

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

**UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB BLIDA**

**Faculté des sciences**

**Département de chimie**



**Mémoire**

En vue de l'obtention du diplôme de Master académique

Spécialité : Chimie des Produits Naturels

**ETUDE QUALITATIVE ET  
QUANTITATIVE DE LA LIBERATION  
D'UN PRINCIPE ACTIF A DIFFERENTS pH**

Présenté par :

**CHAIBI Amani**

**FERHI Hanna**

Devant le jury composé de :

Mr Sabour. S	MCB	Université de Blida 1	Président
Mme Taleb. M	MAA	Université de Blida 1	Examinatrice
Mme BENMERED. F	MAA	Université de Blida 1	Promotrice

Blida, juillet 2023

## الملخص :

تتطور أمراض المفاصل التنكسية باستمرار في مجال الصحة ، مما يستدعي جرعات مكثفة لتسريع عملية الشفاء على النحو الأمثل ، خاصة بالنسبة لكبار السن. تقدم دراستنا مساهمة قيمة في هذا المجال. للتغلب على هذه التحديات ، قمنا بتطوير شكل دواء مستدام الإطلاق يعتمد على نسب مختلفة من المادة الفعالة. تم هذا عن طريق تفاعل الأستر مع بوليمر (متعدد كحول إيثيلين فينيل) لإنتاج غشاء. هدفنا هو الدراسة النوعية والكمية لحركية إطلاق المادة الفعالة عند درجة حموضة مختلفة، سيسمح لنا ذلك بتحديد المزيد من الدراسات المتعمقة المنسوبة الى استخدام هذا البوليمر المشترك في علاج هذه الامراض.

**الكلمات المفتاحية:** الإطلاق المستمر، المادة الفعالة، البوليمر، التطعيم، الأستر.

## Résumé :

Les maladies articulaires dégénératives évoluent constamment dans le domaine de la santé, incitant à des dosages intensifs pour accélérer de manière optimale le processus de guérison, notamment pour les personnes âgées. Notre étude apporte une contribution précieuse à ce domaine. Pour surmonter ses défis, nous avons développés une forme médicamenteuse à libération prolongée à base de différents pourcentages de principe actif. On utilisera le greffage de ces derniers par réaction d'estérification avec le polymère (poly éthylène-co-vinyle alcool) pour la réalisation d'un film. Notre but est d'étudier qualitativement et quantitativement la cinétique de la libération du principe actif à différents pH, ceci nous permettra d'identifier d'autres études plus approfondies attribuent à l'utilisation de ce copolymère dans le traitement de ces maladies.

**Mots clés :** libération prolongée, principe actif, polymère, greffage, estérification.

**Abstract:**

Degenerative joint diseases are constantly evolving in the field of health, prompting intensive dosages to optimally accelerate the healing process, especially for the elderly. Our study makes a valuable contribution to this field. To overcome these challenges, we have developed a sustained-release drug form based on different percentages of active substance. We will use the grafting of its last by esterification reaction with polymer (poly ethylene vinyl alcohol) for the production of a film. Our goal is to study qualitatively and quantitatively the kinetics of the release of active ingredient at different pH, this will allow us to locate more in-depth studies attributed to the use of this copolymer in the treatment of these diseases.

**Keywords:** sustained-release, active substance, polymer, grafting, esterification.

## **Remerciements**

*On remercie Dieu le tout puissant et le bienveillant, de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce projet, nous profitons l'occasion pour remercier du fond du cœur toute personne qui a contribué de près de loin de réalisation de ce projet.*

*Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mme **BENMERAD Fethia**, nous tenons à lui exprimer vivement nos sincères remerciements avec une profonde gratitude pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour son soutien, sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de mémoire.*

*Nos remerciements les plus sincères vont aux membres de jury, Mr **SABOUR SMAIN** et Mme **TALEB MERIEM** pour avoir accepté de juger notre travail.*

*Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leurs générosités et pour avoir inciter à travailler en mettant à notre disposition leurs expériences et leurs compétences.*

*Enfin, nous tenons à exprimer nos vifs respects et forts remerciements aux membres de nos familles, surtout nos parents pour leur soutien actif et leur encouragement moral et matériel.*

*Merci.*

## Dédicace

*Je dédie cet humble et modeste travail avec grand amour, sincérité et fierté.*

*A mes chers parents, source de tendresse, de noblesse et d'affection.*

*A ma sœur Sanaa, en témoignage de la fraternité, avec mes souhaits de bonheur, de santé et de succès.*

*A mon binôme Amani.*

*A tous les membres de ma famille.*

*A tous mes amis, tous mes professeurs.*

*Et à tout qui compulse ce modeste travail.*

♥**FERHI Hanna**♥

## **Dédicace**

*Du profond de mon cœur, ce travail est dédié à tous ceux qui me sont chers,*

### **A MA CHERE MERE**

*Quoi que je fasse ou que je dise, je te remercie jamais assez comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. J'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

### **A MON CHER PERE**

*Aucune dédicace ne saura exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour tout ce que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être*

*Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés. Puisse dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

### **A MA CHERE SŒUR**

*Hind, pour son amour et soutien.*

### **A MES CHERS FRERES**

*Amine (Dieu accorde la paix à son âme).*

*El Hadi, Abd elraouf et Benyoucef.*

### **A MON BINOME**

*Hanna, avec qui j'ai passé des moments inoubliables à qui je souhaite que le bonheur et la réussite dans sa vie.*

**A TOUS MES AMIS ET MES CAMARADES DE LA PROMOTION CHIMIE DES  
PRODUITS NATURELS 2023**

*CHAIBI Amani*

## Table des matières

Résumé :.....	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux .....	
Symboles et abréviations :.....	
Introduction générale.....	

## Etude bibliographique

I. Les systèmes à libération contrôlée des principes actifs à administration orale .....	17
I.1. Introduction sur les systèmes d'administration des médicaments .....	17
I.2. Le contrôle de la libération des PAs des formes solides à administration orale ....	19
I.3. Composition du milieu d'étude : .....	20
I.4. La libération prolongée des principes actifs .....	21
I.4.1. Introduction .....	21
I.4.2. Concept de la libération prolongée .....	21
I.4.3. Les domaines d'application .....	22
I.4.4. Technologies.....	23
I.4.5. Avantages , désavantages et limites des formes à libération prolongée .....	27
I.4.6. Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée	28
I.4.7. Mécanismes de la libération prolongée .....	29
II. Modification chimique des polymères .....	32
II.1. Les principaux processus de modifications chimiques des polymères .....	32
II.2. Modification des polymères synthétiques .....	32
II.3. Modification des polymères naturels : .....	33
II.3.1. Modifications chimiques de la cellulose : .....	33
II.3.2. Greffage de polymères par activation des groupements hydroxyles : .....	35
II.3.3. Les différentes approches de greffage : .....	35

II.3.4.	Hydrophobisation :.....	38
II.4.	Applications des polymères .....	40
II.5.	Le copolymère éthylène-alcool vinylique (PEVA) :.....	41
II.5.1.	Définition :.....	41
II.5.2.	Les propriétés de PEVA : .....	42
II.5.3.	Influence des caractéristiques du matériel :.....	42
II.5.4.	Production industrielle :.....	43
II.5.5.	Les avantages de PEVA : .....	44
III.	Généralité sur les principes actifs.....	45
III.1.	Introduction .....	45
III.2.	Définition de principe actif .....	45
III.3.	Origine des principes actifs .....	45
III.3.1.	Principe actif de source végétale.....	45
III.3.2.	Principe actif de synthèse.....	46
III.4.	Présentation du diclofénac sodique : .....	46
III.4.1.	Caractéristiques physico-chimique : .....	47

### **Etude expérimentale**

IV.	Matériels et méthodes.....	49
IV.1.	Les matières premières .....	49
IV.2.	Matériels et équipements.....	50
IV.2.1.	Equipements et appareillages utilisés .....	50
IV.3.	Méthodes : .....	50
IV.3.1.	La synthèse : .....	50
IV.3.2.	Préparation des milieux de libération .....	53
IV.3.3.	Étude de profile de libération de PA :.....	53
V.	Résultats et discussions .....	56
V.1.	Analyses et caractérisations .....	56

V.1.1.	Analyse UV visible de PA .....	56
V.1.2.	Analyse par spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier (FTIR) ...	58
V.2.	Étude cinétique de la libération de PA : .....	62
V.3.	Etude quantitative.....	66
V.3.1.	Comportement de diffusion de diclofénac sodique.....	66
V.3.2.	Variation de la teneur initiale du Diclofenac sodique :.....	71
V.3.3.	Influence des milieux pH sur la libération du Diclofénac Sodique .....	75
	Conclusion générale .....	77
	Références bibliographiques .....	78

## Liste des figures

Figure I-1 : Shéma de la zone thérapeutique .....	18
Figure I-2 : Les différents profils de libération des PAs .....	20
Figure I-3 : L'anatomie du tractus gastro-intestinal et ses particularités .....	21
Figure I-4 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b). .....	22
Figure I-5: Représentation schématique d'un enrobage par pulvérisation sur lit d'air fluidisé .....	26
Figure I-6 : Différentes formes d'enrobage en lit d'air fluidisé: (a) pulvérisation supérieure, (b) de pulvérisation inférieure, (c) le type "Wurster", (d) pulvérisation de côté avec un disque rotatif.....	26
Figure I-7 Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée.....	30
Figure II-1: Méthode générale d'obtention de nouveaux polymères fonctionnalisés et/ou protégés par polymérisation de monomères.....	33
Figure II-2 Modifications chimiques les plus rencontrées en relation avec la structure .....	34
Figure II-3 : Schéma réactionnel pour activer les groupements hydroxyles. ....	35
Figure II-4 : Représentation schématique de l'approche «Grafting-to». ....	36
Figure II-5 : Réactions de greffage par la technique «Grafting-through». ....	37
Figure II-6 : Représentation schématique de l'approche « Grafting-from ». ....	38
Figure II-7 : Caractérisation de la surface du matériau avec l'angle de contact. ....	38
Figure II-8 : Schéma général de la réaction d'estérification. ....	39
Figure II-9 : Synthèse d'esters à partir de dérivés d'acide .....	40
Figure II-10 : Structure moléculaire du PEVA.....	42
Figure II-11 : Synthèse de PEVA.....	44
Figure IV-1 : Réaction d'estérification de DS avec le polymère (PEVA) catalysée par l'acide sulfurique. ....	51
Figure IV-2 : Schéma représentatif du dispositif de libération d'un principe actif.....	55
Figure V-1: Les spectres UV de diclofénac.....	56
Figure V-2 : Courbe d'étalonnage de diclofénac a PH=6.8 ( $\lambda = 275$ ) .....	57
Figure V-3 : Spectre IRTF de film de PEVA pur.....	58
Figure V-4 : Spectre IRTF de diclofénac sodique pur.....	59

Figure V-5 : Spectre IRTF des PEVA-graft-DS films .....	60
Figure V-6 : Profile de libération de film F1 "5% de DS-greff- PEVA" a différents pH. ..	63
Figure V-7 : Profile de libération de film F2 "10% de DS- greff- PEVA" a différents pH.	64
Figure V-8 : Profile de libération de film F3 "15% de DS- greff- PEVA" a différents pH.	65
Figure V-9 : Les courbes de variation de coefficient de diffusion de 5% du PA en fonction de l'inverse de temps à différents pH. ....	68
Figure V-10 : Les courbes de variation de coefficient de diffusion de 10% du PA en fonction de l'inverse de temps à différents pH. ....	69
Figure V-11 : Les courbes de variation de coefficient de diffusion de 15% du PA en fonction de l'inverse de temps à différents pH. ....	70
Figure V-12 : Quantité cumulée de Diclofénac libérée des systèmes PEVA-greff-Diclofénac avec différentes teneurs en Diclofénac à 24 h, en fonction du contenu initial dans différents pH de milieu.....	72
Figure V-13 : Quantité cumulée de diclofénac libérée des systèmes PEVA-greff-diclofénac avec différentes teneurs en diclofénac à 48 h, en fonction du contenu initial dans différents pH de milieu.....	73
Figure V-14 : Quantité cumulée de diclofénac libérée des systèmes PEVA-greff-diclofénac avec différentes teneurs en diclofénac à 72 h, en fonction du contenu initial dans différents pH de milieu.....	74
Figure V-15 : Influence du milieu pH sur la dynamique de libération du DS à partir des systèmes DS-greff-PEVA avec différentes teneurs en DS à 24h du processus de libération..	75
Figure V-16 : Influence du milieu pH sur la dynamique de libération du DS à partir des systèmes DS-greff-PEVA avec différentes teneurs en PEVA à 48h du processus de libération. ....	76
Figure V-17: Influence du milieu pH sur la dynamique de libération du DS à partir des systèmes DS -greff-PEVA avec différentes teneurs en DS à 72h du processus de libération.	76

## **Liste des tableaux**

Tableau I-1: Facteurs influençant la diffusion d'une substance dissoute à travers un réseau polymérique (membrane d'enrobage ou système matriciel).....	30
Tableau II-1 : Point de fusion (Tf) et de transition vitreuse (Tg) de PEVA avec différents contenus d'éthylène [30].....	43
Tableau III-1 : Propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique [38].....	47
Tableau IV-1 : Les produits chimiques utilisés .....	49
Tableau IV-2 : Equipements de préparations de films .....	50
Tableau IV-3 : Equipements de contrôles .....	50
Tableau IV-4 : La composition des films PEVA-greffe-DS .....	52
Tableau V-1 : Les zones de stabilisation de libération dans différents pourcentages .....	71

## **Symboles et abréviations :**

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

Abs : absorbance

BCS : Classification Biopharmaceutique

C : concentration

°C : degré Celsius

d : densité

DMF : diméthyle Formamide

DS : diclofénac sodique

F : film

FTIR : infrarouge à Transformé de Fourier

IR : infrarouge

FLP : forme libération prolongé

m : masse

PA : principe actif

PEVA : poly (éthylène-co-vinyle alcool)

PM : poids molaire

t : temps

Téb : température d'ébullition

Tf : température de fusion

Tg : température de transition vitreuse

pH : potentiel d'hydrogène

UV-visible : spectrophotomètre ultraviolet visible

TGI : tractus gastro-intestinal

AITT : temps de transit intestinal moyens

## Introduction générale

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement. Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie.

Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées [1].

À la fin des années 1960, la recherche sur les systèmes à libération prolongée a commencé, qui est maintenant devenue un domaine majeur et une véritable industrie. Au cours des trois dernières décennies, une grande partie de la recherche dans ce domaine s'est concentrée sur le contrôle du taux de libération d'agents thérapeutiques pour s'assurer que des niveaux pharmacologiquement efficaces sont maintenus pendant une période de temps prolongée [2].

Le développement d'une formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demi-vie.

Les polymères ont été employés pendant beaucoup d'années comme excipients dans les formes conventionnelles à libération immédiate par la voie orale, jouant un rôle dans le processus de fabrication ou pour protéger le médicament contre la dégradation pendant le stockage [2].

Dans ce travail, notre apport consiste au greffage de diclofénac sodique étant un puissant anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), possédant des propriétés analgésiques et antipyrétiques sur le copolymère éthylène-alcool vinylique PEVA comme support d'administration de médicaments à cause de sa non toxicité, par une réaction d'estérification pour obtenir une forme orale à libération prolongée.

Notre mémoire est subdivisé en deux chapitres :

- Le premier chapitre sera consacré à l'étude bibliographique qui est divisée en trois parties :
  - La première partie définit les systèmes de libération de PA à administration orale.
  - La deuxième partie présente la modification chimique des polymères.
  - La troisième partie présente des généralités sur les principes actifs.
  
- Le deuxième chapitre est une étude expérimentale, qui sera divisée en deux parties :
  - La première partie regroupe la présentation du matériel, les matières premières et la mise en œuvre des différents protocoles expérimentaux utilisés pour la réalisation des films.
  - La deuxième partie est pour les résultats et discussion des différents travaux expérimentaux que nous avons effectués.

# Etude bibliographique

---

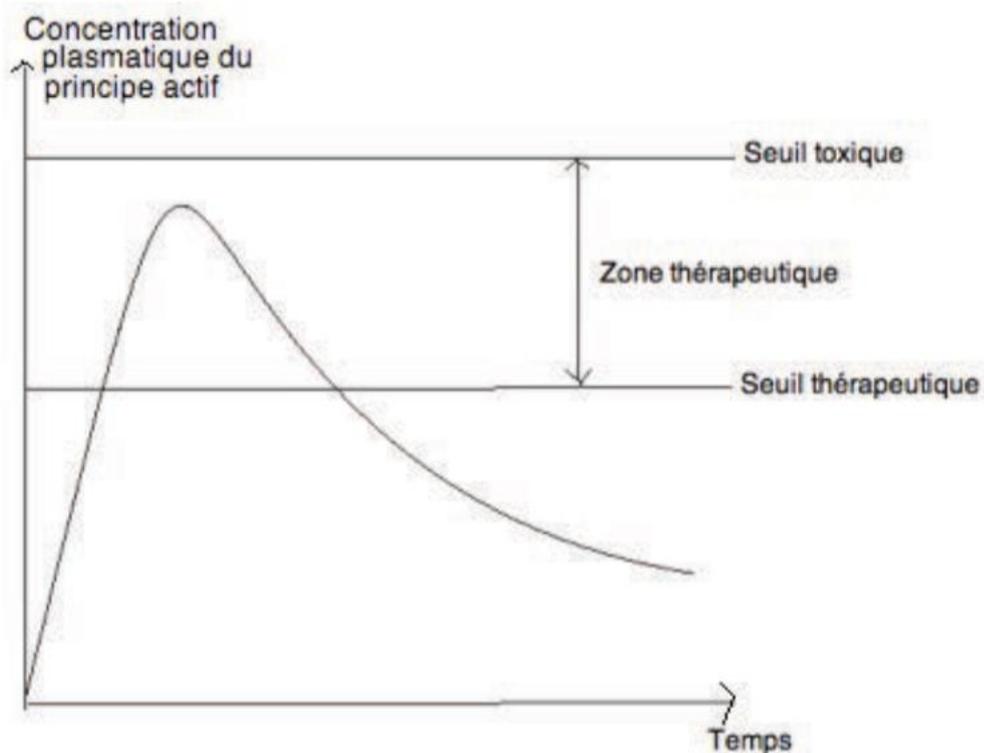
# **I. Les systèmes à libération contrôlée des principes actifs à administration orale**

## **I.1. Introduction sur les systèmes d'administration des médicaments**

La pharmacie galénique est une pratique qui requiert une habileté dans la synthèse, la conservation et l'exposition de substances médicamenteuses. Ce processus implique le mélange de composants actifs avec des substances supplémentaires, appelées excipients. Les formes de médicaments les plus largement utilisées sont les variantes orales, les comprimés étant les plus populaires. Parfois, certains médicaments existent dans des versions à libération modifiée qui distribuent le principe actif à un rythme différent des formes pharmaceutiques standards destinées à des modes d'administration identiques.

Il existe de nombreuses voies d'administration de principes actifs (PA): locale (transmucosale), entérale (orale, rectale, sublinguale) et parentérale (injectable). Grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation, la voie orale est la voie d'administration des PAs la plus utilisée : 84% des cinquante médicaments les plus distribués pour les marchés américains et européens sont administrés par cette voie [3]. Elle présente des avantages tels que la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux. De plus, elle permet des traitements en ambulatoire et une production industrielle relativement facile. Elle présente néanmoins des inconvénients. En effet, pour que le PA puisse avoir un effet thérapeutique par voie orale, il faut que celui-ci soit absorbé au bon endroit à travers la barrière digestive pour être présent en quantité suffisante dans la circulation sanguine le plus longtemps possible.

Pour que le PA exerce de façon efficace son activité thérapeutique, il est nécessaire que sa concentration sanguine atteigne un taux suffisant pour un effet thérapeutique mais pas supérieur au seuil de toxicité. Cette fourchette de concentration sanguine est nommée la zone thérapeutique.



**Figure I-1 : Schéma de la zone thérapeutique**

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

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

La forme pharmaceutique est une présentation du PA qui peut néanmoins participer à son activité thérapeutique. Les systèmes d'administration des médicaments consistent en des formulations ou des technologies permettant au PA de satisfaire aux exigences citées précédemment et d'atteindre sa cible pour y exercer son action thérapeutique. Ces systèmes d'administration sont primordiaux pour une administration efficace, sûre et pratique.

Ainsi, pour améliorer l'efficacité des PAs, des systèmes d'administration existent pour moduler leur solubilité, restreindre leur libération à un site spécifique, ou réduire leur dégradation indésirable dans l'estomac ou dans la circulation sanguine. Les systèmes d'administration peuvent également promouvoir la sécurité d'utilisation des PAs en réduisant

les effets indésirables systémiques, en empêchant la libération du PA au niveau de l'estomac et par conséquent en évitant les lésions gastriques, ou au niveau des tissus sains. Enfin, les comprimés de désintégration orale et les formulations masquant le goût sont d'excellents exemples de systèmes d'administration visant à améliorer l'adhésion du patient à son traitement [4].

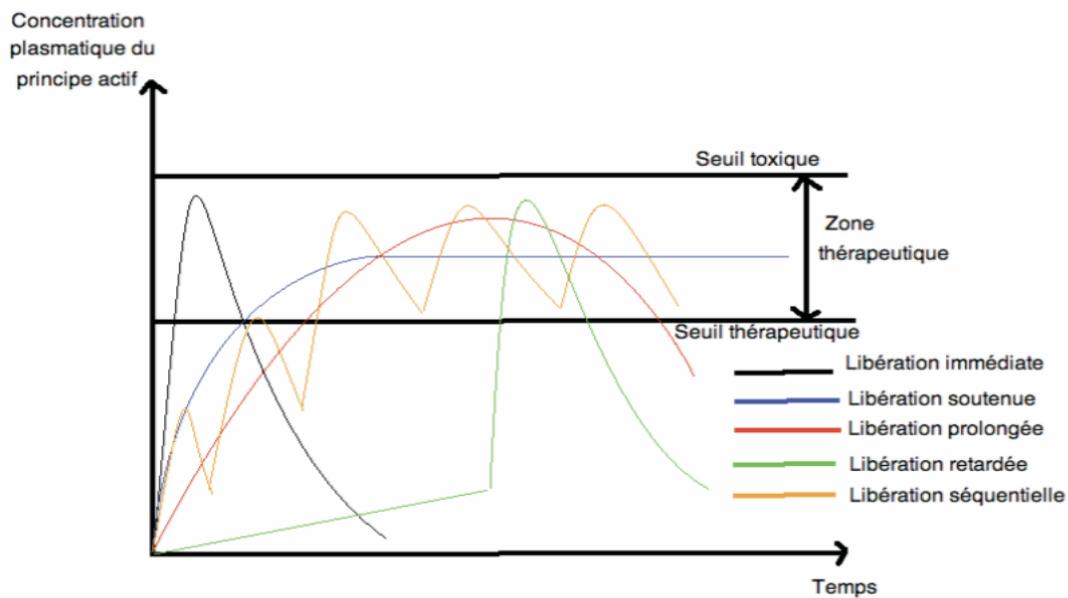
## **I.2. Le contrôle de la libération des PAs des formes solides à administration orale**

La phase d'absorption des PAs est intimement liée à la phase de libération de sa formulation galénique et de dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. Ainsi la phase de libération et celle de dissolution sont les facteurs limitant la phase d'absorption. Ces facteurs limitant sont les outils de la conception des formes à libération modifiée. La vitesse de libération du PA de la forme galénique peut être accélérée, retardée, ciblée par rapport à la libération immédiate grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents.

La Pharmacopée Européenne définit les comprimés à libération modifiée comme des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle » [5].

D'autres classifications séparent les formulations à libération modifiée en formulations [6]:

- à libération retardée (par exemple, en utilisant un enrobage entérique);
- à libération « site spécifique » ou libération dans le temps (par exemple, pour une libération colique);
- à libération prolongée (par exemple, d'ordre zéro, de premier ordre, biphasique, etc.);
- à libération programmée (par exemple, pulsatile, retardée, etc.).



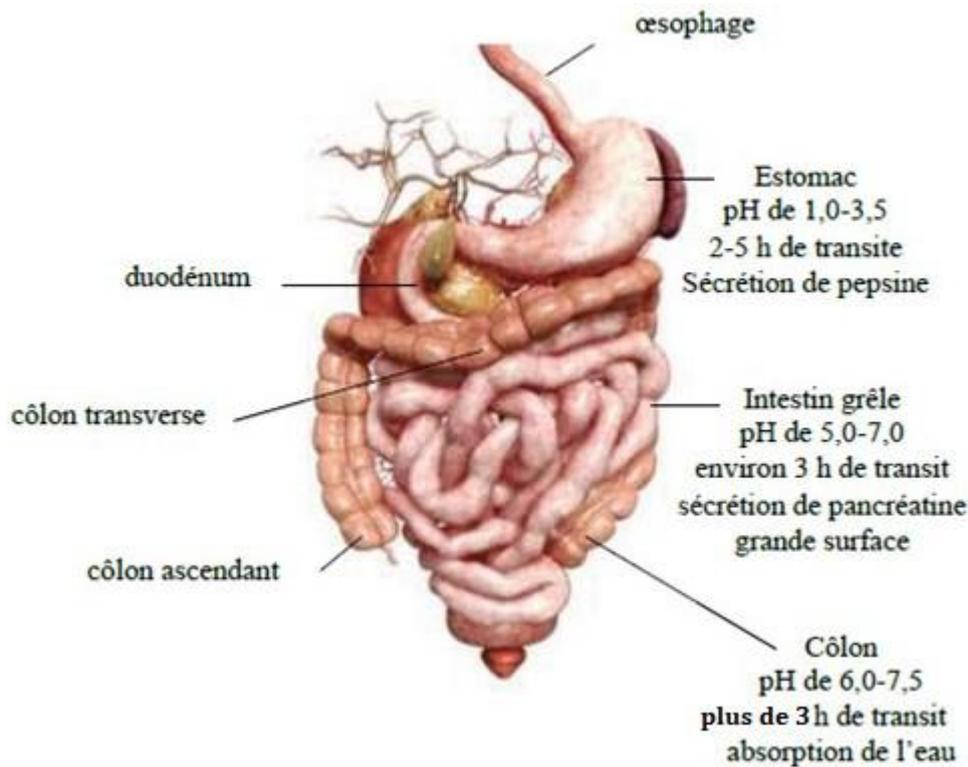
**Figure I-2 : Les différents profils de libération des PAs**

### **I.3. Composition du milieu d'étude :**

Le tractus gastro-intestinal (TGI) (Figure I-3) est une voie d'administration de choix pour l'administration de la plupart des principes actifs médicamenteux, indépendamment de leur structure ou poids moléculaire [7]. Le pH du milieu physiologique le long du tractus gastro-intestinal varie de 1 à 8.

Le temps de séjour le long du tractus digestif par rapport au différents pH [8] :

- gastrique pH = 1,2 temps de séjour : 2 heures
- duodénum pH = 4,5 temps de séjour : 1 heure
- jéjunum pH = 6,4 temps de séjour : 3 heures
- intestinal pH = 7,4 temps de séjour : plus de 3 heures



**Figure I-3 : L'anatomie du tractus gastro-intestinal et ses particularités (variations de pH et nature des enzymes présentes le long du TGI)**

#### **I.4. La libération prolongée des principes actifs**

##### **I.4.1. Introduction**

La définition actuelle des FLP dans la Pharmacopée européenne est la suivante :

« Une forme à libération prolongée est un type particulier de forme à libération modifiée qui caractérisant par une vitesse de libération de la (ou des) substance(s) active(s) inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie » [9].

La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spéciale [9].

##### **I.4.2. Concept de la libération prolongée**

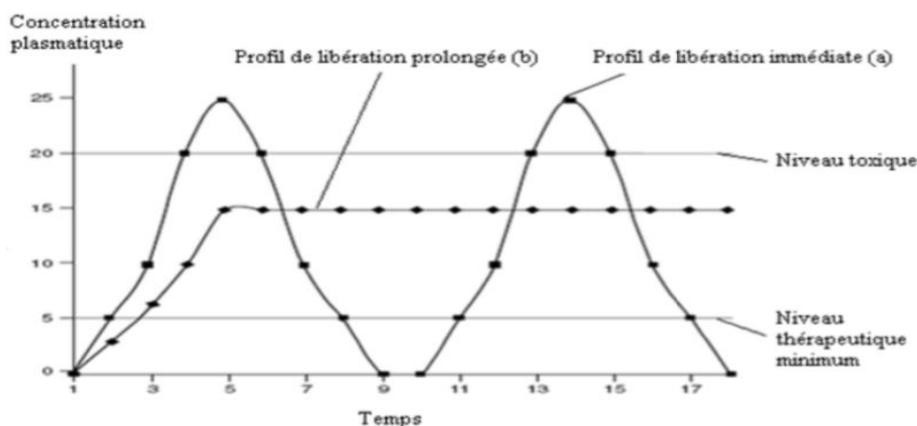
Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales :

Formes à libération immédiate, et les technologies des formes à libération modifiée (non immédiates), auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée.

Les concentrations plasmatiques en principe actif n'attendent alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non-respect de la posologie. Le seul moyen d'éliminer les pics et les creux des concentrations plasmatiques d'une thérapie conventionnelle, était une perfusion intraveineuse permanente, méthode lourde et onéreuse [10].

Par contre, un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration [11].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement (Figure I-4). [12]



**Figure I-4 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).**

### **I.4.3. Les domaines d'application**

Les PAs n'ont pas tous un intérêt à être libéré de façon prolongée :

- Les molécules avec un temps de demi-vie plasmatique supérieur à 8h n'ont aucun intérêt à être incorporées dans une forme à libération prolongée car elles sont présentes dans

l'organisme durant une période suffisante pour entraîner naturellement une action prolongée ;

- Les PA faiblement solubles dans l'eau. Une faible solubilité freine le processus de dissolution, et par conséquent, l'absorption du PA ;

- Les molécules présentant un premier passage hépatique saturable verront leur biodisponibilité diminuer ;

- Les PA dont la stabilité est fortement dépendante du pH, des réactions enzymatiques et de la flore microbienne ;

- Les PA nécessitant un dosage important sont considérés comme de mauvais candidats pour la libération prolongée;

- Lorsqu'il n'existe pas de relation entre la concentration plasmatique en PA et son effet thérapeutique. [13]

Inversement, un PA approprié pour une administration orale à libération prolongée doit produire son effet thérapeutique à une dose assez faible pour être avalé, être efficacement absorbé tout le tractus gastro-intestinal, et idéalement, avoir une demi-vie d'élimination qui ne soit pas trop importante (inférieure à 12 heures).

Ces technologies ont permis de développer de nombreuses formes galéniques par voie orale à administration d'une ou deux fois par jour (permettant ainsi d'éviter les pics plasmatiques). Une libération prolongée est beaucoup plus pratique pour le patient et favorise une meilleure observance aux traitements et peut également réduire les effets secondaires indésirables. Cette stratégie de libération continue du principe actif est préférée pour la libération des principes actifs à marge thérapeutique étroite.

Les systèmes avec une cinétique de libération d'ordre zéro semblent supérieurs parce qu'ils maintiennent une concentration stable de médicament dans le sang.

#### **I.4.4. Technologies**

##### **I.4.4.1. Les systèmes multi particulières**

Les formes galéniques étudiées sont des systèmes réservoirs (des mini granules) enrobés. Ces petites formes posologiques multi particulières présentent des avantages:

- Eviter l'effet tout ou rien lors des éventuelles ruptures des formes galéniques.
- Le temps de vidange gastrique est moins variable. En effet, le pyllore peut être traversé même à l'état nourri.
- La posologie est mieux répartie dans le contenu gastrique.
- La stagnation au niveau iléo-caecal est moins probable qu'avec les formes unitaires.
- La surface de contact avec les enzymes digestives et bactériennes est plus importante.
- Un transit ralenti des petites particules au niveau colique permettant un contact prolongé avec les enzymes bactériennes présentes dans le compartiment colique.
- Enfin, les formulations enrobées peuvent contenir d'avantage de PA que les formes matricielles où le PA est distribué à travers la matrice.

#### **I.4.4.2. Les polymères**

Différents types de polymère sont disponibles dans le commerce pour la préparation de film d'enrobage pour une libération contrôlée, tels que l'éthylcellulose, des dérivés de poly(acrylique) acide, et de poly vinylpyrrolidone. Ils peuvent être appliqués à partir de solutions organiques ou de dispersions aqueuses.

L'éthylcellulose est un matériau d'enrobage particulièrement approprié, car il s'adapte bien à la formation d'un film et est généralement considéré comme non toxique, non allergène et non irritant. Pour adapter la cinétique de libération de PA à partir de formulation enrobées d'éthylcellulose et pour optimiser la stabilité à long terme (en particulier pendant le stockage ouvert à long terme dans des conditions de stress), l'ajout de petites quantités de copolymère PVA-PEG à la dispersion d'éthylcellulose aqueux (Aquacoat ECD) a récemment été proposé.

Une fois que les minigranules entrent en contact avec les fluides corporels aqueux, l'eau pénètre dans les systèmes et dissout le PA incorporé. Ce dernier diffuse ensuite en dehors des formulations, la vitesse de libération étant dirigée par la composition et l'épaisseur de la couche de film.

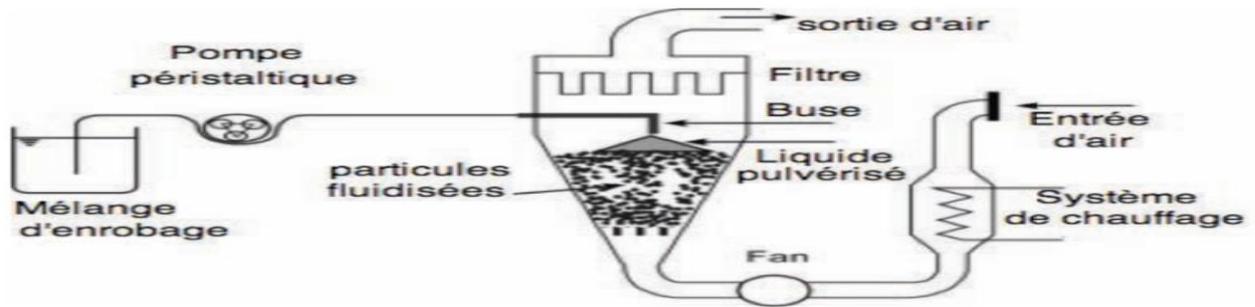
Un autre polymère utilisé est le Kollicoat SR 30D qui consiste en une suspension de 30% de Polyvinylpyrrolidone (PVP). Les applications des enrobages de Kollicoat® SR 30D compris entre 1 et 5 mg / cm<sup>2</sup> sont des enrobages à libération prolongée de plusieurs formes de formulation en fonction de la solubilité du PA et de la vitesse de libération ciblées. Le

mécanisme de libération des minigranules enrobées de Kollicoat SR 30D est principalement la diffusion et parfois la formation de fissures à la suite de la pénétration de l'eau et de l'accumulation de la pression osmotique, en particulier dans le cas des noyaux de sucre.

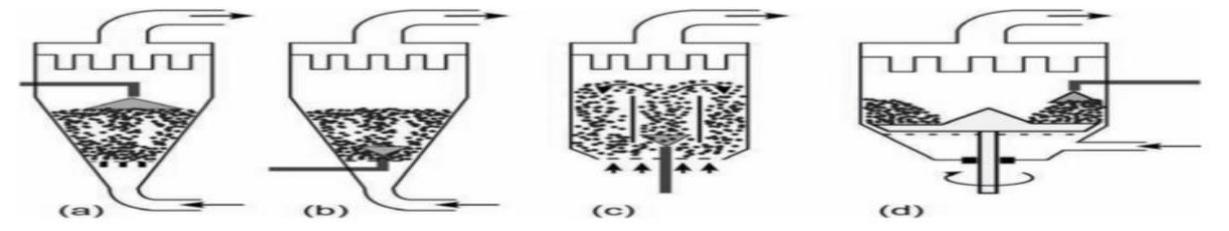
Un mélange d'Eudragit® (un polymère acrylique) peut entraîner une libération d'ordre zéro mais ralentit fortement la libération qui atteint seulement 60% en 8 heures.

#### **I.4.4.3. Les techniques d'enrobage**

Diverses techniques d'enrobage existent telles que la pulvérisation, la double compression, l'immersion et la formation de couches de poudres et elles sont utilisées selon le type de matières concernées et les caractéristiques souhaitées pour la l'enrobage final. Cependant, l'enrobage par pulvérisation (figure I-5), c'est-à-dire le processus par lequel un substrat solide est recouvert d'une mince couche de polymère déposé à partir d'une suspension ou d'une solution nébulisée reste la technique de référence, ceci en raison de son caractère avantageux en termes de temps, de coûts et d'évolutivité du processus, d'homogénéité de l'épaisseur, de la structure et de la surface de la couche, de la fine modulation du niveau d'enrobage et de la polyvalence en ce qui concerne le type et les dimensions des noyaux de départ. Différentes techniques de pulvérisation (pulvérisation inférieure, supérieure, de type Wurster ou de côté avec un anneau rotatif) existent et présentent chacune leurs avantages (poids limite de chargement de l'appareil ou homogénéité des formes solides à enrober et de l'enrobage) (figure I-6). L'enrobage peut se faire par pulvérisation d'une solution contenant ou non du PA (« drug coating ») ou d'une poudre (pelliculage à sec). Il existe encore d'autres méthodes telles que l'enrobage à haute température avec des excipients lipidiques.



**Figure I-5: Représentation schématique d'un enrobage par pulvérisation sur lit d'air fluidisé**



**Figure I-6 : Différentes formes d'enrobage en lit d'air fluidisé: (a) pulvérisation supérieure, (b) de pulvérisation inférieure, (c) le type "Wurster", (d) pulvérisation de côté avec un disque rotatif**

#### **I.4.4.4. Formations des films :**

Les films polymères sont appliqués à des formes solides à usage décoratif, de protection ou fonctionnel. Le mécanisme de formation des films dépend du fait que le polymère est à l'état dissout ou dispersé. Pour les solutions, la formation du film se produit lors de l'évaporation de solvants, lorsque les chaînes de polymère sont intimement liées. La formation du film à partir de dispersions nécessite la coalescence de sphères isolées de polymère et l'interpénétration des chaînes de polymère. Les films préparés à partir de dispersions polymères nécessitent des conditions thermiques de formation du film. Ces systèmes nécessitent généralement un stockage dans un environnement à température et humidité contrôlées pour assurer la coalescence complète de polymère. La coalescence incomplète peut conduire à des changements significatifs dans la libération du médicament dans le temps [4].

#### **I.4.5. Avantages désavantages et limites des formes à libération prolongée**

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes à libération immédiate [14] :

- diminution de la fréquence d'administration. Elle permet d'augmenter la compliance du patient en facilitant la posologie, ex. Suppression d'éventuelle prise nocturne ;
- réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif et des effets de pics et vallées ;
- effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administrations répétées d'une forme à libération immédiate ;
- diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires ;
- meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique.

L'utilisation des formes à action prolongée comporte certains inconvénients tels que la difficulté d'interrompre instantanément le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication, le risque de surdosage du à un mauvais usage (mastication, broyage, etc.) ou à un défaut de fabrication (par exemple, systèmes réservoirs), les coûts élevés de fabrication, et la possibilité réduite d'un ajustement des doses. De plus, pour l'administration par voie orale de PA, la variation du temps de résidence gastro-intestinale de la forme pharmaceutique pourrait raccourcir la période effective de libération de PA [15].

Il est important de savoir que la durée d'action d'un principe actif dépend essentiellement d'un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques qui lui sont propres [14]. Elle dépend de la fréquence d'administration la demi-vie de la drogue, et du taux de rejets de la forme galénique [16]. C'est pourquoi toutes les molécules ne sont pas destinées à être incorporées dans une forme à libération prolongée [17].

- Les molécules caractérisées par un temps de demi-vie plasmatique supérieur à 8h n'ont également aucune raison d'être incorporée dans une forme à libération prolongée car

elles sont suffisamment maintenues dans l'organisme pour fournir naturellement une action prolongée ;

- Les PA faiblement solubles dans l'eau. Une faible solubilité freine le processus de dissolution, et par conséquent, l'absorption du PA ;
- Les molécules présentant un premier passage hépatique saturable verront leur disponibilité diminuée.
- Les PA dont la stabilité est fortement dépendante du pH, des réactions enzymatiques et de la flore microbienne ;
- Les PA nécessitant un dosage plus de 0.5 g sont considérés comme de mauvais candidats pour la libération prolongée [18] ;
- Les substances actives possédant une fenêtre thérapeutique étroite ;
- Lorsqu'il n'existe pas de relation entre la concentration plasmatique en PA et son effet thérapeutique ;

#### **I.4.6. Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée**

Les Propriétés physicochimiques des drogues affectent les performances de libération dans l'organisme. Elles peuvent être déterminées à partir des expériences in vitro.

Ces propriétés incluant la solubilité aqueuse, stabilité de drogue, la taille moléculaire, le coefficient de partage, et la liaison moléculaire aux protéines, peuvent empêcher/réduire l'emploi des drogues dans la libération contrôlée, limitent la voie d'administration de médicament, et limite de manière significative les performances de dégagement.

##### **➤ Solubilité dans le milieu aqueux**

Les extrêmes dans la solubilité aqueuse d'un PA sont en général peu souhaitables lors de la préparation de formes à action prolongée. La raison principale de cette restriction est reliée à la vitesse de dissolution du médicament. Un PA faiblement soluble dans l'eau présente des problèmes dans la conception d'un système à libération contrôlée puisque la disponibilité du PA sera déjà contrôlée par sa vitesse de dissolution. Dans certains cas, la diminution de la taille des particules à moins de 1 micromètre a permis une augmentation significative de la vitesse de dissolution de principes actifs peu soluble rendant probablement leur incorporation dans une forme à action prolongée plus avantageuse.

Dans certains cas, à cause d'une vitesse de dissolution très élevée, les médicaments très solubles dans l'eau peuvent être difficiles à contrôler et/ou prolonger leur vitesse de libération à partir de formes à action prolongée.

➤ **Coefficient de partage**

Le coefficient de partage et la taille moléculaire influence non seulement la perméabilité d'une drogue à travers la membrane biologique mais également la diffusion à travers une membrane ou une matrice contrôlant le taux libéré.

En général, les médicaments à très haut coefficient de partage (c.à.d. très liposolubles) vont pénétrer facilement les membranes du corps produisant une accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination lente. Une autre possibilité est que le PA reste localisé dans la phase lipidique du tissu, puisqu'il doit traverser des barrières huileuses et aqueuses lors de son passage à travers les tissus. Dans les deux cas, un système à libération contrôlée paraît peu utile pour ce type de PA.

➤ **Interaction avec les protéines plasmatique**

L'interaction entre le PA et les protéines plasmatique influence la durée d'action de drogue. Il est bien connu que des protéines sanguines sont la plupart du temps recyclées et pas éliminées, ainsi la liaison entre les protéines et le PA peut servir à un dépôt du PA produisant un profil de libération prolongée si un degré élevé de la liaison se produit [19].

#### **I.4.7. Mécanismes de la libération prolongée**

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération prolongée et contrôlée. La libération prolongée d'un PA est essentiellement obtenue par des mécanismes de dissolution, de diffusion. ou par association de ceux-ci.

La diffusion à travers un film est une composante de la perméabilité représentant les contraintes géométriques rencontrées par l'espèce diffusante à travers un réseau polymérique. Elle ne doit pas être confondue avec la diffusion d'une substance mise en solution ou dispersée dans une matrice. Ainsi, la diffusion d'un PA à travers une membrane d'enrobage dépendra de nombreux facteurs liés au film et/ou aux propriétés physico-chimiques de la substance incorporée (Tableau I-1). De même, la diffusion d'une substance à travers un système matriciel - hydrophile ou lipidique - sera influencée non seulement par les propriétés

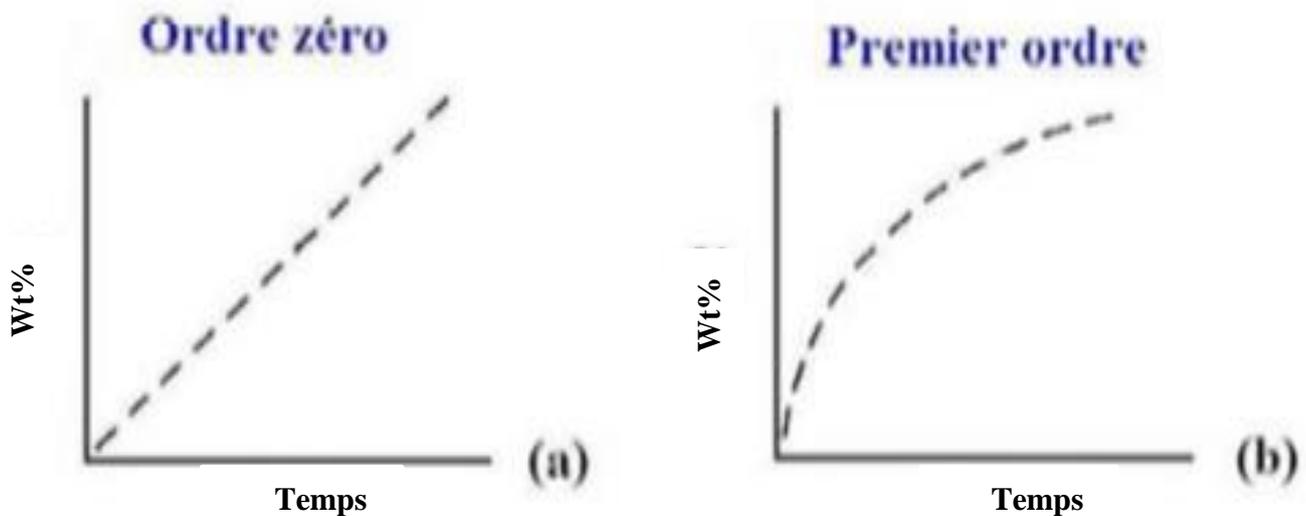
physico-chimiques inhérentes au PA mais également par celles caractérisant le réseau matriciel - ex. hydrophile, degré de polymérisation, vitesse de gélification, érosion.

**Tableau I-1: Facteurs influençant la diffusion d'une substance dissoute à travers un réseau polymérique (membrane d'enrobage ou système matriciel).**

Facteurs d'influence	Effet sur la diffusion
Plastifiant (uniquement systèmes enrobés)	+
Coalescence (uniquement systèmes enrobés)	-
Interaction	-
Mobilité	+
Poids moléculaire du PA	-
Cristallinité	-
Copolymérisation	+/-
Température	+

Le système idéal voudrait que l'on obtienne une cinétique de libération d'ordre zéro (Figure I-7). Or ce n'est pratiquement jamais le cas car les conditions de diffusion varient généralement au cours du temps avec l'apparition de phénomènes d'érosion, de gonflement ou la création de canaux engendrés par la dissolution progressive du PA à l'intérieur de la matrice ou à la surface de l'enrobage.

Lorsque la quantité de PA diffusant à travers la matrice ou l'enrobage est directement proportionnelle au gradient de concentration, la libération est régie par un ordre 1 (Eq. 1).



**Figure I-7 Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée.**

Si la diffusion devient indépendante du gradient de concentration, la cinétique peut évoluer vers un ordre 0. Dans le cas des matrices, lorsque apparaissent les phénomènes de relaxation liés à l'érosion et/ou au démantèlement des chaînes de polymère, la libération est régie par une loi exponentielle non Fickienne - ordre 1/2 (Eq. 2).

Le même phénomène se produit dans le cas des formes enrobées en cas de dissolution progressive de l'enrobage ou d'apparition éventuelle de fissures en surface.

$$\frac{dq}{dt} = \left( \frac{D \times S \times C_p}{L} \right) \Delta C \quad (\text{Eq. 1})$$

$$Q = kt^n \quad (\text{Eq. 2})$$

$\frac{dq}{dt}$  : Quantité de PA diffusée au temps t (g/S)

S : Surface de diffusion (m<sup>2</sup>)

C<sub>p</sub> : Coefficient de partage du PA entre le réseau polymérique et la phase aqueuse

L : Distance (épaisseur) de diffusion (m)

D : Coefficient de diffusion (m<sup>2</sup>/s)

k : Constante de dissolution

C : Gradient de concentration (g/l)

n : Facteur exponentiel de diffusion

La vitesse et l'importance de la diffusion sont déterminées par le coefficient de partage polymère-milieu externe (état d'équilibre) et le coefficient de diffusion (cinétique de pénétration) du PA dans le polymère. Dans un réseau polymérique, la taille moléculaire a une influence beaucoup plus marquée sur la diffusivité de la particule et son effet varie en fonction du type de polymère [19].

## II. Modification chimique des polymères

Dans la modification chimique, un polymère est transformé en un autre par réaction intermoléculaire ou par réaction avec lui-même ou avec d'autres composés.

### **II.1. Les principaux processus de modifications chimiques des polymères sont :**

- La cyclisation : la cyclisation des polymères est une réaction chimique qui mène à :
    - La formation de cycles dans les chaînes polymères. La réaction de cyclisation aura lieu quand il y a deux unités voisines qui peuvent réagir ensemble pour former des cycles.
    - La transformation de tout le polymère en un seul cycle. La réaction de cyclisation aura lieu quand il y a deux unités en bout de chaîne qui peuvent réagir ensemble pour former un cycle.
  - La fonctionnalisation : la fonctionnalisation des polymères est l'introduction de groupes chimiques dans des polymères pour créer un produit avec des propriétés spécifiques.
  - La copolymérisation : peut-être effectuée par greffage ou par rayonnement.
  - La réticulation.
  - La dépolymérisation : processus de conversion d'un polymère en un monomère ou en un mélange de monomères.
  - La coupure de chaîne : réaction chimique entraînant la rupture de liaisons du squelette.
- [20]

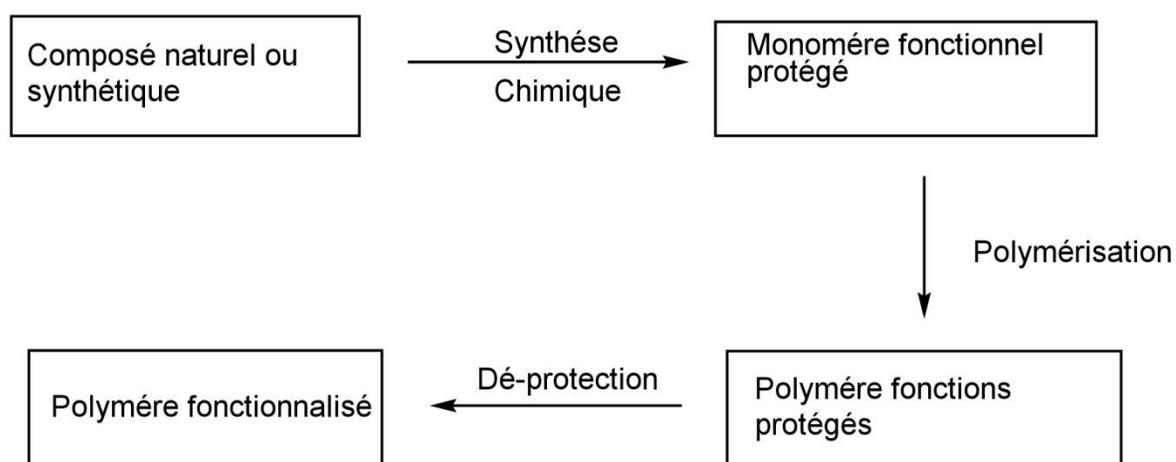
Les polymères modifiés peuvent être naturels ou synthétiques.

### **II.2. Modification des polymères synthétiques**

La modulation des propriétés des polymères peut être réalisée par modifications physiques et /ou chimiques de leurs structures. Les voies chimiques, décrites par Ferrut dès 1973, représentent des alternatives bien plus intéressantes. La première consiste en la

copolymérisation de deux monomères dont l'un au moins possède la propriété ou la fonctionnalité souhaitée et dont les propriétés de base façonnent celles du nouveau matériau.

La seconde réside dans la synthèse puis la polymérisation de nouveaux monomères. Cette méthode, qui semble simple, n'est pourtant pas toujours envisageable. En effet, la synthèse même des monomères fonctionnalisés n'est pas toujours possible et nécessite beaucoup de temps. En outre, les fonctions à intégrer peuvent interférer avec les mécanismes de polymérisation, ce qui nécessite donc de passer par des étapes de protection-déprotection souvent fastidieuses et pas toujours respectueuses des squelettes polymères (Figure II-1). Il est alors envisageable de passer par des méthodes agissant sur le squelette d'un polymère préexistant.[20]



**Figure II-1: Méthode générale d'obtention de nouveaux polymères fonctionnalisés et/ou protégés par polymérisation de monomères.**

### **II.3.Modification des polymères naturels :**

Parmi les polymères naturels les plus reconnus, la cellulose est la matière première organique la plus abondante dans la nature.

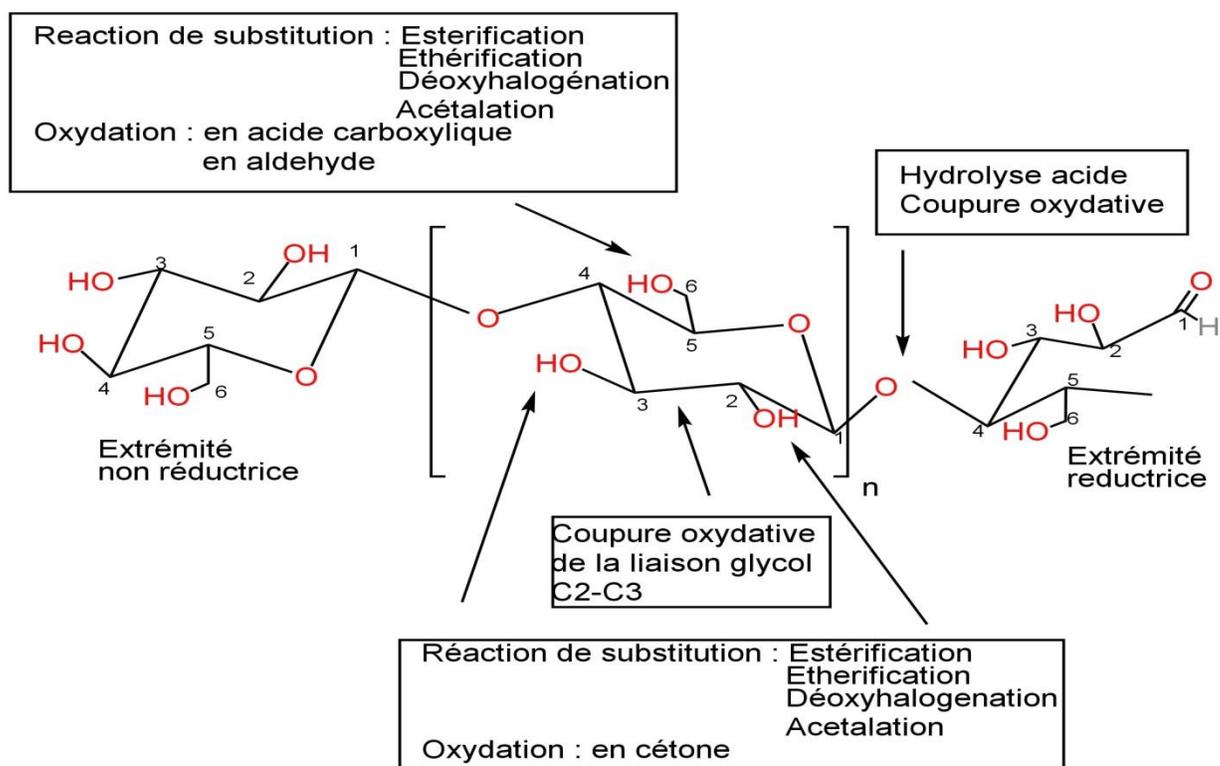
#### **II.3.1. Modifications chimiques de la cellulose :**

Les modifications de cellulose les plus fréquemment rencontrées sont l'estérification et l'éthérification des groupements hydroxyles de la cellulose. De nombreux dérivés cellulosiques hydrosolubles ou solubles dans des solvants organiques sont préparés par ces

méthodes chimiques de modification. Il existe cependant d'autres types de transformation, tels que la déoxyhalogénéation et l'oxydation

La cellulose elle-même est un produit polymérique unique possédant plusieurs attributs comme par exemple sa capacité à absorber l'humidité, haute résistance, durabilité, haute stabilité thermique, bonne biocompatibilité, un coût relativement faible, une faible densité et bonnes propriétés mécaniques. Cependant, ce polymère possède certains inconvénients, il s'agit notamment de son caractère hydrophile élevé (non désirable pour certaines applications des composites), sa faible solubilité dans les solvants organiques, sa faible stabilité dimensionnelle, etc. Pour pallier à de tels inconvénients, une modification contrôlée physique et / ou chimique de la structure de la cellulose est nécessaire.

Les différents types de modification de la cellulose sont répertoriés sur la (figure II-2) [21]. Il est possible d'effectuer sur la cellulose toutes les modifications applicables aux alcools primaires (C-6) et secondaires (C-2, C3) aux liaisons glycole (C-2, C3), aux liaisons éthers (liaisons s (1-4)) et, à un moindre niveau, aux fonctions aldéhydes (extrémité réductrice du polymère).[21]



**Figure II-2 Modifications chimiques les plus rencontrées en relation avec la structure**

Ces différentes réactions peuvent être classées en deux catégories, selon les modifications apportées au polymère :

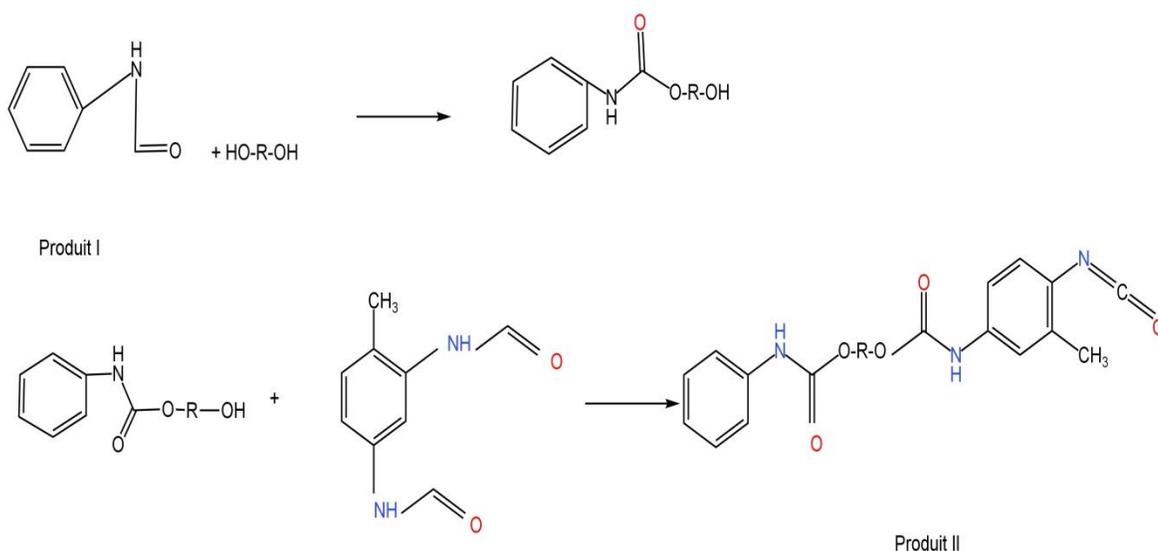
- Modification de squelette lui-même (oxydation de la liaison glycol, oxydation de la fonction alcool primaire).
- Modifications des groupements hydroxyles.

Cependant, dans presque tous les cas de transformations, la cellulose doit subir un traitement préalable en raison du nombre important de liaisons hydrogène.

### **II.3.2. Greffage de polymères par activation des groupements hydroxyles :**

Cette technique permet d'attacher à la surface de la fibre de cellulose des polymères via une suite réactionnelle (figure II-3)

Dans un premier, le phénylisocyanate réagit avec un groupement hydroxyle du polymère, formant le produit I réagissant ensuite avec le 2,4 toluènedisocyanate afin de former l'entité produit II qui réagira sur les groupements hydroxyles de la cellulose. [20]



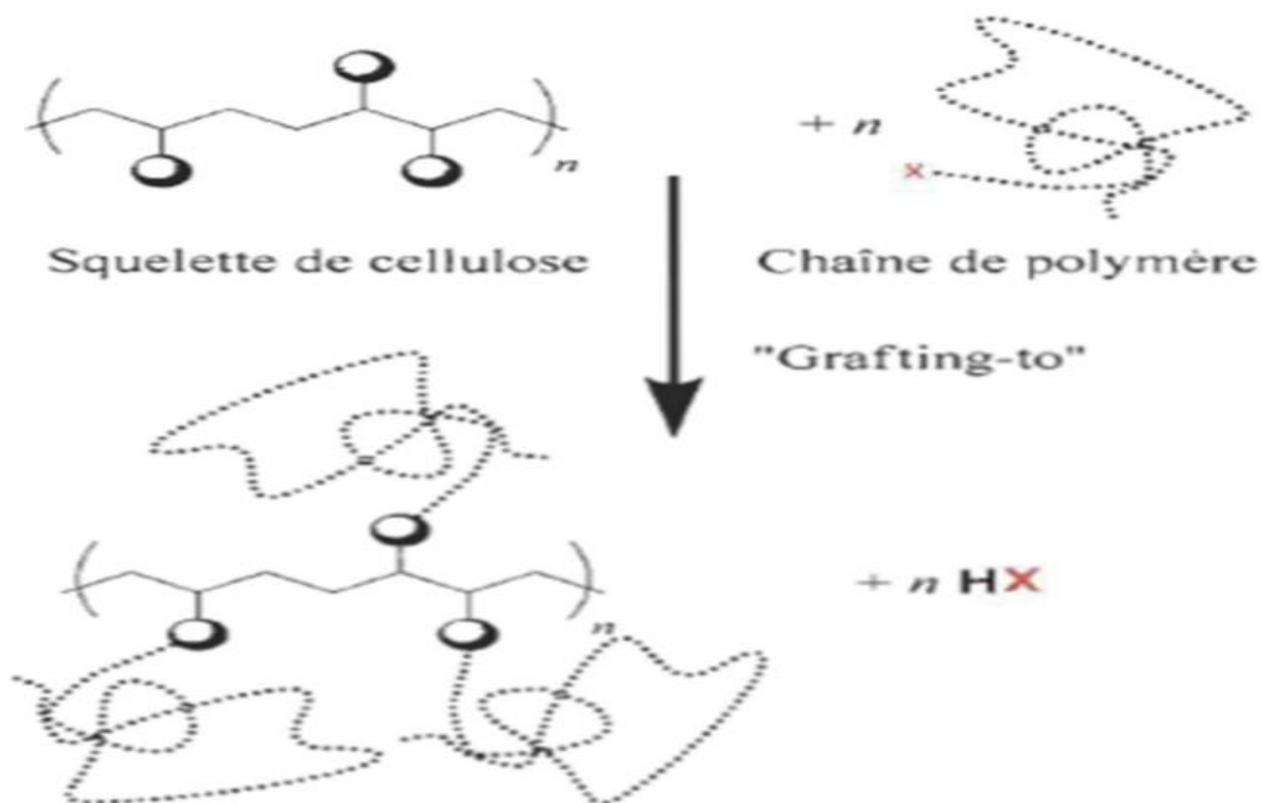
**Figure II-3 : Schéma réactionnel pour activer les groupements hydroxyles.**

### **II.3.3. Les différentes approches de greffage :**

Ces méthodes sont généralement basées sur trois approches : « Grafting-to », «Grafting-from» et «Grafting-through».

### II.3.3.1. Approche « Grafting to »

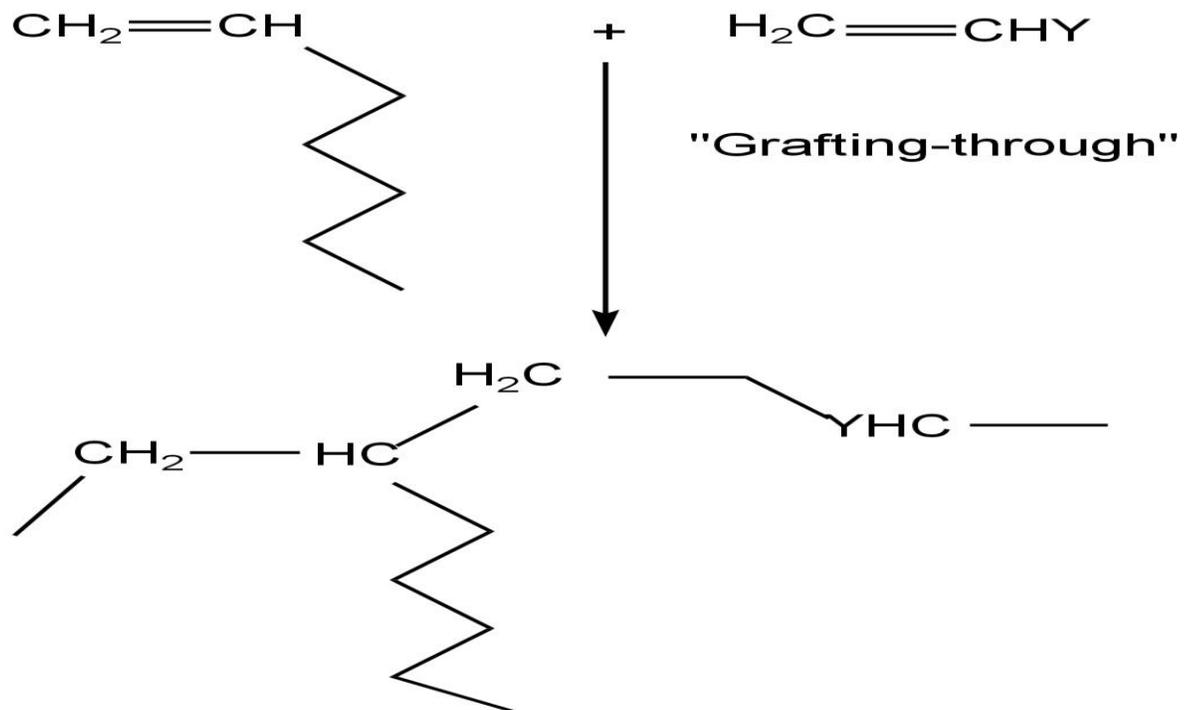
Les premiers travaux relatifs à cette approche datent des années 70, son principe repose sur le greffage de chaînes polymères préformées porteuses de fonctionnalités réactives vis-à-vis des sites superficiels de la chaîne cellulosique (figure II-4). [22]



**Figure II-4 : Représentation schématique de l'approche «Grafting-to».**

### II.3.3.2. Approche « Grafting-through »

L'approche « Grafting-through » constitue une alternative de l'approche « Grafting-to » dans le sens où elle permet de s'affranchir partiellement des problèmes de diffusion et d'encombrements stériques inhérents aux macromolécules. Cette approche repose sur l'introduction d'un groupement fonctionnel jouant le rôle de co-monomère à la surface de la chaîne cellulosique. De ce fait, il garantit un point d'ancrage via une liaison covalente entre les chaînes polymères et la chaîne cellulosique (figure II-5). [22]



**Figure II-5 : Réactions de greffage par la technique «Grafting-through».**

### **II.3.3.3. Approche « Grafting-from »**

L'originalité de cette approche réside dans l'amorçage de la polymérisation via des groupements fonctionnels appropriés introduits à la chaîne cellulosique. En d'autres termes, son principe repose sur l'utilisation d'amorceurs supportés. La fonctionnalisation de la chaîne constitue donc l'étape primordiale de ce procédé. La restriction de la mobilité des sites amorceurs qu'engendre le greffage induit une diminution de leur accessibilité, provoquant une diffusion limitée, pouvant affecter le processus général de polymérisation et par conséquent, la densité de greffage. Néanmoins, cela est contrebalancé par la diffusion des monomères nettement moins limitative stériquement que celle des macromolécules. Généralement, les matériaux obtenus par cette approche présentent une densité de greffage supérieure à celle obtenue par les approches « Grafting-to » et « Grafting-through » [bionanocomposites based on] (figure II-6) [22]

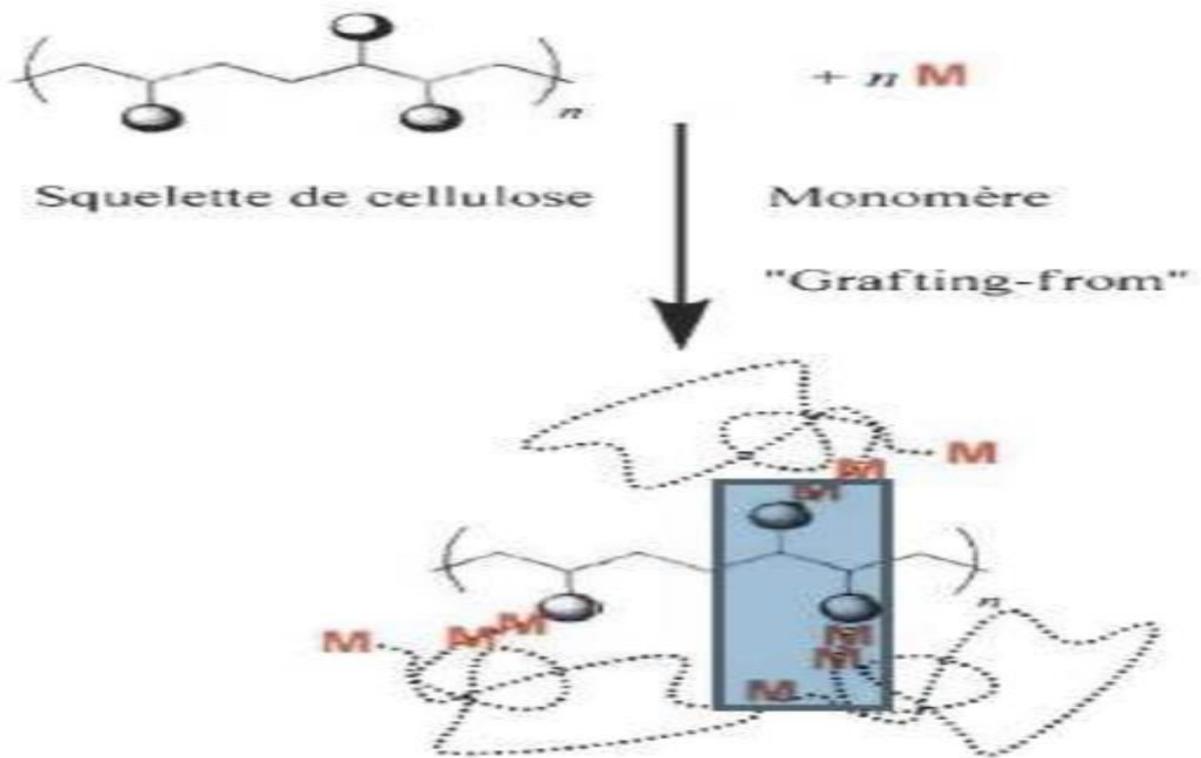


Figure II-6 : Représentation schématique de l'approche « Grafting-from ».

### II.3.4. Hydrophobisation :

L'hydrophobicité (du grec hydro = eau et phobos = peur) d'un composé se définit par sa capacité à repousser l'eau ou être repoussé par l'eau. Ce composé est alors dit hydrophobe. Il a la particularité de ne pas pouvoir former de liaisons hydrogènes avec l'eau et est soluble dans des solvants organiques. Cette caractéristique peut être appréciée de manière qualitative grâce à la mesure de l'angle de contact. Il s'agit de l'angle mesuré entre une goutte d'eau et la surface du matériau sur lequel il repose. La mesure de cet angle  $\theta$ , s'effectue comme indiqué en (figure II-7).



Figure II-7 : Caractérisation de la surface du matériau avec l'angle de contact.

Si l'angle est inférieur à 90°, la surface est dite hydrophile (la surface de contact entre l'eau et le matériau est alors élevée). Lorsque  $\theta$  est supérieur à 90°, la surface du matériau est dite hydrophobe (la surface de contact entre l'eau et le matériau est faible). Enfin, il existe le cas où l'angle dépasse les 150° : on parle dans ce cas de super hydrophobicité.

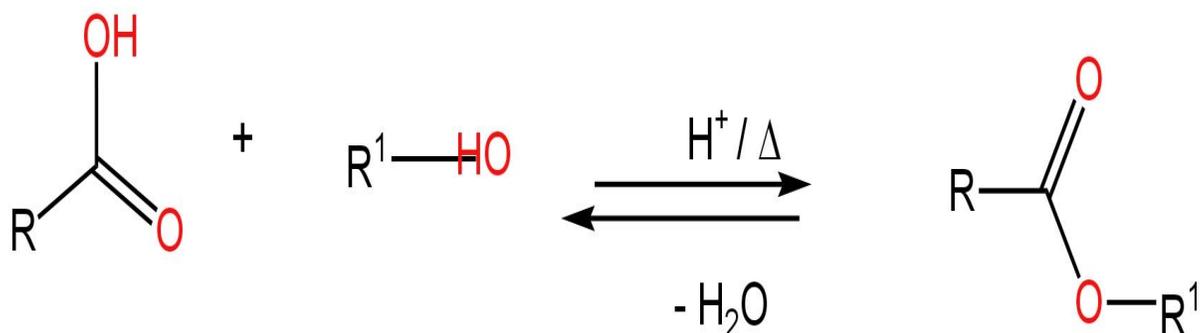
La première méthode d'hydrophobisation est la réaction d'estérification avec le précurseur Désertification [23].

### II.3.4.1. Estérification :

De manière générale, la réaction d'estérification consiste en la condensation d'un alcool sur un acide pour donner un ester et de l'eau. Cependant, cette réaction est réversible et correspond à un équilibre entre l'ester et l'acide (Figure II-8). [24]

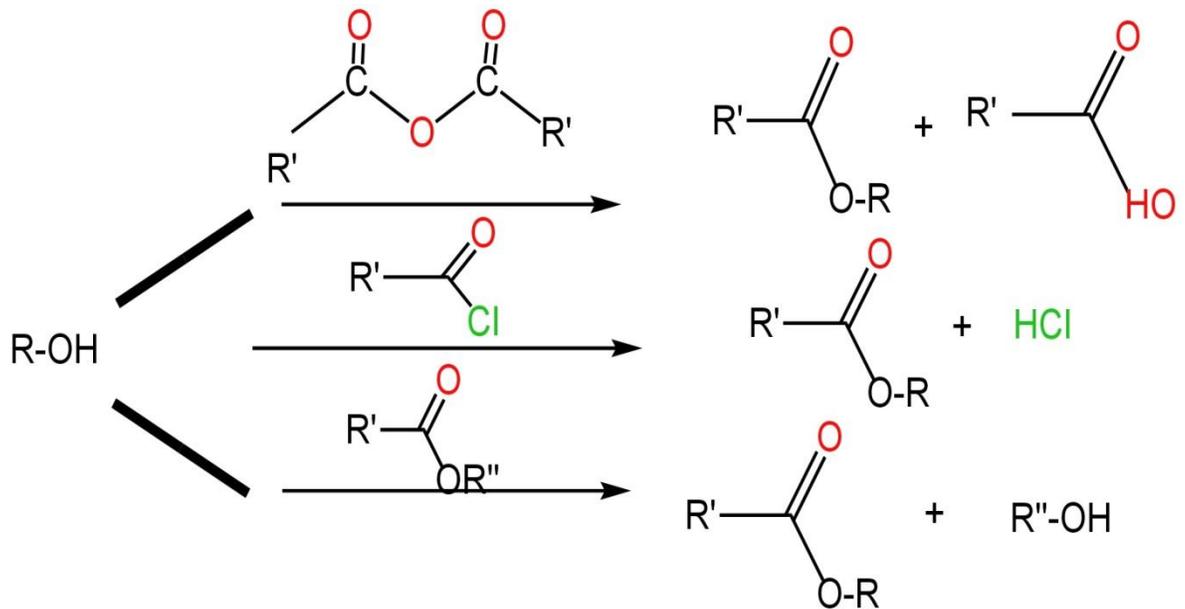
Les esters de cellulose peuvent être de différentes natures :

- Les esters inorganiques de cellulose : Ils représentent une grande famille de dérivés de la cellulose. Ces esters de cellulose peuvent être synthétisés, par exemple, par réactions de phosphorylation ou de sulfatation. Les produits obtenus sont des agents potentiellement anticoagulants ou ayant de bonnes propriétés filmogènes (ex : tosylcellulose).
- Les esters organiques de cellulose qui font l'objet principal de ce paragraphe. [20]



**Figure II-8 : Schéma général de la réaction d'estérification.**

Pour former préférentiellement l'ester, la réaction est le plus souvent réalisée à partir de dérivés d'acide : anhydride d'acide, chlorure d'acide ou encore ester de cet acide.



**Figure II-9 : Synthèse d'esters à partir de dérivés d'acide**

#### **II.4.Applications des polymères**

Les applications des polymères selon Européen Plastics Demand by Resin (2009) [25] :

- Domaine pharmaceutique
- Emballage (34%)
- Bâtiment et Construction (23%)
- Electricité et Électronique (9%)
- Automobile (8%)
- Sport et Loisirs (3%)
- L'agriculture (2%)
- Autres (21%)

Ces six marchés représentent environ 80% des plastiques utilisés en Europe. Les 20% Restants sont dans de nombreux autres marchés, même si leur poids économique est faible ils sont des opportunités à forte valeur ajoutée potentielle comme le marché de la santé, comprenant notamment le boom du secteur biomédical.

Selon EuPC, cinq familles de plastiques représentent 75% de tous les plastiques utilisés en Europe : PE (LDPE - PEHD) - PP - PVC - PS - polystyrène expansé – PET [26].

## **II.5. Le copolymère éthylène-alcool vinylique (PEVA) :**

### **II.5.1. Définition :**

Le copolymère éthylène-alcool vinylique ou PEVA est un copolymère thermoplastique souple, limpide et brillant présentant une excellente résistance à la fissuration par flexion et une très grande résistance aux hydrocarbures, aux huiles et aux solvants organiques.

Le PEVA est un polymère formé à partir de la polymérisation de l'éthylène et de l'alcool polyvinylique.

Le PEVA est un matériau biodégradable et il est largement utilisé dans les emballages alimentaires en raison de sa non-toxicité. Ce copolymère a une faible unité d'éthylène est susceptible de se décomposer. De cette manière, la biodégradation complète de substance spéciale en présence d'enzyme. La présence d'unités d'éthylène dans le PEVA réduit son gonflement intense degré. Cette propriété est autorisée pour le matériau sans doute que vous ayez une bonne performance dans le domaine de la délivrance de médicaments. Seuls quelques travaux dans ce domaine ont été investigués.

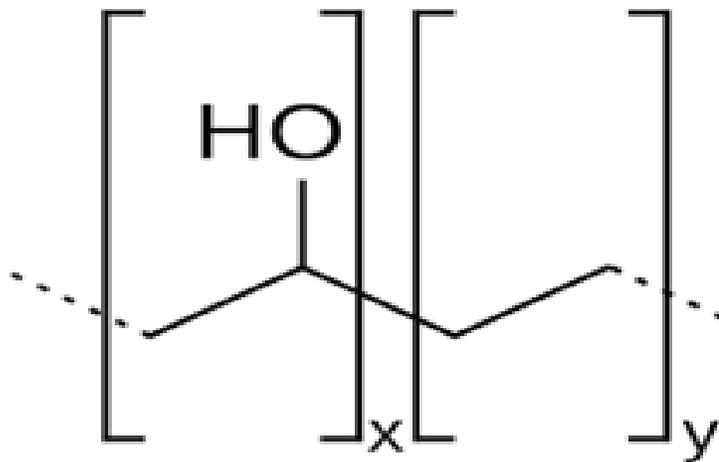
Il est utilisé pour la livraison du médicament vu leur sensibilité au pH, il a la caractéristique de protéger le médicament de l'action des enzymes et de l'acide gastrique Fluides, qui sont en fait très acides [27,28].

Il a été utilisé comme support d'administration de médicaments par Young et al [29], et la doxorubicine a été utilisée comme médicament modèle. La doxorubicine dans cette matrice de copolymère a montré deux étapes libération du comportement. La libération du médicament dans la première étape a été rapide.

Cette observation est attribuée aux pores macroscopiques, le médicament se propage à l'extérieur des particules plus rapidement. D'autre part, le médicament est libéré en quelques secondes et l'action est lente et longue [29].

### **II.5.2. Les propriétés de PEVA :**

Le PEVA est un polymère hydrophile, Les différents types de PEVA sont utilisés avec des concentrations différentes en éthylène. Cela permet d'obtenir différentes propriétés barrière et mécaniques : plus la quantité d'éthylène est basse, plus les propriétés barrière de PEVA aux molécules volatiles sont élevées alors que Le PEVA contenant une plus haute quantité d'éthylène possède une température de fusion plus basse et est donc plus facile à extruder. Les PEVA standards contiennent entre 32% d'éthylène (température de fusion = 181°C, densité = 1,19) et 44% d'éthylène (température de fusion = 164°C, densité = 1,14). Insoluble dans l'eau, les alcools et dans les solvants à température ambiante.



**Figure II-10 : Structure moléculaire du PEVA.**

### **II.5.3. Influence des caractéristiques du matériel :**

Premièrement, la valeur intrinsèque des caractéristiques des matériaux de PEVA, y'a compris la structure chimique, la cristallinité, épaisseur qui sont liés aux propriétés de barrière d'O<sub>2</sub> sont discutées.

#### **Contenu d'éthylène :**

La structure de PEVA est clé pour comprendre ses propriétés barrières. PEVA est composé d'éthylène et d'alcool vinylique. Les unités monomères de l'alcool sont responsables des propriétés barrière de gaz en raison des liaisons Inter et intramoléculaires provoquées par le collage des groupes hydroxyles ; bien que ces unités soient également connues pour être

solubles dans l'eau. Les unités d'éthylène, d'autre part, affichent une bonne résistance à l'eau, donc ils ont de faibles propriétés barrière de gaz. La combinaison des deux unités monomères mène à un prototypable copolymère thermoplastique avec d'excellentes propriétés de barrière de gaz, mais elle reste sensible à l'eau. La barrière à l'oxygène de PEVA améliore à abaisser la teneur en éthylène mol %.

D'autres caractéristiques des matériaux comme le point de fusion (Tf) et la température de transition vitreuse (Tg), qui sont également importantes pour la capacité de PEVA, dépendent de la teneur en éthylène. Les deux MC et Tg diminuent avec une augmentation de la teneur en éthylène comme on peut le voir dans le tableau 2, rendant le polymère moins fragile et plus facile à traiter. Tandis que les applications de PEVA avec une plus faible teneur en éthylène sont flexibles et utilisées dans une haute barrière ultra-applications [30].

**Tableau II-1 : Point de fusion (Tf) et de transition vitreuse (Tg) de PEVA avec différents contenus d'éthylène [30]**

contenu d'éthylène (mol %)	Tf (C°)	Tg (C°)
27	190	63
32	183	60
38	172	56
44	165	53
48	157	50

#### **II.5.4. Production industrielle :**

Le copolymère éthylène alcool vinylique (PEVA) a été commercialisé pour la première fois par Kuraray sous la marque EVALTM en 1972 [31]. Les propriétés de barrière de PEVA contre l'oxygène ont été étudiées pendant quinze ans et se sont révélées précieuses. Après que Kuraray ont obtenu le brevet en 1971, ils ont commencé à produire le PEVA commercialement. Plus tard, Nippon Gohsei et Chang Chun ont également commencé leur production commerciale de PEVA [32] Kuraray est le plus grand producteur de PEVA. Depuis

2011, Ils ont plus que doublé leur capacité de production mondiale de 45 000 tonnes à 92 000 tonnes en 2016 et une nouvelle expansion de 11 000 est prévue en 2018, en raison d'une croissance continue du marché [30,33].

### II.5.4.1. Synthèse :

La synthèse de PEVA se produit dans un processus en deux étapes, comme indiqué dans la figure II-11 [34,35]. L'alcool vinylique est instable et il ne peut pas être isolé, par conséquent, la première étape est une réaction de copolymérisation entre l'éthylène « l'acétate de vinyle, qui se produit le copolymère aléatoire d'éthylène acétate de vinyle. Dans la deuxième étape, l'acétate de vinyle et de polyéthylène est converti en PEVA par une Trans estérification avec de méthanol et l'acétate de méthyle comme produit secondaire.

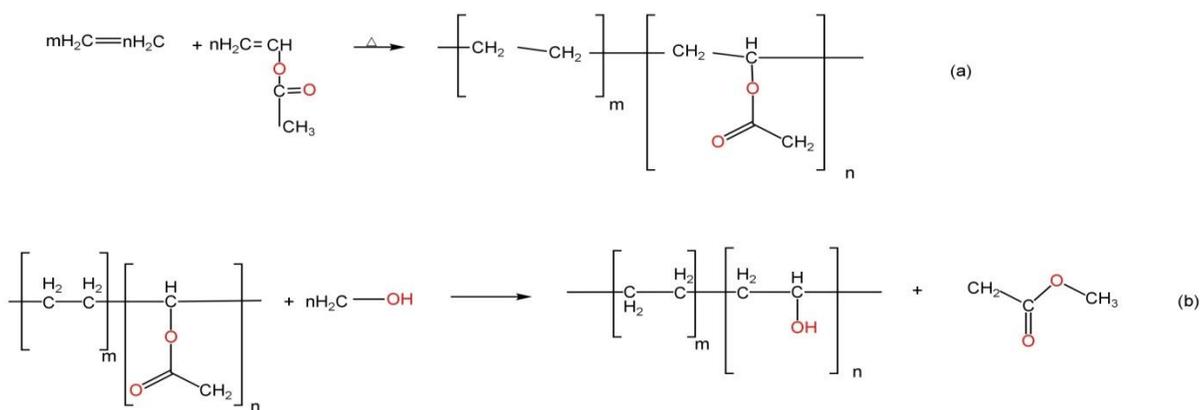


Figure II-11 : Synthèse de PEVA

### Trans estérification :

Il s'agit de la réaction d'un ester sur un alcool pour donner un autre ester, c'est une réaction réversible, catalysée par un acide pour accélérer la réaction

### II.5.5. Les avantages de PEVA :

Parmi les avantages de ce polymère, nous pouvons citer ses hautes propriétés barrière aux gaz en environnement sec, sa bonne protection générale aux arômes, sa tenue à la stérilisation et la pasteurisation, sa résistance aux micro-ondes et sa transparence.

### **III. Généralité sur les principes actifs**

#### **III.1. Introduction**

Au point de départ de la formulation d'un nouveau médicament, il y a le principe actif, c'est-à-dire une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le galéniste doit rassembler toutes celles de leurs observations qui peuvent lui être utiles. Il s'agit essentiellement des propriétés physicochimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme [36].

#### **III.2. Définition de principe actif**

Le principe actif est le principal composant d'un médicament, c'est une espèce chimique utilisée dans un but thérapeutique ayant des effets biologiques. Il agit sur l'organisme humain de manière à guérir une maladie (contamination par un virus ou une bactérie, maladie génétique etc.)

#### **III.3. Origine des principes actifs**

Ils peuvent être extraits de plantes par des méthodes plus ou moins complexes : infusion, décoction, macération, hydro distillation, décantation. Cependant leur majorité est obtenue par synthèse chimique, c'est à dire en faisant appel à des réactions chimiques qui permettent de les produire à partir de réactifs plus simples.

##### **III.3.1. Principe actif de source végétale**

Les plantes peuvent contenir dans leur différentes parties (feuilles, tiges, racines, écorces, fleurs fruits) des espèces chimiques pouvant jouer le rôle de principe actif. Ainsi, l'acide acétylsalicylique présent dans l'aspirine est un dérivé de l'acide salicylique que l'on trouve dans l'écorce de saule, la quinine qui permet de lutter contre le paludisme est présente dans l'écorce du quinquina, les feuilles de thé et les graines de café contiennent des alcaloïdes stimulants tels que la caféine.

Les huiles essentielles extraites des plantes sont essentiellement composées d'espèces chimiques odorantes mais peuvent aussi inclure des principes actifs. Ces principes sont cependant présents en des quantités très variables (qui dépendent des conditions dans lesquelles la plante s'est développée), et ils font en général partie d'un mélange complexe et interagissent souvent avec les autres espèces chimiques de ce mélange.

### **III.3.2. Principe actif de synthèse**

Les principes actifs peuvent être synthétiques, comme c'est le cas de la plupart des Médicaments actuels, semi-synthétiques, tels que l'aspirine (acide acétylsalicylique) ou Naturels, par exemple des alcaloïdes et des extraits de plantes utilisés en médecine Traditionnelle ou en phytothérapie. Parmi ces dernières molécules, il est important de se Rappeler que la morphine, la nicotine, les terpènes (y compris le carotène), les glycosides tels Que la digoxine, et bien d'autres sont issues de plantes. Les principes actifs des plantes Peuvent être extraits du phytocomplexe par des particularités et de nombreuses techniques Extractives ou prises avec le médicament.

### **III.4. Présentation du diclofénac sodique :**

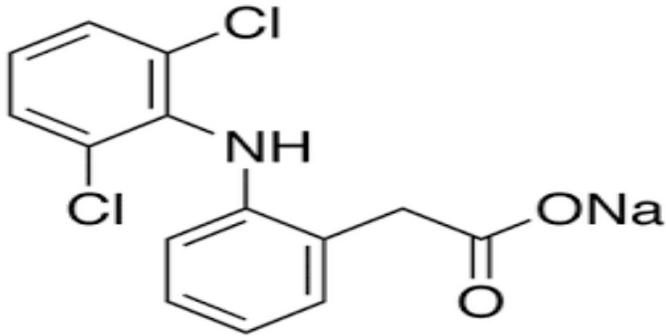
Le diclofénac sodique est un puissant anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), possédant des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Il est largement utilisé dans le traitement à long terme des maladies articulaires dégénératives comme l'arthrite rhumatoïde, l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante.

Néanmoins, il produit un nombre relativement élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux. En raison de ces effets indésirables, et sa courte demi-vie biologique, le diclofénac sodique est présenté sous forme de comprimés à libération prolongée. La solubilité du diclofénac sodique dépend du pH du milieu. Il est peu soluble en milieu aqueux, très peu soluble dans un tampon phosphate à pH 6,8 et très peu insoluble dans l'acide chlorhydrique à pH 1,2. Selon le Système de la Classification Biopharmaceutique (BCS), le diclofénac sodique appartient à la classe II, c'est à dire il possède une faible solubilité et une perméabilité élevée [37].

### III.4.1. Caractéristiques physico-chimique :

Les propriétés physico-chimiques de diclofénac sodique sont résumées dans le tableau III-1 :

**Tableau III-1 : Propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique [38]**

DCI	Diclofénac de sodium
IUPAC	[2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acetate de sodium
Formule chimiques brute	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$
Pka	$4,0 \pm 0,2$ à $25^{\circ}C$ dans l'eau
Formule chimiques développée	
Masse molaire	318.1 g/mole
Point de fusion	$280^{\circ}C$
Solubilité pour une température de $15^{\circ}C$ à $25^{\circ}C$	<ul style="list-style-type: none"><li>• Facilement soluble dans le méthanol (1 à 10 ml / 1g du DS)</li><li>• Soluble dans l'éthanol a 96% (10 à 30 ml / 1g du DS)</li><li>• Assez soluble dans l'eau (30 à 100 ml / 1g du DS)</li><li>• Peu soluble dans l'acétone (100 à 1000 ml / 1g du DS)</li></ul>
Aspect	Poudre cristalline blanche ou faiblement jaunâtre faiblement hygroscopique

# Etude expérimentale

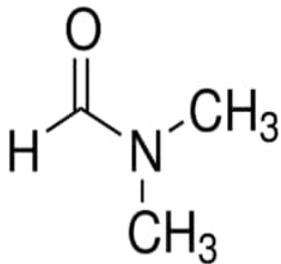
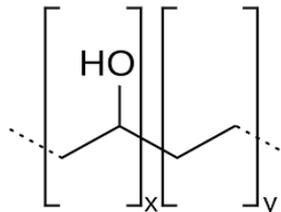
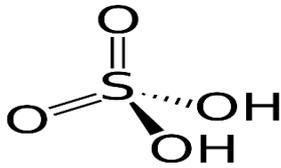
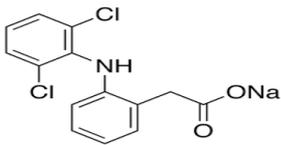
---

## IV. Matériels et méthodes

### IV.1. Les matières premières

Les produits utilisés pour la formation des films sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau IV-1 : Les produits chimiques utilisés**

Produits	Propriétés physico-chimiques	Role	Structure chimique
Dimethyl form amide "DMF"	PM : 73.095 g/mol T <sub>eb</sub> : 148-156°C Solubilité : miscible/l'eau, éthanol, éthyle éther, l'acétone et le benzène	Solvant	
Poly éthylène vinyle alcool "PEVA" 32% d'éthylène	T <sub>f</sub> :183 °C T <sub>g</sub> : 69 °C Solubilité: soluble avec DMSO, eau et phénol.	plastifiant	
Acide sulfurique	PM : 98.078 g/mol T <sub>eb</sub> : 290°C Solubilité : Miscible avec eau et alcool	Catalyseur	
Diclofénac sodique	PM : 318.1 g/mol T <sub>f</sub> : 280 °C Solubilité : miscible/l'eau, éthanol,	Principe actif	

## IV.2. Matériels et équipements

### IV.2.1. Équipements et appareillages utilisés

Les différents équipements utilisés pour notre expérimentation sont illustrés dans les tableaux suivant :

**Tableau IV-2 : Equipements de préparations de films**

<b>Designation</b>	<b>Marque</b>
pH mètre	OHAUS Starter 2c
Plaque chauffante	VELP SCIENTIFICA
Etuve	MEMMERT
Balance électronique de précision	OHAUS EXPLORER EX224

**Tableau IV-3 : Equipements de contrôles**

<b>Designation</b>	<b>Marque</b>
Spectrophotometrie FTIR	SHIMADZU FTIR-8900
Spectrophotometrie UV visible	SHIMADZU

## IV.3. Méthodes :

### IV.3.1. La synthèse :

#### IV.3.1.1. Calcul de masse de différents pourcentages de PA :

Nous avons calculé la masse de principe actif correspondante au différents pourcentages de film (5% ; 10% ; 15%) par la relation suivante :

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

$m_a$  : La masse de PA

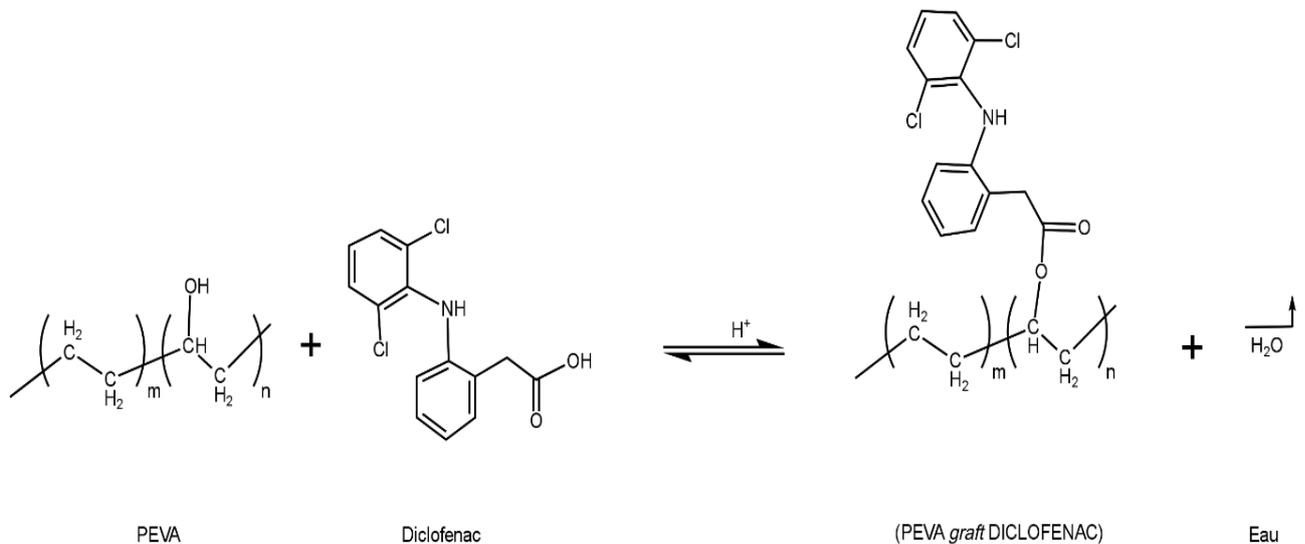
$m_p$  : La masse de polymère (EVOH)

X%: Pourcentage de principe actif

#### IV.3.1.2. Greffage de principe actif sur le polymère PEVA :

Trois synthèses à différents pourcentages de principe actif ont été préparées par réaction d'estérification entre le principe actif diclofénac sodique (DS) qui porte la fonction acide et le polymère (PEVA) qui porte la fonction alcool, pour obtenir un hydrogel, qui va se transformer en film après séchage.

La figure suivante montre la fixation de DS sur le polymère (PEVA) par une réaction d'estérification catalysée par l'acide sulfurique :



**Figure IV-1 : Réaction d'estérification de DS avec le polymère (PEVA) catalysée par l'acide**

La synthèse a été effectuée à partir de 10% de polymère selon:

10g polymère → 100G DMF

0.5g polymère → 5g DMF

La composition des films contenant différents pourcentages de PA sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau IV-4 : La composition des films PEVA-greffe-DS**

<b>Composites</b>	<b>F<sub>1</sub></b>	<b>F<sub>2</sub></b>	<b>F<sub>3</sub></b>
<b>PEVA (g)</b>	0.5	0.5	0.5
<b>DMF (g)</b>	5	5	5
<b>DS (%) (g)</b>	5% (0.026 g)	10% (0.055 g)	15% (0.088 g)
<b>Acide sulfurique</b>	3 gouttes	3 gouttes	3 gouttes

**IV.3.1.3. Mode opératoire :**

- Dans un ballon mono col de 25 ml, on introduit 0,5g du PEVA avec 4 g du solvant diméthyle formamide (DMF), établir un montage à reflux afin d'obtenir un mélange homogène et la dissolution complète du polymère.
- L'utilisation d'un bain d'huile est nécessaire pour garder une température stable qui ne doit pas dépasser 90°C. L'élaboration a été rapportée par Nora M et al [39], le montage est maintenu sous agitation à l'aide d'un barreau magnétique pendant 2 heures sur une plaque Chauffante.
- Dans un bécher de 20 ml, dissoudre 5% (26 mg) de (DS) avec 1 g du DMF. "la même opération a été répétée pour les teneurs des films à « 10% et 15% » avec leurs masses correspondantes qui ont été calculées précédemment (tableauV-4).
- Ajouter la solution de (DS) à la solution du polymère après l'avoir refroidi a moins de 50°C, 3 gouttes d'acide sulfurique concentré comme un catalyseur.
- Garder la synthèse pendant 3 heures.
- On verse les mélanges dans des assiettes en inox.

- Les échantillons ont été placés pendant une semaine dans une étuve à une température de 45°C afin d'évaporer le DMF, cela jusqu'à l'obtention d'un film mince

#### **IV.3.2. Préparation des milieux de libération**

##### **IV.3.2.1. Préparation de la solution de pH=3 :**

- Dans un bécher de 1000 ml, on introduit 1000 ml d'eau distillé et on ajuste le pH avec une solution de HCl concentrée, à l'aide d'un pH mètre.

##### **IV.3.2.2. Préparation de la solution de pH=5 :**

- C'est la même méthode de préparation de la solution de pH=3, mais on ajuste le pH avec une solution de HCl concentrée.

#### **IV.3.3. Étude de profil de libération de PA :**

Plusieurs facteurs influencent les résultats du test de libération, à savoir ceux qui sont relatifs aux caractéristiques physiques et chimiques de PA, à la formule du produit de médicament, à la forme posologique, et des paramètres du test de libération lui-même.

Comme le milieu de libération (composition, pH, et la température), la vitesse d'agitation, l'appareil et l'échantillonnage, entre autres, peut-être évalué en effectuant des essais avec l'étude de libération des unités de médicaments du même PA.

Ainsi, lors de l'élaboration du test, il est nécessaire de définir les paramètres, afin de garantir une méthode discriminatoire qui est en mesure d'identifier les changements dans les processus et / ou formulations et peut être utilisé pour établir une corrélation in-vitro in-vivo.

Dans notre étude nous avons cherché à développer deux formulations de film à base de PA "diclofénac", avec l'ajout de l'acide sulfurique pour obtenir de greffage du PA sur le support polymère.

Afin de déterminer l'effet du pH de milieu sur les profils de libération lors de l'étude cinétique.

##### **IV.3.3.1. Courbe d'étalonnage**

Le dosage quantitatif de DS a été réalisé en utilisant une méthode spectrophotométrique UV, en prenons 4 mg de DS dans 100 ml de l'eau a ( pH=6.8) qui sont déjà préparés précédemment, comme des solutions mères.

Calcul de la concentration des solutions mères :

$$C_m = \frac{4}{100} = 0.04 \text{mg/ml} \Rightarrow = 40 \text{mg/L}$$

Avec  $C_m$  : concentration de la solution mère.

Préparation des solutions filles :

Pour préparer des solutions diluées de 10 20 et 30 mg/L selon le calcul des concentrations :

$$C_m \times V_m = C_a \times V_a$$

$C_a$ : Concentration de la solution fille.

$V_a$ : Volume de la solution fille.

$V_m$ : Volume de la solution mère prélevé

Exemple : pour une solution fille de 30mg/L :

$$V_m = \frac{C_a \times V_a}{C_m}$$

Donc dans la fiole de 10 ml, mettre 7.5 ml de la solution mère, et la compléter avec la solution tampon jusqu'à trait de jauge pour obtenir la solution de concentration 30mg/L

$$V_m = \frac{30 \times 10}{40}$$

$$V_m = 7.5 \text{ml}$$

#### **IV.3.3.2. Cinétique de la libération de PA**

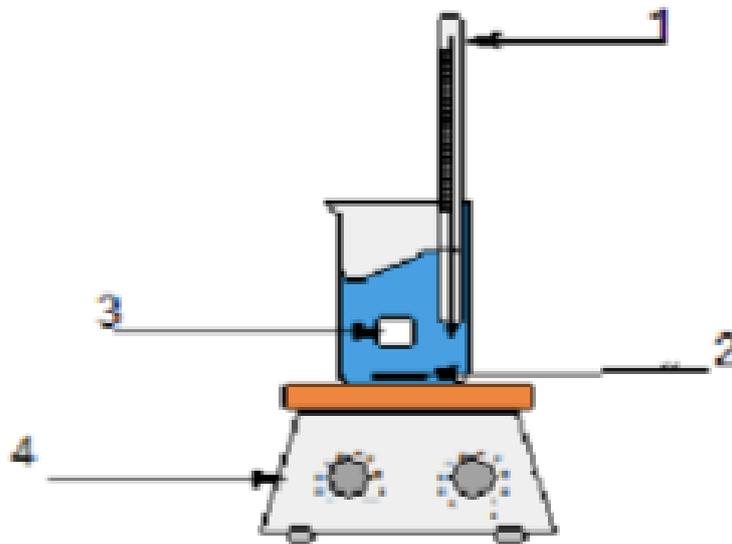
Dans un bécher de capacité 150 ml, on introduit 100 ml du milieu de libération "solutions tampons de pH=3 simulation de milieu gastrique, et pH = 5 simulation au milieu intestinal".

On prend un morceau du film (1cm/1cm) on prend la masse avant la libération, et mettez-le dans le milieu de libération avec une température fixe 37°C et sous une légère agitation à l'aide d'un barreau magnétique et une plaque chauffante agitatrice.

Un prélèvement est effectué de la solution chaque 2h jusqu'à 72h.

- On prélève 0.5 ml de la solution chaque 2h avec une micro pipette.

- Nous mettons cette prélèvement dans des tubes à essai fermés et complétons le volume jusqu'à 3ml avec la même solution tampon de pH correspondant.
- Chaque échantillon des milieux de libération a été dosé par UV à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS à 275nm, pour déterminer les concentrations de DS en utilisons l'équation obtenu à partir de la droite d'étalonnage.



**Figure IV-2 : Schéma représentatif du dispositif de libération d'un principe actif**

- 1 : thermomètre
- 2 : barreau magnétique
- 3 : film
- 4 : plaque chauffante

## V. Résultats et discussions

### V.1. Analyses et caractérisations

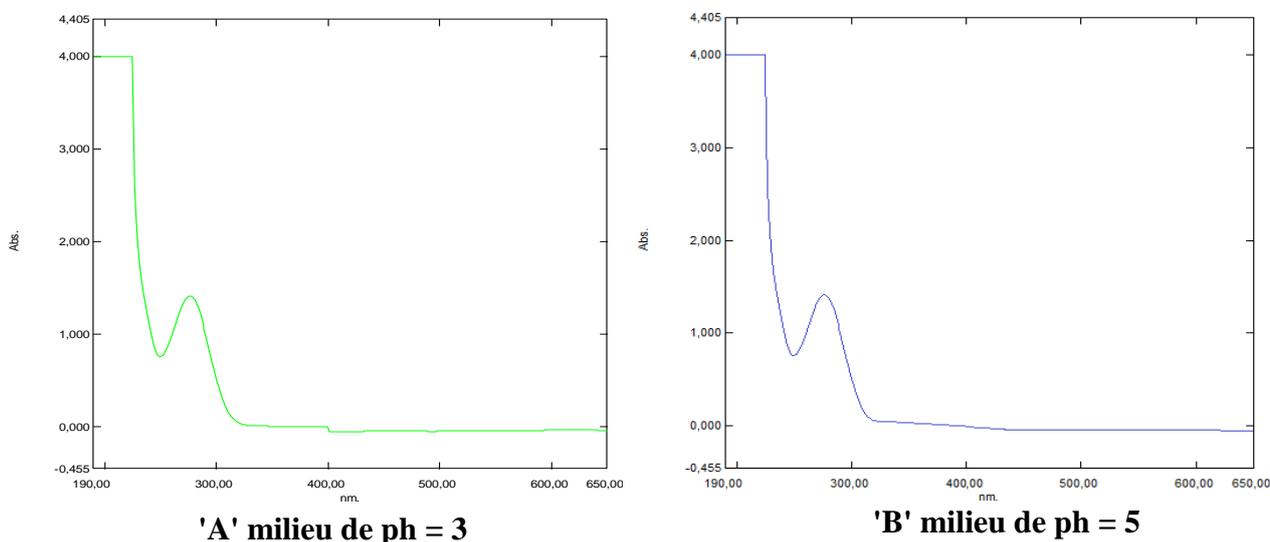
#### V.1.1. Analyse UV visible de PA

On a préparé deux échantillons pour l'analyse sachant que notre composé est soluble dans l'eau.

- 4 mg de diclofénac sodique a été ajouté à chaque fiole de 100ml, les deux fioles contiennent 20ml d'eau a ph = 3 et a ph = 5 respectivement, sous agitation magnétique jusqu'à la dissolution complète de PA, puis on remplir la fiole jusqu'à trait de jauge avec la même solution de ph =1.2 et 6.8 respectivement. "Selon le travail de Pradum, P [40]"

- 4 mg de diclofénac sodique dans 100 ml d'eau a ph = 3
- 4 mg de diclofénac sodique dans 100 ml d'eau a ph = 5

Les spectres UV ont été obtenu à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS mono faisceau avec des cellules de quartz.



**Figure V-1: Les spectres UV de diclofénac**

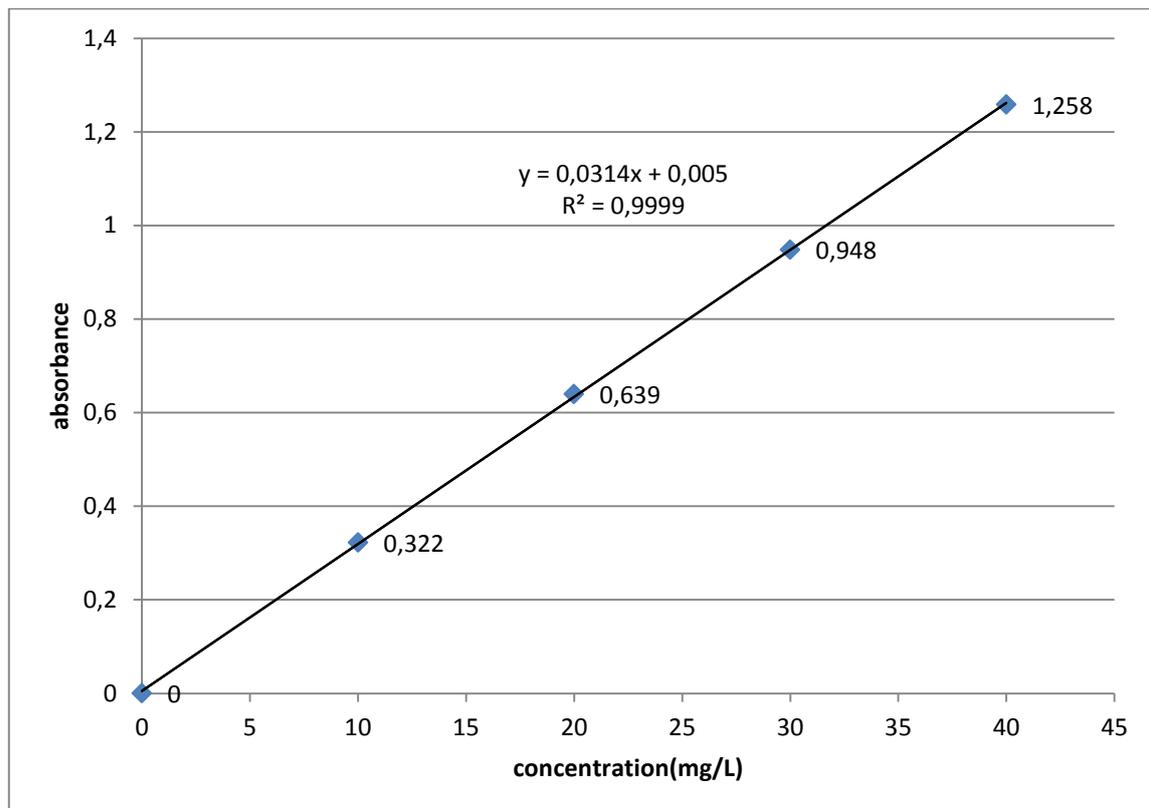
"A" : diclofénac en milieu de pH = 3

"B" : diclofénac en milieu de pH = 5

Les spectres UV de DS par balayage entre 190nm et 650nm, dans les milieux de ph = 3 et 5, (figure A et B respectivement) sont identiques et donnent la même valeur d'une absorption maximale a  $\lambda = 275\text{nm}$  Ce qui correspond à la bande d'absorption maximale de diclofénac sodique selon les résultats trouvés dans la littérature pour le ph=6,8. Ces résultats nous mènent à confirmer qu'il est très possible de réaliser une étude de libération du PA toute en utilisant une seul courbe d'étalonnage a ph =6.8.

#### V.1.1.1. Courbe d'étalonnage

Les résultats obtenus après l'analyse UV-VIS :



**Figure V-2 : Courbe d'étalonnage de diclofénac a PH=6.8 ( $\lambda = 275$ )**

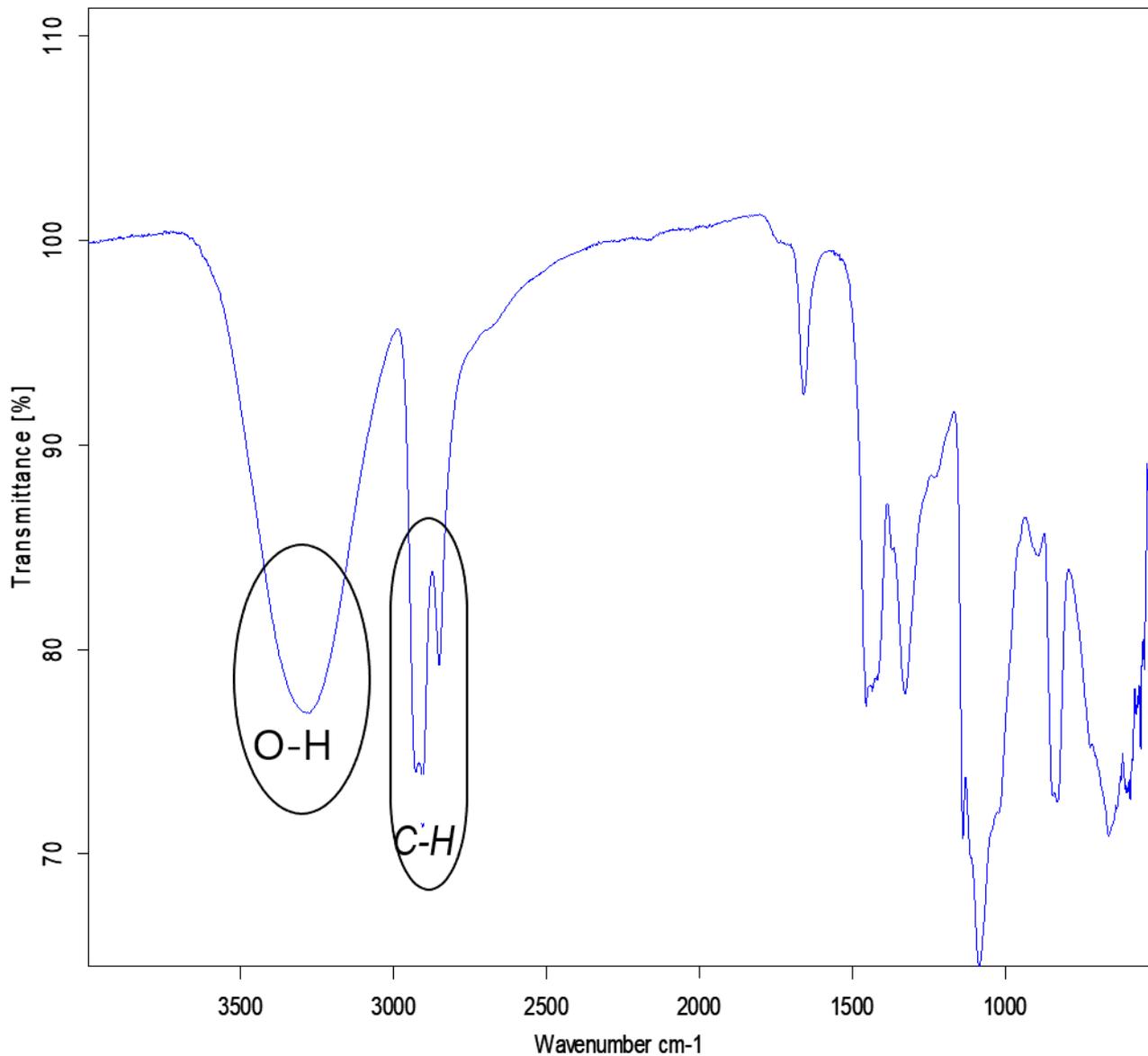
A partir de la courbe d'étalonnage, on a obtenu l'équation :  $y = 0.0314x + 0.005$  avec ( $R^2 = 0,9999$ ) pour déterminer les concentrations.

### **V.1.2. Analyse par spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier (FTIR)**

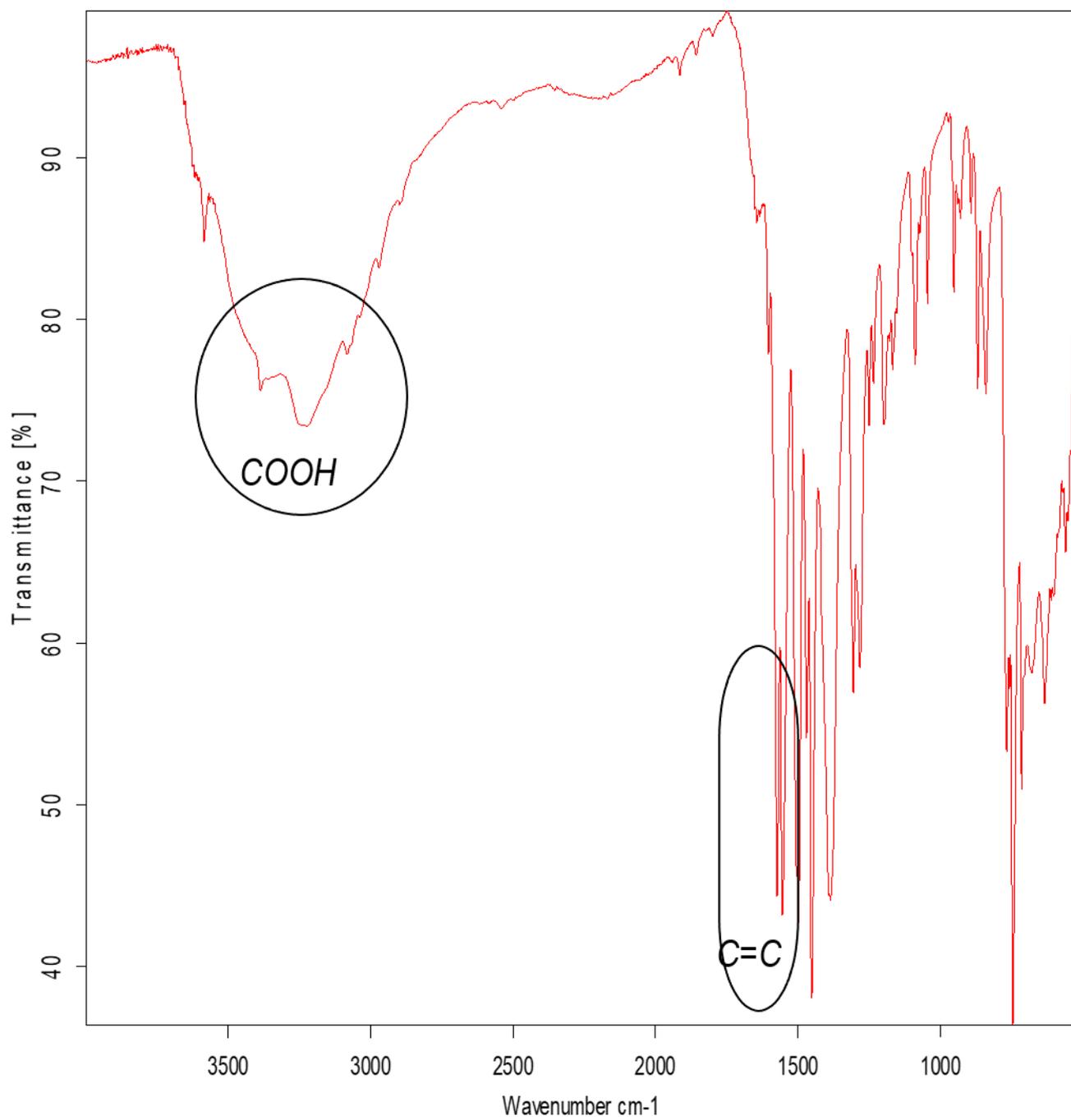
A l'aide de l'analyse FTIR cette technique permettant d'obtenir le spectre d'absorption d'un échantillon solide, liquide ou gazeux. D'un caractère non destructeur.

Les spectres IR ont été obtenus à partir d'échantillons avec l'accessoire ATR "réflectance totale atténuée" sans préparation spéciale, à l'aide d'un spectrophotomètre FTIR.

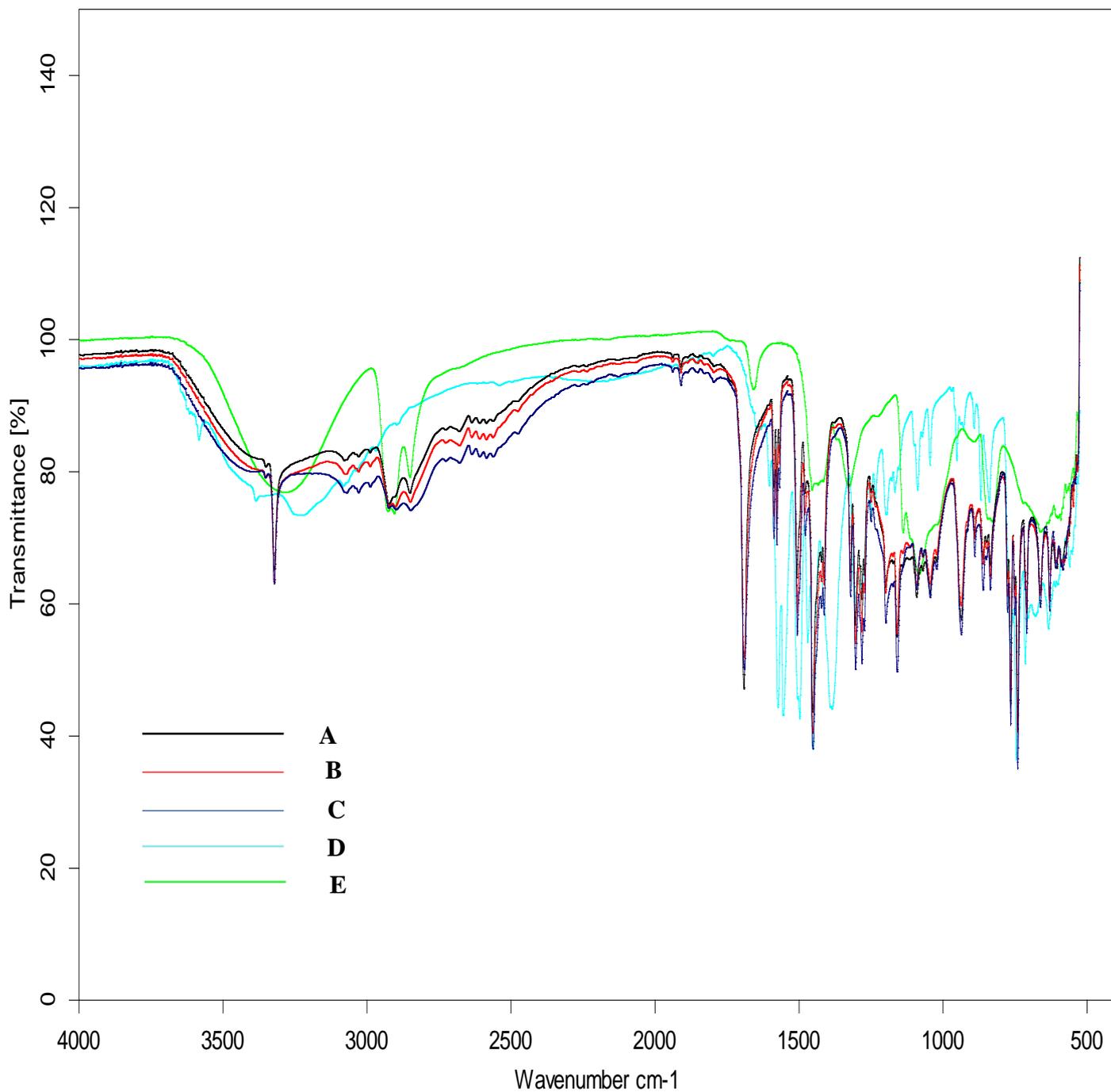
- De film de PEVA pur (Figure V-3).
- De principe actif pur (Figure V-4).
- De chaque un des films déjà préparés (Figure V-5)



**Figure V-3 : Spectre IRTF de film de PEVA pur**



**Figure V-4 : Spectre IRTF de diclofénac sodique pur.**



**Figure V-5 : Spectre IRTF des PEVA-graft-DS films**

**"A" film de 5% DS, "B" film de 10% DS, "C" film de 15% DS,**

**Superposé avec**

**"D" le polymère pur et "E" le diclofénac pur**

Le spectre IR de PEVA pur Figure V-3, montre une large bande de 2900 cm<sup>-1</sup> à 3600 cm<sup>-1</sup>, attribué aux vibrations d'élongation du groupement hydroxyle de polymère.

Une zone située entre 2900 cm<sup>-1</sup> est spécifique comme vibrations des groupements alkyles.

Figure V-4 montre le spectre FTIR de Diclofénac pur, présente une bande IR intense et bien définie à 1600 cm<sup>-1</sup> (C = C) et 3203 cm<sup>-1</sup> (acide carboxylique COOH) pic, et 3387 cm<sup>-1</sup> (N-H amine) ont été observées. [37]

Figure V-5 montre les spectres des films de polymère greffé avec Diclofénac par réaction désertification, superposés avec le polymère pur et le diclofénac :

Le polymère modifié on remarque l'apparition d'une nouvelle bande à 1720cm<sup>-1</sup> caractéristique des vibrations d'étirement (C = O) de la fonction ester ce qui confirme la réaction entre le groupement COOH de diclofénac avec le groupement hydroxyle de polymère. Et l'intensité ce pic augmente avec l'augmentation de % de PA.

Il faut noter qu'un petit pic existe dans le matériau pur à 1680 cm<sup>-1</sup>, probablement le résultat de l'acétate de vinyle résiduel dans le copolymère, Un deuxième pic à 1240 cm<sup>-1</sup> peut être attribué à l'étirement C -- O dans le groupe ester. Un comportement similaire a été rapporté dans la littérature par Aurora, L et al [41].

Une diminution de la bande large de OH libre de polymère vers un pic plus fine et la diminution d'intensité de pic des groupement alkyle a 2900 cm<sup>-1</sup> est une autre indication de la réaction de Diclofénac et d l'alcool vinylique dans le copolymère. Ceci est dû à la réaction des fonctions OH avec la fonction acide et le passage de la forme large a la forme pic est dû à diminution des interactions de type liaisons hydrogènes à cause de l'introduction de PA.

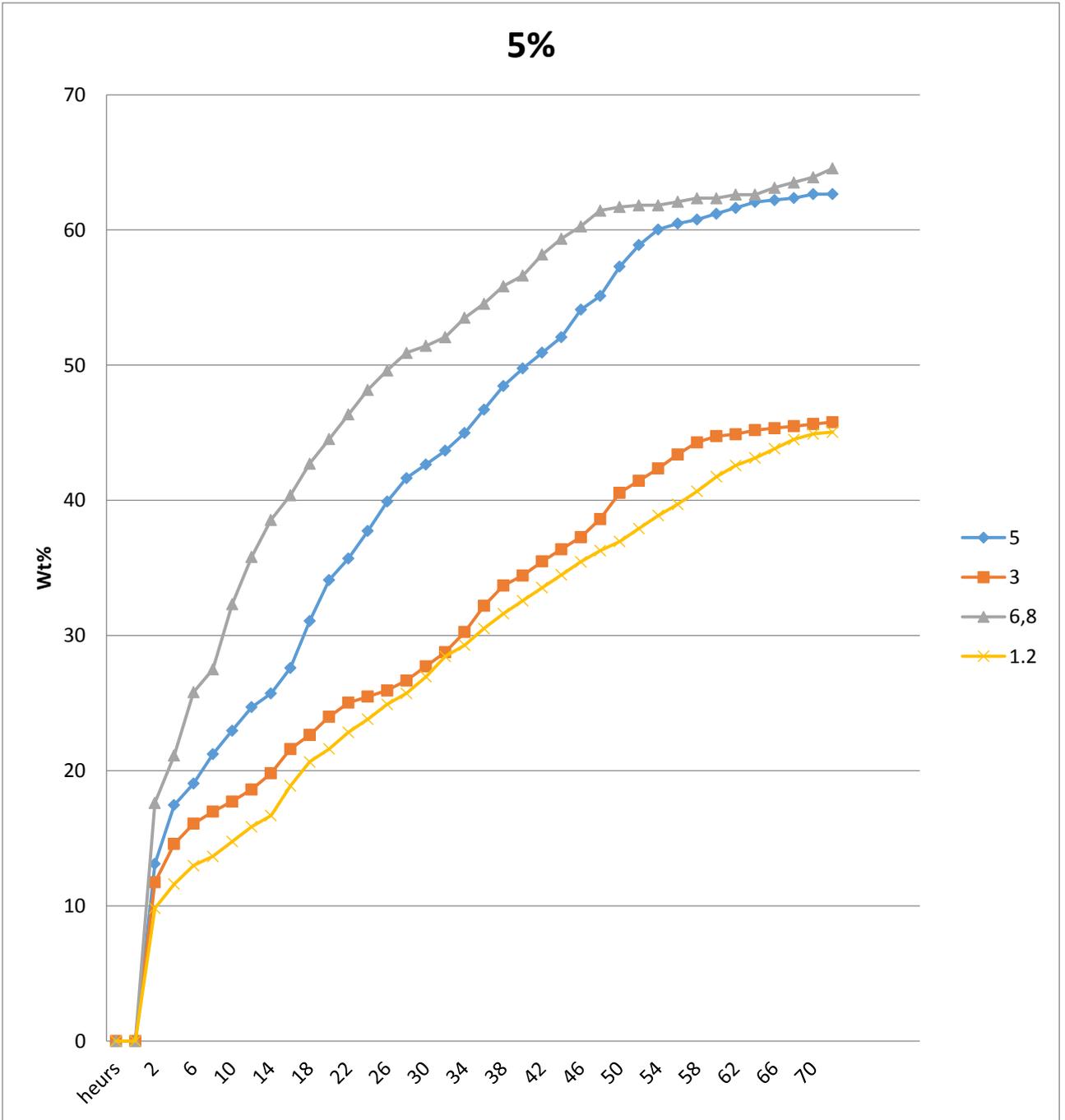
En dernier on peut conclure que le PA est distribué d'une manière homogène sur notre matériau. Un tel résultat a été observé par Alia, N et al [42].

## **V.2. Étude cinétique de la libération de PA :**

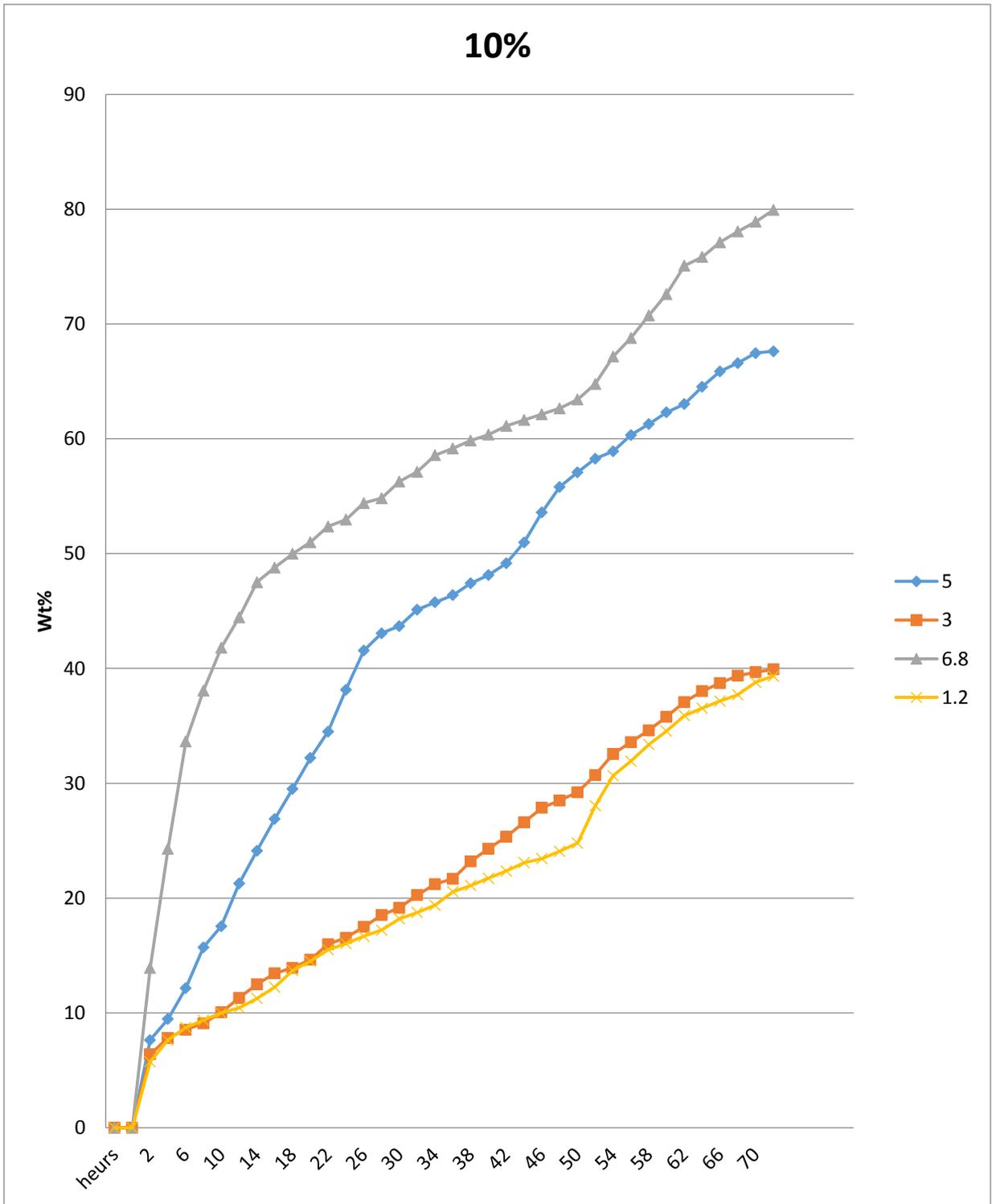
Notre travail consiste à étudier la libération de PA à différents pourcentages en pH=3 et pH=5. Nous avons regroupées les résultats de notre étude avec les résultats trouvés dans la thèse de Zatal,Z sur le même PA et le même support à pH=1,2 et pH=6,8.

La libération de diclofénac-greff-PEVA en fonction de temps est illustre dans les figures (figure V-6, V-7, V-8), dont les pourcentages (Wt%) sont calculés à partir de l'équation de la courbe d'étalonnage (figure V-1)

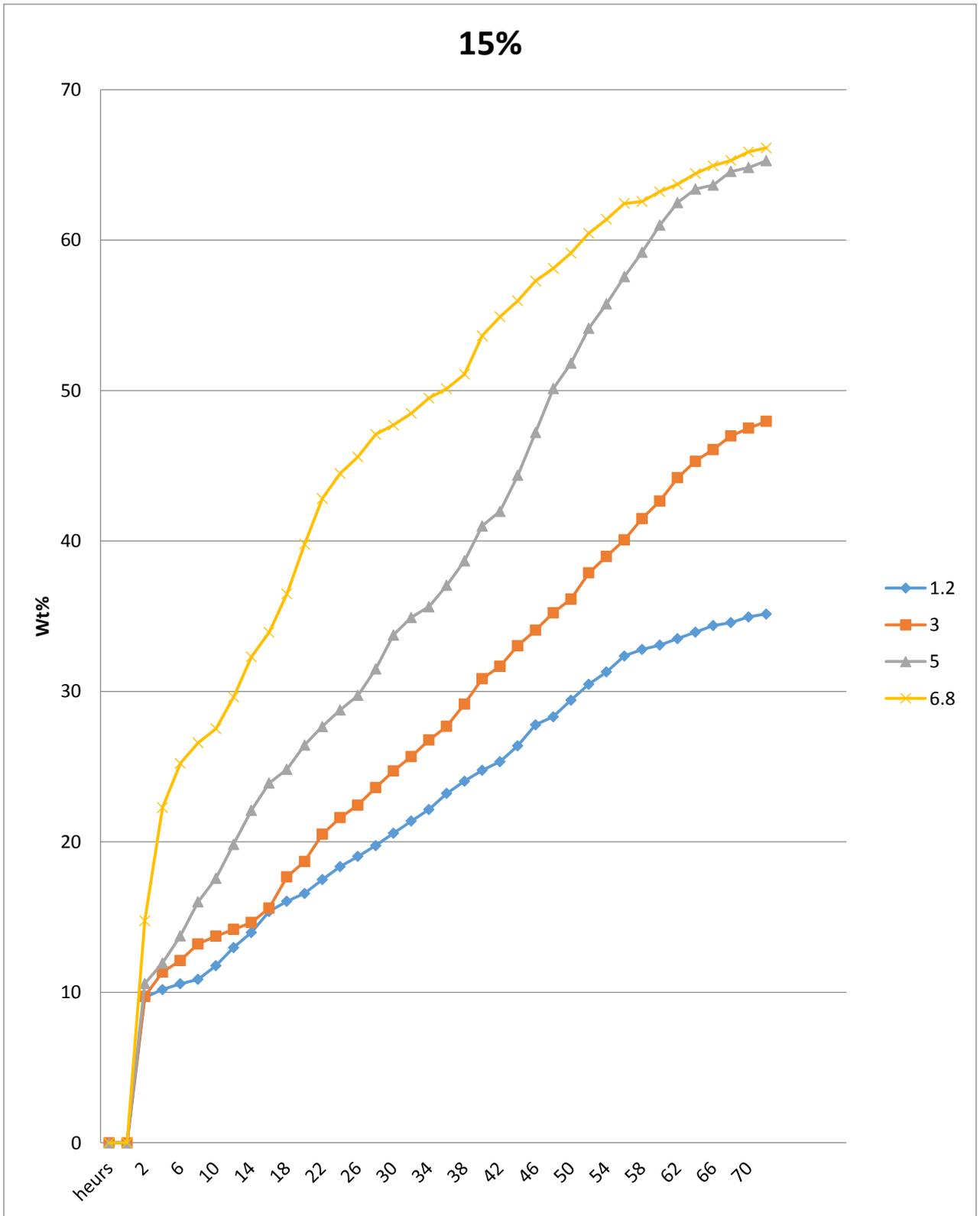
D'après l'allure des différentes figures nous pouvons constater qu'on a atteint notre objectif d'obtenir une libération prolongée de diclofénac sodique.



**Figure V-6 : Profile de libération de film F1 "5% de DS-greff- PEVA" a différents pH.**



**Figure V-7 : Profile de libération de film F2 "10% de DS- greff- PEVA" a différents pH.**



**Figure V-8 : Profile de libération de film F3 "15% de DS- greff- PEVA" a différents pH.**

La libération in vitro de principe actif à partir de film est influencée par les conditions d'essais, tel que l'appareil, la vitesse d'agitation, le volume, la composition et la température du milieu de libération [43]

La libération de principe actif est contrôlée par l'interaction entre l'eau, le polymère et le principe actif.

En générale, pour toutes les compositions, il a été révélé que la libération maximale de diclofénac a été libérée du film à pH = 6.8 >65% pendant 72h du processus de libération. Par contre, la quantité minimale de PA du film a été libéré a pH1,2.

Ces résultats ont également révélé que la libération à pH1,2 et 3 est proche et augmentait lentement dans cette plage de temps par rapport à ceux à pH5 et 6,8.

On regarde pour les 12 courbes un effet burst initiale, le même effet a été observé par Dash et Al [44] utilisant de l'éthylcellulose (cellulose acétate phtalate et leurs mélanges comme microcapsules), et par Nora M et AL [39] avec des films de PEVA-graff-AcSa, les auteurs ont attribué ce fait à la présence de microparticules de médicament à la surface des films (non réagit) pourrait être responsable de cette libération initiale.

### **V.3. Etude quantitative**

#### **V.3.1. Comportement de diffusion de diclofénac sodique**

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération prolongée et contrôlée. La libération prolongée d'un PA est essentiellement obtenue par des mécanismes de dissolution, de diffusion, ou par association de ceux-ci [45]. La diffusion à travers un film est une composante de la perméabilité représentant les contraintes géométriques rencontrées par l'espèce diffusante à travers un réseau polymérique ou Co polymériques.

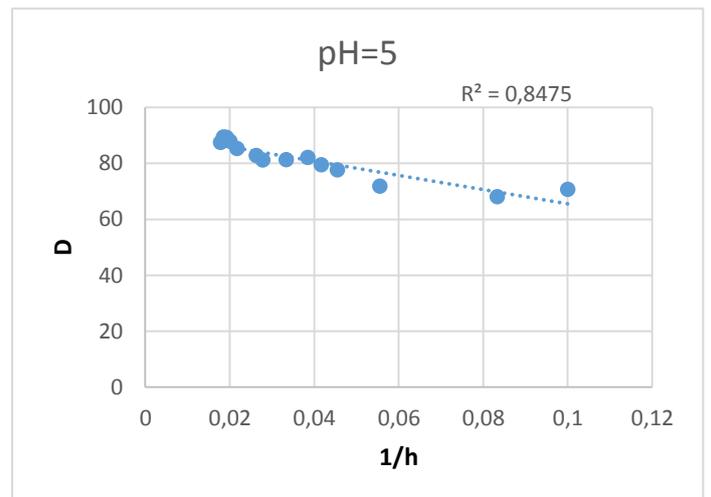
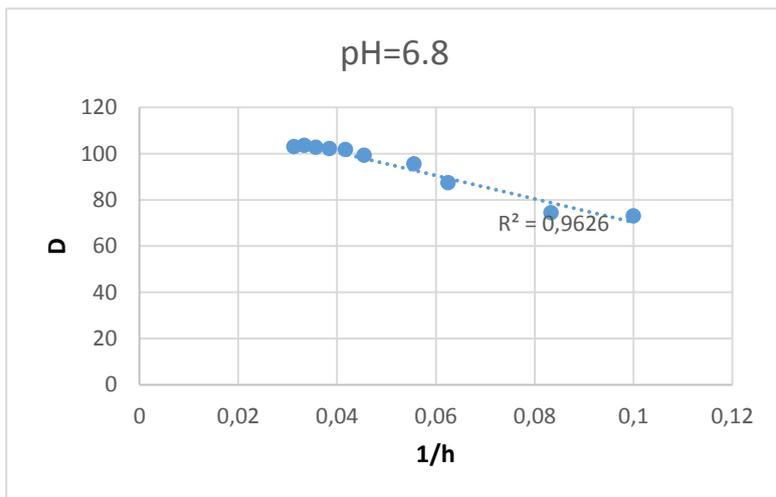
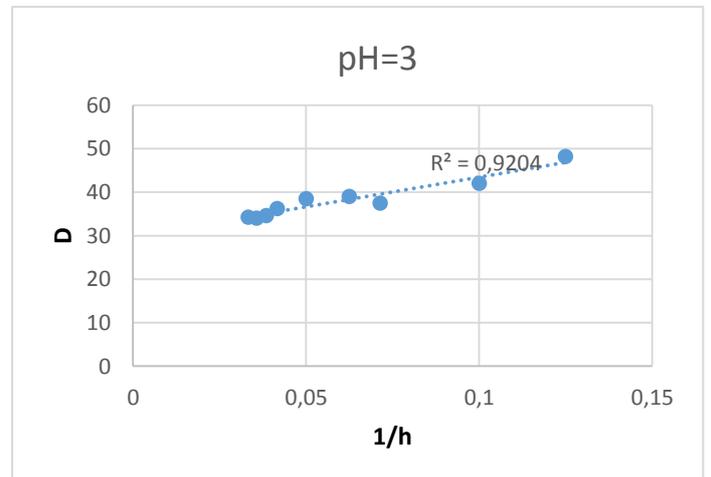
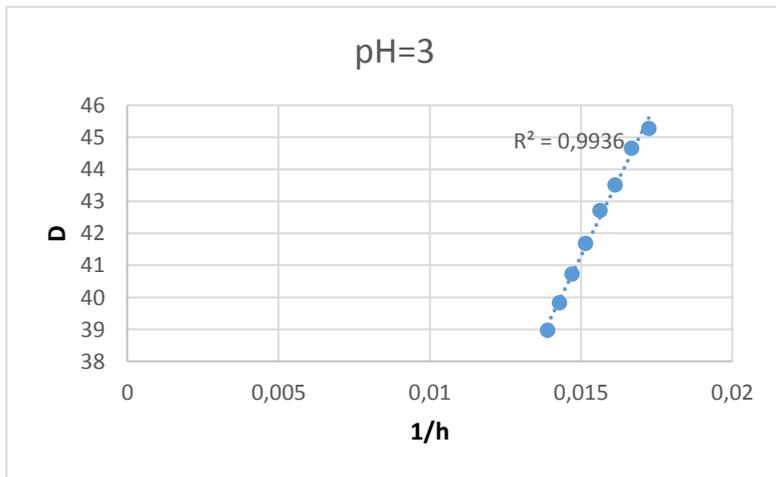
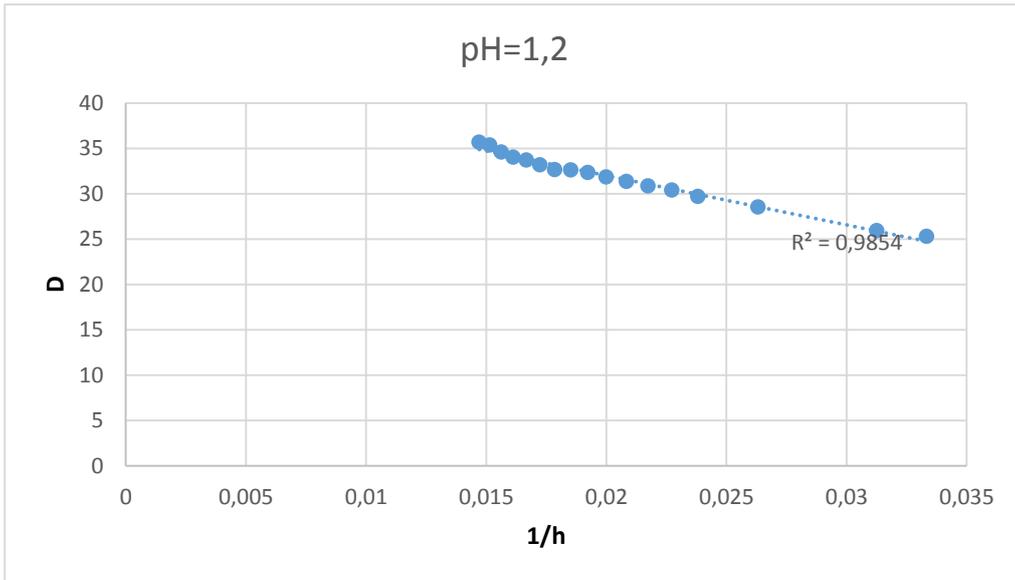
Selon Lin et al. [46], la diffusion d'un médicament à travers un matériau polymère obéit au modèle Fickien si le médicament cumulé libéré dans un milieu ne dépasse pas 60 % en poids de la quantité totale de médicament incorporée dans la matrice polymère. Dans cette condition, la valeur du coefficient de diffusion du PA, a été calculée à partir de l'équation.

$$D = \frac{0.198 \times d^2}{t} \left[ \frac{m_t}{m_0} \right]^2 \quad (\text{Eq. 3})$$

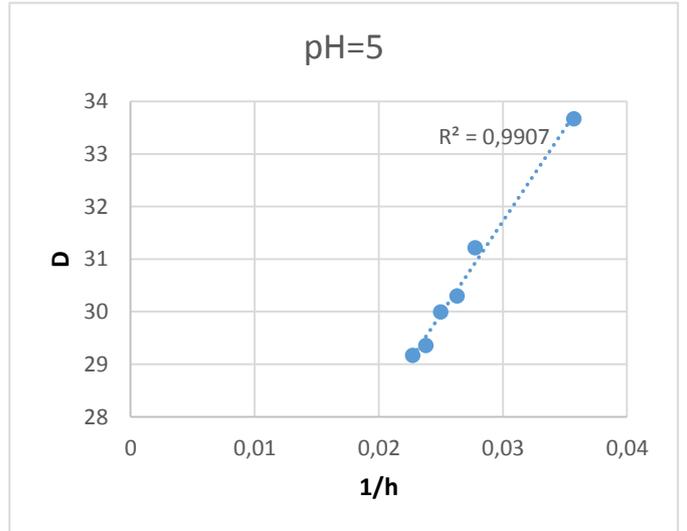
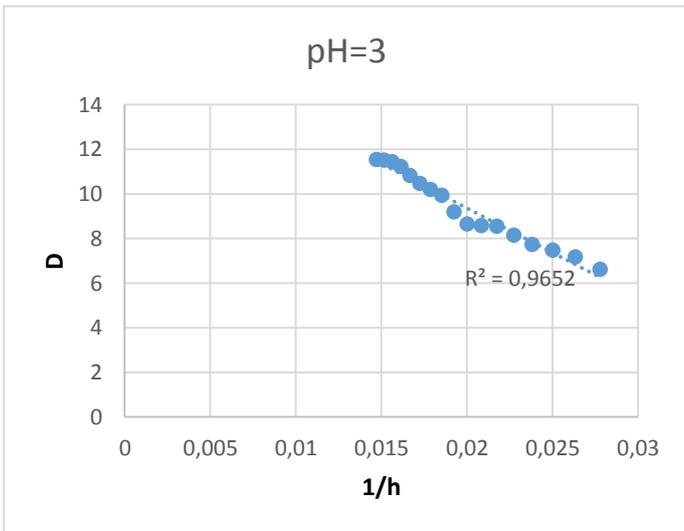
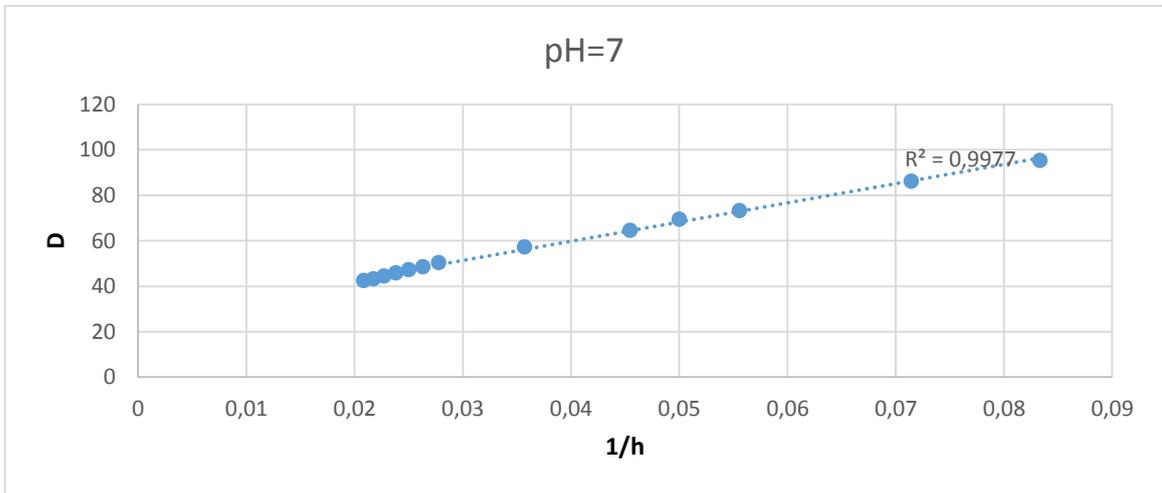
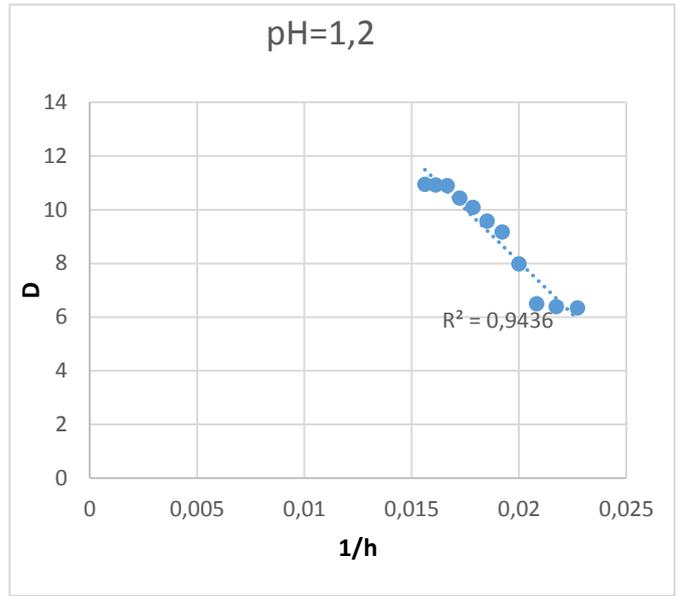
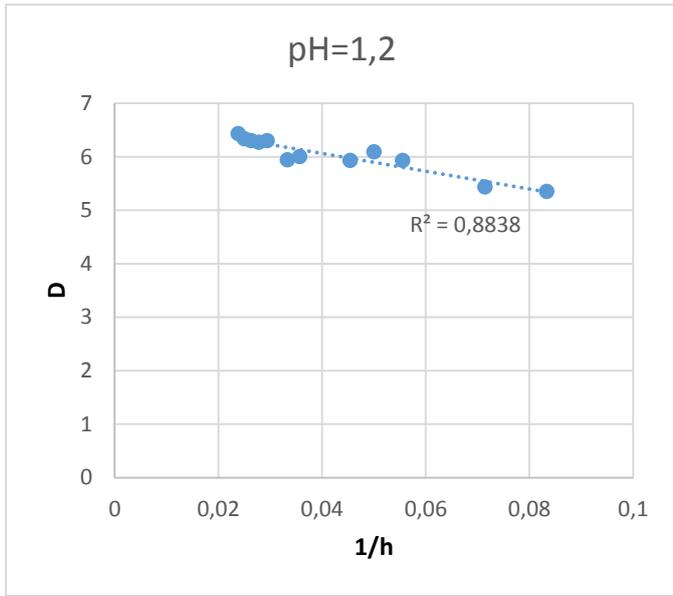
Où d est l'épaisseur de l'échantillon de film. La valeur D du PA a été déterminée lorsque le régime permanent a été atteint, et par conséquent, toutes les particules PA déposées ou incorporées sur la surface du film ont été totalement éliminées par lavage à l'eau dans le milieu pendant les premières heures du processus de libération. Dans ces conditions, les profils de courbe de diffusion du PA en fonction du temps étaient significatifs et reflétaient la dynamique de PA libérée à l'intérieur du composé Co polymérique.

La variation de D de diclofénac par rapport à l'inverse du temps des systèmes transporteurs du médicament diclofénac-greff-PEVA à différents pourcentage du PA, calculée à partir de l'équation (Eq. 3) et les données expérimentales de la figure (libérations), sont représentés sur les figures [V-9.V10.V11].

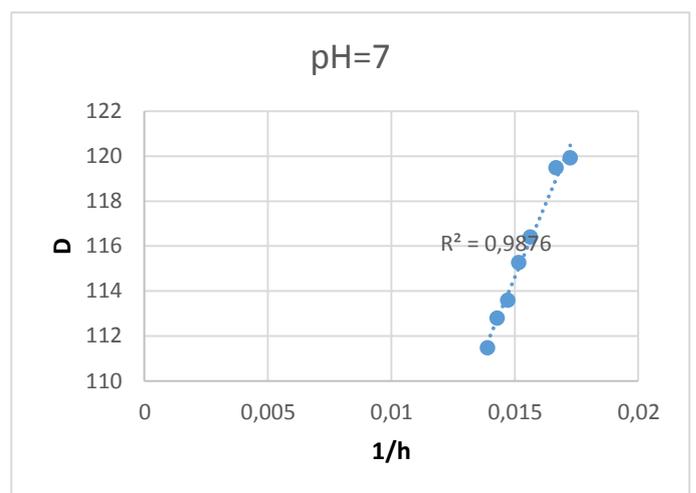
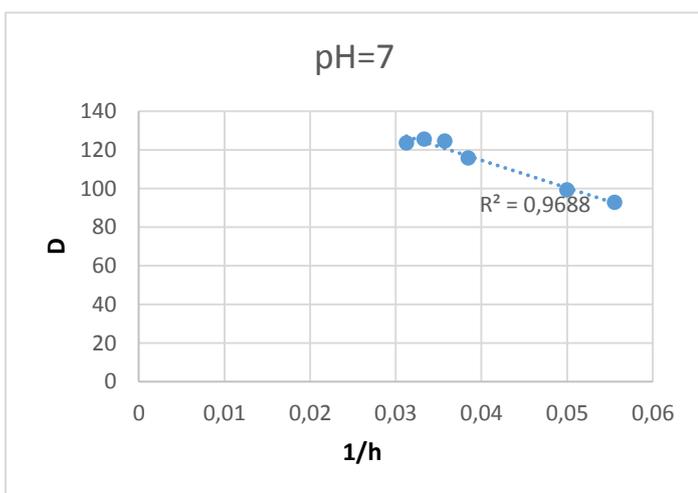
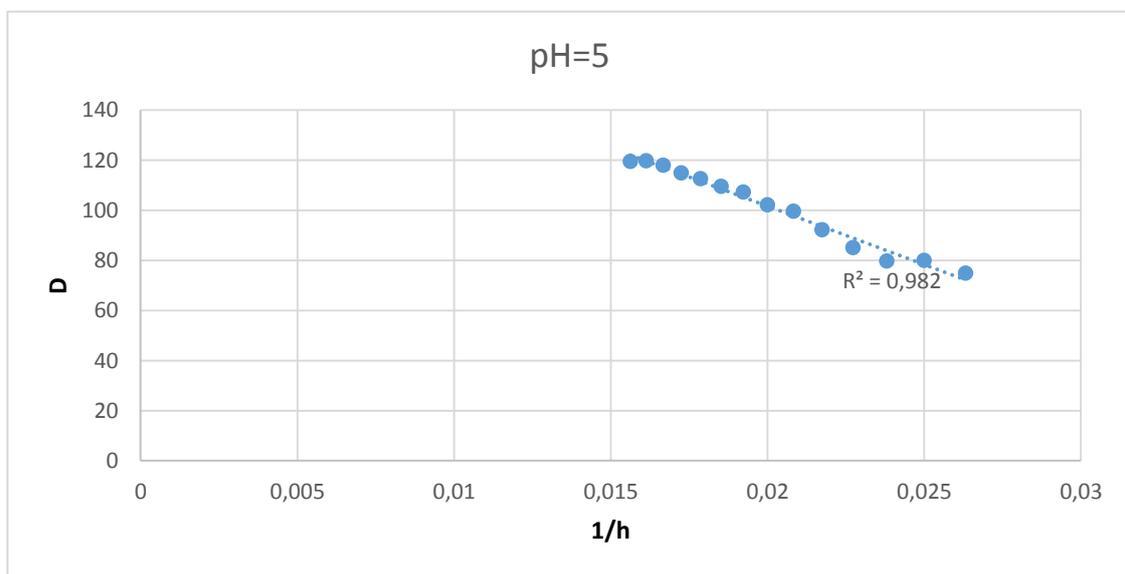
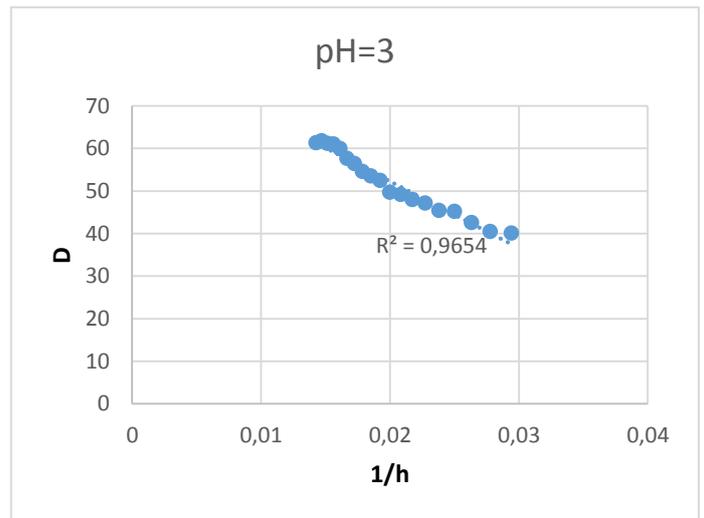
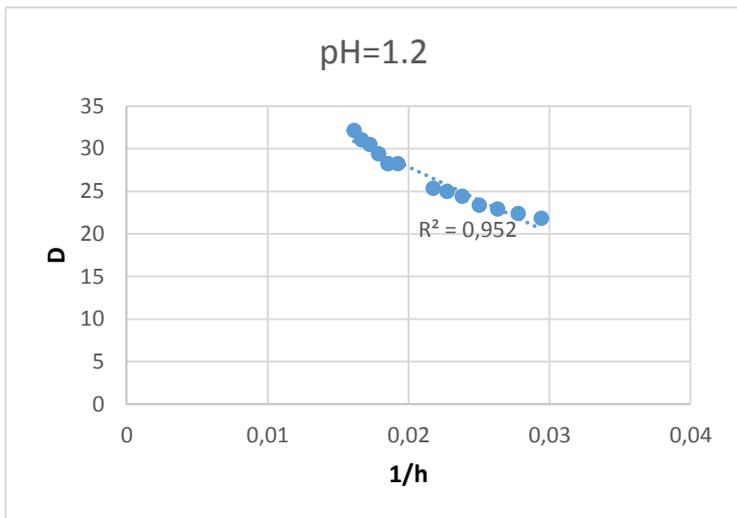
Des droites positives indiquent que la diffusion de diclofénac sodique à travers le matériaux PEVA obéit au modèle de Fickien, par contre les droites négatives montre la stabilité du relargage du PA mais sous un autre modèle de diffusion.



**Figure V-9 : Les courbes de variation de coefficient de diffusion de 5% du PA en fonction de l'inverse de temps à différents pH.**



**Figure V-10 : Les courbes de variation de coefficient de diffusion de 10% du PA en fonction de l'inverse de temps à différents pH.**



**Figure V-11 : Les courbes de variation de coefficient de diffusion de 15% du PA en fonction de l'inverse de temps à différents pH.**

Nous représentons les zones de stabilité de libération de diclofénac sodique-greffe-PEVA en différentes pourcentages ( 5% 10% 15%) à différents pH dans le tableaux ci-dessous :

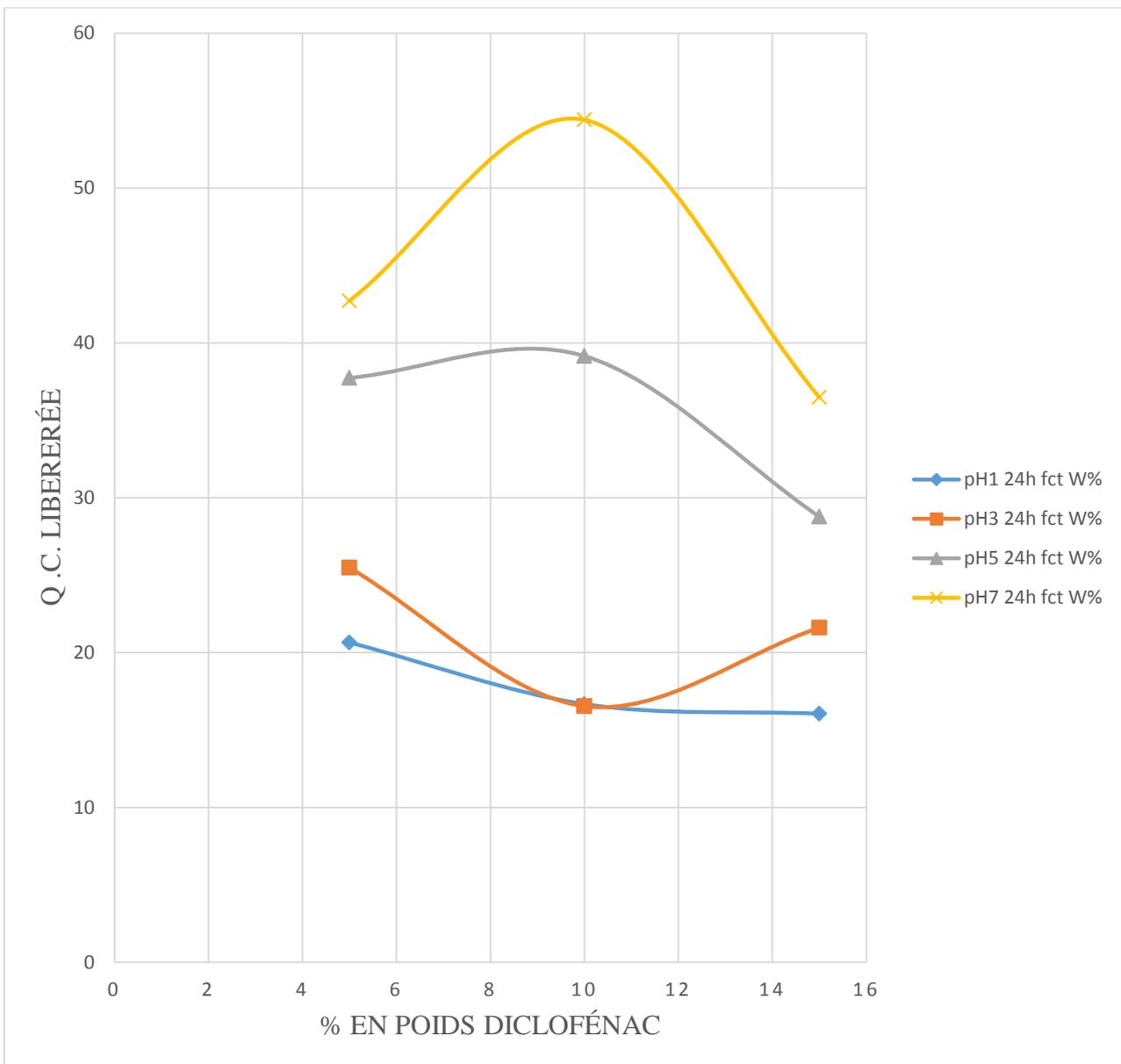
**Tableau V-1 : Les zones de stabilisation de libération dans différents pourcentages**

	PH1.2	PH3	PH5	PH6.8
5%	30h→68h	8h→30h 50h→70h	12h→60h	10h→32h
10%	12h→30h 36h→66h	36h→58h	32h→44h	26h→48h
15%	34h→62h	34h→68h	38h→66h	20h→30h 56h→72h

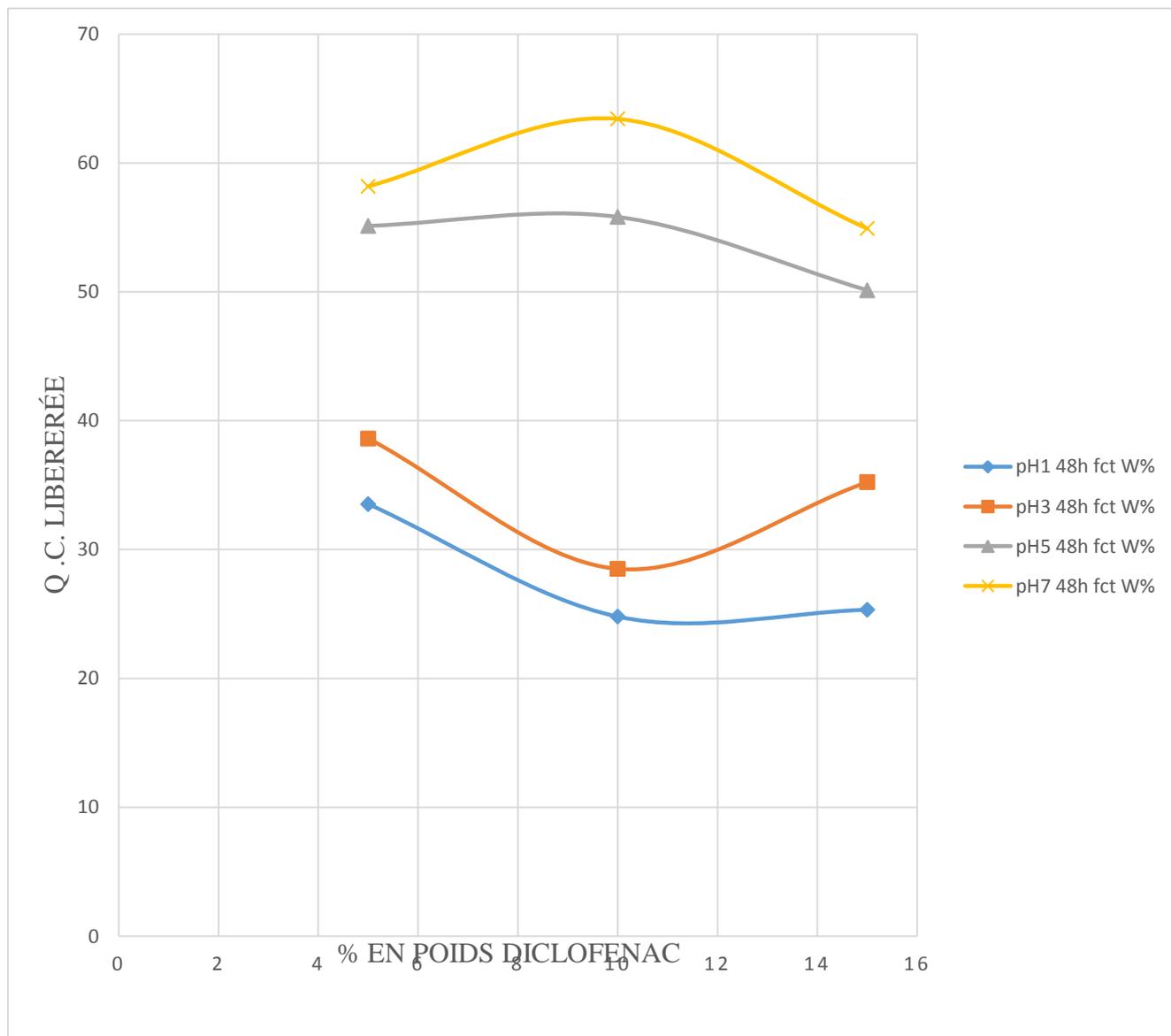
### **V.3.2. Variation de la teneur initiale du Diclofenac sodique :**

Les figures ci-dessous (V-12, V-13, V-14) montrent l'influence de la quantité initiale de diclofénac sodique incorporée dans les supports diclofénac-greff-PEVA a différents teneurs en diclofénac sodique sur la libération dynamique du PA dans des milieux de pH égale à 1-3-5 et 7, à 24h, 48h et 72h de processus de libération, dans lesquels ces périodes correspondent aux temps de transit intestinal moyens (AITT) [47,48]. A partir de ces données, il ressort que la dynamique de relargage du diclofénac sodique varie suivant une même tendance pour toutes les durées et pH des milieux.

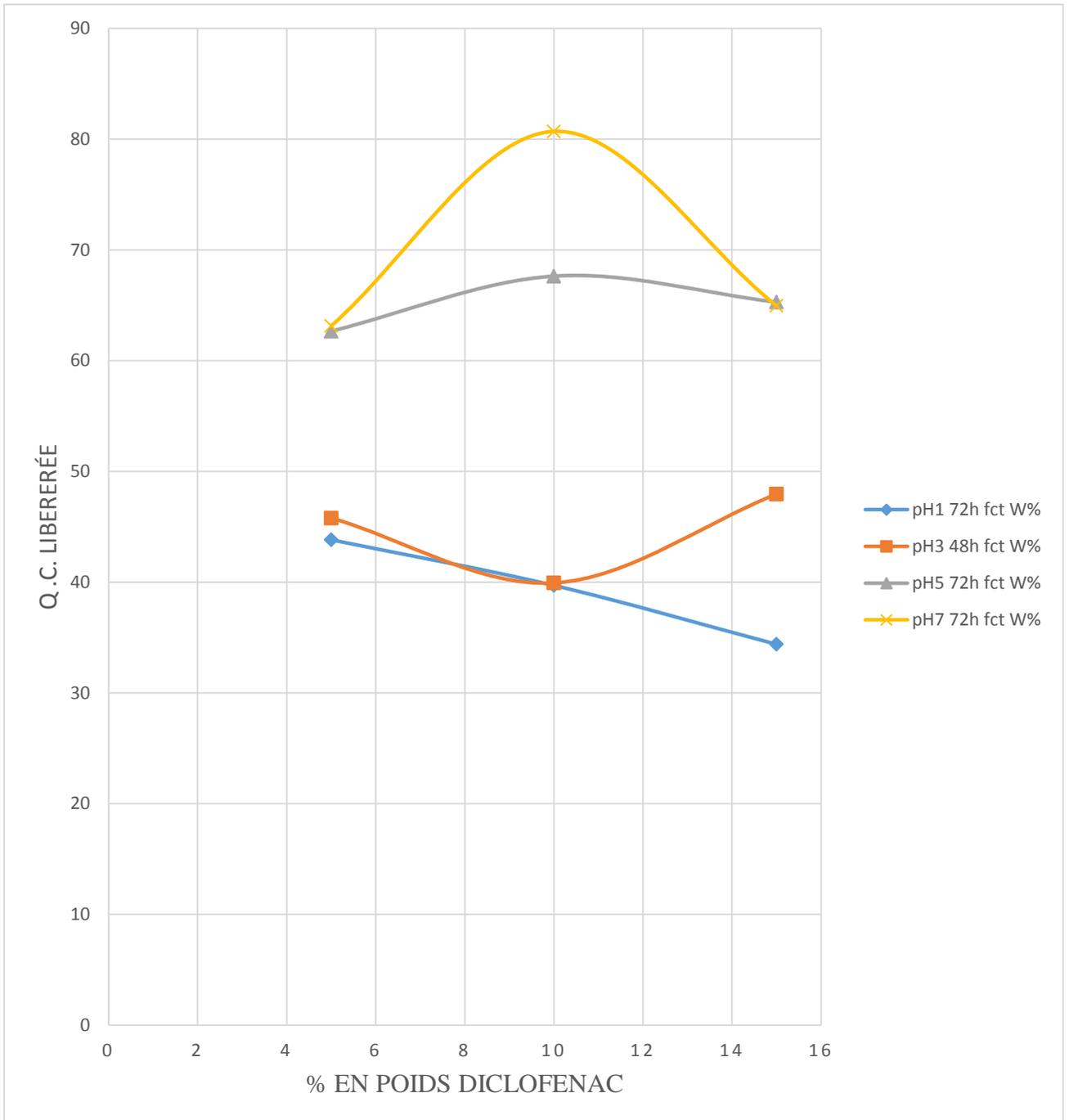
Pour tous les échantillons des systèmes de greffages, le cumul de diclofénac sodique libéré atteint son maximum à un pH neutre et à 10 % en poids, ou la valeur maximale a été détecter à 80 % en poids du PA dans ce copolymère à 72h, par contre pour le pH=1 on note que le pourcentage maximum libéré n'a pas dépasser les 39 % ,ces valeurs de relargage du PA a pH et 7 reflète probablement un taux élevé du greffage du PA sur le copolymère et aussi probablement au faible taux de gonflement du système polymère/PA pour un pH=1.



**Figure V-12 : Quantité cumulée de Diclofénaç libérée des systèmes PEVA-greff-Diclofénaç avec différentes teneurs en Diclofénaç à 24 h, en fonction du contenu initial dans différents pH de milieu.**



**Figure V-13 : Quantité cumulée de diclofénaç libérée des systèmes PEVA-greff-diclofénaç avec différentes teneurs en diclofénaç à 48 h, en fonction du contenu initial dans différents pH de milieu.**



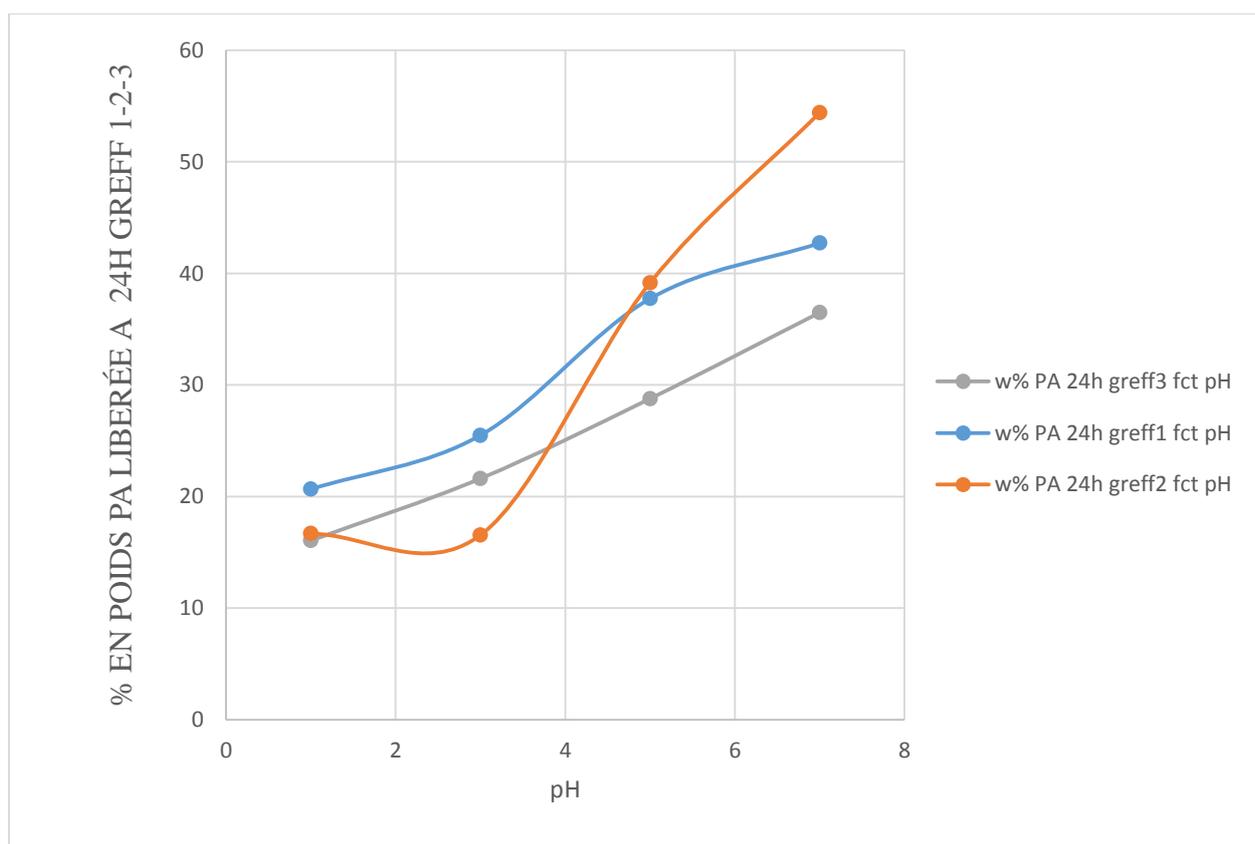
**Figure V-14 : Quantité cumulée de diclofénac libérée des systèmes PEVA-greff-diclofénac avec différentes teneurs en diclofénac à 72 h, en fonction du contenu initial dans différents pH de milieu.**

### V.3.3. Influence des milieux pH sur la libération du Diclofénac Sodique

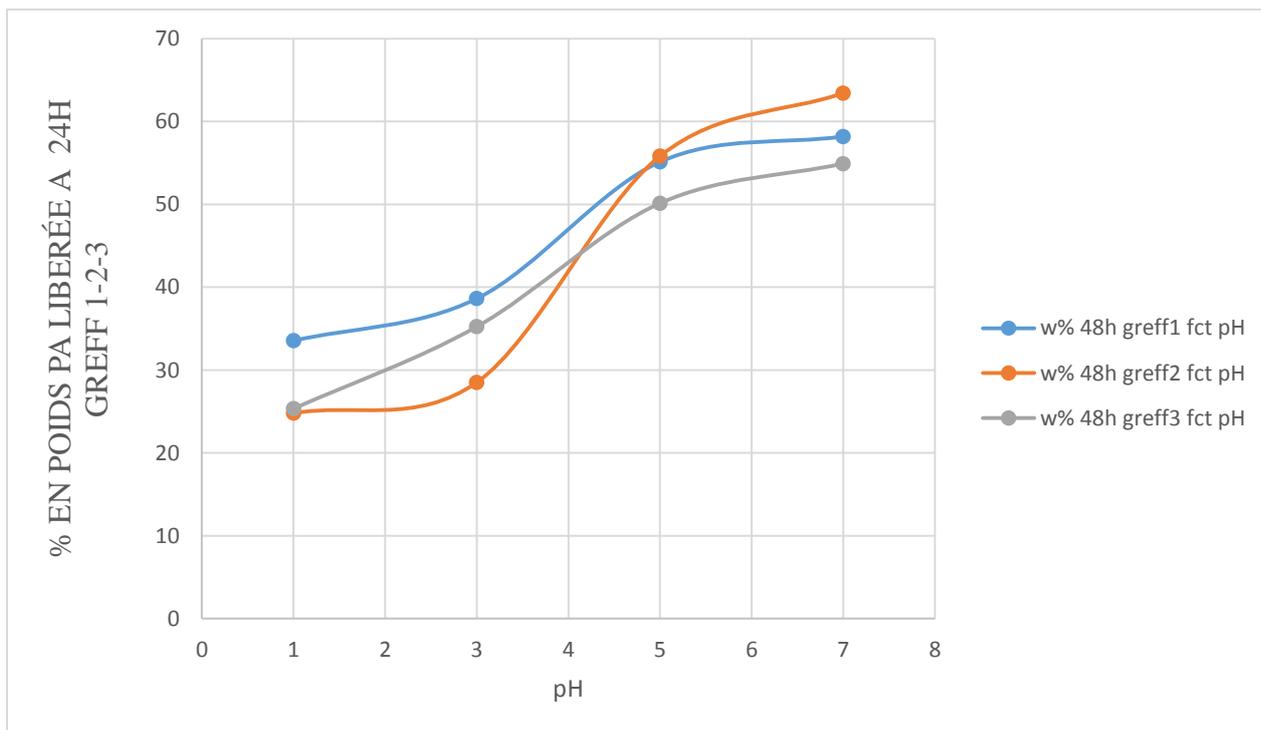
Les figures (V-15, V-16, V-17) représentent les variations du pourcentage en poids libéré par les systèmes DS-greff-PEVA en fonction des pHs des milieux pendant 24, 48, et 72h.

À partir de ces profils de courbe, il est révélé que la dynamique de libération du DS ont pratiquement les mêmes allures à n'importe quelle durée et composition, dans laquelle la quantité libérée la plus élevée correspond au milieu pH=7, et la valeur la plus faible libérée revient au pH=1, ou le maximum de la quantité cumulée libérée a été atteinte à 72h et la quantité minimale libérée correspond à 24h.

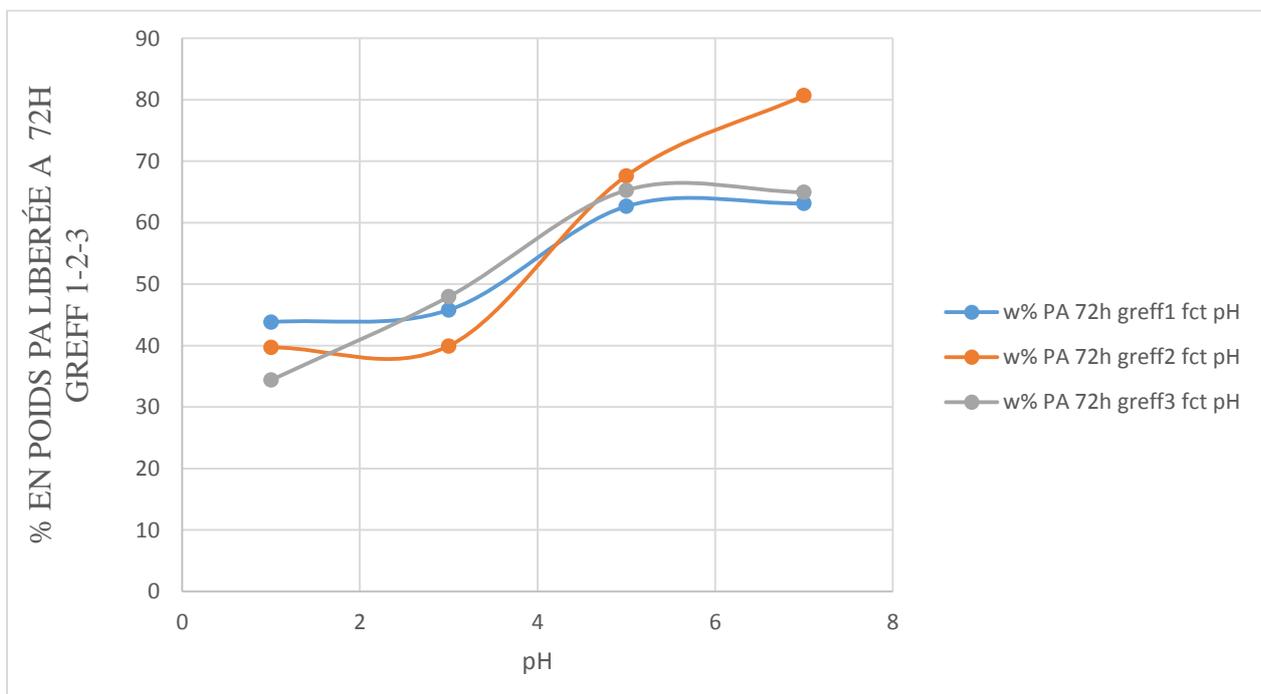
La quantité introduite de valeur de 5% en poids du DS semble la plus adéquate pour une libération maximale au voisinage de 60% à un pH neutre et de valeur minimale à pH=1, ces constatations confirment les résultats obtenus dans la partie précédente.



**Figure V-15 : Influence du milieu pH sur la dynamique de libération du DS à partir des systèmes DS-greff-PEVA avec différentes teneurs en DS à 24h du processus de libération.**



**Figure V-16 : Influence du milieu pH sur la dynamique de libération du DS à partir des systèmes DS-greff-PEVA avec différentes teneurs en PEVA à 48h du processus de libération.**



**Figure V-17: Influence du milieu pH sur la dynamique de libération du DS à partir des systèmes DS -greff-PEVA avec différentes teneurs en DS à 72h du processus de libération.**

## Conclusion générale

Cette étude nous a permis de mettre au point une forme orale à libération prolongée du diclofénac sodique, un puissant anti-inflammatoire non stéroïdien qui est largement utilisé dans le traitement des maladies articulaires dégénératives.

L'utilisation du polymère comme PEVA a permis de fabriquer des formes à libération prolongée qui devrait éviter les pics après consommation (diminuer les effets secondaires et indésirables, et étaler dans le temps l'efficacité de cette molécule (diminuer le nombre de prises quotidiennes)).

La libération de diclofénac par le PEVA à différents pourcentages et à différents pH, nous a permis d'évaluer la délivrance de ce dernier.

Après regroupement des résultats de la thèse de Zatal.Z [38] soutenu en 2021/2022 effectué sur le même PA et utilisant le même support PEVA à pH=1,2 et pH=6,8 avec les résultats obtenus de cette étude à pH3 et pH5, on peut constater que :

- Un taux élevé du greffage du diclofénac sur le PEVA a été réalisé, ce qui nous permet de conclure que la réaction d'estérification est un succès pour la réalisation d'une étude de libération prolongée d'un PA ;
- Les taux de relargage du DS à pH=3 sont proches aux taux de relargage à pH=1
- Les taux de relargage du DS à pH=5 sont proches aux taux de relargage à pH=7
- Les taux maximums de la délivrance du PA ont été repérés à pH =7 ;
- Les taux minimums de la délivrance du PA ont été repérés à pH=1 ;
- D'après ces résultats de libération, on peut avoir une idée sur le faible taux de gonflement de nos systèmes ce qui favorise l'utilisation du PEVA.
- L'introduction de 5% en poids semble le pourcentage le plus adéquat pour une libération prolongée visant un meilleur relargage à un pH neutre, ceci et du aussi à la bonne solubilité du DS dans l'eau.

Enfin d'autres études plus approfondies sur le support PEVA sont envisagées afin d'aboutir à des résultats plus détaillés

## Références bibliographiques

- [1] REVUE D'HISTOIRE DE LA PHARMACIE, Lm, N° 345, 1er TRIM. 2005, p 34.
- [2] Richard A. Kendall and Abdul W. Basit., 2000. The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms, 39-41.
- [3] H. Lennernäs et B. Abrahamsson, « The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension », J. Pharm. Pharmacol., vol. 57, no 3, p. 273-285, mars 2005.
- [4] Bérengère Dekyndt. La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2015.
- [5] Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé, « Monography 01/2014:0478- Comprimés », in European Pharmacopeia 7.2, 2011.
- [6] Y. Qiu, « Chapter 20 - Rational Design of Oral Modified-Release Drug Delivery Systems », in Developing Solid Oral Dosage Forms, Y. Q. C. G. Z. Z. L. R. Porter, Éd. San Diego: Academic Press, 2009, p. 469-499.
- [7] Touitou, Y., 2013. Pharmacologie et thérapeutiques UE 2.11. Elsevier Masson, France
- [8] Encyclopedia of chemical technology Vol 2. Third Edition. Edition John Wiley and Son, 1978. p 355-357.
- [9] REVUE D'HISTOIRE DE LA PHARMACIE, Lm, N° 345, 1er TRIM. 2005, p 34.
- [10] Dash A.K. et Cudworth II G.C., 1998. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 40: 1-12.
- [11] Danckwerts M. et Fassihi A., 1991. Implantable controlled release drug delivery systems: a review. Drug Development and Industrial Pharmacy 17: 1465-1502.
- [12] Judith Pommay et Héléne Bouvrais., 2006. Formulation, administration et libération des antidouleurs. Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes. 63-73.
- [13] K. Park, « Controlled drug delivery systems: Past forward and future back », J. Controlled Release.

[14] Qiu Y., Zhang G., 2000. In: Research and development aspects of oral controlled release dosage forms, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 465-504

[15] Raphael M. Ottenbrite., 2005. "Controlled-release Technology" in *EPSE 2nd ed., Suppl. Vol.*, Virginia Commonwealth University. pp. 164–186.

[16] Venkatraman S., Davar N., Chester A., Kleiner L., 2000. In : An overview of Controlled Release Systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 431-463.

[17] Koch. H. P., 1991. *Sci. Pharm.* 59, 85.

[18] Jonnathan Goole., 2008. Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée», thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles.

[19] KHABER.A, 2011. Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile: Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guar. Université FERHAT ABBAS -SETIF.

[20] Ferruti, P. dans *Reactions on Polymers* (eds. Moore, J. A. et Reidel, D.) 73-101 (ASI, 1973).

[21] A Isogai, *Wood and cellulosic chemistry*, 2nd Ed, revised and expanded, Ed. DNS Hon; N Shiraishi, chap 14, Chemical modification of cellulose, pp599-625, 2000.

[22] Samal, R. K. Sahoo, P. K. Samantaray H. S., Bhattacharjee, S. P. J., (1986), «Graftcopolymerization of cellulose, cellulose derivative and lingocellulose». *Sci. R. M. C.*, 26: 81- 141.

[24] L'expression « estérification de cellulose » est très couramment utilisée mais reste un abus de langage puisque l'estérification s'applique à un acide. C'est pourquoi nous parlerons plutôt d'acylation de cellulose ou de synthèse d'esters de cellulose.

[25] Lionel Sambha'A, Contribution à l'étude de la structure et de la texture du PLA: Effet de la dégradation hydrothermale. Autre. L'université de haute alsace-Mulhouse, Français, 2011.

[26] REACH for Polymers, meilleures méthodes d'essai et techniques disponibles©, smithers Rapra. 2011.

[27] Hazneder, S. ;Dortunc, B. Preparation and in vitro evaluation of eudragit microspheres

containing acetazolamide. *Int. J. Pharm*, 269, 131-140.2004.

[28] Gabor, F.; Ertl, B. ; Wirth, M. ; Mallinger, R. Ketoprofenpoly(D, L-lactic-co-glycolic acid) microspheres : influence of manufacturing parameters and type of polymer on the release characteristics. *J. Microenc*, 16, 1-12.1999.

[29] Young, T. H. ; Chuang, W. Y.; Wei, C. W.; Tang, C. Y. Investigation of the drug distribution and release characteristics from particulate membranes. *J. Membr. Sci.* 191, 199-205.2001.

[30] Kuraray Co. Ltd. Kuraray – EVALTM (last accessed 28 February 2017)

[31] Wagner, J. R. *Multilayer Flexible Packaging*; Elsevier Science: Oxford, United Kingdom and Cambridge, MA, USA, (2016).

[32] Finch, C. A. *Polyvinyl Alcohol Developments*; John Wiley & Sons Ltd.: Hoboken, NJ, USA, (1992).

[33] ICIS Chemical Business. Eval to Build EVOH Plant to Meet Global Demand eval-to-build-evoh-plant-to-meet-global-demand/ (last accessed 13 March 2017).

[34] Iwanami, T.; Hirai, Y. Ethylene vinyl alcohol Resins for Gas-Barrier Material. *Tappi J.* (1983), 66, 85–90.

[35] Mokwena, K. K.; Tang, J. Ethylene vinyl alcohol: A Review of Barrier Properties for Packaging Shelf Stable Foods. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* (2012), 52, 640–650.

[36] A. Le Hir, "Pharmacie galénique : bonne pratiques de fabrication des médicaments", 8<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris, (2001), pp.251.

[37] Tamazight, B "Mise au point et validation d'une méthode de dosage du Diclofénac sodique dans des comprimés gastro-résistants de 50 mg par HPLC, en vue d'une étude du profil de dissolution" mémoire de doctorat en pharmacie université mouloud mammeri tizi ouzou 2017.

[38] ZATAL.Z " Etude de la libération d'un principe actif à partir d'une réaction d'estérification " université de Blida 1, 2022.

[39] Nora, M. Aouak, T "synthesis, characterization, and release dynamic of Acetylsalicylic Acid from Acétylsalicylique Acid/poly(vinylalcohol-co-ethylene) membrane" international journal of polymeric materials and polymeric biomaterials, 62 : 11, 596-604

[40] Pradum, P "Development and validation of simple UV-spectrophotometric method for Estimation Diclofenac sodium in bulk and tablet dosage form" researchgate article january 2016.

- [41] Aurora, L Maria, J.a Luis, B Ares,A Bouza,R "Application of FTIR spectroscopy to determin transport properties and water-polymer interactions in polypropylene (pp)/ poly(ethylene-co-vinyl alcohol) (EVOH) blend films : Effect of poly(ethylene-co-vinyle alcohol) content and water activity" *journal de : Polymer* 50 (2009) 2981-2989.
- [42] Alia,N . Keciour,Z "Hdrophobisation de polymères naturels et de synthèse hydroxyles", Mémoire de master université de Blida-a 2019
- [43] H. Abdou, "Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence", Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1989) pp. 145–172.
- [44] Dash, V. Mishra, S. K. Singh, M Goyal, A. K. Rath, G. "Release kinetic studies of aspirin microcapsules from ethylcellulose, cellulose acetate phthalate and their mixtures by emulsion solvent evaporation method". *Sci. Pharm.* 2010, 78, 93–101.
- [45] Lin, M.; Wang, H.; Meng, S.; Zhong, W.; Li, Z.; Cai, R.; Chen, Z.; Zhou, X.; Du, Q. Structure and release behavior of PMMA/silica composite drug delivery system. *J. Pharm. Sci.* 2007, 96, 1518–1526. [CrossRef]
- [46] Reinhard, C.S.; Radomsky, M.L.; Saltzman, W.M.; Hilton, J.; Brem, H. Polymeric controlled release of dexamethasone in normal rat brain. *J. Control. Release* 1991, 16, 331–339. [CrossRef]
- [47] Blagden N, de Matas M, Gavan PT, et al. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007;59:617–630.
- [48] Kim ER, Rhee PL. How to interpret a functional or motility test – colon transit study. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2012;18:94–99.