education, 2012.
- [2] B. A. R. Hassan, «Overview on Drug Delivery System,» *Pharmaceutica Analytica Acta*, vol. 3, n° 110, p. 12, 12 2012.
- [3] K. R. P. R. B. S. N. N. G. Raghavendra Rao, «Review on Matrix Tablet as Sustained Release,» *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences* , vol. 2, n° 13, pp. 1-17, 2013.
- [4] S. R. P. P. K. A.-A. Ali Nokhodchi, «The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems,» *BioImpacts* , vol. 2, n° 14, pp. 175-187, 12 2012.
- [5] V. K. S. N. S. T. G. U. M. Niraj, «SUSTAINED AND CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEM - AS A PART OF MODIFIED RELEASE DOSAGE FORM,» *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, vol. 4, n° 15, pp. 347 - 364, Septembre-Octobre 2015.
- [6] G. Schellack, «Drug dosage forms and the routes,» *Series on nursing pharmacology and medicine management*, vol. 15, n° 106, pp. 10-15, 2011.
- [7] J. a. J. E. H. Samuel D. Hodge, «Routes Of Drug Administration,» *The Practical Litigator*, pp. 9-16, 05 2009.
- [8] J. -C. C. e. D. B. A. Le HIR, *Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments.*, Paris: ELSEVIER MASSON, 2009.
- [9] S. P. K. Patel Nibha, «An Overview on: Sublingual Route for Systemic Drug Delivery,» *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* , vol. 3, n° 12, pp. 913-923, Juin 2012.
- [10] P. M. S. P. P. M. D. V. P. MVD. Leoš Landa, *INTRODUCTION TO PHARMACOLOGICAL TERMINOLOGY, DRUG PRESCRIPTION AND PHARMACEUTICAL DRUG DOSAGE FORMS FOR ENGLISH SPEAKING STUDENTS*, 1 éd., V. a. f. u. Brno, Éd., 2013.
- [11] Q. H. W. J. G. W. a. Z. G. Wujin Sun, «Leveraging Physiology for Precision Drug Delivery,» *the American Physiological Society*, pp. 189-225, 11 2016.
- [12] janaburson, «FDA approves mucosal patch for buprenorphine,» 29 6 2014. [En ligne]. Available: <https://janaburson.wordpress.com/tag/fda-approves-mucosal-patch-for-buprenorphine/>. [Accès le 17 9 2017].

- [13] P. K. K. a. A. B. Khan, «BUCCAL PATCHES: A REVIEW,» *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, pp. 83-89, 01 01 2013.
- [14] t. F.-f. W. E. Committee, «REVISION OF MONOGRAPH ON TABLETS : Final text for addition to The International Pharmacopoeia,» World health organization, 2011.
- [15] T. Serge, «Des comprimés dérobés dans une pharmacie de Jonquières,» 04 2016. [En ligne]. Available: <http://www.nouvelleshebdo.com/faits-divers/2016/4/25/des-comprimes-derobes-dans-une-pharmacie-4508753.html>.
- [16] M. –. H. A. C. Jeff Blackburn, «A Review of Medication Dosage Forms, Drug Administration, Pharmacokinetics, and Abbreviations A Knowledge Based Course For Technicians,» *The Texas Tech University – HSC – School of Pharmacy is accredited by The Accreditation Council For*, pp. 01-46, 09 2010.
- [17] A. G. A. I. Singhvi, «CONCEPTS OF SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORMS,» *International journal of Applied Pharmaceutical and Biological Research*, vol. 01, pp. 22-43, 01 2016.
- [18] T. Y. S. S. A. N. A. K. N. M. Apurva Srivastava, «Polymers in Drug Delivery,» *Journal of Biosciences and Medicines*, pp. 69 - 84, 14 Janvier 2016.
- [19] S. N. N. V. Peter Harris, *Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing and Health Professions - Australian and Nex Zealand Edition*, Elsevier Health Sciences, 2014.
- [20] Collectif, *Le Grand Larousse illustré*, Editions LAROUSSE, 2017.
- [21] Teraoka, *Polymer Solution, an introduction to physical properties*, Polytechnic University Brooklyn, New York, 2002.
- [22] I. Po Combette, *Physique des polymères tome I : Structure, Fabrication et Emploi*, Heman Editeurs, 2005.
- [23] R. I.E, *Monomer systems and polymerization*, dans : Vanherle G., Smith D.C., ed. *Posterior Composite Resin Dental*, Netherland : Peter Szulc Publishing Co, 1985.
- [24] «formation polymère: introduction aux polymères,» [En ligne]. Available: http://www.atomer.fr/1/1_introduction_polymeres.html. [Accès le 05 07 2017].
- [25] J. F. D. A. Tomalia, *Dendrimers and Others Dendritics Polymers*, Wiley, New York, 2001.
- [26] F. G. Deterre R, *Introduction aux matériaux et polymères*, Paris: Techniques et Documentations, 1997.
- [27] E. W. W. V. F. Bunhleir, *Synthesis*, 1978.

- [28] H. P. C. a. F. M.-P. Karimi-Varzaneh, «Hydrogen bonding and dynamic crossover in polyamide-66: a molecular dynamics simulation study.,» *Macromolecules.American Chemical Society*, 2008.
- [29] J. P. S. H. V. J. a. W. R. Pascault, *Thermosetting Polymers*, New York, 2002.
- [30] P. V. M. Fontanille, *Polymérisation; Techniques de l'ingénieur, Traité..*
- [31] B. Catia, *Handbook of biodegradable polymers.*, United Kingdom: Rapra Technology, 2005.
- [32] D. Wyart, «les polymères biodégradables,» 10 10 2007. [En ligne]. Available: <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-plastiques-et-composites-tiaam/archive-1/les-polymeres-biodegradables-am3579/polymeres-biodegradables-am3579niv10002.html>. [Accès le 07 07 2017].
- [33] A. L. Schwach E., «Starch-based biodegradable blends: morphology and Biodegradable multiphase systems based on plasticized starch,» vol. C4, n° 13, 2004.
- [34] L. Avéros, «Les polymères biodégradables et biosourcés : Des matériaux pour un futur durable.,» *Recherche et développement : l'actualité chimique*, pp. 83 - 90, Juin - Juillet - Aout 2013.
- [35] ., C.-S. W. J.-S. C. Ken-Jer Wu, «Biodegradability and mechanical properties of polycaprolactone composites encapsulating phosphate-solubilizing bacterium *Bacillus* sp. PG01». Taiwan Brevet 669–675, 24 12 2006.
- [36] E. A. M. d. M. P.-M. L. J. d. V. C. A. a. J. P. Elena Llorens, «Nanomembranes and Nanofibers from Biodegradable Conducting Polymers,» *polymers*, pp. 1115-1157, 2013.
- [37] L. F. a. J. P. Alfonso Rodriguez-Galan, «Degradable Poly(ester amide)s for Biomedical Applications,» *Polymers*, 2011.
- [38] C. N. S. A. Ufana Riaz, «Recent advances in corrosion protective composite coatings based on conducting polymers and natural resource derived polymers.,» *Progress in Organic Coatings*, p. 743–756, 2014.
- [39] R. K. ., J. P. Angélica Díaz, «Synthesis, Properties and Applications of Biodegradable Polymers Derived from Diols and Dicarboxylic Acids: From Polyesters to Poly(ester amide)s,» *International Journal of Molecular Sciences*, 2014.
- [40] D. R. Humphreys, «Aliphatic Poly(alkylenedicarboxylate) Polyesters: Organic or Not Organic?,» *Polymer Innovation Blog*, 15 Avril 2013. [En ligne]. Available: <https://polymerinnovationblog.com/aliphatic-polyalkylenedicarboxylate-polyesters-organic-or-not-organic/>. [Accès le 21 07 2017].

- [41] C. H. Tachita Vlad-Bubulac, «Synthesis and Properties of New Aromatic Copolyesters Containing Phosphorous Cyclic Bulky Groups,» *Polymer engineering and science*, 2010.
- [42] T. Ojeda, «Polymers and the Environment,» *Environmental Sciences – Federal Institute for Education, Science and Technology (IFRS)*, pp. 1 - 34, 2013.
- [43] R. K. G. S. N. B. a. H. C. Amita Bhatia, «Compatibility of Biodegradable Poly (lactic acid) (PLA) and Poly (butylene succinate) (PBS) Blends for Packaging Application,» *Korea-Australia Rheology Journal*, pp. 125 - 131, 2007.
- [44] N. G. A. C. Athanasiou KA., «Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers,» *Biomaterials*, vol. 17, 1996.
- [45] M. C.-B. L., «Biodegradable blossom into field of dreams for packagers.,» *Plast. World*, vol. 51, 1993.
- [46] P. D. Delphine RUTOT, «les (bio)polymères biodégradables : l'enjeu de demain?,» *Chimie Nouvelle*, n° 136, 2004.
- [47] R. Britton, Update on Mouldable Particle Foam Technology, United States: Smithers Information Ltd, 2008.
- [48] M. Beau, «LA CASEINE ET LA PRESURE,» *LE LAIT*, 1941.
- [49] «Les bonbons - Un TPE sur ces douceurs que tout le monde adore : les bonbons !,» TPE bonbons wordpress, 15 Février 2013. [En ligne]. Available: <https://tpebonbons.wordpress.com/category/menu-principal/i-composition-du-bonbon/>. [Accès le 21 Juillet 2017].
- [50] «gluten exorphin b5,» chemsrc, 2017. [En ligne]. Available: https://www.chemsrc.com/en/cas/68382-18-3_509954.html. [Accès le 21 Juillet 2017].
- [51] J. -C. C. e. D. B. A. Le HIR, Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments., Paris: ELSEVIER MASSON, 2009.
- [52] N. K. J. S. M. S. A. A. E.-G. S. Kamel, «Pharmaceutical significance of cellulose,» *eXPRESS Polymer Letters*, 2008.
- [53] A. & D. Durand, «Neutral amphiphilic polysaccharides: chemical structure and emulsifying properties,» *Colloid and Polymer Science*, vol. 284, 2006.
- [54] M. T. e. J. F. J.S Lin, «The structures of cellulose.,» *ACS Symposium Series.*, pp. 233 - 254, 1987.

- [55] a. K. S. Perez, «Conformations, structures, and morphologies of celluloses,» *Polysaccharides, New York*, pp. 41 - 68, 2005.
- [56] L. Valentine, «Sorption of moisture by polymers. I. Effect of crystallinity.,» *Journal of Polymer Science*, pp. 313 - 333, 1958.
- [57] B. Philipp, «Organic solvents for cellulose.,» *Polymer News*, pp. 170 -175, 1990.
- [58] N. A. N. H. H. M. M. A. W. Sadeek A. Sadeek, «Metal adsorption by agricultural biosorbents: Adsorption isotherm, kinetic and biosorbents chemical structures,» *International journal of biological macromolecules*, pp. 400 - 409, Aout 2015.
- [59] J. RIBET, «Fonctionnalisation des excipients : Application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses.,» *LIMOGES*, 2003.
- [60] A.-S. M. M. S. e. E. M. Al Sagheer F.A., «Extraction and characterization of chitin and chitosan from marine sources in Arabian Gulf,» *Carbohydrate polymers*, vol. 77, 2009.
- [61] M. R. Islem Younes, «Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications.,» *Marine drugs*, vol. 13, 2015.
- [62] P.-M. B. E. G. Grégorio Crini, *Chitine et chitosane: du biopolymère à l'application*, Presses Univ. Franche-Comté, 2009.
- [63] M. A.-R. Adnan Badwan, «Chitosan-silicon dioxide coprecipitate and use as excipient in solid dosage forms». Brevet WO2007025715 A1, 08 Mars 2007.
- [64] Z. H, *Utilisation du chitosane comme agent flocculant dans le traitement des eaux.*, Alger, Algérie: Mémoire de Magister, Laboratoire de Biotechnologie Environnementale et Génie des procédés, Ecole Nationale polytechnique, 2008.
- [65] R. M. e. M. J. Berjer J., «Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications,» *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, pp. 19 - 34, 2004.
- [66] K. D. e. S. O. Dornish M., «Standards and guidelines for biopolymers in tissueengineered medical products: ASTM alginate and chitosan standard guides,» *Ann NY Acad Sci*, pp. 388 - 944, 2001.
- [67] M. H. D. S. M. L. W. B. e. W. P. VandeVord P.J., «Evaluation of the biocompatibility of a chitosan scaffold in mice,» *J Biomed Mater Res*, pp. 585 - 590, 2002.
- [68] K. M. V. O. S. M. W. Anthonsen, «Solution properties of chitosans : conformation and chain stiffness of chitosans with different degrees of N-acetylation.,» *Carbohydrates Polymers*, pp. 193 - 201, 1993.

- [69] G. .. P. J. D. M. Rinaudo, «Influence of acetic concentration on the solubilization of chitosan,» *Polymer*, pp. 7029 - 7032, 1999.
- [70] T. L. Y. J-H Pa, «Light scattering study of chitosan in acetic acid aqueous solutions,» *Molecular chemistry and physics*, pp. 985 - 991, 2001.
- [71] N. B. T. A. M. L. D. L. B. Audrey Aussel, «Les Hydrogels Physiques du Chitosan,» *Biomatériaux Cliniques*, vol. 1, n° %11, 2016.
- [72] P. E. e. C. Y. Yu S.U., «Drug release characteristics and skin irritations of topical gels and multiple emulsion creams containing kojic acid,» vol. 28, 1998.
- [73] J.-L. WERTZ, «L'amidon et le PLA: deux biopolymères sur le marché,» VALBIOM, Paris, 2011.
- [74] W. O.B, *Modified starches : properties and uses*, Florida: CRC Press Inc, 1986.
- [75] S. Pérez, «STRUCTURE ET MORPHOLOGIE DU GRAIN,» *French National Centre for Scientific Research*, pp. 01 - 26, Janvier 2000.
- [76] K. S. A. Koffi, *Etude sur l'industrie de l'amidon*, Cote d'Ivoire: Ingenieur des tech. agricoles : option agro-industrie, 2009.
- [77] M. J. K. R. A. S. G. M. Asija Rajesh, «Formulation and evaluation of Diclofenac sodium sustained release tablets using melt granulation technique,» *INTERNATIONAL RESEARCH JOURNAL OF PHARMACY*, vol. 03, n° %105, pp. 216-220, 05 2012.
- [78] R. a. T. S. Nimish Shah, «Application of biodegradable Polymers in Controlled drug Delivery,» *INTERNATIONAL CONFERENCE ON CURRENT TRENDS IN TECHNOLOGY*, vol. 08, n° %110, pp. 382-481, 12 2011.
- [79] C. M. A. a. P.-K. Li, «DICLOFENAC SODIUM,» *ANALYTICAL PROFILES OF DRUG SUBSTANCES*, vol. 19, pp. 123-144, 12 1990.
- [80] N. P. P. K. S. M. A. A. M. H. W. Suhel Khan, «Novel approaches - Mucoadhesive buccal drug delivery system,» *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, pp. 2201 - 2208, 06-07 2016.
- [81] C. B. S.GRERIFA, «Formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée,» *Mémoire de Master en génie des procédés*, 2016.
- [82] P.Fuerts, «les amidons modifiés chimiquement,» *Formation ADRIA, Paris*, 1998.
- [83] M. a. C. O. I. Ledwidge, «Effects of surface active characteristics and solid state,» *International Journal of Pharmaceutics*, pp. 187 - 200, 1998.

- [84] S. Elkhamsa, «Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'antiinflammatoires cas de l'amidon et de l'acide niflumique,» *MAGISTER Option : Génie des procédés pharmaceutiques*, 2011.
- [85] M. P. & P. D. Holy Nadia Rabetafika, «Les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique,» *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, vol. 10, n° %103, 2006.
- [86] J.-A. CAMARGO, *SYSTEMES INJECTABLES BIODEGRADABLES POUR LA LIBERATION*, France: EA 3452 – Laboratoire de Pharmacie Galénique et de Biopharmacie, Faculté de Pharmacie de Nancy, 2010.
- [87] K. Y. S. C. Avnesh Kumari Sudesh, «Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems,» *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, pp. 1 - 18, 1 1 2010.
- [88] P. K. S. N. S. O. P. P. a. R. M. Vipin Bansal, «Applications of Chitosan and Chitosan Derivatives in Drug Delivery,» *Advances in Biological Research*, pp. 28 - 37, 2011.

ANNEXES

ANNEXE A

Les polymères biodégradables dans le domaine médical.

Tableau 15. Applications médicales des polymères biodégradables [85].

Biopolymères	Applications médicales
Polyhydroxyalcanoates (PHA)	Fil de suture, galénique, implant vasculaire, vêtement et accessoire médicaux, ostéosynthèse
Polyglycolides (PGA)	Fil de suture, clip, agrafe et adhésif
Poly lactides (PLA) PLLA	Fixation orthopédique, attache, vis et broche, ligament et tendon artificiels, matrice de régénération de tissu, galénique
Polyglactine (PLA-PGA) Polydioxanone	Fil de suture, fixation orthopédique, vis et broche, ligament, tendon et vaisseau artificiel
Cellulose	Encapsulation de médicaments, membrane d'hémodialyse
Alginates	Encapsulation de médicament, implantation cellulaire
Polyaspartates	Encapsulation de médicaments, fil de suture, peau artificielle
Poly-lysine	Encapsulation des médicaments, biosenseur, bactéricides

Tableau 16. Quelques produits commerciaux à libération prolongée d'administration parentérale à base de PLA [86].

Produit	Laboratoire	Forme Pharmaceutique	Principe actif
Profact [®] Depot	Aventis Pharma	Implant	Acétate de busereline
Zoladex [®]	AstraZeneca	Implant	Acétate de gosereline
Lupron Depot [®]	Takeda-Abott	Microparticules	Acétate de Leuprolide
Nutropin Depot [®]	Genetech	Microparticules	Hormone humaine de croissance
Posilac [®]	Monsanto	Microparticules	Somatropine bovine recombinante
Decapeptyl [®]	Debiopharm	Microparticules	Triptoreline
Risperidal Consta [®]	Janssen-Cilag	Microparticules	Risperidone
Trestal [®] Depot	Dephiopharm	Microparticules	Pamoate de triptoreline
Uropeptyl [®] Depot	Uropharm	Microparticules	Acétate de triptorelin
Pamorelin [®] LA	Ipsen Pharma	Microparticules	Acétate de triptorelin
Eligard [™]	Atrix Laboratoires	Implant injectable	Acétate de leuprolide
Doxirobe [™]	Pfizer	Implant injectable	Doxycycline
Atridox [®]	Atrix Laboratoires	Implant injectable	Doxycycline hyclate

Tableau 17. Des médicaments à base de polymères biodégradables et leurs rôles dans le médicament [87].

Polymère	Médicament	Résultat
Albumine	Norgestérone, Progesterone	Délivrance intra artérielle aux tumeurs.
Hémoglobine	Adriamycine	Libération prolongée du PA.
Fibrinogène	Doxorubicine	Prolonger l'action du PA.
Gélatine	5 fluoro-uracil	Libération contrôlée du médicament.
Poly(amide)	L-asparginase	Supprimer la croissance des tumeurs.
Poly(acrilamide)	L-asparginase	En leucémie aigüe.
Poly(aminoacide)	Cyclophosphéide	Diminuer la croissance des tumeurs
Poly(acide lactique)/poly(lactide-co-glycolide)	Médicaments contraceptifs Prednisolone Testostérone. Ampicilline. Sulphadiazine.	Libération prolongée. Libération immédiate in-vivo. Libération contrôlée. Libération prolongée. Libération prolongée.

Tableau 18. Polymères biodégradables et leurs applications dans le domaine médicale [87].

Polymères biodégradables	Applications
Collagène	Dans la réparation des plaies
Chitosan	Agent gélifiant
Dextran	Augmentation du volume du plasma
Lectine	Mucoadhésif
Cyclodextrine, pectine, insuline	Délivrance du médicament au colon
Poly-caprolactone	Microsphère, implants
Rosine	Adhésif
PLA, PLGA	Excipients pour les médicaments injectables PLA + Doxycycline => maladie parodontale. PLGA + hormone de croissance => déficience de croissance. PLA + Acétate leuprolide => cancer de la prostate.

Tableau 19. Le chitosan et ses applications dans le domaine médical [88].

Types de systèmes	Méthode de préparation	PA
Comprimés	<ul style="list-style-type: none"> • Matrice • Enrobage 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA, Diclofénac sodique, Théophylline, Mésalamine, Glipizide • Propanolol-HCl.
Capsules	<ul style="list-style-type: none"> • Encapsulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline.
Microsphères/Microparticules	<ul style="list-style-type: none"> • Emulsion • Précipitation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulphate de gentamicine, Hémoglobine, Diclofénac, Clarithromicine • Propanolo-HCL.
Nanoparticules.	<ul style="list-style-type: none"> • Gélification ionique 	<ul style="list-style-type: none"> • Acide ascorbique.
Gel	<ul style="list-style-type: none"> • Réticulation 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil
Films	<ul style="list-style-type: none"> • Solution casting 	<ul style="list-style-type: none"> • Ofloxacine.

ANNEXE B

Des Données et Des calculs

Tableau 20. Courbe d'étalonnage « l'eau distillée » (276 nm).

C	DO
5	0,3801
10	0,6051
16	0,8751
20	1,0551
24	1,2351

Tableau 21. Courbe d'étalonnage ph=6,8 (286 nm).

C	DO
5	0,7285
10	1,447
16	2,3092
20	2,884
24	3,4588

Tableau 22. La concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux patches dans le milieu à pH= 6,8.

T	C (mg/ml) patch "1"	C (mg/ml) patch "2"
10	0,006	0,001
20	0,02	0,006
30	0,076	0,041
60	0,194	0,139
120	0,417	0,33
180	0,681	0,556
240	0,855	0,737
300	0,97	0,876
360	1,04	0,925

Tableau 23. Le pourcentage de dissolution des deux patches.

T	Patch " 1 "	Patch " 2 "
10	5,94	4,15
20	7,72	6,53
30	12,47	9,5
60	22,58	17,82
120	41,6	34,46
180	64,18	53,48
240	79,03	68,93
300	89,13	80,81

360	95,08	84,97
-----	-------	-------

Tableau 24. Les calculs du pourcentage de gélification pour les deux patches.

Les patches	m ₀ (mg)	m _e (mg)	Taux de gel
« 1 »	19,01	15,45	81,27 %
« 2 »	21,27	15,99	75,17 %

Les calculs sont faits selon l'équation suivante :

$$\text{Taux de gel (\%)} = (m_e/m_0) \times 100 \quad (1)$$

Tableau 25. Les calculs du taux de gonflement en fonction du temps.

Le temps (min)	Patch « 1 »			Patch « 2 »		
	m ₀ (mg)	m _e (mg)	G%	m ₀ (mg)	m _e (mg)	G%
15	20,56	30,73	49,46	22,30	35,79	60,49
30	20,56	38,59	87,69	22,30	44,50	99,55
60	20,56	47,29	130,00	22,30	57,30	156,95
120	20,56	56,11	172,90	22,30	64,22	187,98
180	20,56	57,39	179,13	22,30	65,33	192,95

Les calculs sont faits selon l'équation suivante :

$$\%G = \frac{m - m_0}{m_0} \times 100 \quad (12)$$

Tableau 26. Les calculs pour le test de tassement.

	Grains à base d'amidon natif	Grains à base d'amidon réticulé
V₀ (ml)	198,0	200,0
V₁₀ (ml)	184,0	188,0
V₅₀₀ (ml)	172,0	171,0
V₁₀ – V₅₀₀ (ml)	12,0	17,0
V₁₂₅₀ (ml)	167,0	168,5
V₁₀ – V₁₂₅₀ (ml)	17,0	19,5
I_C = (V₀ – V_f) / V₀	0,15	0,15
I_H = V₀ / V_f	1,18	1,18

Avec :

- V₁₀ – V₅₀₀ (ml) doit être < 20.
- V₁₀ – V₁₂₅₀ (ml) doit être < 20.

Tableau 27. La masse de 20 comprimés.

Unité	Cp à base d'amidon natif	Cp à base d'amidon réticulé
1	0,4958	0,4935
2	0,4756	0,5113
3	0,5136	0,5038
4	0,5270	0,5142
5	0,5377	0,4863
6	0,5199	0,5001
7	0,4796	0,5180
8	0,4901	0,5150
9	0,5208	0,5124
10	0,5221	0,5056
11	0,4816	0,5182
12	0,4926	0,5131
13	0,5127	0,4776
14	0,4908	0,5097
15	0,4675	0,5183
16	0,5023	0,4953
17	0,4942	0,4915
18	0,4932	0,5156
19	0,5197	0,4812

20	0,4714	0,4731
La masse de 20 Cp	10,0082	10,0538
La moyenne	0,50041	0,50269

Tableau 28. Dureté et diamètres de 10 comprimés de chaque lot.

Unité	Dureté		Diamètre	
	Amidon natif	Amidon réticulé	Amidon natif	Amidon réticulé
1	151	216	13,25	12,54
2	165	147	13,01	12,58
3	133	246	12,53	12,58
4	118	180	12,52	12,81
5	298	167	12,69	12,49
6	190	277	13,15	12,53
7	137	136	12,96	12,69
8	A70	164	13,22	12,57
9	190	177	13,09	12,57
10	193	250	12,80	12,56

Tableau 29. La concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux amidons dans l'eau distillée.

T (min)	C (mg/ml) " amidon natif "	C (mg/ml) " amidon réticulé"
10	0,02	0,0022
20	1,9	1,59
30	3,48	2,86
60	7,28	6,331
120	12,64	11,7
180	17,06	16,3
240	20,86	20,22
300	23,7	22,75
360	25,59	24,95

Tableau 30. La concentration du PA libéré en fonction du temps pour les deux amidons dans le milieu à pH= 6,8.

T (min)	C (mg/ml) amidon natif	C (mg/ml) amidon réticulé
10	0,027	0,013
20	0,28	0,23
30	0,52	0,39
60	0,71	0,58
120	0,91	0,85
180	1,09	1,02
240	1,19	1,14
300	1,28	1,23
360	1,35	1,28

Tableau 31. Le pourcentage de dissolution des deux différents amidons dans l'eau distillée.

T	Amidon natif	Amidon réticulé
10	10,97	10
20	16,95	15,97
30	21,9	19,98
60	34	30,96
120	50,94	48
180	64,95	62,01
240	76,98	74,94
300	86	82,96
360	91,97	89,93

Tableau 32. Le pourcentage de dissolution des deux différents comprimés dans le milieu à pH=6,8.

T	Amidon natif	Amidon réticulé
10	5,69	4,87
20	20,72	17,88
30	34,95	27,23
60	45,92	38,2
120	57,71	54,05
180	67,87	63,8
240	73,97	70,71
300	78,84	76
360	82,91	78,84

ANNEXE C

EXTRACTION DE LA CHITINE ET TRANSFORMATION EN CHITOSAN :

Produits utilisés pour l'obtention du chitosan :

Le chitosan est extrait à partir de la crevette de la Méditerranée de la cote Algérienne. Cette dernière est de classe des crustacés, famille aristeidae et du genre : *Aristeus antennatus* et *aristaeomorpha foliacea*, qui est nommée la crevette rouge.

Les étapes d'extraction de la chitine :

La matière première utilisée pour cette étude est l'exosquelette de crevettes rouge *Aristeus antennatus* et *aristaeomorpha foliacea*, qui nous ont été fournies fraîches. Elles sont décortiquées à température ambiante, puis les carapaces sont lavées puis séchées à l'air libre. Les fragments obtenus sont séchés à 100°C pendant 24h puis broyés. L'extraction chimique consiste en une déminéralisation acide et une déprotéinisation basique.

Déminéralisation :

La déminéralisation s'effectue en dispersant la matière première obtenue dans une solution d'acide chlorhydrique 1,5M (1 :10) (m : v) sous agitation constante pendant 1h à température ambiante. La réaction produit un dégagement violent du gaz carbonique qui doit être maîtrisé en ajoutant graduellement de la matière première et en s'assurant que l'ensemble du système doit être ouvert. Théoriquement, la réaction se termine lorsqu'il n'y a plus de dégagement gazeux. Le contenu est ensuite filtré sur papier filtre et rincé abondamment à l'eau distillée.

Déprotéinisation :

Le retentât est introduit dans un flacon, dans lequel est ajouté (1 :10) (m : v) de NaOH (1,25M) à une température de 90 °C pendant 18 heure. Le contenu du flacon est à nouveau filtré et rincé abondamment à l'eau distillée.

Blanchiment :

Quand l'eau de rinçage n'est plus colorée, l'eau distillée est remplacée par un volume de 20 ml de peroxyde d'hydrogène, H₂O₂, pour blanchir le produit. Un ultime rinçage à l'acétone permet d'entraîner les impuretés lipidiques résiduelles. Le contenu du flacon est à nouveau rincé

abondamment à l'eau distillée et ce jusqu'à ce que le pH de l'eau du lavage atteigne la neutralité. Le filtrat est alors transféré dans une coupelle préalablement pesée qui sera par la suite placée en étuve à 30°C pendant 20 heures et en suite à 90°C pendant 12 heures. Le nouveau poids de la coupelle, contenant le produit sec, permet de déduire le rendement massique d'après la formule suivante :

0-1

Transformation en chitosane :

Le chitosan est obtenu par désacétylation de la chitine extraite par une solution de soude selon le mode opératoire suivant : La chitine est traitée avec une solution de soude à 50%, dont la proportion(m:v) (1 :10), la solution est agitée pendant 24 heures à 100°C. Au terme de la réaction, la solution est filtrée, le chitosan retenu est lavé en continu, afin d'éliminer la soude résiduelle, et ce jusqu'à ce que le pH de l'eau de lavage atteigne la neutralité. Le chitosan est rincé avec de l'eau distillée puis séché à l'étuve à 80°C.

CARACTERISATION DES PROPRIETES

PHYSICOCHIMIQUES DU CHITOSANE :

III.1. Teneur en eau :

Pour estimer la part d'eau dans le produit, 1 à 2 g d'échantillon sont prélevés et pesés dans une coupelle de poids connu. Cette dernière est placée pendant 24 h dans une étuve à 105 °C. Puis pesée après 30 min de refroidissement, l'expérience est réalisée en triplicata. La teneur en eau est évaluée selon la formule suivante :

$$\% \text{Humidité} = \frac{\text{poids de l'échantillon humide (g)} - \text{poids de l'échantillon sec (g)}}{\text{poids de l'échantillon humide (g)}} \times 100 \quad \text{0-1}$$

III.2. Mesure du degré d'acétylation et détermination du pKa du chitosane :

Le degré d'acétylation de la chitine correspond à la fraction molaire moyenne des unités de N acétyl D-glucosamine par rapport au nombre total d'unités, de nombreuses méthodes ont

été développées pour déterminer le DA. Parmi ces méthodes on a exploité la méthode du pH-métrie.

Il s'agit du titrage acido-basique comme décrit par Tolimate. La méthode consiste à dissoudre 0.2 g de chitosane dans 20 ml d'HCl (0.1M) et 25 ml d'eau distillée sous agitation pendant 30 min, puis, d'ajouter encore 25 ml d'eau distillée et sous agitation pendant 30 min jusqu'à dissolution totale du chitosane. On Titre avec une solution NaOH (0.1M) tout en introduisant la sonde du pH mètre dans la solution pour tracer la courbe $pH = f(V \text{ NaOH})$.

Le pKa est déterminé à partir de la courbe de dosage qui est égal au pH associé au point de demi-neutralisation.

On détermine le DD du chitosan par la méthode de titrage potentiométrique, qui a été calculé à partir de la formule Czechowska – Biskup.

$$DDA\% = 2,03 \times \frac{V_2 - V_1}{m + 0,0042(V_2 - V_1)} \times 100$$

Avec :

m : masse du chitosane (g).

V 1 et V 2 : volume de NaOH ajoutés correspondants aux deux points d'inflexion (ml).

2.03 : Coefficients résultats du poids moléculaire de l'unité de monomère de chitosan.

0.0042 : Coefficient résultats de la différence entre le poids moléculaire du monomère acétylé et la masse moléculaire désacétylé.

III.3. Mesure de la viscosité et détermination du poids moléculaire :

La mesure de la viscosité a été réalisée par utilisation d'un viscosimètre de type « ANDA VIBRO VISCOMETER SV -10 » avec une capacité allant de 0.3 à 10.000 mPas.

Selon la méthode de Mark-Houwink-Sakurada :

On prépare 50 ml d'un mélange de solution de chlorure de sodium NaCl (0.2 M) et d'acide acétique CH₃COOH (0.1M) (50 :50) (v ; v) puis on ajoute 0.4g de chitosan. L'ensemble est mis sous agitation pendant 4 h. Cette solution a une concentration de 0.08g/ml qui est utilisée pour préparer des dilutions de $[5 \cdot 10^{-4}; 5 \cdot 10^{-3}]$.

On met la solution 0.08g/ml dans la cuve du viscosimètre puis on lit la valeur de la viscosité directement. On effectue les mêmes étapes pour l'ensemble des dilutions préparées. Finalement, on trace la courbe viscosité = f(concentrations du chitosan)

Le poids moléculaire viscosimétrique est calculé avec l'équation de Mark-Houwink – akurada;

$$[\eta] = KM^a \quad 0-3$$

Avec :

M : masse moléculaire moyenne viscosimétrique du polymère (g/mol)

K et a : sont les coefficients de Mark–Houwink dont les valeurs sont respectivement $1,81 \times 10^{-3}$ ml /g et 0,93 pour des solutions de chitosan préparées dans l'acide acétique 0.1M et NaCl 0.2M à la température ambiante (20°C).

RESUME

Résumé

Afin de pallier aux difficultés liées à l'administration d'un médicament à plusieurs reprises qui peut provoquer plusieurs effets secondaires ou une toxicité, des formulations à libération prolongée est proposée.

Le but de ce travail est de démontrer que ces formulations étant le patch et les comprimés contenant le Diclofénac Sodique comme principe actif peuvent prolonger libération grâce aux polymères utilisés : le chitosan et l'amidon.

Les résultats obtenus après les tests réalisés, ont montré que les macromolécules utilisées ont pu influencer, soit par leur concentration tel est le cas pour le chitosan ou leur type tel est le cas pour l'amidon, la libération du principe actif à partir de sa matrice.

Abstract

In order to overcome the difficulties associated to the administration of a drug several times which may cause several side effects or toxicity, sustained-release formulations are proposed. The aim of this work is to demonstrate that these formulations being the patch and the tablets containing Diclofenac Sodium as active ingredient, can prolong release thanks to the polymers used: chitosan and starch.

The results obtained after the tests carried out, showed that the macromolecules used could influence either by their concentration as it is the case for chitosan or by their type as it is the case for starch, the release of the active ingredient from its matrix.

HADID Siham

Si04ham09@gmail.com

ZOUAOUINE Meriem

ZOUAOUINE.Meriem@hotmail.com

Résumé

Afin de pallier aux difficultés liées à l'administration d'un médicament à plusieurs reprises qui peut provoquer plusieurs effets secondaires ou une toxicité, des formulations à libération prolongée est proposée.

Le but de ce travail est de démontrer que ces formulations étant le patch et les comprimés contenant le Diclofénac Sodique comme principe actif peuvent prolonger libération grâce aux polymères utilisés : le chitosan et l'amidon.

Les résultats obtenus après les tests réalisés, ont montré que les macromolécules utilisées ont pu influencer, soit par leur concentration tel est le cas pour le chitosan ou leur type tel est le cas pour l'amidon, la libération du principe actif à partir de sa matrice.

Mot-clé :

Amidon, chitosan, comprimé, Diclofénac Sodique, libération prolongée, patch.

Abstract

In order to overcome the difficulties associated to the administration of a drug several times which may cause several side effects or toxicity, sustained-release formulations are proposed. The aim of this work is to demonstrate that these formulations being the patch and the tablets containing Diclofenac Sodium as active ingredient, can prolong release thanks to the polymers used: chitosan and starch.

The results obtained after the tests carried out, showed that the macromolecules used could influence either by their concentration as it is the case for chitosan or by their type as it is the case for starch, the release of the active ingredient from its matrix.

Key-words :

Starch, chitosan, tablet, Diclofénac Sodium, sustained release, patch.