

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**Elaboration d'un patch buccal mucoadhésif  
pour la libération prolongée du Candésartan  
Ciléxetil**

Thèse d'exercice de fin d'études

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

**Présentée par :**

-MOHAMED MAHMOUD Sara

-NADIR Madina

**Encadrée par :**

- Dr. H.BENQUERGOURA Maître de conférences de classe A en chimie

(Université de Blida-1)

**Devant le jury :**

-Présidente : Dr S.BENHAMIDA Maître de conférences de classe B en pharmacologie

(Université de Blida-1)

-Examinatrice: Dr N.AYACHI Maître de conférences de classe A en Galénique

(Université de Blida-1)

**2021/2022**



# Remerciements

*Nous remercions dieu le tout puissant pour nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au soutien et l'assistance de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre gratitude.*

*Nous voudrions tout d'abord adresser toute notre reconnaissance à notre chère encadrante, **Dr H.BENGUEGOURA Hassiba**, pour sa patience sans limite, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Nos remerciements vont également aux membres de jury : **Dr S.BENHAMIDA** et **Dr N.AYACHI**.*

*Nous tenons à remercier spécialement **Dr CHANANE**, qui nous a entraînés énormément lors de notre pratique avec bonne foi et en toute bénévolat.*

*Nous portons une vive pensée, au staff du laboratoire **LCPMM** qui a eu l'ambabilité de nous accueillir durant tout notre travail.*

*Un grand merci à Selma pour ses conseils concernant notre stage, elle a grandement motivé nos esprits. Egalement un grand merci à **Asma** et **Souad** pour leur aide immense lors de notre pratique, sans elles certains tests n'auraient pas été faits.*

*Nous remercions nos familles à qui nous devons nos études et notre projet particulièrement nos parents qui nous ont illuminés notre vie et nous ont supporté émotionnellement et financièrement tout le long de notre parcours universitaire sans plainte.*

*Nous remercions nos maîtres de stage au niveau du CHU Blida pour avoir assuré le bon déroulement de nos stages d'internat.*

*Enfin, nous remercions tous mes amis Fetouma, Maria, Iméne, Sarah et Radia qui ont toujours été là pour nous. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.*

*À tous ces intervenants, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.*

*Madina et Sara*

# Table de matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

**Introduction Générale .....02**

## **CHAPITRE I : BIOADHESION ET MUCOADHESION**

**I.1. Définitions : Bioadhésion et mucoadhésion .....06**

**I.2. Mécanismes de bioadhésion .....06**

I.2.1. Phase de contact .....06

I.2.2. Phase de consolidation .....07

**I.3. Théories de la mucoadhésion .....08**

I.3.1. Théorie de mouillage .....08

I.3.2. Théorie de diffusion et d'interpénétration .....09

I.3.3. Théorie de la rupture .....11

I.3.4. Théorie d'adsorption .....12

I.3.5. Théorie de transfert électronique .....12

I.3.6. Théorie mécanique .....12

**I.4. Les polymères mucoadhésifs .....13**

I.4.1. Caractéristiques d'un bon polymère mucoadhésif .....13

I.4.2. Classification des polymères mucoadhésifs .....13

I.4.2.1. Polymères de première génération .....16

I.4.2.1.1. Polymères anioniques .....16

I.4.2.1.2. Polymères cationiques .....16

I.4.2.2. Polymères de deuxième génération .....17

I.4.2.2.1. Lectines .....	18
I.4.2.2.2. Adhésion bactérienne .....	18
I.4.2.2.3. Polymères thiolés .....	19
<b>I.4.3. Facteurs influençant la mucoadhésivité .....</b>	<b>19</b>
I.4.3.1. Facteurs liés au polymère .....	19
I.4.3.1.1. Poids moléculaire .....	19
I.4.3.1.2. Concentration du polymère .....	20
I.4.3.1.3. Flexibilité des chaînes de polymère .....	20
I.4.3.1.4. Conformation spatiale.....	21
I.4.3.1.5. Gonflement et réticulation : <i>cross-linking</i> .....	21
I.4.3.1.6. Hydrophilie.....	22
I.4.3.2. Facteurs liés à l'environnement.....	22
I.4.3.2.1. PH de l'interface polymère-substrat.....	22
I.4.3.2.2. Force d'application.....	22
I.4.3.2.3. Temps de contact initial.....	23
I.4.3.3. Facteurs physiopathologiques.....	23
I.4.3.3.1. Renouvellement du mucus.....	23
I.4.3.3.2. Etats pathologiques.....	23
<b>I.5. Techniques d'évaluation de la mucoadhésion.....</b>	<b>24</b>
<b>I.5.1. Techniques <i>in-vitro</i>.....</b>	<b>24</b>
I.5.1.1. Méthodes basées sur la mesure de la force d'attachement/ détachement.....	25
I.5.1.1.1. Appareils et techniques .....	26
I.5.1.2. Méthodes rhéologiques .....	32
I.5.1.3. Autres méthodes.....	33
<b>I.5.2. Techniques <i>in-vivo</i>.....</b>	<b>34</b>
I.5.2.1. Usage des radio-isotopes .....	35
I.5.2.2. Utilisation de la Gamma scintigraphie .....	35
I.5.2.3. Utilisation de l'oxymétrie par résonance paramagnétique électronique (RPE) .....	35
I.5.2.4. Études radiologiques .....	36

## CHAPITRE II : LA MUQUEUSE BUCCALE

II.1. Anatomie .....	38
II.2. Structure du mucus .....	39
II.3. Absorption via la muqueuse buccale .....	40
II.4. Différence entre la voie mucobuccale et la voie sublinguale .....	41
II.5. Avantages et inconvénients de l'administration des médicaments par voie buccale .....	42
II.5.1. Avantages .....	42
II.5.2. Inconvénients .....	43
II.6. Limites de l'administration des médicaments par voie buccale .....	43
II.7. Facteurs influençant l'absorption de médicaments par voie buccale .....	43

## CHAPITRE III : PATCHS BUCCAUX MUCOADHESIFS

III.1. Patchs buccaux mucoadhésifs .....	45
III.1.1 Modèles de patchs mucoadhésifs.....	46
III.1.1.1. Systèmes matriciels (libération bidirectionnelle) .....	46
III.1.1.2. Systèmes de réservoirs (libération unidirectionnelle) .....	46
III.1.2 Méthodes de fabrications des patchs mucoadhésifs.....	48
III.1.2.1. Méthode de coulée de solvant .....	48
III.1.2.2. Extrusion à chaud.....	49
III.1.2.3. Moulage direct .....	49
III.1.2.4. Electro-filage .....	49
III.1.2.5. Electro-pulvérisation .....	49
III.1.2.6. Impression 3D .....	50
III.2. <u>Principe actif</u> .....	50
<u>Candésartan</u> .....	52

<b>III.2.1. Structure .....</b>	<b>52</b>
<b>III.2.2. Mécanisme d'action .....</b>	<b>53</b>
<b>III.2.2.1. Système rénine-angiotensine .....</b>	<b>53</b>
<b>III.2.2.2. Mécanisme d'action .....</b>	<b>55</b>
<b>III.2.3. Indication du candésartan .....</b>	<b>55</b>
<b>III.2.4. Pharmacocinétique .....</b>	<b>56</b>
<b>III.2.4.1. Absorption et distribution.....</b>	<b>56</b>
<b>III.2.4.2. Métabolisme et élimination.....</b>	<b>56</b>
<b>III.2.5. Pharmacodynamique .....</b>	<b>57</b>
<b>III.2.6. L'intérêt de la voie mucobuccale pour le candésartan .....</b>	<b>58</b>
<b>III.3. <u>Excipients</u> .....</b>	<b>61</b>
<b>III.3.1. <u>Polymères mucoadhésifs</u> .....</b>	<b>62</b>
<b>III.3.1.1. Chitosane et dérivés .....</b>	<b>62</b>
<b>III.3.1.1.1. Source et préparation du chitosane .....</b>	<b>62</b>
<b>III.3.1.1.2. Propriétés physico-chimiques du chitosane.....</b>	<b>63</b>
<b>III.3.1.1.3. Relation structure activité du chitosane.....</b>	<b>64</b>
<b>III.3.1.2. Hydroxypropyl methylcellulose .....</b>	<b>65</b>
<b>III.3.1.2.1. Structure et fabrication .....</b>	<b>65</b>
<b>III.3.1.2.2. Mécanismes de mucoadhésivité .....</b>	<b>66</b>
<b>III.3.1.2.3. Propriétés physico-chimiques.....</b>	<b>66</b>
<b>III.3.1.3. Polyvinylpyrrolidone .....</b>	<b>66</b>
<b>III.3.2. Membrane de support .....</b>	<b>67</b>
<b>III.3.3. Plastifiants .....</b>	<b>67</b>
<b>III.3.4. Exhausteurs de perméation .....</b>	<b>68</b>
<b>III.3.5. Inhibiteurs enzymatiques .....</b>	<b>69</b>
<b>III.3.6. Conservateurs .....</b>	<b>70</b>
<b>III.3.7. Aromatisants et colorants .....</b>	<b>70</b>

## **CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES**

<b>Objectif .....</b>	<b>72</b>
<b>IV.1. <u>Matériels</u> .....</b>	<b>72</b>



IV.1.1. Equipement.....	72
IV.1.2. Verrerie .....	72
IV.1.3. Autres .....	73
IV.1.4. Matières premières .....	73
IV.1.5. Choix des excipients .....	73
<b>IV.2. <u>Méthodes</u> .....</b>	<b>74</b>
IV.2.1. Etudes de compatibilité.....	74
IV.2.2. Elaboration de la courbe d'étalonnage du candésartan dans la solution tampon phosphate (pH 6,8) .....	74
IV.2.3. Préparation des patchs .....	75
IV.2.4. Caractérisation physico-chimique .....	77
IV.2.4.1. Evaluation organoleptique.....	77
IV.2.4.2. Uniformité de masse.....	77
IV.2.4.3. Uniformité d'épaisseur.....	77
IV.2.4.4. Détermination de pH.....	78
IV.2.4.5. Indice de gonflement.....	78
IV.2.4.6. Endurance au pliage .....	78
IV.2.4.7. Teneur en PA.....	79
IV.2.4.8. Etude de libération de principe actif .....	79
IV.2.4.9. Détermination de modèle de cinétique de libération de principe actif .....	79
IV.2.5. Etude de mucoadhésivité.....	80
IV.2.5.1. Mesure de la force mucoadhésive .....	80
IV.2.6. Optimisation du pourcentage de libération du PA et la force mucoadhésive par la méthode des plans d'expérience.....	81
IV.2.6.1. Notions générales.....	81
IV.2.6.2. Surface de réponse.....	83
IV.2.6.3. Résolution matricielle d'un plan d'expérience.....	84

## **CHAPITRE V : RESULTATS ET DISCUSSION**

V.1. <u>Etude de compatibilité</u> .....	85
--	----

V.2. <u>Analyse par spectrophotométrie UV</u> .....	90
V.3. <u>Caractérisation physico-chimique</u> .....	91
V.3.1. Caractères physiques : Aspect, masse, épaisseur.....	91
V.3.2. Uniformité de masse .....	92
V.3.3. Mesure du pH de surface .....	92
V.3.4. Taux de gonflement .....	93
V.3.5. Endurance au pliage.....	93
V.3.6. Teneur en PA.....	94
V.4. <u>Force de mucoadhésion</u> .....	94
V.5. <u>Etude de libération <i>in-vitro</i> du principe actif</u> .....	95
V.5.1. Détermination des modèles de cinétique de libération de principe actif.....	96
V.6. <u>Modélisation par les plans d'expériences</u> .....	101
V.6.1. Applications.....	101
V.6.1.1. Effet de la variation de la quantité de polymères sur le pourcentage cumulatif de Principe actif libéré au bout de 6heures.....	101
V.6.1.2. Effet de la variation de la quantité de polymères sur la force mucoadhésive.....	103
<u>Conclusion</u> .....	105

## ANNEXES

Annexe I : Modélisation de la cinétique de libération des médicaments à libération contrôlée .....	108
---	-----

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

### **Résumé**

## Liste de figures

<b>Figure I.1 :</b> Mécanisme de mucoadhésion .....	<b>07</b>
<b>Figure I.2 :</b> Représentation des tensions interfaciales et de l'angle de contact .....	<b>09</b>
<b>Figure I.3 :</b> Représentation schématique de la théorie de diffusion .....	<b>10</b>
<b>Figure I.4 :</b> Les ruptures en mucoadhésion .....	<b>11</b>
<b>Figure I.5:</b> Représentation du montage de test de pelage .....	<b>26</b>
<b>Figure I.6:</b> Illustration de la technique de la plaque de Wilhelmy modifiée, pour la détermination de la mucoadhésion .....	<b>27</b>
<b>Figure I.7 :</b> Méthode utilisant un tensiomètre modifié pour la détermination de la force de détachement .....	<b>28</b>
<b>Figure I.8 :</b> Appareils à tensiomètre double .....	<b>28</b>
<b>Figure I.9 :</b> Balance physique modifiée pour la mesure de la force mucoadhésif.....	<b>29</b>
<b>Figure I.10 :</b> Balance physique pour la mesure de la force mucoadhésif utilisant un compte-goutte.....	<b>29</b>
<b>Figure I.11 :</b> Schéma d'un analyseur de profile de texture.....	<b>30</b>
<b>Figure I.12 :</b> Schéma d'un appareil utilisant un capteur/transducteur de force électromagnétique pour la mesure de la mucoadhésivité .....	<b>31</b>
<b>Figure I.13 :</b> Schéma d'un appareil de mesure de mucoadhésivité utilisant un cylindre de rotation.....	<b>32</b>
<b>Figure II.1 :</b> Structure de la muqueuse buccale.....	<b>39</b>
<b>Figure II.2 :</b> Structure de mucus et de la mucine.....	<b>40</b>
<b>Figure III.1 :</b> Différents modèles de patches mucoadhésifs.....	<b>47</b>
<b>Figure III.2 :</b> Structure chimique de la prodrogue Candésartan cilexetil et le principe actif candésartan .....	<b>53</b>

<b>Figure III.3 :</b> le système rénine angiotensine et les différents médicaments agissant sur ce système .....	<b>55</b>
<b>Figure III.4 :</b> Structure, pharmacologie, signalisation et fonctions physiologiques des récepteurs AT1 et AT2 de l'angiotensine II .....	<b>58</b>
<b>Figure III.5:</b> les classes BCS (système de classification biopharmaceutique) .....	<b>59</b>
<b>Figure III.6 :</b> structure chimique du chitosane.....	<b>63</b>
<b>Figure III.7 :</b> Chitosane sous sa forme protonée en solution .....	<b>64</b>
<b>Figure III.8:</b> structure de l'HPMC.....	<b>65</b>
<b>Figure III.9 :</b> synthèse du polyvinylpyrrolidone .....	<b>67</b>
<b>Figure IV.1 :</b> préparation des patchs par la méthode de moulage au solvant.....	<b>76</b>
<b>Figure IV.2 :</b> Imbibition du patch dans le gel AGAR-AGAR .....	<b>78</b>
<b>Figure IV.3 :</b> Etude de libération du PA .....	<b>80</b>
<b>Figure IV.4 :</b> Schéma de balance physique modifiée pour la mesure de la force mucoadhésive .....	<b>81</b>
<b>Figure IV.5:</b> Illustration d'un domaine des facteurs d'une variable.....	<b>83</b>
<b>Figure IV.6:</b> Représentation d'un domaine expérimentateur à 2 facteurs.....	<b>83</b>
<b>Figure IV.7:</b> Représentation d'une surface de réponse pour un plan à 2 facteurs.....	<b>84</b>
<b>Figure V.1 :</b> spectre FTIR du candésartan cilexetil pur .....	<b>88</b>
<b>Figure V.2 :</b> structure chimique de Candésartan cilexetil.....	<b>89</b>
<b>Figure V.3 :</b> spectre FTIR de la matrice sans principe actif (a) et celle de la formulation F1(b) .....	<b>89</b>
<b>Figure V.4 :</b> Spectre UV du candésartan cilexetil .....	<b>90</b>
<b>Figure V.5 :</b> Courbe d'étalonnage de candésartan cilexetil dans la solution tampon phosphate (pH 6.8) .....	<b>91</b>
<b>Figure V.6 :</b> Mesure de l'épaisseur à l'aide d'un micromètre.....	<b>91</b>

<b>Figure V.7 : Mesure du pH de surface .....</b>	<b>92</b>
<b>Figure V.8 : Histogramme représentant les différents indices de gonflement en fonction du temps .....</b>	<b>93</b>
<b>Figure V.9 : Profil de libération du PA selon le modèle d'ordre 0 .....</b>	<b>97</b>
<b>Figure V.10 : Profil de libération du PA selon le modèle d'ordre 1.....</b>	<b>97</b>
<b>Figure V.11 : Profil de libération du PA selon le modèle de Higuchi.....</b>	<b>98</b>
<b>Figure V.12 : Profil de libération du PA selon le modèle de Hixon-Crowell .....</b>	<b>98</b>
<b>Figure V.13 : Variation de la CDR à 6 h en fonction du HPMC et Le Chitosane.....</b>	<b>103</b>
<b>Figure V.14 : Variation de la force muco-adhésive (N/m<sup>2</sup>) en fonction du HPMC et Le Chitosane.....</b>	<b>104</b>

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau I.1</b> : Classification des polymères .....	<b>14</b>
<b>Tableau I.2</b> : Les polymères et leurs propriétés de mucoadhesivité.....	<b>15</b>
<b>Tableau I.3</b> : Exemples de polymères thiolés et l'effet sur la mucoadhésion mesurée de <i>Bernkop-Schnürch et al</i> .....	<b>19</b>
<b>Tableau III.1</b> : Liste des patches buccaux mucoadhesifs.....	<b>51</b>
<b>Tableau III.2</b> : Liste des films buccaux mucoadhésifs .....	<b>52</b>
<b>Tableau III.3</b> : Travaux récents visant l'amélioration de la biodisponibilité de Candésartan ciléxetil .....	<b>60</b>
<b>Tableau III.4</b> : Travaux portant sur les systèmes buccaux mucoadhésifs pour l'amélioration de la biodisponibilité de Candésartan ciléxetil.....	<b>61</b>
<b>Tableau III.5</b> : les exhausteurs de perméation et leurs mécanismes d'action.....	<b>69</b>
<b>Tableau IV.1</b> : Compositions des patchs .....	<b>77</b>
<b>Tableau IV.2</b> : Tableau des matrices expérimentaux.....	<b>84</b>
<b>Tableau V.1</b> : Résultats des moyennes de masses et leur écart type.....	<b>92</b>
<b>Tableau V.2</b> : Résultats du test de teneur en médicament .....	<b>94</b>
<b>Tableau V.3</b> : résultats de la résistance mucoadhésive (g), la force d'adhérence (N) et de la force de liaison (N/m <sup>2</sup> ).....	<b>95</b>
<b>Tableau V.4</b> : Résultats du pourcentage cumulatif.....	<b>96</b>
<b>Tableau V.5</b> : Résultats des coefficients de corrélation des modèles de libération <i>in-vitro</i> du candésartan .....	<b>99</b>
<b>Tableau V.6</b> : Exposant de diffusion, et le mécanisme de dégagement de libération du PA.....	<b>100</b>

<b>Tableau V.7 :</b> Exposant de diffusion, et le mécanisme de dégagement de corps dissous pour les différentes formes de matrices non gonflables.....	<b>100</b>
<b>Tableau V.8 :</b> Pourcentage cumulatif de libération du PA à 6 heures.....	<b>102</b>
<b>Tableau V.9 :</b> Force muco-adhésive.....	<b>103</b>



## **Liste des abréviations**

**3D** : Tridimensionnelle.

**AIBN** : L'azobisisobutyronitrile.

**AFT-FTIR** : *Attenuated total reflectance- Fourier-transform infrared spectroscopy*, Infra rouge à transformée de Fourier à réflectance totale atténuée.

**AT1** : Récepteur 1 de l'angiotensine II.

**AT2** : Récepteur 2 de l'angiotensine II.

**AUC** : *Area Under the Curve*, aire sous la courbe.

**BCS** : *Biopharmaceuticals Classification Système*, système de classification biopharmaceutique.

**CDR** : *Cumulative drug release*

**CHI** ; Chitosane

**CMC**: Carboxy MethylCellulose.

**CP** : Carbopol .

**CYP** : Système de cytochromes P450.

**Da** : Dalton.

**EDTA** : *EthyleneDiamineTetraacetic Acid*, Acide éthylène diamine tétraacétique (chélateur).

**EMFT** : *Electromagnetic Force Transducer*, capteur/transducteur de force électromagnétique.

**FEVG** : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche.

**FDM** : *Fused Deposition Modeling*, modélisation des dépôts fondus.

**HEC**: Hydroxy EthylCellulose.

**HEMA** : L'hydroxyéthylméthacrylate.

**HPC**: Hydroxy PropylCellulose.

**HPMC** : Hydroxy Propyl MéthylCellulose.

**FTIR** : *Fourier-transform infrared spectroscopy*, Infra Rouge à Transformée de Fourier.

**IEC** : Inhibiteur(s) de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine.

**ICH** : *Intenational Council for Harmonisation*, conseil international d'harmonisation.

**MC** : Méthylcellulose.

**Na CMC**: sodium Carboxy MéthylCellulose.

**PA** : principe actif.

**PAA**: *PolyAcrylic Acid*, acide polyacrylique.

**PC** : Polycarbophil.

**PEG** : PolyEthylène Glycol.

**PEG MM** : PolyEthylène Glycol MonoMéthyl acrylate.

**P-gp** : Glycoprotéine P.

**PVA** : Alcool polyvinylique.

**PVC** : Polychlorure de vinyl.

**PVP** : PolyVinyl Pyrrolidone.

**RPE** : Résonance Paramagnétique Electronique.

**SRA** : Système Rénine Angiotensine.

**TPA** : *Texture Profile Analysis*, analyseur de profil de texture.

**UV** : Ultra-violet.

# **INTRODUCTION GENERALE**

## Introduction Générale

L'industrie pharmaceutique est en constant déficit pour améliorer la délivrance des médicaments et s'acharne à satisfaire le patient et lui faciliter sa vie quotidienne. Pour atteindre leur but, les chercheurs se concentrent, ces dernières années, sur les systèmes innovants de délivrance de médicament qui permettent leur transport dans l'organisme en quantité requise pour obtenir les effets souhaités efficacement et en toute sécurité<sup>1</sup>.

Les voies de délivrance conventionnelles bien qu'elles aient montrés leur efficacité, au fil des années quelques contraintes ont surgi lors de leur utilisation. Parmi les différentes voies d'administration des médicaments, la voie orale est la plus appréciée par le patient et le clinicien. Cependant, l'administration de médicaments par voie orale présente des inconvénients tels que le métabolisme de premier passage hépatique et la dégradation enzymatique dans le tractus gastro-intestinal (TGI). Pour surpasser ses obstacles, les chercheurs optent à utiliser d'autres voies d'administration, plus avantageuses et accessible à certains médicaments essentiels mais à propriétés particulières. Les voies d'administration transmuqueuses de médicaments (muqueuses nasale, rectale, vaginale, oculaire et buccale) offrent de nets avantages par rapport à la voie orale pour l'administration systémique des médicaments<sup>2</sup>. Ces avantages comprennent le contournement possible de l'effet de premier passage, l'évitement de l'élimination pré-systémique au sein du TGI, une meilleure flore enzymatique pour l'absorption des médicaments<sup>3</sup>, un bon débit sanguin et une surface importante qui entraînent une absorption rapide des médicaments<sup>4</sup>.

Parmi ces sites d'administration, la cavité buccale s'est avérée être le site le plus pratique et le plus facilement accessible pour l'administration d'agents thérapeutiques à la fois locaux et systémiques. Les formes de dosage conventionnelles pour l'administration des médicaments via la muqueuse buccale comprennent les solutions, les comprimés et les capsules érodables ou à mâcher, buccaux ou sublinguaux. Malheureusement, une grande partie du médicament dans ces systèmes peut être indisponible en raison de la déglutition involontaire et d'un temps de séjour très court, à cause de la mastication, de la parole, etc. La libération prolongée n'entre donc pas dans le champ d'application de ces formulations<sup>2</sup>.

Récemment on constate un grand développement de nouvelles formes de dosage bioadhésives pour l'administration de médicaments par les muqueuses qui tentent de surmonter ces limitations antérieurement citées. Ceci étant donné que le système de

délivrance de médicaments par voie buccale adhésif prolonge le temps de séjour de la forme pharmaceutique au site d'application ou d'absorption et facilite un contact intime de la forme pharmaceutique avec la surface d'absorption limitée et contribue ainsi à améliorer l'efficacité thérapeutique du médicament. Dans les années 1980, le professeur Joseph R. Robinson de l'Université du Wisconsin a été le premier à présenter le concept de mucoadhésion comme une nouvelle stratégie pour prolonger le temps de résidence de divers médicaments sur la surface oculaire<sup>2</sup>. De cela est née l'utilisation des polymères mucoadhésifs dans les formes destinées aux muqueuses. Les polymères mucoadhésifs ont été capables d'adhérer à diverses autres muqueuses. La capacité d'adhérer à la couche de gel de mucus qui recouvre les tissus épithéliaux fait de ces polymères des excipients très utiles pour l'administration de médicaments<sup>5</sup>.

Les maladies cardiovasculaires, en particulier l'hypertension artérielle sont des troubles très répandues partout dans le monde nécessitant un traitement prolongé, habituellement à vie. Les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes AT1, les  $\beta$ -bloquants et les antagonistes du calcium sont des médicaments de premier choix visant à prévenir les lésions organiques et à réduire le taux de mortalité<sup>6</sup>. Or, la plupart des médicaments antihypertenseurs disponibles aujourd'hui présentent un métabolisme de premier passage important, une biodisponibilité variable et des temps d'administration plus fréquents qui font d'eux un candidat idéal pour les systèmes mucoadhésives.

Le candésartan est un antihypertenseur antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.1 il se présente sous forme de promédicament, candésartan cilexetil qui, sous l'action de l'enzyme estérase présente dans la paroi intestinale s'hydrolyse en une fraction active de candésartan dans le tractus gastro-intestinal<sup>7</sup>. La forme pro-drogue du candésartan n'a pas permis de surmonter les problèmes de la faible biodisponibilité orale, qui est passée de 15 % à environ 40 % chez l'homme. Les raisons de la faible biodisponibilité et de la faible absorption du candésartan sont une faible solubilité dans l'eau et l'efflux par des pompes de résistance aux médicaments dans le tractus gastro-intestinal. Plusieurs recherches sont menées dont le but est la conception et le développement de systèmes qui pourraient augmenter l'absorption, la biodisponibilité des médicaments peu soluble dans l'eau, et sujet à un métabolisme de premier passage, tel que le candésartan<sup>8</sup>.

Le présent travail s'inscrit donc dans cette optique, il est composé de deux parties, d'abord une partie théorique où nous avons abordé des généralités sur la mucoadhésion dans le premier chapitre ainsi que sur la voie buccale dans le chapitre II et en terminant avec une synthèse bibliographique sur les patchs buccaux mucoadhésifs. Puis la partie pratique qui a porté sur l'élaboration et la caractérisation de formulations innovantes, bien tolérées, et aisément administrables qui se présentent sous forme de films buccaux de Candésartan cilexetil utilisant une matrice mucoadhésive qui permet un contact intime et prolongé entre la forme galénique et la muqueuse buccale en vue d'optimiser l'absorption et la biodisponibilité de ce médicament.

# **CHAPITRE I : BIOADHESION ET MUCOADHESION**

### **I.1. Définitions : bioadhésion et mucoadhésion**

Le terme de bioadhésion peut être défini comme l'état dans lequel deux matériaux, au moins un de nature biologique, sont maintenus ensemble pendant une période prolongée par des forces interfaciales<sup>1</sup>. Dans les systèmes biologiques, la bioadhésion peut être classée en trois types<sup>2</sup>:

Type 1 : adhérence entre deux phases biologiques, par exemple l'agrégation plaquettaire et la cicatrisation.

Type 2 : adhésion d'une phase biologique à un substrat artificiel, par exemple, formation de biofilm sur des prothèses.

Type 3 : adhésion d'un matériau artificiel à un substrat biologique, par exemple, adhésion d'un hydrogel synthétique à l'épiderme.

Lorsque le matériau est utilisé à des fins d'administration de médicament, le terme bioadhésion implique la fixation d'une forme médicamenteuse à un tissu biologique précis. La surface biologique peut être un tissu épithélial ou la couche de mucus. *Leung et Robinson*<sup>3</sup> ont décrit la mucoadhésion comme l'interaction entre une surface de mucine et un polymère synthétique ou naturel. La mucoadhésion ne doit pas être confondue avec la bioadhésion ; dans la bioadhésion, le polymère est attaché à une membrane biologique et si le substrat est une membrane muqueuse, le terme mucoadhésion est utilisé. Tenant compte de la diversité des muqueuses contenues dans notre corps, les formes mucoadhésives ont plusieurs voies à administrer : buccale, oculaire, nasale, intra vaginale...

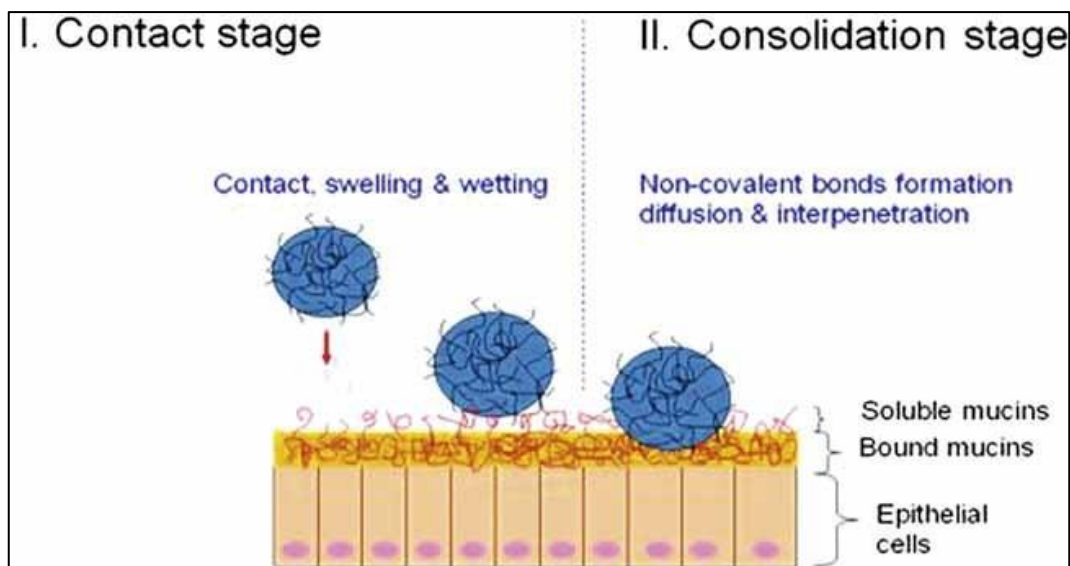
### **I.2. Mécanismes de bioadhésion**

Un mucoadhésif est défini comme une substance artificielle qui est capable d'interagir avec la membrane muqueuse et d'être retenu attachée sur le mucus pendant une période prolongée de temps. Au cours de ce processus, deux étapes interviennent généralement qui sont, la phase de contact et la phase de consolidation, donnés ci-dessous.

**I.2.1. Phase de contact :** La première étape est caractérisée par le contact entre le mucoadhésif et la muqueuse, avec l'étalement et le gonflement de la formulation, initiant son profond contact avec la couche du mucus.



**I.2.2. Phase de consolidation :** lors de cette phase, et par différentes forces physico-chimiques d'attraction, le matériau mucoadhésif se joint au mucus résultant en une mucoadhésion de longue durée. Cette jonction est activée par la présence d'humidité. L'humidité plastifie le système, permettant aux molécules mucoadhésives de se libérer et de se relier par des liaisons faibles, telles que des liaisons Van der Waals et hydrogène aux constituants de la muqueuse. Selon la théorie de la diffusion, les polymères mucoadhésives et les glycoprotéines du mucus interagissent mutuellement par une interpénétration de leurs chaînes et formation de liaisons secondaires. Pour que cela se produise, le dispositif mucoadhésif a des caractéristiques favorisant à la fois les interactions chimiques et mécaniques. Par exemple, les molécules avec groupes hydroxyles et carboxyles (-OH, -COOH), avec un poids moléculaire élevé, des chaînes flexibles et des propriétés tensioactives, qui aident à l'étalement dans toute la couche du mucus. Après ces deux étapes, le processus de la mucoadhésion se complète. Ces étapes de mucoadhésion sont également illustrées dans la figure I.1<sup>4</sup>.



**Figure I.1 : Mécanisme de mucoadhésion : La mucoadhésion se déroule en deux temps. (A) Phase de contact : Contact intime entre un bioadhésif et une membrane (phénomène de mouillage ou de gonflement). (B) Étape interactive : Pénétration du bioadhésif dans le tissu ou dans la surface de la membrane muqueuse (interpénétration).**

### I.3. Théories de la mucoadhésion

La mucoadhésion est un processus complexe dont différentes théories existent pour expliquer certaines observations expérimentales réalisées au cours de ce processus, notamment : la théorie de mouillage, de diffusion, d'adsorption, de rupture, la théorie électronique et la théorie mécanique.

Malheureusement, chaque modèle théorique ne peut expliquer toutes les interactions qui conduisent à l'établissement de la liaison bioadhésive (entre la formulation et la surface de tissu) <sup>5</sup>.

#### I.3.1. Théorie de mouillage

La théorie de mouillage attribue la liaison bioadhésive à des interactions intermoléculaires et à la tension interfaciale. Elle suppose que le composant adhésif pénètre dans les irrégularités de surface, durcit et s'ancre à la surface. Cette théorie consiste essentiellement en une mesure d'étalement d'un système de libération de médicaments à travers un substrat biologique. Elle est généralement adaptée pour les systèmes mucoadhésifs liquide ou à faible viscosité <sup>6,1</sup>. La capacité d'étalement d'un système peut être estimée par différentes techniques dont une est la mesure expérimentale de l'angle de contact.

Le phénomène d'étalement est attribué à des forces d'adhésion entre un liquide et un solide permettent à une goutte de liquide de s'étaler sur une surface, également à des forces de cohésion (les interactions entre les molécules de liquide) qui maintiennent la forme de la gouttelette et minimisent le contact avec la surface solide. Généralement des angles de contact inférieures à 90° indiquent un bon mouillage et un bon étalement tandis que des angles de contact supérieures à 90° indiquent un mauvais mouillage<sup>7</sup>. L'angle de contact est relié à la tension interfaciale ( $\gamma$ ) par l'équation de Young<sup>8,9</sup> :

$$\gamma_{SG} = \gamma_{SL} + \gamma_{LG} \cos(\theta)$$

Dont :  $\gamma_{SG}$  est la tension interfaciale entre le solide (tissu) et le gaz,  $\gamma_{SL}$  est la tension interfaciale entre le solide et le liquide,  $\gamma_{LG}$  est la tension interfaciale entre le liquide et le gaz et  $\theta$  est l'angle de contact. L'angle de contact doit être proche ou égale à zéro pour avoir un optimum étalement (**Figure I.2**)<sup>10</sup>.

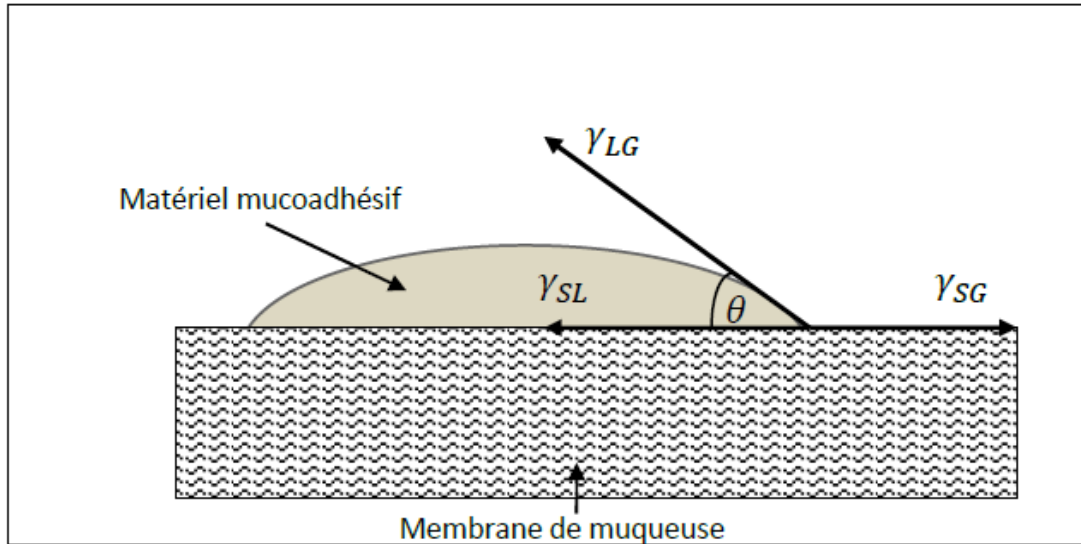


Figure I.2 : Représentation des tensions interfaciales et de l'angle de contact.

Le coefficient d'étalement peut être calculé à partir de la différence entre les énergies de surface de liquide  $\gamma_L$  et de solide et l'énergie interfacial selon l'équation suivante <sup>11</sup>:

$$S_{SL} = \gamma_L - \gamma_S - \gamma_{SG}$$

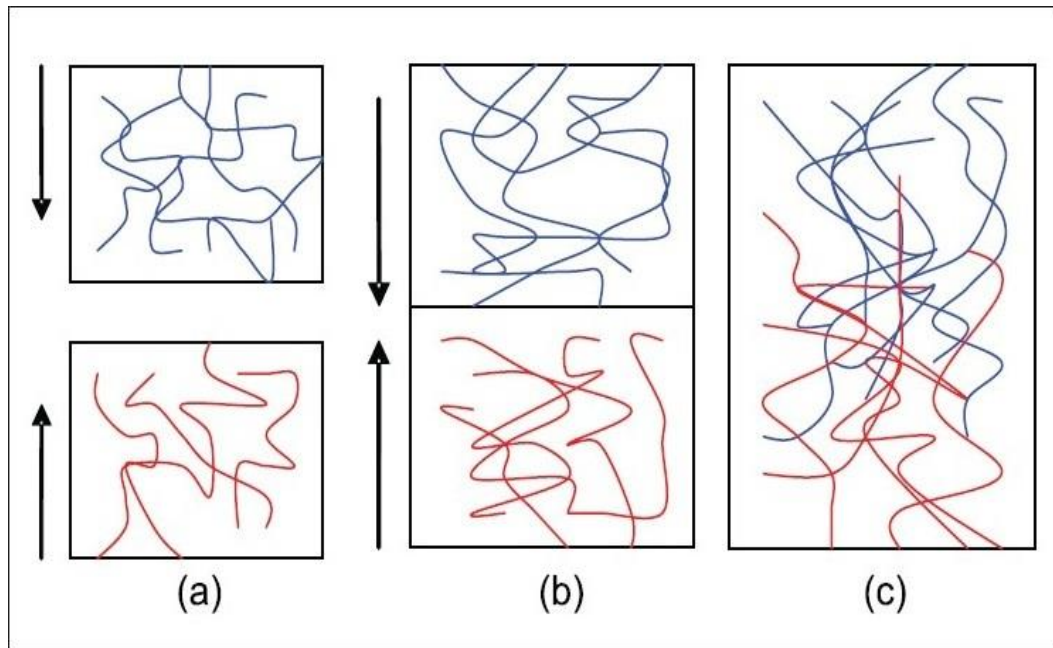
Ceci explique l'importance de la réduction des tensions interfaciales pour obtenir une bonne mucoadhésion.

Les polymères mucoadhésifs qui présentent une structure ou des groupements fonctionnels proches de celles de la couche de mucus ont une meilleure miscibilité et un bon étalement sur toute la surface de la muqueuse <sup>12,6</sup>.

### I.3.2. Théorie de diffusion et d'interpénétration

La théorie de diffusion décrit l'interpénétration, qui dépend du temps, des chaînes de polymères bioadhésifs et de glycoprotéines de la mucine à une profondeur suffisante pour établir des liaisons d'adhésion semi permanentes. Une fois un contact intime est obtenu, les chaînes de polymères bioadhésifs et de glycoprotéines de la mucine se déplacent le long de leurs gradients de concentration respectifs dans la phase opposée : les chaînes de polymères s'entraîneront dans le réseau de la mucine et ces chaînes

s'entraîneront dans le système bioadhésif jusqu'à une profondeur d'équilibre déterminée (Figure I.3) <sup>1</sup>.



**Figure I.3 : Représentation schématique de la théorie de diffusion : a) couche de polymère bleu et couche de mucus rouge avant contact, b) au moment du contact, c) l'interface devient diffuse après contact pendant un certain temps<sup>1</sup>.**

Selon la littérature, la profondeur d'interpénétration requise pour produire une liaison bioadhésive efficace est de 0.2 et 0.5 $\mu\text{m}$ <sup>13</sup> avec une longueur minimale de 100 000 Da pour atteindre une bonne interpénétration et un bon enchevêtrement moléculaire<sup>6</sup>. La résistance à l'adhésion d'un polymère est atteinte lorsque la profondeur de pénétration est approximativement équivalente à la taille de la chaîne polymère.

Le taux de pénétration dépend du coefficient de diffusion des deux phases, des propriétés structurales du polymère bioadhésif : telles que la nature des chaînes, la réticulation, le poids moléculaire, la densité, la mobilité/flexibilité des chaînes ainsi que d'autres facteurs comme le temps de contact, la température et la miscibilité entre les deux systèmes. En effet, la diffusion optimale et le maximum de la force de bioadhésion peuvent être obtenus lorsque le paramètre de solubilité d'*Hilderband*  $\delta$  du polymère bioadhésif et des glycoprotéines de mucus sont similaires<sup>6,1</sup>.

Le temps nécessaire pour une adhérence maximale pendant l'interpénétration a été mis en évidence expérimentalement dans des études basées sur des techniques AFT-FTIR

(Attenuated total reflectance- Fourier-transform infrared spectroscopy) et des méthodes rhéologiques<sup>14</sup>. Il peut être également calculée à partir de la profondeur d'interpénétration ( $l$ ) et le coefficient de diffusion du système bioadhésif dans le mucus  $D_b$  <sup>6</sup>:

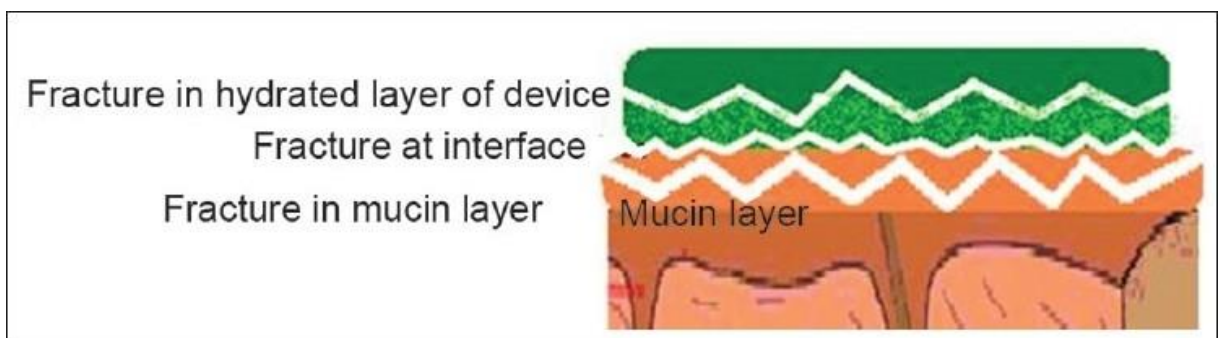
$$t = \frac{l^2}{D_b}$$

### I.3.3. Théorie de la rupture

La théorie de cassure étudie la force nécessaire pour séparer deux surfaces, une fois leur adhérence est établie<sup>15</sup>. Le travail fourni pour le détachement d'un système bioadhésif s'est avéré plus important lorsque les chaînes de polymère d'intérêt sont plus longues ou si le degré de réticulation à l'intérieur de tel système est réduit<sup>16</sup>. Cette théorie permet la détermination de la force de rupture ( $\sigma$ ) suite à la séparation de deux surfaces à partir du module d'élasticité de Young ( $E$ ), l'énergie de rupture  $\varepsilon$  et la longueur critique de fissure ( $L$ ) selon l'équation suivante<sup>17</sup> :

$$\sigma = \sqrt{\frac{E \times \varepsilon}{L}}$$

Selon la position de leurs occurrences, les ruptures peuvent être divisées en rupture de matrice, rupture de matrice-mucus et rupture de mucus(**Figure I.4**)<sup>9</sup>.



**Figure I.4 : Les ruptures en mucoadhésion<sup>15</sup>.**

A noter que cette théorie est utile pour l'étude de la bioadhésion par analyseur de profil de texture<sup>1</sup>.

### I.3.4. Théorie d'adsorption

Après contact entre deux surfaces, le matériel bioadhésif adhère à cause des forces de surface agissant entre les structures chimiques des deux systèmes, ainsi la chimisorption peut se produire lorsque l'adhérence est particulièrement forte<sup>1</sup>. Les liaisons primaires dues à la chimisorption sont représentées par des liaisons ioniques, covalentes et métalliques généralement indésirables à cause de leur forte barrière énergétique, ce qui entraîne des interactions permanentes entre les deux surfaces. En revanche, les liaisons secondaires sont dues surtout à des forces de Van der Waals, des liaisons hydrogène, à l'attraction électrostatique et les interactions hydrophobes, plus souhaitables, puisque elles nécessitent moins d'énergies pour être rompues entraînant par conséquent des interactions semi-permanentes<sup>18</sup>.

### I.3.5. Théorie de transfert électronique

Selon cette théorie, la mucoadhésion résulte du transfert d'électrons entre deux couches différentes : le mucus et le système mucoadhésive dû à la différence entre leurs structures électroniques. Il en résulte la formation d'une double couche électronique à l'interface. Les conséquences d'un tel processus est la génération de forces d'attraction au sein de cette double couche<sup>15</sup>.

### I.3.6. Théorie mécanique

La théorie mécanique traite uniquement l'adhésion entre un liquide et une surface rugueuse ou poreuse<sup>19</sup>. Elle explique le phénomène d'adhésion par l'emboîtement mécanique de polymère adhésif dans les irrégularités de la surface à adhérer<sup>11</sup>. Cependant la diversité du milieu biologique ou la bioadhésivité qui a lieu, rend cette théorie insuffisante pour expliquer entièrement les propriétés bioadhésifs *in vivo*<sup>20</sup>.

Toutes les théories précédemment citées doivent être considérées complémentaires entre elles plutôt que des théories individuelles ou alternatives, et chaque théorie est importante pour expliquer les différentes étapes du processus de la mucoadhésion. Les facteurs orientant le mécanisme par lequel une liaison mucoadhésive est formée sont : la nature de la membrane muqueuse et du matériau mucoadhésif, du type de formulation, du processus de fixation et de l'environnement ultérieur de la liaison<sup>15</sup>.

### **I.4. Les polymères mucoadhésifs**

Les polymères mucoadhésifs sont une composante importante dans le développement des systèmes d'administration buccale. Ces polymères permettent la rétention de la forme pharmaceutique à la surface de la muqueuse buccale et assurent ainsi un contact intime entre la forme pharmaceutique et le tissu absorbant<sup>21</sup>.

Ils peuvent être des polymères solubles ou insolubles dans l'eau qui constituent des réseaux gonflables, reliés par des agents de réticulation. Ces polymères ont une polarité optimale pour un mouillage adéquat tout en ayant une fluidité suffisante pour permettre l'adsorption mutuelle ainsi qu'une pénétration mutuelle entre les polymères et le mucus<sup>22</sup>.

#### **I.4.1. Caractéristiques d'un bon polymère mucoadhésif**

Un polymère mucoadhésif idéal doit répondre aux critères suivants<sup>22</sup> :

- Former une forte liaison non covalente avec la surface mucine ou épithéliale ;
- Adhérer rapidement aux tissus et doit posséder une certaine spécificité pour le site souhaité ;
- Permettre l'incorporation facile de la formule, ainsi que la libération du principe actif au moment souhaité ;
- Ne doit pas être irritant pour la muqueuse ;
- Ne doit pas être immunogène ;
- Le polymère et ses produits de dégradation ne doivent pas être absorbés par le tube digestif ou, s'ils sont absorbés, ne doivent pas être toxiques pour l'hôte ;
- Posséder une certaine cohésion pour renforcer l'ancrage à la couche intermédiaire.

#### **I.4.2. Classification des polymères mucoadhésifs**

Les polymères qui adhèrent aux surfaces biologiques peuvent être divisés en deux grandes catégories<sup>6</sup>:

- Les polymères qui adhèrent par le biais d'interactions non spécifiques et non covalentes, principalement de nature électrostatique ou hydrogène ;
- Les polymères qui se lient à des sites récepteurs spécifiques à la surface des cellules ou du mucus.

**Tableau I.1 : Classification des polymères<sup>22</sup>**

<b>Basée sur la nature :</b>	Polymère naturels	Tragacanthé, Sodium alginate, Agarose, <i>Guar gum</i> , <i>Xanthine gum</i> , <i>Karayagum</i> , <i>carrageenan</i> , Chitosane, amidon soluble, Pectine, Gélatine.
	Polymère synthétique	Dérivés de la cellulose, Poly (acide acrylique) polymères, Poly (hydroxyéthylmethylacrylate), Poly (éthylène oxyde), Poly (vinyle alcool), Poly (vinylpyrrolidone), polymère à groupement thiols
<b>Basée sur la solubilité :</b>	Polymère hydrosoluble	Hydroxy Éthyle Cellulose, Hydroxy Propyl Cellulose, PAA, Sodium CMC, HPMC, Sodium alginate
	Polymère non hydrosoluble	Chitosane, Éthyle cellulose, Polycarbofil
<b>Basée sur la charge :</b>	Cationique	Chitosane, diméthylamino éthyle-dextrine, Amino dextrine
	Anionique	Chitosane-EDTA, CMC, CP, pectine, PC, PAA, xanthine gum, sodium CMC, alginate
	Non ionique	Hydroxy éthyle d'amidon, PVA, PVA, PVP HPC, scleroglucan, poly (éthylène oxid)
<b>Basée sur le potentiel de force bioadhésives :</b>	Covalente	Cyanoacrylate
	Liaison hydrogène :	CP, PVA, PC, Acrylates
	Liaison électrostatique	Chitosane
<b>Basée sur la génération</b>	Première génération :	Chitosane, diméthyle amino éthyle-dextrine, Aminodextrine Chitosane-EDTA, CMC, CP, pectine, PC, PAA, sodium, xanthine gum, sodium CMC alginate, Hydroxy éthyle d'amidon, PVA, PVP HPC, scleroglucan, poly (éthylène oxide)
	Deuxième génération	Lectins, polymères à groupement thiols



**Tableau I.2 : Les polymères et leurs propriétés de mucoadhésivité<sup>22</sup>**

Polymère	mucoadhésivité
Carboxy methylcellulose (CMC)	+++
Carbopol 934	+++
Polycarbophil	+++
Tragacanthé	+++
Poly (acide acrylique / di-vinyle benzène)	+++
Sodium alginate	+++
Hydroxy éthyle-cellulose (HEC)	+++
Gum karaya	++
Gélatine	++
Guar gum	++
Amidon thermiquement modifié	+
Pectine	+
Polyvinyle pyrrolidone (PVP)	+
Acacia	+
Polyéthylène glycol (PEG)	+
Hydroxy propylcellulose (HPC)	+
Chitosane	+

### I.4.2.1. Polymères de première génération

Les polymères de première génération peuvent être divisés en trois principaux sous-ensembles<sup>6</sup> :

- ✓ Polymères anioniques ;
- ✓ Polymères cationiques ;
- ✓ Polymères non ioniques.

Parmi ceux-ci, il a été démontré que les polymères anioniques et cationiques présentent la plus grande force mucoadhésive<sup>23</sup>. Par conséquent, ces systèmes chargés vont maintenant être examinés plus en profondeur.

#### I.4.2.1.1. Polymères anioniques

Les polymères anioniques sont les polymères mucoadhésifs les plus largement utilisés dans les formulations pharmaceutiques en raison de leur haute mucoadhésivité et leur faible toxicité. Ces polymères sont caractérisés par la présence de groupes fonctionnels carboxyle et sulfate qui donnent lieu à une charge globale négative et à des valeurs de pH dépassant le pKa du polymère. Les exemples typiques comprennent l'acide poly (-acrylique) (PAA) et ses dérivés faiblement réticulés et la carboxyméthylcellulose de sodium (NaCMC). Les poly acide acrylique et le NaCMC possèdent d'excellentes caractéristiques mucoadhésives dues à la formation de fortes interactions de liaison hydrogène avec la mucine<sup>24</sup>.

#### I.4.2.1.2. Polymères cationiques

Parmi les polymères cationiques, le chitosane est sans aucun doute le plus étudié dans la littérature scientifique actuelle. Le chitosane est un polysaccharide cationique, produit par la désacétylation de la chitine, le polysaccharide le plus abondant au monde, après la cellulose<sup>25</sup>. Le chitosane a été noté pour ces propriétés filmogènes et a été largement utilisé en cosmétique.

Parmi les polymères mucoadhésifs actuellement étudiés, le chitosane gagne en importance en raison de sa bonne biocompatibilité, sa biodégradabilité et ses propriétés toxicologiques favorables<sup>26</sup>. Alors que les poly acide acrylique se lient au mucus par des

liaisons hydrogène, le chitosane se lie par des interactions ioniques entre les groupes fonctionnels amine primaires et les sous-structures acide sialique et acide sulfonique du mucus <sup>25,26</sup>. De plus, les groupes hydroxyle et amino peuvent interagir avec le mucus via des liaisons hydrogène. La linéarité des molécules de chitosane garantit également une flexibilité suffisante de la chaîne pour l'interpénétration <sup>29</sup>.

Alors que le chitosane peut améliorer l'administration des médicaments par un mécanisme mucoadhésif, il a également été démontré qu'il améliore l'absorption des médicaments via la voie paracellulaire en neutralisant les anions fixes dans les jonctions serrées entre les cellules muqueuses <sup>30,31</sup>. Comme nous l'avons vu précédemment, le chitosane est dérivé par la désacétylation de la chitine, un précurseur naturel et insoluble. En fonction de son origine, la chitine deviendra généralement soluble dans un milieu aqueux acide lorsque le degré de désacétylation dépasse 50 %. Cette augmentation de la solubilité dans un milieu aqueux est le résultat de la protonation de la fonction  $-NH_2$  sur la position C-2 de l'unité répétitive D-glucosamine <sup>32</sup>.

Le principal avantage de l'utilisation du chitosane dans les applications pharmaceutiques a été la facilité avec laquelle différents groupes chimiques peuvent être ajoutés, en particulier à la position C-2, permettant la formation de nouveaux polymères avec une fonctionnalité ajoutée. En utilisant de telles modifications, les propriétés du chitosane peuvent être adaptées aux exigences des défis pharmaceutiques et technologiques spécifiques <sup>33</sup>. Les travaux d'*Onishi* et *Machida* <sup>34</sup> ont démontré que le chitosane et ses produits de dégradation sont rapidement éliminés par les reins après administration intrapéritonéale à des souris, ce qui permet de surmonter l'accumulation dans le corps.

### I.4.2.2. Polymères de deuxième génération

Le principal inconvénient de l'utilisation des systèmes mucoadhésifs non spécifiques traditionnels (première génération) est que l'adhésion peut se produire sur des sites autres que ceux prévus, un scénario qui est particulièrement vrai pour les plateformes conçues pour adhérer à une cible distale comme celles ciblées pour le tube digestif. Contrairement à ceux de première génération, certains polymères de deuxième génération sont moins sensibles aux taux de renouvellement du mucus, et certaines espèces se fixent directement sur les surfaces muqueuses ; on les appelle plus précisément des "cytoadhésifs".

En outre, comme la composition des glucides et des protéines en surface des sites cibles potentiels varie selon les régions, une administration plus précise des médicaments pourrait être possible <sup>6</sup>.

### I.4.2.2.1. Lectines

Les lectines sont des protéines qui jouent un rôle fondamental dans les phénomènes de reconnaissance biologique impliquant des cellules et des protéines. Par exemple, certaines bactéries utilisent des lectines pour se fixer aux cellules de l'organisme hôte lors d'une infection, elle se lie de manière réversible à des résidus spécifiques à la surface du mucus<sup>35</sup>. Après la liaison initiale avec les cellules de la muqueuse, les lectines peuvent soit resté à la surface de la cellule ou, dans le cas d'une adhésion médiée par un récepteur, elles peuvent être internalisées via un processus d'endocytose. Ces systèmes pourraient offrir une dualité de fonction en ce sens que les plates-formes à base de lectines pourraient non seulement permettre une fixation spécifique ciblée mais aussi une méthode d'absorption améliorée des produits pharmaceutiques par passage actif de médicaments à médiation cellulaire <sup>36</sup>.

Bien que les lectines offrent des avantages significatifs par rapport aux polymères de première génération, il est intéressant de noter que ces polymères souffrent, au moins en partie, d'une inactivation prématurée par le mucus éliminé. Aussi, beaucoup d'elles sont toxiques ou immunogènes, et les effets d'une exposition répétée à ces protéines sont largement inconnus. Il est également possible que les anticorps induits puissent bloquer les interactions adhésives ultérieures entre les muqueuses et les véhicules d'administration des lectines. De plus, de tels anticorps peuvent également rendre les individus susceptibles de développer une anaphylaxie systémique lors d'une exposition ultérieure <sup>35</sup>.

### I.4.2.2.2. Adhésion bactérienne

Les bactéries pathogènes adhèrent facilement aux muqueuses du tractus gastro-intestinal. Un phénomène qui a été exploité comme un moyen d'administrer des médicaments spécifiques à une cible. Le *K99-fimbriae*, une protéine d'attachement dérivée d'*E. coli*, a été attachée de manière covalente à des réseaux d'acide polyacrylique <sup>37</sup>. La plate-forme polymère-fimbriae formulée a présenté une augmentation significative de l'adhésion in vitro par rapport à la plate-forme polyacrylique non modifié.

**I.4.2.2.3. Polymères thiolés**

Les polymères thiolés (thiomères) sont un type de mucoadhésif de seconde génération dérivés de polymères hydrophiles tels que les polyacrylates, le chitosane ou la gomme Gellane désacétylée <sup>38</sup>. Le tableau I.3 énumère les polymères hydrophiles typiques qui ont été thiolés et l'effet subséquent sur la liaison mucoadhésive. La présence de groupes thiol permet la formation de liaisons covalentes avec les sous-domaines riches en cystéine de la couche de gel du mucus, ce qui augmente le temps de séjour et améliore la biodisponibilité <sup>39</sup>. À cet égard, les thiomères imitent le mécanisme naturel des glycoprotéines sécrétées du mucus qui sont également ancrées de manière covalente dans la couche de mucus par la formation de liaisons disulfure <sup>29,38</sup>.

Alors que les plateformes mucoadhésives de première génération sont facilitées par des interactions secondaires non covalentes, les mécanismes de liaisons covalentes impliqués dans les systèmes de deuxième génération conduisent à des interactions qui sont moins sensibles aux changements de la force ionique et/ou du pH <sup>41</sup>. De plus, la présence de liaisons disulfure peut modifier de manière significative le mécanisme de libération du médicament à partir du système de délivrance en raison de l'augmentation de la rigidité et de la réticulation.

**Tableau I.3 : Exemples de polymères thiolés et l'effet sur la mucoadhésion mesurée de Bernkop-Schnürch et al<sup>42</sup>.**

Polymères thiolés	La comparaison entre la force de mucoadhésivité des polymères thiolés par rapport au polymère non thiolés d'origine
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chitosane–iminothioline</li> <li>• Poly (acide acrylique) –cystéine</li> <li>• Poly (acide acrylique) –homocystéine</li> <li>• Sodium carboxyméthylcellulose– cystéine</li> </ul>	<p>250 fois plus forte                      100 fois plus forte                      Approximativement 20 fois plus forte                      Une forte augmentation</p>

**I.4.3. Facteurs influençant la mucoadhésivité**

La mucoadhésion peut être affectée par un certain nombre de facteurs, dont ceux liés au polymère lui-même, à l'environnement ainsi que d'autres facteurs physiologiques<sup>22</sup>.

### I.4.3.1. Facteurs liés au polymère

#### I.4.3.1.1. Poids moléculaire

En général, il a été démontré que la force bioadhésive d'un polymère augmente avec le poids moléculaire lorsqu'il est supérieur à 100 000 Da<sup>43,44</sup>. A titre d'exemple, la corrélation directe entre la force bioadhésive des polymères de polyoxyéthylène et leurs poids moléculaires, dans la gamme de 200 000 à 7 000 000 Da, a été démontrée par *Tiwari et al*<sup>45</sup>.

#### I.4.3.1.2. Concentration du polymère

L'importance de ce facteur réside dans le développement d'une forte liaison adhésive avec le mucus, et peut s'expliquer par la longueur de chaîne du polymère disponible pour la pénétration dans la couche de mucus. Lorsque la concentration du polymère est trop faible, le nombre de chaînes de polymère pénétrant par unité de volume du mucus est faible et l'interaction entre le polymère et le mucus est instable. En général, plus le polymère est concentré, plus la longueur de la chaîne pénétrante est grande et plus l'adhésion est bonne<sup>22</sup>.

Cependant, pour chaque polymère, il existe une concentration critique, au-delà de laquelle le polymère produit un état "imperturbable" en raison d'une structure fortement enroulée. En conséquence l'accessibilité du solvant au polymère diminue, et la pénétration de la chaîne du polymère est considérablement réduite. Par conséquent, des concentrations plus élevées de polymères n'améliorent pas nécessairement les propriétés mucoadhésives et, dans certains cas, les diminuent même. L'une des études portant sur ce facteur a démontré que des concentrations élevées de films polymères flexibles à base de polyvinylpyrrolidone ou de poly (alcool vinylique) comme polymères filmogènes n'amélioreraient pas davantage les propriétés mucoadhésives du polymère<sup>22</sup>.

#### I.4.3.1.3. Flexibilité des chaînes de polymère

La mucoadhésion commence par la diffusion des chaînes de polymères dans la région interfaciale. Par conséquent, il est important que les chaînes de polymère

contiennent un degré substantiel de flexibilité afin d'obtenir l'enchevêtrement souhaité avec le mucus. Une publication a démontré l'utilisation de poly (éthylène glycol)-poly (acide acrylique) hydrogels et leurs copolymères avec des propriétés mucoadhésives améliorées qui a été attribuée à la flexibilité structurelle accrue du polymère lors de l'incorporation du poly (éthylène glycol) et au résultat une interpénétration accrue des chaînes <sup>46</sup>.

En général, la mobilité et la flexibilité des polymères peuvent être liées à leurs viscosités et les coefficients de diffusion, où une plus grande flexibilité d'un polymère entraîne une plus grande diffusion dans le réseau du mucus.

### **I.4.3.1.4. Conformation spatiale**

La force mucoadhésive d'un polymère dépend également de la conformation ou de l'arrangement spatial des polymères, c'est-à-dire hélicoïdale ou linéaire, des polymères présentant une conformation linéaire ont le plus grand pouvoir mucoadhésif par rapport aux polymères présentant une conformation hélicoïdale qui peut protéger ou cacher divers groupes actifs, qui sont principalement responsables de la mucoadhésion, réduisant ainsi la force mucoadhésive du polymère. Comme dans le cas des dextrans, malgré un poids moléculaire élevé de 19 500 000 Da ils ont une force d'adhésion similaire à celle du polyéthylène glycol (PEG), dont le poids moléculaire est de 200 000 Da. La conformation hélicoïdale du dextrane peut protéger de nombreux groupes actifs principalement responsables de l'adhésion, contrairement aux polymères PEG qui ont une conformation linéaire<sup>47</sup>.

### **I.4.3.1.5. Gonflement et réticulation : *cross-linking***

La taille moyenne des pores, le poids moléculaire moyen en nombre des polymères réticulés, et la densité de réticulation sont trois paramètres structurels importants et interdépendants d'un réseau de polymères. Par conséquent, il semble raisonnable qu'avec l'augmentation de la densité de réticulation, la diffusion de l'eau dans le réseau polymère se produit à un taux plus faible qui, à son tour, provoque un gonflement insuffisant du polymère et une diminution du taux d'interpénétration entre le polymère et la mucine<sup>48</sup>. Flory <sup>49</sup> a rapporté cette propriété générale des polymères, dans laquelle le degré de gonflement à l'équilibre a une relation inverse avec le degré de réticulation d'un polymère.

### I.4.3.1.6. Hydrophilie

Les polymères mucoadhésifs possèdent de nombreux groupes fonctionnels hydrophiles, tels que les groupes hydroxyles et carboxyles. Ces groupes permettent une liaison hydrogène avec le substrat, un gonflement dans les milieux aqueux, permettant ainsi une exposition maximale des sites d'ancrage potentiels. En outre, les polymères gonflés ont une distance maximale entre leurs chaînes, ce qui permet une flexibilité accrue de la chaîne et une pénétration efficace du substrat<sup>50</sup>.

### I.4.3.2. Facteurs liés à l'environnement

#### I.4.3.2.1. pH de l'interface polymère-substrat

Le pH à l'interface entre le bioadhésif et le substrat peut influencer l'adhésion des bioadhésifs possédant des groupes ionisables. De nombreux bioadhésifs utilisés dans la délivrance de médicaments sont des polyanions possédant des fonctionnalités d'acide carboxylique. Si le pH local est supérieur au pKa du polymère, il sera largement ionisé ; si le pH est inférieur au pKa du polymère, il sera largement non- ionisé. Le pKa approximatif de la famille des polymères de l'acide poly (acrylique) se situe entre 4 et 5. Le pouvoir adhésif maximal du polymère est observé autour de pH 4-5 et diminue progressivement au-dessus d'un pH de 6. Une investigation des mécanismes de la mucoadhésion a clairement montré que les groupes carboxyles protonés, plutôt que les groupes carboxyle ionisés, réagissent avec les molécules de mucine, vraisemblablement par la formation simultanée de nombreuses liaisons hydrogène<sup>51</sup>.

#### I.4.3.2.2. Force d'application

Pour placer un système bioadhésif solide, il est nécessaire d'appliquer une force définie. Quel que soit le polymère, poly (acide acrylique / vinyle benzène poly (HEMA) ou carbopol 934, la force d'adhérence augmente avec la force appliquée ou avec la durée de son application, jusqu'à un optimum. La pression initialement appliquée au site de contact du tissu mucoadhésif peut affecter la profondeur de l'interpénétration. Si une pression élevée est appliquée pendant une période suffisamment longue, les polymères deviennent mucoadhésifs même s'ils n'ont pas de forte interaction avec la mucine<sup>52</sup>.



### I.4.3.2.3. Temps de contact initial

Plus le contact initial entre le polymère et le mucus est long plus le gonflement augmente avec une interpénétration accrue de la chaîne du polymère, par conséquent, la force de mucoadhésion sera renforcée<sup>52</sup>.

### I.4.3.3. Facteurs physiopathologiques

#### I.4.3.3.1. Renouvellement du mucus

Le renouvellement de mucine de la couche de mucus est important pour au moins deux raisons. Premièrement, le renouvellement de la mucine est censé limiter le temps de séjour des mucoadhésifs sur la couche de mucus. Quelle que soit la force des mucoadhésifs, ils se détachent de la surface en raison de ce phénomène. Le taux de *turn-over* peut être différent en présence de mucoadhésifs, mais aucune information n'est disponible sur cet aspect<sup>52</sup>.

Deuxièmement, le renouvellement de la mucine produit des quantités importantes de molécules de mucine solubles. Ces molécules interagissent avec les mucoadhésifs avant d'avoir la possibilité d'interagir avec la couche de mucus. L'encrassement de la surface est défavorable à l'adhésion des mucoadhésifs à la surface des tissus. Le renouvellement de la mucine peut dépendre d'autres facteurs tels que la présence d'aliments. La muqueuse gastrique accumule la mucine sécrétée sur la surface luminale du tissu pendant les premiers stades du jeûne. La mucine accumulée est ensuite libérée par l'acide fraîchement sécrété ou simplement par le passage des aliments ingérés ; le taux exact de renouvellement de la couche de mucus reste à déterminer<sup>52</sup>.

#### I.4.3.3.2. Etats pathologiques

Dans certains états pathologiques, la sécrétion de mucus à partir de la muqueuse est réduite (par exemple, dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et dans la vieillesse). Ainsi, la quantité de mucus présente au niveau du site de fixation de la forme galénique mucoadhésive est insuffisante. Cela peut conduire à une humidification et un gonflement inapproprié du polymère. En conséquence, la force mucoadhésive de la matrice est réduite<sup>47</sup>.

### **I.5. Techniques d'évaluation de la mucoadhésion**

L'évaluation des propriétés bioadhésives est primordiale pour le criblage d'un grand nombre de polymères, et la détermination de leurs mécanismes d'adhésion, ce qui est important pour le développement de nouveaux systèmes mucoadhésifs pour la libération des médicaments<sup>1</sup>.

Malheureusement, aucune méthode d'essai n'a été standardisée spécialement pour l'analyse de la mucoadhésion, malgré l'intérêt porté sur les systèmes mucoadhésifs au cours des dernières décennies. Cela est responsable d'un manque inévitable d'uniformité entre les méthodes d'essai et la difficulté de la comparaison des différents résultats obtenus par différents groupes de recherche<sup>6</sup>. Parmi les facteurs qui ont fait face à cette reproductibilité est la nature de la surface muqueuse dans les essais *in-vitro*. *Mortazavi et Smart*<sup>53</sup> ont étudié trois types de substrat : gelée de mucus, intestin grêle de rat et un témoin de ruban PVC (coté non collant utilisé). Ils ont déterminé le rang d'adhésion comme suit : PVC > intestin grêle du rat > gelée de mucus, indiquant que l'interaction spécifique mucus/mucoadhésion n'est pas primordiale dans le classement adhésif de polymères.

Néanmoins, le développement des techniques d'évaluation de la mucoadhésion a continué, englobant principalement des essais *in vitro* mais également des essais *in vivo* pour tester la force bioadhésive des polymères et les classer en fonction de leur adhésivité.

#### **I.5.1. Techniques *in-vitro***

Les tests *in vitro* sont de loin les techniques les plus couramment utilisées. Ils ont été initialement conçus pour dépister le potentiel bioadhésif, pour procéder par la suite, en cas de succès à des tests *in-vivo*<sup>54</sup>. Les techniques les plus connues sont énumérées ci-dessous.

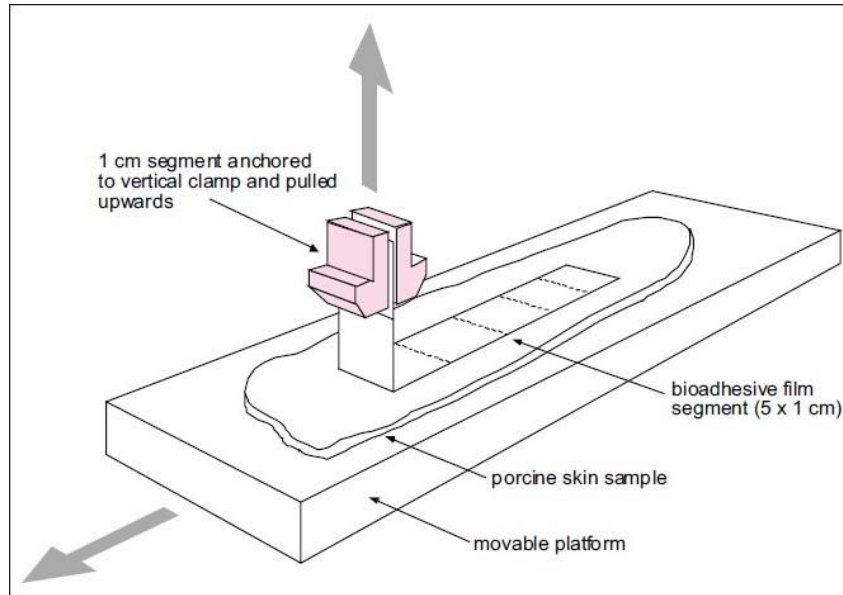
### I.5.1.1. Méthodes basées sur la mesure de la force d'attachement/détachement

Les méthodes les plus évidentes pour évaluer la bioadhésivité d'un système sont basées sur la détermination de la force bioadhésif entre ce système et le substrat. L'estimation d'une telle force se réalise expérimentalement par la mesure de la force nécessaire pour détacher cette entité après son adhésion sur le substrat sous l'action d'une force extérieure, généralement représentée par la force de traction, de cisaillement ou de pelage<sup>55</sup>.

**A) Résistance à la traction :** consiste en l'application d'une force perpendiculaire à l'interface tissu/adhésif, au cours de laquelle un état de traction est mis en place. C'est la force la plus utilisée. L'inconvénient des techniques utilisant cette force est qu'elles donnent une image incomplète du processus de mucoadhésion. Il faut garder à l'esprit que la plupart des systèmes d'administration mucoadhésifs auront tendance à être exposés à d'autres forces mécaniques, telles que les contraintes de cisaillement surtout au niveau de la cavité buccale ou le tractus gastro-intestinal<sup>6</sup>.

**B) Contrainte de cisaillement :** représente la force qui fait glisser le bioadhésif par rapport à la couche de substrat dans une direction parallèle au plan de contact et donc les forces sont réorientées pour qu'elle agisse le long de l'interface de joint. Dans les modes de traction et de cisaillement, la pression est répartie uniformément sur toute la zone de contact<sup>56</sup>.

**C) Résistance au pelage :** c'est l'énergie nécessaire pour détacher le bioadhésif du substrat, où la force est concentrée au bord du joint (**Figure I.5**)<sup>57</sup>. L'utilisation de test de pelage est limitée dans la plupart des systèmes bioadhésifs, mais il sera utile si la forme est un patch<sup>1</sup>.

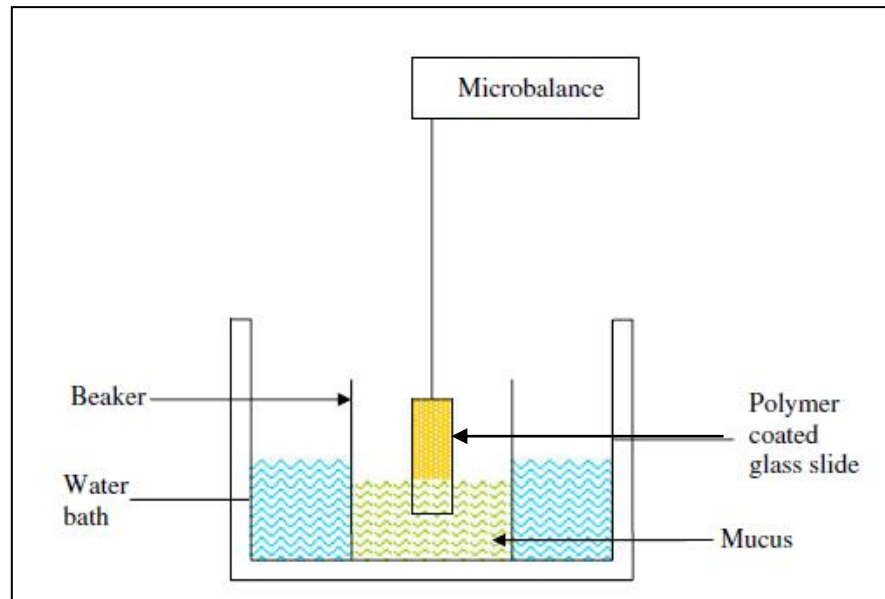


**Figure I.5: Représentation du montage de test de pelage : le tissu pour adhérer est collé à une plateforme coulissante en acier inoxydable sur lequel une bande bioadhésive est appliquée, avec une extrémité fermement saisie par une pince se déplaçant verticalement<sup>1</sup>.**

### I.5.1.1.1. Appareils et techniques

#### A) Technique de la plaque de Wilhelmy modifiée

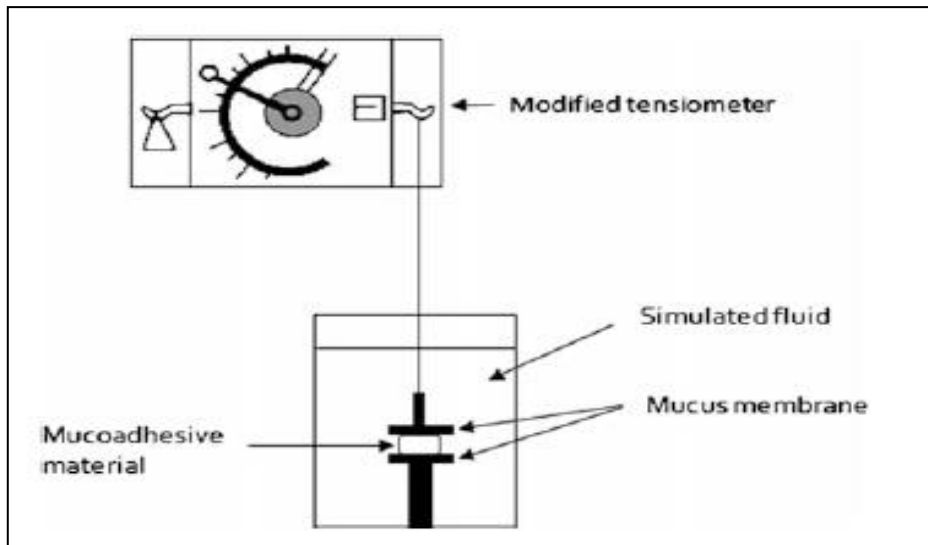
Elle a d'abord été utilisée pour déterminer la force de détachement par *Smart et al* en 1984<sup>58</sup>. L'appareil se compose d'une plaque de verre et d'une balance de microforce. Dans un premier temps, la plaque en verre est trempée dans une solution des matériaux à tester puis séchée, par la suite, la plaque est accrochée sur une balance de microforce et en contact avec une couche de mucus contenu dans un flacon en verre qui a été placé sur une plateforme mobile verticale (**Figure I.6**). La plateforme est ensuite soulevée jusqu'à ce qu'elle ait pénétrée le mucus pour toucher la base du conteneur. Après un temps de contact, la plateforme est abaissée, et la force de détachement est enregistrée par la balance des microforces. Les résultats sont exprimés en pourcentages par rapport à la force de détachement d'une plaque propre comme initiative à la standardisation. Cette méthode est caractérisée par sa simplicité et son efficacité, elle a été utilisée pour le criblage des polymères selon leurs forces adhésives, pour l'étude des facteurs influençant la bioadhésivité comme : le temps de contact, le poids moléculaire et le pH, mais le risque de dissolution de polymère étudié et l'absence de tissu biologique limitent son utilisation<sup>9</sup>.



**Figure I.6: Illustration de la technique de la plaque de Wilhelmy modifiée, pour la détermination de la mucoadhésion<sup>6</sup>.**

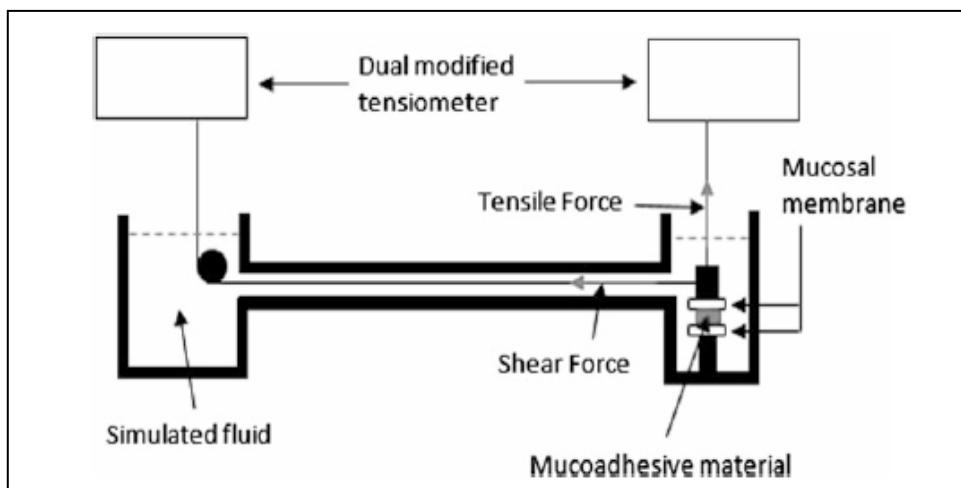
**B) Techniques utilisant des tensiomètres modifiés et des *advanced dual* tensiomètres :**

Ces techniques consistent à placer un matériau mucoadhésif entre deux couches de tissus où la couche supérieure est suspendue à un ressort de tensiomètre pour enregistrer les forces, et la couche inférieure est fixée sur un flacon en verre déposé dans un bécher contenant un fluide simulé (**Figure I.7**). Après un temps de contact, la partie supérieure est soulevée et la force de détachement est enregistrée par le tensiomètre<sup>9</sup>.



**Figure I.7 : Méthode utilisant un tensiomètre modifié pour la détermination de la force de détachement<sup>9</sup>.**

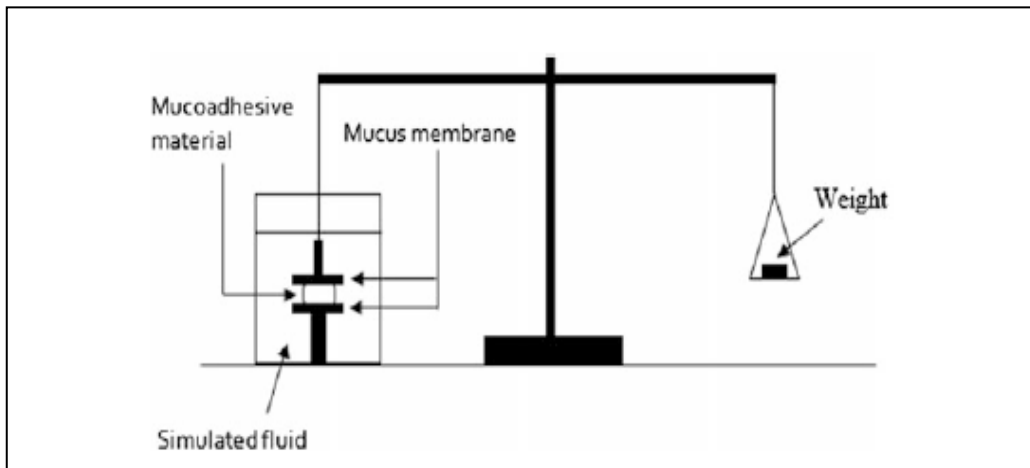
Une autre technique, basée sur l'utilisation de tensiomètre, a été conçue pour l'évaluation de l'effet de contrainte de cisaillement sur la mucoadhésion par emploi d'un tensiomètre double : deux tensiomètres, un placé verticalement mesurant la résistance de traction et l'autre placée horizontalement étirant le tissu supérieur du côté gauche ou droit mesurant la contrainte de cisaillement(**Figure I.8**)<sup>9</sup>.



**Figure I.8: Appareil à tensiomètre double<sup>9</sup>.**

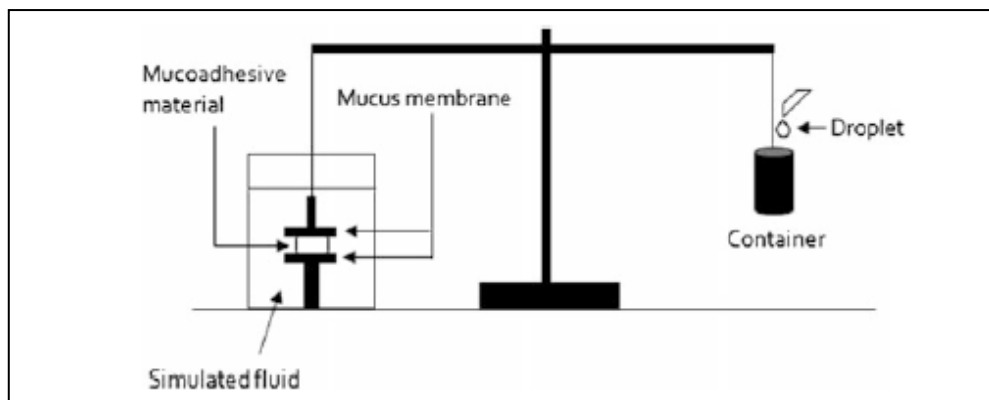
C) Technique utilisant une balance physique modifiée :

Elle a été décrite par *Gupta*<sup>59</sup>. La formulation est placée entre deux couches de tissus contenus dans un béccher contenant un volume défini de fluide. L'appareil est formé d'une balance composée de deux bras sur lesquels sont suspendus des poids, l'un des bras est attaché à la couche supérieure de tissus, tandis que l'autre porte des poids de masse déterminées qui sont ajoutés progressivement (**Figure I.9**). La force de détachement est mesurée en fonction de l'amplitude de poids chargés.



**Figure I.9 : Balance physique modifiée pour la mesure de la force mucoadhésif<sup>9</sup>.**

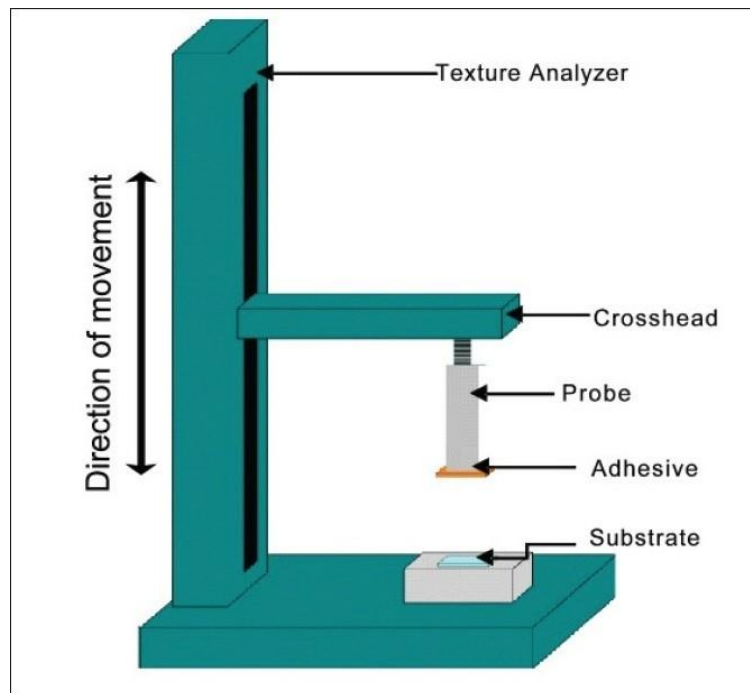
Un autre appareil dérivé de la précédente technique a été rapportée par *Qi et al*<sup>9</sup> où le deuxième bras porte un flacon relié à un compte-goutte qui verse de l'eau à un débit constant remplaçant les poids (**Figure I.10**) qui permet une meilleure précision par un meilleur contrôle de la force appliquée.



**Figure I.10 : Balance physique pour la mesure de la force mucoadhésif utilisant un compte-goutte<sup>9</sup>.**

### D) Analyseur de profil de texture (TPA)

Développé par *Tobyn et al*<sup>60</sup>, dans cet appareil, la formulation bioadhésif solide est attachée à l'extrémité de la sonde de l'analyseur tandis que la muqueuse est fixée sur une plateforme. Le bras mobile est abaissé jusqu'à ce que la formulation atteigne la muqueuse en interagissant sous l'action d'une force descendante pendant un temps de contact déterminé (**Figure I.11**). Le bras mobile est alors levé et la force requise pour briser l'interaction entre la formulation et la muqueuse est déterminée à partir de la relation force-temps.



**Figure I.11 : Schéma d'un analyseur de profil de texture<sup>1</sup>.**

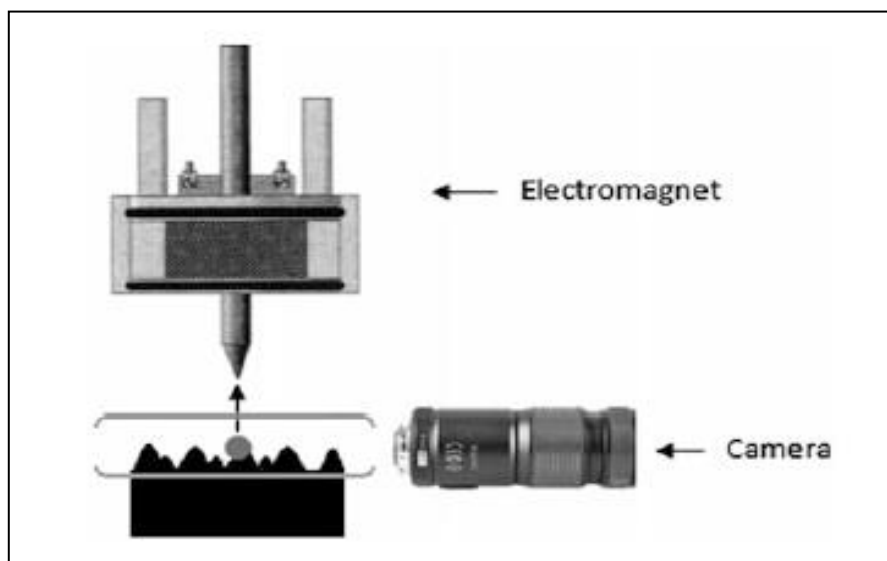
Cette technique est largement utilisée pour l'étude des propriétés mucoadhésifs de large gamme de polymères et l'influence de leurs propriétés mécanique, texturales et viscoélastique ainsi que leur concentration sur leur mucoadhésivité<sup>9</sup>.

Un temps de contact plus long et une vitesse de sonde plus élevée se sont avérés donner un plus grand degré de sensibilité résultant d'une plus grande reproductibilité des résultats ainsi que des valeurs de mesure plus élevée<sup>6</sup>.



### E) Techniques utilisant un capteur/transducteur de force électromagnétique (EMFT)

Initialement rapportée par *Hertzog et Mathiowitz*<sup>9</sup> pour l'évaluation de la mucoadhésivité des microsphères (<300µm de diamètre), cette technique repose sur l'émission d'une force électromagnétique par l'EMFT sur les microsphères de polymère à charge magnétique stimulant le détachement des microsphères du tissu. L'appareil se compose d'un élément électromagnétique, la couche de tissu et d'une caméra pour l'observation (**Figure I.12**).

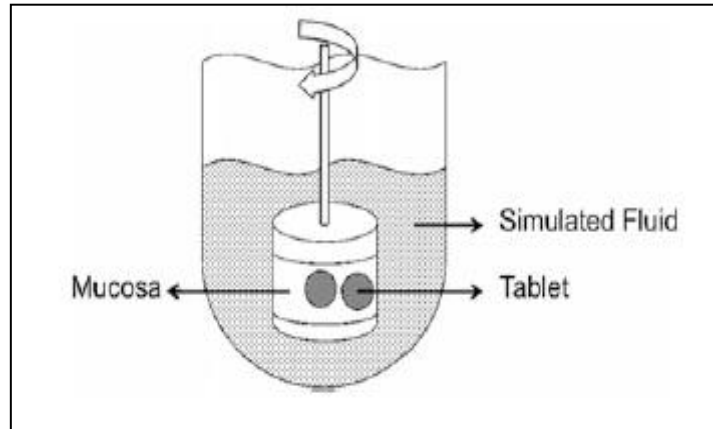


**Figure I.12: Schéma d'un appareil utilisant un capteur/transducteur de force électromagnétique pour la mesure de la mucoadhésivité<sup>9</sup>.**

Cette technique peut être utilisée pour l'évaluation des polymères de bioadhésivité sélective d'un tissu déterminé ce qui permet le développement des systèmes innovants de médicaments à libération ciblée<sup>61,62</sup>.

### F) Méthode du cylindre de rotation

L'appareil se compose d'un récipient contenant un fluide et d'un cylindre en acier inoxydable revêtu avec la muqueuse intestinale porcine fraîchement excisée où est attachée la formulation mucoadhésive (**Figure I.13**). Le cylindre est ensuite tourné à une vitesse prédéterminée. Les paramètres à analyser sont représentés par : le délai de détachement, la désintégration et l'érosion de la formulation<sup>9</sup>.



**Figure I.13: Schéma d'un appareil de mesure de mucoadhésivité utilisant un cylindre de rotation<sup>9</sup>.**

Initialement développé par *Bernkop-Schnürch et Steininger*<sup>63</sup>, cet essai a spécifiquement permis de simuler les contraintes de cisaillement qui peuvent être vécues par la formulation *in-vivo*. Cette technique a surtout été utilisée pour l'évaluation de la bioadhésivité des nouveaux thiomères<sup>9</sup>.

### I.5.1.2. Méthodes rhéologiques

De nombreux auteurs ont suggéré que l'étude des propriétés rhéologiques (l'écoulement et la déformation des matériaux) de mélanges polymère-mucus représente des techniques *in-vitro* acceptables pour prédire la capacité mucoadhésive d'un polymère donné et corrélérer sa performance bioadhésive *in-vivo*<sup>6</sup>. La mise en œuvre d'une telle approche rhéologique a été rapportée initialement par *Hassan et Gallo*<sup>64</sup>, basant sur une interaction rhéologique entre un gel de polymère et une solution de mucine et la comparaison de ces propriétés rhéologiques avec celles de chaque composant de mélange individuellement. Il a été montré que le mélange gel polymère-solution de mucine présentait une réponse rhéologique plus importante ou une synergie de profils rhéologiques que la somme des valeurs de polymère et de mucine.<sup>1</sup> cela a été attribué aux liaisons formées entre le polymère et le mucus aboutissant à une augmentation dans la structure globale du système<sup>6</sup>.

*Madsen et al*<sup>65</sup> ont démontré que la synergie rhéologique dépend de la concentration et de la nature de polymère à étudier. Ils ont également étudié l'avantage d'utiliser l'analyse rhéologique dynamique non destructive pour évaluer les paramètres d'interaction par rapport à l'analyse par la technique d'écoulement destructive précédemment mise en œuvre. En utilisant une technique rhéologique dynamique, le mélange polymère mucoadhésif et gel de mucus a donné un comportement rhéologique indicatif d'un réseau de gel faiblement réticulé dont la force change avec le pH du milieu, ce qui a permis de conclure que la conformation et le degré d'ionisation d'un polymère sont des facteurs influençant sa mucoadhésivité<sup>14</sup>.

*Tamburic et Craig*<sup>66</sup> ont étudié l'intérêt de ces techniques rhéologiques, plus précisément la mesure rhéologique par cisaillement, par rapport aux techniques de mesure basées sur la résistance à la traction dans l'évaluation de la mucoadhésivité de trois polymères dérivés d'acide polyacrylique. Ils ont trouvé que les deux techniques donnaient le même ordre de classement de mucoadhésivité pour les polymères étudiés.

Cependant, ces méthodes rhéologiques présentent l'inconvénient des grandes variations des résultats qui peuvent être attribuables principalement aux différences de type et de concentration de mucine utilisée<sup>67</sup>. C'est pour cette raison, *Hagrestrom*<sup>68</sup> recommande d'associer une autre technique aux méthodes rhéologiques pour étudier les propriétés mucoadhésives des gels de polymères.

### I.5.1.3. Autres méthodes

#### A) Méthode de détection par fluorescence

*Park et Robinson* (1984)<sup>54</sup> ont étudié l'interaction des polymères avec la membrane des cellules épithéliales conjonctivales en utilisant des sondes fluorescentes. L'étude a été réalisée dans le but de comprendre les exigences structurelles de la bioadhésion afin de concevoir des polymères bioadhésifs à usage oral. La bicouche lipidique de la membrane et les protéines membranaires ont été marquées avec du pyrène et de l'isothiocyanate de fluorescéine, respectivement. Les cellules ont ensuite été mélangées avec le bioadhésif choisi, et les changements de spectres de fluorescence ont été suivis. Cela a permis d'éclaircir le type de liaisons des polymères et de son influence sur l'adhésivité des polymères.

### B) Méthode de coloration à l'or colloïdal

Park (1989)<sup>54</sup> a proposé la technique de coloration à l'or colloïdal pour l'étude de la bioadhésion. Cette technique utilise des particules d'or colloïdal rouge, stabilisées par de la mucine adsorbée (conjugués mucine-or).

Lors de l'interaction avec les conjugués mucine-or, les hydrogels bioadhésifs ont développé une couleur rouge à la surface. Ainsi, l'interaction entre eux a pu être facilement quantifiée, soit par la mesure de l'intensité de la couleur rouge à la surface de l'hydrogel, soit par la mesure de la diminution de la concentration des conjugués à partir des changements d'absorbance à 525 nm<sup>54</sup>.

### C) Méthode du canal d'écoulement

Mikos et Peppas (1990)<sup>54</sup> ont développé une méthode de canal d'écoulement qui utilisait un canal mince en verre rempli d'une solution aqueuse de mucine sous-maxillaire bovine à 2 % (p/p), thermostatée à 37 °C. De l'air humide à 37 °C passait à travers le canal de verre, une particule d'un polymère bioadhésif a été placée sur le gel de mucine. Le comportement statique et dynamique a été surveillé à intervalles fréquents à l'aide d'une caméra.

### D) Méthode du film liquide coulant (*falling liquid film method*)

Teng et Buri (1987)<sup>54</sup> ont développé une méthode de film liquide coulant. Des segments d'intestin grêle de rats ont été placés à une inclinaison d'une cannelure de tube. L'adhésion des particules à cette surface a été contrôlée en faisant passer les suspensions de particules sur la surface. En comparant la fraction de particules adhérant au tissu, la force d'adhésion des différents polymères a pu être déterminée.

## I.5.2. Techniques *in-vivo*

En raison du coût, des contraintes de temps et des considérations éthiques, les études *in vivo* sur les mucoadhésifs sont moins fréquentes dans la littérature que les essais *in vitro*. En dépit de ces préoccupations, les essais *in vivo* restent importants pour déterminer le véritable potentiel mucoadhésif d'un système comme dans le cas du

*screening* des candidats pour les formes mucoadhesives orales ou les techniques *in vivo* ont été trouvés les plus efficaces<sup>69</sup>.

Les techniques *in vivo* les plus courantes pour contrôler la mucoadhésion sont les suivantes<sup>54</sup>:

### I.5.2.1. Usage des radio-isotopes

*Ch'ng et al* (1985)<sup>54</sup>, et afin d'étudier le transit gastro-intestinal des perles bioadhésives, ont développé des méthodes *in vivo* chez le rat, en insérant un matériau bioadhésif marqué au <sup>55</sup>Cr (radio-isotope) dans l'estomac et en mesurant la radioactivité dans des segments coupés de l'intestin.

### I.5.2.2. Utilisation de la Gamma scintigraphie

Il s'agit d'un outil précieux utilisé dans le développement des formes pharmaceutiques. L'avantage est que cette méthode se fait d'une manière non-invasive et donne des informations au sujet des formes orales à travers les différentes régions du tractus gastro-intestinal, que ce soit le temps, le site de désintégration des formes, le site d'absorption du médicament, ou bien l'effet de la nourriture, de l'état pathologique et de la taille de la forme sur la performance *in vivo* des formes galéniques<sup>54</sup>.

Les différents facteurs à prendre en compte pour étudier le comportement *in vivo* des formes posologiques solides à l'aide de la scintigraphie gamma implique la sélection des radio-isotopes, de radio-marquage et le choix de l'appareil d'imagerie. Des exemples de radio-isotopes sont le technétium (<sup>99</sup>Tc) et l'indium (<sup>111</sup>In). Un autre exemple de la Gamma scintigraphie est une étude de *Singh, Bhardwaj, et Bhatnagar*, en 2004<sup>54</sup> où ils ont démontré l'utilité de cette technique pour explorer les sources de variation inter-sujet, notamment pour examiner les effets de la nourriture dans les estimations pharmacocinétiques et en tant qu'outil permettant d'examiner l'administration de médicaments dans les poumons et les yeux.

### I.5.2.3. Utilisation de l'oxymétrie par résonance paramagnétique électronique (RPE)

*Petelin, Pavlica, Bizimoska, et Sentjura* (2004)<sup>54</sup> ont effectué l'étude *in vivo* de différentes pommades pour la délivrance de médicaments dans la muqueuse buccale par

oxymétrie à résonance paramagnétique électronique (RPE). Trois pommades ayant des propriétés bioadhésives, orabase, carbopol 935P, et polyméthacrylate de méthyle, et la pommade Miglyol sans des propriétés bioadhésives ont été utilisées. Le nicotinate de benzyle a été utilisé comme composant actif qui provoque une hyperémie. La cinétique du médicament a été mesurée par oxymétrie RPE *in-vivo* en utilisant la sonde paramagnétique (phtalocyanine de lithium) implantée sous l'épithélium de la muqueuse buccale chez les rats.

### I.5.2.4. Études radiologiques

*Chary, Vani et Rao* (1999)<sup>54</sup> ont effectué un test d'adhésion *in-vivo* sur un comprimé à matrice de sulfate de baryum contenant un polymère, par une étude aux rayons X chez le lapin, et il a été constaté que le comprimé était mucoadhésif même après 8 heures. L'enrobage entérique n'a pas montré d'effet sur la mucoadhésion après le passage de l'estomac.

# **CHAPITRE II : LA MUQUEUSE BUCCALE**

### II.1. Anatomie

La muqueuse buccale présente une surface d'environ 100 cm<sup>2</sup>. Elle est composée d'une couche externe d'épithélium pavimenteux stratifié (**Figure II.1**). Sous cette couche est dressée une membrane basale, une lamina propria suivie d'une sous-muqueuse comme couche la plus interne. Le site épithélium est similaire à l'épithélium pavimenteux stratifié que l'on trouve dans le reste de l'organisme qui est mitotiquement active, progressant à travers un certain nombre de couches intermédiaires différenciées jusqu'à la couche superficielle, où les cellules se détachent de la surface de l'épithélium <sup>70</sup>.

On reconnaît trois types différents de muqueuse buccale : la muqueuse masticatrice, la muqueuse de revêtement et la muqueuse spécialisée <sup>71</sup>. La muqueuse masticatoire, qui représente 25 % de l'ensemble de la muqueuse buccale totale, a une épaisseur de 100 à 200 mm et recouvre la gencive et le palais dur. Elle est étroitement attachée aux structures sous-jacentes et est soumise à l'abrasion et aux contraintes de cisaillement pendant la mastication. La muqueuse de revêtement (60 % du total de la muqueuse buccale totale) a une épaisseur de 500 à 800 mm et couvre les lèvres, les joues, le palais mou, la face inférieure de la langue et le plancher de la cavité buccale. La muqueuse spécialisée (15 % de la muqueuse buccale totale) se trouve sur le dos de la langue et est impliquée dans le goût<sup>72</sup>.

Le temps de renouvellement de l'épithélium buccal a été estimé à 5-6 jours, et ceci est probablement représentatif de la muqueuse buccale dans son ensemble. L'épaisseur de la muqueuse orale varie selon le site : la muqueuse buccale mesure 500-800 µm, tandis que l'épaisseur de la muqueuse du palais dur et du palais mou, du plancher buccal, de la langue ventrale et des gingivites mesure environ 100-200 µm. La composition de l'épithélium varie également selon le site de la cavité buccale. Les muqueuses des zones soumises à des contraintes mécaniques (les gingivites et le palais dur) sont kératinisées, comme l'épiderme. Les muqueuses du palais mou, de la région sublinguale et de la région buccale, en revanche, ne sont pas kératinisées<sup>72</sup>.



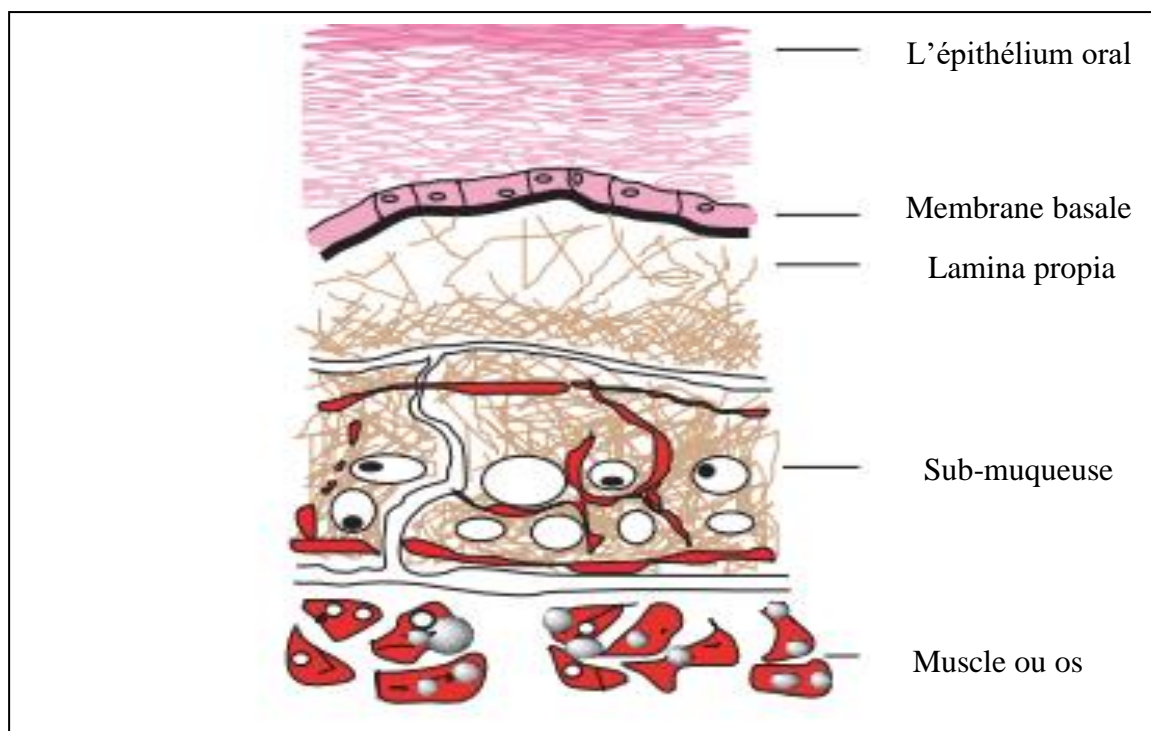


Figure II.1 : Structure de la muqueuse buccale<sup>73</sup>.

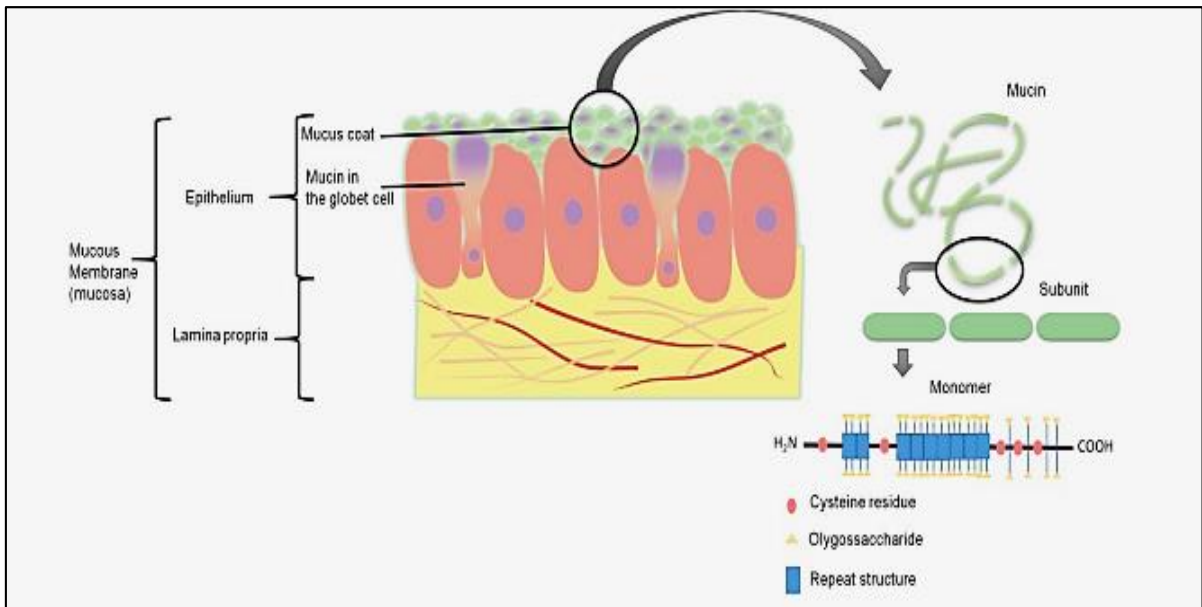
## II.2. Structure du mucus

Le mucus est un gel viscoélastique et adhésif qui se dépose sur les surfaces épithéliales chez l'homme (Figure II.2). Le mucus sert à protéger l'épithélium en lubrifiant, en piégeant et en éliminant les éventuels agents infectieux<sup>9</sup>. En raison de son rôle biologique particulier, le mucus limite considérablement l'administration de médicaments et de gènes à travers les barrières biologiques<sup>9</sup>. En tant que couche de gel viscoélastique et tenace, le mucus peut adhérer à la plupart des particules, empêchant leur pénétration à la surface de l'épithélium. Le mucus est généralement  $10^3$ - $10^4$  fois plus visqueux que l'eau.

Le mucus est composé de fibres de mucine réticulées et enchevêtrées. Ces mucines sont généralement des glycoprotéines de haut poids moléculaire (0,5-40 MDa), qui sont composées de monomères de mucine de taille 0,3-0,5 MDa et enrobées d'un ensemble très diversifié de protéoglycanes, ainsi que de sous-unités reliées entre elles par des liaisons peptidiques et des ponts disulfure cystéine-cystéine intramoléculaires. Les mucines sont principalement divisées en deux familles : les mucines sécrétées et les mucines associées aux cellules. Les monomères de mucine sécrétée, d'une longueur de 0,2 à 0,6  $\mu\text{m}$ , sont liés entre eux par des ponts disulfures et forment les mucines sécrétées de plusieurs

micromètres de long. Environ 90 % des groupes SH des mucines sécrétées forment des liaisons disulfures. Dans les granules de mucine les longues fibres de mucine sont serrées les unes contre les autres et forment un réseau <sup>9</sup>.

Les gels de mucus sont formés de 2 à 5 % en poids de mucine et de 90 à 98 % en poids d'eau. Les mucines associées aux cellules ont une longueur de 100 à 500 nm, sont ancrées à la surface des cellules par un domaine transmembranaire et forment le glycocalyx pour protéger les surfaces cellulaires. Les mucines sont généralement chargées négativement en raison de la présence de groupes carboxylate (acide sialique) et de sulfates d'ester à l'extrémité de certaines unités de sucre (**Figure II.**). Le pKa de ces groupes acides est  $\sim 1,0-2,6$ . Le pH du mucus peut varier considérablement en fonction de l'environnement local<sup>9</sup>.



**Figure II.2: Structure du mucus et de la mucine<sup>50</sup>.**

### II.3. Absorption via la muqueuse buccale

Les médicaments administrés par la cavité buccale sont absorbés dans les veines réticulées et jugulaires, puis drainés dans la circulation générale, ce qui évite l'élimination de premier passage hépatique des médicaments. Les couches superficielles (environ le quart le plus externe) de la muqueuse buccale représentent la principale barrière à l'entrée des substances provenant de l'extérieur (bien que les couches inférieures aient également été proposées pour fournir une barrière importante)<sup>73</sup>. Pour atteindre la circulation

systémique, les médicaments doivent également franchir une barrière enzymatique représentée par les enzymes présentes à la surface et dans la muqueuse. Or cette barrière enzymatique est moins efficace que celle du tractus gastro-intestinal<sup>72</sup>.

Le mécanisme de transport des médicaments à travers la muqueuse buccale implique deux voies principales : transcellulaire (intracellulaire) et paracellulaire (intercellulaire)<sup>72</sup>. La voie transcellulaire implique la traversée des membranes cellulaires avec un domaine polaire et un domaine lipidique tandis que la voie paracellulaire implique essentiellement la diffusion passive à travers le domaine extracellulaire. Les perméants peuvent utiliser ces deux voies simultanément, mais une voie est généralement préférée à l'autre en fonction des propriétés physico-chimiques du diffusant. Puisque les espaces intercellulaires et le cytoplasme sont hydrophiles, les composés lipophiles ont une faible solubilité dans cet environnement.

La membrane cellulaire est plutôt de nature lipophile et les solutés hydrophiles auront du mal à traverser la membrane cellulaire en raison d'un faible coefficient de partage. Par conséquent, les espaces intercellulaires constituent la barrière principale à la perméation des composés lipophiles et la membrane cellulaire agit comme la principale barrière de transport pour les composés hydrophiles. Comme l'épithélium buccal est stratifié, la perméation des solutés peut impliquer une combinaison de ces deux voies. La voie qui prédomine est généralement celle qui présente le moins d'obstacles au passage<sup>74</sup>.

### II.4. Différence entre la voie mucobuccale et la voie sublinguale

Les médicaments peuvent être délivrés dans la muqueuse orale par quatre sites différents : buccale, sublinguale, palatine (palais mou et dur) et muqueuse gingivale<sup>70,75</sup>. La perméabilité de ces régions varie tout le long de la cavité orale, en raison des différences d'épaisseur de l'épithélium et du degré de kératinisation. Les muqueuses buccale et sublinguale présentent une perméabilité plus élevée que les muqueuses gingivales, en raison de leur structure non kératinisée, riche en lipides polaires qui favorisent l'administration du médicament. La muqueuse la plus épaisse est la muqueuse buccale, avec une épaisseur entre 500 et 800  $\mu\text{m}$ , suivie des muqueuses sublinguale, gingivale et palatine, avec une épaisseur d'environ 200  $\mu\text{m}$ <sup>70,75</sup>. Certaines études ont démontré que la perméabilité de différentes régions de la muqueuse orale vis-à-vis d'un médicament hydrophile, le chlorhydrate de lidocaïne, en utilisant des tissus provenant de

modèles porcins. Ces auteurs ont rapporté une perméabilité apparente ( $P_{app}$ ) plus élevée ( $1,45 \pm 0,07 \cdot 10^{-3}$  cm/h) de la muqueuse sublinguale que de la muqueuse buccale ( $0,96 \pm 0,07 \cdot 10^{-3}$  cm/h). Comme cette étude suggère que la muqueuse sublinguale est plus perméable aux médicaments hydrophiles et à l'eau que la muqueuse buccale<sup>71</sup>.

En prenant en considération la structure et l'épaisseur de toutes les muqueuses, les muqueuses buccales et sublinguales sont considérées comme les sites les plus attrayants pour l'administration systémique des médicaments. La muqueuse buccale est couramment utilisée pour l'administration de molécules ayant un début d'action plus lent, mais une durée d'action plus longue, en raison de la nature plus épaisse de cette muqueuse. Pour ces raisons, ce site est considéré comme la voie privilégiée pour le traitement des troubles chroniques. En revanche, la muqueuse sublinguale est généralement utilisée pour l'administration systémique des médicaments de faible poids moléculaire, lorsqu'une action rapide est requise. Par conséquent, la muqueuse sublinguale est généralement utilisée pour le traitement des troubles aigus<sup>71</sup>.

La muqueuse buccale possède également la plus grande surface de la cavité orale ( $50 \text{ cm}^2$ ), et un temps de renouvellement dix fois plus faible (5-7 jours) que la muqueuse sublinguale (20 jours), ce qui améliore son efficacité pour l'administration systémique des médicaments<sup>71,75</sup>.

### **II.5. Avantages et inconvénients de l'administration des médicaments par voie buccale**

#### **II.5.1. Avantages**

La voie buccale présente les avantages suivants :

- La muqueuse orale est irriguée par un grand flux sanguin avec une perméabilité suffisante pour une grande absorption des médicaments ;
- Elle convient pour l'administration locale et même systémique des médicaments ;
- C'est une voie non invasive, permettant d'augmenter l'observance de patient par rapport à la voie injectable ;
- Utilisation et retrait facile des formes destinées à l'administration par voie buccale ;

- Accès direct vers la circulation systémique permettant ainsi de contourner les effets néfastes du tractus gastro-intestinal sur les médicaments et l'effet de premier passage hépatique ;
- Une libération prolongée des médicaments est possible par cette voie et les médicaments à demi-vie courte peuvent être administrés<sup>76</sup>.

### II.5.2. Inconvénients

Parmi les inconvénients de la voie mucobuccale :

- Faible perméabilité par rapport à la voie sublinguale ;
- Surface relativement petite ;
- La sécrétion continue de la salive (0,5 à 2 l par jour) conduit à une dilution de médicament avec une possible perte de médicament due à l'effet lavant de la salive pour la muqueuse buccale<sup>47</sup>.

### II.6. Limites de l'administration des médicaments par voie buccale

- Cette voie ne convient pas pour les médicaments à goût amer ou désagréable ainsi que les médicaments à propriétés irritantes ou allergiques ;
- Un inconfort peut être ressenti par le patient lorsqu'il mange, boit ou parle ;
- Seuls les médicaments absorbés par diffusion passive peuvent être administrés par voie buccale ;
- Les médicaments instables dans la salive et le pH buccal ne peuvent pas être formulés pour administration par voie buccale ;
- Seuls des petites doses de principe actif peuvent être administrées<sup>47</sup>.

### II.7. Facteurs influençant l'absorption de médicaments par voie buccale

- Propriétés physico-chimiques de la molécule : le poids moléculaire, la conformation structurelle, solubilité et coefficient de partage huile/eau, le degré d'ionisation de la molécule au pH du site d'absorption et la concentration du médicament ;
- Nature du véhicule ;
- Temps de contact avec la muqueuse ;
- Degré d'irrigation veineuse de la muqueuse<sup>77</sup>.

# **CHAPITRE III : PATCHS BUCCAUX MUCOADHESIFS**

### III.1. Patches buccaux mucoadhésifs

La muqueuse buccale, étant une surface étendue de tissu lisse et immobile, constitue une surface idéale pour le placement de systèmes de délivrance rémanents tels que les patches. Les patches mucoadhésifs peuvent varier à partir de simples films adhésifs érodables et non-érodables à des systèmes plus sophistiqués, dont la constitution permet soit une libération unidirectionnelle ou multidirectionnelle de médicaments<sup>78</sup>.

Un bon patch mucoadhésif devrait avoir les caractéristiques suivantes<sup>79</sup> :

- La sécurité et la non-toxicité ;
- Grande flexibilité ;
- Bonne force mécanique ;
- Adhérence immédiate à la muqueuse buccale ;
- Permet une libération contrôlée de médicament ;
- Permet une absorption optimale de médicament ;
- Temps d'adhérence prolongé ;
- Avoir une taille et une forme optimales : de 1 à 3 cm<sup>2</sup> avec une forme ovale pour s'adapter confortablement au centre de la muqueuse buccale sont recommandées.

Selon le mode de libération, on distingue deux types de patches mucoadhésifs :

#### ✓ Patches mucoadhésifs à libération immédiate

Ils sont formulés à partir de polymères hydrophiles qui se dissolvent rapidement et totalement (sans aucun résidu) en moins d'une minute en libérant le médicament dans la cavité buccale<sup>80</sup>. Ils sont plus adaptés pour l'administration des médicaments destinées pour le traitement des maladies buccodentaires en particulier lorsqu'il y a une douleur, d'inflammation ou de saignement où une action rapide est souhaitable. Cependant, ils ont l'inconvénient de la possibilité d'atteindre le seuil toxique du fait de la libération totale du médicament<sup>79</sup>.

#### ✓ Patches mucoadhésifs à libération prolongée

Ce type de patch a fait l'objet de recherches approfondies pour l'administration systémique des médicaments en particulier ceux destinés au traitement des maladies chroniques en

raison de leurs avantages par rapport aux formes traditionnelles. Parmi ces avantages on cite : l'amélioration de l'observance du patient par diminution de la fréquence d'administration et un meilleur contrôle de la concentration plasmatique avec réduction des effets secondaires. Les patchs mucoadhésifs à libération prolongée sont considérés comme un système insoluble avec une couche de support imperméable qui libère le médicament d'une manière contrôlée et pendant une période prolongée<sup>79</sup>. Parmi les polymères bioadhésifs les plus utilisés dans ce type de système on trouve les dérivés de chitosane<sup>81</sup>.

Les méthodes d'évaluation les plus utilisées pour l'étude des patchs mucoadhésifs comprennent des *tests in-vitro* : mesure de leur pH de surface, de leur épaisseur, étude de gonflement, estimation de leur endurance au pliage, analyse mécanique et thermique, caractérisation morphologique, étude de dissolution *in-vitro*, évaluation de la perméation de la formule, des tests *ex-vivo* et des tests *in-vivo* d'évaluation de la bioadhésion<sup>79,82</sup>.

### **III.1.1. Modèles de patchs mucoadhésifs**

En fonction de divers paramètres, tels que l'objectif thérapeutique et les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques du principe actif, différents modèles de patch mucoadhésifs existent pour satisfaire les propriétés souhaitées<sup>79</sup>.

#### **III.1.1.1. Systèmes matriciels (libération bidirectionnelle)**

Dans de tel système, le principe actif ainsi que les excipients sont dispersés ou dissous d'une manière homogène dans une matrice de polymères. Dans ce cas la libération se fait à la fois dans la muqueuse et dans la bouche<sup>83</sup> d'où l'absorption partielle et la faible biodisponibilité de principe actif.

#### **III.1.1.2. Systèmes de réservoirs (libération unidirectionnelle)**

Ces patchs avec structure de membrane, sont composés d'une ou plusieurs couches de polymère contenant le principe actif et les autres additifs et une couche de support imperméable pour contrôler la libération de principe actif et prévenir la déformation du patch et la perte de médicament. Ce type de patch convient pour la libération locale et systémique de médicament. Plusieurs modèles à systèmes de réservoir existent (**Figure III.1**)<sup>84,77</sup> :



### Chapitre III : Patchs buccaux mucoadhésifs

- Un système à double couche, constitué d'une couche protectrice et d'une couche de polymère mucoadhésif contenant le médicament. Ce type convient pour l'administration buccale des vaccins.
- Un système à double couche, constitué d'une couche imperméable, et une autre couche, celle en contact avec la muqueuse, à propriétés de libération rapide et contrôlée de médicament. Ce type est adapté dans le traitement de suintement et le soulagement rapide de la douleur.
- Un système à trois couches, une couche protectrice, une couche de polymère non adhérent contenant le principe actif et une couche de polymère mucoadhésif. Ce type est utilisé pour la conception des formes à libération prolongée.

Contrairement aux systèmes matriciels, ces derniers systèmes libèrent le médicament directement vers le site d'absorption (la membrane muqueuse) sans aucune perte de médicament<sup>79</sup>.

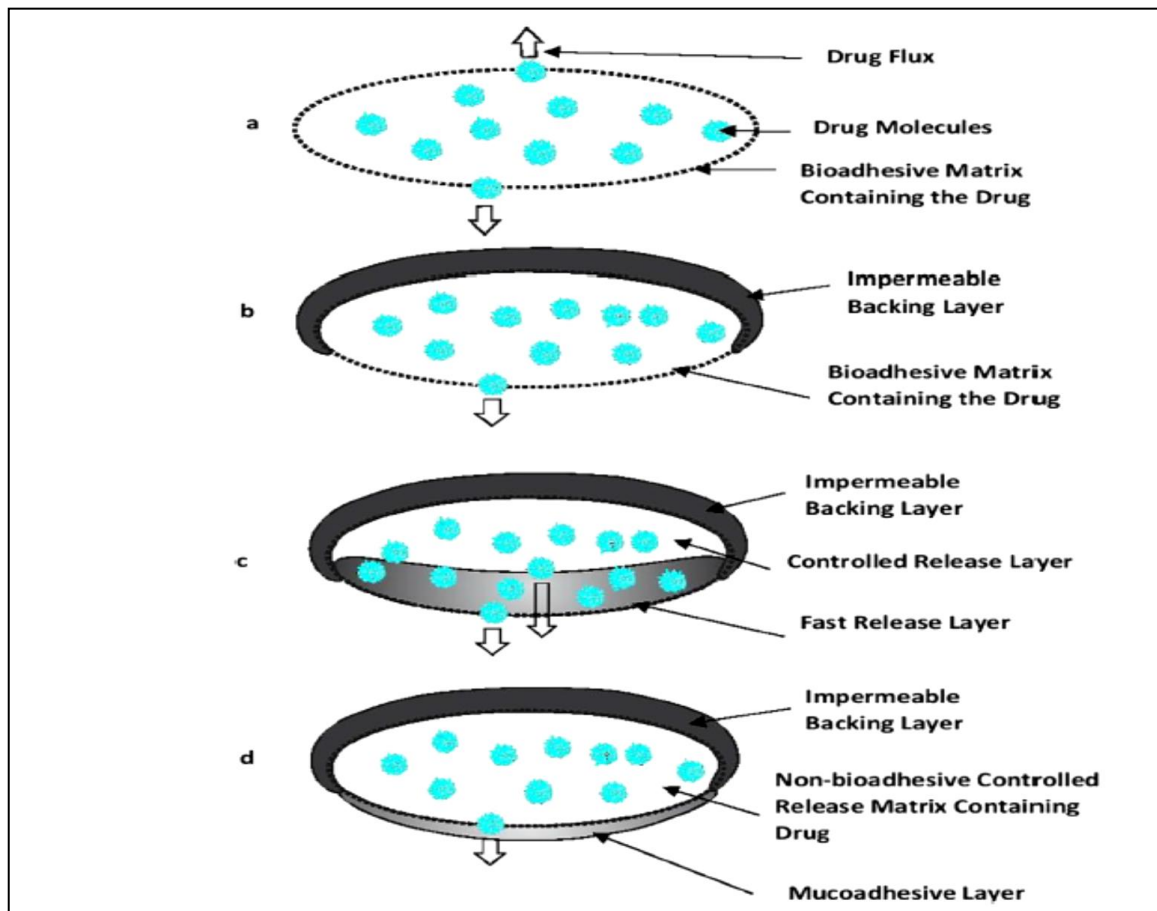


Figure III.1 : Différents modèles de patchs mucoadhésifs<sup>79</sup>.

### III.1.2. Méthodes de fabrications des patches mucoadhésifs

Plusieurs méthodes sont utilisées pour la conception des patches mucoadhésifs, parmi eux on distingue : la coulée de solvant, le moulage semi-solide, extrusion-dispersion de solide et l'extrusion à chaud. La méthode de coulée de solvant reste la méthode la plus utilisée parce que c'est une méthode simple et effective mais sans être dénuée d'inconvénients. De nouvelles technologies basées sur les principes d'électro-filage, d'électro-pulvérisation et d'impression 3D s'avéreront plus efficaces et prometteuses pour la préparation des patches et des films bioadhésifs<sup>79</sup>.

#### III.1.2.1. Méthode de coulée de solvant

Cette méthode comprend fondamentalement six étapes<sup>85</sup> :

- Préparation de la solution constituée du principe actif, d'un ou plusieurs polymères mucoadhésifs et d'autres excipients dissous dans un solvant approprié et volatil ;
- Homogénéisation et désaération de la solution ;
- Transfert d'un volume déterminé de la solution dans un moule ;
- Séchage ;
- Découpage de film formé en la forme et la taille souhaitées contenant la dose de médicament désirée ;
- Emballage.

Parmi les facteurs influençant la qualité de patches fabriqués par cette méthode, on trouve les propriétés rhéologiques de la solution ou la suspension, la présence des bulles d'air piégées qui affectent l'uniformité en termes de contenu en principe actif et l'apparence physique des patches<sup>10</sup>.

En raison des contraintes sanitaires et environnementales liées à l'utilisation des solvants organiques qui peuvent persister dans les patches formés, et si les propriétés physicochimiques des composants imposent l'utilisation de telles solvants, ces derniers doivent appartenir à la liste de solvants de classe 3 de l'ICH<sup>85,86</sup>.

### III.1.2.2. Extrusion à chaud

L'extrusion à chaud consiste à fondre le mélange des composants de la formule puis à le forcer à travers un orifice pour donner un produit plus homogène sous la forme souhaitée<sup>87</sup>. Dans cette méthode, il a été démontré que l'utilisation d'un plastifiant comme le PEG 8000, le citrate de triéthyl ou le citrate d'acétyltributyl offre une meilleure flexibilité et une bonne stabilité d'un film à base d'hydroxyéthylcellulose<sup>88</sup>.

### III.1.2.3. Moulage direct

Dans cette méthode, les composants de la formule sont homogénéisés puis compressés à l'épaisseur souhaitée, enfin des patches de la taille et de la forme désirées sont coupés<sup>89</sup>.

### III.1.2.4. Electro-filage

Parmi les nouvelles méthodes prometteuses pour la préparation des patches mucoadhésif, on trouve l'électro-filage, qui est une méthode simple, peu coûteuse et polyvalente permettant la production en continu des nanofibres de porosité importante avec un rapport surface/volume élevé et par conséquent une capacité de chargement et d'encapsulation plus élevée, un grand taux de dissolution et une haute biodégradabilité<sup>90</sup>.

### III.1.2.5. Electro-pulvérisation

En raison de sa réalisation expérimentale simple, de ses applications étendues et de son caractère rentable, cette version modifiée de la technique d'électro-filage a pris beaucoup d'intérêt ces dernières années. L'électro-pulvérisation permet la préparation des micro et nanoparticules pour les systèmes de délivrance des médicaments, en appliquant un courant continu sur une solution de polymère mucoadhésif et de principe actif dans un solvant approprié, tout en adaptant la concentration de la solution, la tension et le débit appliqués, qui va la diviser en petites gouttelettes de différentes taille et forme. Cette méthode permet de palier les inconvénients des techniques conventionnelles comme : une capacité réduite de chargement en principe actif, et la polydispersité granulométrique<sup>90</sup>.

### III.1.2.6. Impression 3D

C'est la technologie la plus récente pour la préparation des patchs mucoadhésifs, elle offre une grande flexibilité et une rentabilité élevée. On distingue essentiellement deux principes<sup>79</sup> :

- L'impression par jet électro hydrodynamique, qui permet de s'adapter avec les besoins du patient en imprimant en une seule étape, en déposant des polymères simples, couche par couche à fin d'obtenir une forme finale adaptée à l'emplacement anatomique et l'âge du patient.

L'impression 3D basée sur l'extrusion, comme la technique de modélisation des dépôts fondus (FDM), elle offre une meilleure flexibilité dans le choix du type de polymère, de principe actif et de sa concentration. Elle consiste à déposer uniformément des filaments de polymères fondus l'un au-dessus de l'autre, couche par couche dans les axes *x, y et z* et crée ainsi une structure tridimensionnelle.

### III.2. Principe actif

Avant la formulation de patch mucoadhésif, une étude des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques du principe actif doit être faite. Le PA doit avoir les caractéristiques suivantes : l'efficacité, la stabilité au pH salivaire, la non-irritabilité, l'absence d'odeur ou de goût désagréable, un poids moléculaire compris entre 200 et 500Da, une demi-vie entre 2 et 8h et une dose unitaire faible (<25mg)<sup>47,91</sup>.

Tableau III.1: Liste des patches buccaux mucoadhésifs

<u>Principe actif</u>	<u>Polymères utilisés</u>	<u>Rechercheurs</u>
<b>Acyclovir</b>	Copolymères d'acide acrylique et PEG monométhylether monomethacrylate (PEGMM)	Shojaei et al <sup>43,92</sup> .
<b>Buprenorphine</b>	CP 934P, polyisobutylène, et du poly isoprène	Guo <sup>93</sup> ; Guo and Cooklock <sup>94</sup>
<b>Cetylpyridinium chloride</b>	PVA, HEC, ou chitosane	Nafee et al <sup>95</sup>
<b>Candesartan</b>	HPMC, Chitosane, Sodium alginate.	Reddy et al <sup>96</sup> .
<b>Cromoglycate de sodium.</b>	carbopol934p et SCMC.	Sabry <sup>97</sup> .
<b>Mélatonine</b>	CP 934P et polyisobutylène	Bénè et al <sup>98</sup> .
<b>Tartrate de Metoprolol</b>	Eudragit NE40D avec HPMC, sodium CMC ou CP.	Wong et al <sup>99</sup> .
<b>Hydrocortisone</b>	Chitosane et gelatine.	Davoudi et al <sup>100</sup> .
<b>Nitrate de Miconazole</b>	Sodium CMC, chitosane, PVA, HEC, HPMC	Nafee et al <sup>101</sup> .
<b>Protirelin (TRH)</b>	HEC, HPC, PVP, or PVA	Anders and Merkle <sup>102</sup>
<b>Oxytocin</b>	CP 974P	Li et al <sup>103</sup> .
<b>Terbutaline sulfate</b>	CP 934, CP 971, HPMC, HEC, or sodium CMC	Mohamed and Mortada <sup>104</sup> .
<b>Thyrotropin-releasing hormone (TRH)</b>	Polymères organiques	Schurr et al <sup>105</sup> .
<b>Triamcinolone acetonide</b>	CP, poloxamer, et HPMC	Chun et al <sup>106</sup> .

Tableau III.2 : Liste des films buccaux mucoadhésifs

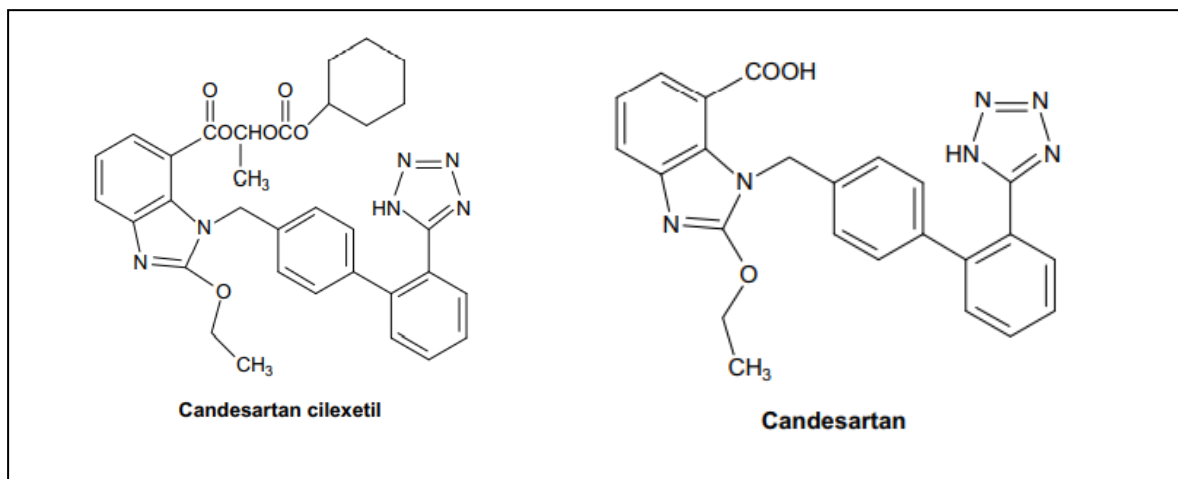
Principe actif	Polymères	Références
Acyclovir	Chitosane et poly-acide acrylique	Rossi et al <sup>107</sup> .
Candesartan	CMC, PVP.	Mady et al <sup>108</sup> .
Glibenclamide	Chitosane et PVP	Ilango et al <sup>109</sup> .
Insuline	Gelatin et CP 934P	Ritschel et al <sup>110</sup> .
Lidocaïne	HPC	Okamoto et al <sup>111,112</sup> .
Nifedipine	Sodium alginate, MC, PVP, et PEG	Save et al <sup>113</sup> .
Nifedipine ou Propranolol HCl	Chitosane avec ou sans un <i>crosslinking</i> polymère anionique (PC, alginate de sodium, <i>gellan gum</i> )	Remuñán López et al <sup>114</sup> .
Testostérone	PC and Eudragit® S-100 (polymethacrylic acid-co-methyl methacrylate)	Jay et al <sup>115</sup> .
Tétracycline	Atelocollagen	Minabe et al <sup>116</sup> .
Thiocolchicoside	Gélatine et CMC	Artusi et al <sup>117</sup> .

### Candésartan

#### III.2.1. Structure

Le Candésartan (**Figure III.2**) est un antagoniste non peptidique des récepteurs qui agit en bloquant directement le récepteur de l'angiotensine de sous-type 1 (AT1).

C'est une poudre cristalline blanche dont le poids moléculaire est de 610.66 g/mol, il contient deux groupes fonctionnels acides : un groupement carboxyle et un groupement tétrazole (pKa = 5,3 pour l'un et l'autre) <sup>118</sup>.



**Figure III.2 : structure chimique de la prodrogue Candésartan cilexetil et le principe actif candésartan <sup>119</sup>.**

### III.2.2. Mécanisme d'action

#### III.2.2.1. Système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine (SRA) est le principal régulateur des fonctions cardiovasculaires et rénales. Il est classiquement considéré comme un système hormonal : la rénine circulante provenant des cellules juxta-glomérulaires rénales agit sur l'angiotensinogène produit par le foie pour produire de l'angiotensine I <sup>120</sup>. Cette angiotensine I est convertie à son tour en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine endothéliale <sup>3</sup>. Il s'agit également d'un système de rétroaction négative qui est activé physiologiquement par la perte de liquide ou de sodium ou par une baisse de la pression artérielle. L'angiotensine II est le principal effecteur du SRA, et en tant que tel stimule de nombreux systèmes impliqués dans la régulation de la pression artérielle et de la fonction rénale ; Les effets de l'angiotensine II s'exercent sur des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G. Les deux sous-types de récepteurs sont les récepteurs AT1 et AT2. La plupart des effets physiologique de l'angiotensine II est médiée par la stimulation des récepteurs AT1.

### Chapitre III : Patches buccaux mucoadhésifs

L'effet principal du système rénine-angiotensine est d'assurer la régulation à court et long terme de la pression artérielle. L'angiotensine II a un effet vasoconstricteur très puissant. De plus, elle est responsable d'une hypertrophie vasculaire et cardiaque, et d'une augmentation de la synthèse et du dépôt de collagène<sup>120</sup>.

Les mécanismes responsables de l'augmentation des résistances artérielles périphériques induite par l'angiotensine II sont :

- ✓ Une vasoconstriction directe, générale, mais plus puissante au niveau rénal.
- ✓ Une augmentation de la neurotransmission adrénergique. Ce phénomène est lié :
  - à l'augmentation de la libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques ;
  - à une inhibition de la recapture de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses sympathiques ;
  - à une augmentation de l'effet vasculaire de la noradrénaline.
- ✓ Une augmentation des décharges sympathiques liée à un effet direct sur le système nerveux central.
- ✓ Une libération d'adrénaline par la médullosurrénale.

L'angiotensine II a pour effet rénal de diminuer l'excrétion urinaire de  $\text{Na}^+$  et d'augmenter l'excrétion urinaire de  $\text{K}^+$ . Les mécanismes responsables de la modification des fonctions rénales par l'angiotensine II sont <sup>120</sup>:

- ✓ Un effet direct d'augmentation de la réabsorption de  $\text{Na}^+$  par stimulation des échangeurs  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  du tubule proximal et du symporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  de la branche ascendante de Henlé. Cet effet permet chez le sujet sain le maintien d'une pression artérielle stable malgré des variations très importantes d'apport sodé. Par exemple, en cas d'apport sodique faible, la rénine est libérée et l'angiotensine II agit sur le rein pour réabsorber le  $\text{Na}^+$  ;
- ✓ Une libération d'aldostérone de la corticosurrénale, pour des concentrations d'angiotensine II n'ayant pas d'effet vasoconstricteur ;
- ✓ Une diminution du débit sanguin rénal par effet vasoconstricteur direct sur le système vasculaire rénal et indirect par l'augmentation du tonus sympathique systémique (lié à la stimulation du système nerveux central) et intrarénal<sup>120</sup>.



### II.2.2. Mécanisme d'action

Cette famille de médicament bloque de façon compétitive le récepteur AT1 de l'angiotensine II, soit une diminution des résistances artérielles périphériques et une diminution de la rétention d'eau et de sodium qui résulte à la diminution de la pression artérielle.

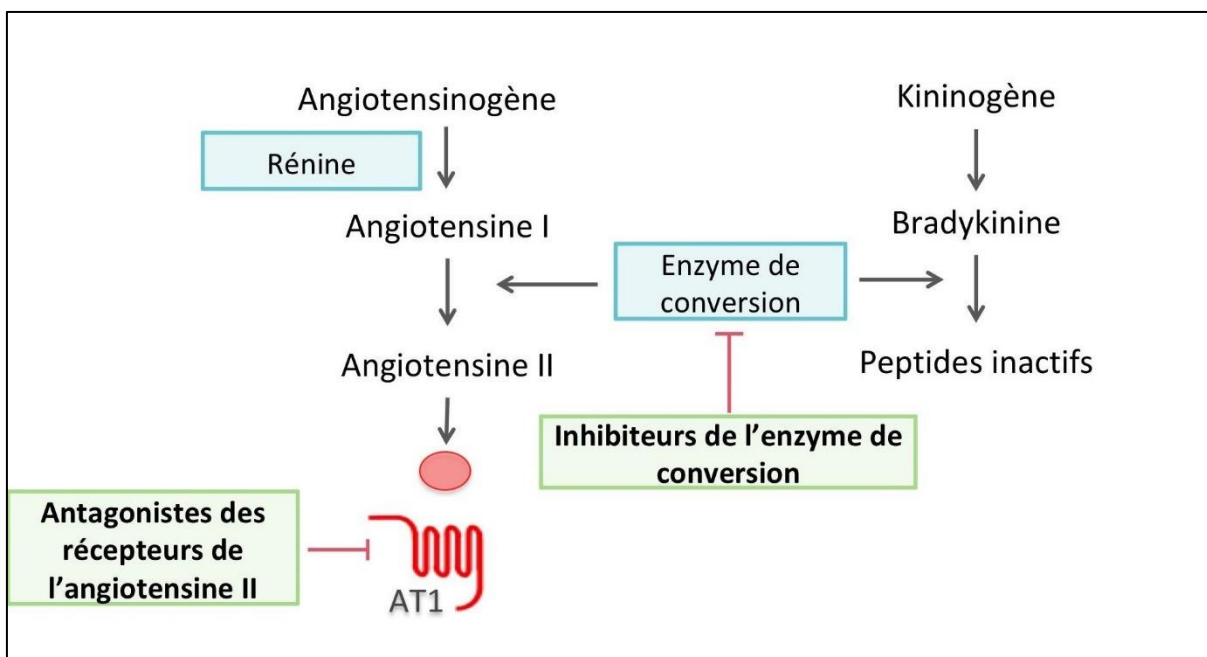


Figure III.3: le système rénine angiotensine et les différents médicaments agissant sur ce système<sup>120</sup>.

### III.2.3. Indication du candésartan

Le Candésartan est indiqué dans :

- ✓ Le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte ;
- ✓ Le traitement de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche ( $FEVG \leq 40\%$ ) chez l'adulte, en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)<sup>121</sup>.

### III.2.4. Pharmacocinétique

#### III.2.4.1. Absorption et distribution

Après administration orale, le candésartan cilexetil est absorbé à travers la paroi gastro-intestinale et est rapidement et complètement hydrolysé par la carboxylestérase en la fraction active candésartan. Après l'administration de comprimés de candésartan cilexetil, la biodisponibilité orale absolue du candésartan est de  $\approx 15\%$ , cette faible biodisponibilité est dû au fait que le médicament est insoluble dans l'eau qu'il a rendu peu absorbable et sans oublier qu'il subit un premier passage hépatique<sup>122</sup>.

Les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) de candésartan étaient liées à la dose et étaient atteintes  $\approx 3$  à 5 heures (t<sub>max</sub>) après l'administration orale de candésartan cilexetil 4 à 16mg chez des volontaires sains<sup>123</sup>. La concentration à l'état d'équilibre du candésartan après administration quotidienne répétée du candésartan cilexetil 4 à 16mg chez des volontaires sains était similaire à la C<sub>max</sub> d'une dose orale unique, ce qui indique qu'il n'y a pas eu d'accumulation<sup>124</sup>, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique (ou sérique) en fonction du temps (AUC) était liée de manière similaire à la dose et variait de  $\approx 250$  à 1100  $\mu\text{g} / \text{L} / \text{h}$ .

Le Candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques ( $>99\%$ ). Le volume de distribution du médicament était relativement faible (0,13 L/kg) après l'administration intraveineuse de 4 mg chez huit volontaires sains<sup>125</sup>. La biodisponibilité globale n'est pas affectée par la nourriture et le fabricant conseille de prendre le médicament avec ou sans nourriture<sup>123</sup>.

#### III.2.4.2. Métabolisme et élimination

Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée dans l'urine et les fèces<sup>122</sup>; cependant, une petite quantité cliniquement non significative est convertie en métabolite inactif CV 15959 par l'isoenzyme cytochrome P450 (CYP) 2C9 dans les microsomes du foie humain<sup>123</sup>. La dééthylation et la glucuronidation se produisent également dans une faible mesure<sup>122</sup>.

### III.2.5. Pharmacodynamique

Les récepteurs de l'angiotensine II sont classés en deux sous-types, AT1 et AT2. Le récepteur AT1 est un récepteur couplé à une protéine G qui, lorsqu'il est activé, stimule le système de signalisation des phosphoinositides et entraîne finalement une élévation des concentrations de calcium libre intracellulaire <sup>126,127</sup>.

Le candésartan a démontré une liaison spécifique au récepteur AT1 de manière monophasique et concentration-dépendante avec une constante d'inhibition ( $K_i$ ) de 0,64 nmol/L, bloquant ainsi complètement la liaison de l'angiotensine II au récepteur. Le candésartan s'est avéré un inhibiteur plus puissant de la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT1 humains exprimés dans les cellules COS-7 que EXP-3174 (le métabolite actif du losartan), l'éprosartan, l'irbesartan et le valsartan (**Figure III.4**) <sup>128</sup>. La liaison du candésartan au récepteur AT1 a été compétitive dans les préparations vasculaires animales et son action a opprimé la réponse contractile maximale à l'angiotensine II, même lorsque des concentrations croissantes de l'agoniste étaient ajoutées <sup>129</sup>.

Il a également été démontré que le candésartan traverse la barrière hémato-encéphalique et provoque un blocage des récepteurs du tissu cérébral des rats <sup>130</sup>. L'administration de 0,1 à 1mg/kg/jour de candésartan pendant 14 jours au moyen de mini pompes osmotiques, a bloqué 60 à 90 % des récepteurs AT1 dans l'organe sous-fornical, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, le noyau du tractus solitaire et l'aire *postrema* <sup>130</sup>. Le blocage des récepteurs AT1 dans le cerveau pourrait contribuer à l'efficacité du traitement en supprimant les déclencheurs de l'augmentation du sodium, de la soif et de l'activité sympathique, bien que cela reste à établir chez les patients atteints d'hypertension.

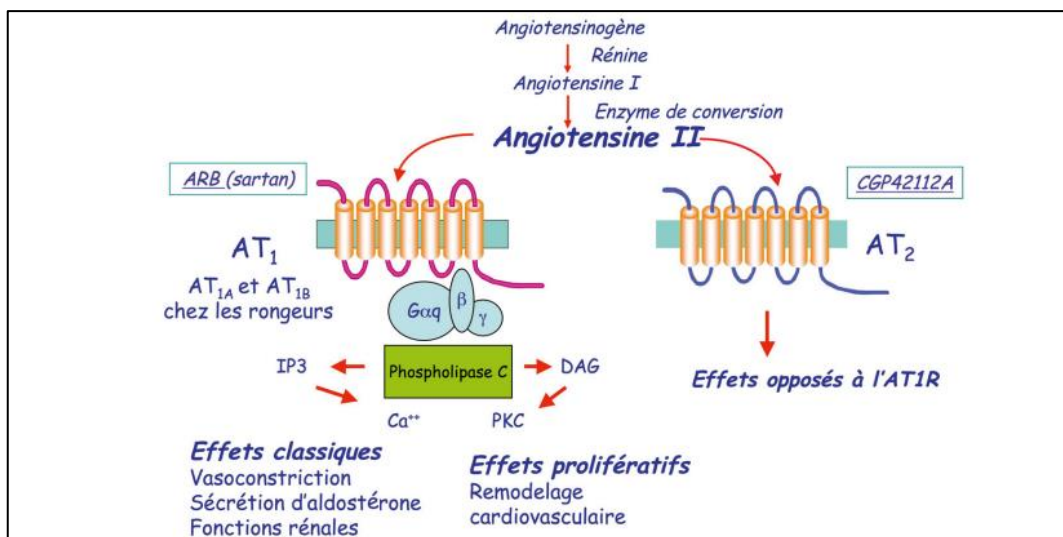


Figure III.4 : Structure, pharmacologie, signalisation et fonctions physiologiques des récepteurs AT1 et AT2 de l'angiotensine II<sup>131</sup>.

### III.2.6. L'intérêt de la voie mucobuccale pour le candésartan

Les deux étapes clés qui affectent la biodisponibilité orale des médicaments sont la dissolution et la perméation gastro-intestinale. Ces deux paramètres sont dictés par les propriétés physico-chimiques intrinsèques du médicament, à savoir sa solubilité aqueuse et sa lipophilie. La solubilité aqueuse du médicament en question est un facteur crucial car seul le médicament en solution est destiné à une éventuelle absorption. La dissolution du médicament est en grande partie déterminée par la solubilité aqueuse du médicament, puisqu'un médicament doit être en solution pour exercer son effet bénéfique<sup>132</sup>.

Le candésartan, selon le BCS, est un médicament de classe II. Cette classe est un groupe de principes actifs qui se caractérise par une faible solubilité et une forte perméabilité<sup>108</sup>. Comme le principe actif doit être soluble avant d'être absorbé, cette classe présente une faible biodisponibilité.

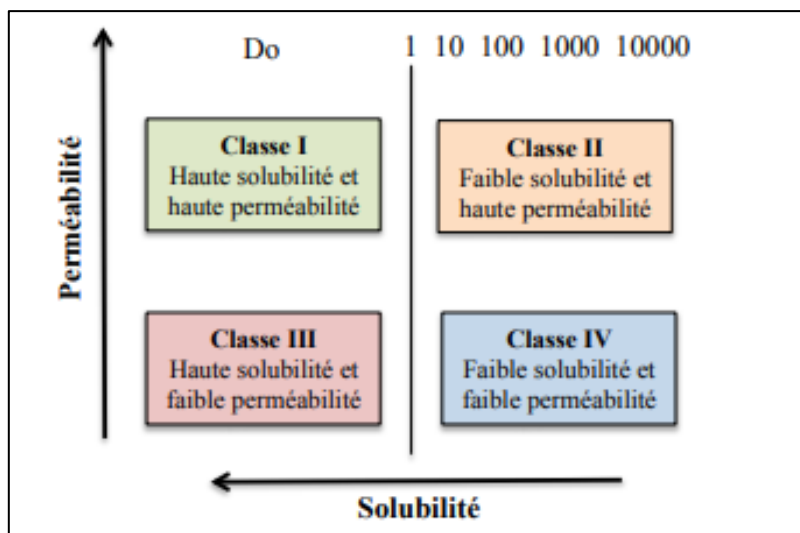


Figure III.5 : les classes BCS (système de classification biopharmaceutique)<sup>133</sup>.

L'administration du Candésartan ciléxetil comme prodrogue par la voie mucobuccale qui peut être activé par les esterase de la cavité buccale<sup>134</sup> et en une forme patch va apporter des avantages qui vont améliorer sa biodisponibilité et cela pour trois principales raisons<sup>108</sup> :

- 1- Eviter le premier passage hépatique qui abaisse la biodisponibilité du médicament ;
- 2- L'adhésion du patch à la muqueuse et ses interactions avec celle-ci va prolonger son séjour dans le site d'administration, prolongeant automatiquement sa libération et favorisant son absorption ;
- 3- La solubilité du médicament pourrait augmenter par sa dispersion moléculaire dans un polymère hydrophile.

Il faut noter également que le principe actif est un substrat de la p-glycoprotéine, son absorption par le tube digestive est perturbée par le grand efflux de la p-gp. Contrairement à la muqueuse buccale où l'expression de cette glycoprotéine est faible<sup>135</sup>.

Tableau III.3 : Travaux récents visant l'amélioration de la biodisponibilité de Candésartan ciléxetil

Formes/systèmes	Travaux
Dispersions solides amorphes/ nanocristales	<i>Pinto et al</i> <sup>136</sup> , 2018
	<i>Amer et al</i> <sup>137</sup> , 2019
	<i>Poudel et kim</i> <sup>138</sup> , 2021
Système auto-nanoémulsifiant	<i>Mekhilef et etA.Hussein</i> <sup>139</sup> , 2018
	<i>AboulFotouh et al</i> <sup>140</sup> , 2019
	<i>Elsegaie et al</i> <sup>141</sup> , 2019
	<i>Verma et Kaushik</i> <sup>142</sup> , 2020
	<i>Rani et al</i> <sup>143</sup> , 2021
	<i>Singh et Sharma</i> <sup>144</sup> , 2022
Véhicules lipidiques nanostructurés chargés	<i>Mahajan et al</i> <sup>145</sup> , 2018
	<i>Anwar et al</i> <sup>146</sup> , 2020
Patches/Films buccaux mucoadhésifs	<i>Samanthula et al</i> <sup>147</sup> , 2019
	<i>Mady et al</i> <sup>148</sup> , 2021
Comprimés buccaux mucoadhésifs	<i>Padmaja et al</i> <sup>149</sup> , 2018
	<i>Samanthula et al</i> <sup>150</sup> , 2021
Formes à désintégration rapide	<i>Ragade et al</i> <sup>151</sup> , 2018
	<i>Sarah Priya et al</i> <sup>152</sup> , 2019
	<i>Sunkara et al</i> <sup>153</sup> , 2020
	<i>Kumar et Rai</i> <sup>154</sup> , 2021
	<i>Patil et Upadhye</i> <sup>155</sup> , 2022
Complexe d'inclusion de $\beta$ -cyclodextrine	<i>Salih et al</i> <sup>156</sup> , 2020
Microsphères	<i>Saraswathi et al</i> <sup>157</sup> , 2019
Patches transdermiques	<i>Hira et al</i> <sup>158</sup> , 2019

**Tableau III.4 : Travaux portant sur les systèmes buccaux mucoadhésifs pour l'amélioration de la biodisponibilité de Candésartan cilexetil**

Système buccale mucoadhésif	Polymères mucoadhésifs	Autres composés (pour améliorer la solubilité)	Références
Patches/films	HPMC, chitosane, gélatine	Plastifiant : glycérine Pour améliorer la perméation : EDTA	<i>Malpure et Deore</i> <sup>159</sup> , 2016
	HPMC, gomme de fruit de Jack, Carbopol 934P, gomme de Tamarind	Plastifiant : PG	<i>Rani et Madhavi</i> <sup>160</sup> , 2017
	HPMC, Eudragit RL-100, alginate de Na, chitosane, pectine.	Plastifiant : PG, glycérine	<i>Reddy et al</i> <sup>96</sup> , 2017
	HPMC, Eudragit RLPO.	-	<i>Samanthula et al</i> <sup>147</sup> , 2019
	CMC, PVP	-Plastifiant : PG. -Pour améliorer la solubilité : TWEEN	<i>Mady et al</i> <sup>148</sup> , 2021
Comprimés	Carbopol, HPMC, Na-CMC	-	<i>Vinay et Mohamed Gulzar</i> <sup>161</sup> , 2015
	Carbopol, HPMC, alginate de Na	-	<i>Padmaja et al</i> <sup>149</sup> , 2018
	Carbopol 934P, HPMC, Eudragit RLPO, Na-CMC	-	<i>Samanthula et al</i> <sup>150</sup> , 2021

### III.3. Excipients

La conception d'un patch mucoadhésif pour administration par voie buccale implique une sélection critique des excipients, notamment les polymères mucoadhésifs, les agents de mise en forme (membrane de support, plastifiants), des agents pour augmenter l'absorption de médicaments (exhausteurs de perméation, inhibiteurs enzymatiques), des agents de conservation et des adjuvants pour améliorer l'apparence et l'acceptabilité par le patient (colorants, aromatisants) tout en vérifiant la compatibilité entre ces agents avec le PA.

### III.3.1. Polymères mucoadhésifs

Une bioadhésion satisfaisante est essentielle pour une application réussie de patch mucoadhésif dans la cavité buccale, et par conséquent le prolongement de temps de résidence et l'amélioration de l'absorption et la biodisponibilité du médicament. Les polymères mucoadhésifs jouent un rôle central dans ce processus, en déterminant la force de mucoadhésion, l'épaisseur de patch, la libération *in-vitro* et *in-vivo* et le temps de résidence de la forme au niveau buccale<sup>78,47</sup>. Parmi les polymères mucoadhésifs les plus utilisés pour la voie buccale on cite le chitosane et ses dérivés, l'hydroxypropyl methylcellulose et polyvinylpyrrolidone.

#### III.3.1.1. Chitosane et dérivés

Le chitosane est un polysaccharide linéaire obtenu par la désacétylation de la chitine, qui est le deuxième composé le plus abondant dans la nature après la cellulose. C'est un copolymère linéaire de 2-acétamido-2-désoxy- $\beta$ -D-glucopyranose et de 2-amino-2-désoxy- $\beta$ -D-glucopyranose à liaison  $\beta$ -(1  $\rightarrow$  4). Il possède des propriétés appréciées telles que la biocompatibilité, la biodégradabilité, l'hydrophilie, la non-toxicité, la simplicité de modification, la perméabilité favorable à l'eau, la résistance chimique exceptionnelle et la capacité à former des films. En outre, le chitosane biodégradable est décomposé dans le corps humain en composés sûrs non-toxiques (sucres aminés) qui sont facilement absorbés. À l'heure actuelle, le chitosane et ses dérivés sont largement étudiés dans de nombreuses applications pharmaceutiques et médicales, notamment l'administration de médicaments, de pansements et des implants, etc<sup>162</sup>.

##### III.3.1.1.1. Source et préparation du chitosane

Le précurseur du chitosane est la chitine qui est d'origine animale, le deuxième polysaccharide le plus abondant dans la nature après la cellulose. Le chitosane est généralement produit par désacétylation de l' $\alpha$ -chitine dans une solution alcaline aqueuse à 40-50%, généralement de l'hydroxyde de sodium, à 60-120°C pendant quelques heures. Le chitosane obtenu de cette manière peut avoir un degré de désacétylation allant jusqu'à 95%<sup>163,164</sup>.



### III.3.1.1.2. Propriétés physico-chimiques du chitosane

Les propriétés et activités biologiques du chitosane dépendent en grande partie de ses propriétés physico-chimiques telles que le degré de désacétylation, la cristallinité, le poids moléculaire et la densité de charge élevée en solution, ainsi que la réactivité chimique et la facilité de fabrication sous différentes formes.

La structure chimique de la chitine est semblable à celle de la cellulose avec des groupes acétamide (-NH-CO-CH<sub>3</sub>) en position C-2 au lieu des groupes hydroxyle (-OH) présents dans la cellulose. Le chitosane est la forme désacétylée de la chitine dans laquelle une fraction des groupes acétamide a été remplacée par des groupes amine (-NH<sub>2</sub>). La structure chimique du chitosane est présentée dans la figure III.6. Le degré de désacétylation des polymères cités comme chitosane varie entre 40 et 100%.

La présence de groupes amines dans la structure du chitosane est un avantage par rapport à la cellulose, car elle lui confère une activité chimique adaptée à une plus large gamme de réactions de modification et une fonctionnalité biologique unique<sup>163</sup>.

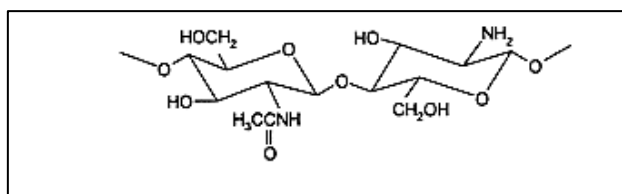
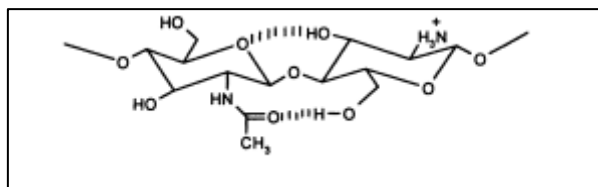


Figure III.6 : structure chimique du chitosan<sup>163</sup>.

Le chitosane est insoluble dans l'eau ou les solvants organiques, mais soluble dans les acides aqueux. Il se dissout dans les acides chlorhydrique, acétique, formique, oxalique et lactique aqueux et forme des sels avec ces acides inorganiques et organiques. Il agit comme un polycation, polymère chargé positivement, avec une densité de charge élevée en solution, due à la protonation des groupes amine sur le squelette de la chaîne (**Figure III.7**). C'est une base faible dont la valeur pK<sub>a</sub> est d'environ 6,5. Par conséquent, il est insoluble dans les milieux neutres et alcalins<sup>165</sup>. Il peut former des complexes avec ions chargés négativement en solution<sup>163</sup>.



**Figure III.7 : Chitosane sous sa forme protonée en solution**<sup>163</sup>.

Les groupes réactifs hydroxyle et amine font du chitosane un polymère modifiable. Une variété de groupes peut être attachée au chitosane pour fournir une fonctionnalité spécifique, modifier les propriétés biologiques ou les propriétés physiques. Des exemples de réactions de modification comprennent l'hydrolyse, l'acétylation, l'acylation, l'alkylation, la formation d'une base de *Shiff*, l'alkylation réductrice, la O-carboxyméthylation, la N-carboxyalkylation, silylation et copolymérisation greffée<sup>165</sup>.

### III.3.1.1.3. Relation structure activité du chitosane

Le chitosane a une affinité complexe avec les espèces chargées négativement en raison de sa forte densité de charge positive en solution. Son potentiel en tant que biomatériau est largement dû à cette capacité de fixation complexe.

La mucoadhésivité du chitosane est due aux interactions ioniques entre le groupe amine du polymère, chargé positivement, et les résidus d'acide sialique, chargés négativement, du mucus. Cela permet un temps de contact plus long avec l'épithélium absorbant dans la cavité buccale et nasale, ainsi que dans l'appareil digestif. De nouvelles formulations bioadhésives à base de chitosane ont été proposées pour des applications orales, nasales, oculaires, buccale et vaginale-utérine<sup>4</sup>. Le chitosane agit comme un amplificateur de perméation car il peut interagir avec la membrane cellulaire, ce qui entraîne une réorganisation structurale des protéines associées à la jonction serrée. Il a été démontré que le degré de désacétylation et le poids moléculaire du chitosane affectent son activité d'amélioration de l'absorption, les chitosanes avec un haut degré de désacétylation et un poids moléculaire élevé ont une forte activité d'amélioration de l'absorption<sup>33,163</sup>.

Les systèmes de délivrance de médicaments basés sur les polysaccharides ont révolutionné les traitements médicaux en raison de leur efficacité et de leur adéquation. Parmi les différents polymères, les systèmes de délivrance de médicaments à base de

chitosane suscitent un intérêt substantiel en tant que véhicules capables de libérer leurs contenus à l'endroit souhaités dans l'organisme<sup>162,166,167</sup>.

### III.3.1.2. Hydroxypropyl méthyl cellulose

Les HPMC appartiennent à la catégorie des dérivés semi-synthétiques de la cellulose, ce sont des polymères hydrophiles qui sont largement utilisés non seulement pour la formulation des systèmes mucoadhésifs mais également pour leur propriété d'assurer une libération contrôlée de principe actif<sup>168</sup>. Ces polymères sont caractérisés par leur disponibilité, leur facilité d'utilisation, leur non-toxicité, leur biodégradabilité, leur bonne biocompatibilité et leur excellente capacité de former un film<sup>169</sup>. En tant que polymères non-ioniques, ils offrent une meilleure reproductibilité avec moins d'interactions avec les autres constituants de la formule ainsi qu'une stabilité à différentes valeurs de pH<sup>170</sup>.

#### III.3.1.2.1. Structure et fabrication

Les HPMC se composent d'une chaîne linéaire de cellulose substituée par des groupement méthyle (-CH<sub>3</sub>) et des groupements hydroxypropyl (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH) à l'aide de liaisons éther. Ce sont des éthers de méthyle cellulose et de propylène glycol<sup>171</sup> fabriqués en faisant réagir de la cellulose alcaline avec du chlorure de méthyle et de l'oxyde de propylène(**Figure III.8**)<sup>172</sup>.

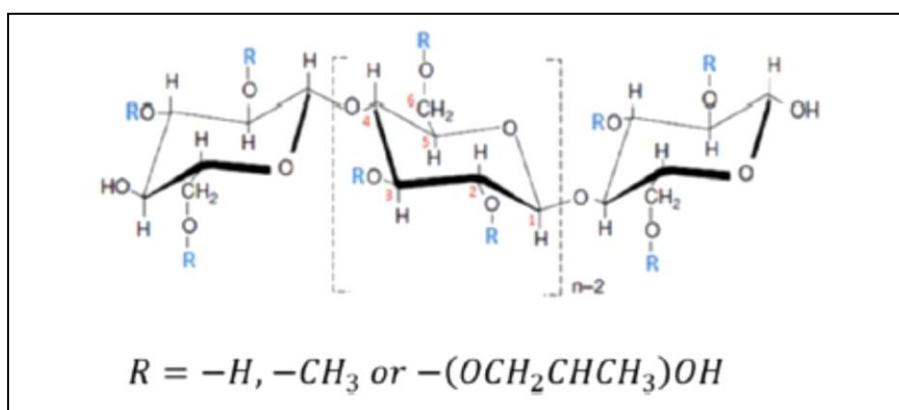


Figure III.8 : structure de l'HPMC<sup>173</sup>.

### III.3.1.2.2. Mécanismes de mucoadhésivité

Les propriétés mucoadhésifs des HPMC sont attribuées à la formation de liaisons hydrogène, due à la présence des groupements hydroxyles, ainsi qu'à la capacité de mouillage et de gonflement avec la formation d'hydrogels favorisant l'interpénétration de chaînes polymères avec la mucine<sup>173</sup>.

### III.3.1.2.3. Propriétés physico-chimiques

Elles sont déterminées par la teneur en groupe méthoxy, la teneur en groupe hydroxypropoxy et le poids moléculaire qui affectent la viscosité, le gonflement, le mouillage ainsi que la cristallinité de polymère<sup>171</sup>. L'USP distingue quatre différents types d'HPMC : HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 et HPMC 2910 où les deux premiers chiffres indiquent le pourcentage des groupes méthoxy et les deux derniers chiffres indiquent le pourcentage de groupes hydroxypropoxy, déterminés après séchage à 105°C pendant 2h.

Dans la pratique, HPMC 2208 (également connu sous le nom de grade K) et HPMC 2910 (également connu sous le nom de grade E) sont les plus largement utilisés, ils sont disponibles dans le commerce sous différentes grades de viscosité de 4000 à 100 000 mPa.s correspondant à la masse moléculaire moyenne de 80 000 à 1 200 000 Da<sup>174</sup>. *Zhang et al*<sup>173</sup> ont étudié la relation entre la viscosité de polymère d'HPMC et certaines de leurs propriétés comme le comportement d'hydratation, la force mucoadhésive et l'hydrophilie de surface. En augmentant la viscosité de polymères, ils ont observé la diminution de l'hydrophilie, par augmentation de l'angle de contact, par contre une augmentation de la force mucoadhésive a été également observée. Les HPMC sont des polymères solubles dans l'eau à froid ainsi que dans certains solvants organique mais totalement insolubles dans l'eau à chaud<sup>175</sup>.

### III.3.1.3. Polyvinylpyrrolidone

La polyvinylpyrrolidone (PVP), communément appelée polyvidone ou povidone, est un polymère hydrosoluble fabriqué à partir du monomère N-vinylpyrrolidone<sup>34,36</sup>. Le PVP sec est une poudre hygroscopique légère et floconneuse qui absorbe facilement jusqu'à 40 % d'eau par rapport à son poids. En solution, il possède d'excellentes propriétés de mouillage et forme facilement des films, ce qui en fait un bon produit de revêtement ou un additif aux revêtements. Le PVP peut être préparé par polymérisation radicalaire à partir de son monomère N-vinylpyrrolidone en présence d'AIBN comme initiateur telle que le

montre la figure III.9<sup>177,178</sup>. Il est utilisé comme liant dans de nombreux comprimés pharmaceutiques. Différents degrés de polymérisation du PVP ont donné lieu à des polymères de différents poids moléculaires. Il est généralement caractérisé par sa viscosité en solution aqueuse par rapport à celle de l'eau et exprimée par une valeur K comprise entre 10 et 120. Les povidones avec des valeurs K de 30 sont fabriquées par séchage par pulvérisation sous forme de sphères, tandis que les povidones avec des valeurs K plus élevées sont fabriquées par séchage au tambour sous forme de plaques<sup>179,180</sup>.

Le polyvinylpyrrolidone (PVP) est capable de former des complexes en solution aqueuse avec des médicaments peu solubles, d'augmenter considérablement leur solubilité aqueuse et leur biodisponibilité. Ces complexes auto-assemblés pourraient potentiellement être explorés en tant que système de délivrance de médicaments par voie buccale<sup>181</sup>.

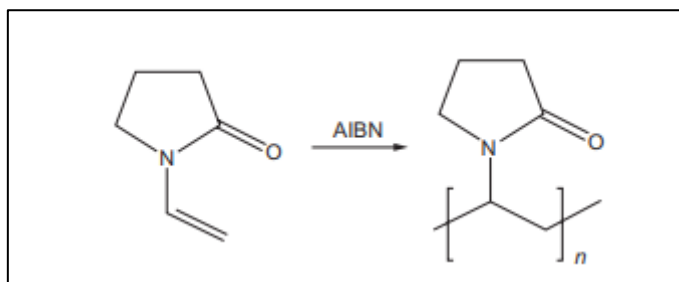


Figure III.9 : synthèse du polyvinylpyrrolidone<sup>176</sup>.

### III.3.2. Membrane de support

Le support de patch doit être imperméable au principe actif et des excipients ainsi qu'au mucus pour assurer la libération unidirectionnelle et éviter la perte inutile de médicament. La membrane doit être inerte et insoluble. Les matières utilisées comme support comprennent le plus souvent des matières plastiques, des matières plastique-métalliques stratifiés, de la plaque d'aluminium occlusive, du polyuréthane flexible...les polymères les plus couramment employés : l'éthylcellulose, le carbopol, les polycarbophiles...<sup>76,47</sup>.

### III.3.3. Plastifiants

Les plastifiants ont un rôle dans l'optimisation de la flexibilité de la formulation, facilitant ainsi l'utilisation et améliorant l'acceptabilité et l'observance par le patient. Ils sont utilisés pour améliorer l'endurance de pliage du patch. Les plastifiants les plus

utilisés sont le plus souvent du polyéthylène glycol (PEG-400, PEG-600), du propylène glycol, du phtalate de dibutyl...<sup>47</sup>

### III.3.4. Exhausteurs de perméation

Le rôle des amplificateurs ou exhausteurs de perméation est d'augmenter la pénétration locale et systémique du principe actif à travers la membrane muqueuse en contournant la barrière muqueuse et en augmentant le flux de médicament. Ils peuvent être subdivisés en substances chimiques ou des méthodes physiques. Les amplificateurs physiques comprennent des méthodes électriques (électrophorèse, électro-osmose, électroporation) et des méthodes de sonophorèse<sup>77</sup>.

Les amplificateurs chimiques agissent par différents mécanismes <sup>182</sup> :

- ✓ Modification des propriétés rhéologiques du mucus : le mucus étant une couche viscoélastique d'épaisseur variable, affecte l'absorption du médicament, donc la réduction de la viscosité du mucus peut surmonter cet effet barrière ;
- ✓ Augmentation de la fluidité de la bicouche lipidique de la membrane cellulaire : en désorganisant transitoirement les composants lipidiques ou protéiques de la membrane cellulaire favorisant l'absorption par voie transcellulaire ;
- ✓ Perturbation des composants des desmosomes aux jonctions serrées favorisant l'absorption des médicaments par voie intercellulaire ;
- ✓ Contrer la barrière enzymatique ;
- ✓ Augmentation de l'activité thermodynamique du PA : ces nouveaux systèmes de délivrance des médicaments sont le plus souvent destinés pour améliorer l'absorption des médicaments peu soluble. L'utilisation en plus d'un agent améliorant de solubilité, par exemple formation d'un complexe avec la cyclodextrine, leur absorption va être augmentée et leur biodisponibilité va être optimisée<sup>183</sup>.

Tableau III.5: les exhausteurs de perméation et leurs mécanismes d'action<sup>182</sup>.

<b>Catégorie</b>	<b>Exemples</b>	<b>Mécanismes d'action</b>
<b>Surfactants</b>	Anioniques : lauryl sulfate de sodium Cationiques : chlorure de cetyl pyridinium Non-ioniques : Poloxamer, Span, Tween	Perturbation de l'intégrité des domaines des lipides et protéines intercellulaires
<b>Sels biliaires</b>	Glycol deoxycholate de sodium Glycocholate de sodium Tauro desoxycholate de sodium Tauro cholate de sodium	Perturbation de l'intégrité des domaines des lipides et protéines intercellulaires
<b>Acides gras</b>	Acide oléique, Acide caprylique, acide laurique Lyso phosphatidyl choline Phosphatidyl choline	Augmentation de la fluidité des domaines phospholipidiques de la membrane cellulaire
<b>Cyclodextrines</b>	$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ cyclodextrines $\beta$ -cyclodextrines méthylées	Inclusion des composés de la formulation
<b>Chélateurs</b>	EDTA, acide citrique, salicylate de sodium, methoxy-salicylates	Interfèrent avec les mouvements des ions calcium $Ca^{2+}$
<b>Polymères cationiques</b>	Chitosane et le triméthyl-chitosane	Interaction ionique avec les charges négatives de la surface muqueuse
<b>D'autres produits cationiques</b>	Poly-L-arginine, L-lysine	Interaction ionique avec les charges négatives de la surface muqueuse

Ils peuvent être utilisés seul ou en combinaison et leur efficacité dépend des propriétés physico-chimiques du PA, la nature de véhicule et des autres excipients. Ils doivent être inertes, non-toxiques, non-irritables et compatible avec les autres composants.

Les surfactants constituent les agents les plus promoteurs pour améliorer la perméation des principes actifs administrés par voie orale, cependant une concentration et un temps d'exposition non maîtrisés peuvent induire des effets indésirables tels que la dénaturation des protéines et des lipides, une inactivation enzymatique et le gonflement des tissus<sup>183</sup>.

### III.3.5. Inhibiteurs enzymatiques

L'activité enzymatique (d'hydrolases, de carboxylases, d'estérases, et de peptidases) au niveau de la cavité buccale, moindre par rapport au tractus gastro-intestinale, peut être responsable de la dégradation de certaines médicaments sensibles

comme les dérivés d'esters. L'utilisation des inhibiteurs enzymatiques dans la formulation diminue cette dégradation améliorant ainsi l'absorption et la stabilité de médicament et prolonge la demi-vie de ce dernier<sup>184</sup>. On peut utiliser des inhibiteurs spécifiques tels que la puromycine, la bestatine et les sels biliaires, mais également certains polymères comme le chitosane<sup>185</sup>, le carbopol et le polycarpophile<sup>47</sup> qui présentent une activité inhibitrice.

### III.3.6. Conservateurs

Ce sont des substances qui agissent par leur activité antioxydante, antimicrobienne ou par capture des radicaux libres. Un conservateur devrait avoir les propriétés suivantes :

- ✓ Efficace, avec un spectre d'activité large ;
- ✓ Non-irritant, non-toxique ;
- ✓ Inerte physiquement et chimiquement ;
- ✓ Compatible avec les autres composants<sup>76</sup>.

### III.3.7. Aromatisants et colorants

L'optimisation du goût par des agents aromatisants à différentes saveurs (orange, menthe, fraise...) est parfois nécessaires lorsque le médicament à une saveur amère ou odieuse (les médicaments insipides sont préférés pour l'administration dans la cavité buccale) pour améliorer l'acceptabilité par le patient. Des colorants autorisés peuvent également être utilisé pour améliorer l'apparence visuelle de la formulation<sup>76</sup>.



# **CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES**

### Objectifs :

Le présent travail porte sur la formulation et la caractérisation de films buccaux mucoadhésifs de Candésartan cilexetil utilisant une matrice composée de trois polymères à savoir ; le chitosane, l'hydroxypropylméthylcellulose et le polyvinylpyrrolidone, dans le but d'offrir une résidence prolongée de ce médicament dans la cavité buccale améliorant ainsi son absorption et sa biodisponibilité. Les films buccoadhésifs (patches) ont été préparés avec la technique de coulée de solvant et ont été évalués pour leur poids, leur épaisseur, leur pH de surface, leur taux de gonflement, leur teneur en médicament, leur résistance au pliage, leurs propriétés mucoadhésives, ainsi que leur profil de libération *in vitro*. En se basant sur ces résultats, une optimisation selon la méthodologie des plans d'expérience a été faite afin de déterminer les formulations possédant les meilleures performances.

#### IV.1. Matériels

##### IV.1.1. Equipements

- Agitateur et plaque chauffante (2 MAG/ ROBAX) ;
- Balance analytique Pioneer<sup>TM</sup> (OHAUSTM) ;
- Etuve Memmert U15 ;
- pH mètre HANNA ;
- Spectrophotomètre UV-visible (SHIMADZU UV-1201) ;
- Spectrophotomètre infrarouge FT/IR Bruker Vertex 70 ;
- Balance physique ;
- Thermomètre.

##### IV.1.2. Verrerie

- Pipettes graduées de 2ml ;
- Bêchers de de 20ml ,30 ml, 100ml, 200ml et de 600ml ;
- Ballons de 25 ml ;
- Erlenmeyers de 25 ml ;
- Boîtes de pétri en verre (de diamètre égale à 8,8 cm) ;
- Tubes à essai ;
- Fioles jaugées de 10 ml, 100 ml, 250 ml et d'un litre ;
- Eprouvette de 10 ml ;

- Entonnoir.

### IV.1.3. Autres

- Barreaux magnétiques ;
- Spatule ;
- Pince ;
- Filtre seringue ;
- Pissette ;
- Gel AGAR-AGAR.

### IV.1.4. Matières premières

Le Candésartan cilexetil nous a été fourni par Sidal Médéa. Le PVP (Polyvinylpyrrolidone) K-30 provient de BIOCHEM Chemopharma, l'HPMC et le propylène glycol PG nous ont été fournis par le CRD (Centre de recherche et développement) Sidal, unité Gué de Constantine. Le chitosane provient de Santa Cruz Biotechnology. La TWEEN 90 et l'éthanol proviennent du laboratoire international Sigma-Aldrich.

### IV.1.5. Choix des excipients

Pour la préparation de patchs buccaux mucoadhésives contenant du Candésartan , un choix méticuleux a été fait en raison des propriétés du principe actif et principalement sa faible hydrosolubilité<sup>108</sup>. Pour cette raison le chitosane, le HPMC et le PVP K30 ont été sélectionnés pour la mise au point de ces patchs. Le chitosane est reconnu pour sa perméabilité à l'eau et de ce fait va contribuer à augmenter la solubilité du principe actif, il est également reconnu pour ses capacités filmogènes et mucoadhesif exceptionnelles qui sont adéquates à notre forme galénique<sup>162</sup>. Quant au HPMC, ses groupements hydroxyles lui confère une grande hydrophilie et un très bon mouillage favorisant ainsi l'interpénétration des chaînes polymères avec la mucine<sup>173</sup>. Le PVP K30 a été choisi en raison de ses propriétés filmogènes et sa capacité à former des complexes en solution aqueuse avec les médicaments peu solubles, ce qui augmente considérablement leur solubilité aqueuse et leur biodisponibilité<sup>181</sup>. Dans le but d'améliorer les propriétés mécaniques des patchs un plastifiant<sup>47</sup>, le propylène glycol leur a été incorporé. Nous avons également utilisé la Tween 90 dans le but d'augmenter la solubilité et la perméation.

Dans nos formulations, l'utilisation de certains réactifs a été indispensable comme l'acide acétique à 1% pour la préparation de la solution polymérique du chitosane car ce dernier est principalement soluble dans les acides aqueux<sup>165</sup>. Ainsi que l'utilisation de l'éthanol pour la préparation de la solution du PA dont il est soluble selon la Pharmacopée Européenne.

### IV.2. Méthodes

#### IV.2.1. Etude de compatibilité

La compatibilité entre le PA et les différents polymères utilisés a été étudiée par spectrophotométrie Infra Rouge à Transformée de Fourier FTIR, sur un appareil (Bruker Vertex 70), pour détecter une éventuelle interaction entre les composantes du patch. Dans ce but, les spectres d'un film *placebo* (sans PA), celui du patch (contenant le PA avec les différents polymères) ainsi que celui du PA, qui a été analysé sous forme de pastille KBr (préparée à l'aide d'une presse hydraulique sous une pression de sept à dix tonnes.), ont été enregistrés dans la gamme de longueurs d'ondes allant de 600-4000  $\text{cm}^{-1}$  avec une résolution de 2  $\text{cm}^{-1}$ . Ces spectres ont été ensuite traités par le logiciel Essential FTIR v3.50.114.

#### IV.2.2. Elaboration de la courbe d'étalonnage du candésartan dans la solution tampon phosphate (pH 6,8)

Une solution tampon phosphate 0,1M (pH 6,8) est préparée par dissolution de 2,789g d'acide et 1,26 de base dans de l'eau distillée dans une fiole jaugée de 250ml. La solution est mise sous agitation afin d'homogénéiser la préparation. Le pH de la solution est déterminé à l'aide d'un pH-mètre et ajusté à la valeur cible 6,8 par ajout du NaOH.

Une solution standard de candésartan 0,01mg/l dans une solution tampon phosphate (pH 6,8) a été conçu. Différentes aliquotes ont été prélevées de la solution standard et diluées avec la solution tampon phosphate séparément dans des fioles de 10ml pour préparer des solutions de 8  $\mu\text{g/mL}$ , 12  $\mu\text{g/mL}$ , 16  $\mu\text{g/mL}$ , 20  $\mu\text{g/mL}$ , respectivement. La courbe d'étalonnage a été tracée en portant l'absorbance en fonction des concentrations. Le coefficient de corrélation a été calculé par une analyse de régression linéaire.

L'établissement de la courbe d'étalonnage a été précédé par la recherche de la longueur d'onde maximale d'absorption  $\lambda_{\text{MAX}}$  du candésartan ciléxetil en réalisant un

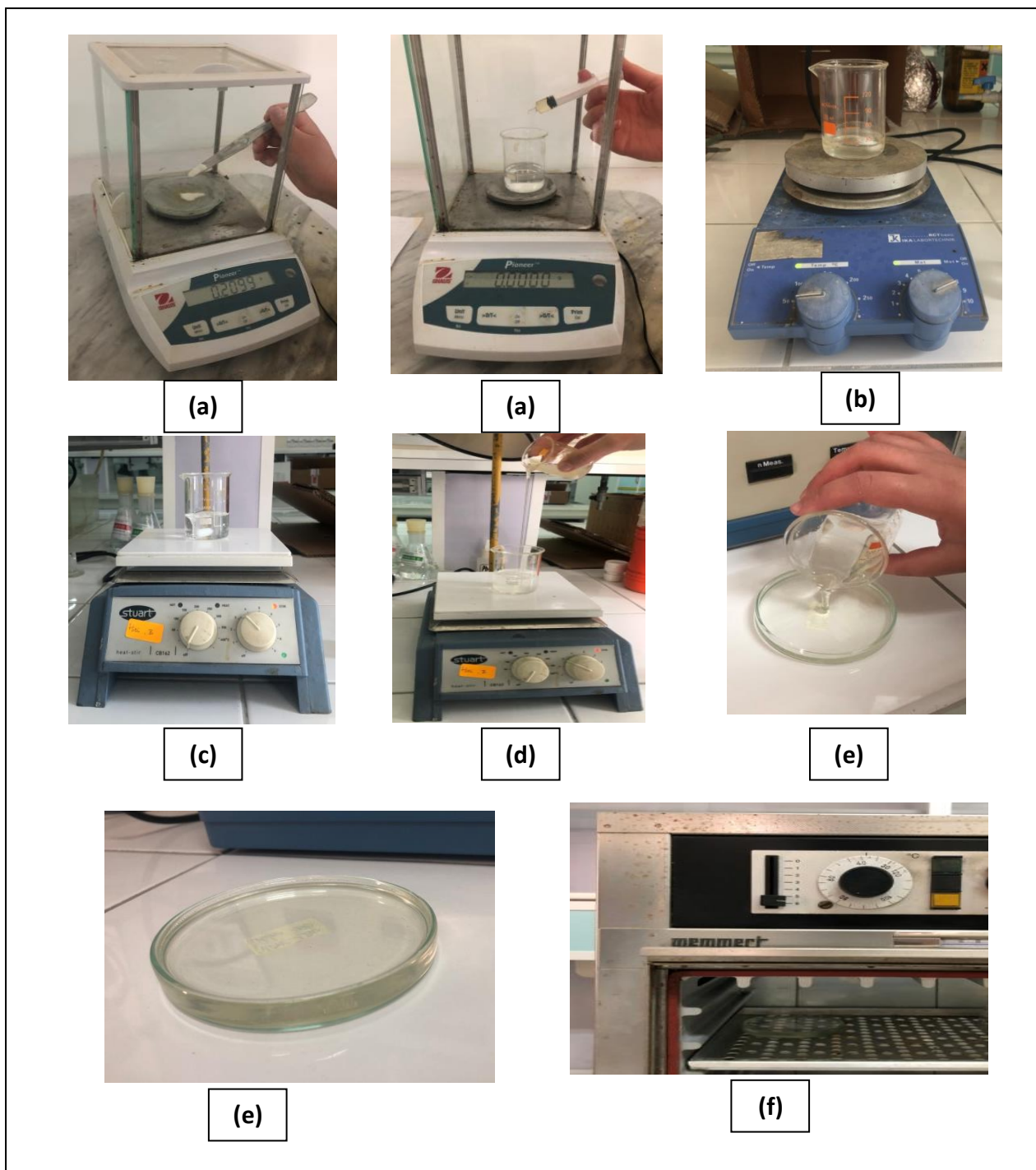
balayage dans la région 200nm à 400nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV- visible type SHIMADZU UV-1201.

### IV.2.3. Préparation des patchs

Des patchs monocouches ont été préparés comme suit par la méthode de coulée de solvant. Après que les ingrédients ont été soigneusement pesés, deux solutions ont été préparées :

- **Solution 1** : dans laquelle le chitosane a été dissout sous agitation continu dans 20ml d'une solution d'acide acétique à 1% préalablement préparée. A cette solution l'HPMC a été rajouté ainsi que le PG comme plastifiant.
- **Solution 2** : dans laquelle le candésartan a été dissout dans 35ml d'éthanol à 96%, avec 0,15g de TWEEN 90 pour améliorer la solubilité ainsi que 100mg de PVP K30, un polymère hydrosoluble qui va permettre d'améliorer les performances des patchs et leurs caractéristiques de libération<sup>186</sup>.

Par la suite, les deux solutions ont été mélangées jusqu'à obtention d'une solution limpide qui a été coulé dans une boîte de pétri de 8.8cm de diamètre. Cette préparation a été séchée pendant 15heures à 50°C dans l'étuve. Le film formé a été soigneusement détaché puis coupé en patchs de 2.25cm<sup>2</sup> de surface contenant chacun 8mg de candésartan, ces patchs ont finalement été conservés dans des sacs hermétiquement fermés à l'abri de l'air et la lumière.



**Figure IV.1 : préparation des patches par la méthode de coulée de solvant. (a) : peser des matières premières, (b) : préparation de la première solution, (c) : préparation de la deuxième solution, (d) : mélange des deux solutions, (e) : coulée du mélange dans la boîte de pétri, (f) : séchage dans l'étuve.**

Nous avons réalisé au préalable plusieurs essais préliminaires, en utilisant différentes combinaisons et différentes quantités de polymères, sur la base desquelles nous avons choisi le chitosane, l'HPMC et le PVP K30. Neuf formulations ont été préparées, en

faisant varier la quantité du chitosane et du HPMC, dont les compositions sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau IV.1 : Compositions des patchs**

Formulation	HPMC (mg)	Chitosane (mg)	PVPK30 (mg)	PG (g)	TWEEN 90 (mg)
F <sub>1</sub>	800	100	100	0.6	0.15
F <sub>2</sub>	800	150	100	0.6	0.15
F <sub>3</sub>	800	200	100	0.6	0.15
F <sub>4</sub>	1000	100	100	0.6	0.15
F <sub>5</sub>	1000	150	100	0.6	0.15
F <sub>6</sub>	1000	200	100	0.6	0.15
F <sub>7</sub>	1200	100	100	0.6	0.15
F <sub>8</sub>	1200	150	100	0.6	0.15
F <sub>9</sub>	1200	200	100	0.6	0.15

### IV.2.4. Caractérisation physico-chimique

#### IV.2.4.1. Evaluation organoleptique

L'aspect, la transparence et la couleur ont été évalués visuellement, ainsi que la texture qui a été évaluée au touché.

#### IV.2.4.2. Uniformité de masse

Trois patchs de chaque formulation ont été pesés séparément puis la masse moyenne a été déduite.

#### IV.2.4.3. Uniformité d'épaisseur

L'épaisseur de quatre endroits différents de chaque formulation a été mesurée à l'aide d'un micromètre et l'épaisseur moyenne a été calculée.

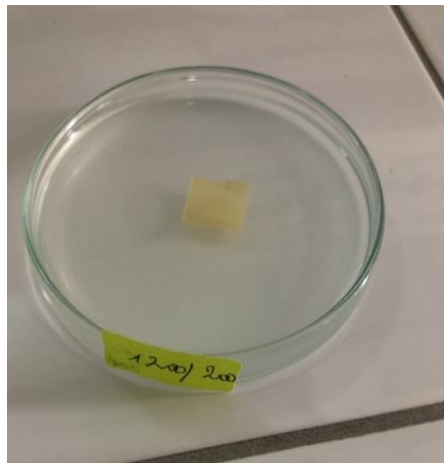
### IV.2.4.4. Détermination du pH

La mesure du pH de surface permet de prédire l'effet irritant ou non des patchs sur la muqueuse buccale<sup>159</sup>. Ce paramètre a été mesuré à l'aide d'un papier tournesol déposé à la surface du film formé préalablement imbibé avec 1ml d'eau distillé à température ambiante.

### IV.2.4.5. Taux de gonflement

Un gel AGAR-AGAR à 2% a été préparé et coulé dans des boites de pétri. Nous avons ensuite mesuré la masse initiale  $m_0$  du patch, ce dernier a été placé sur le gel pendant 20min à température ambiante, il a ensuite été retiré puis pesé (pour déterminer  $m_t$  qui est la masse au moment t) à des intervalles réguliers de 5min<sup>9</sup>. Le taux de gonflement TG a été calculé selon la formule suivant :

$$TG = \frac{m_t - m_0}{m_t} \times 100 \quad (1)$$



**Figure IV.2 : Imbibition du patch dans le gel AGAR-AGAR.**

### IV.2.4.6. Endurance au pliage

L'endurance au pliage de chaque film a été déterminée en pliant un film au même endroit jusqu'à 200 fois jusqu'à ce qu'il se casse ou se plie, ce qui est considéré comme satisfaisant pour révéler la résistance du patch<sup>187</sup>.



### IV.2.4.7. Teneur en PA :

Un patch de 2.25cm<sup>2</sup> qui contient théoriquement la même quantité de PA, a été dissout dans 100 ml de tampon phosphate pH 6,8 à 60°C. Après 3 heures, un ml a été prélevé de cette solution puis dilué avec 4 ml de tampon phosphate pH 6,8 et analysé par spectrophotométrie UV-Visible à 273 nm<sup>108</sup>. La teneur réelle en médicament a été calculée et exprimée en pourcentage en médicament en utilisant l'équation suivante :

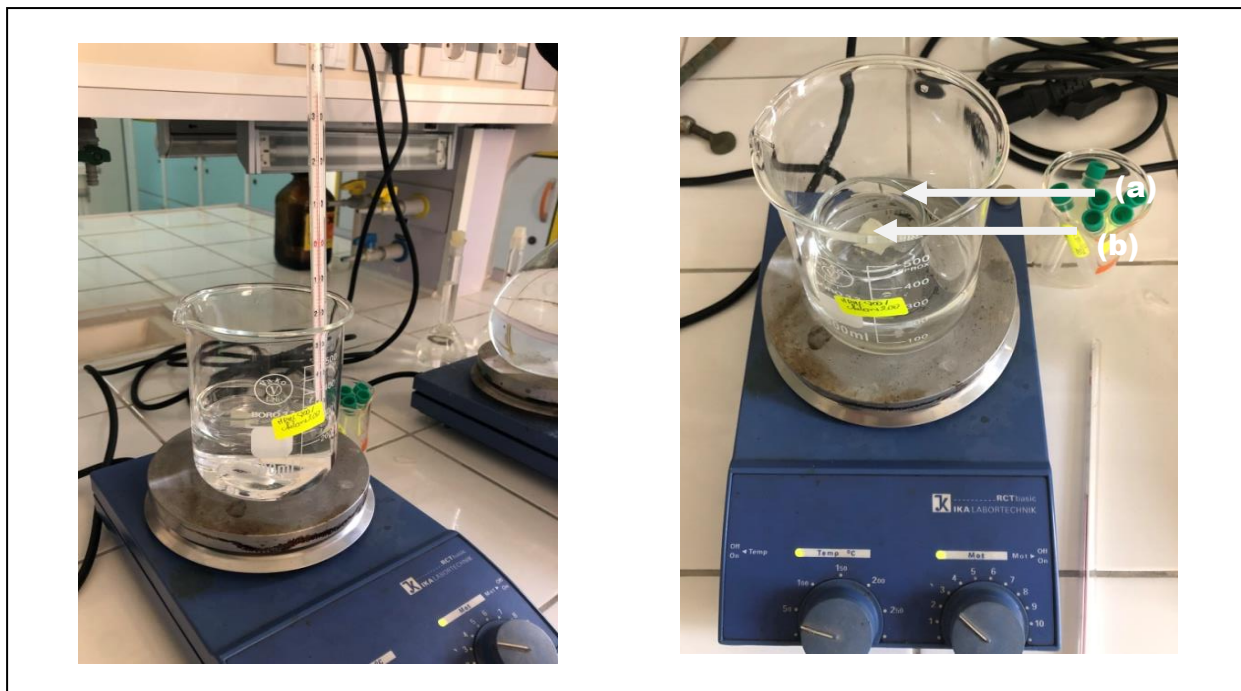
$$Teneur\ en\ médicament\ (\%) = \frac{teneur\ réelle\ en\ médicament}{Teneur\ théorique\ en\ médicament} \times 100 \quad (2)$$

### IV.2.4.8. Etude de libération de principe actif

Pour l'étude de la cinétique de la libération de principe actif, les patchs formulés ont été fixés au dos d'une boîte de pétri à l'aide d'une colle à base de cyanoacrylate, puis introduits dans un bécher contenant un volume de 200ml de tampon phosphate à pH=6.8 maintenu à une température de 37 ± 2°C sous une faible agitation continue. La boîte de pétri reste flottante et le patch est en contact avec la solution tampon. Des aliquotes de 2ml ont été prélevés chaque heure pendant six heures et ont été remplacés par le même volume de solution tampon. Les échantillons ont été analysés par spectrophotométrie UV-Visible où leur absorbance a été déterminée à 273nm<sup>188</sup>.

### IV.2.4.9. Détermination de modèle de cinétique de libération du principe actif :

Le pourcentage cumulatif du PA libérée à partir des formulations à différents intervalles de temps a été soumis à divers modèles cinétiques tels que le modèle d'ordre zéro, de premier ordre, d'Higuchi, d'Hixon-crowell et de Korsmeyer-Peppas (voir Annexe I) pour caractériser le mécanisme de libération du médicament. Un critère de sélection du modèle le plus approprié était fondé sur la valeur du coefficient de régression la plus élevée.



**Figure IV.3 : Etude de libération du PA :**  
**(a) : boîte de pétri, (b) : patch de candésartan.**

#### IV.2.5. Etude de mucoadhésivité

##### IV.2.5.1. Mesure de la force mucoadhésive

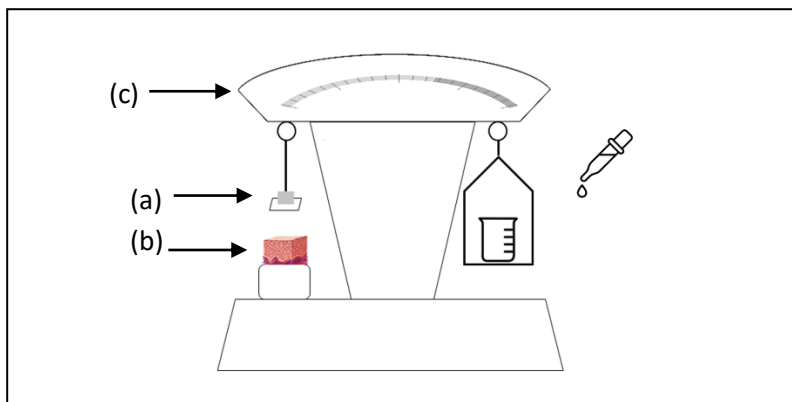
La muqueuse buccale fraîche de mouton a été obtenue dans un abattoir local et utilisée dans les deux heures suivant l'abattage. La muqueuse a été séparée en retirant la graisse sous-jacente et les tissus lâches. La membrane a été lavée avec de l'eau distillée, puis avec un tampon phosphate (pH 6,8) à 37°C.

La force mucoadhésive du patch a été mesurée sur une balance physique modifiée en utilisant la méthode décrite par *Gupta et al*<sup>189</sup>. La muqueuse buccale fraîche de mouton a été découpée en morceaux et lavée avec un tampon phosphate (pH 6,8). Un morceau de muqueuse buccale a été fixé au dos d'une boîte de pétri en verre et mis dans un bécher rempli de tampon phosphate (pH 6,8) de façon à ce qu'il touche juste la surface de la muqueuse. Le patch a été attaché dans l'embouchure ouverte d'un flacon. Deux plateaux de la balance ont été équilibrés avec un poids de 5 g sur le plateau de droite. Le poids de 5 g a ensuite été retiré du plateau de gauche, ce qui a permis d'abaisser le plateau ainsi que le patch sur la muqueuse. La balance a été maintenue dans cette position pendant 5 minutes de temps de contact. L'eau a été ajoutée lentement à 100 gouttes/min dans le plateau de droite jusqu'à ce que le patch se détache de la muqueuse. Le poids, en grammes nécessaire

pour détacher le patch de la surface de la muqueuse a permis de mesurer la force mucoadhésive<sup>188</sup>.

$$\text{Force de mucoadhésion (N)} = \frac{\text{résistance mucoadhésive (g)} \times 9.81}{1000}$$

$$\text{Force de liaison (N/m}^2\text{)} = \frac{\text{Force de mucoadhésion (N)}}{\text{surface du patch (m}^2\text{)}}$$



**Figure IV.4 : Schéma de balance physique modifiée pour la mesure de la force mucoadhésive<sup>189</sup> : (a) : patch, (b) : muqueuse buccale, (c) : balance physique.**

#### IV.2.6. Optimisation du pourcentage de libération du PA et la force mucoadhésive par la méthode des plans d'expérience

L'optimisation d'un phénomène physico-chimique consiste à établir un modèle mathématique pratique permettant de faire des prévisions. L'optimisation des résultats du pourcentage de libération du PA et de la force mucoadhésive a été étudiée par la méthode des plans d'expérience. Pour chaque réponse un plan factoriel complet à trois niveaux et deux facteurs : le taux en HPMC et le taux en chitosane a été utilisé.

##### IV.2.6.1. Notions générales

La modélisation par les plans d'expérience est une méthode empirique qui lit des variables ou des facteurs qui ne sont pas forcément de même nature dans une seule équation ou un seul modèle de forme générale (exemple d'un modèle à deux facteurs) :

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_{12}x_1x_2 + a_{11}x_1^2 + a_{22}x_2^2 + e$$

Un expérimentateur qui lance une étude s'intéresse à une grandeur qu'il mesure à chaque essai. Cette grandeur s'appelle la réponse, c'est la grandeur d'intérêt. La valeur de cette grandeur dépend de plusieurs variables ou facteurs. La réponse dépend donc d'un ou de plusieurs facteurs.

Avec :

$y$  Réponse

$x_1, x_2$  niveaux des deux facteurs compris entre  $[-1, +1]$  niveau bas et niveau haut

$a_0, a_1, a_2, a_{12}$  Les coefficients du modèle mathématique proposé

$a_0$  est la valeur de la réponse au centre du domaine d'étude lorsque les niveaux sont nuls.

$a_1$  est l'effet (ou effet principal) du facteur 1.

$a_2$  est l'effet (ou effet principal) du facteur 2.

$a_{12}$  est l'interaction entre les deux facteurs 1 et 2.

$a_{11}$  est l'effet du premier facteur élevé au carré.

$a_{22}$  est l'effet du deuxième facteur élevé au carré.

$e$  est l'écart ou l'erreur par rapport aux valeurs expérimentales<sup>190,191</sup>.

L'ensemble de toutes les valeurs que peut prendre un facteur entre le niveau bas et le niveau haut, s'appelle le domaine de variation du facteur ou plus simplement le domaine du facteur. Un domaine expérimentateur peut être représenté pour un plan à deux facteurs par la **Figure IV.5**.

Les niveaux  $[-1, +1]$  sont appelés aussi les coordonnées centrées réduites, ils sont donnés par la relation suivante :

$$x_i = \frac{v_i - v_0}{P}$$

Avec :

$x_i$  niveau ou valeur centrée réduite comprise entre  $[-1, +1]$

$v_i$  la valeur correspondante au niveau  $x_i$

$v_0$  la valeur centrale égale à :  $v_0 = \frac{v_1 + v_2}{2}$

$P$  le pas, il est égal à :  $P = v_2 - v_1$ <sup>190,191</sup>.

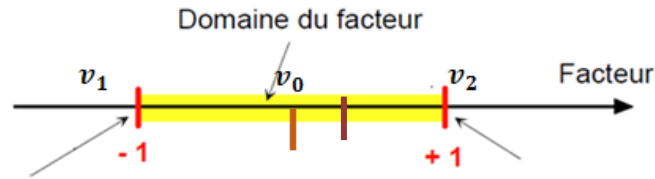


Figure IV.5.: Illustration d'un domaine des facteurs d'une variable<sup>191</sup>.

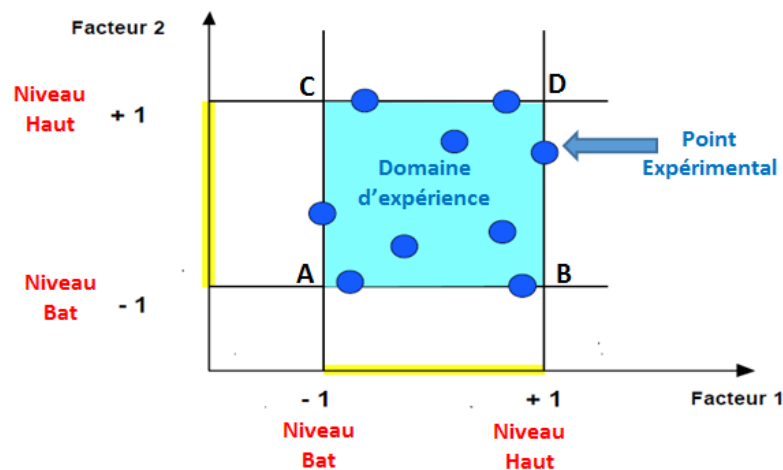


Figure IV.6: Représentation d'un domaine expérimentateur à 2 facteurs<sup>191</sup>.

#### IV.2.6.2. Surface de réponse

Les niveaux  $x_1$  et  $x_2$  représentent les coordonnées d'un point expérimental et  $y$  la valeur de sa réponse en ce point. On définit un axe orthogonal à l'espace expérimental et on l'attribue à la réponse. La représentation géométrique du plan d'expériences et de la réponse nécessite un espace ayant une dimension de plus que l'espace expérimental. Un plan à deux facteurs utilise un espace à trois dimensions pour être représenté ; une dimension pour la réponse et deux dimensions pour les facteurs.

A chaque point du domaine d'étude correspond une réponse. A l'ensemble de tous les points du domaine d'étude correspond un ensemble de réponses qui se localisent sur une surface appelée la surface de réponse (**Figure IV.7**).

Le nombre et l'emplacement des points d'expériences sont les problèmes fondamentaux des plans d'expériences. On cherche à obtenir la meilleure précision possible sur la surface de réponse tout en limitant le nombre d'expériences<sup>191</sup>.

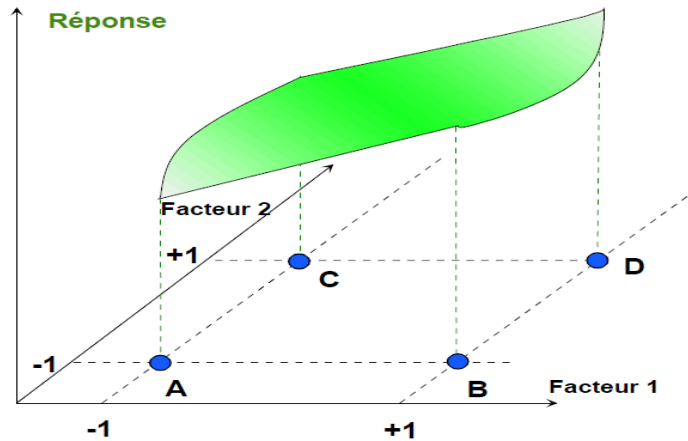


Figure IV.7: Représentation d'une surface de réponse pour un plan à 2 facteurs <sup>191</sup>.

#### IV.2.6.3. Résolution matricielle d'un plan d'expérience

Pour déterminer les coefficients d'un modèle choisi, on rassemble les expériences données sur un tableau appelé tableau des résultats expérimentaux. Pour exprimer ce tableau, nous avons choisi un plan d'expérience à deux facteurs qui nécessite quatre expériences au minimum, chaque expérience conduit à une équation mathématique. Le tableau d'expérience est représenté comme suit<sup>191</sup>.

Tableau IV.2: Tableau des matrices expérimentaux<sup>191</sup>

N° d'expérience	Facteur $x_1$	Facteur $x_2$	Réponse $y$
	Niveau	Niveau	
1	-1	-1	$y_1$
2	+1	-1	$y_2$
3	-1	+1	$y_3$
4	+1	+1	$y_4$
5	-0,5	-0,5	$y_5$
6	+0,5	+0,5	$y_6$
7	-0,5	+0,5	$y_7$
8	+0,5	-0,5	$y_8$

Chaque réponse peut s'écrire alors sous une forme matricielle donnée par la formule suivante :

$$Y_i = A_{ij}X_i$$

Cette matrice est résolue en calculant la matrice inverse de  $X_i$  par un logiciel (MATLAB, Excel). Ainsi les coefficients  $A_{ij}$  du modèle mathématique proposé sont calculés directement.

# **CHAPITRE V : RESULTATS ET DISCUSSION**



Le Candésartan cilexetil (CC) est un dérivé estérifié du candésartan, un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II, prescrit habituellement pour le traitement de l'hypertension et des maladies cardiovasculaires comme l'insuffisance cardiaque congestive. Le CC est actuellement disponible en comprimés à libération non modifiée de 8, 16 ou 32 mg. Il est caractérisé par sa faible hydrosolubilité (0,0003 mg/ml) et son faible taux de dissolution qui ont entraîné sa très faible biodisponibilité d'environ 15 %. Plusieurs approches de formulation ont été évaluées pour améliorer la biodisponibilité orale du CC, parmi celles-ci, les dispersions solides, les complexes d'inclusion et, récemment, les nanotechnologies, voir l'intégration de ce PA dans un système de délivrance de médicament <sup>192</sup>.

Plusieurs dispositifs mucoadhésifs de délivrance de médicaments ont été développés tels que les comprimés, les gels et les films. Parmi les différents sites disponibles pour l'administration de ces dispositifs, la muqueuse buccale offre plus d'avantages et est la plus adaptée pour l'administration locale et systémique de médicaments en raison de ses caractéristiques anatomiques et physiologiques, elle permet l'acheminement des médicaments dans la circulation systémique en contournant les effets du premier passage hépatique et en évitant l'élimination pré systémique du médicament dans le tractus gastro-intestinal, ce qui améliore la biodisponibilité du médicament<sup>160</sup>. Les films buccaux sont considérés comme les meilleurs systèmes mucoadhésifs de délivrance de médicaments par rapport aux autres formes, comme les gels et les comprimés buccaux, en raison d'un temps de séjour relativement plus long, une surface d'absorption plus importante, d'une plus grande souplesse pour couvrir la muqueuse buccale et d'un meilleur confort<sup>193</sup>. Divers polymères mucoadhésifs ont également été étudiés pour l'administration buccale de médicaments. Ils permettent l'augmentation de l'intimité et la durée du contact entre le film et la surface muqueuse<sup>21</sup>.

Le présent travail porte sur le développement de patchs buccaux mucoadhésifs à base de candésartan. Le chitosane, l'HPMC et le PVP K30 ont été choisie pour la formulation de ces patchs en raison de leurs propriétés filmogènes et mucoadhésives. Ces films ont été préparés par la technique de coulée de solvant. Nous avons également procédé à l'évaluation de ces patchs pour divers paramètres physico-chimiques et pharmaceutiques.

V.1. Etude de compatibilité

Pour vérifier la compatibilité du PA avec les différents polymères, les spectres FTIR du PA, de la matrice sans principe actif ainsi que celui d'une formulation quelconque.

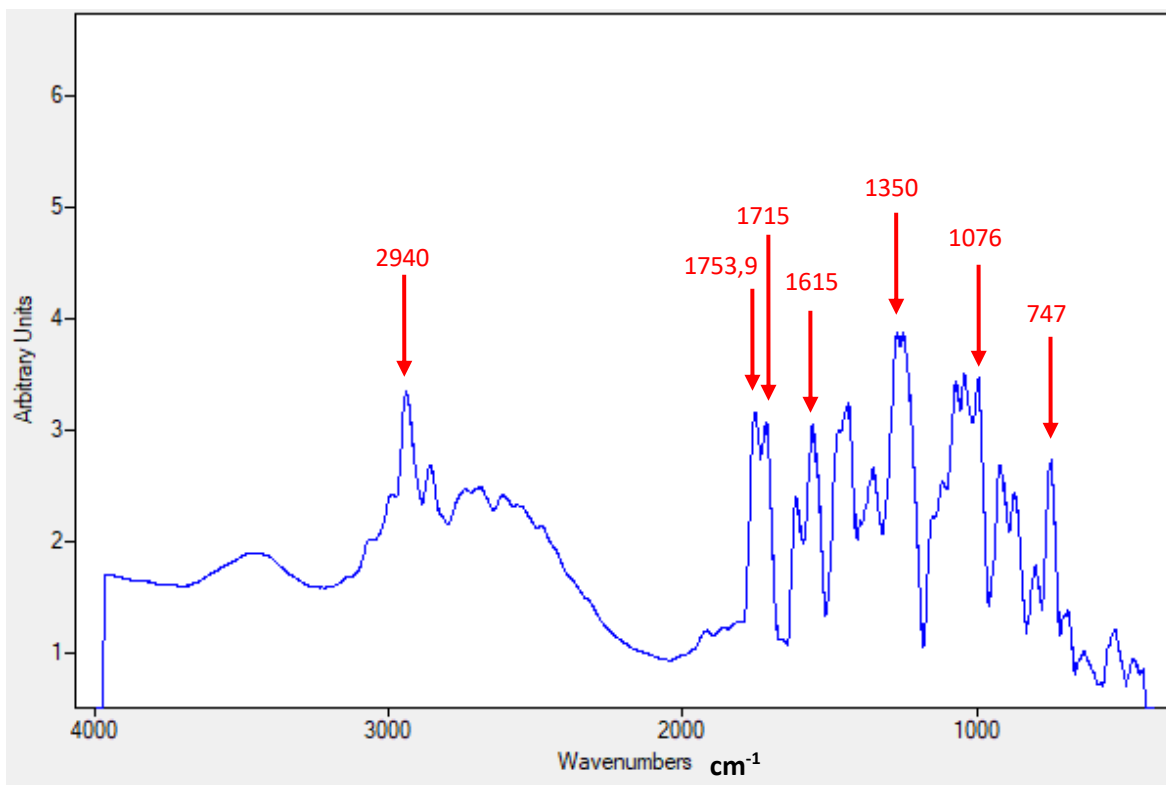
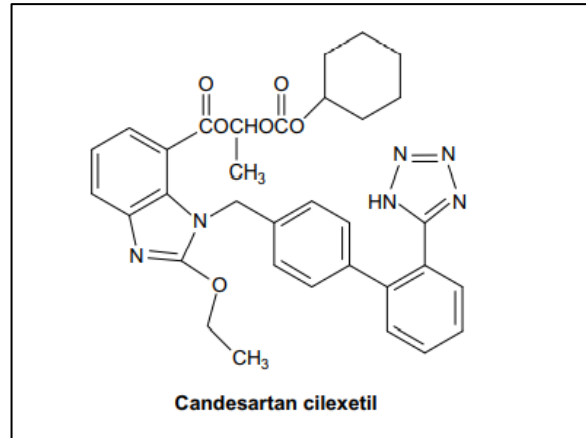


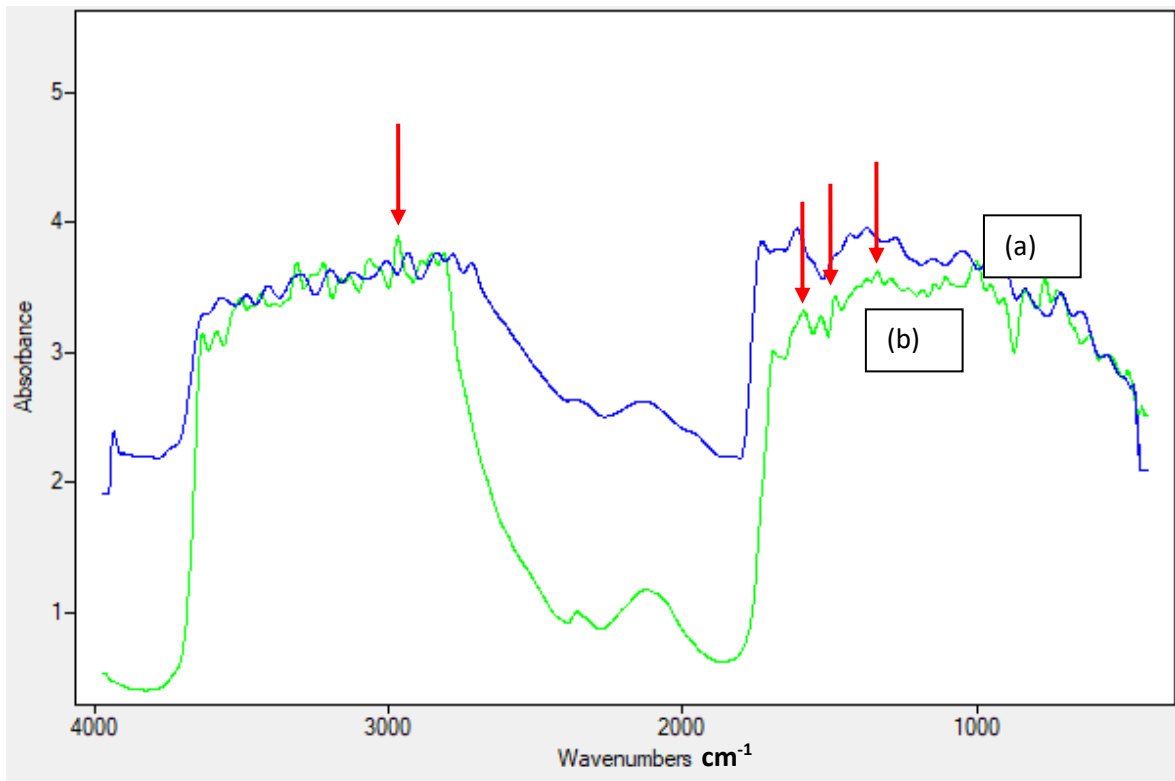
Figure V.1 : spectre FTIR du candésartan cilexetil pur.

L'analyse spectrale FTIR du candésartan cilexetil pur, seul, est présentée dans la Figure V.1. Le spectre montre une bande forte importante à 2940 cm⁻¹ due à l'étirement de la liaison -C-H, un pic caractéristique à 1350 cm⁻¹ due à l'allongement de la liaison aromatique C-N, celui à 1615 cm⁻¹ due à la flexion N-H, le pic caractérisant l'étirement du groupement carbonyle C=O (de la fonction ester) à 1715 cm⁻¹, et à 1753,9 cm⁻¹, l'étirement de la liaison C-O de l'éther est caractérisée par un pic à 1076 cm⁻¹ et la flexion des liaison C-H aromatique à 747 cm⁻¹.<sup>194</sup>



**Figure V.2 : Structure chimique de Candésartan ciléxetil <sup>119</sup>.**

Les spectres FTIR de la combinaison du PA avec les polymères (**Figure V.3**) n'ont pas montrés de changements dans les pics caractéristiques indiquant que le PA n'a pas interagi avec le polymère.



**Figure V.3 : spectre FTIR de la matrice sans principe actif (a) et celle de la formulation F1(b)**

V.2. Analyse par spectrophotométrie UV

La figure V.4, représente le spectre d'absorption UV du candésartan ciléxetil, la longueur d'onde d'absorption maximale  $\lambda_{MAX}$  a été établie à 273nm.

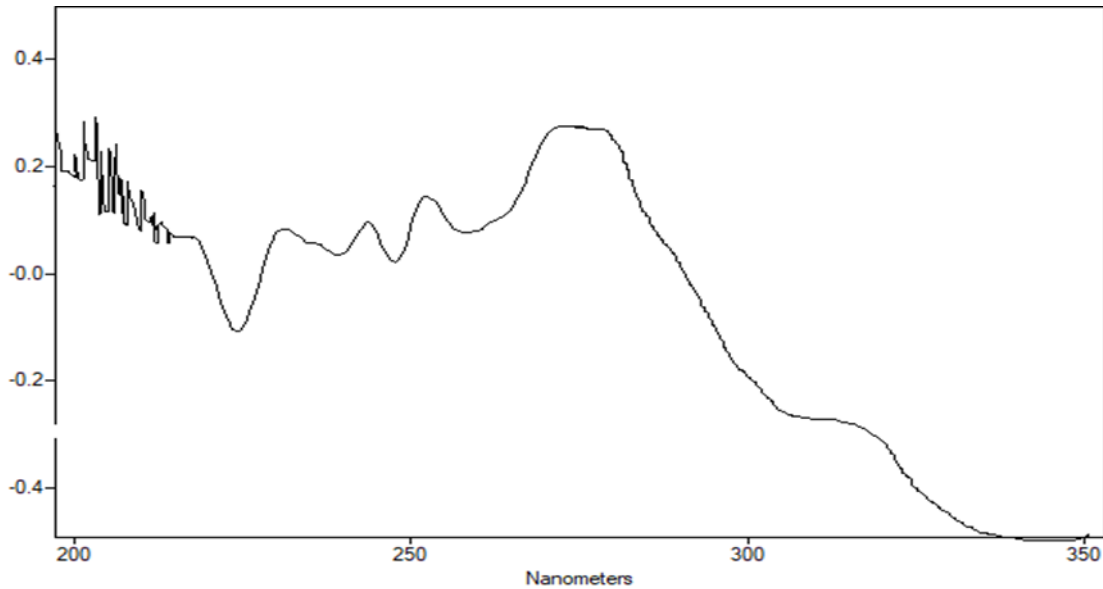
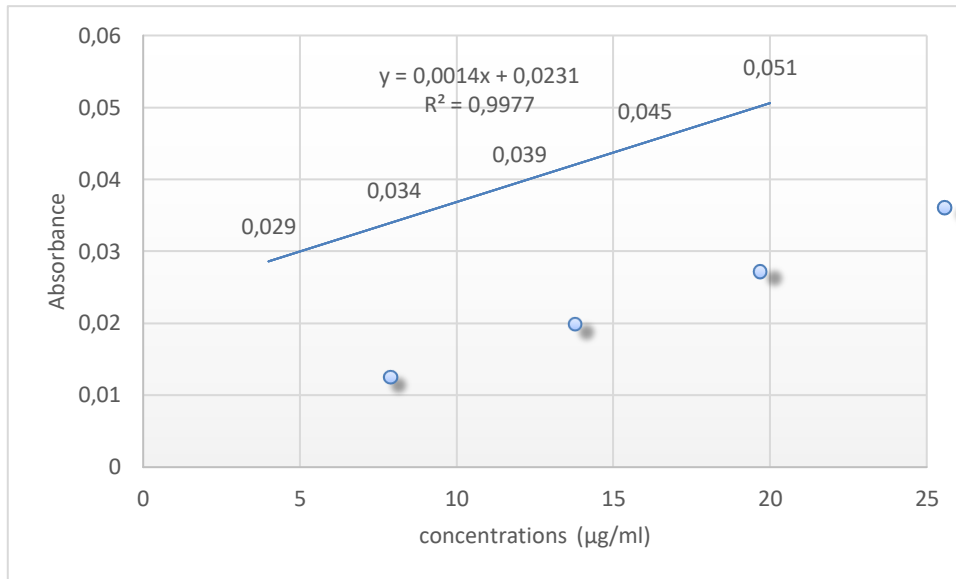


Figure V.4 : Spectre UV du candésartan ciléxetil

A cette longueur d'onde, a été réalisée la courbe d'étalonnage de candésartan dans un tampon phosphate à pH= 6,8 et elle est représentée dans la figure V.5.

Une équation de régression linéaire a été obtenue ( $y=0,0014x+0.0231$ ) avec un coefficient de régression ( $R^2$ ) de 0,9977, ce qui signifie que la concentration des échantillons en PA est dépendante à 99,77% de l'absorbance mesurées.



**Figure V.5 : Courbe d'étalonnage de candésartan cilexetil dans la solution tampon phosphate (pH 6.8).**

### V.3. Caractérisation physico-chimique

#### V.3.1. Caractères physiques : Aspect, masse, épaisseur

Les formulations présentaient un aspect satisfaisant, homogène et flexible, de couleur jaunâtre et opaque, cette opacité est due à la présence du PA puisque le film placebo (sans PA) était transparent. L'épaisseur moyenne des films buccaux préparés varie de 200 et 300 µm.



**Figure V.6 : Mesure de l'épaisseur à l'aide d'un micromètre.**

**V.3.2. Uniformité de masse :**

Les formulations ont été évaluées pour leur uniformité de masse, la moyenne ainsi que l'écart type ont été évalués et les résultats sont présentés dans le tableau V.3. Un poids maximal de 84 mg pour F9 et un poids minimal de 55 mg pour F1 ont été observés.

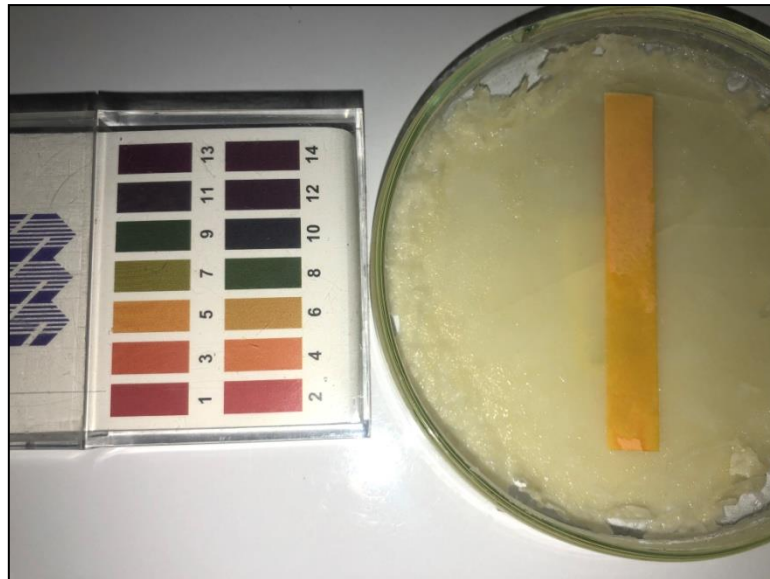
**Tableau V.1 : Résultats des moyennes de masses et leur écart type**

Formulations	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>	F <sub>6</sub>	F <sub>7</sub>	F <sub>8</sub>	F <sub>9</sub>
Poids (mg) ( $\pm$ S) (n=3)	55 $\pm$ 2	63 $\pm$ 4	62 $\pm$ 5	77 $\pm$ 5	79 $\pm$ 6	71 $\pm$ 10	73 $\pm$ 4	74 $\pm$ 11	84 $\pm$ 3

On peut également constater que la masse augmente proportionnellement avec la quantité de polymères utilisée dans chaque formulation.

**V.3.3. Mesure du pH de surface**

Le pH de surface de toutes les formulations a été mesuré, il varie entre 5 et 6, une valeur proche de pH de la muqueuse buccale (pH= 6,5)<sup>195</sup>. Ce qui élimine tout risque d'irritation au niveau de la muqueuse buccale.

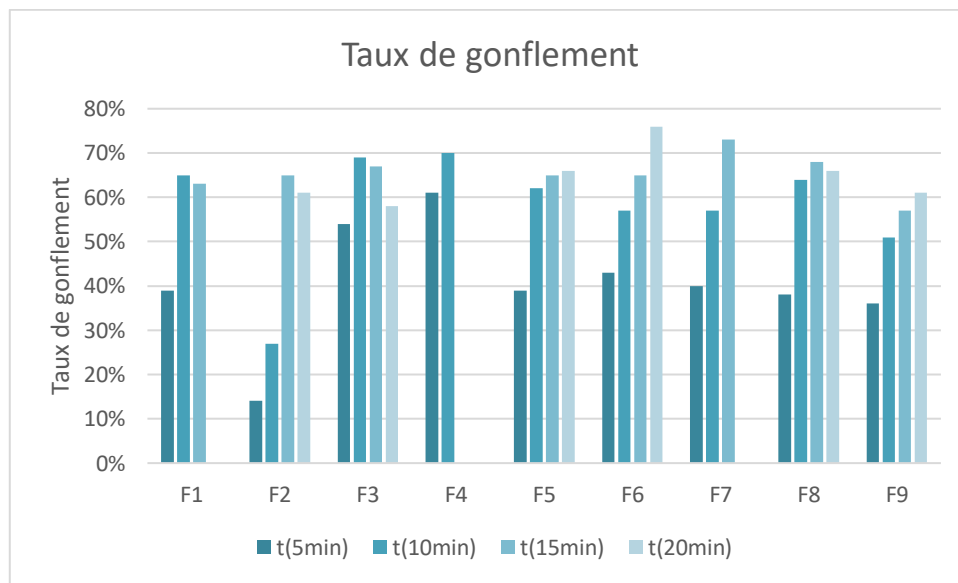


**Figure V.7 : Mesure du pH de surface.**

**V.3.4. Taux de gonflement :**

Le taux de gonflement des polymères bioadhésifs est un facteur important qui affecte la bioadhésion des films. Plus le gonflement du polymère est rapide, plus la diffusion du médicament et la formation de liens adhésifs, est plus rapide<sup>47</sup>. L'hydratation maximale a été obtenue avec la formulation F6, F7, F8 (**figure V.8**), ce qui peut être dû à la présence d'une plus grande quantité de polymère hydrosoluble HPMC par rapport au polymère mucoadhésif, le chitosane.

Bien que l'augmentation marquée de la surface pendant le gonflement puisse favoriser la libération du PA, la longueur du chemin de diffusion quant à lui peut paradoxalement retarder la libération. En outre, l'épaisseur de la couche de gel formée sur la surface du film gonflé est capable d'empêcher la désintégration de la matrice et de contrôler la pénétration d'eau supplémentaire<sup>69</sup>.



**Figure V.8 : Histogramme représentant les différents taux de gonflement en fonction du temps.**

**V.3.5. Endurance au pliage**

Le nombre de fois qu'un film peut être plié au même endroit sans se casser est considéré comme la valeur de l'endurance au pliage. Les films préparés ont montré une faible endurance de pliage, de 49 fois en moyenne.

**V.3.6. Teneur en PA**

La teneur en principe actif a été déterminée, les résultats indiquent que le PA est uniformément dispersé. Les teneurs varient de 75% à 124 %, cette variation peut être expliquée par les manipulations lors de la préparation des formulations.

**Tableau V.2 : Résultats du test de teneur en médicament.**

<b>Formulation</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>	<b>F8</b>	<b>F9</b>
<b>Teneur en médicament %</b>	100%	93%	124%	75%	75%	89%	120%	120%	89%

**V.3.4. Force de mucoadhésion**

Le film buccal est destiné à être utilisé par voie buccale pour une action locale ou systémique. Dans les deux cas, il doit être maintenu sur la muqueuse buccale pendant une période de temps prolongée. Il doit donc présenter de bonnes caractéristiques mucoadhésives.

La mucoadhésion des patchs buccaux peut être définie comme étant l'adhésion entre les patchs buccaux et la muqueuse buccale. La force mucoadhésive est affectée par différents facteurs tels que la membrane biologique utilisée dans l'étude, la masse moléculaire, et le taux de gonflement des polymères présents dans la formulation<sup>196,197</sup>.

La force mucoadhésive est également liée à la libération et à la perméation du médicament à partir de la muqueuse buccale. Dans cette étude, la muqueuse buccale fraîche de mouton a été utilisée comme membrane biologique. Divers paramètres de mucoadhésion comme la résistance mucoadhésive, la force d'adhérence et la force de liaison ont été estimées et regroupées dans le tableau V.8.

La force mucoadhésive la plus élevée a été observée pour la formulation F5, F7 et F8 contenant de fortes teneurs en polymère mucoadhésif le chitosane (CHI). Les excellentes propriétés mucoadhésives de CHI seraient le résultat de la présence de groupes amino chargés positivement dans sa structure<sup>198</sup>, capables d'interagir électrostatiquement avec les mucines chargées négativement pour une meilleure adhésion entre le polymère et



la muqueuse. Toutefois la présence de quantités élevées en HPMC dans les formulations, au contraire réduit les propriétés adhésives des films.

**Tableau V.3 : résultats de la résistance mucoadhésive (g), la force d'adhérence (N) et de la force de liaison (N/m<sup>2</sup>).**

Formulations	Résistance mucoadhésive (g)	Force de liaison (N/m <sup>2</sup> )	Force d'adhérence (N)
F <sub>1</sub>	3,5	49,05	0,03433
F <sub>2</sub>	5	70,07	0,04905
F <sub>3</sub>	6,2	86,88	0,06082
F <sub>4</sub>	5,1	71,47	0,05003
F <sub>5</sub>	7,2	100,90	0,07063
F <sub>6</sub>	5	70,07	0,04905
F <sub>7</sub>	7,15	100,20	0,07014
F <sub>8</sub>	7,2	100,90	0,07063
F <sub>9</sub>	7,1	99,50	0,06965

#### V.5. Etude de libération *in-vitro* du principe actif :

L'étude de libération *in vitro* du médicament réalisée sur une durée de 6 heures, les valeurs obtenues du pourcentage cumulatif au cours du temps pour les différentes formulations sont illustrées dans le (Tableau V.6). Cette étude fournit une indication claire que les patchs préparés présentent le profil de libération prolongée souhaité pour l'administration de médicaments par voie buccale

La vitesse de libération *in vitro* du PA est plus élevée pour la formulation F7, avec un taux de 60% au bout de 6 heures. Toutefois les pourcentages cumulatifs de PA libéré pour toutes les formulations sont bas, ce qui démontre que ces patchs ont réussi à maintenir une libération soutenue jusqu'à 6 heures, en raison de la présence dans les formulations, du polymère mucoadhésif le chitosane qui retarde libération.

Le taux de libération du PA augmente en augmentant les proportions en polymère hydrophile, et est bien corrélé au taux de gonflement.

Tableau V.4 : Résultats du pourcentage cumulatif.

	1 H	2 H	3 H	4 H	5 H	6 H
<b>F1</b>	0,90	3,24	9,22	17,27	22,72	35,06
<b>F2</b>	0,00	3,24	9,22	12,59	22,59	29,87
<b>F3</b>	0,00	0,77	3,24	8,57	21,42	35,19
<b>F4</b>	0,00	2,98	11,29	22,72	40,00	44,42
<b>F5</b>	0,00	2,98	15,32	25,97	32,85	39,87
<b>F6</b>	2,46	0,77	1,16	9,87	26,23	33,25
<b>F7</b>	2,46	12,46	20,90	31,16	50,00	60,26
<b>F8</b>	0,51	9,48	15,58	30,38	41,94	50,65
<b>F9</b>	0,00	0,77	4,93	9,48	14,02	26,75

### V.5.1. Détermination des modèles de cinétique de libération du principe actif :

Afin de déterminer le mécanisme de libération du PA, les données de libération *in vitro* ont été ajustées selon différents modèles cinétiques de libération : modèle d'ordre zéro, d'ordre un, d'Higuchi, d'Hixson-Crowell et de Korsmeyer-Peppas. Ces modèles obéissent à différentes fonctions mathématiques, qui décrivent le profil de dissolution (voir **annexe**). Le but étant d'estimer le coefficient de corrélation ( $R^2$ ), le modèle de cinétique le plus adapté à décrire la cinétique de chaque patch est celui avec le plus grand coefficient de corrélation.

Les données de libération du candésartan à partir de différents patches buccaux préparés ont été ajustées aux modèles mathématiques ci-dessous, représentées par les **graphes V.9, V.10, V.11, V.12** et les coefficients de corrélation correspondant à chaque modèle sont regroupés dans le tableau (**Tableau V.5**):

- Ordre 0 :  $Q_t = Q_0 + K_0 t$
- Ordre 1 :  $\log C = \log C_0 - Kt / 2,303$
- Higuchi :  $f_t = Q = K_H \times t^{1/2}$
- Hixson-Crowell :  $\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W_t} = \kappa t$
- Korsmeyer-Peppas :  $M_t / M_\infty = Kt^n$

Où  $Q_t$  est la quantité de médicament dissoute au temps  $t$ ,  $Q_0$  est la quantité initiale de médicament dans la solution (la plupart du temps,  $Q_0 = 0$ ),  $K_0$  est la constante de libération d'ordre zéro exprimée en unités de concentration/temps,  $C_0$  est la concentration initiale du médicament,  $K$  est la constante de vitesse de premier ordre,  $K_H$  est la constante de dissolution de Higuchi,  $W_0$  est la quantité initiale de médicament dans la forme pharmaceutique.,  $W_t$  est la quantité restante de médicament dans la forme pharmaceutique au temps  $t$  et  $\kappa$  (kappa) est une constante qui incorpore la relation surface-volume.,  $M_t/M_\infty$  est une fraction de médicament libérée au moment  $t$ ,  $K$  est la constante de vitesse de libération et  $n$  est l'exposant de libération<sup>199</sup>.

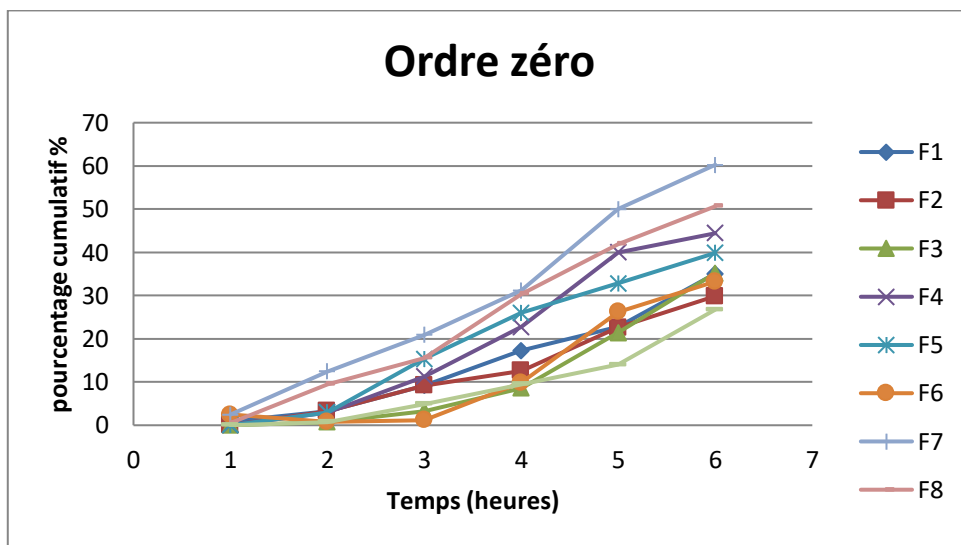


Figure V.9 : Profil de libération du PA selon le modèle d'ordre 0.

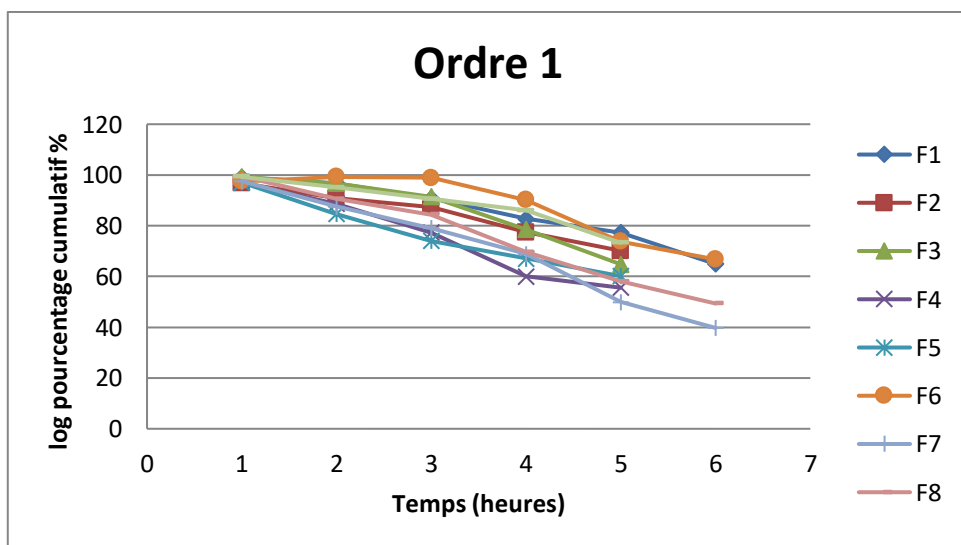


Figure V.10 : Profil de libération du PA selon le modèle d'ordre 1.

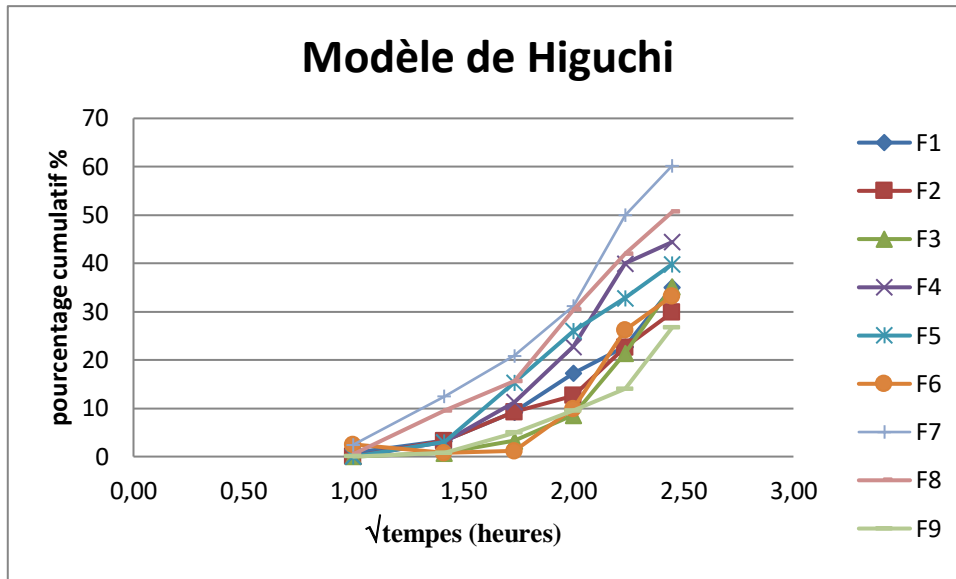


Figure V.11 : Profil de libération du PA selon le modèle de Higuchi.

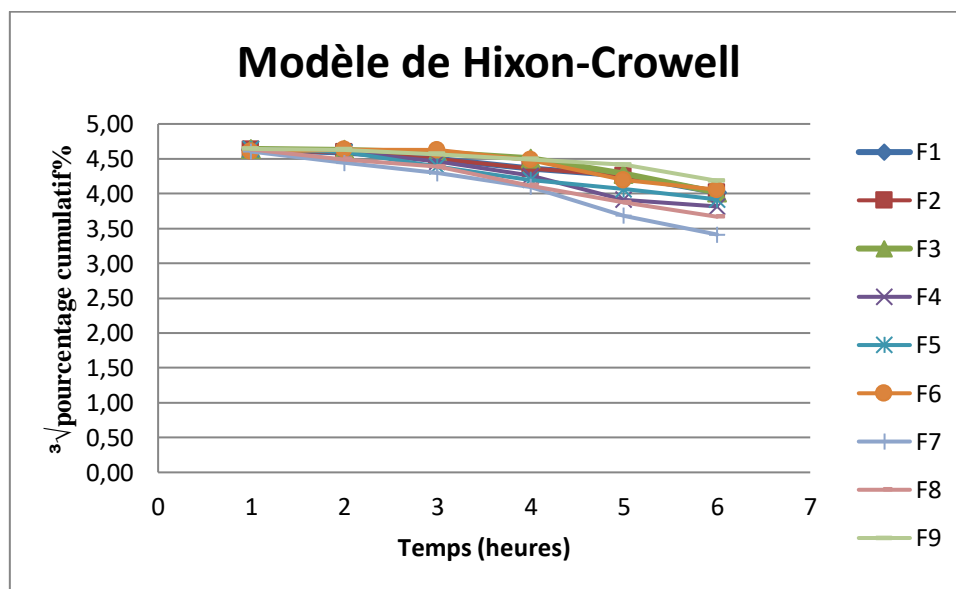


Figure V.12 : Profil de libération du PA selon le modèle de Hixon-Crowell.

**Tableau V.5 : Résultats des coefficients de corrélation des modèles de libération *in-vitro* du candésartan.**

	Ordre 0	Ordre 1	Higuchi	Hixon-crowell	Peppas		Modèle cinétique correspondant
	R <sup>2</sup>					n	
<b>F<sub>1</sub></b>	0,961	0,961	0,905	0,958	0,985	1,986	<b>Peppas</b>
<b>F<sub>2</sub></b>	0,969	0,976	0,918	0,840	0,999	3,515	<b>Peppas</b>
<b>F<sub>3</sub></b>	0,859	0,919	0,767	0,948	0,973	2,525	<b>Peppas</b>
<b>F<sub>4</sub></b>	0,959	0,975	0,912	0,984	0,914	2,305	<b>Hixon-crowell</b>
<b>F<sub>5</sub></b>	0,982	0,982	0,962	0,818	0,535	1,770	<b>Ordre 0 ou Ordre 1</b>
<b>F<sub>6</sub></b>	0,822	0,822	0,726	0,963	0,985	1,754	<b>Peppas</b>
<b>F<sub>7</sub></b>	0,983	0,983	0,946	0,980	0,937	2,483	<b>Ordre 0 ou Ordre 1</b>
<b>F<sub>8</sub></b>	0,989	0,989	0,959	0,878	0,968	2,483	<b>Ordre 0 ou Ordre 1</b>
<b>F<sub>9</sub></b>	0,897	0,930	0,819	0,878	0,968	3,065	<b>Peppas</b>

L'examen des valeurs du Tableau V.7, nous ont laissé déduire que le modèle cinétique Korsmeyer-Peppas est le plus approprié pour décrire la cinétique de libération du candésartan à partir des patchs F1, F2, F3, F6 et F9.

Pour les formulations F5, F7 et F8 la libération du PA suit une cinétique d'ordre 0 ou 1 indiquant une libération prolongée. Seule la formulation F4 suit un modèle de libération de Hixson-Crowell.

Pour le modèle Korsmeyer-Peppas, les valeurs de n et de k sont inversement liées. Une valeur plus élevée peut suggérer une libération brutale du médicament à partir de la matrice. Les critères de la cinétique de libération, varient selon la valeur de l'exposant de libération n.

Tableau V.6 : Exposant de diffusion, et le mécanisme de dégagement de libération du PA<sup>199</sup>.

Exposant de diffusion	Mécanisme du transport du PA	Taux en fonction du temps	Mécanisme de libération du PA
<b>n&lt;0.5</b>	Difusion Quasi-Fickian	$t^n$	Matrice de diffusion non gonflable
<b>0.5</b>	Diffusion Fickian	$t^{0.5}$	
<b>0.5&lt;n&lt;1.0</b>	Transport Non-Fickian	$t^{n-1}$	Pour la diffusion et la relaxation (érosion)
<b>1.0</b>	Transport cas 2	Independant du temps	Libération d'ordre zero
<b>Plus que 1.0</b>	Transport Super cas 2	$t^{n-1}$	(relaxation/érosion)

Tableau V.7 : Exposant de diffusion, et le mécanisme de dégagement de corps dissous pour les différentes formes de matrices non gonflables<sup>200, 201, 202</sup>.

Exposant de diffusion			
Plaques	Sphères	Cylindres	Mécanisme global de diffusion de corps dissous
<b>0.5</b>	0.43	0.45	Diffusion Fickienne
<b>0.5&lt;n&lt;1.0</b>	0.43<n<1.0 ou (0.43<n<0.85)	0.45<n<0.89 (0.43<n<0.85)	Diffusion anormale (non-fickienne)
<b>&gt;1</b>	1.0 ou (0.89)	1.0 ou (0.85)	Libération d'ordre zéro (cas 2)

Pour toutes les formulations testées, les valeurs de n lors de l'ajustement de l'équation de puissance simple  $M_t/M_\infty = Kt^n$  étaient supérieures à 1 pour la libération du candésartan à partir de toutes les formulations de film, indiquant un transport de cas II.

### V.6. Modélisation par les plans d'expériences

#### V.6.1. Applications

Dans notre étude, deux plans d'expériences ont été indépendamment utilisées, dans chaque cas, on a examiné l'effet des variables indépendantes, la concentration de HPMC E-5 ( $X_1$ ), et la concentration en chitosane ( $X_2$ ) sur la force de mucoadhésion ( $Y_1$ , variables de réponse), ou sur le pourcentage cumulatif de libération du principe actif ( $Y_2$ , variables de réponse). Chaque facteur a été testé à trois niveaux désignés comme  $-1$ ,  $0$ , et  $+1$ . Neuf lots ont été préparés selon le plan factoriel  $2^3$  pour étudier l'effet des deux variables indépendantes.

Les équations pour les deux réponses ont été calculées en utilisant le modèle suivant :

$$y = A_0 + A_1X_1 + A_2X_2 + A_{12}X_1X_2 + A_{11}X_1^2 + A_{22}X_2^2$$

La réponse dans l'équation ci-dessus  $Y$  est un effet quantitatif des composants de formulation ou des variables indépendantes  $X_1$  et  $X_2$  ;  $A_i$ ,  $A_j$  et  $A_{ij}$  sont les coefficients des termes  $X_i$ . La résolution du système d'équation a été réalisée à l'aide de Microsoft Excel afin de déduire le facteur ayant un effet significatif sur les propriétés de la formulation.

##### V.6.1.1. Effet de la variation de la quantité de polymères sur le pourcentage cumulatif de Principe actif libéré au bout de 6 heures

Le tableau ci-dessous, résume les neuf essais expérimentaux étudiés.

Tableau V.8 : Pourcentage cumulatif de libération du PA à 6 heures

Formulation	HPMC	Chitosane	CDR à 6 h
F1	800	100	35,06
F2	800	150	29,87
F3	800	200	35,19
F4	1000	100	44,42
F5	1000	150	39,87
F6	1000	200	33,25
F7	1200	100	60,26
F8	1200	150	50,65
F9	1200	200	26,75

Le modèle trouvé se présente comme suit :

$$Y = 59,680 + 2,145X_1 - 5,585X_2 - 5,650X_1X_2 - 1,565X_1^2 - 20,845X_2^2$$

Le point optimum correspond à :

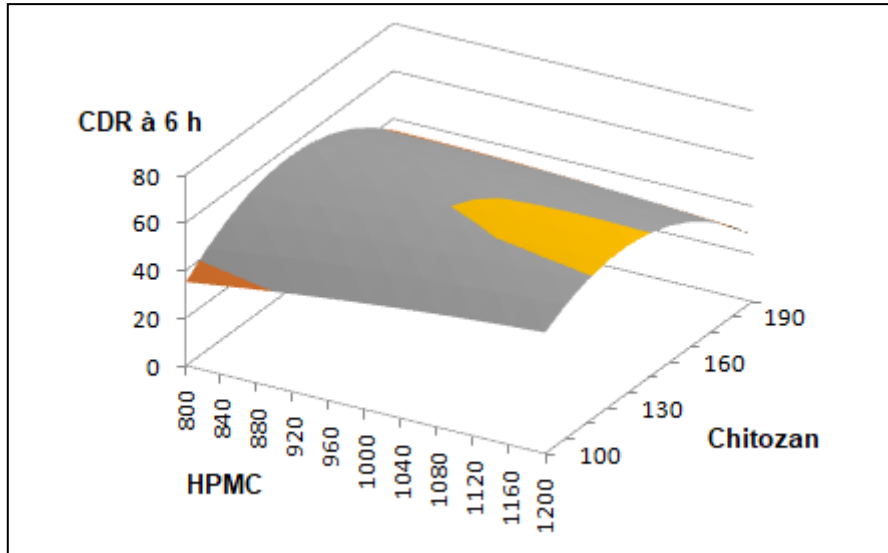
$$\frac{\partial Y}{\partial X_1} = 2,145 - 5,650X_2 - 3,130X_1 = 0$$

$$\frac{\partial Y}{\partial X_2} = -5,585 - 5,650X_1 - 41,690X_2 = 0$$

Le point optimum trouvé correspond aux valeurs de la solution de ce système d'équation à 2 inconnus.

$$\mathbf{HPMC = 1245\ mg\ et\ Chitosane = 35\ mg}$$





**Figure V.13 : Variation de la CDR à 6 h en fonction du HPMC et Le Chitosane.**

A la lumière du modèle trouvé nous remarquons que le facteur qui influe le plus sur la CDR à 6 heures est le HPMC, son coefficient est positif et il est égal à +2,145.

La valeur optimale qui donne une CDR max est donnée par les valeurs trouvées en dérivant le modèle par rapport aux 2 facteurs. HPMC =1245 mg et Chitosane = 35 mg la CDR à 6 heures correspond pour ces deux valeurs à 61,83%.

**V.6.1.2. Effet de la variation de la quantité de polymères sur la force mucoadhésive**

**Tableau V.9 : Force muco-adhésive**

Formulation	HPMC	Chitosane	Force muco-adhésive
F1	800	100	49,05
F2	800	150	70,07
F3	800	200	86,88
F4	1000	100	71,47
F5	1000	150	100,90
F6	1000	200	70,07
F7	1200	100	100,20
F8	1200	150	100,90
F9	1200	200	99,50

Le modèle trouvé se présente comme suit :

$$Y = 100,90 + 14,715X_1 + 10,860X_2 + 8,410X_1X_2 - 16,150X_1^2 - 18,570X_2^2$$

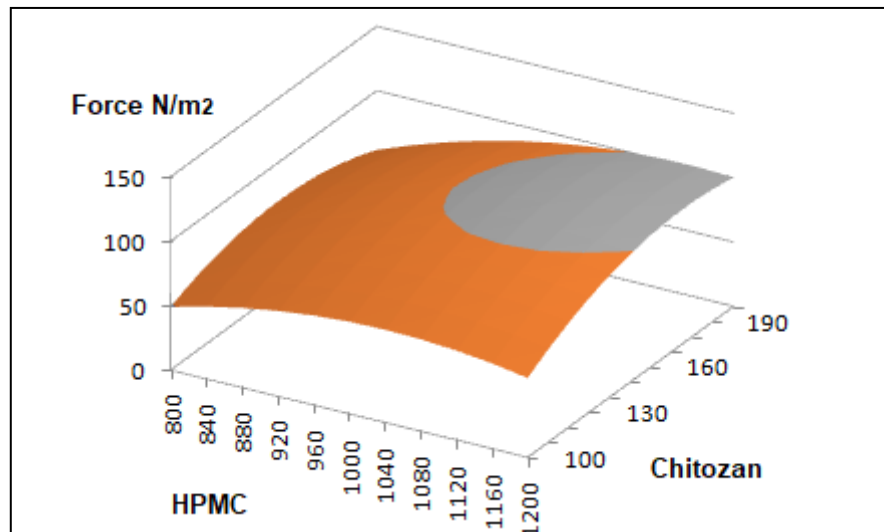
Le point optimum correspond :

$$\frac{\partial Y}{\partial X_1} = 14,715 + 8,410X_2 - 32,300X_1 = 0$$

$$\frac{\partial Y}{\partial X_2} = 10,860 + 8,410X_1 - 37,140X_2 = 0$$

Le point optimum trouvé correspond aux valeurs de la solution de ce système d'équation à 2 inconnus.

$$\mathbf{HPMC = 1006 \text{ mg et Chitosane = 43 mg}}$$



**Figure V.14 : Variation de la force muco-adhésive (N/m<sup>2</sup>) en fonction du HPMC et Le Chitosane.**

A la lumière du modèle trouvé nous remarquons que le facteur qui influe le plus sur la force mucoadhésive est le HPMC, son coefficient est positif et il est égal à 14,715.

La valeur optimale qui donne une force max est donnée par les valeurs trouvées en dérivant le modèle par rapport aux 2 facteurs. HPMC =1006 mg et Chitosane = 43 mg la force correspond pour ces deux valeurs à 99,35 N/m<sup>2</sup>.

# **CONCLUSION**

## CONCLUSION

La thématique portant sur l'amélioration de la biodisponibilité de candésartan ciléxetil a fait l'objet de très nombreuses études. Notre travail a porté sur l'élaboration des patchs buccaux mucoadhésifs et leur caractérisation. En changeant la voie d'administration vers la voie buccale, avec moins d'effets de tractus gastro intestinales, et avec une forme galénique qui offre une résidence prolongée au niveau du site d'absorption, l'amélioration de la biodisponibilité de ce PA est attendue. La forme patch a été préférée à la forme comprimé en raison de sa meilleure élasticité et flexibilité, permettant un meilleur confort au patient. En outre, l'association des trois polymères qui sont le Chitosane, le HPMC et le PVP K90 n'est pas encore décrite dans la littérature.

Nos neuf formulations préparées par la méthode de coulée de solvant ont montré un aspect satisfaisant avec un pH non irritant, de bonnes propriétés de gonflement et une force mucoadhésive convenable. Par contre un manque d'uniformité de masse et de teneur en PA a été observé qui constitue un inconvénient de la méthode utilisée, ainsi qu'une faible endurance au pliage a été également observée. Un rétrécissement de moule ainsi que l'addition d'autres exhausteurs de solubilité peut contourner ces inconvénients.

Parmi ces formulations, les formulations F7 et F8 ont présentées les taux les plus élevés de libération de PA (60,26% et 50,65% respectivement) avec une cinétique de libération d'ordre 0 ou d'ordre 1 ainsi qu'une bonne force mucoadhésive (100,20 N/m<sup>2</sup> et 100,90 N/m<sup>2</sup> respectivement).

L'optimisation par la méthode des plans d'expérience, des effets de la variation des concentrations de l'HPMC et le chitosane sur le pourcentage cumulatif de PA libéré ainsi que la forme mucoadhésive, a montré un effet plus marqué du chitosane sur la force mucoadhésive, par contre un effet positif du HPMC sur la libération du PA a été observer contrairement au chitosane qui procure plutôt une libération prolongée.

Au terme de cette étude, quelques perspectives se dégagent, la réalisation des essais de libération *in vivo* dans un modèle animal approprié avec étude de la corrélation *in vitro-in vivo*. Ou encore la réalisation des études de biodisponibilité chez des volontaires humains pour évaluer l'utilité relative de ces formulations.

# **ANNEXES**

## **Annexe I : Modélisation de la cinétique de libération des médicaments à libération contrôlée**

### **I-1. Introduction**

Les pharmaciens se défont constamment à déployer des outils qui facilitent le développement de nouvelles formes galéniques en réduisant la nécessité d'études biologiques *in vivo*, sur ceux ils ont établi un certain nombre de modèles cinétiques qui décrivent la libération globale du principe actif à partir de la forme pharmaceutique. À cet égard, l'utilisation des données de la dissolution *in vitro* des médicaments pour prédire la bio-performance *in vivo* peut être considérée comme le développement rationnel des formulations à libération contrôlée<sup>199</sup>.

Les méthodes d'approche pour étudier la cinétique de la libération des médicaments à partir d'une formulation à libération contrôlée peuvent être classées en trois catégories :

- Les méthodes statistiques (méthode d'analyse exploratoire des données, plan à mesures répétées, approche multivariée [MANOVA : analyse multivariée de la variance]<sup>203,204</sup> ;
- Les méthodes dépendant d'un modèle (ordre zéro, premier ordre, Higuchi, modèle de Korsmeyer-Peppas, Hixson,Crowell, modèle de Baker-Lonsdale, modèle de Weibull,etc.)<sup>205,206</sup> ;
- Les méthodes indépendantes du modèle [facteur de différence (f1), facteur de similitude (f2)]<sup>207</sup>.

### **I-2. Les méthodes dépendant d'un modèle**

Les méthodes dépendantes d'un modèle sont basées sur différentes fonctions mathématiques qui décrivent le profil de dissolution. Une fois qu'une fonction appropriée a été choisi, les profils de dissolution sont évalués en fonction des paramètres du modèle dérivé.

### I-2.1. Modèle d'ordre zéro

La dissolution du médicament à partir de formes galéniques qui ne se désagrègent pas et libèrent le médicament lentement peut être représentée par l'équation suivante :

$$Q_0 - Q_t = K_0 t \quad (1)$$

Le réarrangement de l'équation (1) donne :

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (2)$$

Où  $Q_t$  est la quantité de médicament dissoute au temps  $t$ ,

$Q_0$  est la quantité initiale de médicament dans la solution (la plupart du temps,  $Q_0 = 0$ ).et

$K_0$  est la constante de libération d'ordre zéro exprimée en unités de concentration/temps.

Pour étudier la cinétique de libération, les données obtenues à partir d'études de libération de médicaments *in vitro* ont été tracées comme suit

« **quantité cumulée de médicament libéré en fonction du temps** »<sup>208</sup>.

Application : Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution du médicament de plusieurs types de formes pharmaceutiques à libération modifiée, comme dans le cas de certains systèmes transdermiques, ainsi que des comprimés matriciels contenant des médicaments peu solubles dans des enrobés, les systèmes osmotiques, etc<sup>209,210</sup>.

### I-2.2. Modèle de premier ordre

Bien qu'il soit difficile de conceptualiser ce mécanisme sur une base théorique. La libération du médicament qui a suivi une cinétique de premier ordre peut être exprimée par l'équation :

$$dc/dt = K (C_s - C) \quad (3)$$

Où K est la constante de vitesse de premier ordre exprimée en unités de temps<sup>-1</sup>.

L'équation (3) peut être exprimée aussi comme :

$$\log C = \log C_0 - Kt / 2,303 \quad (4)$$

Où  $C_0$  est la concentration initiale du médicament, k est la constante de vitesse de premier ordre et t est le temps<sup>211</sup>. Les données obtenues sont représentées sous forme de logarithme du pourcentage cumulé de médicament restant en fonction du temps, ce qui donne une ligne droite avec une pente de  $-K/2,303$ .

Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution du médicament dans les formes pharmaceutiques telles que celles contenant des médicaments hydrosolubles dans des matrices poreuses<sup>212</sup>.

### I-2.3. Modèle de HIGUCHI

Le premier exemple de modèle mathématique visant à décrire la libération d'un médicament à partir d'un système matriciel a été proposée par Higuchi en 1961<sup>213</sup>. Initialement conçu pour les systèmes planaires, il a ensuite été étendu à des géométries différentes et à des systèmes poreux<sup>214</sup>. Ce modèle est basé sur les hypothèses suivantes :

- la concentration initiale du médicament dans la matrice est beaucoup plus élevée que la solubilité du médicament ;
- la diffusion du médicament a lieu seulement dans une seule dimension (l'effet de bord doit être négligeable) ;
- les particules de médicament sont beaucoup plus petites que l'épaisseur du système ;
- le gonflement et la dissolution de la matrice sont négligeables ;
- la diffusivité du médicament est constante ;



-Des conditions parfaites d'absorption sont toujours atteintes dans l'environnement de libération. En conséquence, l'expression du modèle est donnée par l'équation :

$$f_t = Q = A \times \sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (5)$$

Où Q est la quantité de médicament libérée au cours du temps t par l'unité de surface A, C'est la concentration initiale du médicament,  $C_s$  est la solubilité du médicament dans le milieu de la matrice et D est la diffusivité des molécules de médicament (coefficient de diffusion) dans la substance de la matrice. D'une manière générale il est possible de simplifier le modèle de Higuchi<sup>213</sup> comme suit (généralement connu sous le nom de modèle de Higuchi simplifié) :

$$f_t = Q = K_H \times t^{1/2} \quad (6)$$

où  $K_H$  est la constante de dissolution de Higuchi<sup>215</sup>.

Les données obtenues ont été représentées sous forme de pourcentage cumulatif de libération du médicament en fonction de la racine carrée du temps<sup>212</sup>.

Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution du médicament dans le cas de certains systèmes transdermiques et de comprimés matriciels contenant des médicaments hydrosolubles<sup>213</sup>.

#### **I-2.4. Modèle de Hixson et Crowell**

Hixson et Crowell (1931)<sup>199</sup> ont reconnu que la surface régulière d'une particule est proportionnelle à la racine cubique de son volume. Ils ont dérivé l'équation suivante :

$$\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W_t} = \kappa t \quad (7)$$

Où  $W_0$  est la quantité initiale de médicament dans la forme pharmaceutique,  $W_t$  est la quantité restante de médicament dans la forme de pharmaceutique au temps  $t$  et  $\kappa$  (kappa) est une constante incorporant la relation surface-volume. L'équation décrit la libération à partir de systèmes où il y a un changement de la surface et du diamètre des particules ou des comprimés<sup>216</sup>. Pour étudier la cinétique de libération, les données obtenues à partir d'études *in vitro* de libération ont été représentées sous forme de racine cubique du pourcentage de médicament restant dans la matrice en fonction du temps.

Cette expression s'applique aux formes pharmaceutiques telles que les comprimés, où la dissolution se produit dans des plans parallèles à la surface du médicament si les dimensions du comprimé diminuent proportionnellement, de telle sorte que la forme géométrique initiale reste constante tout le temps<sup>217</sup>.

### I-2.5. Modèle de Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer et al. (1983)<sup>199</sup> ont dérivé une relation simple qui décrit la libération du médicament à partir d'une équation de système polymérique<sup>218</sup>. Pour découvrir le mécanisme de libération du médicament, les données de libération de 60 % des médicament sont été ajustées dans l'équation<sup>218</sup> :

$$M_t / M_\infty = Kt^n \quad (8)$$

Où  $M_t / M_\infty$  est une fraction de médicament libérée au temps  $t$ ,  $k$  est la constante de vitesse de libération et  $n$  est l'exposant de libération. La valeur  $n$  est utilisée pour caractériser la libération différente pour les matrices de forme cylindrique.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

**Références bibliographiques**

1. Shaikh R, Raj Singh TR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(1):89-100. doi:10.4103/0975-7406.76478
2. Henriksen I. Bioadhesion of hydrated chitosans: An in vitro and in vivo study. *Int J Pharm.* 1996;145(1-2):231-240. doi:10.1016/S0378-5173(96)04776-X
3. Sau-Hung Spence Leung, Robinson JR. The contribution of anionic polymer structural features to mucoadhesion. *J Controlled Release.* 1987;5(3):223-231. doi:10.1016/0168-3659(88)90021-1
4. Woodley J. Bioadhesion: New Possibilities for Drug Administration? *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(2):77-84. doi:10.2165/00003088-200140020-00001
5. Longer MA, Robinson JR. Fundamental-aspects of bioadhesion. *Pharm Int.* 1986;7(5):114-117.
6. Andrews GP, Lavery TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;71(3):505-518.
7. Shafrin EG, Zisman WA. Constitutive relations in the wetting of low energy surfaces and the theory of the retraction method of preparing monolayers1. *J Phys Chem.* 1960;64(5):519-524.
8. Young T. TR, An assay on the cohesion of fluids, Philos. In: *Soc. Lond.* Vol 95. ; 1805:65-87.
9. Zhang H, Shahbazi MA, Almeida PV, Santos HA. Mucus as a Barrier for Biopharmaceuticals and Drug Delivery Systems. In: das Neves J, Sarmiento B, eds. *Mucosal Delivery of Biopharmaceuticals.* Springer US; 2014:59-97. doi:10.1007/978-1-4614-9524-6\_3
10. Dey T, Bera K, Samanta B, Mahanti B, Abhipublications L. Mucoadhesive Drug Delivery System: A Review Article.
11. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(11):1556-1568.
12. Shojaei AH, Li X. Mechanisms of buccal mucoadhesion of novel copolymers of acrylic acid and polyethylene glycol monomethylether monomethacrylate. *J Controlled Release.* 1997;47(2):151-161.
13. Duchêne D, Touchard F, Peppas NA. Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration. *Drug Dev Ind Pharm.* 1988;14(2-3):283-318.
14. Madsen F, Eberth K, Smart JD. A rheological assessment of the nature of interactions between mucoadhesive polymers and a homogenised mucus gel. *Biomaterials.* 1998;19(11-12):1083-1092.
15. Boddupalli BM, Mohammed ZNK, Nath RA, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1(4):381-387. doi:10.4103/0110-5558.76436

16. Ahagon A, Gent AN. Effect of interfacial bonding on the strength of adhesion. *J Polym Sci Polym Phys Ed.* 1975;13(7):1285-1300.
17. Gu JM, Robinson JR, Leung SH. Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces: structure-property relationships. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1988;5(1):21-67.
18. Kinloch AJ. The science of adhesion. *J Mater Sci.* 1980;15(9):2141-2166.
19. Peppas NA, Sahlin JJ. Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials.* 1996;17(16):1553-1561.
20. Lee JW, Park JH, Robinson JR. Bioadhesive-based dosage forms: The next generation. *J Pharm Sci.* 2000;89(7):850-866.
21. Vinay CH, Ahmed MG. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal tablets of candesartan. *J Drug Deliv Ther.* 2015;5(5):56-63. doi:10.22270/jddt.v5i5.1135
22. Suryawanshi Rhushikesh\*, , Sudke Suresh. A review on mucoadhesive drug delivery system. Published online 2020. <https://www.ijrar.org/papers/IJRAR2001532.pdf>
23. Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(11):1595-1639. doi:10.1016/j.addr.2005.07.005
24. Fefelova NA, Nurkeeva ZS, Mun GA, Khutoryanskiy VV. Mucoadhesive interactions of amphiphilic cationic copolymers based on [2-(methacryloyloxy)ethyl]trimethylammonium chloride. *Int J Pharm.* 2007;339(1-2):25-32. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.02.019
25. He P, Davis SS, Illum L. In vitro evaluation of the mucoadhesive properties of chitosan microspheres. *Int J Pharm.* 1998;166(1):75-88. doi:10.1016/S0378-5173(98)00027-1
26. Bautista-Baños S, Hernández-Lauzardo AN, Velázquez-del Valle MG, et al. Chitosan as a potential natural compound to control pre and postharvest diseases of horticultural commodities. *Crop Prot.* 2006;25(2):108-118. doi:10.1016/j.cropro.2005.03.010
27. Rossi S, Ferrari F, Bonferoni MC, Caramella C. Characterization of chitosan hydrochloride–mucin interaction by means of viscosimetric and turbidimetric measurements. *Eur J Pharm Sci.* 2000;10(4):251-257. doi:10.1016/S0928-0987(00)00065-8
28. Hassan EE, Gallo JM. A Simple Rheological Method for the in Vitro Assessment of Mucin-Polymer Bioadhesive Bond Strength. *Pharm Res.* 1990;07(5):491-495. doi:10.1023/A:1015812615635
29. El-Kamel A, Sokar M, Naggar V, Al Gamal S. Chitosan and sodium alginate—Based bioadhesive vaginal tablets. *AAPS PharmSci.* 2002;4(4):224-230. doi:10.1208/ps040444
30. Soane RJ, Frier M, Perkins AC, Jones NS, Davis SS, Illum L. Evaluation of the clearance characteristics of bioadhesive systems in humans. *Int J Pharm.* 1999;178(1):55-65. doi:10.1016/S0378-5173(98)00367-6
31. Bravo-Osuna I, Vauthier C, Farabollini A, Palmieri GF, Ponchel G. Mucoadhesion mechanism of chitosan and thiolated chitosan-poly(isobutyl cyanoacrylate) core-shell nanoparticles. *Biomaterials.* 2007;28(13):2233-2243. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.01.005

32. Rinaudo M. Chitin and chitosan: Properties and applications. *Prog Polym Sci.* 2006;31(7):603-632. doi:10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001
33. Bernkop-Schnürch A. Chitosan and its derivatives: potential excipients for peroral peptide delivery systems. *Int J Pharm.* 2000;194(1):1-13. doi:10.1016/S0378-5173(99)00365-8
34. Onishi H, Machida Y. Biodegradation and distribution of water-soluble chitosan in mice. *Biomaterials.* 1999;20(2):175-182. doi:10.1016/S0142-9612(98)00159-8
35. Clark MA, Hirst BH, Jepson MA. Lectin-mediated mucosal delivery of drugs and microparticles. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;43(2-3):207-223. doi:10.1016/S0169-409X(00)00070-3
36. Lehr CM. Lectin-mediated drug delivery: *J Controlled Release.* 2000;65(1-2):19-29. doi:10.1016/S0168-3659(99)00228-X
37. Bernkop-Schnürch A, Gabor F, Szostak MP, Lubitz W. An adhesive drug delivery system based on K99-fimbriae. *Eur J Pharm Sci.* 1995;3(5):293-299. doi:10.1016/0928-0987(95)00018-9
38. Leitner VM, Walker GF, Bernkop-Schnürch A. Thiolated polymers: evidence for the formation of disulphide bonds with mucus glycoproteins. *Eur J Pharm Biopharm.* 2003;56(2):207-214. doi:10.1016/S0939-6411(03)00061-4
39. Albrecht K, Greindl M, Kremser C, Wolf C, Debbage P, Bernkop-Schnürch A. Comparative in vivo mucoadhesion studies of thiomers formulations using magnetic resonance imaging and fluorescence detection. *J Controlled Release.* 2006;115(1):78-84. doi:10.1016/j.jconrel.2006.06.023
40. Bernkopschnurch A. Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(11):1569-1582. doi:10.1016/j.addr.2005.07.002
41. Roldo M, Hornof M, Caliceti P, Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive thiolated chitosans as platforms for oral controlled drug delivery: synthesis and in vitro evaluation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;57(1):115-121. doi:10.1016/S0939-6411(03)00157-7
42. Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive systems in oral drug delivery. *Drug Discov Today Technol.* 2005;2(1):83-87. doi:10.1016/j.ddtec.2005.05.001
43. Salamatmiller N, Chittchang M, Johnston T. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(11):1666-1691. doi:10.1016/j.addr.2005.07.003
44. J.L. Chen, G.N. Cyr., Compositions producing adhesion through hydration, in: R.S. Manly (Ed.), *Adhesion in Biological Systems.* Published online 1970.
45. Tiwari D, Sause R, Madan PL, Goldman D. Evaluation of polyoxyethylene homopolymers for buccal bioadhesive drug delivery device formulations. *AAPS PharmSci.* 1999;1(3):50-57. doi:10.1208/ps010313
46. Huang Y, Leobandung W, Foss A, Peppas NA. Molecular aspects of muco- and bioadhesion: *J Controlled Release.* 2000;65(1-2):63-71. doi:10.1016/S0168-3659(99)00233-3

47. R S, D S, R G. Review on Mucoadhesive Drug Delivery System with Special Emphasis on Buccal Route: An Important Tool in Designing of Novel Controlled Drug Delivery System for the Effective Delivery of Pharmaceuticals. *J Dev Drugs*. 2017;06(01). doi:10.4172/2329-6631.1000169
48. Gu JM, Robinson JR, Leung SH. Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces: structure-property relationships. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 1988;5(1):21-67.
49. Flory PJ. *Principles of Polymer Chemistry*. Cornell university press; 1992.
50. Sandesh Asati\*, Shailesh Jain, Ankur Choubey. Bioadhesive or Mucoadhesive Drug Delivery System: A Potential Alternative to Conventional Therapy. Published online 2019. file:///C:/Users/AURES/Downloads/3708-Article%20Text-10469-1-10-20191111.pdf
51. Langoth N. Development of buccal drug delivery systems based on a thiolated polymer. *Int J Pharm*. 2003;252(1-2):141-148. doi:10.1016/S0378-5173(02)00638-5
52. Yadav VK, Gupta AB, Kumar R, Yadav JS, Kumar B. Mucoadhesive polymers: means of improving the mucoadhesive properties of drug delivery system. *J Chem Pharm Res*. 2010;2(5):418-432.
53. Mortazavi SA, Smart JD. An investigation of some factors influencing the in vitro assessment of mucoadhesion. *Int J Pharm*. 1995;116(2):223-230.
54. Asane GS, Nirmal SA, Rasal KB, Naik AA, Mahadik MS, Rao YM. Polymers for mucoadhesive drug delivery system: a current status. *Drug Dev Ind Pharm*. 2008;34(11):1246-1266.
55. Mikos AG, Peppas NA. Systems for controlled release of drugs. V: Bioadhesive systems. *STP Pharma*. 1986;(19):705-715.
56. Park K, Park H. Test methods of bioadhesion. *Bioadhesive Drug Deliv Syst*. 1990;43:78-102.
57. McCarron PA, Donnelly RF, Zawislak A, Woolfson AD, Price JH, McClelland R. Evaluation of a water-soluble bioadhesive patch for photodynamic therapy of vulval lesions. *Int J Pharm*. 2005;293(1):11-23. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.11.035
58. Smart JD, Kellaway IW, Worthington HEC. An in-vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery. *J Pharm Pharmacol*. 1984;36(5):295-299.
59. Gupta A, Garg S, Roop K. Khar., Measurement of Bioadhesive strength of Mucoadhesive Buccal Tablets: Design of an In-vitro Assembly., Ind. *Drugs Sep*. 1992;30(4).
60. Tobby MJ, Johnson JR, Dettmar PW. Factors affecting in vitro gastric mucoadhesion. I: Test conditions and instrumental parameters. *Eur J Pharm Biopharm*. 1995;41(4):235-241.
61. Vasir JK, Tambwekar K, Garg S. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *Int J Pharm*. 2003;255(1-2):13-32.
62. Hertzog BA, Mathiowitz E. Novel magnetic technique to measure bioadhesion. *Drugs Pharm Sci*. 1999;98:147-174.
63. Bernkop-Schnürch A, Steininger S. Synthesis and characterisation of mucoadhesive thiolated polymers. *Int J Pharm*. 2000;194(2):239-247.

64. Hassan EE, Gallo JM. A simple rheological method for the in vitro assessment of mucin-polymer bioadhesive bond strength. *Pharm Res.* 1990;7(5):491-495.
65. Madsen F, Eberth K, Smart JD. A rheological examination of the mucoadhesive/mucus interaction: the effect of mucoadhesive type and concentration. *J Controlled Release.* 1998;50(1-3):167-178.
66. Tamburic S, Craig DQ. A comparison of different in vitro methods for measuring mucoadhesive performance. *Eur J Pharm Biopharm.* 1997;44(2):159-167.
67. Rossi S, Bonferoni MC, Lippoli G, et al. Influence of mucin type on polymer-mucin rheological interactions. *Biomaterials.* 1995;16(14):1073-1079.
68. Hägerström H, Paulsson M, Edsman K. Evaluation of mucoadhesion for two polyelectrolyte gels in simulated physiological conditions using a rheological method. *Eur J Pharm Sci.* 2000;9(3):301-309.
69. Andrews GP, Laverty TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;71(3):505-518. doi:10.1016/j.ejpb.2008.09.028
70. Sheoran R. Buccal drug delivery system: a review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2018;50(1):40-46.
71. Pinto S, Pintado ME, Sarmento B. *In vivo*, *ex vivo* and *in vitro* assessment of buccal permeation of drugs from delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2020;17(1):33-48. doi:10.1080/17425247.2020.1699913
72. Rossi S, Sandri G, Caramella CM. Buccal drug delivery: A challenge already won? *Drug Discov Today Technol.* 2005;2(1):59-65. doi:10.1016/j.ddtec.2005.05.018
73. Smart JD. Buccal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2005;2(3):507-517. doi:10.1517/17425247.2.3.507
74. Shojaei AH. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J Pharm Pharm Sci.* 1998;1(1):15-30.
75. Sattar M, Lane ME. Oral Transmucosal Drug Delivery. *Drug Deliv Approaches Perspect Pharmacokinet Pharmacodyn.* Published online 2021.
76. Sharma M, Rathore A, Sharma S, Sadhu V, Reddy KR, Kulkarni RV. Recent progress in mucoadhesive polymers for buccal drug delivery applications. In: Kanchi S, Sharma D, eds. *Nanomaterials in Diagnostic Tools and Devices.* Elsevier; 2020:213-240. doi:10.1016/B978-0-12-817923-9.00008-0
77. Madhav NS, Shakya AK, Shakya P, Singh K. Orotransmucosal drug delivery systems: a review. *J Controlled Release.* 2009;140(1):2-11.
78. Bruschi ML, de Freitas O. Oral Bioadhesive Drug Delivery Systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005;31(3):293-310. doi:10.1081/DDC-52073
79. New insight into the fabrication of smart mucoadhesive buccal patches as a novel controlled-drug delivery system. *Eur Polym J.* 2019;119:541-550. doi:10.1016/j.eurpolymj.2019.07.010



80. Dahiya M, Saha S, Shahiwala AF. A review on mouth dissolving films. *Curr Drug Deliv.* 2009;6(5):469-476.
81. Deshmane SV, Channawar MA, Chandewar AV, Joshi UM, Biyani KR. Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil HCl. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2009;1(1):216-229.
82. Fonseca-Santos B, Chorilli M. An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: State of art, design of formulations and their in vivo performance evaluation. *Mater Sci Eng C.* 2018;86:129-143.
83. Puratchikody A, Prasanth VV, Mathew ST, Kumar A. Buccal drug delivery: past, present and future-a review. *Int J Drug Deliv.* 2011;3(2):171.
84. Siegel RA, Rathbone MJ. Overview of controlled release mechanisms. In: *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery.* Springer; 2012:19-43.
85. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;77(2):187-199.
86. International Conference on Harmonization, ICH topic Q3C(R3) Impurities: Residual Solvents. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-33.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-33.pdf)
87. Ghebre-Sellassie I, Ghebre-Selassie I, Martin CE, Zhang F, DiNunzio J, Martin C. *Pharmaceutical Extrusion Technology.* CRC Press; 2003.
88. Repka MA, Gerding TG, Repka SL, McGinity JW. Influence of plasticizers and drugs on the physical-mechanical properties of hydroxypropylcellulose films prepared by hot melt extrusion. *Drug Dev Ind Pharm.* 1999;25(5):625-633.
89. Basu B, Garala K, Thimmasetty J. Formulation and evaluation of pimoziide buccal mucoadhesive patches. *Int J Pharm Sci Nanotechnol.* 2009;2(4):739-747.
90. Dott C, Tyagi C, Tomar LK, et al. A mucoadhesive electrospun nanofibrous matrix for rapid oramucosal drug delivery. *J Nanomater.* 2013;2013.
91. Çelik B. Risperidone mucoadhesive buccal tablets: formulation design, optimization and evaluation. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3355-3365. doi:10.2147/DDDT.S150774
92. Shojaei AH, Berner B, Li X. Transbuccal delivery of acyclovir: I. In vitro determination of routes of buccal transport. *Pharm Res.* 1998;15(8):1182-1188. doi:10.1023/A:1011927521627
93. Guo JH. Bioadhesive Polymer Buccal Patches for Buprenorphine Controlled Delivery: Formulation, In-vitro Adhesion and Release Properties. *Drug Dev Ind Pharm.* 1994;20(18):2809-2821. doi:10.3109/03639049409042682
94. Guo JH, Cooklock KM. The Effects of Backing Materials and Multilayered Systems on the Characteristics of Bioadhesive Buccal Patches. *J Pharm Pharmacol.* 2011;48(3):255-257. doi:10.1111/j.2042-7158.1996.tb05912.x

95. Nafee NA, Boraie MA, Ismail FA, Mortada LM. Design and characterization of mucoadhesive buccal patches containing cetylpyridinium chloride. *Acta Pharm Zagreb Croat.* 2003;53(3):199-212.
96. Reddy YT, Saraswat R, Sunil R. Design and characterization of buccal patches of candesartan. Published online 2017.
97. Sabry SA. Sodium cromoglycate mucoadhesive buccal patches: Design, fabrication, in vitro and in vivo characterization. *Int J Appl Pharm.* 2018;10:76-82.
98. Bénès L, Claustrat B, Horrière F, et al. Transmucosal, Oral Controlled-Release, and Transdermal Drug Administration in Human Subjects: A Crossover Study with Melatonin. *J Pharm Sci.* 1997;86(10):1115-1119. doi:10.1021/js970011z
99. Wong C, Yuen K, Peh K. Formulation and evaluation of controlled release Eudragit buccal patches. *Int J Pharm.* 1999;178(1):11-22. doi:10.1016/S0378-5173(98)00342-1
100. Davoudi Z, Rabiee M, Houshmand B, et al. Development of chitosan/gelatin/keratin composite containing hydrocortisone sodium succinate as a buccal mucoadhesive patch to treat desquamative gingivitis. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018;44(1):40-55. doi:10.1080/03639045.2017.1371738
101. Nafee NA, Ismail FA, Boraie NA, Mortada LM. Mucoadhesive buccal patches of miconazole nitrate: in vitro/in vivo performance and effect of ageing. *Int J Pharm.* 2003;264(1-2):1-14.
102. Anders R, Merkle HP, Schurr W, Ziegler R. Buccal Absorption of Protirelin: An Effective Way to Stimulate Thyrotropin and Prolactin. *J Pharm Sci.* 1983;72(12):1481-1483. doi:10.1002/jps.2600721231
103. Li C, Bhatt PP, Johnston TP. Transmucosal Delivery of Oxytocin to Rabbits Using a Mucoadhesive Buccal Patch. *Pharm Dev Technol.* 1997;2(3):265-274. doi:10.3109/10837459709031446
104. Mohamed M, Mortada N. Development and characterization of a buccoadhesive dosage form of terbutaline sulphate. *J Pharm Sci.* 2000;16:69-81.
105. Schurr W, Knoll B, Ziegler R, Anders R, Merkle HP. Comparative study of intravenous, nasal, oral and buccal TRH administration among healthy subjects. *J Endocrinol Invest.* 1985;8(1):41-44. doi:10.1007/BF03350636
106. Chun MK, Kwak BT, Choi HK. Preparation of buccal patch composed of carbopol, poloxamer and hydroxypropyl methylcellulose. *Arch Pharm Res.* 2003;26(11):973-978. doi:10.1007/BF02980208
107. Rossi S, Sandri G, Ferrari F, Bonferoni MC, Caramella C. Buccal Delivery of Acyclovir from Films Based on Chitosan and Polyacrylic Acid. *Pharm Dev Technol.* 2003;8(2):199-208. doi:10.1081/PDT-120018490
108. Omar YM. Formulation and Bioavailability of Novel Mucoadhesive Buccal Films for Candesartan Cilexetil in Rats. Accessed December 10, 2021. <https://www.mdpi.com/2077-0375/11/9/659>

109. Ilango R, Kavimani S, Mullaicharam A, Jayakar B. In-vitro studies on buccal strips of glibenclamide using chitosan. *Indian J Pharm Sci.* 1997;59(5):232.
110. Ritschel W, Ritschel G, Forusz H, Kraeling M. Buccal absorption of insulin in the dog. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1989;63(1):53-67.
111. Okamoto H, Nakamori T, Arakawa Y, Iida K, Danjo K. Development of polymer film dosage forms of lidocaine for buccal administration: II. Comparison of preparation methods. *J Pharm Sci.* 2002;91(11):2424-2432.
112. Okamoto H, Taguchi H, Iida K, Danjo K. Development of polymer film dosage forms of lidocaine for buccal administration: I. Penetration rate and release rate. *J Controlled Release.* 2001;77(3):253-260.
113. Save T, Shah MU, Ghamande A, Venkitachalam P. Comparative study of buccoadhesive formulations and sublingual capsules of nifedipine. *J Pharm Pharmacol.* 1994;46(3):192-195.
114. Remuñán-López C, Portero A, Vila-Jato JL, Alonso MJ. Design and evaluation of chitosan/ethylcellulose mucoadhesive bilayered devices for buccal drug delivery. *J Controlled Release.* 1998;55(2-3):143-152. doi:10.1016/S0168-3659(98)00044-3
115. Jay S, Fountain W, Cui Z, Mumper RJ. Transmucosal delivery of testosterone in rabbits using novel bi-layer mucoadhesive wax-film composite disks. *J Pharm Sci.* 2002;91(9):2016-2025.
116. Minabe M, Takeuchi K, Tamura T, Hori T, Umemoto T. Subgingival administration of tetracycline on a collagen film. *J Periodontol.* 1989;60(10):552-556.
117. Artusi M, Santi P, Colombo P, Junginger H. Buccal delivery of thiocolchicoside: in vitro and in vivo permeation studies. *Int J Pharm.* 2003;250(1):203-213.
118. Gleiter CH, Jägle C, Gresser U, Mörike K. Candesartan. *Cardiovasc Drug Rev.* 2004;22(4):263-284. doi:10.1111/j.1527-3466.2004.tb00146.x
119. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan Cilexetil: A Review of its Use in Essential Hypertension. *Drugs.* 1998;56(5):847-869. doi:10.2165/00003495-199856050-00013
120. Pharmacomédicale.ORG. Médicament du système rénine-angiotensine. Published July 26, 2018. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>
121. Résumé des caractéristiques du produit. Published online June 30, 2011. file:///C:/Users/AURES/Desktop/madina/R%C3%A9sum%C3%A9%20des%20Caract%C3%A9ristiques%20du%20Produit.pdf
122. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan Cilexetil: An Update of its Use in Essential Hypertension. *Drugs.* 2002;62(8):1253-1287. doi:10.2165/00003495-200262080-00016
123. Riddell JG. Bioavailability of candesartan is unaffected by food in healthy volunteers administered candesartan cilexetil. *J Hum Hypertens.* 1997;11 Suppl 2:S29-30.
124. Hübner R, Högemann AM, Sunzel M, Riddell JG. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. *J Hum Hypertens.* 1997;11 Suppl 2:S19-25.

125. van Lier JJ, van Heiningen PN, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of 14C-candesartan and 14C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens.* 1997;11 Suppl 2:S27-28.
126. Vanderheyden PML, Fierens FLP, De Backer JP, Fraeyman N, Vauquelin G. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT<sub>1</sub> receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT<sub>1</sub> receptors: Insurmountable antagonism of candesartan. *Br J Pharmacol.* 1999;126(4):1057-1065. doi:10.1038/sj.bjp.0702398
127. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature.* 2002;415(6868):206-212. doi:10.1038/415206a
128. Inada Y, Ojima M, Kanagawa R, Misumi Y, Nishikawa K, Naka T. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil—possible mechanisms of long-acting antihypertensive action. *J Hum Hypertens.* 1999;13(S1):S75-S80. doi:10.1038/sj.jhh.1000749
129. Song JC, White CM. Pharmacologic, Pharmacokinetic, and Therapeutic Differences Among Angiotensin II Receptor Antagonists. *Pharmacotherapy.* 2000;20(2):130-139. doi:10.1592/phco.20.3.130.34788
130. Nishimura Y, Ito T, Hoe KL, Saavedra JM. Chronic peripheral administration of the angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor antagonist Candesartan blocks brain AT<sub>1</sub> receptors. *Brain Res.* 2000;871(1):29-38. doi:10.1016/S0006-8993(00)02377-5
131. Auzan C, Clauser É. Structure et fonctions des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II au cours de l'évolution. *J Société Biol.* 2009;203(4):295-302. doi:10.1051/jbio/2009033
132. Ali HH, Hussein AA. Oral solid self-nanoemulsifying drug delivery systems of candesartan cilexetil: formulation, characterization and in vitro drug release studies. *AAPS Open.* 2017;3(1):6. doi:10.1186/s41120-017-0015-8
133. *Biopharmaceutics Classification System (BCS).*  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biopharmaceutics\\_Classification\\_System\\_\(BCS\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biopharmaceutics_Classification_System_(BCS).jpg)
134. Guo Y gong, Pratap Singh A. Emerging strategies for enhancing buccal and sublingual administration of nutraceuticals and pharmaceuticals. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;52:440-451. doi:10.1016/j.jddst.2019.05.014
135. Zulal NA, Lakshmi PK. Enhancement of solubility and bioavailability of candesartan cilexetil using natural P-Glycoprotein inhibitors. *Trop J Pharm Res.* 2015;14(1):21-26.
136. Pinto JMO, Leão AF, Riekes MK, França MT, Stulzer HK. HPMCAS as an effective precipitation inhibitor in amorphous solid dispersions of the poorly soluble drug candesartan cilexetil. *Carbohydr Polym.* 2018;184:199-206. doi:10.1016/j.carbpol.2017.12.052
137. Amer AM, Allam AN, Abdallah OY. Preparation, characterization and ex vivo—in vivo assessment of candesartan cilexetil nanocrystals via solid dispersion technique using an alkaline esterase activator carrier. *Drug Dev Ind Pharm.* 2019;45(7):1140-1148. doi:10.1080/03639045.2019.1600533

138. Poudel S, Kim DW. Developing pH-Modulated Spray Dried Amorphous Solid Dispersion of Candesartan Cilexetil with Enhanced In Vitro and In Vivo Performance. *Pharmaceutics*. 2021;13(4):497. doi:10.3390/pharmaceutics13040497
139. Mekhilef SF, A. Hussein A. Novel Combination for Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Candesartan Cilexetil. *Iraqi J Pharm Sci P-ISSN 1683 - 3597 E-ISSN 2521 - 3512*. Published online December 7, 2018:123-134. doi:10.31351/vol27iss2pp123-134
140. AboulFotouh K, Allam AA, El-Badry M, El-Sayed AM. A Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Enhancing the Oral Bioavailability of Candesartan Cilexetil: Ex Vivo and In Vivo Evaluation. *J Pharm Sci*. 2019;108(11):3599-3608. doi:10.1016/j.xphs.2019.07.004
141. Elsegaie D, Teaima M, Tadrous MI, Louis D, V MAEN. Formulation and *In-vitro* Characterization of Self Nano-emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for enhanced Solubility of Candesartan Cilexetil. *Res J Pharm Technol*. 2019;12(6):2628. doi:10.5958/0974-360X.2019.00440.2
142. Verma R, Kaushik D. Design and optimization of candesartan loaded self-nanoemulsifying drug delivery system for improving its dissolution rate and pharmacodynamic potential. *Drug Deliv*. 2020;27(1):756-771. doi:10.1080/10717544.2020.1760961
143. Rani S, Rathi DJC, Sharma R. Formulation and evaluation of self-emulsifying drug delivery system for candesartan. *World J Pharm Res*.:19.
144. Singh B, Sharma M. Formulation and Evaluation of Self-Emulsifying Drug Delivery Systems for Candesartan Cilexetil. *Int J Pharm Sci Nanotechnol*. 2022;15(2):5844-5854. doi:10.37285/ijpsn.2022.15.2.3
145. Mahajan A, Kaur S, Kaur S. Design, formulation, and characterization of stearic acid-based solid lipid nanoparticles of candesartan cilexetil to augment its oral bioavailability. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(4):344. doi:10.22159/ajpcr.2018.v11i4.23849
146. Anwar W, Dawaba HM, Afouna MI, Samy AM, Rashed MH, Abdelaziz AE. Enhancing the Oral Bioavailability of Candesartan Cilexetil Loaded Nanostructured Lipid Carriers: In Vitro Characterization and Absorption in Rats after Oral Administration. *Pharmaceutics*. 2020;12(11):1047. doi:10.3390/pharmaceutics12111047
147. Samanthula KS, Satla SR, Bairi AG. Development, *In-Vitro and Ex-Vivo* Evaluation of Muco-adhesive Buccal patches of Candesartan cilexetil. *Res J Pharm Technol*. 2019;12(6):3038. doi:10.5958/0974-360X.2019.00514.6
148. Mady OY, Abulmeaty MMA, Donia AA, et al. Formulation and Bioavailability of Novel Mucoadhesive Buccal Films for Candesartan Cilexetil in Rats. *Membranes*. 2021;11(9):659. doi:10.3390/membranes11090659
149. Padmaja B, Satla SR, Raparla R. Formulation development and evaluation of candesartan buccal tablets. *Int J Pharm Sci Res*. 2018;9(9):3827-3832.
150. Samanthula KS, Bairi AG, Kumar CM. Muco-adhesive buccal tablets of candesartan cilexetil for oral delivery: preparation, in-vitro and ex-vivo evaluation. *J Drug Deliv Ther*. 2021;11(1-s):35-42. doi:10.22270/jddt.v11i1-s.4547

151. Ragade SM, Bari MM, Barhate SD. Formulation and Evaluation of Candesartan Cilexetil Mouth Dissolving Tablet by using Natural Superdisintegrant. *Asian J Pharm Res.* 2018;8(3):136. doi:10.5958/2231-5691.2018.00024.2
152. Sarah Priya H, Patil BS, Jeevanagi RS. Formulation and Development of Candesartan Cilexetil Fast Dissolving Tablets by Sublimation Technique. *Am J PharmTech Res.* 2019;9(5):200-210. doi:10.46624/ajptr.2019.v9.i5.017
153. Sunkara SP, Suryadevara V, Bathula SL, Doppalapudi S, Padarathi PK, Kunam V. Formulation and Evaluation of Candesartan Cilexetil Fast Dissolving Tablets using Inclusion Complexes. *Res J Pharm Technol.* 2020;13(2):751. doi:10.5958/0974-360X.2020.00142.0
154. Kumar R, Rai VK. Formulation and in-vitro evaluation of fast dissolving tablets of candesartan cilexetil. *World J Pharm Res.*:13.
155. Patil SS, Upadhye SS. Formulation and Assessment of Quick dissolving tablet of Candesartan cilexetil arranged from their circular agglomerates. *Res J Pharm Technol.* 2022;15:853-858.
156. Salih OS, Hamoddi ZM, Taher SS. Development and Characterization of Controlled Release Tablets of Candesartan Cilexetil/  $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complex. *Int J Drug Deliv Technol.* 2020;10(02):273-283. doi:10.25258/ijddt.10.2.15
157. Saraswathi B, Satyanarayana T, Manasa G, et al. Formulation and Evaluation of Candesartan Microspheres. *Res J Pharm Dos Forms Technol.* 2019;11(2):81. doi:10.5958/0975-4377.2019.00013.2
158. Hira S, Dua JS, Prasad DN, Puri A, Kaushal S. The Formulation and Characterization of Transdermal Patch of Candesartan Celexitil. *J Drug Deliv Ther.* 2019;9(3-s):255-262. doi:10.22270/jddt.v9i3-s.3001
159. Malpure DR, Deore SL. Development and Characterization of Buccal Film of Candesartan. *Pharm Methods.* 2016;7(2).
160. Rani AP, Madhavi BR. Development and characterization of mucoadhesive buccal films containing antihypertensive drug.
161. Prof. A. MAHESWARAN., M. Pharm., PGDBM., (Ph. D)., *Formulation of Floating Tablets of Candesartan Cilexetil with Increased Bioavailability and Controlled Release Property.*
162. Shariatinia Z. Pharmaceutical applications of chitosan. *Adv Colloid Interface Sci.* 2019;263:131-194. doi:10.1016/j.cis.2018.11.008
163. Yilmaz E. Chitosan: A Versatile Biomaterial. In: Hasirci N, Hasirci V, eds. *Biomaterials.* Vol 553. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer US; 2004:59-68. doi:10.1007/978-0-306-48584-8\_5
164. Sandford P. Chitosan: commercial uses and potential applications. Chitin and Chitosan: Sources, Chemistry, Biochemistry, Physical Properties and Applications. Sandford, P. *N Y Elsevier Appl Sci.* 1989;51:71.
165. Kurita K. Controlled functionalization of the polysaccharide chitin. *Prog Polym Sci.* 2001;26(9):1921-1971. doi:10.1016/S0079-6700(01)00007-7

166. Fazli Y, Shariatinia Z, Kohsari I, Azadmehr A, Pourmortazavi SM. A novel chitosan-polyethylene oxide nanofibrous mat designed for controlled co-release of hydrocortisone and imipenem/cilastatin drugs. *Int J Pharm.* 2016;513(1-2):636-647. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.09.078
167. Pathania D, Gupta B, eds. *Advances in Polymers for Biomedical Applications.* Nova Medicine & Health; 2018.
168. Chatterjee B, Amalina N, Sengupta P, Mandal UK. Mucoadhesive polymers and their mode of action: A recent update. *J Appl Pharm Sci.* 2017;7(05):195-203.
169. Kraisit P, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Sriamornsak P, Luangtana-Anan M. Preparation and characterization of hydroxypropyl methylcellulose/polycarbophil mucoadhesive blend films using a mixture design approach. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* Published online 2016:c16-00849.
170. Mašková E, Kubová K, Raimi-Abraham BT, et al. Hypromellose—A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. *J Controlled Release.* 2020;324:695-727.
171. Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64:163-174.
172. Binders in Wet Granulation - ScienceDirect. Accessed January 4, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128104606000105>
173. Zhang Q, Li X, Jasti BR. Role of physicochemical properties of some grades of hydroxypropyl methylcellulose on in vitro mucoadhesion. *Int J Pharm.* 2021;609:121218.
174. Brady J, Dürig T, Lee PI, Li JX. Polymer Properties and Characterization. In: *Developing Solid Oral Dosage Forms.* Elsevier; 2017:181-223. doi:10.1016/B978-0-12-802447-8.00007-8
175. Kraisit P, Luangtana-Anan M, Sarisuta N. Effect of various types of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) films on surface free energy and contact angle. In: *Advanced Materials Research.* Vol 1060. Trans Tech Publ; 2015:107-110.
176. Kariduraganavar MY, Kittur AA, Kamble RR. Polymer Synthesis and Processing. In: *Natural and Synthetic Biomedical Polymers.* Elsevier; 2014:1-31. doi:10.1016/B978-0-12-396983-5.00001-6
177. Haaf F, Sanner A, Straub F. Polymers of N-Vinylpyrrolidone: Synthesis, Characterization and Uses. *Polym J.* 1985;17(1):143-152. doi:10.1295/polymj.17.143
178. Fischer F, Bauer S. Polyvinylpyrrolidon. Ein Tausendsassa in der Chemie. *Chem Unserer Zeit.* 2009;43(6):376-383. doi:10.1002/ciuz.200900492
179. Hiremath P, Nuguru K, Agrahari V. Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process Performance. In: *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation.* Elsevier; 2019:263-315. doi:10.1016/B978-0-12-810460-6.00012-9
180. Chakraborty P, Ghosh A, Chakraborty DD. Polymeric Systems in Quick Dissolving Novel Films. In: Thakur VK, Thakur MK, eds. *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies.* John Wiley & Sons, Inc.; 2015:143-165. doi:10.1002/9781119041375.ch5

181. Wang H, Li X, Yang H, et al. Nanocomplexes based polyvinylpyrrolidone K-17PF for ocular drug delivery of naringenin. *Int J Pharm.* 2020;578:119133. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119133
182. Chinna Reddy P, Chaitanya KSC, Madhusudan Rao Y. A review on bioadhesive buccal drug delivery systems: current status of formulation and evaluation methods. *DARU J Pharm Sci.* 2011;19(6):385-403.
183. Veuillez F, Kalia YN, Jacques Y, Deshusses J, Buri P. Factors and strategies for improving buccal absorption of peptides. *Eur J Pharm Biopharm.* 2001;51(2):93-109.
184. Hao J, Heng PW. Buccal delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003;29(8):821-832.
185. Sadeghi AMM, Dorkoosh FA, Avadi MR, et al. Permeation enhancer effect of chitosan and chitosan derivatives: comparison of formulations as soluble polymers and nanoparticulate systems on insulin absorption in Caco-2 cells. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;70(1):270-278.
186. Patel VM, Prajapati BG, Patel MM. Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride. *Acta Pharm.* 2007;57(1):61-72.
187. Nayak AK, Pal D, Santra K. Ispaghula mucilage-gellan mucoadhesive beads of metformin HCl: Development by response surface methodology. *Carbohydr Polym.* 2014;107:41-50.
188. Patel VM, Prajapati BG, Patel MM. Effect of hydrophilic polymers on buccoadhesive Eudragit patches of propranolol hydrochloride using factorial design. *Aaps Pharmscitech.* 2007;8(2):E119-E126.
189. Gupta A, Garg S, Roop K. Khar., Measurement of Bioadhesive strength of Mucoadhesive Buccal Tablets: Design of an In-vitro Assembly., Ind. *Drugs Sep.* 1992;30(4).
190. Belkadi T, Makked L. *Traitement Des Margines d'olives Par Co-Précipitation En Utilisant Les Plans d'expériences.* PhD Thesis. UMMTO; 2016.
191. Goupy J. Tutoriel LES PLANS D' EXPERIENCES. Published online 2006:74-116.
192. Aly UF, Sarhan HA monsef, Ali TF, Sharkawy HAEB. Applying different techniques to improve the bioavailability of candesartan cilexetil antihypertensive drug. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:1851.
193. Junginger HE, Hoogstraate JA, Verhoef JC. Recent advances in buccal drug delivery and absorption—in vitro and in vivo studies. *J Controlled Release.* 1999;62(1-2):149-159.
194. Kamalakkannan V, Puratchikody A, Ramanathan L. Development and characterization of controlled release polar lipid microparticles of candesartan cilexetil by solid dispersion. *Res Pharm Sci.* 2013;8(2):125.
195. John AS, Sathesh BPR, Divakar G, Jangid MK, Purohit KK. Development and evaluation of buccoadhesive drug delivery system for Atorvastatin calcium. *J Curr Pharm Res.* 2010;1:31-38.
196. Park H, Robinson JR. Mechanisms of mucoadhesion of poly (acrylic acid) hydrogels. *Pharm Res.* 1987;4(6):457-464.



197. Adhikari SNR, Nayak BS, Nayak AK, Mohanty B. Formulation and evaluation of buccal patches for delivery of atenolol. *Aaps Pharmscitech*. 2010;11(3):1038-1044.
198. Luo K, Yin J, Khutoryanskaya OV, Khutoryanskiy VV. Mucoadhesive and elastic films based on blends of chitosan and hydroxyethylcellulose. *Macromol Biosci*. 2008;8(2):184-192.
199. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*. 2010;67(3):217-223.
200. M. Harris Shoaib\*, Jawaria tazeen, Hamid A.merchant. Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. - University of Huddersfield Repository. Accessed June 27, 2022. <http://eprints.hud.ac.uk/id/eprint/19640/>
201. Lao LL, Peppas NA, Boey FYC, Venkatraman SS. Modeling of drug release from bulk-degrading polymers. *Int J Pharm*. 2011;418(1):28-41. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.12.020
202. Siepmann J, Peppas NA. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *Int J Pharm*. 2011;418(1):6-12. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.03.051
203. Mauger JW, Chilko D, Howard S. On the analysis of dissolution data. *Drug Dev Ind Pharm*. 1986;12(7):969-992.
204. Polli JE, Rekhi GS, Augsburger LL, Shah VP. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. *J Pharm Sci*. 1997;86(6):690-700.
205. Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci*. 2001;13(2):123-133.
206. Shah VP, Lesko LJ, Fan J, et al. FDA guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. *Dissolution Technol*. 1997;4(4):15-22.
207. Costa P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. *Int J Pharm*. 2001;220(1-2):77-83.
208. Hadjiioannou TP, Christian GD, Koupparis MA, Macheras PE. *Quantitative Calculations in Pharmaceutical Practice and Research*. VCH New York; 1993.
209. Libo Y, Reza F. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery system. *J Pharm Sci*. 1996;85:170.
210. Freitas MN, Marchetti JM. Nimesulide PLA microspheres as a potential sustained release system for the treatment of inflammatory diseases. *Int J Pharm*. 2005;295(1-2):201-211.
211. Bourne DW, Banker GS, Rhodes CT. *Modern Pharmaceutics*. N Y Inf Healthc. Published online 2002:67-92.
212. Bravo SA, Lamas MC, Salomón CJ. In-vitro studies of diclofenac sodium controlled-release from biopolymeric hydrophilic matrices. *J Pharm Pharm Sci*. 2002;5(3):213-219.
213. Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci*. 1963;52(12):1145-1149.

214. Grassi M, Grassi G. Mathematical modelling and controlled drug delivery: matrix systems. *Curr Drug Deliv.* 2005;2(1):97-116.
215. Arhewoh IM, Okhamafe AO. An overview of site-specific delivery of orally administered proteins/peptides and modelling considerations. Published online 2004.
216. Hixson AW, Crowell JH. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Ind Eng Chem.* 1931;23(8):923-931.
217. Chen S, Zhu J, Cheng J. Preparation and in vitro evaluation of a novel combined multiparticulate delayed-onset sustained-release formulation of diltiazem hydrochloride. *Pharm- Int J Pharm Sci.* 2007;62(12):907-913.
218. Brunner EZ. physik. Chem. *Phys Chem.* 1904;47:56.

## Résumé

Candésartan ciléxetil (CC) est un anti-hypertensif caractérisé par une faible biodisponibilité par voie orale en raison de sa très faible solubilité. L'objectif de notre travail est la formulation et la caractérisation de patch buccal mucoadhésif de CC à l'aide d'une matrice de polymères visant une résidence prolongée du médicament sur la muqueuse buccale à fin d'augmenter sa solubilité et ainsi sa biodisponibilité. Les patches du CC ont été préparés par la méthode de coulée de solvant en utilisant les polymères : HPMC, chitosane, PVP K30. La TWEEN 90 a été également utilisé comme améliorant de solubilité et le propylène-glycol comme plastifiant. Les formulations (F<sub>1</sub> – F<sub>9</sub>) ont été caractérisées pour leurs qualités organoleptiques, leur uniformité de masse, uniformité d'épaisseur, leur endurance au pliage, leur taux de gonflement et leur teneur en médicament. Des études cinétiques de libération ont été effectuées sur tous les patches pour déduire le modèle cinétique de chaque formulation, toutes les nouvelles formulations ont subi également une étude de mucoadhésion par un test de force mucoadhésive. Une investigation rigoureuse a été faite pour évaluer les patches. Ils ont montré des résultats satisfaisants avec un aspect convenable, un pH de surface non-irritant, de bonnes qualités de gonflement et une bonne force mucoadhésive toutefois l'uniformité de masse et l'endurance au pliage ont montrés des taux assez acceptables. Les modèles cinétiques de libération ont été déduits pour toutes les formulations en se basant sur leur test de libération et le pourcentage cumulatif de la quantité de PA libéré. A la fin, une optimisation par la méthode des plans d'expérience a été effectuée pour soustraire la meilleure formulation en étudiant l'effet de la variabilité de la quantité d'HPMC et du chitosane sur le CDR de 6h et sur la force mucoadhésive.

**Mots clés :** patches buccaux mucoadhésifs, candésartan ciléxetil, HPMC, chitosane, PVP K30, modèles cinétiques, optimisation, plan factoriel.

## Abstract

*Candesartan cilexetil is an anti-hypertensive drug reporting low oral bioavailability due to its very low solubility. The purpose of our work is the formulation and characterization of a mucoadhesive buccal patch for CC using a polymer matrix*

*aiming a prolonged residence of the drug on the buccal mucosa in order to increase its solubility and thus its bioavailability. CC patches were prepared by solvent casting method using the polymers HPMC, chitosan, PVP K30, and TWEEN 90 as solubility enhancers and propylene glycol as the plasticizer. The formulations (F<sub>1</sub> – F<sub>9</sub>) were characterized for organoleptic characteristics, mass uniformity, thickness uniformity, folding endurance, swelling rate, and drug content. Release kinetic studies were performed on all patches to deduce the kinetic model of each formulation; all nine formulations also underwent a mucoadhesion study by a bioadhesif force test. A rigorous investigation was done to evaluate the patches. They showed satisfactory results with a fitting appearance, a non-irritant inter-facial pH, good swelling qualities, and a good mucoadhesive strength however the mass uniformity and folding endurance served mediocre results. The kinetics models were deduced for all the formulations based on their drug release results and their cumulative drug rate. Finally, an optimization by experimental design was performed to subtract the best formulation by studying the effect of the variability of the amount of HPMC and chitosan on the 6h CDR and on the mucoadhesive strength.*

**Key words** : buccal mucoadhesive patches, candesartan cilexetil, HPMC, chitosane, PVP K30, kinetic models, optimization, factorial design.

**MOHAMED MAHMOUD**

**Sara**

sara.mohamedmahmoud99@gmail

.com

**NADIR Madina**

nadirmadina12@gmail.com