

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

Synthèse et caractérisation d'un patch buccal à base de polymère hydrophile

Thèse d'exercice de fin d'études

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

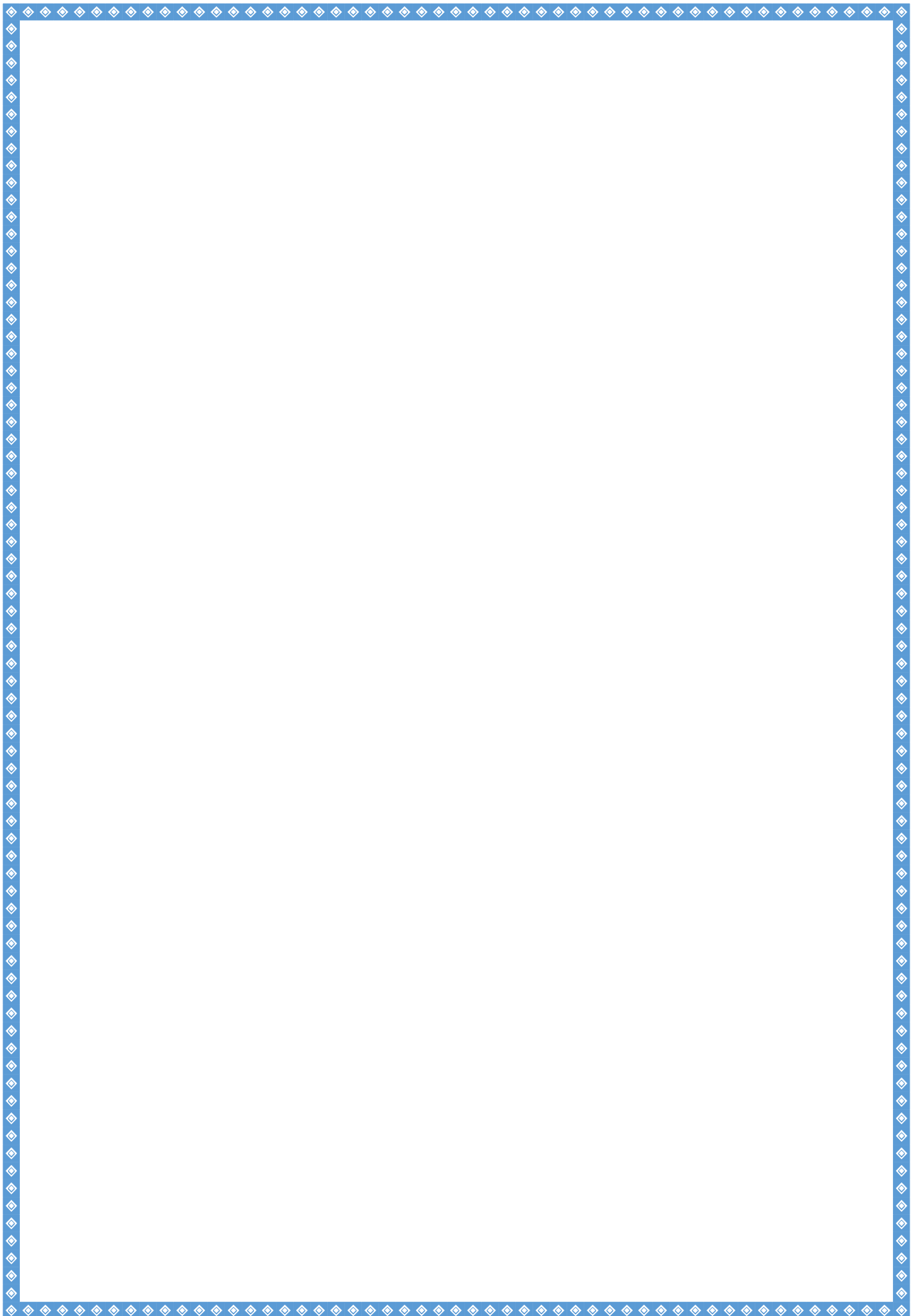
Session : Juillet 2018

Présentée par : Sous la direction de :

- **ABDESSELAM BOUCHRA**
- **OUKOUCHIH ANISSA**
- **Dr. BENGUERGOURA.**
Maître de conférences en Chimie Analytique

Devant le jury :

- **Dr. GUERFLB** Maître-assistante en Chimie Thérapeutique Présidente de Jury
- **Dr. IMOUDACHE.H** Maître-assistante en chimie minérale Examineur
- **Dr. BENGHEZAL I** Maître- en Biophysique Examineur



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Synthèse et caractérisation d'un patch buccal à base de polymère hydrophile

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : Juillet 2018

Présentée par :

- **ABDESSELAM BOUCHRA**
- **OUKOUCHIH ANISSA**

Devant le jury :

- **Dr. GUERFI.B** Maître-assistante en Chimie Thérapeutique Présidente de Jury
- **Dr. IMOUDACHE.H** Maître-assistante en chimie minérale Examineur
- **Dr. BENGHEZAL I** Maître- en Biophysique Examineur

Sous la direction de :

- **Dr. BENGUERGOURA.**

Maître de conférences en Chimie Analytique

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 **GUERFI .B ;**

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 **IMOUDACHE.H ;**

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

Vous nous avez faits l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury et d'évaluer ce travail.

Nous vous prions de croire en nos sincères remerciements.

❖ Nos remerciements s'adressent aussi à notre entourage dans la vie de tous les jours, nos familles d'être toujours là pour nous, mais surtout nos parents, pour nous avoir soutenu tout au long de notre parcours scolaire et universitaire, nos frères et sœurs pour leur amour et leur soutien, nos amis qui ont su se rendre disponibles à tout moment.

DÉDICACES

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, que dieu te garde, à toi mon père.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; celle qui s'est toujours sacrifiée pour me voir réussir, maman que j'adore.

A ma chère sœur ; Maria merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour, et pour votre encouragement et soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à mes frères Lotfi, Billel et Farouk je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements.

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables tantes Amina, Souad et Fatiha, et mes chères amies, Rabia merci beaucoup pour votre soutien et votre présence a tous mes moments difficile et sœur de cœur, toi Sana, Houda.

ABDESSELAM BOUCHRA

DÉDICACES

Je dédie ce mémoire :

A mes chers parents et beaux parents, qui m'ont bien soutenu, je vous souhaite ! Longue vie

A mon Fidel conjoint Mohammed

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 mes frères Sid Ahmed, Mohammedpour leur grand amour et soutien.

A ma petite sœur Aicha à qui je souhaite beaucoup de bonheur et réussite.

A mes belles sœurs Hanane, Souad et leurs enfants.

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

A notre chère et adorable promotrice Dr BENGUERGOURA Hassiba.

A tous mes amies de l'université et à toutes les personnes qui ont une place spéciale dans ma vie.

A tous ceux qui m'ont aidé.

Avec l'Expression de tous mes sentiments de respect.

OUKOUCHIH ANISSA

Table des matières

Glossaire.....	i
Liste des Figures.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Introduction générale.....	01

LA PARTIE THEORIQUE

Chapitre I: L'hypertension artérielle

I.1. Généralité.....	06
I.2. Pression artérielle systolique et diastolique.....	07
I.3. Variations physiologiques.....	07
I.4. Hypertension artérielle.....	09
I.5. Classification de la pression artérielle.....	09
I.6. Prévalence.....	09
I.7. Les symptômes de l'hypertension artérielle.....	10
I.8. Diagnostic de l'hypertension.....	10
I.9. Hygiéno-diététiques.....	12
I.10. Complications et conséquences lourdes de l'hypertension.....	12
I.10.1. L'accident vasculaire cérébral.....	13
I.10.2. L'infarctus du myocarde.....	13
I.10.3. L'artérite des membres inférieurs.....	13
I.10.4. L'insuffisance cardiaque.....	13
I.10.5. L'angine de poitrine.....	13
I.10.6. La maladie d'Alzheimer.....	13

I.10.7.La dissection aortique	13
I.10.8.L'insuffisance rénale.....	14
I.10.9. Les lésions des yeux.....	14
I.11. Traitements.....	14
I.11.1. Classifications des antihypertenseurs.....	14
I.11.2. Limites d'utilisations des antihypertenseurs.....	17

Chapitre II: Les voies d'administrations des médicaments et les systèmes de libérations buccaux

II.A. Les voies d'administration des médicaments :

II.A.1.Définition.....	20
II.A.2. Classifications.....	21
II.A.2.1.La voie orale.....	21
I	
I.A.2.2. La voie transdermique.....	21

II.B. Les systèmes buccaux de libérations des médicaments

II.B.1.Livraison bioadhésive du système médicamenteux dans la cavité buccal.....	23
I.B.1.1. Avantages.....	23
II.B.1.2. Limitations.....	24
II.B.1.3. Structure de la muqueuse buccale et sa pertinence.....	25
II.B.2.Voies d'absorption buccales.....	25
II.B.3.Obstacles à la pénétration à travers la muqueuse buccale.....	25
II.B.4.Facteurs physiologiques affectant la biodisponibilité buccale.....	26
II.B.4.1. Perméabilité inhérente de l'épithélium de la muqueuse buccale.....	26

II.B.4.2. Épaisseur de l'épithélium: L'épaisseur de l'oral.....	27
II.B.4.3.Approvisionnement en sang.....	28
II.B.4.4.Activité métabolique.....	28
II.B.4.5.Salive et mucus.....	28
II.B.4.6. Capacité à retenir le système de délivrance.....	28
II.B.4.7.Différences entre les espèces.....	29
II.B.4.8.Voies de transport et mécanisme.....	29
II.B.5. Forme posologique de l'adhésif buccal.....	29
II.B.6. Développements dans la livraison de médicaments adhésifs buccaux.....	29
II.B.7.Recherche sur l'administration de médicaments par des systèmes buccaux Adhésifs.....	29

Chapitre III: Les patchs buccaux

III.1.les films orodispersibles (ODFs)

III.1.1. Caractéristiques spéciales des films orodispersibles.....	29
III.1.2. Avantages.....	30
III.1.3. Inconvénients.....	31
III.1.4. Composition.....	33
III.1.4.1. Principe actif.....	34
III.1.4.2. Les polymères hydrophiles.....	34
III.1.4.3. Plastifiants.....	34
III.1.4.4. Agent stimulant la salive.....	35
III.1.4.5. Autre ingrédients.....	35
III.1.5. Approches conventionnelles pour la fabrication de films orodispersibles.....	36
III.1.5.1. Méthode de coulée par solvant.....	37

III.1.5.2. Méthode de coulée semi-solide.....	38
III.1.5.3. Extrusion à chaud.....	38
III.1.5.4. Extrusion de dispersion solide.....	39
III.1.5.5. Méthode de roulement.....	39
III.1.5.6. Technique de pulvérisation.....	40
III.2. les patchs buccaux	
III.2.1. Avantages.....	40
III.2.2. Inconvénients.....	41
III.2.3. Caractéristiques de patch.....	41
III.2.4. Conceptions des patchs buccaux.....	42
III.2.4. 1. Conception matricielle.....	43
III.2.4.2. Conception de réservoir.....	43
III.2.5. Composition des patchs buccaux.....	44
III.2.5.1. Principe actif.....	44
III.2.5.2. Polymères (couche adhésive).....	44
III.2.5.3. Diluants.....	45
III.2.5.4. Édulcorants.....	45
III.2.5.5. Plastifiants.....	45
III.2.5.6. Aromatisants.....	45
III.2.5.7. Couche de support.....	45
III.2.5.8. Renforceur de pénétration.....	46
III.3. Les polymères hydrophiles utilisés dans les ODFs et les patchs buccaux.....	46
III.3.1. Classification des polymères.....	46
III.3.1.1. Selon l'origine.....	46

III.3.1.2.Selon la structure chimique.....	46
III.3.1.3.Selon l'architecture.....	46
III.3.1.4.Selon le comportement avec la température.....	46
III.3.2. Les polymères hydrophiles.....	46
III.3.2.1. Polymères hydrophiles naturels.....	47
A. Alginate de sodium.....	47
A.1. Composition chimique.....	47
A.2.Application de l'alginate de sodium.....	47
III.3.2.2. Les polymères hydrophiles synthétiques.....	48
A. Alcool polyvinylique.....	48
A.1. Structure et propriétés de PVA.....	48
A.2.Applications biomédicales et pharmaceutiques de PVA.....	48
B. Poly vinylpyrrolidone.....	49
B. 1.Structure et propriétés de PVP.....	50
B. 2.Applications de PVP.....	51

LA PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre IV: Matériels et méthodes expérimentales

INTRODUCTION

IV.1. Matériels et Produits utilisés.....	57
IV.1.1. Matériels utilisés.....	57
IV.1.2. Produits utilisés.....	57
IV.2. Présentation du principe actif.....	58
IV.2.1. Mécanisme d'action.....	58
IV.2.2. Structure.....	59

IV.2.3. Indications et utilisations.....	59
VI.2.4. Contre-indication	59
IV.2.5. Effets indésirables.....	59
IV.2.6. Limites d'action pharmacologique.....	60
IV.2.7. Schéma de synthèse.....	60
IV.3. Préparation des patchs buccaux.....	61
IV.3.1. Mode opératoire.....	62
IV.4. Caractérisation des patchs préparés	64
IV.4.1. Apparence physique et texture de la surface.....	64
IV.4.2. Mesure d'épaisseur et de poids.....	64
IV.4.3. Détermination du pH de surface des patchs.....	64
IV.4.4. Détermination du taux de gonflement en fonction du temps.....	64
IV.4.5. Test de dissolution in vitro.....	65
IV.4.5.1. Préparation de solution du candésartan dans la solution tampon.....	66
IV.4.5.2. Préparation de solution tampon à pH=6,8 à base de Na ₂ HPO ₄ 0.5M et C ₆ H ₇ O ₈ , H ₂ O 0.5M.....	67

Chapitre V: Résultats et discussion

V.1. Etude de dissolution du Principe actif PA.....	68
V. 2 Caractérisation des patchs élaborés	73
V.2.1. Apparence physique et texture de la surface.....	73
V.2.2. Mesure des épaisseurs et du poids.....	75
V.2.3. Détermination du pH de surface des patchs.....	76
V.2.4. Détermination du taux de gonflement en fonction du temps.....	77

V.3. Etude de dissolution in vitro du Principe actif PA.....	78
V.3.1. Droite d'étalonnage de la solution du PA à pH = 6,8.....	78
V.3.2. Détermination du pourcentage cumulatif du principe actif en fonction du temps.....	79
Conclusion Générale.....	83
Références Bibliographiques.....	85
Résumé.....	96

Glossaire

A	Absorbance
ADH	Hormone anti diurétique
ALG-Na	Alginate de sodium
ARA	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
AVC	Accident cardiovasculaires
BCC HDP	Bloquants des canaux calciques dihydropyrique
°C	Degré Celsius
Cc	Concentration
Cm	Centimètre
Cm Hg	Centimètres de mercure
CS	Candésartan
D _f	facteur de dissolution
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DO	Densité Optique
EDTA	Éthylènediaminetétraacétique
EG	Ethylène glycol
F	Formulation
FTIR	Infrarouge à Transformée de Fourier
H	heure
HCL	Acide chlorhydrique
HPMC	Hydroxypropylméthylcellulose
HTA	Hypertension artérielle
IDM	Infarctus du myocarde
IECA	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensin
IR	Infra Rouge
m	masse
M	Molaire
mg	milligramme

min	minute
Mm Hg	Millimètres de mercure
ml	millilitre
mm	millimètre
nm	nanomètre
NMP	N-méthyl pyrrolidone
ODFs	Films orodispersibles
P	Pourcentage
Pa	pascal
PA	Principe actif
Pc	Pourcentage cumulatif
PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
PAS	Pression artérielle systolique
Ph	potentiel hydrogène
PEG	Polyéthylène glycol
PVA	Alcool polyvinylique
PVAc	Acétate de polyvinyle
PVPP	Polyvinylpolypyrrolidone
PVP	Polyvinylpyrrolidone
SA	Substance active
UV	Ultra violet
V	Volume
Vm	Volume de dissolution moyen

Liste de figures

Figure I.1: Figures représentant la systole et la diastole.....	07
Figure I.2: Enregistrement de la pression artérielle à l'aide d'un capteur introduit dans l'aorte.....	08
Figure I.3: Les principaux facteurs d'hypertensions selon l'OMS 2013.....	12
Figure II.1: Différentes voies d'administration des médicaments	22
Figure II.2: Structure des systèmes transdermiques passifs actuels (adapté de Transdermal and Topical Drug Delivery de Adrian C. Williams.....	24
Figure II.3: Schéma de la muqueuse buccale.....	26
Figure III.1: Exemples de différents films et variantes d'emballage orodispersibles commercialisés.....	37
Figure III.2: Approches conventionnelles pour la fabrication des ODFs.....	39
Figure III.3: Organigramme de la méthode de coulée au solvant.....	40
Figure III.4: Carte d'écoulement de la méthode de coulée semi-solide.....	41
Figure III.5: Organigramme de la méthode d'extrusion par thermofusion.....	41
Figure III.6: Carte d'écoulement de la méthode de dispersion solide.....	42
Figure III.7: Tracé de la méthode de laminage.....	42
Figure III.8: Fabrication d'ODF par la méthode de pulvérisation.....	43
Figure III.9: Le patch buccal.....	43
Figure III.10: Monomères de la chaîne alginate.....	49
Figure III.11: Structure chimique de la chaîne d'alginate de sodium.....	50
Figure III.12: Structure de PVA.....	51
Figure III.13: Structure de PVP.....	53
Figure IV.1: Les produits chimiques utilisés dans cette préparation.....	58

Figure IV.2: Structure chimique de candésartan.....	59
Figure IV.3: Schéma de synthèse de candésartan.....	61
Figure IV.4: Préparation du patch: « 1 » le mélange primaire avec les bulles, « 2 » versement de la préparation dans une boîte à pétri, « 3 » la préparation avant de devenir un patch de consistance semi-solide.....	63
Figure IV.5: Figure du montage	64
Figure IV.6: Figure correspondant à cellule de FRANTZ	65
Figure IV.7: Les différentes étapes de préparations des solutions tampons : « 1 » les différentes solutions précurseurs de solution tampon, « 2 » Solution tampon à pH=6,8.....	66
Figure V.1: Spectres IR du Candésartan pure.....	68
Figure V.2: Spectres FTIR du Candésartan pure+PVP K30.....	69
Figure V.3: Spectre FTIR du Candésartan pure+PEG 8000.....	70
Figure V.4: Spectre FTIR du Candésartan pure.....	71
Figure V.5 : Spectre FTIR de l'alginate de sodium pure.....	71
Figure V.6: Spectre FTIR du mélange Candésartan+alginate de sodium.....	72
Figure V.7: Spectres FTIR du Candésartan pur, PVA pur et de leur mélange.....	72
Figure V.8: Image des films obtenus.....	73
Figure V.9: L'étuve utilisée.....	74
Figure V.10: Image des films obtenus à partir d'alginate et PVP.....	74
Figure V.11: Image des films obtenus à partir d'alginate et PVA.....	74
Figure V.12: Image des films obtenus à partir de PVP et PVA.....	75
Figure V.13: Mesure d'épaisseur des films obtenus par micromètre.....	75
Figure V.14: Mesure du PH de surface.....	76
Figure V.15: Pourcentage de gonflement dans l'eau à 25°C des deux formulation..	77
Figure V.16: Courbe d'étalonnage du candésartan dans le milieu à pH = 6,8.....	78
Figure V.17: Variation du pourcentage cumulatif de principe actif libéré en fonction du temps pour les formulations F2 et F3.....	79

Liste des tableaux

Tableau I.1: Classification de l'hypertension artérielle.....	10
Tableau I.2: Les différentes classes des antihypertenseurs oraux et leur dose habituelle nécessaire et principaux effets indésirables.....	15
Tableau I.3: les agents antihypertenseurs de premières intentions. Indications concomitantes ou possibles, contre-indications et précautions.....	18
Tableau II.1: Les voies d'administration des médicaments par voies systémiques.....	22
Tableau II.2: Les principaux avantages et inconvénients de la voie orale.....	23
Tableau II.3 : Les principaux obstacles et ses mécanismes empêchant l'absorption buccale de médicaments.....	28
Tableau III.1: composition standard de film orodispersible (ODF).....	35
Tableau III.2: Exemples de certains films orodispersibles commercialisés.....	36
Tableau III.3: Polymères naturels et synthétiques les plus couramment utilisés dans les ODFs.....	38
Tableau III.4: Répartition de la production mondiale des alginates (en tonnage) entre les différents secteurs industriels et exemples d'applications.....	50
Tableau IV.1: Propriétés du candésartan.....	60
Tableau IV.2: Composition des patchs buccaux.....	62
Tableau V.1: Différentes bandes caractéristiques du Candésartan pure, PVP K30 pure ainsi que leur mélange.....	69
Tableau V.2: Différentes bandes caractéristiques du Candésartan pure, PEG 8000 pure ainsi que leur mélange.....	70
Tableau V.3: Le poids et l'épaisseur des patchs obtenus.....	75
Tableau V.4: PH de surface des films obtenus.....	76

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Le choix d'un médicament pour traiter un état clinique est souvent une décision hâtive qui dépend principalement de plusieurs facteurs, parmi lesquels le mécanisme d'action du médicament et le but de la thérapie. Toutefois, la quantité de principe actif et le taux auquel il atteint le site cible dépendent en partie de la voie utilisée pour l'administration. Le choix de cette voie est à son tour directement liés aux préoccupations thérapeutiques et aux propriétés médicamenteuses. Par conséquent, le choix correct de l'itinéraire peut être le début d'une thérapie réussie.

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, ses propriétés pharmacocinétique qui varient considérablement d'un médicament à un autre et la nature et l'urgence de l'état de santé. Un médicament administré par voie orale, pour qu'il puisse atteindre la circulation systémique, il faut qu'il soit suffisamment soluble pour se dissoudre dans le liquide gastro-intestinal. Une fois le médicament est dissout, il doit alors être suffisamment perméable pour être absorbé par la paroi gastro-intestinale.

Les principes actifs peu solubles et les molécules lipophiles, en particulier celles qui se dissolvent mal, lentement ou irrégulièrement posent de sérieux problèmes de délivrance. Une libération incomplète de la forme posologique due aux interactions alimentaires et aux différentes variabilités entre les patients provoque une faible biodisponibilité. Par conséquent, plusieurs formulations peuvent être utilisées pour améliorer la solubilité et la dissolution des composés peu solubles dans l'eau.

Le candésartancilexilest un médicament à faible biodisponibilité qui est due à sa solubilité limitée et au métabolisme de passage hépatique. Le candésartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, utilisé principalement dans le traitement de l'hypertension, une maladie chronique posant un véritable problème de santé publique. Par conséquent, pour améliorer son efficacité thérapeutique et sa biodisponibilité, le médicament peut être administré par voie buccale à travers des films buccaux, des comprimés orodispersible, des tablettes et des hydrogels qui offrent l'avantage d'une dissolution rapide.

Les systèmes de délivrance des médicaments à dissolution rapide gagnent l'intérêt dans l'industrie pharmaceutique. Ces systèmes se désintègrent généralement en une minute, sans besoin d'eau ou de mastication.

Dans cette optique et pour le but d'optimiser la biodisponibilité du candésartancilexetil, on a réalisé une étude dont l'objectif est de formuler un film buccal orodispersible ou à dissolution rapide (ODF).

Les ODF sont généralement préparés en utilisant des polymères filmogènes qui se désintègrent rapidement dans l'eau. De nombreux types de polymères hydrophiles, parmi eux le PVA, un polymère biodégradable et soluble dans l'eau très chimiques, mécaniques et filmogènes. Idéalement, un ODF devrait immédiatement se désintégrer et libérer ses composants dans la cavité buccale. Par conséquent, pour promouvoir la désintégration du film à base de PVA, il est essentiel d'incorporer un désintégrant appropriés dans la formulation.

Dans notre travail trois formulations d'ODF avec des combinaisons de polymères hydrophiles, à savoir le polyvinylalcool (PVA), l'alginate de sodium (ALG-Na) et le polyvinylpyrrolidone (PVP), chargé en candésartan ont été réalisées par la méthode de la coulée de solvant. Nous avons procédé à la caractérisation de leurs propriétés physico-chimiques tel que ; l'épaisseur le pH de surface, le poids, nous avons également évalué la vitesse de dissolution de candésartan à partir de ses ODF.

Ce travail est composé de deux parties principales, l'une théorique qui se divise en trois chapitres, le premier étant une vue générale de l'hypertension tension artérielle en passant par les principaux antihypertenseurs avec leur recommandations d'utilisation, et le deuxième traitant les voies d'administrations et les systèmes de délivrance buccaux. Et finalement un troisième chapitre traitant la composition et l'utilisation des films orodispersibles (ODFs) et les patches en passant par les différents polymères hydrophiles les plus connus et leurs rôles dans les nouvelles technologies de la libération modifiée ainsi que leurs intérêts et défis dans le domaine pharmaceutique.

Une deuxième partie expérimentale elle aussi divisée en deux parties, l'une expose de façon détaillée les matériaux et les méthodes expérimentales utilisés. Et la deuxième partie traite les différents résultats obtenus. A la fin de ce mémoire, nous présentons les principales conclusions auxquelles nous avons abouti.

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : L'hypertension artérielle

I.1. GENERALITES

Les maladies cardio-vasculaires sont responsables d'environ 17 millions de décès par an dans le monde, soit près d'un tiers de la mortalité totale [1]. Sur ce chiffre, 9,4 millions de morts par an sont imputables aux complications de l'hypertension [2]. L'hypertension est responsable d'au moins 45 % des décès par maladies cardiaques et de 51 % des décès par accidents vasculaires cérébraux [1].

I.2. PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE ET DIASTOLIQUE

Dans l'organisme, les artères jouent le rôle de mères nourricières. Elles conduisent le sang du cœur vers les différents tissus de l'organisme et fournissent ainsi aux cellules l'oxygène indispensable à leur survie. A chaque contraction du cœur, le sang est chassé avec force des cavités cardiaques et propulsé dans ces conduits. Pour remplir leur fonction de manière satisfaisante, ils doivent rester souples et non obstrués (libres de dépôts gras) [3].

L'arrivée de cette onde sanguine exerce une pression sur les parois de l'artère, comme le ferait l'eau arrivant dans un tuyau d'arrosage. Cette pression liée à la contraction du cœur, ou systole, correspond au chiffre le plus élevé mesuré lorsque l'on prend la tension. C'est la [pression artérielle systolique](#)(PAS) est la pression maximale, au moment de la contraction du cœur (systole), lorsque le cœur se contracte pour se vider.

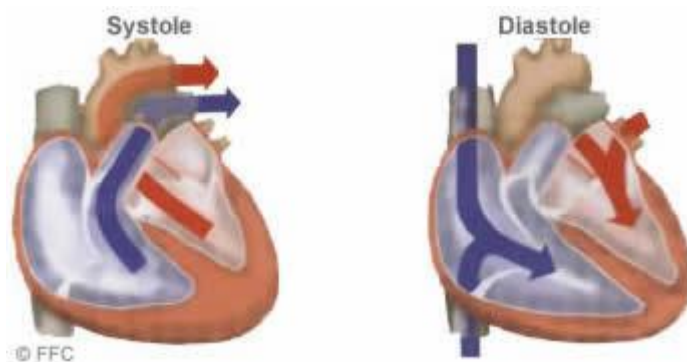


Figure I.1: Figures représentant la systole et la diastole

Après la systole se produit une phase de relaxation, ou diastole, au cours de laquelle le cœur se relâche et se remplit. La pression exercée par le sang sur les parois artérielles est alors plus basse. Elle correspond au chiffre le plus faible, ou [pression artérielle diastolique](#)(PAD) est la pression minimale, au moment du « relâchement » du cœur (diastole), lorsque le cœur se relâche pour se remplir [3, 4].

La pression artérielle, ou pression artérielle systémique, correspond à la pression du sang dans les artères de la circulation systémique. On parle aussi de tension artérielle car cette pression est aussi la force exercée par le sang sur la paroi des artères, ce qui les tend. *Stricto sensu*, la *tension* dans la paroi de l'artère résulte directement de la pression.

L'unité internationale de mesure de pression est le pascal (Pa). Toutefois, l'usage fait que la pression artérielle est souvent mesurée soit en centimètres de mercure (cm Hg), soit en millimètres de mercure (mm Hg) [5].

La valeur normale de la pression artérielle est de 120/80*. La valeur limite au-delà de laquelle on parle d'hypertension artérielle est de 140/90* lorsque la mesure est faite au cabinet médical et 135/85* lors d'une automesure. Plus la tension est élevée, plus le risque de maladie cardio-vasculaire est important [4].

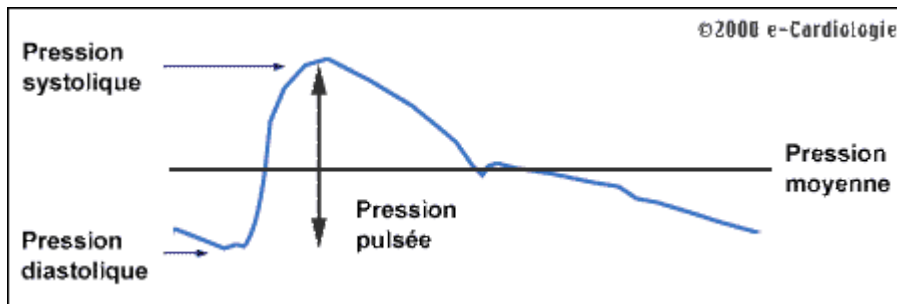


Figure I.2: Enregistrement de la pression artérielle à l'aide d'un capteur introduit dans l'aorte

On définit l'hypertension par une pression systolique égale ou supérieure à 140 mm Hg et/ou une pression diastolique égale ou supérieure à 90 mm Hg. Selon OMS 2013, plus rarement à 130/80 mm Hg dans certains cas particuliers.

Si on énonce la tension sous la forme d'un seul nombre, il peut s'agir :

de la pression systolique seule, généralement utilisée par les profanes ;

de la pression artérielle moyenne (PAM), utilisée par les professionnels de santé, qui se calcule (par approximation) de la manière suivante : [5]

$$PAM = PAS + 2PAD/3 \quad (1)$$

I.3.VARIATIONS PHYSIOLOGIQUE

La pression artérielle est le résultat d'interactions complexes entre différents systèmes. Pour simplifier, on peut voir la pression par rapport au débit de sang et la résistance à son passage dans les vaisseaux due à sa viscosité. Le débit cardiaque dépend directement de la fréquence et de la force de contraction du cœur ainsi que d'autres facteurs, régulé principalement par :

Système nerveux : vasodilatation par le nerf vague avec ralentissement de la fréquence cardiaque .

Humoral : adrénaline et noradrénaline, système rénine-angiotensine-aldostérone, facteurs vasodilatateurs tissulaires, ADH (hormone anti diurétique) [6]

I.4.HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle, ou haute pression sanguine, se caractérise par une pression anormalement forte du sang sur la paroi des artères. En situation de stress ou durant un effort physique, il est normal que la tension artérielle s'élève. Mais chez les personnes hypertendues, la tension reste élevée en tout temps, même au repos ou en l'absence de stress.

À long terme, l'hypertension artérielle est un important facteur de risque pour plusieurs maladies tel que les troubles cardiaques et vasculaires et l'insuffisance cardiaque [7].

I.5.CLASSIFICATION DE LA PRESSION ARTERIELLE

La classification de HTA est fondée sur des valeurs seuils et arbitraire qui simplifie l'approche diagnostique et thérapeutique dans la pratique quotidienne, le tableau I.1, présente les valeurs cible basée sur les nouvelles données sur le risque à vie de l'hypertension [8].

Tableaux I.1: Classification de l'hypertension artérielle [8]

Catégorie	Systole, mm Hg	Diastole, mm Hg
Hypotension sévère	< 50	< 50
Hypotension	50-90	50-60
Optimal	90-115	60-75
Normal	116-120	76-80
Normal élevée	121-129	81-84
Pré-hypertension	130-139	85-89
Hypertension légère	140-159	90-99
Hypertension modérée	160-179	100-109
Hypertension avancée	≥ 180	≥ 110
Hypertension systolique	≥ 160	< 90

I.6. PREVALENCE

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, 30 % des hommes et 50 % des femmes âgées de 65 ans à 75 ans souffrent d'hypertension artérielle. Sa fréquence augmente avec l'âge, mais de nos jours, elle touche des populations de plus en plus jeunes. Selon l'organisme *Hypertension Canada*, plus de 9 Canadiens sur 10 souffriront d'hypertension s'ils ne modifient pas leur mode de vie. Si la situation ne s'améliore pas, on estime qu'en 2025, le nombre d'hypertendus dans le monde aura atteint 1,56 milliard d'individus, soit augmentation de prévalence de 60 %. [9]

I.7. LES SYMPTOMES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle est généralement asymptomatique, c'est-à-dire qu'elle n'entraîne aucun symptôme. Toutefois, une pression sanguine très haute (stade modéré ou avancé) et soutenue peut occasionner les symptômes suivants :

Des maux de tête accompagnés de fatigue (ces maux de tête sont souvent localisés à la nuque et se manifestent très tôt le matin).

Des vertiges ou des bourdonnements d'oreilles.

Des palpitations.

Des saignements de nez.

De la confusion ou de la somnolence.

Des engourdissements ou des fourmillements dans les pieds et les mains [10]

Plusieurs facteurs de risque comportementaux interviennent dans l'apparition d'une hypertension(FigureI.3), y compris :

la consommation d'aliments contenant trop de sel et de graisses , un régime trop pauvre en fruits et légumes ,la consommation excessif d'alcool ,la sédentarité et le manque d'exercice physique.

L'âge Plus on vieillit, plus la pression artérielle augmente, car nos artères ont tendance à se rigidifier avec l'âge. Plus les artères sont rigides, plus la tension est élevée [3].

Le sexe Chez les femmes, l'hypertension peut se développer à trois moments-clés : lors de la prise de la première pilule contraceptive, lors de la grossesse et à l'occasion de la ménopause ,et lamauvaise gestion du stress [3].

Des déterminants sociaux de la santé comme le revenu, l'éducation et le logement, ont un effet négatif sur les facteurs de risque comportementaux et peuvent favoriser par ce biais l'apparition d'une hypertension. Les conditions de vie ou de travail peuvent aussi retarder la détection d'une hypertension et sa prise en charge en temps utile.

Autres : Les facteurs génétiquespeuvent jouer un rôle et lorsqu'une hypertensionapparaît chez des sujets de moins de40 ans et. La prééclampsie est une hypertensionquisurvient chez certaines femmes durant leurgrossesse [11].

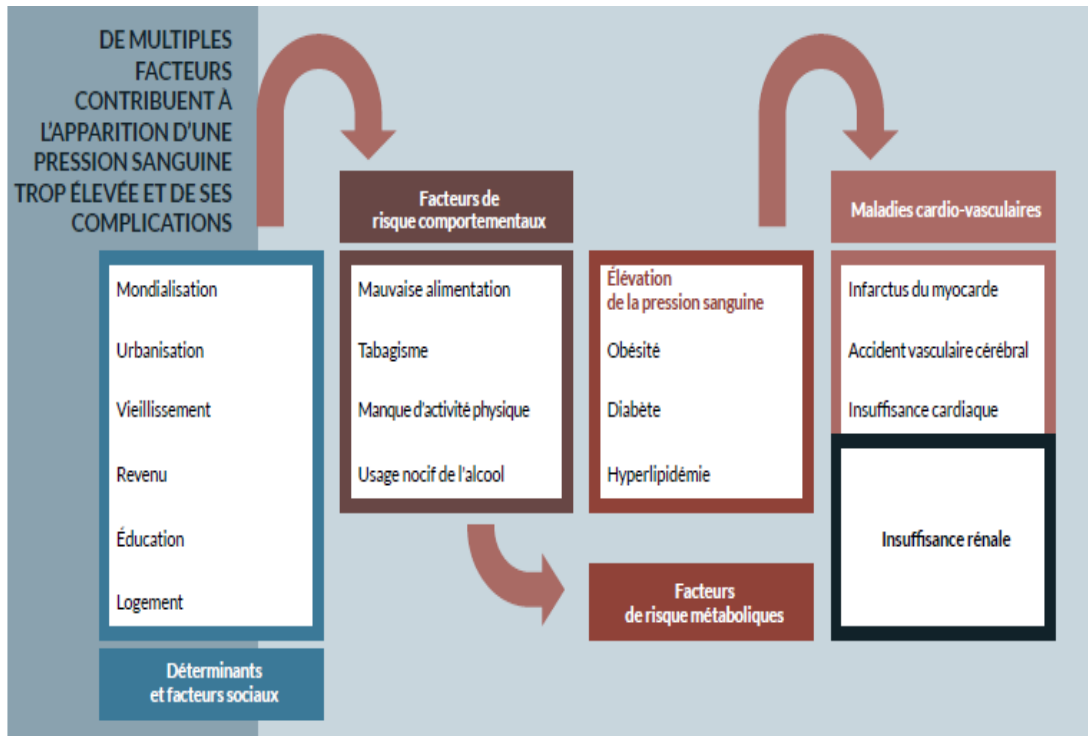


Figure I.3. Les principaux facteurs d'hypertensions selon l'OMS 2013 [11]

I.8. DIAGNOSTIC DE L'HYPERTENSION

Divers dispositifs de mesure électroniques, à mercure et anéroïdes sont utilisés pour mesurer la pression sanguine [12]. L'OMS recommande l'utilisation de tensiomètres électroniques fiables et d'un coût abordable offrant l'option d'une « lecture manuelle » [12,13]. Les mesures de la pression sanguine doivent être enregistrées plusieurs jours d'affilée avant de pouvoir poser un diagnostic d'hypertension. La pression sanguine devra être mesurée deux fois par jour, idéalement le matin et le soir. On procède à deux mesures consécutives à au moins une minute d'intervalle, le patient devant être assis. On laissera de côté les mesures effectuées le premier jour et on prendra la valeur moyenne de l'ensemble des autres mesures pour confirmer le diagnostic d'hypertension [11]

I.9. HYGIENO-DIETETIQUE

Bien que chez certaines personnes l'hypertension apparaisse avec l'âge, il ne s'agit pas d'un signe de vieillissement en bonne santé. Tous les adultes devraient connaître le niveau de leur tension artérielle et devraient aussi savoir si un de leurs parents proches a ou avait de l'hypertension étant donné que cela pourrait les exposer à un risque accru. Les risques de voir sa tension artérielle augmenter et les conséquences néfastes qui lui sont associées peuvent être minimisés par :

Une alimentation saine; en réduisant l'apport en sel à moins de 5 g/j ainsi l'apport total en graisses, évitant l'alcool et le tabac et pratiquant une activité physique régulière.

Les hypertendus doivent surveiller leur tension artérielle à domicile et prenant régulièrement les médicaments qui leur ont éventuellement été prescrits [11]

I.10.COMPLICATIONS ET CONSEQUENCES LOURDES DE L'HYPERTENSION

Il est impératif de traiter l'hypertension, car elle favorise les accidents cardio et cérébro-vasculaires. Elle contribue aussi au développement de maladies graves, sources de handicap. L'hypertension altère les artères d'une manière qui peut être irréversible. Pour résister à la pression du sang, les artères se rigidifient et leur paroi s'épaissit. L'espace disponible pour laisser passer le flux sanguin se rétrécit. C'est d'autant plus grave que l'hypertension favorise parallèlement le développement de plaques d'athérome, dépôts graisseux qui rétrécissent encore cet espace. Lorsqu'une plaque d'athérome se détache, l'artère peut se boucher, ce qui provoque un accident cardio-vasculaire.

I.10.1.L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL :

L'hypertension artérielle en est la première cause. L'obstruction d'une artère cérébrale par une plaque d'athérome peut être fatale ou laisser de graves séquelles, comme l'hémiplégie. L'hypertension peut aussi être responsable d'hématomes dans le cerveau, avec d'importantes séquelles handicapantes. Elle a une responsabilité directe dans 40 % des AVC. (Accident cardiovasculaires)

I.10.2. L'INFRACTUS DU MYOCARDE :

Lorsqu'une artère coronaire se bouche complètement, c'est l'infarctus. Il faut agir très vite.

I.10.3. L'ARTERITE DES MEMBRES INFERIEURES :

Le rétrécissement des artères des jambes limite la distance de marche. Si elles se bouchent, les douleurs dans les jambes deviennent permanentes et il y a un risque d'amputation.

I.10.4.L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

En présence d'une hypertension, le cœur travaille davantage pour envoyer le sang dans toutes les artères du corps. Au bout d'un certain temps, il devient moins performant et se dilate. C'est l'insuffisance cardiaque, avec un essoufflement et une rétention d'eau et de sel dans tout le corps.

I.10.5.L'ANGINE DE POITRINE :

Comme il fait davantage d'efforts, le cœur a davantage de besoins en oxygène. Mais l'altération des artères coronaires ne le permet pas et il n'est pas suffisamment irrigué. Cela peut provoquer des douleurs dues à un essoufflement d'effort ou de repos

I.10.6. LA MALADIE D'ALZHEIMER :

Une hypertension négligée provoque des lésions des petits vaisseaux sanguins qui irriguent le cerveau. Elles aboutissent à une perte progressive de la mémoire et favorisent le développement de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences.

I.10.7.LA DISSECTION AORTIQUE :

Une pression artérielle trop élevée fragilise l'aorte, dont l'enveloppe peut se déchirer brutalement, accident très grave pouvant être mortel.

I.10.8.L'INSUFFISANCE RENALE :

Elle s'installe au bout de plusieurs années d'hypertension et peut aller jusqu'à la dialyse.

I.10.9.LES LESIONS DES YEUX :

L'hypertension entraîne des lésions au niveau de la rétine, qui peuvent aboutir à la cécité [4].

I.11. TRAITEMENT :

Objectifs de la thérapie avec l'antihypertenseur est ultime de la santé publique ; par la réduction des maladies cardiovasculaires et rénales, la morbidité et la mortalité. Traitement de PAS et PAD aux cibles qui sont <140/90 mm Hg est associé à diminution des complications cardiovasculaires. Chez les patients avec l'hypertension et le diabète ou la maladie rénale, l'objectif de pression artériel est <130/80 mm Hg [14].

I.11.1. CLASSIFICATION DES ANTIHYPERTENSEURS :

Prendre un traitement quotidien contre l'hypertension permet de vivre plus longtemps et sans maladies handicapantes. Il repose sur «8 familles » de médicaments présenté dans le tableau I.2, dont les mécanismes d'action ne sont pas les mêmes et peuvent être complémentaires.

Tableau I.2 : Les différentes classes des antihypertenseurs oraux et leur dose habituelle nécessaire et principaux effets indésirables [15, 16].

Classe	principe actif	gamme de dose habituelle mg /j	principaux événements indésirables [19]
Diurétiques thiazidiques	<i>chlorothiazide</i>	125–500	-Hypokaliémie
	<i>chlorthalidone</i>	12.5–25	- Hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une
	<i>hydrochlorothiazide</i>	12.5–50	-hypotension orthostatique, voire d'un
	<i>polythiazide</i>	2-4	syndrome confusionnel
	<i>indapamide</i>	1.25-2.5	
	<i>metolazone</i>	0.5-1.0	
	<i>metolazone</i>	2.5-5	
Diurétiques de l'anse	<i>bumetanide</i>	0.5-22	-Perturbations hydro électrolytiques (hypokaliémie et/ou hyponatrémie),
	<i>furosemide</i>	20-80.2	-Déshydratation,hypotension orthostatique
	<i>torseamide</i>	2.5-10	- Augmentation de la glycémie pouvant entraîner le déséquilibre d'un diabète traité ou révéler un diabète latent
Diurétique d'épargne potassium	<i>amiloride</i>	5-10	-Gynécomastie
	<i>triamterene</i>	50-100	- Hyperkaliémie - Somnolence
Bloqueur des récepteurs de l'aldostérone	<i>eplerenone</i>	50-100	
	<i>spironolactone</i>	25-50	
Beta bloquants	<i>atenolol</i>	25-100	Asthénie, Refroidissement des extrémités, Bradycardie, sévère le cas échéant, Troubles digestifs, Impuissance,Insomnie, cauchemar
	<i>betaxolol</i>	5-20	
	<i>bisoprolol</i>	2.5-10	
	<i>metoprolol</i>	50-100	
	<i>metoprolol</i>	50-100	
	<i>nadolol</i>	40-120	
	<i>propranolol</i>	40-160	
	<i>propranolol</i>	60-180	
	<i>timolol</i>		

Beta sympathomimétique intrinsèque	bloquants	acebutolol	200-800	
	activité	penbutolol	10-40	
		pindolol	10-40	
Combinaison alpha-beta		<i>carvedilol</i>	12.5-50	
		<i>labetalol</i>	200-800	
Inhibiteurs d enzyme de conversion d angiotensine		<i>benazepril</i>	10-40	-Toux sèche et irritative (non productive) et dyspnée - Hypotension - Troubles de la fonction rénale dont insuffisance rénale - Angio-oedème - Troubles gastro-intestinaux
		<i>captopril</i>	25-100	
		<i>enalapril</i>	5-40	
		<i>fosinopril</i>	10-40	
		<i>lisinopril</i>	10-40	
		<i>moexipril</i>	7.5-30	
		<i>perindopril</i>	4-8	
		<i>quinapril</i>	10-80	
Antagoniste d angiotensine 2		<i>candesartan</i>	8-32	hyperkaliémie, hyponatrémie, Hypotension orthostatique, nausées, vomissements, diarrhées, vertiges hypostatiques ou non, céphalées, angio-oedème, éruption, urticaire
		<i>eprosartan</i>	400-800	
		<i>irbesartan</i>	150-300	
		<i>losartan</i>	25-100	
		<i>olmesartan</i>	20-40	
		<i>telmisartan</i>	20-80	
		<i>valsartan</i>	80-320	
Les bloqueurs des canaux de calcium : nondihydropyridines		<i>-diltiazem</i>	180-420	
		<i>diltiazem extended release (</i>	120-540	
		<i>-verapamil immediate release verapamil</i>	80-320	
		<i>long acting (</i>	120-480	
			120-360	
Les bloqueurs des canaux de calcium : dihydropyridines		<i>amlodipine</i>	2.5-10	-vertiges céphalées. Bouffées vasomotrices OEdème périphérique Tachycardie, palpitations. -une vasodilatation, Bradycardies sinusales symptomatiques -hypotension, oedème périphérique, bradycardie ;
		<i>felodipine</i>	2.5-20	
		<i>isradipine</i>	2.5-10	
		<i>nicardipine sustained release</i>	60-120	
			30-60	

	<i>nifedipine long-acting</i> <i>nisoldipine</i>	10-40	constipation
Alpha 1-bloquant	<i>doxazosin</i> <i>prazosin</i> <i>terazosin</i>	1-16 2-20 1-20	
Vasodilatateurs direct	<i>hydralazine</i> <i>minoxidil</i>	25-100 2.5-80	
Agoniste alpha central et l'agoniste centre	<i>clonidine</i> <i>clonidine patch</i> <i>methyldopa</i> <i>reserpine</i> <i>guanfacine</i>	0.1-0.8 0.1-0.3 250- 1000 0.1-0.25 0.5-2	

I.11.2. LIMITES D'UTILISATION DES ANTIHYPERTENSEURS

Les médicaments antihypertenseurs sont nombreux et appartiennent à différentes classes médicamenteuses divergeant par leur mécanisme d'action et leurs effets indésirables, qui désignent des situations concernant le patient, qui fait qu'un anti hypertenseurs, ne sera pas dans son intérêt. Selon les cas ces contre-indications déterminées dans le tableau I.3 suivant :

Tableau I.3 : les agents antihypertenseurs de premières intentions. Indications concomitantes ou possibles, contre-indications et précautions [17]

Classe thérapeutique	Indications concomitante	Précautions	Contre-indications
Diurétiques	HTA systolique isolé Insuffisance cardiaque Preventions secondaire AVC\ICT (combinée a IECA)		Goutte
β-bloquants	IDM ,angine, dysfonctionnement, ventriculaire gauche [bisoprolol,carvédilol]	Insuffisance cardiaque ,maladie ventriculaire périphérique grave, diabètes	Asthme MPOC Bloc cardiaque
IECA	dysfonctionnement, ventriculaire gauche ,Insuffisance cardiaque maladie cardiovasculaire établie post infarctus, néphropathie diabétique ,prevention secondaire AVC\ICT [combiné a un diurétiques]	Insuffisance rénale	Grossesse Maladie rénovasculaire bilatérale ou sur rein unique
ARA	Insuffisance cardiaque Dysfonction ventriculaire gauche systolique si IECA non toléré , maladie cardiovasculaire établie post infractus ,néphropathie diabétique ,HTA systolique	Insuffisance rénale	Grossesse Maladie rénovasculaire bilatérale ou sur rein unique
BCC DHP	HTA systolique isolée		
BCC non DHP	Angine		Bloc cardiaque

Remarque : la majorité des antihypertenseurs qui sont disponibles sur le marché sont sous la forme de comprimés ou des gélules à administrée par voies orales cela pose la question; quels sont les avantages et les inconvénients de cette voie d'administrations ?

Chapitre II : Les voies d'administrations des médicaments et les systèmes de libérations buccaux

II.A. LES VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS

II.A.1.Définition

La voie d'administration médicamenteuse a ses conséquences immédiates sur la cinétique du médicament, sa biodisponibilité ne sera pas la même selon qu'il s'agisse d'une dose intraveineuse unique, d'une perfusion à vitesse constante, d'une dose orale unique, de doses multiples d'une application locale ou intra rectale.

On distingue souvent deux types de voie d'administration :

- La voie générale

- La voie locale.

II.A.2. Classifications

Cette classification est fondée sur la diffusion théorique du médicament : la voie générale doit permettre une plus grande distribution que la voie locale [18]. Comme il existe une classification basée sur la nécessité d'effraction cutanée ou pas ;

-Voie avec effraction de la muqueuses; voie parentérale (voie veineuse, voie musculaire, voie sous cutanée) ses principales avantages sont ; la Biodisponibilité maximale, bonne observance, voie d'urgence. Comme toutes les voies, elle présente aussi des inconvénients comme uncoût élevé du conditionnement, risque infectieux et la nécessité de dispositifs médicaux.

- Voie sans effractions de la muqueuse: voie enterales (voie orale, voie sublinguale, voie rectale), voie pulmonaire, voie percutanée, voie locale (œil, oreille, peau) [18]

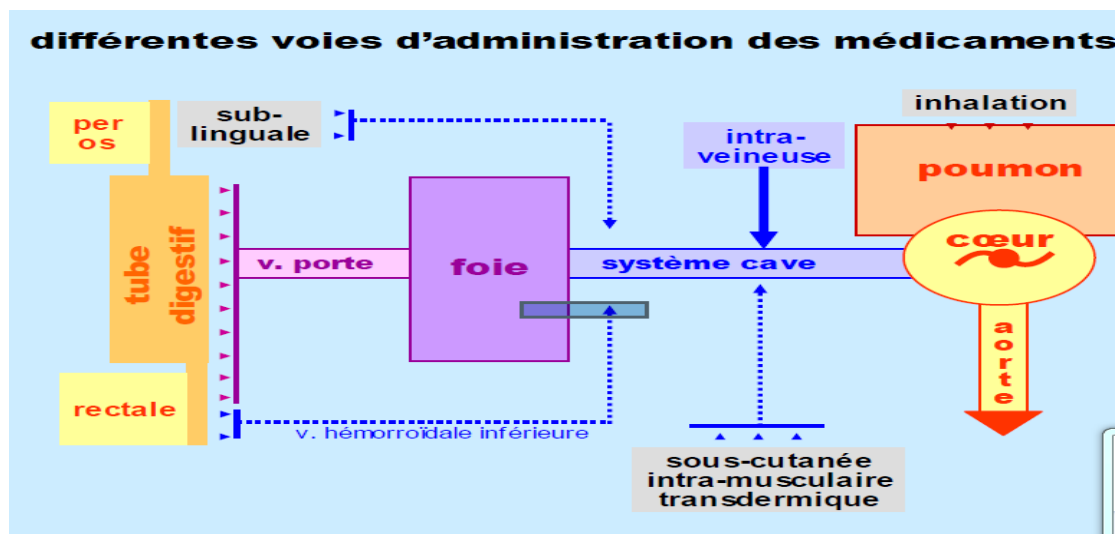


Figure II.1: Différentes voies d'administration des médicaments [19]

Tableau II.1: Les voies d'administration des médicaments par voies systémiques [18]

Visée Systémique	Avantage	Inconvénient	Forme galénique mieux adapté
Voie orale	Facile, peu onéreux	Non utilisable pour un traitement d'urgence	comprimés gélules,granulés,poudres sirops, solutés buvables
Voie perlinguale	Rapidité d'action	Absence de trouble digestif	glossettes, granules homéopathique.
Voie rectale	possible en cas de vomissement. Pas de destruction gastrique	Médicaments tolérés,Résorption aléatoire, inutile en cas de diarrhée	Suppositoires, capsules Les mousses, Leslavements, Pommades
Voie locale : Cutanée, Oculaire	Rapidité d'action, facile		Pommades, gel, patch, Collyre,solutions
Voie pulmonaire	Action rapide, Action a visée locale	Risque général	Les aérosols ; Gélules,Turbuhaler,Poudre, Spray,Nébulisation

II.A.2.1.La voie orale

C'est la voie d'administration la plus utilisée car la plus physiologique, la plus facile d'accès, la plus pratique et la mieux acceptée et souvent la plus économique, Le médicament va être résorbé soit :

- ✓ au niveau de la muqueuse gastrique (peu fréquent : aspirine),
- ✓ de façon plus générale au niveau de la muqueuse intestinale, passage ensuite dans la circulation générale où il pourra exerceront leur action.

Il existe des PA qui ne sont pas résorbés et exercent une action locale (pansements digestifs, certains antibiotiques), présente des avantages et des inconvénients présentée dans le tableau II.2

Tableau II.2: Les principaux avantages et inconvénients de la voie orale [18].

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• facile à utiliser• administration des formes galéniques variées• voie bien acceptée• peut être utilisée chez les patients inconscients.	<ul style="list-style-type: none">• interférence possible avec l'alimentation, l'alcool, le tabac.• si le PA est détruit par les sucs digestifs ou non absorbé avec une irritation possible du tube digestif, non d'urgence, cas de vomissement,• Dégradation partielle ou totale possible au cours du premier passage hépatique

II.A.2.2. La voie transdermique

Les dispositifs transdermiques sont des dispositifs qui servent à administrer une dose de médicament au travers de la peau à un débit contrôlé durant une période déterminée. Il existe 2 types de dispositif transdermique :

- les systèmes « réservoirs », composés d'un réservoir contenant le principe actif et d'une membrane semi-perméable qui libère le principe actif à vitesse constante. Ces patchs constituent un système à libération contrôlée.
- les systèmes « matriciels » constitués d'une masse polymérique dans laquelle le principe actif est dissout ou dispersé. Ce type de patch est un système à libération modifiée puisque c'est le pouvoir de diffusion du principe actif qui contrôle sa libération et c'est la peau qui est le facteur limitant la pénétration et la résorption.

Le dispositif transdermique est à différencier de l'emplâtre qui s'applique en vue d'une action locale [21].

Parfois, c'est la situation particulière du malade qui interdit la voie orale, par exemple s'il a des problèmes de déglutition ou des troubles digestifs (vomissements, [diarrhées](#)...), Certains médicaments produisent par ailleurs des effets nocifs sur le système digestif tel que; les [AINS \(anti inflammatoire non stéroïdiens \)](#), les [antiagrégants plaquettaires](#) et les [médicaments contre l'ostéoporse](#) favorisent les [ulcères](#)[20]

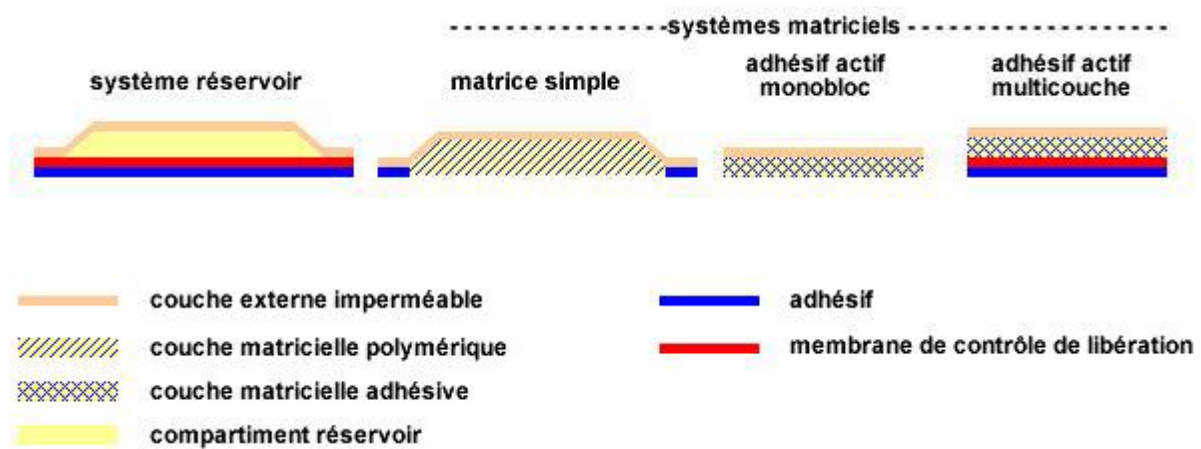


Figure II.2: Structure des systèmes transdermiques passifs actuels (adapté de Transdermal and Topical Drug Delivery de Adrian C. Williams) [29]

II.B. LES SYSTEMES BUCCAUX DE LIBERATION DES MEDICAMENS

La cavité buccale comme site d'administration de médicament a également atteint un statut commercial avec plusieurs médicaments, y compris la nitroglycérine comme comprimés sublinguaux pour l'angine de poitrine et le fentanyl comme dispositif buccal

transmuqueux pour douleur cancéreuse aigue. Cependant, l'administration de médicaments par la cavité buccale est hautement acceptable pour les patients. La muqueuse est relativement perméable, possède une irrigation sanguine abondante, elle est robuste et présente de courts temps de récupération après un stress ou une lésion [22, 23]. La cavité buccale a été utilisée comme site d'administration locale et systémique de médicaments. La thérapie locale est utilisée pour traiter des conditions telles que la gingivite, la candidose orale, les lésions buccales, les caries dentaires et le xérostome, tandis que l'administration systémique est utilisée pour le traitement de l'asthme et de l'angine de poitrine. L'activité systémique est étudiée pour le traitement de maladies comme l'angine et l'asthme [22, 23].

II.B.1. Livraison bioadhésive du système médicamenteux dans la cavité buccale

- **Administration sublinguale**, qui consiste en l'administration systémique de médicaments à travers les membranes muqueuses qui tapissent le plancher buccal,
- **Administration buccale**, administration de médicament à travers les membranes des muqueuses buccales.
- **Livraison locale**, qui est la livraison de drogue dans la cavité l'oral [23].

II.B.1.1. Avantages [23;25]

- ✓ Réduction significative des effets secondaires liés à la dose.
- ✓ Il fournit l'entrée directe de principe actif dans la systémique circulation. La dégradation des médicaments dans un environnement gastro-intestinal difficile peut être contournée en administrant le médicament via la voie buccale. L'absorption du médicament peut être résiliée en cas d'urgence.
- ✓ Capacité à résister à des conditions environnementales extrêmes comme changement de pH, température, etc.
- ✓ Prestation de médicaments soutenue.

II.B.1.2. Limitations [23]

- ✓ Une fois placé sur le site d'absorption, la forme posologique ne devrait pas être dérangée.
- ✓ Manger et boire sont limités.
- ✓ Il est toujours possible que le patient puisse avaler la formulation

- ✓ Drogue avalé avec de la salive est perdu.
- ✓ Médicaments instables au pH buccal et irritant pour la muqueuse ou ayant un goût amer ou désagréable ou une odeur odieuse ne peuvent pas être administrés par cette voie.
- ✓ Une hydratation excessive peut entraîner la formation de glissant la surface et l'intégrité structurale de la formulation peuvent être perturbé.

II.B.1.3. Structure de la muqueuse buccale et sa pertinence [24, 28]

La région buccale est la partie de la bouche délimitée antérieurement et latéralement par les lèvres et les joues, postérieurement et médialement par les dents et / ou les gencives, et au-dessus et au-dessous par les reflets de la muqueuse des lèvres et des joues. L'artère maxillaire irrigue la muqueuse buccale et le flux sanguin est plus rapide et plus riche (2,4 ml/min/cm²) que dans les régions sublinguales, gingivale et palatine, facilite la diffusion passive des molécules de médicaments à travers la muqueuse. L'épaisseur de la muqueuse buccale est de 500-800 µm et de texture rugueux, donc adapté pour les systèmes de livraison rémanents. La muqueuse buccale est composée de plusieurs couches de cellules différentes, et riches en vaisseaux sanguins et capillaires qui ouvrent à la veine jugulaire interne.

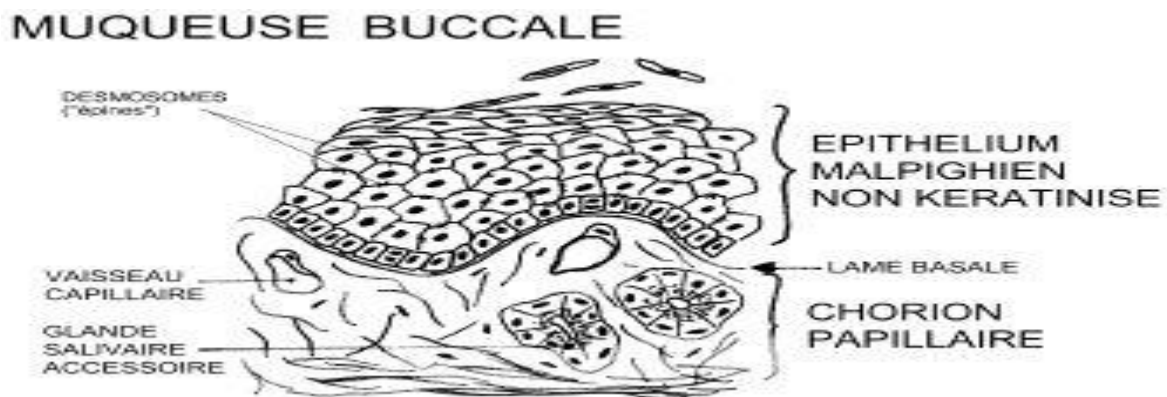


Figure II.3: Schéma de la muqueuse buccale [30]

II.B.2. Voies d'absorption buccales [24, 25]

Des études avec des traceurs visibles au microscope tels que les petits protéines et les dextrans suggèrent que la voie principale à travers l'épithélium buccale stratifié de grosses

molécules est via les espaces intercellulaires et qu'il y a une barrière à la pénétration à la suite de modifications de la substance intercellulaire les couches superficielles. Cependant, le taux de pénétration varie en fonction des propriétés physicochimiques de la molécule et de type de tissu traversé. Cela conduit à la suggestion que les matériaux utilise un ou plusieurs des suivre les itinéraires simultanément pour traverser la région de la barrière dans le processus d'absorption, mais une route est prédominante sur l'autre en fonction des propriétés physico-chimiques du diffusant.

II.B.3.Obstacles à la pénétration à travers la muqueuse buccale [23,24, 27, 28]

Les barrières telles que la salive, le mucus, le revêtement de la membrane les granules, la membrane de sous-sol etc...retardent le taux et l'étendue de l'absorption du médicament à travers la muqueuse buccale [24]

Tableau II.3: Les principaux obstacles et ses mécanismes empêchant l'absorption buccale de médicaments [23;28]

Obstacles	Mécanismes d'empêchements
granules de revêtement de membrane ou granules fourrés	un effet d'épaississement de la membrane, adhérence cellulaire, production d'une couche superficielle cellulaire, desquamation cellulaire et perméabilité de la barrière
Salive	Difficulté de conservation de PA pendant une période significative grâce à la perméabilité de la cavité buccale (4-4000 fois plus de la peau)
Membrane basale	La charge sur les constituants de la lame basale peut limiter le taux de pénétration de composés lipophiles pouvant traverser la barrière épithéliale superficielle relativement facilement
Mucus	Par Les mucines ;Le sucre dense l'enrobage des mucines permet un maintien considérable de l'eau capacité et rend également résistant à la protéolyse, qui peut être important dans le maintien des barrières muqueuses
Propriétés physico-chimiques du médicament	<p>- Taille moléculaire ; la perméabilité diminue rapidement à mesure que la taille moléculaire augmente.</p> <p>- Solubilité des lipides ; leurs perméabilités relatives sont en fonction d'augmentations de leur coefficient de partage de l'eau.</p> <p>- Ionisation; L'absorption de nombreux composés a été montrée pour être maximale à laquelle ils sont pour la plupart syndiqués, comme le degré de l'ionisation augmente.</p>

Les barrières telles que la salive, le mucus, le revêtement de la membrane les granules, la membrane de sous-sol etc....retardent le taux et l'étendue de l'absorption du médicament à travers la muqueuse buccale [24]

II.B.4.FACTEURS PHYSIOLOGIQUES AFFECTAN LA BIODISPONIBILITE BUCCALE [27]

II.B.4.1. Perméabilité inhérente de l'épithélium de la muqueuse buccale : est intermédiaire entre celle de l'épithélium cutané, qui est très spécialisée pour la fonction de barrière et l'intestin, ce qui est très spécialisé pour une fonction d'adsorption, la muqueuse buccale est moins perméable que la muqueuse sublinguale.

II.B.4.2. Épaisseur de l'épithélium: L'épaisseur de l'oral : L'épithélium varie considérablement d'un site à l'autre cavité. La muqueuse buccale mesure environ 500-800µm d'épaisseur.

II.B.4.3.Approvisionnement en sang: Un riche apport sanguin et un réseau lymphatique dans la lamina propria servent la cavité buccale, ainsi les fragments de médicament qui traversent l'épithélium oral sont facilement absorbés dans la circulation systémique. Le flux sanguin dans la muqueuse buccale est de 2,4 ml min⁻¹ cm.

II.B.4.4.Activité métabolique:

Les fractions de médicament adsorbées par l'intermédiaire de l'épithélium oral sont directement délivrées dans le sang, évitant l'effet du métabolisme de premier passage du foie et de la paroi intestinale. Ainsi, l'administration par voie muqueuse buccale peut être particulièrement intéressante pour la délivrance de médicaments enzymatiquement labiles tels que des peptides et des protéines thérapeutiques

II.B.4.5.Salive et mucus: L'activité de la glande salivaire signifie que les surfaces de la muqueuse buccale sont constamment lavées par un flux de salive, environ 0,5-2L par jour. La zone sublinguale en particulier, est exposée à beaucoup de salive ce qui peut augmenter la dissolution du médicament et donc augmenter sa biodisponibilité.

II.B.4.6. Capacité à retenir le système de délivrance: La muqueuse buccale comprend une dépense de surface lisse et relativement immobile et est donc idéalement adapté à l'utilisation des systèmes de distribution rémanents.

II.B.4.7. Différences entre les espèces: les rongeurs contiennent un épithélium hautement kératinisé et ne sont donc pas très appropriés comme modèles animaux lors de l'étude de l'administration buccale de médicaments.

II.B.4.8. Voies de transport et mécanisme: La perméation des médicaments à travers la barrière épithéliale se fait par deux voies principales:

→ La voie paracellulaire: entre les cellules épithéliales adjacentes;

→ La voie transcellulaire: à travers les cellules épithéliales, qui peut se produire par l'un des mécanismes suivants: diffusion passive, transport véhiculé par le transporteur et via des processus endocytaires.

II.B.5. FORME POSOLOGIQUE DE L'ADHESIF BUCCAL [23]

La muqueuse buccale présente un aspect relativement lisse et immobile pour la mise en place d'une forme posologique bioadhésive. La quantité de médicament pouvant être incorporée est limitée par limitation de la taille de la forme posologique buccale. En général, un médicament avec une exigence quotidienne de 25 mg ou moins est adapté pour la livraison buccale. Les médicaments à demi-vie courte, nécessitant une administration prolongée et contrôlée, avec une solubilité aqueuse médiocre, qui sont sensibles à la dégradation enzymatique, peuvent être administrés avec succès à travers la muqueuse buccale.

Les formes posologiques développées à cet effet comprennent des comprimés, des timbres adhésifs, des gels adhésifs et une pommade adhésive. Des comprimés et des timbres adhésifs peuvent être formulés pour libérer le médicament de manière unidirectionnelle ou multidirectionnelle en faisant varier l'étendue et la perméabilité du support. Dans un système de type matriciel, le médicament est uniformément dispersé dans le polymère et la matrice contrôle la libération du médicament. Les molécules de médicament dispersées dans le polymère doivent se dissoudre dans le milieu et ensuite diffuser à travers le réseau de polymère. Par conséquent, une zone de dispersion de médicament et de déplétion de médicament existe toujours dans la matrice. Une fine couche de diffusion hydrodynamique

existe également à l'interface du médicament et de la matrice. Un système matriciel peut aboutir à un profil de libération constante seulement aux premiers moments où la zone d'appauvrissement en médicament est plutôt insignifiante.

II.B.6. DEVELOPPEMENT DANS LA LIVRAISON DES MEDICAMENTS

ADHESIFS BUCCAUX [23]

Les formulations mucoadhésives buccales rétentives peuvent s'avérer être une alternative aux médicaments oraux conventionnels car elles peuvent être facilement attachées à la cavité buccale conservée pendant une plus longue période de temps et retirées à tout moment. Des systèmes d'administration de médicaments adhésifs buccaux utilisant des comprimés matriciels, des films, des systèmes en couches, des disques, des microsphères, des pommades et des systèmes d'hydrogel ont été étudiés et rapportés par plusieurs groupes de recherche. Cependant, des études limitées existent sur de nouveaux dispositifs qui sont supérieurs à ceux des systèmes adhésifs buccaux conventionnels pour l'administration d'agents thérapeutiques à travers la muqueuse buccale. Un certain nombre de facteurs de formulation et de traitement peuvent influencer les propriétés et les propriétés de libération du système adhésif buccal. Il y a de nombreuses considérations importantes qui incluent la biocompatibilité (à la fois les interfaces médicament / dispositif et dispositif / environnement), la fiabilité, la durabilité; la stabilité de l'environnement, la précision, l'évolutivité de la livraison et la perméabilité doivent être prises en compte lors du développement de telles formulations. Bien que la biocompatibilité soit toujours un facteur important, d'autres considérations varient en fonction de l'application de l'appareil. La formulation bioadhésive conçue pour une application buccale doit présenter des propriétés rhéologiques et mécaniques appropriées, une facilité d'application, une dureté appropriée et un temps de séjour prolongé dans la cavité buccale. Ces propriétés peuvent affecter la performance finale des préparations et leur acceptation par les patients. Un système adhésif buccal idéal doit avoir les propriétés suivantes:

- Doivent adhérer au site de fixation pendant quelques heures.
- Devrait libérer le médicament d'une manière contrôlée.
- Devrait fournir une libération de médicament d'une manière unidirectionnelle vers la muqueuse.

→ Devrait faciliter le taux et l'ampleur de l'absorption de médicaments.

→ Ne devrait causer aucune irritation ou inconfort pour le patient et → Ne devrait pas interférer avec les fonctions normales telles que parler, boire, etc

II.B.7.RECHERCHE SUR L'ADMINISTRATION DE MEDICAMEN PAR DES SYSTEMES BUCCAUX ADHESIFS [23; 24; 26]

Les dispositifs d'administration d'adhésif buccal sont généralement classés dans ;

- les formes d'adhésif buccal solide ; Comprimés, Pastilles de gaufrettes de microparticules

-les Formes l'adhésif buccal semi-solide ; Gels, Patches /films.

- les Formes de dosage de l'adhésif buccal liquide ; Liquides visqueux

La direction future de l'administration des médicaments adhésifs buccaux réside dans les formulations de vaccins et la délivrance de petites protéines / peptides. Les systèmes bioadhésifs microparticulaires sont particulièrement intéressants car ils offrent une protection aux entités thérapeutiques ainsi que l'absorption accrue qui résulte de l'augmentation du temps de contact fourni par le composant bioadhésif [24].

Chapitre III: Les patches buccaux

III.1.GENERALITES SUR LES FILMS ORODISPERSIBLES (ODFs)

Au cours des dernières décennies, la recherche de systèmes d'administration de médicaments innovants a connue des tentatives accrues pour assurer l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité de la part du patient. Des tendances récentes se tournent vers la conception et le développement de systèmes médicaux innovants. Parmi ceux-ci, des films à désintégration orale (ODF) sont devenues très important pour les patients pédiatriques gériatriques. Ces films à désintégration rapide ont une supériorité sur les comprimés à désintégration rapide car ceux-ci sont associés aux risques d'étouffement et de friabilité. Ce système d'administration de médicaments présente de nombreux avantages par rapport aux comprimés à désintégration rapide conventionnels comme ils peuvent être utilisés pour les patients dysphasiques et schizophrènes et sont pris sans eau en raison de leur capacité à se désintégrer en quelques secondes libérant des médicaments dans la bouche. Divers des approches sont employées pour formuler des ODF et parmi lesquelles le moulage par solvant et la pulvérisation les méthodes sont fréquemment utilisées. Généralement, les polymères hydrophiles avec d'autres excipients sont utilisés pour préparer les ODF qui permettent aux films de se désintégrer rapidement permettant ainsi de libérer l'ingrédient pharmaceutique (API) en quelques secondes. Les films orodispersibles ont été développés à la fin des années 1970 comme une alternative aux comprimés, capsules et sirops traditionnels, puisque ces formes orales nécessitent la déglutition [31].

La bande orale est un film mince, long et étroit préparé à laide de polymères hydrophiles qui se désintègre et se dissout en 1 min lorsqu'il est placé sous la langue sans avoir besoin d'eau .Ces systèmes permettent au médicament de contourner le métabolisme de premier passage rendant ainsi le médicament plus biodisponible [32].

III.1.1. Caractéristiques spéciales des films orodispersibles [34]

- Film mince et élégant
- Disponible en différentes tailles et formes
- Désintégration rapide
- Libération rapide de la substance active
- **III.1.2. Avantage [33]**
- Accessibilité d'une plus grande surface qui conduit à se désintégrer rapidement et à se dissoudre dans la cavité buccale en quelques secondes.

- Les films orodispersibles sont flexibles, ils ne sont donc pas aussi fragiles et ne nécessitent aucun emballage spécial pour leur protection pendant le transport et le stockage par rapport à la tablette à dissolution rapide.
- Comme les ODFs sont minces et peuvent être administrés sans eau, ils sont idéaux pour les voyageurs
- La grande surface disponible du film, permet une humidification rapide par la salive puis se désintègre rapidement et peut entrer dans la circulation systémique sans subir le métabolisme de premier passage hépatique et augmenter ainsi la biodisponibilité
- Utile pour les patients pédiatriques et gériatriques.

III.1.3. Inconvénients [33]

- Les doses élevées ne peuvent pas être incorporées.
- L'uniformité des doses est un défi technique.

III.1.4. Composition

Les ODFs sont des pellicules minces qui se désintègrent rapidement et dont la surface varie de 5 à 20 cm², où le médicament est incorporé sous forme de matrice à l'aide de polymère hydrophile ; principe actif avec d'autres excipients, plastifiants, colorants, édulcorants, agents de masquage du goût, etc [35]

La composition d'un ODF est illustrée dans tableau III.1.

Tableau III.1: composition standard de film orodispersible (ODF) [36]

Composants	conc. %
Principe actif	1-30
Polymère hydrophile	40-50
Plastifiant	0-20
Agent stimulant la salive	10
Colorants , remplisseur, saveur	0-40

III.1.4.1. Principe actif :

Le principe actif peut être incorporée dans les films sous forme de particules dispersées moléculairement /dissous. En particulier pour les principes actifs dispersés, la taille des particules, la distribution de la taille des particules et le polymorphisme deviennent des attributs de qualité critiques. Il est bien connu que ces facteurs peuvent affecter la solubilité, la vitesse de dissolution et finalement la biodisponibilité. Comme la charge médicamenteuse est limitée, les médicaments à faible dose de puissance élevée sont préférés [37]. La charge médicamenteuse maximale dépend de la solubilité de principe actif et / ou de sa compatibilité avec les excipients [38]. Une charge médicamenteuse critique peut entraîner une recristallisation ou une influence excessive sur les propriétés mécaniques ou de désintégration des films [39, 40,41].

Les ODF ont gagné en popularité, surtout en Amérique du Nord ; Plusieurs produits sont disponibles sur le marché américain depuis des années. Quelques exemples sont donnés dans le tableau III.2 [42]

Tableau III.2: Exemples de certains films orodispersibles commercialisés [42]

Produit	Principe actif	Fabricant	Indication
Benadryl	DiphenhydramineHCl	Pfizer	Antiallergique
Theraflu	DextromethorphanHBr	Novartis	Antiallergique
Gas-x	Simethicone	Novartis	Anti gaz
Triaminic	DiphenhydramineHCl	Novartis	Antiaallergique



Figure III.1: Exemples de différents films et variantes d'emballage orodispersibles commercialisés [42]

III.1.4.2. Les polymères hydrophiles [43]

Différents polymères sont disponibles pour la préparation de films orodispersibles. Des polymères hydrophiles sont utilisés dans leur préparation de sorte que le film puisse se dissoudre rapidement dans la cavité buccale et que le médicament est délivré à la circulation systémique par dissolution lorsqu'il entre en contact avec la salive dans la cavité buccale. Les polymères peuvent être utilisés seuls ou en combinaison pour obtenir les propriétés de film souhaitées. A l'heure actuelle, les polymères naturels et synthétiques sont utilisés dans la cavité buccale (tableau III.3). Les polymères naturels sont sûrs, efficaces et dépourvus d'effets secondaires, donc plus préférés que les polymères synthétiques. Le film obtenu doit être suffisamment résistant pour qu'il n'y ait aucun dommage pendant la manipulation ou pendant le transport. La robustesse de la bande dépend du type de polymère et de sa quantité dans la formulation.

Le Polymère utilisé comme agent formant un film dans la formulation des bandes minces doit posséder certaines propriétés :

- Non irritant
- Non toxique
- Ne devrait pas entraver le temps de désintégration de l'ODF
- Abordable
- Posséder une durée de conservation adéquate
- Devrait posséder la bonne capacité de propagation
- Devrait avoir de bonnes propriétés mécaniques

Tableau III.3: Polymères naturels et synthétiques les plus couramment utilisés dans les ODFs [44]

Type de polymères	Exemples
Naturels	Amidon, alginate de sodium ; Pectine, gélatine ; maltodextrines
Synthétiques	Polyvinylpyrrolidone(PVP), Alcool polyvinylique (PVA), Hydroxypropylméthylcellulose(HPMC)

III.1.4.3. Plastifiants [33; 45]

Le plastifiant est un ingrédient essentiel des films à dissolution rapide. Le plastifiant aide à améliorer la flexibilité de la bande et réduit la fragilité des films. Il améliore considérablement les propriétés filmogènes en réduisant la température de transition vitreuse du polymère. La structure chimique et la concentration du plastifiant jouent un rôle important l'augmentation de la température de transition vitreuse des polymères. Exemples: glycérol, polyéthylène glycols de bas poids moléculaire, dérivés de citrate comme la triacétine; etc.

III.1.4.4. Agent stimulant la salive [45]

Le but de l'utilisation d'agents stimulant la salive est d'augmenter la vitesse de production de la salive, ce qui faciliterait la dissolution plus rapide des formulations de film. Généralement, les acides qui sont utilisés dans la préparation d'aliments peuvent être utilisés comme stimulants salivaires. L'acide citrique, l'acide malique, l'acide lactique, l'acide ascorbique et l'acide tartrique sont les rares exemples de stimulants salivaires, l'acide citrique étant le plus utilisé. La production de salive favorise la désintégration plus rapide des formulations de film orodispersible.

III.1.4.5. Autre ingrédients:

D'autres excipients pour l'ODF comprennent des remplisseurs, des colorants, lubrifiants, conservateurs et stabilisateurs [37, 46, 47]. Les saveurs sont nécessaires pour masquer le goût amer ou nauséabond du médicament incorporé. L'intensité de la saveur dépend de sa nature et de sa force. Tout arôme approuvé par la US-FDA peut être utilisé comme saveur sucrée, aigre ou à la menthe [48].

Les tensioactifs jouent un rôle essentiel en tant qu'agent de dispersion, de mouillage et de solubilisation, permettant ainsi aux films de se désintégrer en quelques secondes libérant rapidement le médicament incorporé. Les tensioactifs couramment utilisés sont le chlorure de benzalkonium, le laurylsulfate de sodium [48].

III.1.5. Approches conventionnelles pour la fabrication de films orodispersibles :

Les méthodes principalement utilisées pour fabriquer des ODF sont illustrées dans la Figure III.2 [48].

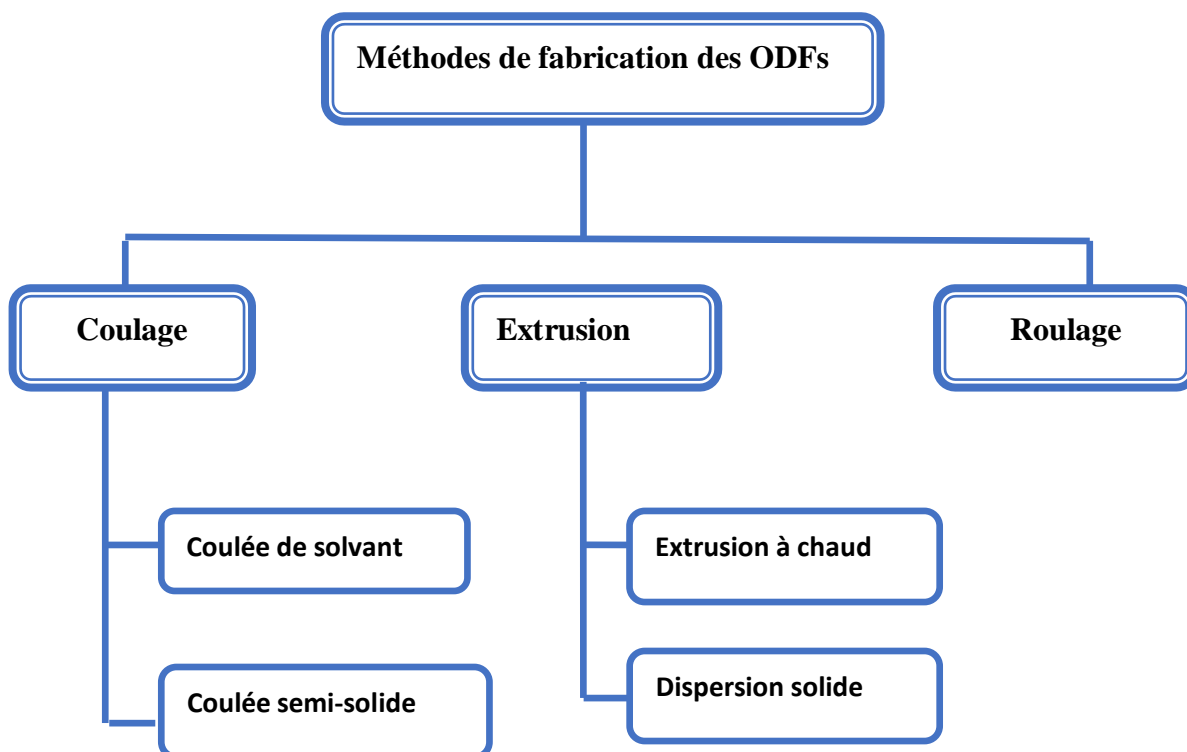


Figure III.2: Approches conventionnelles pour la fabrication des ODFs [48]

III.1.5.1. Méthode de coulée par solvant :

La coulée au solvant est la méthode la plus couramment utilisée pour la préparation des ODFs en utilisant des excipients solubles dans l'eau, polymères et médicaments qui sont dissous dans de l'eau désionisée; par conséquent, un mélange homogène est obtenu en appliquant des forces de cisaillement élevées générées par un processeur de cisaillement. Ensuite, la solution préparée est versée sur une boîte de Pétri et le solvant est laissé sécher à haute température afin d'obtenir des films de bonne qualité (Fig.III.3) [49; 50].

Dans la technique de coulée par solvant, le polymère filmogène est habituellement trempé dans un solvant approprié pour une nuit. Le type de principe actif, qui doit être incorporé dans l'ODF, régit la sélection d'un solvant approprié selon les propriétés physico-chimiques critiques du principe actif telle ; que le point de fusion, la sensibilité au cisaillement et la forme polymorphe. La Compatibilité du médicament avec le solvant et autres excipients est également prise en considération avant de finaliser une formulation. Pendant la formulation, l'emprisonnement des bulles d'air peut entraver l'uniformité des films préparés. Ainsi, la désaération de mélange est réalisée à l'aide d'une pompe à vide [51].

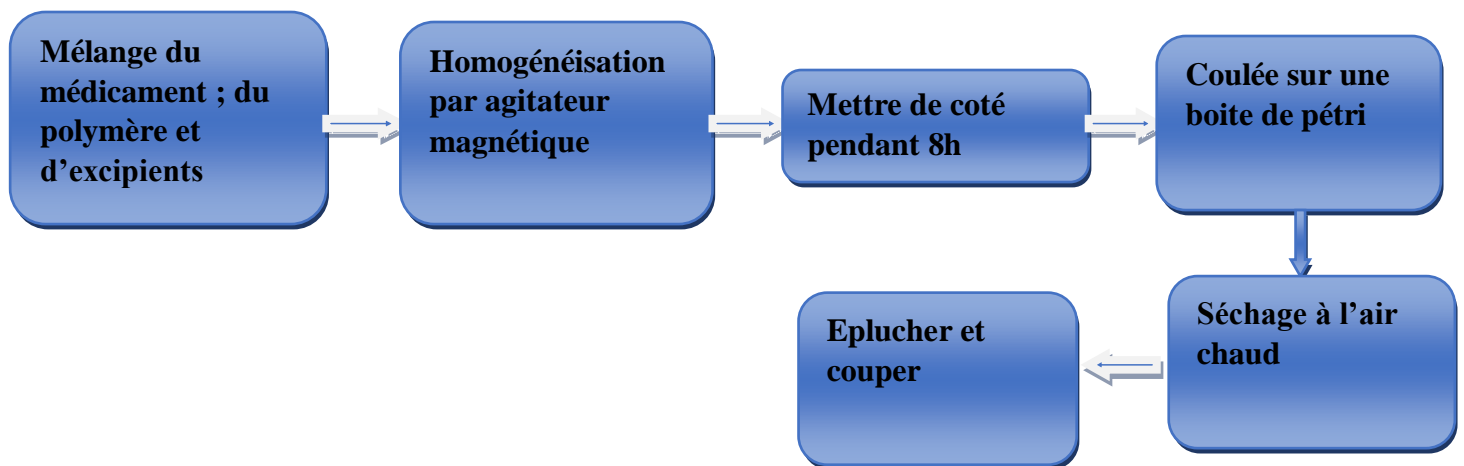


Figure III.3: Organigramme de la méthode de coulée au solvant [49; 50]

III.1.5.2. Méthode de coulée semi-solide:

Cette méthode est généralement préférée lorsque l'ingrédient du film implique un polymère insoluble dans l'acide tel que l'acétophtalate de cellulose et l'acétate butyrate de cellulose. Dans ce premier cas les polymères hydrosolubles sont dissous dans l'eau. La solution obtenue

est ajoutée à la solution de polymères insolubles dans l'acide qui est formée séparément, les deux solutions sont correctement mélangées. Après mélange des deux solutions une quantité appropriée de plastifiant est ajoutée à la solution finale obtenue de sorte que la masse de gel puisse être obtenue. Enfin; la masse de gel est coulée sur les films en utilisant des tambours à commande thermiques [52]

La carte d'écoulement de la méthode de coulée semi solide est donnée dans la figure III.4 [50]

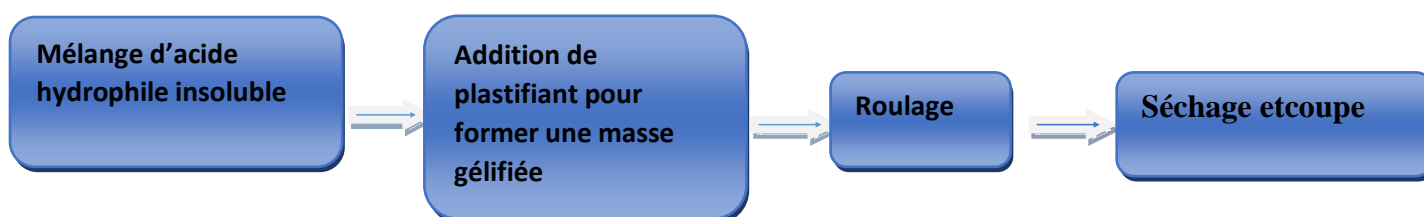


Figure III.4: Carte d'écoulement de la méthode de coulée semi-solide [50]

III.1.5.3. Extrusion à chaud :

L'extrusion par thermofusion est une technique dans laquelle un mélange contenant un médicament, un polymère et des excipients est extrudé à haute température pour former une masse homogène qui est ensuite coulée pour former des films lisses. Il s'agit d'un procédé sans solvant, cependant, le traitement des substances thermolabiles est un inconvénient majeur de ce procédé en raison de l'utilisation de températures élevées pendant l'extrusion (Fig.III.5) [50; 51]

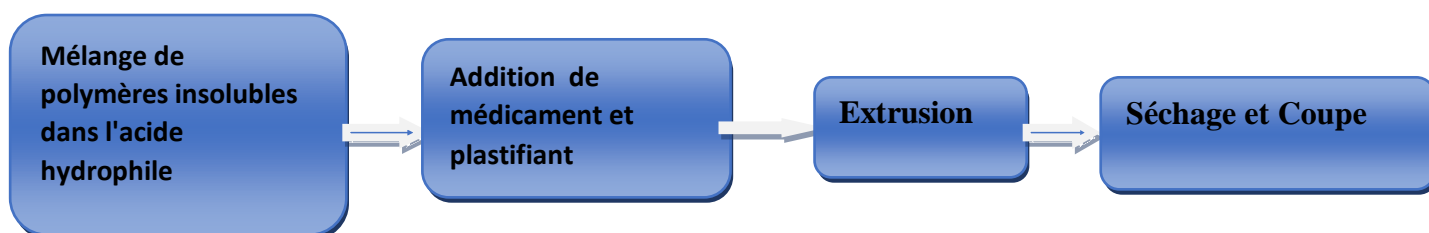


Figure III.5: Organigramme de la méthode d'extrusion par thermofusion [50; 51]

III.1.5.4. Extrusion de dispersion solide :

La dispersion solide de dompéridone en utilisant la bêta-cyclodextrine, PEG 400 et HPMC E15 a été préparée avec succès et les films ont été coulés en utilisant la méthode d'extrusion en dispersion solide (Fig.III.6) [50; 53].

Le procédé implique la dispersion solide du médicament incorporé dans la solution de polymère fondue de sorte que le médicament peut être chargé. Le médicament est dissous dans un solvant liquide approprié et la solution obtenue est ajoutée à la masse fondue de polymère approprié, pouvant être obtenue en dessous de 70°C sans éliminer le solvant liquide pour obtenir la dispersion solide. Finalement, les dispersions solides obtenues sont façonnées en films au moyen de colorants [52].

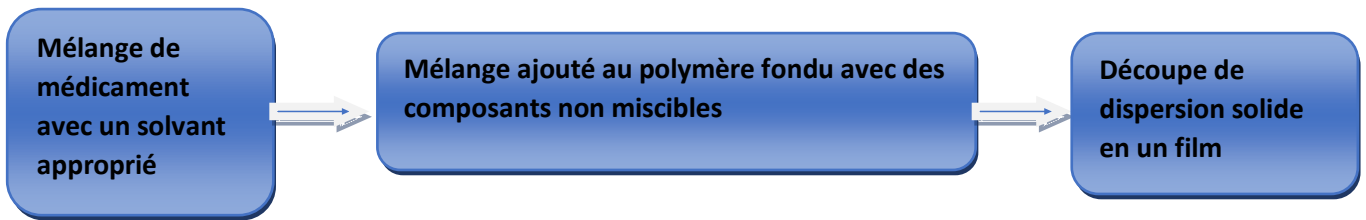


Figure III.6: Carte d'écoulement de la méthode de dispersion solide [50; 53]

III.1.5.5. Méthode de roulement :

Dans le procédé de laminage, à la fois la solution de médicament et la solution de polymère filmogène sont soigneusement mélangées et la solution ou suspension résultante est soumise au rouleau. La solution ou la suspension doit avoir une considération rhéologique spécifique. Le film est séché sur des rouleaux et coupé dans les formes et les tailles souhaitées [50]. Le tracé de la méthode de laminage est montré sur la figure III.7 [50]. La solution préparée doit posséder des propriétés rhéologiques spécifiques pour rouler sur le tambour [51].

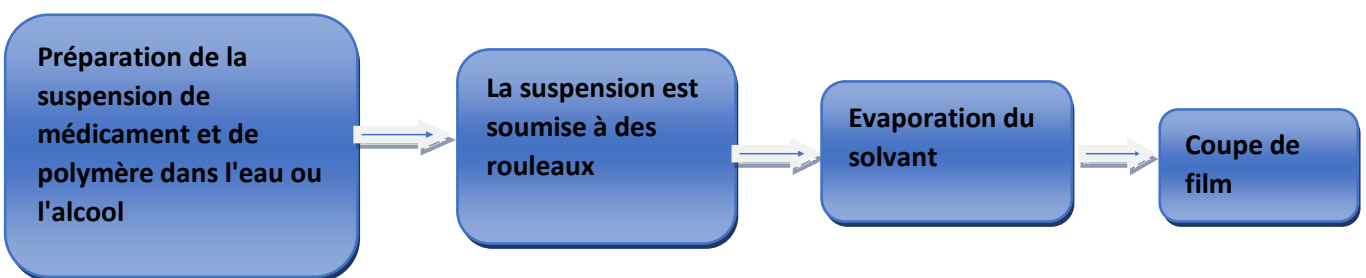


Figure III.7: Tracé de la méthode de laminage [50]

III.1.5.6. Technique de pulvérisation :

La substance médicamenteuse, les polymères et tous les autres excipients sont dissous dans un solvant approprié pour former une solution limpide. Cette solution limpide est ensuite pulvérisée sur un matériau approprié tel que du verre, un film de polyéthylène de papier kraft non siliconé ou une feuille de téflon, etc. (Fig.III.8) [51].

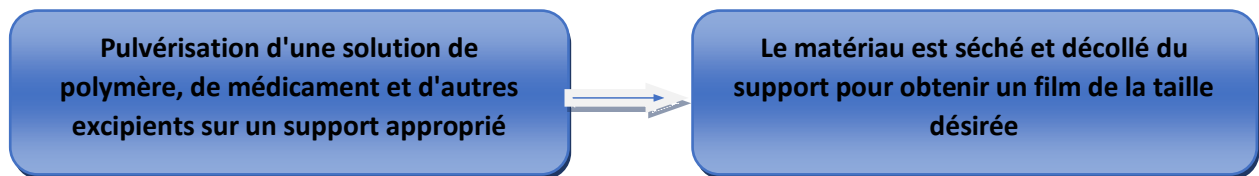


Figure III.8: Fabrication d'ODF par la méthode de pulvérisation [51]

III.2.LES PATCHS BUCCAUX

Les patchs buccaux (Fig.III.9) 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.

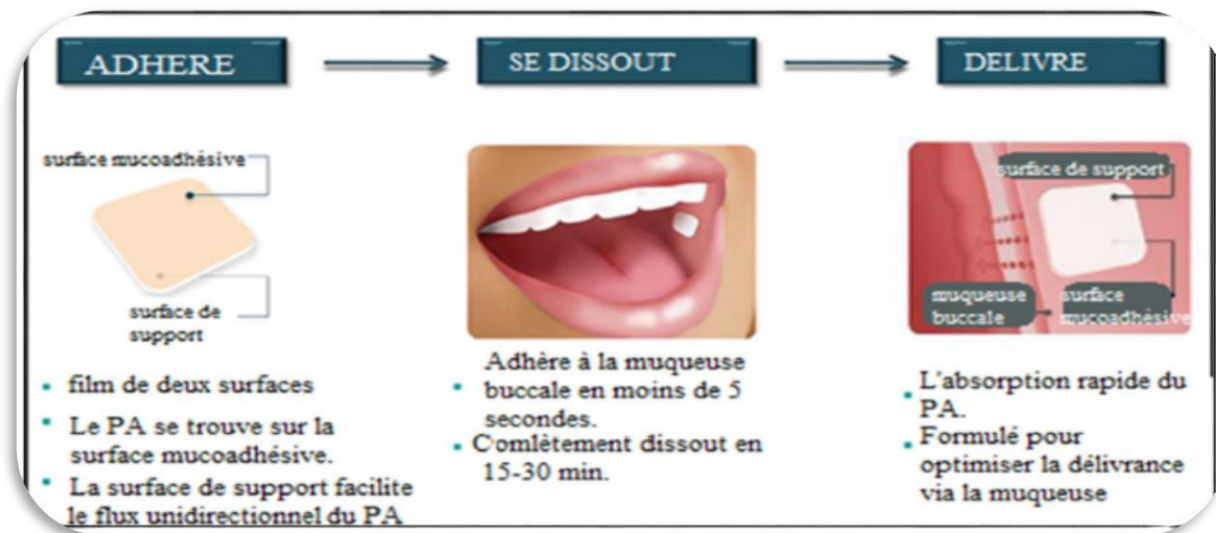


Figure III.9: Le patch buccal [54].

III.2.1. Avantages [55]

- 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 complaisance du patient.

III.2.2. Inconvénients [55]

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

III.2.3. Caractéristiques de patch [56]

- La taille du patch buccal flexible peut être aussi grande que 10-15cm² dans la zone.
- Les patches buccaux mucoadhésifs d'une surface de 1-3 cm² sont les plus acceptables.
- Il a été estimé que la quantité totale de médicament qui peut être administrée à travers la muqueuse buccale à partir d'un système de 2 cm² en 1 jour est environ 10-20 mg.
- La forme du système d'administration peut également varier, bien que pour l'administration de médicament buccal, une forme d'ellipsoïde semble être la plus acceptable.
- L'épaisseur du dispositif de distribution est généralement limitée à quelques millimètres seulement.
- La durée maximale de la rétention et de l'absorption du médicament buccal est d'environ 4 à 6 heures, car la consommation d'aliments et / ou de liquides peut nécessiter le retrait du dispositif de livraison.

- La physiologie de la muqueuse buccale sous condition pathologique doit être prise en compte (par exemple: les patients atteints de cancer).

III.2.4. Conceptions des patchs buccaux [57] :

III.2.4. 1. Conception matricielle: (bidirectionnel) :

Le timbre buccal conçu dans une configuration matricielle contenant le médicament, l'adhésif et les additifs mélangés ensemble. Les patchs bidirectionnels libèrent le médicament dans la muqueuse et la bouche.

III.2.4.2. Conception de réservoir: (uni directionnel) :

Le timbre buccal conçu dans un système de réservoir contient une cavité pour le médicament et des additifs distincts de l'adhésif.une couche de protection imperméable est appliquée pour contrôler la direction de la drogue; pour réduire la déformation des patchs et leur désintégration dans la bouche; et pour prévenir la perte de médicament .le timbre unidirectionnel libère le médicament seulement dans la muqueuse.

III.2.5. Composition des patchs buccaux [58; 59]

III.2.5.1. Principe actif

Les molécules à dose élevée sont difficiles à incorporer dans le film buccal en raison de la limitation de taille de la forme galénique. Généralement 5% à 30% de principes actifs peuvent être incorporés dans les patchs buccaux.

- Exemple de sulfate de salbutamol [60]

Composition du patch buccale	Caractérisations
Salbutamol sulfate 1,6 mg/cm ² , PVA, PVP K30, Chitosan, PEG 400	- Epaisseur, pH de surface ; - Gonflement ; - Temps de résidence <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> ; - Mucoadhésion ; - Libération <i>in vitro</i> ; - Stabilité.

III.2.5.2. Polymères (couche adhésive):

Les propriétés d'hydratation et de gonflement des polymères jouent probablement le rôle principal. L'hydratation du polymère et par conséquent, la déshydratation du mucus pourrait provoquer une augmentation des propriétés cohésives des muqueuses qui promouvoir la mucoadhésion. Le gonflement devrait favoriser la flexibilité de la chaîne polymère et l'interpénétration entre chaînes de polymère et de mucine. Ainsi, en fonction du type de formulation, les polymères avec différents les caractéristiques doivent être pris en compte.

Exemples: hydroxyéthylcellulose ; hydroxypropylcellulose ;polyvinylpyrrolidone ; alcool polyvinylique,et d'autres polymères mucoadhésifs.

III.2.5.3. Diluants : Le lactose DC est choisi comme diluant pour sa solubilité aqueuse élevée, ses caractéristiques aromatisantes et ses propriétés physico-mécaniques, ce qui le rend approprié pour la compression directe. Autre exemple: amidon microcristallin et amidon.

III.2.5.4. Édulcorants:Sucralose, aspartame, mannitol, etc.

III.2.5.5. Plastifiants:PEG-100, 400, propylène glycol, etc.

III.2.5.6. Aromatisants : Menthol, vanilline, huile de clou de girofle, etc.

III.2.5.7. Couche de support:Ethylcellulose, etc.

III.2.5.8. Renforceur de pénétration:Cyanoacrylate ; EDTA ; acide citrique ; etc.

III.3. Les polymères hydrophiles utilisés dans les ODFs et les patchs buccaux :

Polymère (du grec : polus, plusieurs et meros, partie) [61], 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 [62, 63,64].

III.3.1. Classification des polymères :

III.3.1.1. 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 [65].

III.3.1.2. 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 » [65, 66]. On peut distinguer plusieurs familles, comme : le mode statistique, alterné, séquencé et greffé [64].

III.3.1.3. 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 chimiques dans les différentes orientations de l'espace, c'est la réticulation [66,67, 68].
- Les polymères dendritiques : La première synthèse des dendrimères a vu le jour à la fin des années 1970 par Vogtle [69].

III.3.1.4. 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 [70].
- Les polymères thermodurcissables : Des réseaux tridimensionnels dans lesquels, les chaînes sont réticulées et liées entre elles par des liaisons covalentes [71].
- Les élastomères : Les chaînes qui les forment sont repliées sur elles-mêmes à l'état de repos [72].

III.3.2. Les polymères hydrophiles:

Un polymère hydrophile (aimant l'eau) a tendance à interagir avec ou être dissoute par l'eau et d'autres substances polaires [73]. Les polymères hydrophiles contiennent des groupes fonctionnels polaires ou chargés, les rendant solubles dans l'eau. La consommation mondiale de polymère hydrophile synthétique a débuté en l'an 2010, et la Chine est le plus grand consommateur mondial de polymères hydrophiles synthétiques représentant 31% du marché mondial. L'Europe occidentale est le deuxième plus grand marché avec 24% de la consommation, suivie par les États-Unis avec 18% [74].

Selon leur origine ; on peut distinguer [75] : polymères hydrophiles naturels ; semi-synthétiques ; synthétiques.

III.3.2.1. Polymères hydrophiles naturels :

Les polymères hydrophiles naturels sont de nouveau classés en origine végétale et origine animale. On prend l'exemple de l'alginate de sodium qui a été utilisé dans nos formulations et qui est un polymère hydrophile naturel d'origine végétale.

A. Alginate de sodium :

L'alginate de sodium est un polysaccharide de structure linéaire, biopolymère **anionique**, extrait des algues brunes, et il peut être produit par voie bactérienne [76]. il est

essentiellement issu de certaines espèces d'algues brunes (Figure 7) : *Macrocystis pyrifera* récoltée aux Etats-Unis, *Laminaria digitata*, *Laminaria hyperborea* ou encore *Ascophyllum nodosum* récoltée en Europe. [77].

Et peut également être produit à partir de bactéries (*Azotobacter vinelandii*, *Pseudomonas aeruginosa*) ou produit par fermentation ou par des voies biotechnologiques de biosynthèse [78]. L'alginate est le polysaccharide le plus abondant de ces organismes, constituant plus de 40% de leur poids sec, couramment utilisé dans des applications biologiques notamment dans le domaine de l'encapsulation cellulaire et de la délivrance contrôlée de molécules à effet thérapeutique. Ce succès est dû notamment à son mode de gélification et à sa biocompatibilité largement démontrée dans la littérature [79].

A.1. Composition chimique :

Les alginates sont des sels d'acide alginique, constitués de deux monomères saccharidiques de base : acide α - L - guluronique (G) et acide β - D - mannuronique (M), dont la séquence varie (FigIII.10).

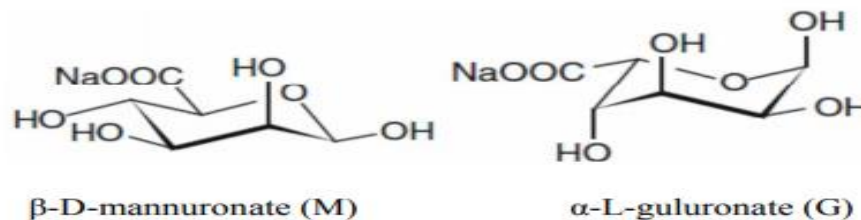


Figure III.10: Monomères de la chaîne alginate [80]

La séquence des différents blocs (M) et (G) dépend du type d'algue, de son âge ainsi que de la partie dont est isolé l'alginate. La saison de récolte affecte de même la composition en blocs et les séquences [81]. De plus, les alginates possèdent les quatre types de liaisons glycosidiques possibles (FigIII.11) : diéquatorial (MM), diaxial (GG), équatorial-axial (MG) et axial-équatorial (GM).

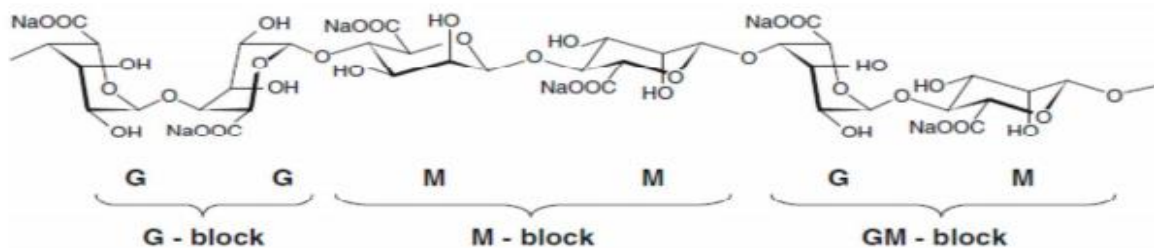


Figure III.11: Structure chimique de la chaîne d'alginate de sodium [80]

A.2. Application de l'alginate de sodium :

Il y a différentes façons d'utiliser l'alginate dans des industries, aussi diverses que celles du textile, des produits alimentaires et pharmaceutiques, ainsi que toutes industries produisant des substances gélifiantes (Tableau III.4) [82].

Tableau III.4: Répartition de la production mondiale des alginates (en tonnage) entre les différents secteurs industriels et exemples d'applications [83]

Application	Rôle de l'alginate
Industrie textile	Epaississant pour les pâtes d'impression, Epaississant et stabilisateur des teintures, Agent d'imperméabilisation, Agent plastifiant et filmogène.
Industrie agroalimentaire codes E401 à E405	Epaississant, texturant, conservateur, dans de nombreux produits : confitures, jus de fruits, sauces (moutarde, mayonnaise), potages, produits laitiers, stabilisateur dans les crèmes glacées (empêche la formation de cristaux).
Industrie du papier	Agglomérant pour les fibres, apprêt de surface, Epaississant et stabilisant dans les colles, Maintien des pigments en suspension.
Industrie pharmaceutique	Stabilisateur d'émulsions, agglomérant dans les comprimés, épaississant et hémostatique dans les pommades, pansements, mèches

	nasales,...
--	-------------

III.3.2.2. Les polymères hydrophiles synthétiques:

A. Alcool polyvinylique (PVA):

A.1. Structure et propriétés du poly (alcool vinylique) (PVA) (Fig III.12):

L'alcool polyvinylique (PVA) a une structure chimique relativement simple avec un groupe hydroxyle pendentif. Le monomère alcool vinylique, n'existe pas dans une forme stable et se réarrange en son tautomère l'acétaldéhyde. Par conséquent, le PVA est synthétisé par la polymérisation de l'acétate de vinyle en acétate de polyvinyle (PVAc), qui est ensuite hydrolysé pour obtenir PVA. Le PVA est toujours un copolymère de PVA et PVAc. Les grades commerciaux PVA sont disponibles avec des degrés élevés d'hydrolyse (supérieure à 98,5%).

Le degré d'hydrolyse a un effet global sur ses propriétés chimiques, solubilité et la cristallisabilité du PVA [84]. Les degrés d'hydrolyse et de polymérisation affectent la solubilité du PV dans l'eau [85]. Il est également soluble dans les solvants hautement polaires et hydrophile, tels que le diméthylsulfoxyde (DMSO), éthylène glycol (EG) et N-méthyl pyrrolidone (NMP) ; il Forme des films durs et propres qui ont une résistance à la traction élevée et à l'abrasion. Le PVA est largement utilisé dans l'industrie dans la fabrication des produits pharmaceutiques, films, et ainsi de suite [86]. Un certain nombre d'investigateurs ont développé des hydrogels PVA pour applications biomédicales, en particulier, systèmes de délivrance de médicaments [87].

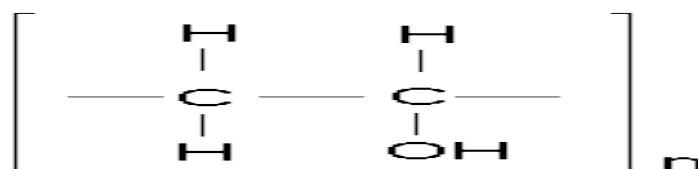


Figure III.12: Structure de PVA

A.2.Applications biomédicales et pharmaceutiques de PVA :

Les hydrogels de PVA (alcool polyvinylique) sont utilisés dans de nombreuses applications biomédicales et pharmaceutiques [88; 89]. Leurs caractéristiques bio-adhésives, leur facilité de mise en forme et le fait qu'ils soient biocompatibles en font d'excellents candidats pour les biomatériaux. Leur élasticité, leur durée de vie et la simplicité de leur formule chimique qui peut être modifiée par de simples greffages, font que les PVA reproduisent bien le comportement des tissus vivants et qu'ils sont bien toléré par le corps humain. Ils ont notamment été utilisés pour la fabrication de lentilles de contact, le revêtement d'un cœur artificiel et ont récemment été adoptés pour remplacer des tissus mous [90]

B. Poly vinyl pyrrolidone (PVP):

B. 1.Structure et propriétés:

Le polyvinylpyrrolidone (PVP), aussi communément appelée **polyvidone** ou povidone, est un polymère hydrosoluble fabriqué à partir du monomère N -vinylpyrrolidone [91] (FigIII.13)

Les homopolymères de VP (Polyvinylpyrrolidone, PVP) ont une combinaison unique de propriétés. Elles sont soluble dans l'eau et les solvants organiques polaires, ont la capacité de complexe avec un certain nombre de différents types de molécules telles que les colorants, présentent de fortes propriétés de formation de film avec une bonne adhésivité à un certain nombre de différents substrats y compris les plastiques et le verre, et surtout ont une toxicité extrêmement faible. Ils sont disponibles dans une variété de poids moléculaires différents, en poudre ou en solution aqueuse. La PVP peut également être réticulée avec elle-même pour former un polymère insoluble, mais hydrophile, Polyvinylpolypyrrolidone (PVPP). Ce polymère retient les capacités complexantes du non réticulé variante, mais sous une forme insoluble, filtrable. En cas d'exposition à l'humidité, la PVPP particulière absorbe l'eau rapidement et gonfle, agissant comme désintégrant rapide pour des applications de comprimé ou de granule [92; 93].

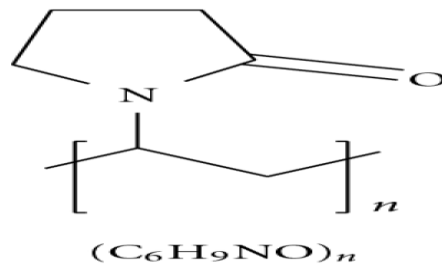


Figure III.13: Structure de PVP

B. 2.Applications :

Il est utilisé comme liant dans de nombreux comprimés pharmaceutiques [94] il passe simplement dans le corps lorsqu'il est pris par voie orale. (Cependant, les autopsies ont montré que la crospovidone (PVPP) contribue aux lésions vasculaires pulmonaires chez les toxicomanes qui ont injecté des comprimés pharmaceutiques destinés à la consommation orale [95]. Les effets à long terme de la crospovidone ou de la povidone dans le poumon sont inconnus.)

La PVP ajoutée à l'iode forme un complexe appelé povidone-iode qui possède des propriétés désinfectantes [96]. Ce complexe est employé dans divers produits comme les savons liquides et les gommages chirurgicaux. Il est connu sous les noms commerciaux PyodineTM et BetadineTM.

Il est utilisé dans la pleurodèse (fusion de la plèvre à cause des épanchements pleuraux incessants). A cet effet, la povidone iodée est aussi efficace et sûre que le talc et peut être préférée en raison de sa disponibilité facile et de son faible coût [97].

La PVP est utilisée dans certaines lentilles de contact et / ou dans leurs solutions d'emballage. Il réduit la friction, agissant ainsi comme un lubrifiant, ou agent mouillant, intégré dans la lentille. Des exemples de cette utilisation comprennent les lentilles de contact UltraTM de Bausch & LombTM avec MoistureSealTechnologyTM [98] et la solution d'emballage pour lentilles de contact Air OptixTM (comme ingrédient appelé «copolymère 845») [99].

*Chapitre IV : Matériels et méthodes
expérimentales*

INTRODUCTION

Parmi les diverses voies d'administration, la voie orale est la plus commode, la plus facile et la plus préférée. Cependant, les médicaments administrés par voie orale sont soit sujets au métabolisme du premier passage hépatique ou au métabolisme dans le tractus gastro-intestinal (GI) ou les deux. [100] La délivrance de médicaments par diverses voies muqueuses (muqueuses nasales, rectales, vaginales, oculaires et buccales) constitue la solution de rechange potentielle pour la délivrance de tels types de médicaments. Ces systèmes d'administration mucoadhésifs de médicaments délivrent les médicaments dans la circulation systémique en évitant les effets hépatiques de premier passage et en évitant l'élimination pré-systémique du médicament dans le tractus gastro-intestinal, améliorant ainsi la biodisponibilité du médicament [101].

Parmi les divers sites disponibles pour l'administration mucoadhésive de médicament, la muqueuse buccale offre plus d'avantages et est la plus appropriée pour l'administration locale et systémique de médicaments en raison de ses caractéristiques anatomiques et physiologiques. La présence de muscles lisses avec une perfusion vasculaire élevée, qui est une caractéristique unique de la muqueuse buccale qui évite le métabolisme du premier passage hépatique, et qui peut donc potentiellement améliorer la biodisponibilité et cette caractéristique unique en fait une voie d'administration mucoadhésives idéale. De plus, ces formes posologiques sont économiques et adaptées aux patients.

Ces systèmes sont conçus et formulés à l'aide de polymères mucoadhésifs qui sont généralement de haut poids moléculaire et de haute viscosité avec une plus grande flexibilité et une longueur de chaîne optimale. Divers polymères mucoadhésifs ont également été étudiés pour l'administration de médicaments par voie buccale. Parmi tous les systèmes mucoadhésifs, les films buccaux sont de meilleurs systèmes d'administration que les autres systèmes mucoadhésifs tels que les gels et les comprimés buccaux en raison d'un temps de séjour relativement plus long, en d'une plus grande flexibilité pour couvrir la muqueuse buccale avec un meilleur confort [102]

Le candésartan cilexetil est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II utilisé principalement dans le traitement de l'hypertension. Il a une faible biodisponibilité (15%) due au métabolisme de premier passage hépatique. [103,104] Par conséquent, pour améliorer son efficacité thérapeutique et sa biodisponibilité, le médicament peut être administré par voie

buccale à travers des films buccaux. L'administration buccale de Candésartan peut contourner le métabolisme hépatique de premier passage et améliorer la biodisponibilité. Par conséquent, le présent travail porte sur la formulation et la caractérisation des films buccaux mucoadhésifs de Candésartancilexetil en utilisant mucoadhésif naturel

Compte tenu de toutes les raisons ci-dessus, cette étude aura pour but d'optimiser l'effet thérapeutique du Candésartan cilexetil en l'intégrant dans des films à dissolution rapide à usage sublinguale.

Généralement, les ODF sont préparés en utilisant des polymères filmogènes qui se désintègrent rapidement dans l'eau. De nombreux types de polymères hydrophiles, tels que hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), maltodextrine (MDX), l'alcool polyvinylique (PVA) et le pullulan, ont été largement étudiés ou utilisés dans des produits commercialisés. Parmi eux, le PVA, un polymère biodégradable et soluble dans l'eau a reçu une grande attention en raison de sa bonne capacité à former des films, et une stabilité chimique et mécanique remarquable. Idéalement, un ODF devrait immédiatement se désintégrer et libérer ses composants dans la cavité buccale. Cependant, l'application de PVA autant que matériau filmogène semble non poreux, ce qui rend les films difficiles à dissoudre rapidement dans l'eau. Par conséquent, il est essentiel d'incorporer des désintégrants appropriés dans la formulation pour promouvoir la désintégration du film.

L'alginate de sodium (ALG-Na) est un polymère naturel extrait d'algues brunes ayant une grande sécurité biologique. Dans la plupart des cas, il a été utilisé comme matériau filmogène en combinaison avec d'autres polymères tels que la carboxyméthylcellulose sodique, Carbopol 974P et le chitosane, entraînant une augmentation de propriétés mucoadhésives des films.

Polyvinylpolypyrrolidone (PVP), est utilisé pour diminuer le temps de désintégration des films. On a trouvé que la surface des films contenant du PVP est rugueuse en raison de la taille des particules relativement grande du PVP.

Dans cette étude, nous avons utilisé trois formulations avec différentes combinaisons de polymères, à savoir PVA/ALG-NA, PVA/PVP et PVP/ ALG-Na pour la conception d'un nouveau ODF à base chargé en candésartan, en utilisant la méthode de la coulée du solvant. Ces différents films ou patches buccales ont été caractérisés par l'examen de certaines de leurs

propriétés physiques telles que l'apparence, le pH, la mesure de leur épaisseur. En outre, les taux de gonflement ainsi que, la vitesse de dissolution de ces ODF chargés en candesartan ont également été évaluées.

IV.1. MATERIELS ET PRODUITS UTILISES

IV.1.1. La verrerie

- Pipettes graduées de 5ml et 10ml.
- Fioles jaugées de 25ml, 50 ml, 100ml,
- Bêchers de 100 ml et 250ml.
- Ballons de 250ml et 500ml.
- Erlenmeyer de 250ml.
- Fiole à vide de 250ml.
- Entonnoir.
- Verre de montre.
- Tubes à essai.
- Boite à pétri.
- Thermomètre.
- Poire.
- Agitateur et plaque chauffante.
- Balance électronique. (marque de la balance)
- Papier filtre.
- Etuve.
- PH metre électrique (marque de l'appareil)
- Spectrophotomètre UV-visible (marque del'appareil).

IV.1.3. Produits utilisés :

Produits	Formule	Origine	Caractéristiques
Cand2sartan	$C_{24}H_{20}N_6O_3$	Saidal	-
L'alcool polyvinylique (PVA)	$\left(\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH---} \end{array} \right)_n$	Fluka	hydrolysé à 99%, MW = 72.000 g.mol/1
Polyvinylpyrrolidone (PVP)	$(C_6H_9O)_n$	Aldrich	K-30
L'alginate de sodium	$(C_6H_8O_6)_n$		

Acide citrique	$C_6H_8O_7$	Aldrich	
Polyéthylène glycol	$C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$	Fluka	
Phosphate de sodium	Na_2HPO_4	Fluka	

IV.2. PRESENTATION DU PRINCIPE ACTIF

Le **Candésartan** est un antihypertenseur qui appartient à la famille des inhibiteurs de l'angiotensine II. Il bloque l'action de l'angiotensine II. Cette substance, naturellement présente dans l'organisme, provoque une contraction des artères qui augmente la pression artérielle et fatigue le cœur.

Il est utilisé dans le traitement de :

- l'hypertension artérielle
- l'insuffisance cardiaque, en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou en association avec ceux-ci quand les diurétiques antagonistes de l'aldostérone (comme, l'éplérénone ou la spironolactone) ne peuvent être utilisés [105].

IV.2.1. Mécanisme d'action

Le candésartan est une prodrogue adaptée à la prise orale. Il est rapidement transformé, après administration orale, en candésartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARAII, sélectif des récepteurs AT1, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candésartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Il n'y a aucun effet sur l'enzyme de conversion et n'entraîne aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients traités par candésartancilexetil. Le candésartan n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT1) se traduit par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II, et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone [105].

IV.2.2. Structure

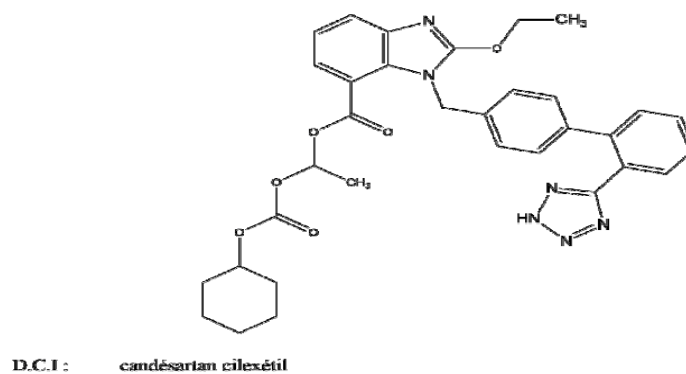


Figure IV.2: Structure chimique de candésartan

IV.2.3. Indications et utilisations

Seul ou en association, le candésartan cilexétel est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle. Toutefois, il peut aussi être utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque [105].

IV.2.4. Contre-indications

L'hypersensibilité au principe actif et la grossesse sont des contre-indications à l'utilisation de ce médicament [105].

IV.2.5. Effets indésirables

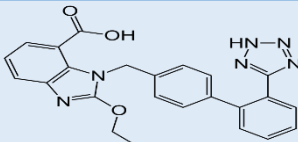
Des maux de têtes (> 1%), vertiges (4 %) et fatigue (> 1%) peuvent survenir lors de l'utilisation du candésartan cilexétel. Il a aussi été évoqué des infections des voies aériennes supérieures (6%) et une toux (1-2%) mais de fréquence très faible comparée aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Des diarrhées (> 1%), douleurs abdominales (> 1%), nausées et vomissements (> 1%) ont aussi été évoqués. Sur le plan hématologique, très rarement, on peut trouver une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie [105].

IV.2.6. Limites d'action pharmacologique

Le candésartan cilexétel a une faible biodisponibilité de 15-40 % et une très forte fixation aux protéines plasmatiques (>99%) [105].

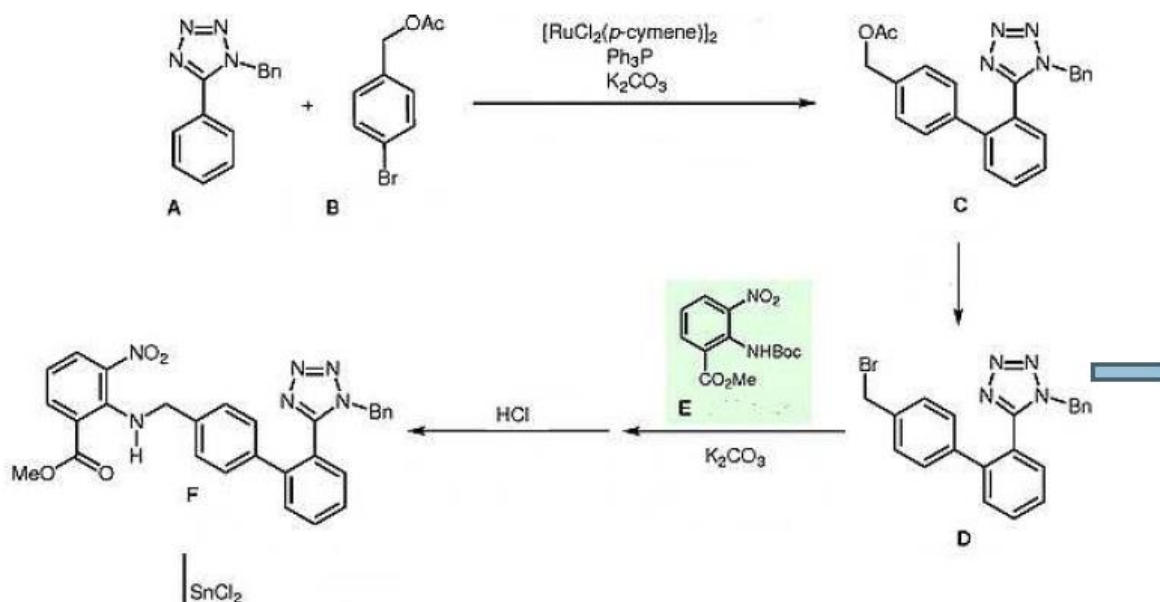
Tableau IV.1 Propriétés du candésartan

Dénomination chimique internationale	Candésartan
Nom chimique	Acide 2-éthoxy-1-((4-[2-(2H-1 ;2 ;3 ;4-tréazol-5 yl)phényl]phényl)méthyl)-1H-1 ;3-benzodiazole-7-carboxylique
Formule chimique	C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O ₃

Formule développée	
Masse moléculaire	440,454+/-0,0227g/mol
Aspect physique	Poudre cristalline, blanche

IV.2.7. Schéma de synthèse

Une synthèse récente du candésartancilexétel commence par un couplage, catalysé par un complexe du ruthénium, entre le 1-benzyl-2-phényltétrazole (A) et l'acétate de 4-bromobenzyle (B). Sur le produit C obtenu, on substitue l'acétate par un brome pour obtenir le produit D. Sur D on fait réagir le 2-amino-3-nitrobenzoate de méthyle. Avec de l'étain, on réduit le groupement nitro de F en amino. Le produit G obtenu est un dérivé de l'orthophénylènediaminesur lequel on fera réagir le (triéthoxyméthoxy) éthane suivi d'un chauffage en présence de soude méthanolique pour construire l'hétérocycle benzimidazole et donner H. Sur H on fait réagir, sous catalyse de palladium sur charbon, le carbonate de 1-chloroéthyle et de cyclohexyle pour donner le candésartancilexétel [105]



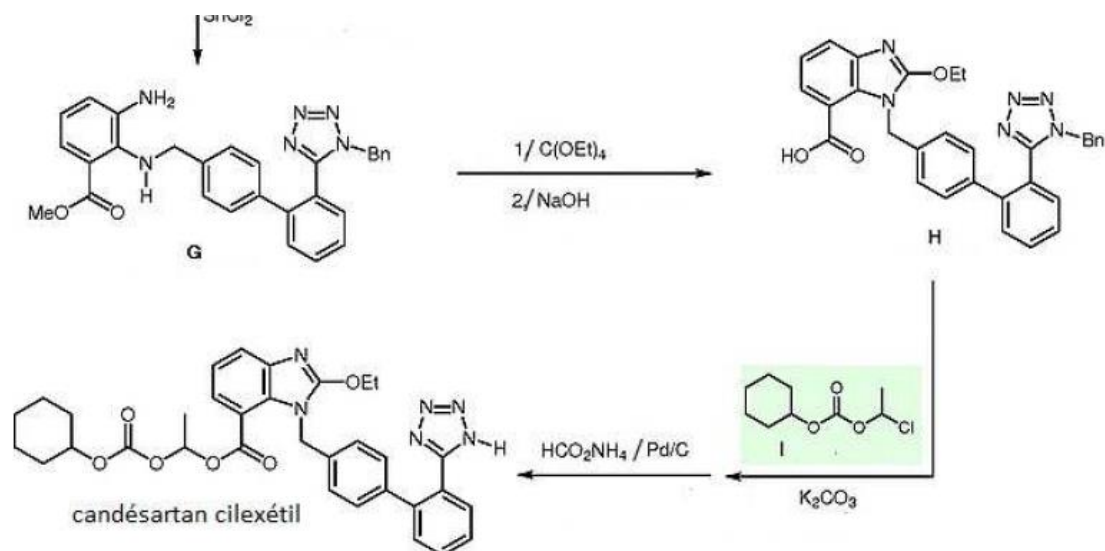


Figure IV.3: Schéma de synthèse de candésartan

IV.3.PREPARATION DES PATCHS BUCCAUX

Trois formulations ont été préparées, dans chacune d'elle deux polymères différents sont mélangés, en ajoutant le polyéthylène glycol autant que plastifiant. Chaque formulation a été chargée en principe actif de telle sorte qu'une fois sec un patch de 4 cm² contiendrait 10 mg de PA, ainsi pour une boîte de pétri d'un diamètre de 8,5 cm, il faudrait 145 mg de candésartan. Les différentes formulations sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.2: Composition des patchs buccaux

Formulation	F 1	F 2	F 3
Alginate (mg)	200	100	-
PVP (mg)	200	-	657
PVA (mg)	-	1000	2631
PEG (mg)	3 ml	250 mg	1707 mg
Candésartan (mg)	145	145	145
Eau distillée (ml)	25	25	25

IV.3.1. Mode opératoire :

Formulation F1: 1g d'alginate de sodium est dissout dans l'eau distillée sous agitation pendant 15 min au même temps le principe actif a été dissous dans de l'eau distillée sous agitation constante pendant 30min. La solution d'alginate visqueuse résultante a été ajoutée à

la solution contenant le principe actif, ensuite un additif hydrophile hydrosoluble (PVP) est ajoutée à cette solution sous agitation constante pendant 15 min. la quantité nécessaire du plastifiant PEG (5%, V/V) a été ajoutée au mélange précédent. La solution résultante a été versée dans une boîte à Pétri en verre d'un diamètre de 8.5cm et a été laissée sécher dans l'étuve pendant 48h à 50° C. Le patch a été ensuite emballé dans du papier d'aluminium.



Figure IV.4: Préparation du patch: « 1 » le mélange primaire avec les bulles, « 2 » versement de la préparation dans une boîte à pétri, « 3 » la préparation avant de devenir un patch de consistance semi-solide.

Formulation F2 : 1g d'alginate de sodium été dissout dans l'eau distillée sous agitation pendant 15 min, en même temps le PVA a été dissous dans l'eau distillé a 80°C sous agitation constante pendant 1 h dans un montage à reflux (figure II.5) ,après dissolution du principe actif dans l'eau distillée sous agitation pendant 30 min, les deux solutions des deux polymères ont été mélangés ainsi que le plastifiant PEG, auquel est ajoutée la solution contenant le principe actif. La solution résultante a été versée dans une boîte à Pétri en verre d'un diamètre de 8.5cm puis laissée sécher dans l'étuve pendant 24 h à 50° C. Le patch a été emballé dans du papier d'aluminium et stocké.

Formulation F3: 1g de PVA a été dissous dans l'eau distillé a 80°C sous agitation constante pendant 1 h a l'aide d'un montage à reflux (figure IV.4) , la solution a été laissée refroidir à température ambiante , auquel sera ajouté le PVP, ensuite on procède à la dissolutions du principe actif dans l'eau distillée sous agitation constante pendant 30 min, et la solution sera mélangée à la précédente ainsi que le plastifiant PEG. La solution résultante a été versée dans une boîte à Pétri en verre d'un diamètre de 8.5cm et a été laissée pendant 24 h à 50° C. Le film a été emballé dans du papier d'aluminium et stocké.

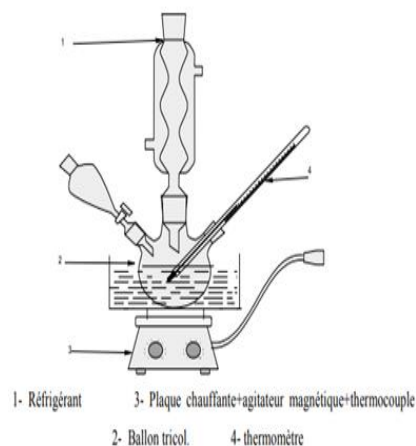


Figure IV.5: Figure du montage

IV.4.CARACTERISATION DES PATCHS PREPARES

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. Les patchs préparés ont été examinées pour leurs caractéristiques physiques: la couleur, l'homogénéité.

IV.4.2. Mesure d'épaisseur et de poids

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

IV.4.3. Détermination du pH de surface des patches

Un patch a été trempé dans 5 ml d'eau distillée pendant 5 minutes. 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 Mètre (HANNA instruments), et confirmé par un papier de pH l'opération est illustrée dans la Figure II.5.

IV.4.4. 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 :

$$\%G = \frac{m-m_0}{m_0} \times 100 \quad (1)$$

IV.4.5. TEST DE DISSOLUTION IN VITRO

Pour étudier la libération du médicament à partir des 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 assimilant le pH buccale. La libération du principe actif a été effectuée à $37 \pm 0,5$ ° C dans une cellule de diffusion de Franz (figure IV.6). Le patch est placé au milieu entre les deux compartiments et le compartiment récepteur est rempli avec la solution tampon. Des échantillons (2 ml) ont été retirés à des intervalles de temps prédéterminés de 10 min de chaque et remplacés par du milieu frais de la solution tampon. On procède ensuite à l'analyse par spectrophotométrie UV-visible à 276 nm.



Figure IV.6: Figure correspondant à cellule de FRANTZ

Pour estimer la concentration du candésartan libérée à partir des échantillons (patch), on a établi la courbe d'étalonnage dans un milieu tampon : un milieu de pH=6,8 par simulation au pH de la salive qui varie entre 5.8 et 7.4. avec 4 dilutions dans l'ordre 5-10-15-20 ml Les mesures ont été effectuées avec un appareil UV du type JENWAY 7305 Spectrophotomètre, 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 candésartan 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 ; mesurée dans une cellule de quartz de 1cm (Coefficient de corrélation : $R^2 = 0.9996$).

IV.4.5.1. Préparation de solution du candésartan dans la solution tampon :

10 mg de candésartan est dissout dans 200 ml de la solution tampons pour former une solution mère, puis une dilution est réalisée au dixième et des solutions sont réalisées à 5, 10, 15, 20, ml de solution mère par 25 ml de l'eau distillée. La densité optique (DO) est mesurée à 276 nm.

IV.4.5.2. Préparation de solution tampon à 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 IV.7: Les différentes étapes de préparations des solutions tampons : « 1 » les différentes solutions précurseurs de solution tampon, « 2 » Solution tampon à pH=6,8.

Chapitre V: Résultats et discussion

V.1. ETUDE DE LA COMPATIBILITE DU PRINCIPE ACTIF AVEC LES DIFFERENTS EXCIPIENTS

L'examen de la compatibilité des différents polymères ainsi que les excipients, utilisés dans les formulations des patches, avec le candésartan, a été faite par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier. Le médicament a été mélangé avec l'excipient dans un rapport de 1/1 et les échantillons ont été conservés pendant 30 jours à une humidité relative de $40 \pm 2^\circ / 75 \pm 5\%$. Les spectres FT-IR de ces échantillons ont ensuite été obtenus après 30 jours.

Dans notre travail, étant donné l'impossibilité de réaliser cette analyse au niveau du Département, nous avons pris les spectres à partir de travaux antérieures de la littérature.

Dans la figure V.1 nous avons les spectres FTIR du candésartan pur [106], présente un pic caractéristique de la vibration d'étirement N-H à $3406,9 \text{ cm}^{-1}$ et une bande avec un fort pic à $1752,5 \text{ cm}^{-1}$ relatif au groupement C = O du groupe ester. Le groupe méthyle, CH_3 montre un pic à $2940,1 \text{ cm}^{-1}$.

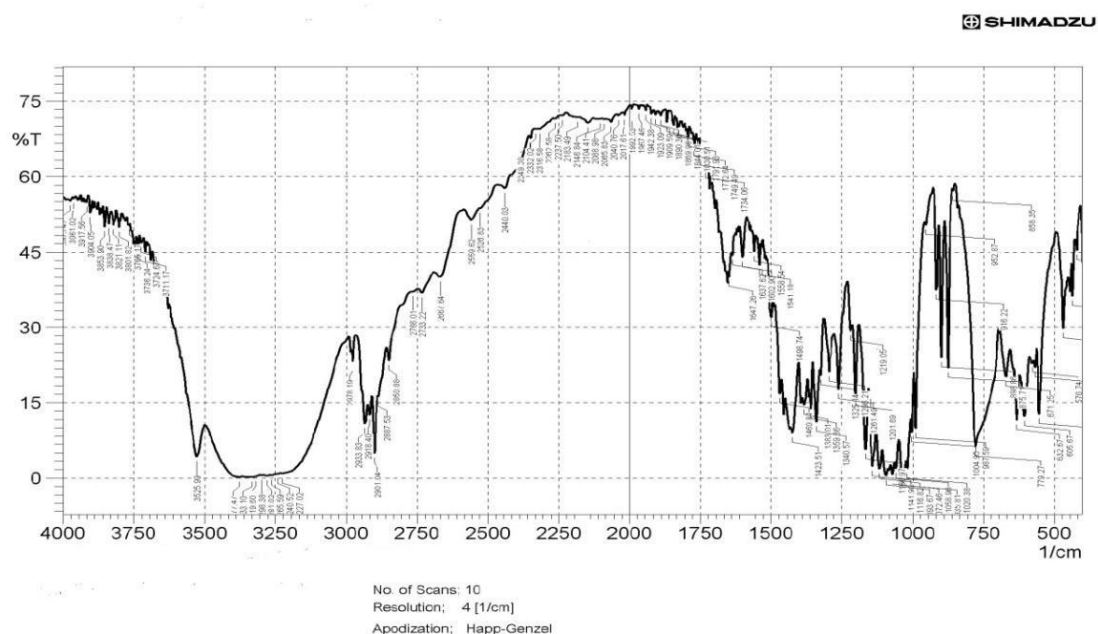


Figure V.1: Spectres IR du Candésartan pure [106]

La figure V.2, montre les spectres FTIR de Candésartan en plus du PVP K30 Le spectre de PVP K30 a montré des bandes importantes à 2955 cm^{-1} (étirement C-H) et $1689,53 \text{ cm}^{-1}$ (C = O). Une large bande à 3421 cm^{-1} indiquait présence d'eau. Ainsi, les spectres FTIR du

mélange principe actif/PVP K30, suggère qu'il n'y pas d'interaction entre le médicament et PVP K30 dans leurs combinaisons, tel qu'on le voit plus clairement sur le tableau qui résume l'ensemble des bandes relatives au principe actif et au PVP K30.

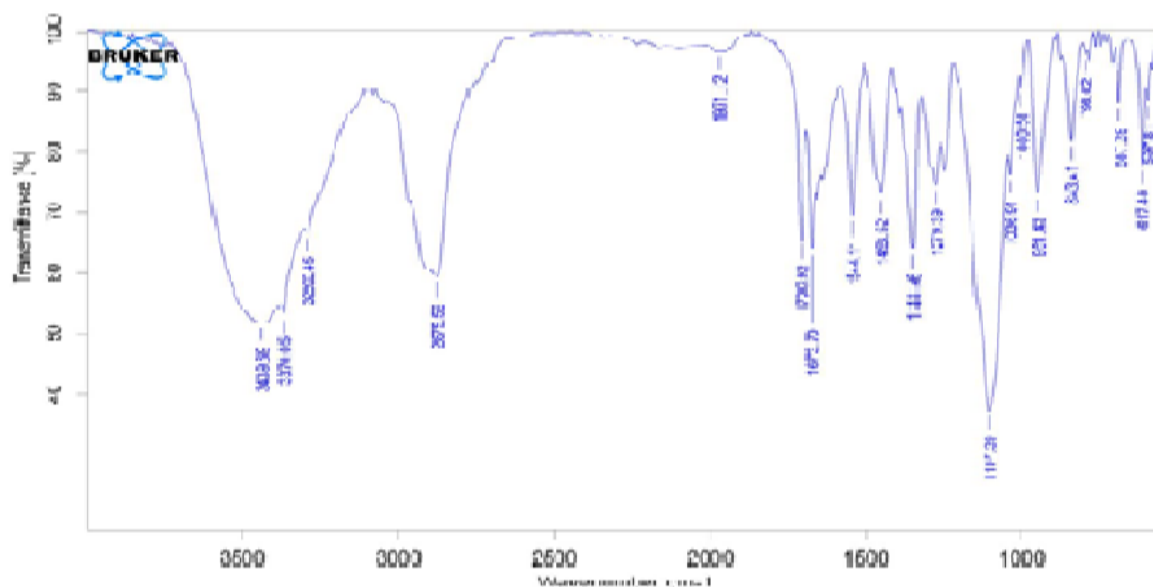


Figure V.2: Spectres FTIR du Candésartan pure + PVP K30 [106]

Tableau V.1: Différentes bandes caractéristiques du Candésartan pure, PVP K30 pure ainsi que leur mélange [106]

Groupes fonctionnels	Candésartan	Polymère PVP K30	Formulation	Vibration ou déformation
O-H	3369.73	3440.82	3443.52	Vibration
C-H(alcanes)	-	2877.52	2877.52	Vibration
C=C(alcènes)	1644.09	1636.77	1644.09	Vibration
C-N	1337.45	-	1337.45	Vibration
C-O	1067.58	1054.16	1067.58	vibration

La figure V.3 ainsi que le tableau V.2, montre le spectre FTIR du Candésartan+PEG8000 ainsi que les différentes bandes caractéristiques des deux composés, on ne constate pas de différences entre celle du principe actif seule ou dans le mélange Principe actif+PEG8000, ce qui suggère une bonne compatibilité.

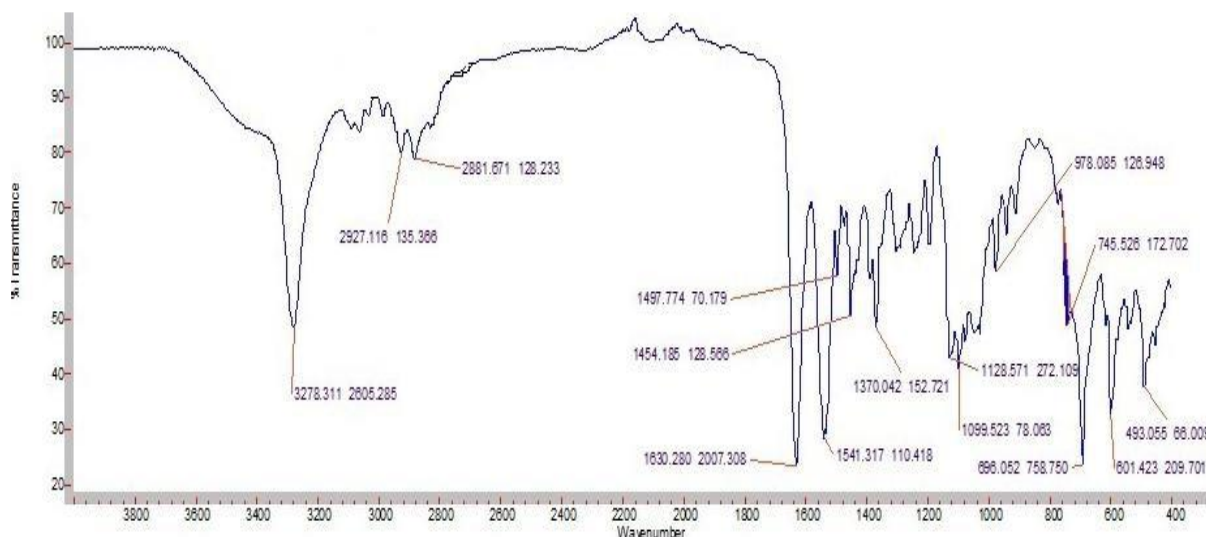


Figure V.3: Spectre FTIR du Candésartanpure+PEG 8000 [106]

Tableau V.2: Différentes bandes caractéristiques du Candésartan pure, PEG 8000 pure ainsi que leur mélange [106]

Groupes fonctionnels	Candésartan	Polymer PEG 8000	Formulation	Vibration ou déformation
O-H	3369.73	3440.82	3369.73	Vibration
C-H(alcanes)	3134.96	2877.52	3289.26	Vibration
C=C(alcènes)	1275.27	1636.77	1673.95	Vibration
C-N	1079.81	-	1110.20	Vibration
C-O	1346.23	1350.28	1344.43	vibration

La figure V.4, V.5 montre les spectres FTIR du candésartancilexétel, de l'alginate de sodium, L'analyse spectrale IR ducandésartancilexétel seul a montré des pics principaux. 2939,80cm⁻¹, 1753,03 cm⁻¹, 1551,14 cm⁻¹ et 798,02 cm⁻¹. En outre, dans le mélange physique d'alginate de sodium, et de candésartancilexétel, les principaux pics ont été observés à 3412,95 cm⁻¹,

2940,58 cm^{-1} , 1714,69 cm^{-1} , 1548,86 cm^{-1} et 746,67 cm^{-1} , suggérant qu'il n'y a pas d'interaction entre les polymères et les médicaments utilisés dans la présente étude

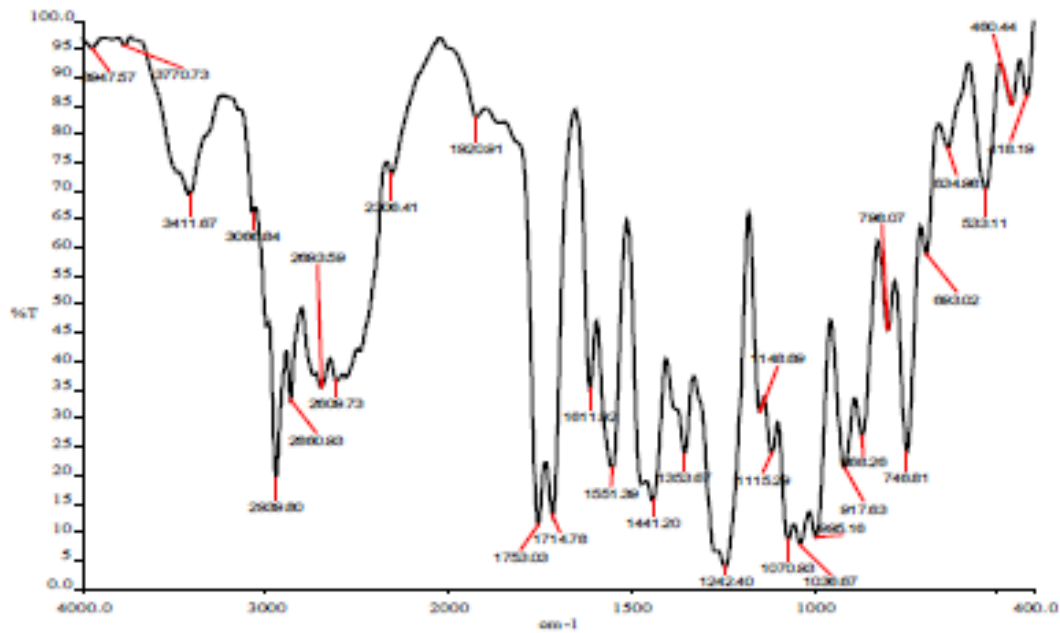


Figure V.4 Spectre FTIR du Candésartan pure [106]

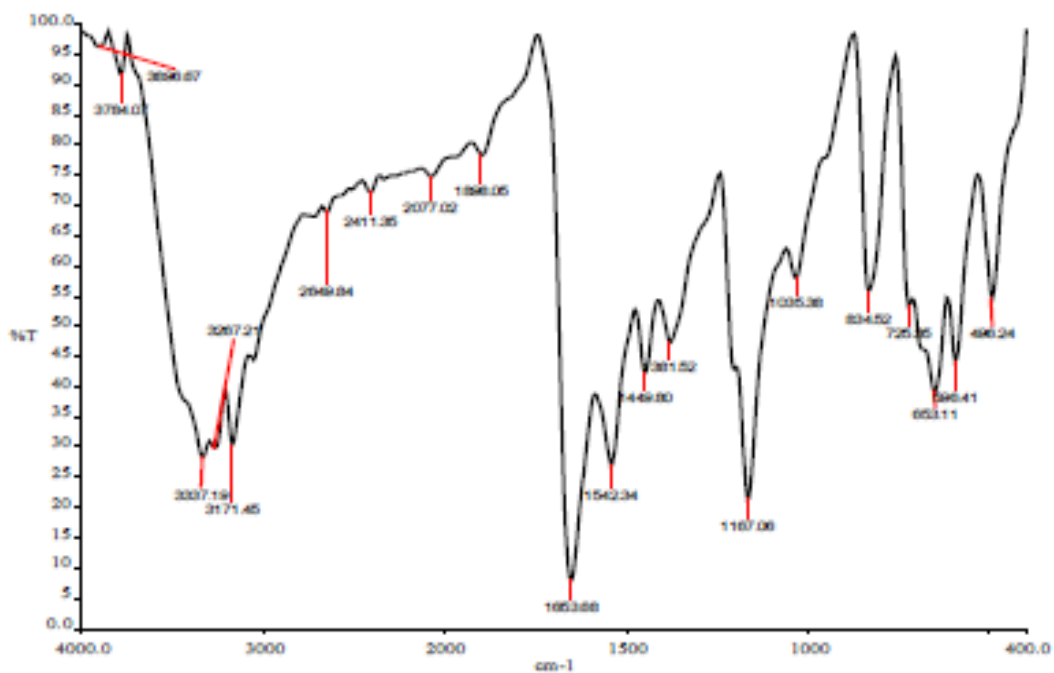


Figure V.5 : Spectre FTIR de l'alginate de sodium pure [106]

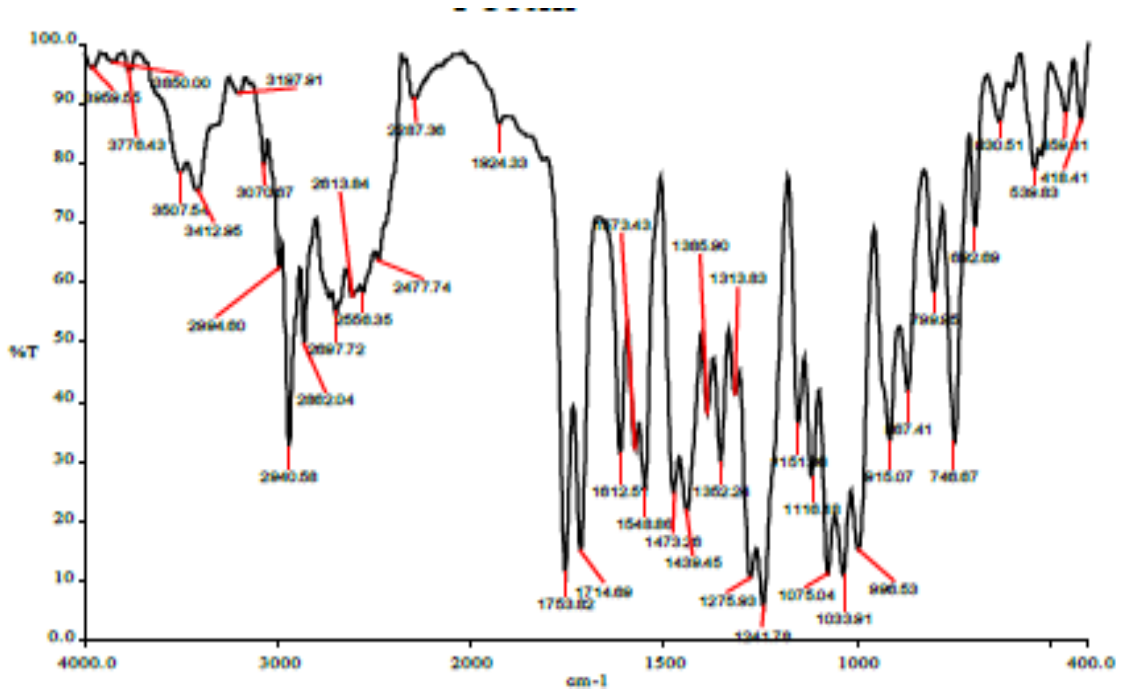


Figure V.6: Spectre FTIR du mélange Candésartan+alginate de sodium [106]

La figure V.7 montre les spectres FTIR du candésartan pure, PVA pure ainsi que leur mélange physique, un changement léger mais non significatif dans la position de pics qui pourraient être attribué à la liaison hydrogène entre les groupes polaires du PVA et du principe actif.

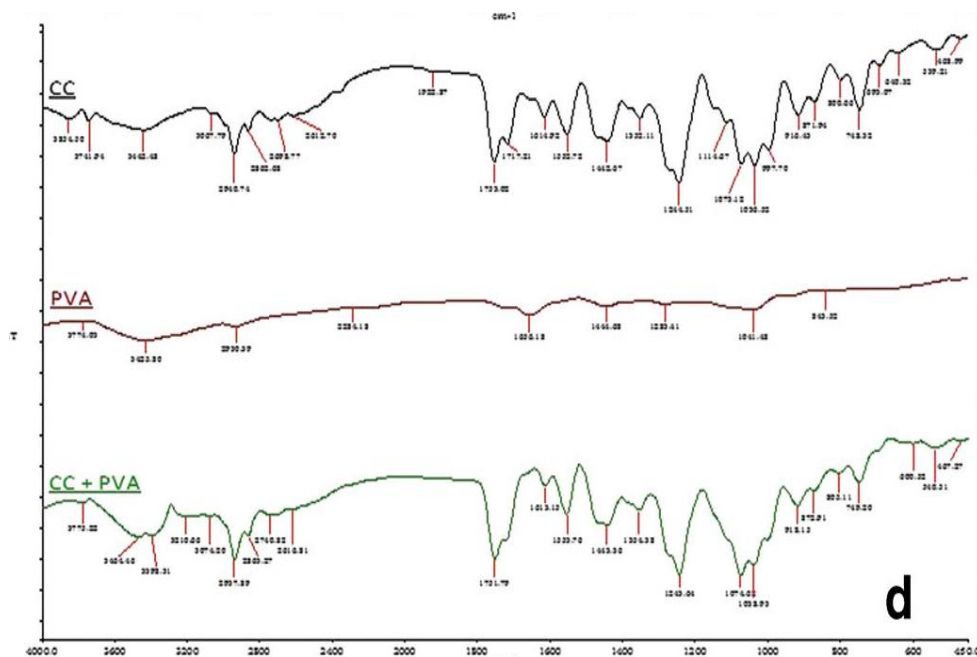


Figure V.7: Spectres FTIR du Candésartan pur, PVA pur et de leur mélange [107]

V. 2. CARACTERISATION DES PATCHS ELABORES

V.2.1. Apparence physique et texture de la surface :

Nous avons élaboré six patchs (trois formulations), chaque formulations à base de deux polymères différents avec deux échantillons de chaque (Fig. V.8)

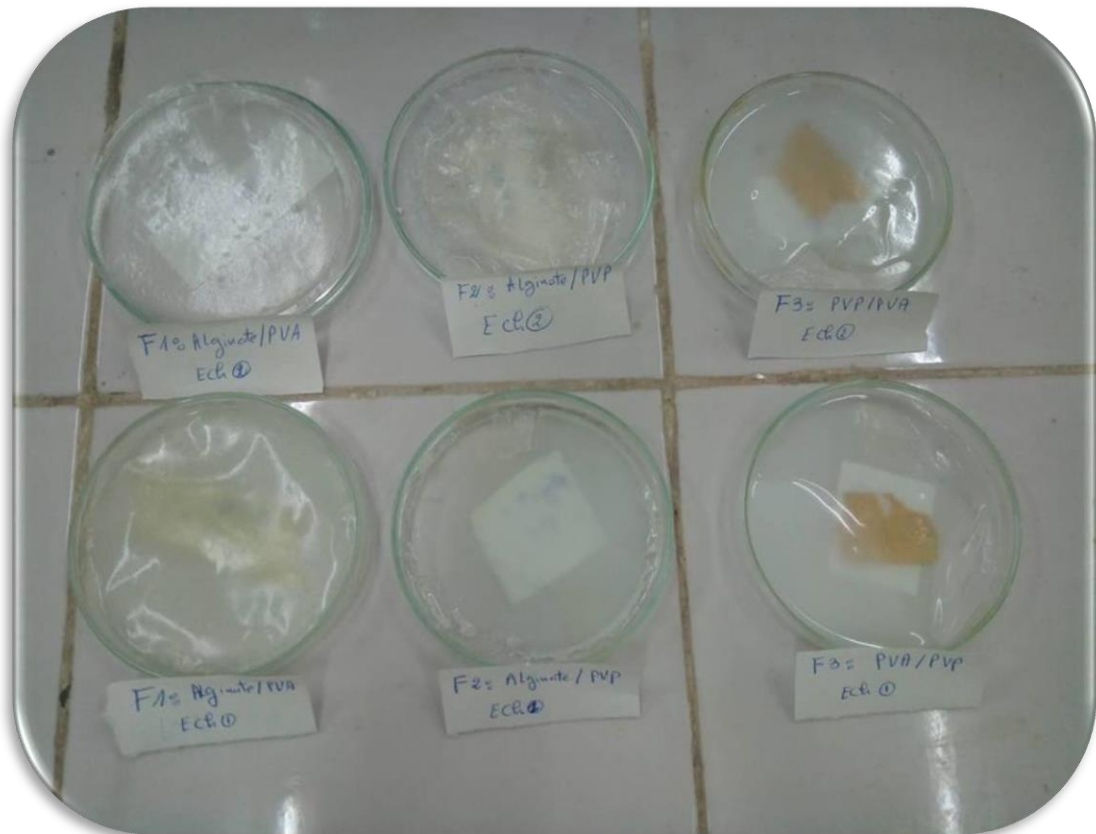


Figure V.8: Image des films obtenus

Les patchs à base d'alginate de sodium et de PVP (F1) sont de couleurs blanches crémeuse, lisses, flexibles et de consistance semi solide, après les avoir laissé sécher plus de 48h dans l'étuve (Fig. V.9) à 50 °C, ils sont restés mouillés avec l'apparissant des fissures tels qu'on le voit sur la Figure V.10.



Figure V.9: L'étuve utilisée



Figure V.10: Image des films obtenus à partir d'alginate et PVP

Les deux patchs à base d'alginate et de PVA (F2) sont transparents, lisses, flexibles et de consistance semi solide, après séchage dans l'étuve à 50 °C ils se décollent facilement (figure V.11).



Figure V.11: Image des films obtenus à partir d'alginate et PVA

Les deux patchs à base de PVP et de PVA (F3) ont une couleur blanche, ils sont lisses, flexibles semi rigides et de consistance semi solide (figure V.12).

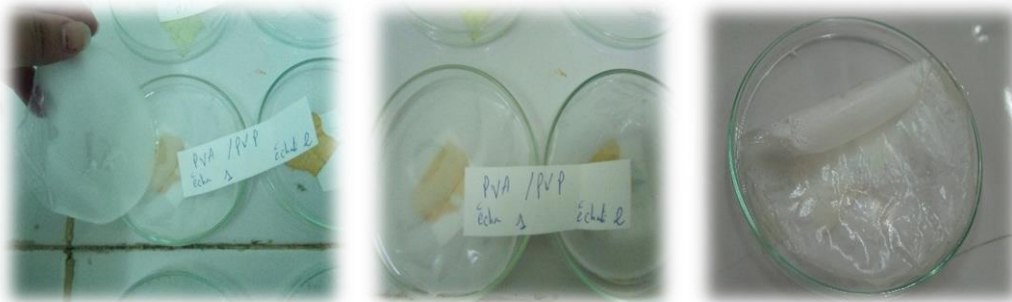


Figure V.12: Image des films obtenus à partir de PVP et PVA

V.2.2. Mesure des épaisseurs et du poids :

Les résultats sont montrés dans le Tableau ci-dessous.

Tableau.3: Le poids et l'épaisseur des patchs obtenus

Formulations	ALG-Na /PVP F1	ALG-Na /PVA F2	ALG-Na /PVA F2	PVA/PVP F3	PVA/PVP F3
Poids : g	/	0.5312	0.7003	1.726	3.670
Epaisseurs : μm	/	250	100	450	450



Figure V.13: Mesure d'épaisseur des films obtenus par micromètre

V.2.3. Détermination du pH de surface des patches :

Le pH de surface des films a été déterminé pour examiner les effets secondaires possibles dus au pH acide ou alcalin, ce qui conduit à une irritation de la muqueuse buccale. Le pH acide ou alcalin peut provoquer une irritation de la muqueuse buccale et influencer la vitesse d'hydratation du polymère. Le pH de surface a été mesuré en plaçant un papier pH sur la surface du film préalablement gonflé ou on utilisant un pH mètre. Le pH de surface de toutes les formulations est proche de 6,3. Comme les valeurs étaient proches du pH neutre, aucune irritation de la muqueuse n'était attendue. Les pHs des patches obtenus (Tableau V.4) sont proches de celui de la bouche ce qui les rendent sans effet altérant pour la muqueuse buccale.

Tableau V.4: PH de surface des films obtenus

Patches	Alginate /PVA (F2)	PVA/PVP (F3)	Alginate /PVP (F1)
pH	6	6	/



Figure V.14: Mesure du PH de surface

V.2.4. Détermination du taux de gonflement en fonction du temps :

Le degré de gonflement des polymères dont il faut tenir compte lors de la mise au point d'un patch buccal. Plus le gonflement du polymère est rapide, plus l'initiation de la diffusion du médicament et la formation de liaisons adhésives sont rapides, ce qui entraîne une initiation plus rapide de la bioadhésion. Une hydratation maximale a été obtenue avec la formulation F2. Elle peut être due à la présence de plus de quantités de polymère ALG-Na soluble dans l'eau. Bien que l'augmentation marquée de la surface pendant le gonflement puisse favoriser la libération du médicament, l'augmentation de la longueur du trajet de diffusion du médicament peut paradoxalement retarder la libération. En outre, la couche de gel épais formée sur la surface du film gonflé est capable d'empêcher la désintégration de la matrice et de contrôler la pénétration d'eau supplémentaire. Ainsi, l'indice de gonflement de la formulation F2 peut retarder la libération du médicament jusqu'à 2 heures. Le taux de gonflement des deux formulations est montré dans la figure V.15.

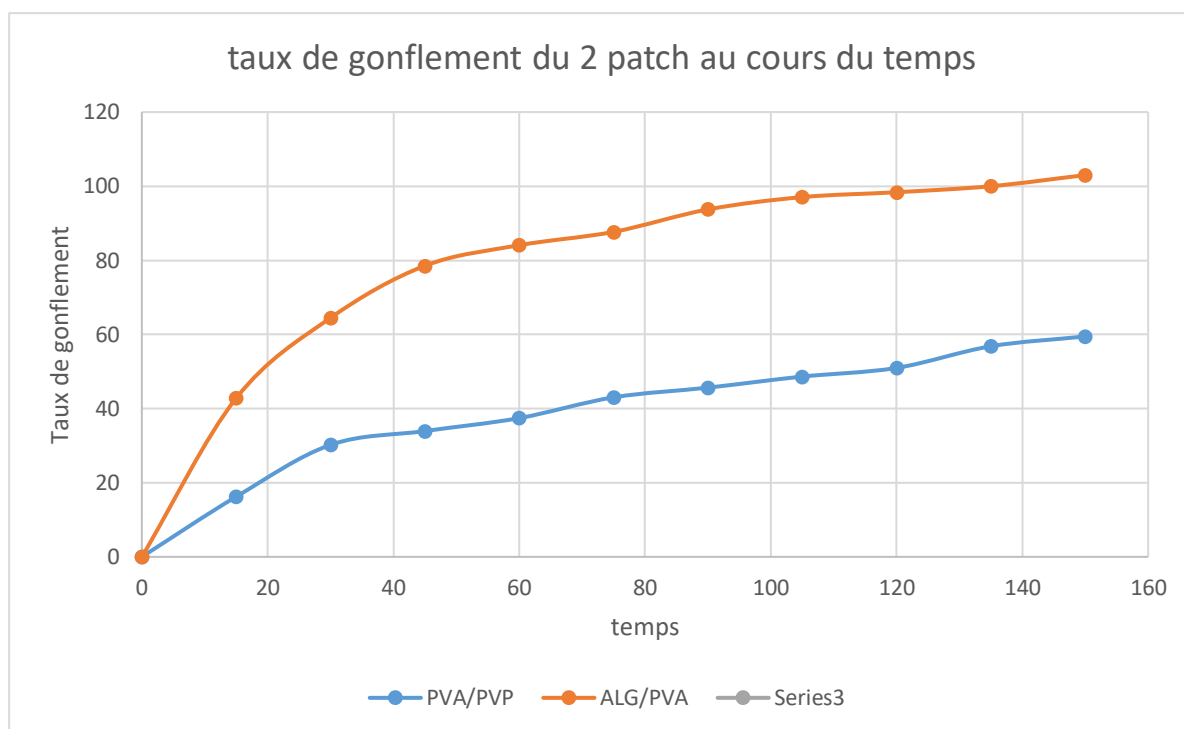


Figure V.15: Pourcentage de gonflement dans l'eau à 25°C des deux formulations

V.3. ETUDE DE DISSOLUTION IN VITRO DU PRINCIPE ACTIF

L'étude de libération de médicament in vitro a été réalisée en utilisant une cellule de diffusion de Franz (figure IV6). La zone de diffusion effective était de $9,6 \text{ cm}^2$. Le compartiment récepteur (28.84 ml) a été rempli avec une solution saline tamponnée au phosphate (PBS), pH 6,8. Les patches ont été ajustés entre les compartiments donneur et récepteur de la cellule de diffusion. La libération du médicament a été effectuée à $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ \text{C}$, à une vitesse d'agitation de 50 tours / minute en utilisant un agitateur magnétique. 2 ml de l'échantillon provenant du milieu récepteur ont été prélevés à intervalles réguliers et remplacés immédiatement par un volume égal de tampon phosphate salin, pH 6,8. La quantité de candésartan libérée dans le milieu récepteur a été quantifiée en utilisant un spectrophotomètre UV-visible à 255 nm.

V.3.1. Droite d'étalonnage de 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 candésartan, est une droite représentée ci-dessous (Figure V.16) et dont l'équation est la suivante :

$$Y = 0.006X + 2.495 \quad (1)$$

Où : Y est l'absorbance, X la concentration. Avec coefficient de corrélation $R^2 = 0,998$.

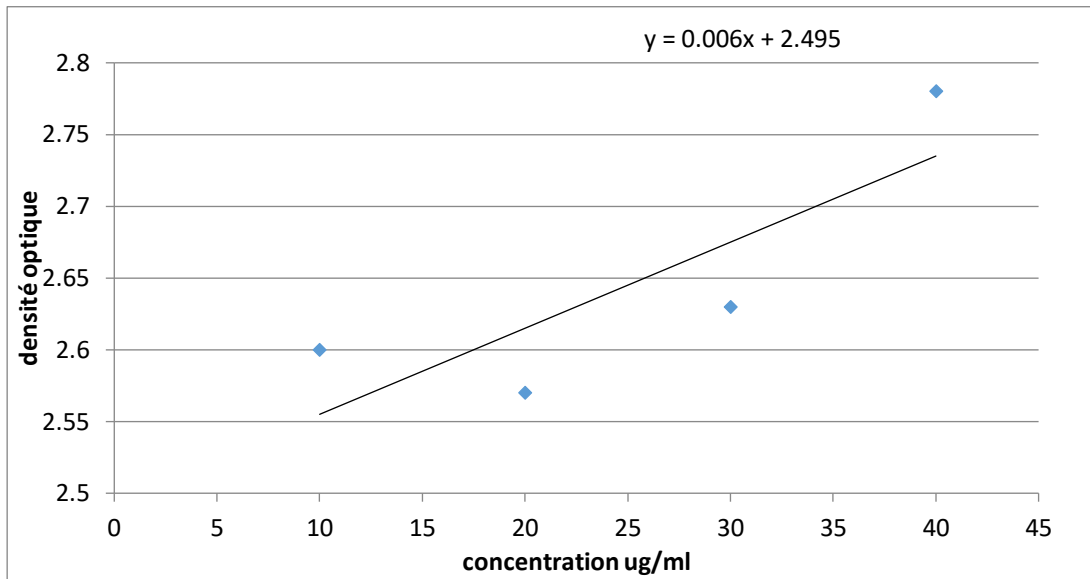


Figure V.16: Courbe d'étalonnage du candésartan dans le milieu à pH = 6,8.

V.3.2. Détermination du pourcentage cumulatif du principe actif en fonction du temps

En se basant sur l'équation obtenue à partir de la courbe d'étalonnage on peut calculer la concentration du candésartan selon l'équation 1

$$C1 = (A - 2.495 / 0.006)(2)$$

Sachant que (C) est la concentration du PA libérée et (A) est l'absorbance et $y = 0.006 + 2.495$.

La quantité de SA libérée est déterminée à partir la concentration selon l'équation 3.

$$Q = CD_f V_m \quad (3)$$

Avec: Q: quantité de PA libérée, C : concentration, D_f : facteur de dissolution =1, V_m : volume de dissolution moyen =28.84ml

Le pourcentage cumulatif est obtenu selon les équations suivantes :

$$P(t) = G.100/D \quad (4)$$

$$P_c = P(t-1).v + P(t) \quad (5)$$

Avec :P : pourcentage de PA libérée au temps (t), P_c : pourcentage cumulatif, Q : quantité de PA, P_{t-1} : pourcentage de PA libérée au temps (t-1), V : volume prélevé ; 2ml

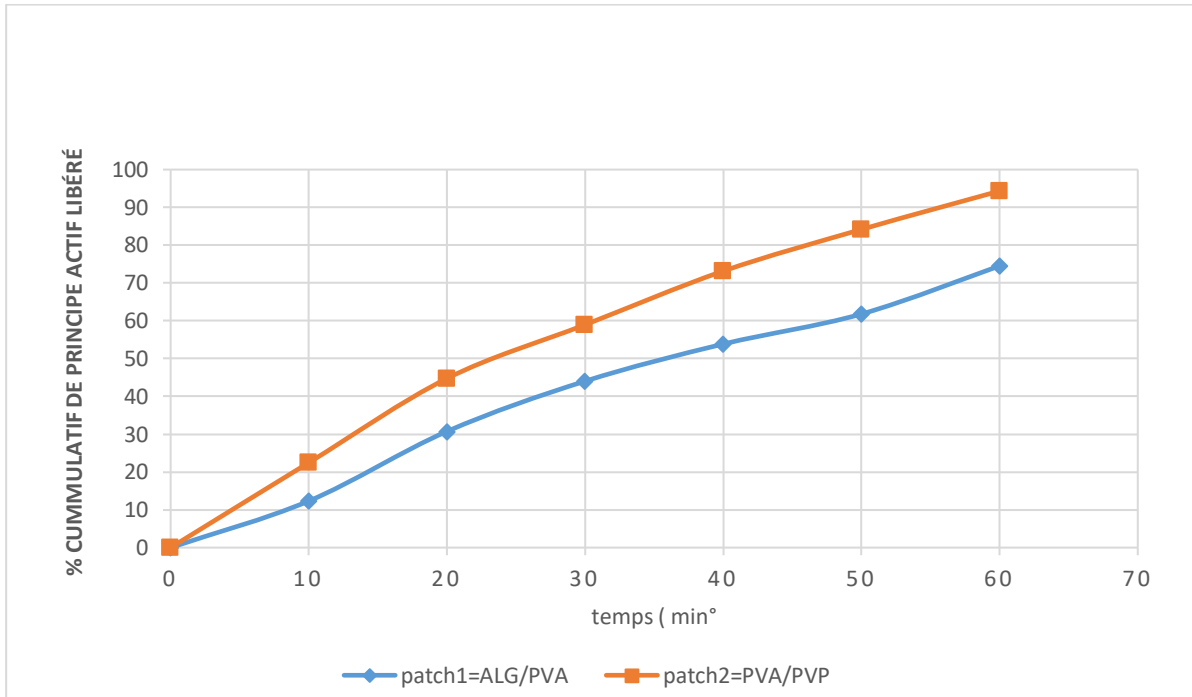


Figure V.17: Variation du pourcentage cumulatif de principe actif libéré en fonction du temps pour les formulations F2 et F3.

Les profils de libération in vitro du candésartan sont montrés dans la figure V.18. on remarque une légère différence entre les deux profils de libération du PA à partir de son support, mais ça n'empêche pas de dire que le patch à base de PVA/ALG-Na, à une cinétique de libération plus lente, on peut également constater d'après ces courbes que la libération maximale in vitro est de 98,99% sur une période de moins de 60 min pour F2 alors que la libération maximale pour F3 est de 76,06%.

A partir de ses résultats on peut conclure que les deux formulations mises au point ne conviennent pas pour être utilisées autant qu'un ODF, puisque ce dernier nécessite un temps de désintégration rapide (moins d'une minute et une libération du principe actif qui atteint son maximum au bout de 15 minutes), mais peuvent être utilisés autant que film buccale mucoadhésif, si toutefois ils possèdent des propriétés de bioadhésion. Ce qui suggère la

nécessité d'améliorer la composition de ces formulations, soit en diminuant considérablement leur épaisseur pour qu'ils se désintègrent rapidement, ou d'utiliser des additifs désintégrant.

Il est à noter que pour qu'un film puisse être utilisé pour un patch buccal mucoadhésif, il faudrait que la libération maximale du PA soit atteinte au bout d'un temps relativement long (de 6 à 8 heures), et dans ce cas opter pour des mélanges de polymères qui donnent une matrice qui permettra une libération prolongée.

Conclusion générale

Le candésartan cilexetil est utilisé dans le traitement de l'hypertension. La formulation conventionnelle du candésartan cilexetil est considérée comme ayant une faible efficacité, principalement en raison de son échec à fournir et maintenir des niveaux thérapeutiques efficaces. Il présente une faible biodisponibilité due au métabolisme du premier hépatique.

Par conséquent, cette étude vise à mettre l'accent sur le développement d'un système de délivrance buccale orodispersible avec l'objectif d'offrir une administration rapide et prolongée associée à une efficacité thérapeutique accrue, à la complaisance du patient et à la biodisponibilité.

Pour cela on a formulé trois types de patchs buccaux à base des polymères hydrophiles en utilisant : l'alginate de sodium /Polyvinylpyrrolidone (PVP), l'alginate de sodium/polyvinylalcool (PVA); et le troisième à base de PVA/PVP; dans lesquels nous avons intégré le principe actif Candésartan.

Les films élaborés ont été caractérisés par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier FTIR pour confirmer la compatibilité du principe actif avec les différents excipients. Les films préparés ont été évalués en termes de poids, d'épaisseur, de pH de surface, d'indice de gonflement.

En ce qui concerne la libération de médicament à partir des films, on peut dire que le patch qui contient PVA/ALG-Na a une cinétique de libération plus lente du PA; malgré une légère différence entre les deux profils de libération du PA à partir de son support a été remarquée 98,99% sur une période de moins de 60 min pour F2 (PVA/ALG-Na) alors que la libération maximale pour F3 (PVA/PVP) est de 76,06%.

Les résultats du test de gonflement ont montré aussi que l'indice de gonflement du patch qui contient PVA/ALG-Na peut retarder la libération du médicament. Ainsi, la couche de gel épais formée sur la surface du film gonflé est capable d'empêcher la désintégration de la matrice et de contrôler la pénétration d'eau supplémentaire.

A partir de ces résultats; on peut conclure que les deux formulations mises au point ne conviennent pas pour être utilisées autant qu'ODF et ceci en raison de leur temps de dissolution qui est long, probablement dû à leur épaisseur qui doit être optimisée afin d'avoir une dissolution plus rapide, toutefois ils peuvent être utilisés autant que film buccale mucoadhésif, si toutefois leurs propriétés de bioadhésion est testée, ce qui peut être l'objectif d'études ultérieures plus détaillées.

Référence :

Ouvrages :

[2]Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380(9859): 2224-60.

[8]Mayo Clinic staff, [« Low blood pressure \(hypotension\) — causes » \[archive\]](#), MayoClinic.com, Mayo Foundation for Medical Education and Research, 23 mai 2009

[9]Chockalingam A, Campbell NR, Fodor JG; [«Worldwide epidemic of hypertension; »](#)Can J Cardiol; 22(7):553-5; 2006

[12]Organisation mondiale de la Santé. Affordable Technology: Blood Pressure Measuring Devices for Low Resource Settings. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003.

[13]Parati G., et al. A new solar-powered blood pressure measuring device for low-resource settings. Hypertension, 2010, 56; 1047-1053.

[14]U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, August 2004, NIH Publication No. 04-5230

[15]Physician's Desk Reference. 57th ed. Montvale, NJ: Thompson PDR, 2003

[19] E. Autret, D.Vasmant, «Détermination de la Posologie des Médicaments en Pédiatrie,Thérapie; »1995 pp 50 , 4 381; 1995

[22] A.H. Shojaei, R.K. Chang, B.A. Burnside, R.A. Couch, «Systemic drug delivery via the buccal mucosal route, » Pharm. Tech., pp. 70-81; 2001

[23]International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research; 3(1); pp. 35-40; 2013

[24]Y. Sudhakar, K. Kuotsu, A.K. Bandyopadhyay, «Buccalbioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs, »J. Contr. Rel., 114; pp. 15-40; 2006

- [26] Y.V. Vishnu, K. Chandrasekhar, G. Ramesh, Y.M. Rao, «Development of mucoadhesive patches for buccal administration of carvedilol, »*Current Drug Delivery*, 4; pp. 27-39; 2007
- [27] S.K. Gupta, I.J. Singhavi, M. Shirsat, G. Karwani, A. Agrawal, A. Agrawal, «Buccal adhesive drug delivery system: a review, »*Asian J. Biochemical and pharmaceutical research*, 2(1); pp. 105-114; 2011
- [28] N. Verma, P. Chattopadhyay, «Polymeric platform for mucoadhesive buccal drug delivery system: a review,» *IJCPR*, 3(3); pp. 3-8; 2011
- [31] MISHRA, Renuka; AMIN, Avani; «Formulation and Characterization of Rapidly Dissolving Films of Cetirizine hydrochloride using Pullulan as a Film Forming Agent; » *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* 45, no. 1; pp.71-77; 2011
- [32] Aggarwal J, Singh G, Saini S, Rana AC; «Fast Dissolving Films: A Novel Approach to Oral Drug Delivery; » *International Research Journal of Pharmacy*. 2(12); pp. 69-74; 2011
- [33] Bhyan Bhupinder , Jangra Sarita, Kaur Mandeep, Singh Harmanpreet; «Orally Fast Dissolving Films: Innovations in Formulation and Technology; » *Int. J Pharm Sci Rev & Res*. 9; pp. 2-9; 2011
- [34] Patel FV, Liu F, Brown MV; «Advances in oral transmucosal drug delivery; » *Journal of Controlled release*. 153(2); pp. 106-116; 2011
- [35] Arya, A., Chandra, A., Sharma, V. Pathak, K; «Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system and dosage form; » *Int. J. ChemTech. Res*. 2; pp.576-583; 2010
- [36] Deshmane SV, Joshi UM, MA Channwar, Biyani KR, Chandewar AV; «Conception et caractérisation d'un comprimé buccal à base de carbopol-HPMC-éthylcellulose contenant du propranolol HCl ; » *Indian J Pharm Educ Res*. 44; pp. 67-78; 2010
- [37] Hariharan M, Bogue A; « Orally dissolving film strips (ODFS): the final evolution of orally dissolving dosage forms; » *DrugDelivTechnol*. 9(2); pp. 24-9; 2009
- [38] Chen MJ, Tirol G, Bass C; « etal.Castable edible pharmaceutical films; » *Drug DelivTechnol*. 8(6); pp. 34-41; 2008

- [39] Garsuch V, Breitzkreutz J; « Novel analytical methods for the characterization of oral wafers; » *Eur J Pharm Biopharm.* 73(1); pp. 195-201; 2009
- [40] Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, et al; « fast dissolving films made of maltodextrins; » *Eur J Pharm Biopharm.* 70(3); pp. 895-900; 2008
- [41] Gaisford S, Verma A, Saunders M, et al; « Monitoring crystallisation of drugs from fast-dissolving oral films with isothermal calorimetry; » *Int J Pharm.* 380(1-2); pp. 105-11; 2009
- [42] E.M.Hffman;A.Breitenbach;J.Breitzkreutz; « Advances in orodispersible films for drug delivery; » *Expertopindelv.* 8(3); pp. 299-316; 2011
- [43] Kaur Mandeep, Rana AC, Seth Nimrata; « Fast Dissolving Films: An Innovative Drug Delivery System; » **International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences.** 2(1); pp. 14-24; 2013
- [44] Chauhan, I., Yasir, M., Nagar, P., «Insights into Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films; » *Drug Invention Today.* 3; pp. 56-73; 2012
- [45] Koland M, Charyulu N; «Fast dissolving sublingual films of ondansetron hydrochloride: Effect of additives on in vitro drug release and mucousal permeation; » **Journal of Young Pharm.** 2(3); pp. 216-221; 2010
- [47] Patel AR, Prajapati DS, Raval JA; «Fast dissolving films (FDFs) as a newer venture in fast dissolving dosage form; » *Int J Drug DevRes.* 2(2); pp. 232-46; 2010
- [48] Siddiqui, M.N., Garg, G., Sharma, P.K., «A short review on A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents; » *Advances in Biological Research.* 5, pp. 291-303 2011
- [49] Choudhary, D.R., Patel, V.A., Chhalotiya, U.K., Patel, H.V. Kundawala, A.J., «Development and characterization of pharmacokinetic parameters of fast dissolving films containing levocetirizine; » *Sci. Pharm.* 80, pp. 779-787; 2012
- [50] Thakur, R.R., Rathore, D.S., Narwal, S; «Orally Disintegrating Preparations: Recent Advancement in Formulation And Technology; » *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2(3), pp. 87-96; 2012

- [51] Panda, B.P., Dey, N.S., Rao, M.E.B., «Development of Innovative Orally Fast Disintegrating Film Dosage forms: A Review; »International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology. 5, pp. 1666-1674; 2012
- [52] Khairnar A, Jain P, D Bhaviskar, Jain D ; «Développement de patchs muqueux buccaux contenant de l'acéclofénac: évaluation *in vitro*; »Int J PharmSci.1; pp. 91-5; 2009
- [53] Joshi, P., Patel, H., Patel V., Panchal, R., «Formulation development and evaluation of mouth dissolving film of domperidone; »J. Pharm. Bioallied Sci.108; pp. 9-17; 2012
- [54] janaburson, «FDA approves mucosal patch for buprenorphine,» 29 6 2014. [En ligne]. Available: <https://janaburson.wordpress.com/tag/fda-approves-mucosal-patch-forbuprenorphine/>[Accès le 17 9 2017].
- [55] P. K. K. a. A. B. Khan, «BUCCAL PATCHES: A REVIEW,» International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research, pp. 83-89, 01 01 2013.
- [56] Malke S., Shidhaya S., Desai J., Kadam V., Internal J. of Pediatrics & Neonatology, 2010; 2.
- [57] Sharma N, Jain S, Sardana S; « Buccoadhesive drug delivery system: A Review; » J.Adv.Pharm. Edu. & Res. 3(1); pp. 1-15; 2013
- [58] Hariharan M., Bogue A; «Orally dissolving film strips (ODFS): the final evolution of orally dissolving dosage forms; » Drug Del. Technol., 9 (2); pp. 24–29; 2009
- [59] Morales Javier O., McConville Jason T; «Manufacture and characterization of mucoadhesivebuccal films; » European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, (77); pp. 187–199; 2011
- [60]. Puratchikody, A., Prasanth, V.V., Mathew, S.T., Kumar, B.A., «Development and characterization of mucoadhesive patches of salbutamol sulfate for unidirectional buccal drug delivery; »Acta Pharm. 61; pp. 157–170; 2011
- [61] S. N. N. V. Peter Harris, Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing and Health Professions - Australian and Nex Zealand Edition, Elsevier Health Sciences; 2014.
- [62] Collectif, Le Grand Larousse illustré, Editions LAROUSSE; 2017.

- [63] Teraoka, Polymer Solution, an introduction to physical properties, Polytechnic University Brooklyn, New York; 2002.
- [64] I. Po Combette, Physique des polymères tome I : Structure, Fabrication et Emploi, HemanEditeurs ; 2005.
- [66] R. I.E, Monomer systems and polymerization, dans : Vanherle G., Smith D.C., ed. Posterior Composite Resin Dental, Netherland : Peter Szulc Publishing Co, 1985.
- [67] J. F. D. A. Tomalia, Dendrimers and Others Dendritics Polymers, Wiley, New York, 2001.
- [68] F. G. Deterre R, Introduction aux matériaux et polymères, Paris: Techniques et Documentations, 1997.
- [69] E. W. W. V. F. Bunhleir, Synthesis, 1978.
- [70] 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
- [71] J. P. S. H. V. J. a. W. R. Pascault, Thermosetting Polymers, New York, 2002.
- [72] P. V. M. Fontanille, Polymérisation; Techniques de l'ingénieur, Traité.
- [73] (a) IUPAC (1997) Compendium of Chemical Terminology, 2nd edn (the“Gold Book”). Compiled by A.D.McNaught and A. Wilkinson, BlackwellScientific Publications, Oxford; (b)XML on-line corrected version:<http://goldbook.iupac.org> (2006) createdby M. Nic, J. Jirat, and B. Kosata;updates compiled by A. D. Jenkins.
- [74] Will, R., Loechner, U., and Yokose,K. (2011) Synthetic Water SolublePolymers, <http://www.sriconsulting.com/CEH/Public/Reports/582.0000/>(accessed 28 June 2011).
- [75] Kadajji, V.G. and Betageri, G.V. (2011)Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*, **3**,1972–2009.

- [76] **Mjahed, H** ; «Caractérisation physico-chimique des films multicouches de polyélectrolytes à base de polysaccharides en vue d'applications dans le domaine des biomatériaux, »thèse de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg, pp. 22-29 ; 2009
- [77] Smidsrød, O., &Skjåk-Braek, G; «Alginate as immobilization matrix for cells; »Trends in Biotechnology, 8(3); pp. 71–78; 1990
- [78] Sabra, W., Zeng, A. P., &Deckwer, W. D; «Bacterial alginate: physiology, productquality and process aspects; » Applied Microbiology and Biotechnology, 56(3-4), pp. 315–325; 2001
- [79] **Wang, L., R. M. Shelton, P. R. Cooper, M. Lawson, J. T. Triffitt and J. E. Barralet.** «Evaluation of sodium alginate for bone cell tissue engineering». Biomaterials 24(20); pp. 3475-3481; 2003
- [81] Jorgensen,T. E., M. Sletmoen, K. I. Draget and B. T. Stokke; «Influence of oligoguluronates on alginate gelation, kinetics, and polymer organization; » Biomacromolecules 8(8): 2388-2397; 2007
- [82] J. P. Delpech, M. A. Figueres, N. Mari, Technique du moulage ; «Alginates et Bandes Plâtrées ; » Editions Eyrolles, Paris Août 2000.16, 23, 15,17.
- [83].**Vauchel, P**; « Optimisation de procédés innovants pour l'obtention des Phycocolloïdes ; »thèse de doctorat de l'université de Nantes, centre IFREMER, Nantes, pp. 32; 2007
- [84] Tubbs RK (1966) J PolymSci A1 4: 623
- [85] Finch CA (1973) Poly (alcool vinylique): propriétés et applications. Wiley, New York
- [86] Lee, J; «Competitive ionic hydrationinvolving outer-shell solvent:temperature dependence; »*J. Phys.Chem.*, **94**, pp. 258–262; 1990
- [87] Urushizaki, F., Yamguchi, H.,Nakamura, K., Numajiri, S.,Sugibayashi, K., and Morimoto, Y; «Swelling and mechanical propertiesof poly(vinyl alcohol) hydrogels.*Int; » J. Pharm.*, **58**, 135–142; 1990

- [88] C. M. Hassan and N. A. Peppas, «Structure and Applications of Poly (vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing / Thawing Methods, »vol. 153, 2000
- [89] M. O. Culjat, D. Goldenberg, P. Tewari, and R. S. Singh, «A review of tissue substitutes for ultrasound imaging., »Ultrasound Med. Biol., vol. 36, no. 6, pp. 861–73, Jun. 2010.
- [90] S. Jiang, Z. Su, X. Wang, S. Liu, and Y. Yu, « Development of a new tissue-equivalent material applied to optimizing surgical accuracy, » Mater. Sci. Eng. C, vol. 33, no. 7, pp. 3768–3774, 2013.
- [91] Haaf, F; Sanner, A ; Straub, F; « Polymères de N-Vinylpyrrolidone: Synthèse, Caractérisation et Utilisations; » Journal des polymères. 17 : 143. doi : 10.1295 / polymj.17.143; 1985
- [92] Encyclopédie de la science et de l'ingénierie des polymères (2 e éd.); Vol 17 P.207
- [93] Encyclopédie de la science et de l'ingénierie des polymères (2 e éd.); Vol 17 P.209
- [94] Bühler, Volker; «Excipients de polyvinylpyrrolidone pour des produits pharmaceutiques: Povidone, Crospovidone et Copovidone; » Berlin, Heidelberg, New York: Springer. pp. 1-254. doi : 10.1007 / b138598 . ISBN 3540234128; 2005
- [95] Ganesan, S; Felo, J; Saldana, M; Kalasinsky, VF; Lewin-Smith, MR; TomashefskiJr, JF « Crospovidoneembolisée (polyN-vinyl-2-pyrrolidone) dans les poumons des utilisateurs de drogues par voie intraveineuse; » Pathologie moderne. **16** (4): 286-92. doi: 10.1097 / 01.MP.0000062653.65441.DA . PMID 12692192; 2003
- [96] PVP-Iode. ispcorp.com. 2004
- [97] Das SK, Saha SK, Das A, Halder AK, Banerjee SN, Chakraborty M; «Une étude de la comparaison de l'efficacité et de la sécurité du talc et de la povidone iodée pour la pleurodèse des épanchements pleuraux malins; » Journal de l'Association médicale indienne. 106 (9): 589-90, 592. PMID 19552086 ; 2008

[98] «Conception et matériaux de lentille de contact: La nouvelle technologie de lentille cible la vision et le confort améliorés; » Lentille de contact SPECTRUM . 1er mai 2014. Récupéré le 27 sept. 2017.

[99] «Conception et matériaux de lentille de contact: L'évolution des agents mouillants de lentille de contact ; ». Lentille de contact SPECTRUM. 1er octobre 2009. Récupéré le 27 sept. 2017.

[100] Hasan SA, Varun J. Formulation, Development and In vitro Evaluation of Candesartan Cilexetil Mucoadhesive Micro beads. *Int J Curr Pharm Res*, 2012; 4(3): 109-18.

[101] Swamy KSB, Goud Agaiah. Formulation and In-Vitro Evaluation of Mucoadhesive Buccal Tablets of Candesartan Cilexetil. *IJAPS*, 2014; 4(1): 561.

[102] Buralassi, S., Panichi, L., Saettone, M. F., Jacobsen, J., Rassing, M. R. Development and in vitro/in vivo testing of mucoadhesive buccal patch releasing benzydamine and lidocaine. *Int. J. Pharm*, 1996; 133: 1-7.

[103] Junginger, H.E., Hoogstraate, J.A., Verhoef, J.C. Recent advances in buccal drug delivery and absorption – in vitro and in vivo studies. *J. Contr. Rel.*, 1999; 62: 149-159.

[104] Li-Li Shi¹, Wei-Juan Xu¹, Qing-Ri Cao¹, Mingshi Yang², Jing-Hao Cuil, Preparation, characterization and in vitro evaluation of a polyvinylalcohol/sodium alginate based orodispersible film containing sildenafil citrate, *Pharmazie* 69: 327–334 (2014) doi: 10.1691/ph.2014.3172

[106] ABDUL HASAN SATHALI*, J. VARUN, FORMULATION, DEVELOPMENT AND IN VITRO EVALUATION OF CANDESARTAN CILEXETIL MUCOADHESIVE MICROBEADS, *International Journal of Current Pharmaceutical Research* ISSN- 0975-7066 Vol 4, Issue 3, 2012.

[107] Sanyog Jain¹ & Venkata Appa Reddy¹ & Sumit Arora¹ & Kamlesh Patel¹, Development of surface stabilized candesartan cilexetil nanocrystals with enhanced dissolution rate, permeation rate across CaCo-2, and oral bioavailability. *Res.* DOI 10.1007/s13346-016-0297-8

Thèses :

[17] Cloutier, L., & Poirier, L;«Prise en charge systématisée des personnes atteintes d'hypertension artérielle; » Société québécoise d'hypertension artérielle; 2011

[18]thèses;«étude épidémiologique des voies d'administration des médicaments dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel » 2005-2006

[46] Garsuch V. Preparation and characterization of fast-dissolving oral films for pediatric use [Doctoral thesis]: Heinrich Heine University, Dusseldorf; 2009

[65] «formation polymère: introduction aux polymères,» [En ligne]. Available: http://www.atomer.fr/1/1_introduction_polymeres.html. [Accès le 05 07 2017].

. [80] Mr. MOKRANI Nadir ; «PREPARATION ET ETUDE DU COMPORTEMENT DE MEMBRANES BIOPOLYMERES ALGINATE DE SODIUM/CHITOSANE ; » Mémoire de Magister pour l'obtention du diplôme de MAGISTER en : Filière: Génie des Polymères, Option: Chimie physique des polymères ; 2012-2013

[105]. Thèse LES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE,UN INTERET CROISSANT EN Chimie THERAPEUTIQUE : PERSPECTIVES D'AVENIR 21.03. 2016

Sites internet :

[1]http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf,

Causes of death . Genève, Organisation mondiale de la Santé;2008

. [3]http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/hypertension_arterielle/sa_4861_hta_secrets.htm.

Dr Chantal Guéniot 10.05; 2017

[5]<http://www.e-cardiologie.com/maladies/ma-hyperartadu5.shtml> [archive] 14 avril 2018

[4]WWW.FEDECARDIO.ORG.2018 par Pr Claire Mounier VehierCardiologue, présidente de la Fédération Française de Cardiologie.

- [6]https://fr.wikipedia.org/wiki/Pression_art%C3%A9rielle#cite_note-1 31.03.2018
- [7]:<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=hypertension-pm-l-opinion-de-notre-medecin>, D^r Jacques Allard, M.D, FCMFC.juin 2012
- [10]<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=hypertension-pm-symptomes-de-l-hypertension-arterielle>
- [11]http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85334/WHO_DCO_WHD_2013.2_fre.pdf;jsessionid=8A4256C356C1B78FB0B4C37A29266453?sequence1 Par oms 2013 ;Journée mondiale de la santé 2013 ;Panorama mondial de l' Hypertension.
- [16] https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1554860/fr/evaluation-par-classe-des-medicaments-antihypertenseurs ...www.has-sante.fr,Haute Autorité de Santé mars 2003
- [20]<http://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/16064-patch-transdermique.htm> par Audrey Plessis le 18 octobre 2013
- [21] www.anism.sante.fr; agence national de sécurité du médicament,ANSM – 11/2014
- [25] M.S.Wani, S.R. Parakh, M.H. Dehghan, S.A. Polshettiwar, V.V. Pande, V.V. Chopade, Current Status InBuccal Drug Delivery. www.pharmainfo.net as on 28 April 2007
- [29]Pharmacie des HUG / patchs.docx / créé le: 08.02.2005 / auteur: AFW / dernière révision le: 01.09.2015 par ofra .<http://pharmacie.hug-ge.ch/>.
- [30] http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/cbgsoe/cbgsoe.htm#IV-2_STRUCTURE_DE_LA_MUQUEUSE_BUCCALE

RESUME

Résumé

La région buccale fournit une voie d'administration pratique pour les actions médicamenteuses locales et systémiques.

L'administration buccale de médicaments est un domaine prometteur pour la poursuite de la recherche dans le but d'administrer par voie systémique des médicaments inefficaces par voie orale.

Le présent travail se concentre sur la synthèse des films buccaux à base des polymères hydrophiles en utilisant l'alginate de sodium; Alcool polyvinylique (PVA); Polyvinylpyrrolidone (PVP) et d'autres excipients; Nous avons également intégré un principe actif qui est le candésartan ; un anti hypertenseur; dans le but d'optimisé la biodisponibilité de ce dernier.

Les résultats obtenus après les tests réalisés, ont montré que la concentration et le type des macromolécules utilisées ont pu influencer la libération du principe actif à partir de sa matrice.

Mot-clé :

Alcool polyvinylique, alginate de sodium ; poly vinyl pyrrolidone; cadésartan; voie buccale; patch buccaux.

Abstract

The oral region provides a convenient route of administration for local and systemic drug actions.

Buccal drug delivery is a promising area for continued research with the aim of systemic delivery of orally inefficient drugs

.The present work focuses on the synthesis of oral films based on hydrophilic polymers using sodium alginate; Polyvinyl alcohol (PVA); Polyvinylpyrrolidone (PVP) and other excipients; We have also incorporated an active ingredient which is candesartan; antihypertensives in order to optimize the bioavailability of the latter.

The results obtained after the tests carried out, showed that the concentration and type of macromolecules used could influence the release of the active ingredient from its matrix.

Key-words:

Polyvinyl alcohol, sodium alginate; polyvinyl pyrrolidone; candesartan; oral route; oral patch

ملخص

توفر منطقة الفم طريقاً مناسباً لفعالية الأدوية ذات التأثير الموقعي والعامي.

يعتبر تناول الأدوية عن طريق الفم مجالاً واعدًا لإجراء المزيد من الأبحاث التي تهدف إلى الإدارة الشاملة للأدوية ذات التأثير المحدود عند تناولها عن طريق البلع.

يركز هذا العمل على تركيب أفلام ذات استخدام فموي مبنية على بوليميرات مائية باستعمال الجينات صوديوم-البولي فينيل الكحولي-البولي فينيل بيرو ليدون. وسواغ أخرى لدينا أيضاً دمج العنصر النشط الذي هو كانديسارتان

مضاد ارتفاع ضغط الدم. من أجل تحسين التوافر البيولوجي لهذا الأخير

النتائج التي تم الحصول عليها بعد الاختبارات التي أجريت ، أظهرت أن لتركيز ونوع الجزيئات الكبيرة المستخدمة يمكن أن تؤثر على تحرير العنصر الفعال من المصفوفة

كلمات مفتاحية:

البولي فينيل الكحولي- الجينات صوديوم- ،بولي فينيل بيرو ليدون – كانديسارتان – الطريق الشفهي –أفلام ذات استعمال فموي