

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

UNIVERSITÉ DE BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Elaboration et caractérisation de patchs transdermiques biodégradables à base de principes actifs peu solubles

Présenté par :

GUERROUDJA Romaiassa

KHEDDAR Aya

Encadré par :

Promotrice : Pr. HADJ-ZIANE Amel

Co-promotrice: BENKACIMI Manel Kenza

Année universitaire : 2023/2024

REMERCIEMENTS

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

Aucun travail n'est facilité, ni aucun effort accompli, si ce n'est par votre grâce, mon Dieu.

Louange et gratitude à vous, Allah, pour nous avoir accordé la réussite dans l'accomplissement de ce travail. Vous nous avez donné la force et Vous étiez avec nous à chaque étape.

Nous adressons notre plus profond remerciement à notre professeur, **Mme Hadj Ziane**, qui nous a aidés à mener à bien ce travail avec un très bon cheminement, pour sa patience, ses précieux conseils et surtout pour son attitude élégante.

Nous tenons à exprimer notre vive gratitude à la doctorante **Mme. Benkacimi**, notre co-promotrice, pour tout le temps qu'elle nous a consacré, pour sa gentillesse et pour toute l'aide qu'elle nous a apportée. Son soutien indéfectible fait d'elle l'espoir du domaine pharmaceutique.

Nous exprimons également notre profonde gratitude aux **membres du jury** pour l'honneur qu'ils nous ont fait en évaluant notre travail.

Un remerciement spécial aux doctorants **M.Berber, M.Bennaoui, M.Bellahsene, Mme Lazla, Mme Rahim, Mme Bouckhou**, qui ont ménagé tous leurs efforts pour l'amélioration de ce travail.

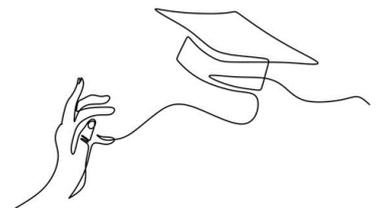
Nous exprimons chaleureusement notre gratitude aux ingénieurs de laboratoire : **Mr Rachid, Mr Tahar, Mme Karima, Mme Nassima, Mme Zahira et Mme Fatiha**.

Nous remercions tous les professeurs de la spécialité de pharmacie industrielle qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires.

Enfin, nous remercions tous nos camarades de la promotion (2020/2024) et amis qui nous ont encouragés et soutenus tout au long de ce parcours.



A.Kheddar, R.Guerroudja



DÉDICACES

Avant toute, je remercie ALLAH de pouvoir donner le courage, la force, la volonté et la patience pour réaliser ce travail

Je dédier ce modeste travail :

À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon guide et mon plus grand soutien, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, grâce à toi j'ai appris la valeur du travail acharné et de la persévérance, le meilleur père du monde « **Youcef** ».

À la lumière de mes jours, ma vie et mon bonheur, à la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences. Ta patience, ton amour inconditionnel et ta force inébranlable, ainsi que ta douceur infinie, m'ont guidé à chaque étape de ma vie, ma meilleure maman « **CHEBOUB Kheira Naima** ».

À mes chères sœurs, le sens du soutien, de l'amour et la gentillesse qui étions toujours là à mes côtés : **Zahra et Sarah**

À mon cher frère, **Sofiane** et sa femme **Manel** pour leur soutien précieux et leurs encouragements.

À ceux qui ont donné le goût de la douceur à ma vie mes neveux : **Khaled, Mohamed Saddek** et ma nièce **Hiba**, qui ont grandi entre mes polycopiés, je vous aime mes petits anges

À mes chers membres de famille : **mon grand-père, ma tante Karima et son mari, mes oncles Sid Ahmed et Samir**, mes cousins et cousines, **Zaki, Ikram, Yacine, Walid, Imane, Lamia** qui m'ont toujours soutenu avec leurs prières, leur amour et leurs encouragements. Je n'aurais pu réussir mes études sans eux, que dieu nous protège.

À ma chère binôme **KHEDDAR Aya** et à toute sa famille pour leur soutien et leur encouragement.

À mon institutrice coranique **AICHAWI Selma** pour son dévouement et sa patience, qui ont nourri mon esprit et illuminé mon chemin, et à toutes mes amies de l'école coranique

À mes amies et mes camarades pour les bons moments passés ensemble et à toutes mes amies et à l'ensemble de la promotion de Pharmacie Industrielle 2023/2024

À tous mes enseignants depuis mes premières années d'études et à tous ceux qui m'ont aidé et m'ont guidé, je serais toujours si reconnaissante pour vous tous.



الحمد لله

GUERROUDJA Romaiissa



DÉDICACES

Avant toute chose, louange à Allah qui a facilité les commencements, accompli les fins et m'a permis d'atteindre mes objectifs. À Lui la grâce et les remerciements pour la belle conclusion.

Je dédier ce travail :

À celle qui a sacrifié de nuits de sommeil pour moi, qui m'a éduqué et instruit avec tant de soin, qui a mis de côté son bonheur pour le mien, qui m'a donné tout l'amour, qui a cru en moi et a été fière de moi. À la source de ma force, ma dignité et mon courage : ma chère mère

« **HAOUAL Samia** »

À celui qui a guidé mes premiers pas dans la vie, à celui qui m'a appris les premières lettres, à celui qui a corrigé ma prononciation et a établi ma langue, à celui qui m'a encouragé à élever mes rêves, à celui qui m'a donné la confiance pour viser toujours plus haut : mon cher père

« **Mourad** »

À celle qui m'a accompagné avec ses prières, leur soutien a été ma lumière dans les moments sombres, ma chère grand-mère « **DJABER Nadjia** »

À celui qui sourit chaque fois qu'il me voit et mon support toujours, mon cher grand-père

« **HAOUAL Mohamed** »

À ma chère sœur qui m'a accompagné tout au long de ma vie, m'a soutenu, et m'a donné du courage, **Baraa**

À mes chers frères qui m'ont appris le sens de l'amour et qui m'ont toujours rendu fier,

Abdelhay et Nafaa.

À ma petite copie, cadeau de Dieu pour nous et source d'énergie positive dans la maison, ma petite sœur, **Razane.**

À l'âme de **mon grand-père** et de **ma grand-mère**, qui sont partis mais qui restent toujours dans mon cœur.

À **mes oncles et leurs femmes, mes tantes et leurs hommes, mes cousins et mes cousines.**

À ma chère binôme **GUERROUDJA Romaïssa** et toute sa famille, pour leur encouragement. Cela a été un honneur de vous rencontrer.

À mes fidèles amis, **Ikram, Marwa, Lamia, Basma, Chaima, Alaa, Imane.**

À tous mes professeurs de la maternelle à l'université.

À toute ma famille, **KHEDDAR et HAOUAL.**

À toutes les personnes qui m'ont aimé de tout cœur et qui m'ont encouragé, parfois même par un simple mot gentil, pour m'aider à avancer.



الحمد لله

AYA KHEDDAR

Table des matières :

REMERCIEMENTS

DEDICACE

RESUME

LISTE DES FIGURES

LISTES DES TABLEAUX

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

INTRODUCTION GENERALE

Chapitre I : Les nanotechnologies

I.	Introduction	3
I.1	Nanotechnologie Transdermique	3
I.1.1	Voie transdermique	3
I.1.1.1	Description de la peau	3
I.1.2	Diffusion transdermique	5
I.1.3	Amélioration de la diffusion par les nanosystèmes	5
I.1.3.1	Définition des nanotechnologies	5
I.1.3.2	Les principaux types de systèmes des nanoporteurs transdermiques	6
I.1.4	Intégration du PA peu soluble dans le patch	9
	Conclusion	10

Chapitre II : Les patchs transdermiques

II.	Introduction	11
II.1	Définition de patch transdermique	11
II.2	Historique des patchs transdermiques	11
II.3	Propriétés idéales du système d'administration transdermique de médicaments	12
II.4	Composition du TDDS	13
II.4.1	Principe actif	13
II.4.2	Polymère	13
II.4.3	Couche de support	14
II.4.4	Adhésif	14
II.4.5	Plastifiants	14
II.4.6	Autres excipients	14
II.5	Types de patchs transdermiques	15
II.6	Avantages et inconvénients des patchs transdermiques	17
II.6.1	Avantages	17
II.6.2	Inconvénients	17
	Conclusion	18

Chapitre III : L'inflammation

III.	Introduction	19
III.1	Définition	19
III.2	Causes d'inflammation	19
III.3	Les anti-inflammatoires	20
III.3.1	Anti-inflammatoires stéroïdiens	20
III.3.2	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	20
	Conclusion	21
III .4	Etat de l'art sur les travaux réalisés	21

Chapitre IV: Matériels et méthodes

IV.	Introduction	24
IV.1	Matières premières	24
IV.1.1	Principe actif utilisé	24
IV.1.1.1	La curcumine	24
IV.1.2	Les excipients utilisés	25
IV.1.2.1	Les polymères	25
IV.1.2.2	Les polymères biodégradables	25
IV.1.2.3	La matrice polymérique pour la formulation des patchs transdermiques	26
IV.1.2.4	Le Polyvinylpyrrolidone (PVP)	26
IV.1.2.5	Les solvants	27
IV.2	Matériels	29
IV.2.1	Appareillages et équipements	29
IV.3	La méthode de fabrication des patchs transdermiques	29
IV.3.1	Formulation des patchs transdermiques biodégradables	29
IV.3.2	Préparation de la solution des nano cristaux (NC)	32
IV.4	Caractérisation des patchs transdermiques biodégradables de la curcumine	32
IV.4.1	Nano cristaux de la curcumine	32
IV.4.1.1	L'aspect organoleptique	32
IV.4.1.2	La taille des nano cristaux	32
IV.4.1.3	Le potentiel zêta	32
IV.4.1.4	La stabilité des NC-CUR	32
IV.4.2	Patchs transdermiques	33
IV.4.2.1	Aspect organoleptique	33
IV.4.2.2	Epaisseur	33
IV.4.2.3	Uniformité de poids	33
IV.4.2.4	pH des patchs biodégradables	33

IV.4.2.5 Teneur en humidité	33
IV.4.2.6 Test de biodégradabilité	33
IV.4.2.7 Etude de la diffusion transdermique	34
IV.4.2.8 Etude de comportement rhéologique	34
IV.4.2.9 Taux d'encapsulation	35
IV.4.2.10 Stabilité des patchs	35
IV.4.2.11 Activité anti-oxydante	35
IV.4.2.12 Activité anti-inflammatoire in vitro	36
IV.4.2.13 Test microbiologique	37

Chapitre V : Résultats et discussions

V. Introduction	39
V.1 Caractérisation des nano-cristaux	39
V.1.1 L'étude macroscopique (Aspect organoleptique)	39
V.1.2 La taille des nano cristaux	39
V.1.3 Détermination du potentiel Zêta	40
V.1.4 La stabilité des NC	40
V.1.4.1 La taille	40
V.1.4.2 Détermination du potentiel Zêta	41
V.2 Caractérisation des patchs transdermiques biodégradables	42
V.2.1 Etude macroscopique	42
V.2.2 Epaisseur	42
V.2.3 Uniformité de poids	42
V.2.4 pH	43
V.2.5 Teneur en humidité	43
V.2.6 Test de biodégradabilité	43
V.2.7 Etude de la diffusion transdermique	45
V.2.8 Etude de comportement rhéologique	47
V.2.9 Taux d'encapsulation	51
V.2.10 Stabilité des patchs	51
V.2.11 Activité antioxydante	53
V.2.12 Activité anti-inflammatoire	53
V.2.13 Test microbiologique (stabilité)	54
V.2.14 Irritation cutanée	56
CONCLUSION GENERALE	58

LISTES DE FIGURES

Figure I.1 : La structure de la peau

Figure I.2 : Principaux types de nanoporteurs utilisés dans l'administration transdermique de médicaments

Figure II.1 : Le patch transdermique

Figure II.2 : Médicament dans l'adhésif monocouche

Figure II.3 : Médicament-adhésif multi couches

Figure II.4 : Système de réservoir

Figure II.5 : Système matriciel

Figure II.6 : Patch a micro-aiguilles

Figure III.1 : Représentation de l'inflammation

Figure IV.1 : Formule chimique de la curcumine

Figure IV.2 : Poudre de la curcumine

Figure IV.3 : Représentation schématique de la matrice polymérique pour la formulation des patchs transdermiques

Figure IV.4 : Structure chimique de PVP

Figure IV.5 : Représentation schématique de la formulation des patchs transdermiques biodégradables

Figure IV.6 : Pied à coulisse

Figure IV.7 : La cellule de Frantz

Figure IV.8 : L'activité anti-oxydante

Figure V.1 : Le test de biodégradabilité de patch (a)

Figure V.2 : Le test de biodégradabilité de patch (b)

Figure V.3 : Le test de biodégradabilité de patch (c)

Figure V.4 : Le test de biodégradabilité de patch (d)

Figure V.5 : La courbe d'écoulement

Figure V.6 : La courbe de viscoélasticité des patchs de polymères (a, b, c, d)

Figure V.7 : L'activité anti-oxydante des nanocristaux de curcumine, curcumine et acide ascorbique

Figure V.8 : L'activité anti-inflammatoire

Figure V.9 : Résultats de test microbiologiques des patchs sans conservateur

Figures V.10 : Résultats de test microbiologiques des patchs avec conservateur

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Avantages des formes nanoparticulaires

Tableau II.1 : Le médicament approuvé par la FDA pour le TDDS

Tableau II.2 : Propriétés idéales des médicaments pour le TDDS

Tableau II.3 : Les composants du patch transdermique avec des exemples

Tableau II.4 : les types des patchs transdermiques avec figures

Tableau III.1 : Les causes d'inflammation

Tableau IV.1 : Les différents solvants utilisés dans le processus de préparation des patchs

Tableau V.1 : L'évolution de la taille des nanocristaux sur une période d'un mois à deux températures différentes

Tableau V.2 : Le potentiel zêta des NC-Cur pendant un mois

Tableau V.3 : Le poids des patchs transdermiques formulés

Tableau V.4 : Résultats de test de taux d'encapsulation des patchs transdermiques

Tableau V.5 : Les résultats de test de stabilité des patchs

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES

TDDS : Systèmes d'administration transdermique de médicaments

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIS : Anti-inflammatoires stéroïdiens

H : heure

CUR : Curcumine

NC : Nanocristaux

DPPH : Diphénylpicrylhydrazyle

pH : Potentiel d'hydrogène

tr/min : tour par minute

P(a) : Patch a

P(b) : Patch b

P(c) : Patch c

P(d) : Patch d

DLS : Diffusion dynamique de la lumière

PZ : Potentiel Zêta

FTIR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

IR : Infra Rouge

UV : Ultraviolet-visible

PI : Indice de polydispersité

PA : Principe actif

SC : Couche corné

nm : nanomètre

FDA : Food and Drug Administration

Da : Dalton

MN : Microaiguille

mV : millivolt

DRX : Diffraction des Rayons X

DSC : Calorimétrie différentielle à balayage

LCM : Libération cumulative du médicament

DMSO : Diméthylsulfoxyde (sulfinylbisméthane Méthylsulfoxyde)

°C : Degré celsius

% : Pourcentage

G' : Le module de stockage

G'' : Le module de perte

المخلص :

الهدف من هذه الدراسة هو مقارنة أداء مختلف اللصقات الجلدية القابلة للتحلل الحيوي التي تحتوي على نانوكريستالات الكركمين (NC-CUR) المصنوعة من بوليمرات قابلة للتحلل الحيوي مختلفة لعلاج الالتهابات، من أجل تحديد الصيغة المثلى .

الكركمين معروف بضعف ذوبانه، لذلك تم صياغة نانوكريستالات (NC-CUR) لتحسين توافره الحيوي. تضمنت خصائص NC-CUR تحليلات فيزيائية-كيميائية، وتوزيع حجم الجسيمات باستخدام تشتت الضوء الديناميكي (DLS) ، وجهد زيتا لتقييم الاستقرار. أظهرت NC-CUR توزيعًا متعدد التشتت بحجم 162.5 نانومتر واستقرارًا لمدة 30 يومًا. أشارت تقييمات الأنشطة المضادة للالتهابات والأوكسدة لـ NC-CUR إلى احتفاظها بفعاليتها.

تم تصميم اللصقات باستخدام طريقة الصب بالمذيب. كشفت النتائج أن اللصقات المختلفة تظهر نفس السلوك الانسيابي غير النيوتوني، مع ملف تحرير مطول وقابلية تحلل كاملة. أظهر أعلى معدل تغليف في البوليمر 65 P(a) %، لكن الأخير أظهر مشكلة استقرار ميكروبي. تتطلب اللصقات المُصاغة حفظها في درجة حرارة 4°C، حيث أظهرت استقرارًا أفضل مقارنة بتلك المحفوظة في درجة حرارة الغرفة.

الكلمات المفتاحية : اللاصقات، الكركمين، قابل للتحلل الحيوي، الانتشار، عبر الجلد...

Abstract :

The objective of this study is to compare the performance of various biodegradable transdermal patches containing curcumin nanocrystals (NC-CUR) formulated from distinct biodegradable polymers for inflammation treatment, in order to determine the optimal formulation.

Curcumin is known for its poor solubility ; thus, nanocrystals (NC-CUR) were formulated to improve its bioavailability. Characterization of NC-CUR included physicochemical analyses, particle size distribution via dynamic light scattering (DLS), and zeta potential to evaluate stability. The NC-CUR exhibited a polydisperse distribution with a size of 162.5 nm and stability for 30 days. Evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of NC-CUR indicated that they retained their efficacy.

Patch design was carried out using the solvent casting method. Results revealed that the various patches exhibited the same non-Newtonian shear-thinning behavior, with a prolonged release profile and complete biodegradability. The highest encapsulation rate was observed in polymer P(a) (65%), but this polymer showed a problem with microbial stability. The formulated patches require storage at 4°C, as they demonstrated better stability compared to those stored at room temperature.

Key words : Patch, Curcumin, biodegradability, diffusion, transdermal...

Résumé :

L'objectif de cette étude est de comparer les performances de différents patchs transdermiques biodégradables contenant des nanocristaux de curcumine (NC-CUR) formulés à partir de polymères biodégradables distincts pour le traitement de l'inflammation, afin de déterminer la formulation optimale.

La curcumine est connue pour sa faible solubilité ; ainsi, des nanocristaux ont été formulés (NC-CUR) pour améliorer sa biodisponibilité. La caractérisation des NC-CUR a inclus des analyses physico-chimiques, la distribution granulométrique par DLS, et le potentiel Zêta pour évaluer la stabilité. Les NC-CUR ont montré une distribution polydispersée avec une taille de 162,5 nm et une stabilité de 30 jours. L'évaluation des activités anti-inflammatoire et antioxydante des NC-CUR indique qu'ils ont conservé leur efficacité.

La conception des patchs a été réalisée par la méthode de coulée au solvant. Les résultats révèlent que les différents patchs présentent le même comportement rhéofluidifiant non newtonien, avec un profil de libération prolongé et une biodégradabilité complète. Le meilleur taux d'encapsulation a été observé dans le polymère P(a) (65 %), mais ce dernier a montré un problème de stabilité microbienne. Les patchs formulés nécessitent une conservation à 4°C, car ils ont montré une meilleure stabilité par rapport à ceux conservés à température ambiante.

Mots clés : Patch, Curcumine, Biodégradable, diffusion, transdermique...

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Ces dernières années, un intérêt croissant pour le développement de nouveaux systèmes d'administration de médicaments a été enregistré. Ces progrès visent à améliorer l'efficacité et la sécurité des médicaments, ainsi que l'observance des traitements par les patients, conduisant à de meilleurs résultats thérapeutiques [1]. L'administration transdermique est l'une de ces avancées qui offre des avantages en contournant les défis des méthodes traditionnelles [2].

La peau, une barrière défensive qui protège le corps contre les agressions extérieures, n'est pas totalement imperméable, elle permet à de nombreux composés chimiques de traverser et d'atteindre la circulation sanguine. C'est ainsi que la voie transdermique offre un moyen d'administrer les médicaments directement dans la circulation systémique, en contournant le métabolisme de premier passage et la dégradation potentielle dans le tractus gastro-intestinal offrant une alternative efficace à l'administration orale [3].

Parmi les systèmes transdermiques disponibles sur le marché : les membranes semi-perméables appelées patches, qui font référence à une application topique qui délivre des agents à la peau saine, et offre de nombreux avantages notamment chez les personnes âgées, qui peuvent rencontrer des difficultés avec les autres formes galéniques, ainsi que le maintien des niveaux sanguins constants, et permettant d'éviter les pics de doses [4].

Les patches dissolvants ou dégradables, conçus pour se dissoudre sur la peau sans nécessiter de retrait dans la plupart des cas très douloureux. En général, ces timbres sont fabriqués à partir de matériaux biodégradables qui sont absorbés par le corps après utilisation et donc offrant une approche respectueuse de l'environnement [5].

Plusieurs substances actives ayant des propriétés anti inflammatoires peuvent être administrées moyennant ces patches ; entre autres ; la curcumine présente naturellement dans le curcuma, est une substance particulièrement intéressante. Cependant, son utilisation comme principe actif est très limité en raison de sa faible biodisponibilité, en raison de sa faible solubilité dans les milieux aqueux, ainsi qu'à sa stabilité et à son taux de dissolution [6].

A cet effet, l'élaboration de formulations médicamenteuses à l'échelle nanométrique représente un progrès majeur dans l'industrie pharmaceutique, visant à améliorer l'absorption et l'efficacité des médicaments. Ces nano-formulations présentent des avantages tels qu'une meilleure biodisponibilité, une libération contrôlée du médicament et la possibilité de cibler spécifiquement les sites d'action [7].

INTRODUCTION GENERALE

Dans ce contexte précis, l'objectif de ce projet de fin d'étude est d'élaborer des patchs transdermiques biodégradables anti-inflammatoires en utilisant la curcumine comme principe actif peu soluble, cette dernière a été réduite à la taille nanométrique afin de lui conférer de nouvelles propriétés

Afin d'atteindre cet objectif, le mémoire comporte plusieurs parties clés. Tout d'abord, une synthèse bibliographique approfondie subdivisée en trois chapitres qui donnent des descriptions succinctes sur les nanotechnologies, les patchs transdermiques et les anti-inflammatoires.

Ensuite une partie pratique dans laquelle sont présentés tout d'abord le matériel et les différentes méthodes utilisées sur paillasse et les techniques de caractérisation, suivi des résultats obtenus avec des interprétations et discussion.

Enfin, le manuscrit sera achevé par une conclusion générale qui mettra l'accent sur les résultats clés avec des perspectives et recommandations pour la continuité dans cet axe de recherche fort passionnant.

CHAPITRE I :

LES NANOTECHNOLOGIES

I. Introduction :

L'amélioration de la solubilité des composés représente l'un des défis majeurs du développement pharmaceutique, étant donné que la faible solubilité est souvent la principale cause d'échec lors des phases de développement. En plus, elle est également associée à des problèmes de biodisponibilité. L'amélioration de la solubilité des composés est un axe de recherche principal pour les industries pharmaceutiques. Bien que les méthodes classiques aient été utilisées pour augmenter la solubilité aqueuse des médicaments, les avancées récentes en science et technologie ont ouvert la voie à de nouvelles approches de nanotechnologies, notamment le développement de nanocristaux, de nanosuspensions, de nanoémulsions, de microémulsions et de nanoparticules. Ces techniques prometteuses sont utilisées pour améliorer la solubilité et surmonter les problèmes rencontrés dans le développement de médicaments par la voie transdermique [8].

I.1 Nanotechnologie Transdermique :

I.1.1 Voie transdermique :

La voie transdermique consiste en l'administration du médicament à travers la barrière cutanée afin d'atteindre la circulation générale. Son but est d'obtenir un effet systémique, cela peut se faire à l'aide de patchs, de gels, de crèmes ou d'autres formulations topiques [9].

Cette approche permet une diffusion continue du médicament tout en évitant le processus de premier passage hépatique [9].

I.1.1.1 Description de la peau :

➤ Définition :

La peau est la partie la plus importante du corps, qui le protège des impacts extérieurs, ce qui en fait l'un des organes les plus vitaux. Elle fonctionne comme une interface essentielle, permettant une communication étroite entre le corps et son environnement [10].

➤ Anatomie de la peau :

La peau d'un adulte est généralement perfusée à environ un tiers (1/3) et recouvre une surface d'environ 2 mètres carrés. Sous le microscope, le tissu cutané se compose de plusieurs couches histologiques distinctes, notamment l'épiderme, le derme et l'hypoderme [11].

a. Epiderme :

L'épiderme, la première couche de la peau, a une épaisseur d'environ 150 à 200 µm et est composé de cinq couches : le stratum corneum, le stratum lucidum, le stratum granulosum, le stratum spinosum et le stratum germinativum [12]. Le stratum corneum, la couche la plus externe, agit comme une barrière majeure, ne laissant passer que certaines molécules comme les médicaments lipophiles et de faible poids moléculaire. [13].

Sous cette couche se trouve la couche viable de l'épiderme, où se trouvent les kératinocytes et les mélanocytes. La plupart des interactions médicamenteuses, telles que la liaison, le métabolisme et le transport actif, se produisent dans cette couche, qui contient également des cellules spécialisées telles que les cellules de Merkel et de Langerhans. [12].

b. Derme :

La deuxième couche de la peau est le derme (avec une épaisseur de 3 à 100 µm), qui se trouve sous la couche vivante de l'épiderme. Ici, la peau est constituée d'un mélange complexe de cellules aux fonctions diverses, comprenant le tissu conjonctif, le tissu vasculaire, le réseau de vaisseaux lymphatiques, les glandes sudoripares et sébacées, les follicules pileux et les macrophages. Cette couche agit comme une couche hôte pour le réseau de tissus fonctionnels et fournit également un soutien structurel à la peau grâce à la présence de fibroblastes [12].

c. Hypoderme :

La troisième couche de la peau, l'hypoderme (ou tissu sous-cutané), se situe sous la couche dermique et est constituée de tissu conjonctif lâche. Les cellules principales présentes ici sont les adipocytes, qui stockent les graisses utilisées pour réguler la température corporelle en cas de froid et pour protéger la peau contre les agressions extérieures. Le processus de transfert de molécules à travers la peau implique plusieurs étapes complexes, comprenant l'absorption intracellulaire où la molécule traverse les cornéocytes remplis de kératine en franchissant la membrane cellulaire, l'absorption intercellulaire où la molécule contourne les cornéocytes dans les zones riches en lipides extracellulaires, et enfin l'absorption appendiculaire où la molécule se déplace à travers les shunts des follicules pileux, des glandes sudoripares et des glandes sébacées [12]. La figure I.1 représente la structure de la peau :

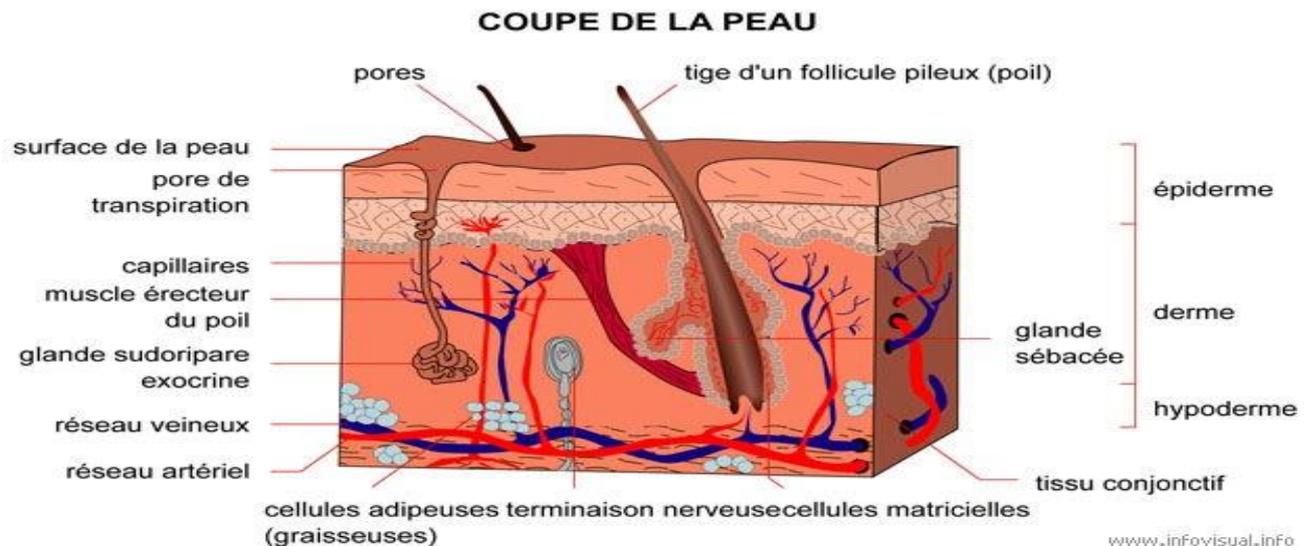


Figure I.1 : La structure de la peau.

I.1.2 Diffusion transdermique :

La diffusion est un phénomène cinétique passif qui détermine le mouvement de molécules sous l'effet d'un gradient de concentration, d'une région où leur concentration est élevée vers une région où elle est plus faible. Le médicament diffuse à travers la surface de la peau vers les couches plus profondes jusqu'à ce que les concentrations atteignent un état d'équilibre. Ce processus de diffusion constante est gouverné par la première loi de Fick :

$$J = -AD \left(\frac{dC}{dx} \right)$$

Cette équation exprime le flux (J) de transfert d'une substance à travers une membrane par unité de surface (A). Ce flux est proportionnel au coefficient de diffusion (D) du milieu et au gradient de concentration (dC/dx) mesuré à travers la membrane [14].

J : Flux de diffusion

D : Coefficient de diffusion des médicaments

dC/dx : Gradient de concentration sur une distance x .

I.1.3 Amélioration de la diffusion par les nanosystèmes :

I.1.3.1 Définition des nanotechnologies :

La nanotechnologie est la science permettant de développer des matériaux spécialement conçus à l'échelle nanométrique [15], et c'est un domaine scientifique innovant qui englobe la conception, la caractérisation, la fabrication et l'application de matériaux et de dispositifs à cette échelle [16].

➤ **Intérêt des nanoparticules :**

En fonction de leur conception, les nanoparticules ont la capacité de modifier la façon dont un médicament se comporte dans l'organisme, que ce soit lors de son administration, de sa distribution, de sa métabolisation ou de son élimination. Elles peuvent également améliorer la solubilité du médicament ou agir comme des réservoirs de principe actif, notamment dans les formes à libération prolongée [17], comme le montre le tableau ci-dessous ;

Tableau I.1 : Avantages des formes nanoparticulaires [17]

Problèmes	Implication	Effet de la nanoparticule
Mauvaise solubilité	Risque de précipitation du principe actif.	Une nanocapsule, nanoparticule micellaire ou liposomale peut offrir des milieux hydrophiles et hydrophobes, ce qui augmenterait la solubilité du PA.
Dégradation rapide in-vivo	La molécule de principe actif est modifiée ou dégradée dans l'organisme : perte de l'activité pharmacologique.	La nanoparticule protège le PA de la métabolisation. Des doses plus faibles du PA doivent être administrées.
Mauvaise biodistribution	Les médicaments à distribution large peuvent agir au niveau des organes sains, limitant ainsi la dose du médicament pouvant être administrée.	La forme nanoparticulaire permet de réduire le volume de distribution et diminue les effets indésirables dans les tissus non ciblés.

I.1.3.2 Les principaux types de systèmes des nanoporteurs transdermiques :

➤ **Nanoparticules :**

Les dispersions particulières ou les particules solides d'une taille comprise entre 10 et 1 000 nm sont appelées nanoparticules, ces particules peuvent décomposer, encapsuler ou lier un médicament à une matrice nanoparticulaire et en fonction de la méthode de préparation, elles

peuvent être produites sous forme de nanosphères ou de nanocapsules. Les nanosphères sont des systèmes matriciels dans lesquels le médicament est réparti physiquement et uniformément, tandis que les nanocapsules sont des systèmes dans lesquels le médicament est contenu dans une cavité et entouré d'une membrane polymère spéciale [18].

Les nanoparticules polymères biodégradables, en particulier celles recouvertes de polymères hydrophiles sont devenues populaires ces dernières années en tant que « particules à longue circulation ». Elles sont considérées comme des systèmes prometteurs d'administration de médicaments en raison de leur capacité à transporter des protéines, des peptides et des gènes, ainsi que de leur aptitude à circuler dans le corps pendant des périodes prolongées et à cibler spécifiquement un organe [18].

➤ **Liposomes :**

Les liposomes sont des structures vésiculaires et sphériques formées d'une ou plusieurs bicouches lipidiques concentriques avec un noyau aqueux à l'intérieur [19]. Ils sont des candidats prometteurs pour l'administration de médicaments, car leur composition membranaire est similaire à celle des cellules et elles sont biodégradables [20]. Dans le domaine de l'administration transdermique de médicaments, les liposomes (Figure 2) sont utilisés pour améliorer la pénétration cutanée des médicaments à poids moléculaire élevé et faible solubilité dans l'eau [19].

➤ **Dendrimères :**

Les dendrimères sont des nanostructures micellaires formées d'unités monomères ou oligomères, caractérisées par un noyau central symétrique et des ramifications. Ils offrent la possibilité d'encapsuler des médicaments dans leur noyau ou de les fixer à leur surface. Grâce à leurs multiples sites de fixation, une variété de molécules telles que des médicaments ou des groupes solubilisant peuvent être attachées de manière spécifique en fonction des besoins de l'application. Les dendrimères ont démontré être des agents puissants pour augmenter la perméation cutanée [19].

➤ **Nanoémulsions :**

Les nanoémulsions sont des systèmes dispersés isotropes de deux liquides non miscibles, généralement constitués d'un système huileux dispersé dans un système aqueux, ou d'un système aqueux dispersé dans un système huileux mais formant des gouttelettes ou d'autres phases huileuses de tailles nanométriques. Comparées aux émulsions traditionnelles, les

nanoémulsions présentent une meilleure capacité à s'étaler sur et dans la peau, c'est la raison pour laquelle elles sont utilisées en dermatologie pour améliorer l'administration des médicaments vers et à travers le SC [19].

➤ **Nanosuspensions :**

Les nanosuspensions représentent des formes prometteuses pour les systèmes d'administration de médicaments afin d'améliorer la dissolution des composés peu solubles dans l'eau. Ces nanosuspensions maintiennent la stabilité de l'ingrédient actif en le combinant avec des stabilisants ajoutés à des niveaux submicroniques dans une phase liquide. Elles possèdent une gamme de caractéristiques souhaitables qui permettent une solubilité efficace du médicament et une absorption accrue [20].

➤ **Nanocristaux :**

Les nanocristaux sont des structures solides de dimensions nanométriques, ce qui signifie qu'elles sont extrêmement petites, avec une taille pouvant atteindre jusqu'à 1 000 nanomètres (nm). Ils sont constitués exclusivement de médicaments, sans aucune molécule porteuse. Leur conception exclusive en médicaments vise à minimiser les effets indésirables associés aux véhicules traditionnels de médicaments. Pour maintenir leur stabilité, les formulations de nanocristaux intègrent des tensioactifs, garantissant ainsi une dispersion homogène et une libération contrôlée des principes actifs. [20].

➤ **Nanoporteurs lipidiques :**

Les nanoporteurs lipidiques sont composés de nanoparticules incluses dans une matrice lipidique. Les différents vecteurs à base de lipides comprennent les nanoparticules lipidiques solides (SLN), les vecteurs lipidiques nanostructurés (NLC) et les conjugués médicamenteux lipidiques (LDC) [19].

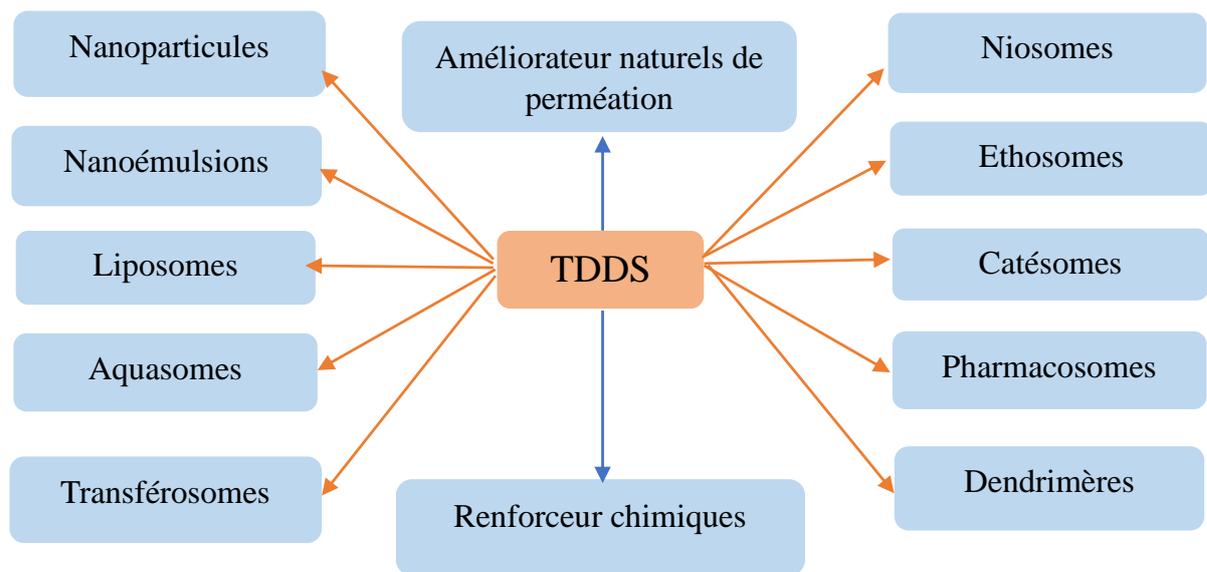


Figure I.2 : Principaux types de nanopORTEURS utilisés dans l'administration transdermique de médicaments [19].

I.1.4 Intégration du PA peu soluble dans le patch :

Les nanoparticules et la nanotechnologie ont été largement explorées et adoptées dans le développement de systèmes d'administration transdermique de médicaments, afin d'améliorer l'efficacité et l'efficacité. Les nanoparticules peuvent être spécialement conçues pour encapsuler des médicaments, facilitant ainsi leur pénétration à travers la peau [10]. Transformer ces molécules hydrophobes en nanoparticules permet d'obtenir des nanodispersions aqueuses stables avec une durée de vie acceptable. Avec une diminution de leur taille, la surface de contact des nanoparticules augmente. Cette augmentation de la surface de contact favorise les interactions à la surface, ce qui accélère la diffusion. Cependant, l'ajout de stabilisants ou de tensioactifs est nécessaire pour contrôler la tension de surface des nanoparticules et prévenir leur agrégation en particules plus grosses [17].

Conclusion :

La nanotechnologie se profile comme une méga-tendance incontournable, offrant des perspectives révolutionnaires dans divers domaines, notamment celui de la pharmacie industrielle. En exploitant les propriétés uniques des matériaux à l'échelle nanométrique, elle ouvre de nouvelles voies dans le développement de médicaments, de systèmes de délivrance ciblée et de thérapies innovantes. La capacité à manipuler la matière à cette échelle offre des solutions précises, efficaces et personnalisées pour le traitement des maladies. Ce progrès redéfinit les normes de l'industrie pharmaceutique, ouvrant la voie à des avancées thérapeutiques significatives qui promettent d'améliorer la santé et le bien-être de la société de manière tangible [21].

CHAPITRE II :

LES PATCHS TRANSDERMIQUES

II. Introduction :

Les patchs transdermiques ont été depuis longtemps un sujet d'intérêt, les contraintes liées à la biodisponibilité des formulations conventionnelles justifient la nécessité de développer des systèmes d'administration transdermique (TDDS) de médicaments pour améliorer la délivrance et la pénétration des médicaments dans l'organisme [22].

Les TDDS deviennent une méthode standard et simple d'administration des médicaments en raison de leur commodité d'utilisation et de leur potentiel d'amélioration de la biodisponibilité des médicaments [23].

II.1 Définition de patch transdermique :

Un patch transdermique, également connu sous le nom de patch cutané [24], est un matériau adhésif médicamenteux. Conçu pour délivrer une quantité de médicaments à travers la peau. Les patchs assurent une libération contrôlée du médicament chez le patient [25].

La Pharmacopée américaine (USP) déclare que des « systèmes transdermiques » sont créés pour transporter le(s) médicament(s) vers la circulation systémique à travers la peau [24]. La figure ci-dessous illustre le patch transdermique :



Figure II.1 : Le patch transdermique

II.2 Historique des patchs transdermiques :

Les patchs transdermiques ont été développés dans les années 1970, la première approbation de la FDA pour la scopolamine a été développée en 1979 pour le traitement du mal des transports. Le deuxième patch approuvé en 1981 était à base de nitroglycérine pour le traitement d'angine de poitrine. Aujourd'hui, des patchs journaliers sont disponibles sur le marché pour une application transdermique [26]. Les médicaments approuvés par la FDA pour le TDDS sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau II.1 : Le médicament approuvé par la FDA pour le TDDS [26]

Année approuvée	Produits pharmaceutiques	Indication
1979	Scopolamine	Mal des transports
1982	Nitroglycérine	Angine de poitrine
1984	Clonidine	Hypertension
1986	Estradiol	Symptômes de la ménopause
1990	Fentanyl	La douleur chronique
1991	Nicotine	Sevrage tabagique
1993	Testostérone	Carence en testostérone
1995	Lidocaïne	Analgésique local
1999	Lidocaïne	Douleur post-hépatique
2001	Ethinylestradiol	Contraceptif
2003	Oxybutynine	Vessie hyperactive
2006	Fentanyl	Douleur postopératoire aigue
2007	Rotigotine	La maladie de parkinson
2008	Granisétron	Vomissements provoqués par la chimio
2010	Buprénorphine	La douleur chronique
2022	Donépézil	La maladie d'alzheimer

II.3 Propriétés idéales du système d'administration transdermique de médicaments :

- ✓ La durée de conservation devrait aller jusqu'à 2,5 ans.
- ✓ La taille du patch doit être inférieure à 40 cm.
- ✓ La fréquence d'administration : Une fois par jour ou une fois par semaine.
- ✓ Les propriétés de l'emballage doivent pouvoir être facilement retiré de la doublure antiadhésive.
- ✓ La réaction cutanée ne doit pas être irritante.
- ✓ Les propriétés de libération doivent avoir des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques cohérents au fil du temps [27].

II.4 Composition du TDDS :

II.4.1 Principe actif :

La solution médicamenteuse doit être en contact direct avec le film antiadhésif [28], le tableau ci-dessous représente les propriétés idéales des médicaments pour le TDDS [29] :

Tableau II.2 : Propriétés idéales des médicaments pour les systèmes d'administration transdermique de médicaments [29]

Paramètres	Propriétés
Dose	Devrait être faible (moins de 20 mg/jour)
Demi-vie	10 ou moins (heures)
Poids moléculaire	< 400 Da
Coefficient de partition	Log P (octanol-eau) entre 1,0 et 4,0
Coefficient de perméabilité cutanée	$> 0,5 \times 10^{-3}$ cm/h
Lipophilicité	$10 < K_o/w < 1000$
Biodisponibilité orale	Faible
Indice thérapeutique	Faible
Point de fusion	< 200 °C
pH	Entre 5,0 et 9,0

II.4.2 Polymère :

Le polymère est le composant principal des systèmes d'administration transdermique. Il doit présenter les caractéristiques suivantes dans un patch transdermique [28]:

- ✓ Posséder un poids moléculaire spécifique ainsi qu'une fonctionnalité chimique appropriée pour permettre une diffusion efficace du médicament et assurer une libération facile.
- ✓ Le polymère doit respecter les critères de stabilité, non-toxicité et de coût raisonnable.
- ✓ Le sous-produit de dégradation du polymère ne doit pas être nocif pour l'hôte.
- ✓ Le médicament et les excipients doivent être compatibles avec le polymère [28].
- Membrane de contrôle du débit :

La vitesse à laquelle un médicament est délivré à partir d'une forme posologique est déterminée par des membranes contrôlant la vitesse. Une membrane contrôlant le débit est

fabriquée à partir d'une variété de polymères naturels et synthétiques. Par exemple : chitosane et méthacrylate de poly2-hydroxyéthyle [28].

II.4.3 Couche de support :

Il soutient et protège les patchs transdermiques de l'environnement extérieur. Pour éviter la perte de médicament, la membrane de support doit être élastique, flexible et imperméable à la diffusion du médicament. Il doit être compatible avec le polymère, les excipients et le médicament [28].

II.4.4 Adhésif :

L'adhésif des dispositifs transdermiques joue un rôle crucial en assurant un contact prolongé avec la peau. Le choix du patch dépend de son type, de la conception et des propriétés adhésives. Il doit être non irritant, bien toléré par la peau et compatible avec les excipients, tout en étant facile à retirer. Quelques exemples d'adhésifs sont les polymères adhésifs à base de silicium, le polyacrylate et le polyisobutadiène [28].

II.4.5 Plastifiants :

Les plastifiants augmentent la flexibilité et la fragilité du polymère. Lorsque ceux-ci sont ajoutés, ils modifient les propriétés physiques et mécaniques du polymère [28].

II.4.6 Autres excipients :

Des activateurs de perméation sont utilisés pour dissoudre le médicament et les polymères. Exemples : méthanol, chloroforme, citrate de triéthyle, polyéthylène glycol et propylène glycol [28].

Tableau II.3 : Les composants du patch transdermique avec des exemples [28]

Composant	Exemple
Le principe actif	Diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, naproxène...
Les polymères	PVA, PVP, HPMC...
La couche de support	Composé de papier d'aluminium, de polyéthylène, de chlorure de polyvinyle ...
L'adhésif	Polymère d'adhésif à base de silicone, polyacrylate, polyisobutadiène...
Le plastifiant	PEG 200, PEG 400, propylène glycol ...
La membrane	Ethylène, acétate de vinyl...
Autres excipients	Méthanol, chloroforme, polyéthylène glycol ...

II.5 Types de patchs transdermiques :

Tableau II.4 : les types des patchs transdermiques avec figures [26] [29] [30]

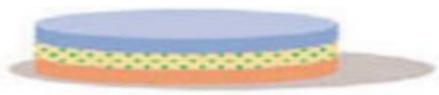
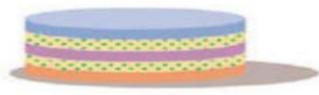
Types de patch	Définition	Figures
Médicament-adhésif monocouche	La couche adhésive des patchs transdermiques agit à la fois comme support pour maintenir le dispositif sur la peau et comme moyen de libération du médicament. Elle est protégée par un revêtement temporaire et est intégrée dans un support pour assurer son maintien structurel [26].	 <ul style="list-style-type: none"> ■ Support ■ Médicament en adhésif ■ Revêtement
Médicament-adhésif multi couches	Dans ce système de médicament à couches multiples avec adhésif, les couches adhésives libèrent le médicament de manière similaire au système à une seule couche. Cependant, il comporte une couche de médicament supplémentaire dans l'adhésif, parfois séparée par une membrane, et inclut une doublure temporaire avec une couche médicamenteuse et un support durable [26].	 <ul style="list-style-type: none"> ■ Support ■ Médicament en adhésif ■ Membrane ■ Médicament en adhésif ■ Doubleur/revêtement
Système de réservoir	Le médicament est contenu entre une couche de support imperméable et une membrane de contrôle du débit, permettant une libération sélective du médicament uniquement à travers cette membrane. Le médicament peut être présent sous forme de solution,	 <ul style="list-style-type: none"> ■ Support ■ Médicament ■ Membrane ■ Adhésif ■ Doubleur/revêtement

Figure II.2 : Médicament dans l'adhésif monocouche

Figure II.3 : Médicament-adhésif multi couches

Figure II.4 : Système de réservoir

de suspension, de gel ou dispersé dans une matrice polymère solide à l'intérieur du réservoir [29].

Système matriciel

Ce système matriciel comporte une couche de médicament dans une matrice semi-solide contenant une solution ou une suspension de médicament. La couche adhésive de ce patch est délimitée par une couche médicamenteuse qui la recouvre partiellement [26].



Figure II.5 : Système matriciel

Système de patch de vapeur

Dans ce type de patch, la couche adhésive joue un rôle dans la libération de vapeur en plus de maintenir les différentes couches ensemble. Les patchs de vapeur, une innovation récente, diffusent des huiles essentielles pour soulager la congestion, tandis que d'autres types agissent comme régulateurs de la qualité du sommeil ou visent à réduire la consommation de cigarettes [29].

Micro-aiguille

Les micro-aiguilles sont de minuscules réseaux d'aiguilles, souvent de quelques micromètres de longueur (moins de 1000 micromètres), conçues pour administrer des médicaments de manière locale dans la peau ou dans la circulation sanguine. Contrairement aux aiguilles hypodermiques conventionnelles,

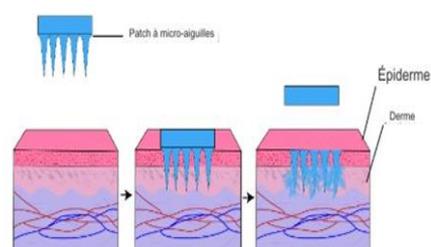


Figure II.6 : Patch à micro-aiguilles

elles créent des voies
microscopiques indolores,
améliorant ainsi l'observance du
traitement médicamenteux et la
tolérance des patients [30].

II.6 Avantages et inconvénients des patchs transdermiques :

II.6.1 Avantages :

- Les patchs sont simples à appliquer, indolores et non invasifs.
- Le médicament peut être administré sur une longue période.
- Convient aux personnes âgées incapables d'avaler des pilules.
- Les patchs peuvent être auto-administrés.
- En raison de la distribution continue du médicament sur une période prolongée par un seul timbre, cela entraîne une réduction de la fréquence des administrations.
- Il n'y a pas d'interaction médicament-aliment, boisson enzymatique ou autre flore du tractus gastro-intestinal [28].
- L'administration transdermique peut être une option favorable pour les médicaments entraînant des troubles gastro-intestinaux.
- Le métabolisme de premier passage, une limitation supplémentaire à l'administration orale du médicament, peut être évité grâce à l'administration transdermique.
- Il est très avantageux chez les patients nauséux ou inconscients [27].
- L'administration du médicament s'arrête avec le retrait du patch.
- Il y a moins d'effets négatifs avec les patchs topiques [29].

II.6.2 Inconvénients :

- Difficulté à administrer de fortes doses.
- Des concentrations élevées de médicaments peuvent provoquer une irritation cutanée.
- Les patients ressentent un inconfort en raison d'une observance à long terme [28].
- Peut provoquer des réactions allergiques [27].
- La molécule du médicament doit être puissante car la taille du patch limite la quantité.
- Les médicaments ayant un coefficient de partage faible ou excessif ne parviennent pas à atteindre la circulation sanguine [29].

Conclusion :

L'administration de médicaments par voie transdermique présente des avantages significatifs, notamment son caractère relativement indolore, favorisant ainsi son acceptation par les patients. La peau, étant l'organe le plus vaste du corps, offre une surface d'application étendue, ce qui facilite l'absorption des médicaments [1]. Parallèlement, la voie d'application topique émerge comme une méthode efficace et sûre pour administrer diverses substances médicamenteuses, particulièrement bénéfique pour obtenir des effets anti-inflammatoires tant au niveau systémique que local. Ces approches offrent des solutions pratiques et prometteuses dans le domaine de l'administration des médicaments, ouvrant la voie à des traitements plus confortables, efficaces et adaptés aux besoins des patients [31].

CHAPITRE III :

L'INFLAMMATION

III. Introduction :

La douleur et l'inflammation sont souvent liées dans de nombreuses maladies. L'inflammation est généralement la principale cause de la douleur. Ces deux processus représentent un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, touchant plus de 40 % de la population. La douleur est souvent la raison principale de consultation médicale, poussant les patients à chercher des moyens de soulagement par eux-mêmes. Cette situation affecte particulièrement les populations vulnérables, en particulier les personnes âgées [32].

III.1 Définition :

L'inflammation est une réaction de défense immunitaire de l'organisme qui se met en place suite à une menace, à une agression d'origine physique, chimique ou biologique dans le but de maintenir son intégrité [33].

Elle est souvent suivie par une dilatation des vaisseaux sanguins permettant la migration de cellules et de certaines molécules du sang vers les tissus où l'agression a été localisée, favorisant ainsi rougeur, chaleur, œdème et douleur. C'est la première ligne de défense de l'organisme [33]. La figure III.1 représente schématiquement l'inflammation :

Il existe principalement deux types d'inflammation, aiguë et chronique.

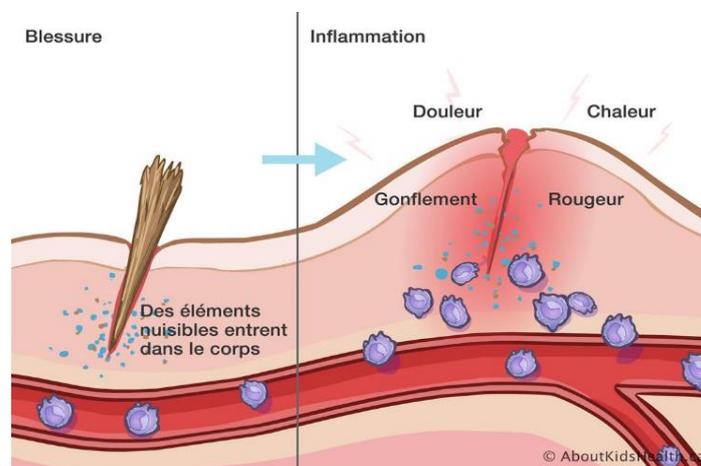


Figure III.1 : Représentation de l'inflammation

III.2 Causes d'inflammation :

Le tableau ci-dessous illustre les différentes causes d'inflammation, offrant ainsi un aperçu des facteurs déclencheurs potentiels des réponses inflammatoires dans l'organisme [34].

Tableau III.1 : Les causes d'inflammation [34]

Physiques	Brûlures
	Gelure
	Blessure physique, contondante ou pénétrante
	Corps étrangers, y compris éclats, saletés et débris
	Traumatisme
	Rayonnement ionisant
Chimiques	Irritants chimiques
	Toxines
	Alcool
Biologiques	Infection par des agents pathogènes
	Réactions immunitaires dues à une hypersensibilité.
Psychologiques	Excitation

III.3 Les anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires sont des substances qui agissent contre la douleur et le gonflement causés suite à une agression par un agent pathogène. Ils bloquent la sécrétion ou l'action de certains médiateurs chimiques de l'inflammation, comme les prostaglandines, réduisant ainsi la sensation de douleur et d'inflammation. Ils sont utilisés en cas d'inflammation prolongée (inflammation chronique) causant des dommages aux tissus. Ces molécules sont classées en anti-inflammatoires stéroïdiens (cortisone et dérivés), et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [33].

III.3.1 Anti-inflammatoires stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), sont des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation. Ils agissent en ciblant une enzyme appelée phospholipase A2, qui joue un rôle dans le processus inflammatoire, les corticoïdes, dérivés du cortisol et de la cortisone [35].

III.3.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments couramment prescrits dans le monde entier. Ils sont utilisés pour leurs puissants effets contre la douleur, l'inflammation et la fièvre [36].

Conclusion :

Ce chapitre sur les anti-inflammatoires met en lumière l'importance cruciale de ces médicaments dans le traitement des affections inflammatoires. Leur capacité à atténuer l'inflammation, en fait des outils essentiels pour soulager la douleur et réduire les symptômes associés à de nombreuses conditions médicales. Des approches novatrices, telles que l'administration transdermique et topique, offrent des solutions efficaces et bien tolérées pour cibler spécifiquement les zones inflammatoires, tout en minimisant les effets secondaires.

III.4 Etat de l'art sur les travaux réalisés :

Dharmesh Trivedi et al (2020), ont fabriqué un patch transdermique de type matriciel de dexkétoprofène trométamol, utilisé comme analgésique et anti-inflammatoire. Ils ont préparé des solutions de coulés en dissolvant des quantités précisément pesées de polymères.

Les patchs préparés ont été évalués et ont démontré que la méthode utilisée pour la formulation des timbres était reproductible, assurant ainsi une meilleure qualité et une uniformité. De plus, les études de libération de médicament in vitro et ex vivo ont montré une libération du médicament presque complète (85 %) a été obtenue en 24 h [37].

Putri Wulandari Resky Ananda et al (2021), ont formulé des patchs transdermiques de primaquine en utilisant plusieurs types de polymères (HPMC et PVP). Les résultats ont démontré que toutes les formulations répondaient aux critères souhaités. Par ailleurs, les études in vitro et ex vivo sur la libération du médicament ont confirmé l'obtention d'une libération appropriée en 24 heures [38].

Zare Mohammad Reza et al (2021), ont développé un patch à micro-aiguille (MN) biodégradables utilisant un mélange de polymères (polyvinylpyrrolidone et de carboxyméthylcellulose) par un processus de moulage en deux étapes, pour l'administration transdermique d'amphotéricine B. Les micro-aiguilles ont démontré des propriétés mécaniques satisfaisantes avec la capacité de pénétrer dans la peau du rat et d'atteindre les couches inférieures. Suite à leur insertion, les micro-aiguilles se sont rapidement dissoutes, libérant le médicament encapsulé et les micropores formés dans la peau ont été rapidement refermés en 30 minutes [39].

Les chercheurs Monika **Bhairam et al (2023)**, ont fabriqué des patchs transdermiques de type matriciel de Losartan Potassium et Glipizide pour le traitement de l'hypertension et du diabète, par la technique de coulée au solvant. Des études ont été réalisées sur les patchs englobant es caractéristiques physicochimiques, la libération de médicaments in vitro et la perméation cutanée in vitro, ont montré des résultats favorables et suggèrent que les deux médicaments peuvent être transformés avec succès en patchs polymères transdermiques [40].

Lucie Vidlářová et all (2016), ont fabriqués des nanocristaux de curcumine par le broyage de billes avec l'homogénéisation à haute pression. Stabilisés avec des surfactants d'alkyl polyglycoside, ces nanocristaux présentaient une taille moyenne d'environ 200 nm [41].

Angela Bonaccorso et all (2020), ont synthétisé des nanocristaux de curcumine (NCs) par sonoprécipitation. La caractérisation physico-chimique des nanocristaux a révélé une taille moyenne de $328,7 \text{ nm} \pm 16,87 \text{ nm}$ et une charge de surface négative ($-36,7 \text{ mV} \pm 0,45$). Les autres paramètres évalués comprenaient le potentiel zêta, l'indice de polydispersité, le pH (situé entre 5 et 6,5), l'osmolarité, la morphologie, le comportement thermotrope et le degré de cristallinité [42].

Ramin Negahdari et all, ont préparés des nanocristaux de curcumine par précipitation combinée à la méthode de séchage par pulvérisation, en tant qu'agent antimicrobien pour stabiliser davantage l'implant. Les nanocristaux de curcumine préparée ont été caractérisés et les résultats obtenus indiquent une taille moyenne des particules de 95 nm et une morphologie sphérique, et ont présenté un taux d'élimination de 99,99 % pour toutes les bactéries [43].

Marco Ruggeri et all (2022), ont développé les nanocristaux de curcumine sous forme de nanosuspensions en utilisant la technique de broyage à billes humides, puis chargés dans des hydrogels [44].

La nanocristaux de curcumine ont présenté un diamètre moyen de 203 nm et un indice de polydispersité (PDI) de 0,24, indiquant une distribution de taille relativement étroite. Le potentiel zêta, était de -21,3 mV, relativement faiblement négatif. Une étude précédente a confirmé la stabilité à long terme de la nanosuspension. L'analyse de la morphologie des nanocristaux de CUR a été réalisée par microscope électronique à balayage. Les images ont montré que les nanocristaux de CUR après broyage présentaient une forme régulière et une distribution homogène de taille, en accord avec l'analyse par DLS [44].

Dan Yang et al (2024), ont élaboré une série de nanocristaux par une autre méthode assistée par ultrasons pour améliorer la solubilité et la disponibilité de la curcumine. Les nanocristaux de curcumine obtenus (Cur-NC) présentaient une structure cristalline, en forme de bâtonnets et de taille nanométrique, ainsi qu'une capacité de chargement extrêmement élevée (plus de 80 % en poids) [45]

Ravikumar Rramaswamy et al (2018), ont formé des patchs transdermiques avec des nanofibres électrofilées (NF) composites, contenant de la polycaprolactone (PCL) et du polyéthylène glycol (PEG) chargés de tétrahydrocurcumine (THC). Les patchs transdermiques fabriqués à partir des nanofibres optimisées, ont été testés pour leurs propriétés physicochimiques [46].

Suryani et al (2019), ont incorporé des nanoparticules de curcumine dans des timbres transdermiques par la méthode de coulée par évaporation, en utilisant différentes combinaisons de polymères HPMC et éthyle cellulose (EC). Le PEG 400 a été utilisé comme plastifiant et le menthol comme agent de perméation. Les nanoparticules de curcumine ont pu pénétrer dans la peau avec des valeurs de flux de $1,271 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ [47].

D'autre part, **Priyanka Kriplani et al (2021)**, ont préparé des patchs transdermiques par la même technique et polymères. La formulation optimisée a montré de bonnes propriétés physico-chimiques et mécaniques ainsi que des caractéristiques de dissolution améliorées. L'étude in vitro et ex vivo révèle que la formulation préparée a le potentiel d'être utilisée comme une alternative efficace aux médicaments actuellement disponibles sur le marché [48].

Fakhara Sabir et al (2021), ont fabriqué des patchs de nanoparticules lipidiques solides chargées de curcumine pour une administration transdermique en utilisant différentes concentrations de polymère PVA, de propylène glycol et d'huile d'olive. Les patchs ont été caractérisés et les résultats respectent les normes de qualité rapportées dans la littérature [49].

Hui Shi et al (2023), ont développé un patch de micro-aiguilles hybrides solubles chargé en curcumine pour traiter efficacement l'inflammation à base de biopolymère biodégradable (MPEG PCL). Plusieurs caractérisations ont été effectuées pour assurer la qualité des MNs de curcumine dont (FTIR DSC DRX). Les tests in vitro démontrant une libération prolongée du médicament pendant plus de 8 heures renforcent son efficacité. Les tests in vivo révèlent une rétention pré-cornéenne prolongée de plus de 3,5 heures et une excellente biocompatibilité oculaire, soulignant la sécurité et l'efficacité du patch [50].

CHAPITRE IV:

MATERIELS ET METHODES

IV. Introduction:

La partie pratique a été réalisé au niveau du laboratoire de Génie Chimique du département de Génie des Procédés de la Faculté de Technologie à l'université de Blida 1.

Ce chapitre décrit le matériel et les méthodes utilisés dans notre étude, ainsi que les différentes méthodes de caractérisation des patches transdermiques.

Notre objectif est de formuler des patches transdermiques de curcumine en utilisant la méthode de coulée au solvant. Étant donné que la curcumine présente une faible solubilité, une biodisponibilité limitée et une dégradation rapide dans l'organisme, nous nous sommes tournés vers les nano systèmes pour son administration. Ces systèmes offrent une solution prometteuse pour surmonter ces défis et améliorer l'efficacité de la curcumine dans diverses applications médicales. Les nanoparticules peuvent encapsuler la curcumine, améliorant ainsi sa solubilité et la protégeant de la photo-dégradation. En conséquence, cela peut augmenter son absorption et, améliore sa biodisponibilité.

IV.1 Matières premières :

IV.1.1 Principe actif utilisé :

IV.1.1.1 La curcumine :

✓ **Définition :**

La curcumine (CUR) est un composé polyphénolique dérivé du rhizome de *Curcuma domestica* (Zingiberaceae). La curcumine a un large spectre d'effets biologiques et pharmacologiques, notamment anti-inflammatoires, antioxydants, antibactériennes et anticancérigènes [51].

✓ **Propriétés physico-chimiques :**

- **Nomenclature chimique :** [1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene 3,5-dione] ou diféruylméthane.
- **Formule chimique :** $C_{21}H_{20}O_6$.
- **Poids moléculaire :** 368,37 g/mol.
- **Point de fusion :** 183°C.
- **Solubilité :** La curcumine présente une faible solubilité aqueuse à la fois sous des valeurs de pH acides et neutres, mais démontre une solubilité dans des solvants semi-polaires tels que l'alcool éthylique, l'alcool méthylique, l'acétone, les hydroxydes

alcalins, l'acide acétique glacial et les solvants aprotiques polaires comme le diméthylsulfoxyde [52].

➤ **Formule développée :**

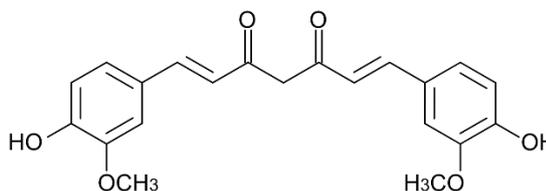


Figure IV.1 : Formule chimique de la curcumine

- **Forme physique :** La curcumine se présente sous forme de poudre jaunes à orangés [52].

IV.1.2 Les excipients utilisés :

IV.1.2.1 Les polymères :

Les polymères sont des substances dont les molécules ont de grandes masses molaires et sont composées d'un grand nombre d'unités répétitives. Les polymères agissant comme support inerte auxquels un médicament peut être conjugué présentent de nombreux avantages, par exemple le polymère améliore les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des produits biopharmaceutiques de diverses manières, diminue l'immunogénicité, renforce la stabilité des produits biopharmaceutiques, améliore la solubilité de médicaments de faible poids moléculaire et présente un potentiel d'administration ciblée de médicaments [53].

IV.1.2.2 Les polymères biodégradables :

Les polymères biodégradables se dégradent à l'intérieur du corps en raison de processus biologiques naturels, éliminant ainsi le besoin de retirer un système de délivrance de médicaments après la libération de l'agent actif. La plupart des polymères biodégradables sont conçus pour se dégrader par hydrolyse des chaînes polymères en composés biologiquement acceptables et de plus en plus petits [54].

IV.1.2.3 La matrice polymérique pour la formulation des patchs transdermiques :

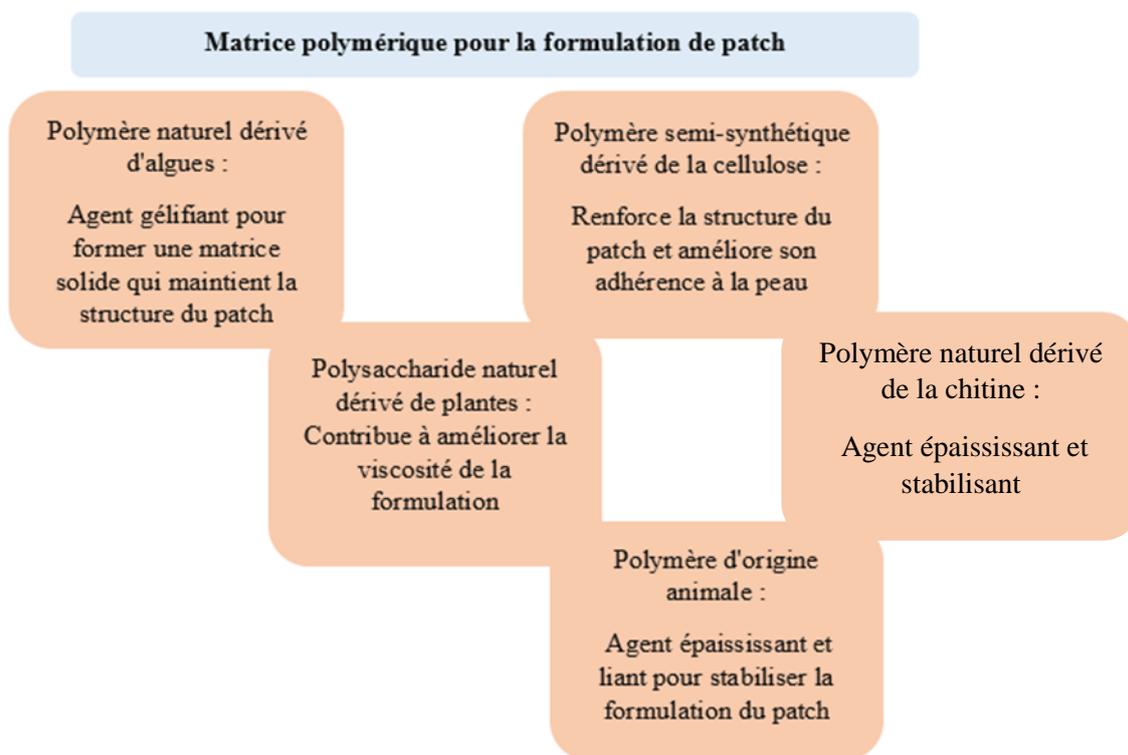


Figure IV. 2 : Représentation schématique de la matrice polymérique pour la formulation des patchs transdermiques

- Dans notre formulation, nous avons choisi d'utiliser des polymères biodégradables comme matrice pour encapsuler le principe actif.

IV.1.2.4 Le Polyvinylpyrrolidone (PVP) :

Le Polyvinylpyrrolidone (PVP), également appelé Povidone, est un polymère synthétique obtenu par polymérisation radicalaire du monomère, la N-vinylpyrrolidone. Le PVP est non toxique, non ionique, inerte, résistant à la température, stable au pH, biocompatible et biodégradable. Le PVP est un polymère hydrosoluble disponible dans différentes gammes avec une masse moléculaire et une viscosité variable [55].

Dans notre démarche de formulation, le PVP a été intégré en tant que stabilisant essentiel, particulièrement dans la création de nanocristaux de curcumine. En agissant comme un agent stabilisateur, le PVP assure la dispersion homogène des nanocristaux, empêchant leur agglomération et garantissant ainsi une distribution uniforme du principe actif dans le produit final.

- ✓ **Propriétés physico-chimiques :**
- **Formule moléculaire :** $(C_6H_9NO)_n$
- **Point de fusion :** Ramollit à 150 °C et se décompose après 180 °C.
- **Solubilité :** Soluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol, le chloroforme, les acides et les amines. Insoluble dans les éthers, les hydrocarbures, certains esters, certains cétones et l'huile minérale.
- **Formule développée :**

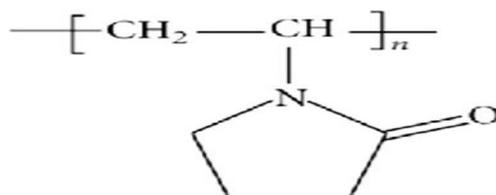


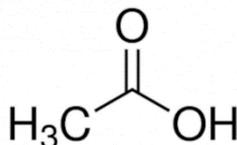
Figure IV.3 : Structure chimique de PVP

- **Forme physique :** Fin, blanc à blanc cassé, inodore, hygroscopique, poudre amorphe [55].

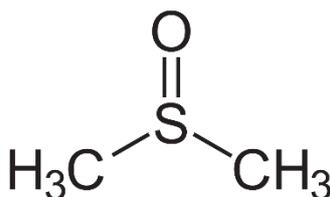
IV.1.2.5 Les solvants :

Le tableau IV.1 présente un résumé des différents solvants utilisés dans le processus de préparation des patchs transdermiques contenant des nanocristaux de curcumine, ainsi que leurs propriétés physico-chimiques :

Solvant	Structure chimique	Propriétés physicochimiques
Ethanol (Alcool éthylique)		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Formule : C_2H_6O ✓ Apparence : liquide incolore, d'odeur. ✓ Masse molaire : 46,068 g/mol ✓ T° fusion : -114 °C ✓ Solubilité : dans l'eau : miscible <p>Complète dans les solvants polaires et apolaires (acétone, éther diéthylique)</p>

Acide acétique

- ✓ Formule : C₂H₄O₂
- ✓ Masse molaire : 60, g/mol
- ✓ T° fusion : 16,64 °C
- ✓ Solubilité : Miscible avec l'eau, l'acétone, l'alcool, le benzène, le glycérol, l'éther, le tétrachlorure de carbone, pratiquement insoluble dans le disulfure de carbone. Totalement miscible à l'hexane, au toluène.

DMSO

- ✓ Formule : C₂H₆OS
- ✓ Masse molaire : 78,133 g/mol
- ✓ T° fusion : 18,5 °C
- ✓ T° ébullition : 190,85 °C
- ✓ Solubilité 1 000 g l⁻¹ à 20 °C
- ✓ Paramètre de solubilité :
24,5 MPa^{1/2} (25 °C)
26,6 J^{1/2} cm^{-3/2} (25 °C)

IV.2 Matériels :

IV.2.1 Appareillages et équipements :

Les différents équipements et appareillages utilisés dans cette étude pour l'ensemble des essais de formulation et de caractérisations réalisés sont comme suit :

- Balance analytique ;
- Agitateur à plaque chauffante ;
- Homogénéisateur (Ultraturax) ;
- Etuve ;
- Bain ultrason ;
- Centrifugeuse ;
- Diffusion dynamique de la lumière ;
- UV-Visible ;
- pH-mètre ;

IV.3 La méthode de fabrication des patchs transdermiques :

La méthode de coulée au solvant est une technique largement utilisée dans la fabrication des patchs transdermiques. Elle consiste à préparer une solution ou une dispersion de polymères dans un solvant approprié, à laquelle on ajoute le principe actif médicamenteux. Une fois la solution homogène obtenue, elle est coulée uniformément sur une surface plane et non adhésive [11].

Ensuite, le solvant est évaporé soit par séchage à l'air, soit par chauffage contrôlé, permettant ainsi la formation d'une matrice solide contenant le médicament et les polymères. Cette matrice constitue la base du patch transdermique. Une fois le processus de séchage complet, le patch peut être découpée en patchs individuels de tailles et de formes souhaitées [11].

IV.3.1 Formulation des patchs transdermiques biodégradables :

✓ Etape 1 : Préparation de la solution 1

Dans un bécher une quantité de polymère A (agent de texture) a été dissoute dans de l'eau distillé. Ensuite, le mélange a été chauffé et agité jusqu'à ce que le polymère soit complètement dissous.

✓ Etape 2 : Préparation de la solution 2

Le polymère B a été solubilisé dans de l'eau distillé sous agitation afin d'obtenir une solution homogène.

✓ Etape 3 : Mélange des deux solutions

Sous agitation constante, la solution du polymère 1 a été versée lentement dans la solution du polymère 2, permettant ainsi aux deux solutions de se mélanger de manière homogène. Après avoir combiné les solutions, le mélange a été agité pendant un certain temps pour garantir une bonne intégration des composants.

✓ Etape 4 : Incorporation des nano cristaux de la curcumine

À l'aide d'un homogénéisateur (ultra-turrax), la solution des nanocristaux de curcumine a été ajoutée goutte à goutte à la solution précédemment obtenue à l'aide d'une seringue.

✓ Etape 5 : Séchage de la solution

La solution résultante a été versée dans une boîte de Pétri, puis laissée sécher dans une étuve à 45°C pendant une période de 24 heures.

- Les trois autres formulations ont été élaborées en utilisant le même processus de formulation, mais en variant les types de polymères employés.

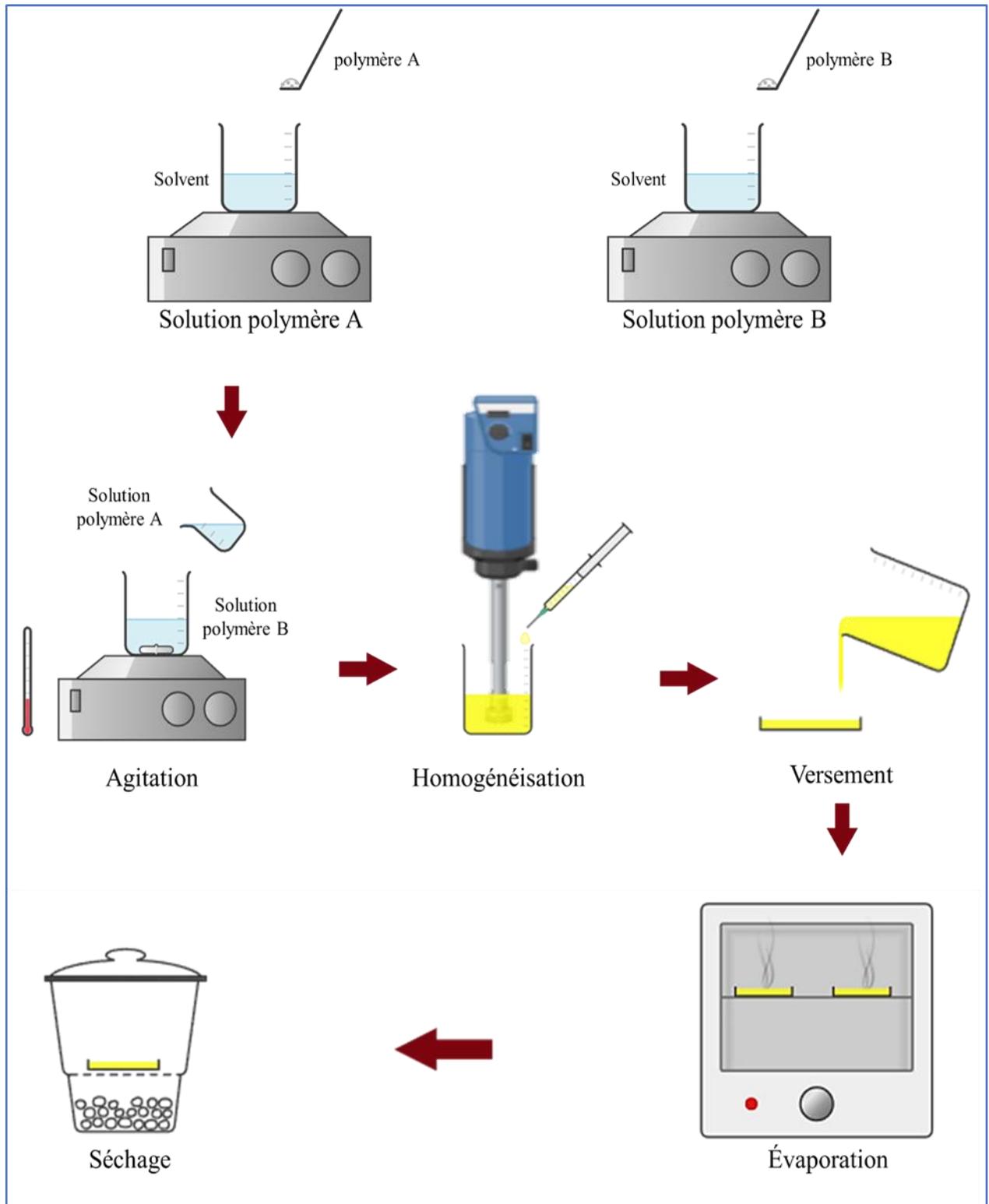


Figure IV.4 : représentation schématique de la formulation des patches transdermiques biodégradables

IV.3.2 Préparation de la solution des nano cristaux (NC) :

Des nano-cristaux ont été fabriqués en utilisant la méthode de précipitation sous agitation. Pour cela, la curcumine a été dissoute dans de l'éthanol pour former une solution en phase organique. De manière similaire, un stabilisant a été dissous dans de l'eau désionisée pour préparer une solution en phase aqueuse. Ensuite, sous agitation, la solution d'éthanol contenant le principe actif a été ajoutée de manière uniforme à la phase aqueuse contenant le stabilisant à l'aide d'une seringue de 1 ml [56].

IV.4 Caractérisation des patches transdermiques biodégradables de la curcumine :**IV.4.1 Nano cristaux de la curcumine :****IV.4.1.1 L'aspect organoleptique :**

La solution de nanocristaux de curcumine a été évaluée visuellement pour sa couleur, sa transparence et son homogénéité.

IV.4.1.2 La taille des nano cristaux :

La taille des particules et l'indice de polydispersité des (NC) préparées ont été déterminés par DLS (Diffusion dynamique de la lumière) (**Annexe A**) [57].

Pour effectuer cette mesure, les échantillons ont été dilués et agités, puis mesurés à une température de 25°C [57].

IV.4.1.3 Le potentiel zêta :

La mesure du potentiel Zêta des Nanocristaux (NC) de la Curcumine (CUR) par DLS permet d'évaluer leur stabilité colloïdale en fonction de leur charge électrique à la surface.

La charge des Nanocristaux-Curcumine (NC-CUR) a été évaluée en mesurant le potentiel Zêta. Les échantillons ont été préalablement dilués avec de l'eau distillée, puis les échantillons ont été placés dans la cellule de mesure [57].

IV.4.1.4 La stabilité des NC-CUR :

La stabilité des NC-CUR préparées a été étudiée en les exposant à différentes conditions de conservation, telles que le réfrigérateur et la température ambiante. À chaque semaine, des analyses ont été réalisées, incluant, de la diffusion dynamique de la lumière (DLS) et du potentiel zêta (PZ).

IV.4.2 Patchs transdermiques :

IV.4.2.1 Aspect organoleptique :

L'aspect organoleptique des patchs transdermiques a été réalisée par l'observation de la couleur, l'odeur et la texture [6]

IV.4.2.2 Epaisseur :

L'uniformité de l'épaisseur a été évaluée en mesurant l'épaisseur de quatre patchs fabriqués à partir de polymères différents à l'aide d'un pied à coulisse.



Figure IV.5 : Pied à coulisse

IV.4.2.3 Uniformité de poids :

Les patchs ont été testés pour les variations de poids en mesurant le poids de tous les patchs. Trois mesures ont été effectuées pour chaque formulation. La moyenne du poids des patchs et l'écart-type ont été déterminés [38].

IV.4.2.4 pH des patchs biodégradables :

Les patchs biodégradables ont été découpés en morceaux de 1 x 1 cm² et placés dans des tubes contenant 1 ml d'eau distillée pendant 2 heures à température ambiante. Pour évaluer le pH, une électrode a été placée sur la surface des patchs pendant 1 min, puis le pH a été mesuré [6].

IV.4.2.5 Teneur en humidité :

Pour évaluer le pourcentage de teneur en humidité des patchs biodégradables, ces derniers ont été pesés initialement, puis placés dans un dessiccateur pendant 24 heures. Après cette période, les patchs ont été pesés à nouveau. Le pourcentage de teneur en humidité a été calculé en utilisant la formule suivante [6] :

$$\text{Teneur en humidité (\%)} = \frac{\text{Poids initial} - \text{Poids final}}{\text{Poids initial}} \times 100 \dots\dots \text{Equation IV.1}$$

IV.4.2.6 Test de biodégradabilité :

Le test de biodégradabilité des patchs transdermiques biodégradables a été réalisé pour évaluer leur capacité à se décomposer naturellement dans des conditions environnementales

spécifiques. Pour ce faire, de petits morceaux de chaque patch ont été placés dans des tubes contenant 20 ml d'eau distillée.

IV.4.2.7 Etude de la diffusion transdermique :

Une étude visant à évaluer la libération de nano-cristaux de curcumine à partir de patches biodégradables à travers la peau a été menée en utilisant une membrane synthétique en acétate de cellulose, dont les pores mesurent $0,45\mu\text{m}$. Cette membrane a été interposée entre le compartiment donneur et le compartiment receveur d'une cellule à diffusion verticale. Le compartiment receveur a été rempli de tampon phosphate à pH 6,8 et maintenu à une température de $37\pm 0,5^\circ\text{C}$, reproduisant ainsi les conditions de la peau humaine. Les patches biodégradables ont été placés sur la membrane et couverts d'une feuille d'aluminium. À des intervalles de temps prédéterminés, des échantillons ont été prélevés et leur teneur en médicament a été analysée à l'aide d'un spectrophotomètre UV Visible (**Annexe A**). Pour chaque prélèvement, le compartiment receveur a été rempli avec une quantité égale de tampon phosphate. La concentration des nano-cristaux a été calculée en utilisant une équation de régression linéaire basée sur la courbe d'étalonnage de la curcumine [58].

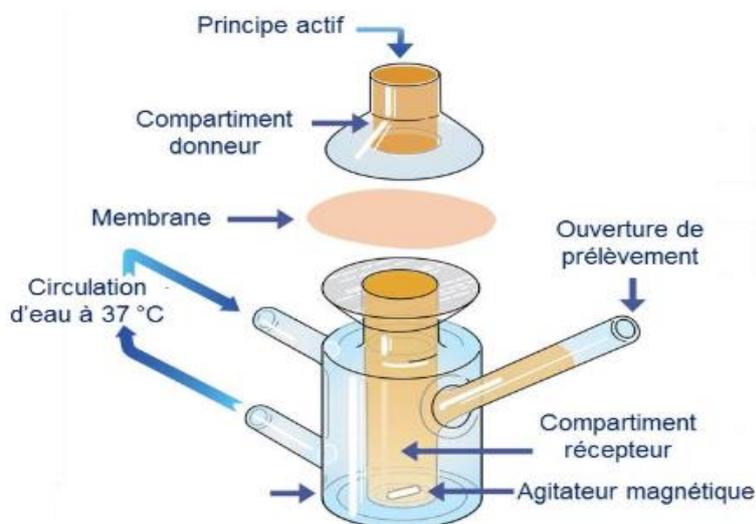


Figure IV.7 : La cellule de Frantz

IV.4.2.8 Etude de comportement rhéologique :

Les propriétés rhéologiques des patches biodégradables formulés ont été analysées en utilisant un rhéomètre Brookfield (**Annexe A**) à une température ambiante de 25°C . Une petite quantité de chaque patche été placée entre deux plaques du rhéomètre, l'une fixe et l'autre mobile. Les principaux paramètres ont été évalués, la courbe d'écoulement, balayage de

fréquence ainsi que la courbe de viscoélasticité, dont G' représente le module de conservation et G'' le module de perte. Cette méthodologie permet d'évaluer la manière dont les patches réagissent aux contraintes appliquées, offrant ainsi un aperçu précieux de leurs propriétés physiques et mécaniques [59].

IV.4.2.9 Taux d'encapsulation :

L'efficacité d'encapsulation des patches biodégradables chargés en nano cristaux de la curcumine a été déterminée en quantifiant la curcumine chargée dans les patches. 1g des patches ont été dispersés dans un mélange de solvants et soumis à une agitation pendant 15 minutes afin d'extraire toute la curcumine encapsulée. La dispersion a été centrifugée et le surnageant a été récupéré. La quantité de curcumine présente dans le surnageant a été estimée par spectrophotométrie, en mesurant l'intensité d'absorption à 425 nm à partir d'une courbe d'étalonnage préalablement établie [60].

IV.4.2.10 Stabilité des patches :

L'évaluation de la stabilité des patches transdermiques biodégradables est cruciale pour déterminer leur acceptabilité ou leur rejet en tant que système transdermique. Des études de stabilité ont été menées à différentes températures : à température ambiante (25-30°C), dans une étuve à 45°C et dans un réfrigérateur à 4°C sur une période de 30 jours. Des échantillons ont été prélevés chaque semaine afin d'analyser leur aspect physique [61].

IV.4.2.11 Activité anti-oxydante :

L'activité antioxydante a été déterminée sur la base de la capacité de la curcumine à agir comme piègeur de radicaux vis-à-vis du radical libre 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH•). Ce test repose sur le changement de couleur du DPPH : initialement violet, il devient jaune en réagissant avec un antioxydant efficace. Ce changement de couleur est proportionnel à l'efficacité de neutralisation des radicaux libres, fournissant une indication du potentiel antioxydant du composé testé [52].

Les solutions de curcumine, nano cristaux de la curcumine ont été préparées en dissolvant les échantillons dans l'éthanol, puis elles ont été diluées, en fonction de leur teneur connue en principe actif, afin d'obtenir différentes concentrations. L'expérience a été réalisée en triple en utilisant respectivement de l'éthanol et de l'acide ascorbique comme contrôle négatif et positif [52].

Pour le dosage, chaque solution (échantillons et références) a été ajoutés à la solution de DPPH• dans de l'éthanol. Après une incubation de 30 minutes à température ambiante dans l'obscurité, les valeurs d'absorbance (A) ont été mesurées par spectrophotométrie à 517 nm [52].

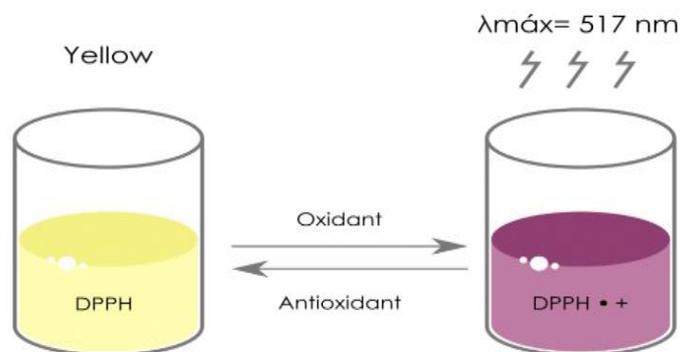


Figure IV.8 : L'activité anti-oxydante

IV.4.2.12 Activité anti-inflammatoire in vitro :

L'activité anti-inflammatoire in vitro a été réalisée par la méthode de dénaturation par l'albumine de l'œuf. Le test de dénaturation de l'albumine d'œuf mesure la capacité d'un médicament ou d'un composé à prévenir ou à réduire la dénaturation de l'albumine d'œuf afin d'évaluer ses effets antiinflammatoires. Il repose sur l'idée que les substances avec des qualités anti-inflammatoires peuvent stabiliser les structures protéiques et ainsi prévenir la dénaturation, souvent associée à l'inflammation et aux lésions tissulaires [62].

Pour évaluer l'activité anti inflammatoire des nano cristaux de la curcumine :

- a. La solution d'albumine d'œuf a été préparée en cassant soigneusement un œuf frais de poule.
- b. Un mélange réactionnel a été préparé en combinant la solution d'albumine d'œuf, l'échantillon ou l'étalon (diclofénac sodique, curcumine ou nanocristaux) à différentes concentrations, et la solution saline tamponnée au phosphate (pH 7). Le diclofénac a été utilisé comme médicament de référence (positif contrôle).
- c. Les mélanges réactionnels ont été ensuite incubés à une température de 37 ± 2 °C puis chauffé à 70 ± 2 °C pendant 5 min.

- d. Après refroidissement, l'absorbance a été mesurée par un spectrophotomètre UV/Vis [63].

Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines est calculé, en utilisant la formule :

$$\% \text{ d'inhibition} = (A_0 - A_e) / A_0 \times 100 \dots\dots \text{Equation IV.2}$$

A₀ : Absorbance de l'étalon

A_e : Absorbance du contrôle

IV.4.2.13 Test microbiologique :

Le test microbiologique des patches transdermiques a été déterminé par la méthode d'ensemencement en masse (profondeur). Pour évaluer ce test, procéder comme suit :

a. Préparation des solutions de dilution :

_Préparer une série de dilutions décimales en diluant l'échantillon 1/10 dans le diluant DE (Neutralizing Broth) selon le ratio approprié.

_Assurer un temps de contact entre le diluant et le conservateur dans l'échantillon pendant 10 à 20 minutes pour inhiber son effet.

b. Ensemencement en masse (Profondeur) :

_Préparer des boîtes de pétri stériles, prélever 1 ml de chaque solution diluée et l'ensemencer en masse sur la surface du milieu de culture dans une boîte de Pétri.

_Répartir uniformément l'inoculum sur la surface de la boîte en faisant tourner doucement celle-ci.

_Remplir environ 15 ml de milieu de culture dans chaque boîte de Pétri et laisser sécher dans une étuve jusqu'à solidification complète du milieu.

_Pour les levures et moisissures, le milieu de culture gélose et pour les germes totaux, utiliser le milieu de culture Sabouraud.

c. Incubation :

_Incuber les boîtes de Pétri à 22°C pour les levures et moisissures pendant 5 jours.

_Incuber les boîtes de Pétri à 32°C pour les germes totaux pendant 3 jours.

d. Lecture :

_Après la période d'incubation, examiner chaque boîte de Pétri pour la présence de colonies visibles.

_Compter les colonies et noter les résultats.

CHAPITRE V:

RESULTATS ET DISCUSSIONS

V. Introduction :

Ce chapitre présente les résultats détaillés obtenus au cours de cette étude, centrée sur le développement et l'évaluation de patches transdermiques biodégradables. L'objectif principal était de comparer différents types de patches en fonction de la matrice polymérique utilisée et d'examiner leurs performances à travers diverses analyses et tests. Les résultats sont organisés autour des éléments suivants :

- Etude de la stabilité des nano cristaux par mesure de la taille et potentiels Zêta.
- Préparation des quatre patches en utilisant différents types de matrices polymériques.
- Caractérisation par des méthodes physico-chimiques et analyse des caractéristiques organoleptiques et rhéologiques.
- Etude in-vitro de l'activité anti inflammatoire.
- Etude de l'activité anti oxydante.

V.1 Caractérisation des nano-cristaux :

V.1.1 L'étude macroscopique (Aspect organoleptique) :

L'aspect macroscopique de la solution des NC de curcumine a été observé visuellement. Elle se présente sous forme d'une solution jaune, homogène et limpide, sans particules visibles ni précipitation, indiquant une dispersion uniforme des nanocristaux dans la solution.

V.1.2 La taille des nano cristaux :

La taille des nanoparticules est un facteur très important pour la diffusion du médicament à travers la peau. La taille des particules est souvent utilisée pour caractériser la facilité des nanoparticules à traverser la peau et suivre l'état d'agrégation [57].

La formulation NC-Cur présente une gamme de taille de particules comprise entre 162,5nm et 602,6nm. Les données relatives à la taille des particules montrent que les nanoparticules présentent une taille submicronique et une faible polydispersité, ce qui indique une distribution relativement étroite [57] [20].

Le PDI de la formulation se situe entre 1,055 et 1,342 ; ce qui permet de conclure que les nanoparticules préparées sont polydispersées.

V.1.3 Détermination du potentiel Zêta :

La valeur du potentiel Zêta des nanocristaux de curcumine de -33mV , indique une grande stabilité de la suspension. Un tel potentiel de valeur négative et suffisamment élevée, suggère que des forces répulsives importantes existent entre les particules, empêchant leur agrégation. Ces forces de répulsions électrostatiques assurent la bonne dispersion et la stabilité de la suspension sur une période prolongée. De plus, une telle suspension peut être facilement redispersée après un stockage puis une manipulation, ce qui est un avantage considérable pour les applications pratiques.

Le potentiel Zêta est donc un paramètre physicochimique essentiel pour évaluer et optimiser la stabilité des nanosuspensions de curcumine. En contrôlant ce paramètre, on peut améliorer la formulation des nanocristaux pour une meilleure stabilité et une efficacité thérapeutique accrue. Mesurer régulièrement le potentiel Zêta permet également de maintenir un contrôle qualité rigoureux, garantissant ainsi la consistance et la fiabilité du produit final [64].

V.1.4 La stabilité des NC :

V.1.4.1 La taille :

Le tableau V.1 suivant présente les résultats obtenus pour les tailles des différentes suspensions obtenues par DLS.

Tableau V.1 : L'évolution de la taille des nanocristaux sur une période d'un mois à deux températures différentes

Stabilité	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
Température ambiante (25°C°)	Taille :173,1nm	Taille : 179,4nm	Taille :331,1nm	Taille :600,9nm
	PI : 1,286	PI : 3,039	PI : 2,89	PI : 1,092
Température (4C°)	Taille :232,8nm	Taille : 290,6nm	Taille : 651,3nm	Taille : 344,5nm
	PI : 1,55	PI : 1,495	PI : 0,688	PI : 1,386

➤ **Température ambiante (25C°) :**

Les résultats montrent que la taille des particules augmente avec le temps à température ambiante (25°C). À la semaine 1, la taille moyenne des particules était de 173,1 nm. Elle a ensuite augmenté à 331,1 nm à la semaine 3 et à 600,9 nm à la semaine 4. L'indice de polydispersité (PDI) était élevé au départ (1,286), indiquant un système polydispersé, et a encore augmenté à 3,039 dès la semaine 2 avant de diminuer aux semaines 3 et 4.

➤ **Température 4C° :**

La taille des particules varie significativement dans la plage de 232,8 nm à 651,3 nm sur la période d'étude. Cette variation est accompagnée de fluctuations de l'indice de polydispersité (PI), qui diminue de 1,55 dès la première semaine à 0,688 à la troisième semaine. Cette diminution initiale suggère une amélioration de l'uniformité de taille des particules. Cependant, le PI augmente à nouveau à 1,386 à la quatrième semaine.

À différentes températures, les particules montrent une distribution granulométrique variée, mais elles restent toutes dans la gamme des nanocristaux. Malgré leur taille variable, elles ne dépassent pas 1000 nm, ce qui indique leur stabilité, même dans des conditions thermiques différentes [20]. Cela confirme que ces particules pourraient être efficaces dans des applications transdermiques.

V.1.4.2 Détermination du potentiel Zêta :

La détermination du potentiel Zêta permet d'évaluer la stabilité des NC-Cur et les potentielles interactions électrostatiques existantes et les forces de répulsions entre les particules. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau V.2 : Le potentiel Zêta des NC-Cur pendant un mois

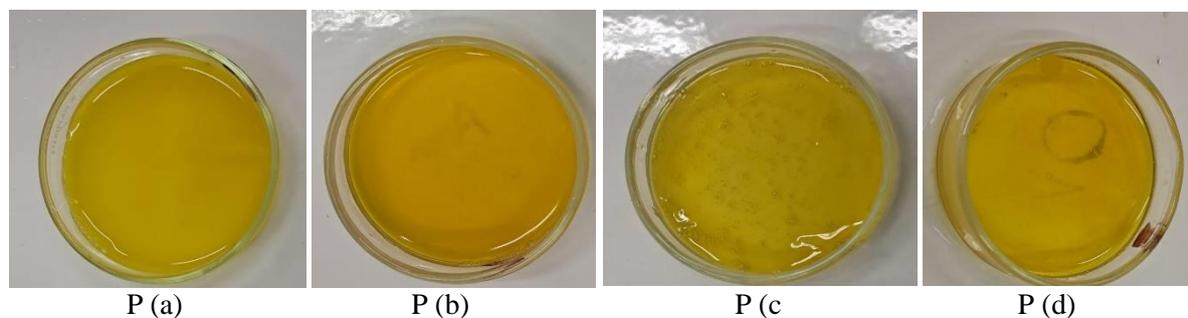
Stabilité	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
Température ambiante (25C°)	-48,6mV	-36,6mV	52,8mV	90,7mV
Température (4C°)	33mV	34,1mV	-86,7mV	-168,9mV

Les valeurs du potentiel Zêta à deux températures (25 et 4°C) varient entre des valeurs inférieures à -30 mV et supérieures à +30 mV, indiquant que les nanocristaux sont stables pendant la durée de l'étude (1 mois).

V.2 Caractérisation des patchs transdermiques biodégradables :

V.2.1 Etude macroscopique :

L'évaluation de l'aspect des patchs transdermiques biodégradables a été effectuée en inspectant les paramètres physico-chimiques : la couleur, l'odeur, la texture, l'homogénéité ainsi que la présence de bulles d'air...[65].



Tous les patchs sont de couleur jaune en raison de de curcumine. Ils sont homogènes, flexibles, adhésifs et lisses. De plus, nous avons observé l'absence d'odeur et de bulles d'air, à l'exception du P (C) qui présente des bulles d'air.

V.2.2 Epaisseur :

L'épaisseur de tous les patchs a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisse. Les mesures ont révélé une variation dans l'épaisseur, allant de 1,6 à 2 mm et sont estimées à une épaisseur 1,8mm pour P(a), 2mm pour P(b), 2mm pour P(c), et 1,6mm pour P(d).

Cette méthode de mesure précise a permis d'évaluer la consistance et l'uniformité de l'épaisseur dans les différents échantillons, offrant ainsi des données quantitatives importantes pour évaluer la qualité et la performance des patchs examinés.

V.2.3 Uniformité de poids :

Le poids moyen des différentes formulations de patchs transdermiques se situe entre $5,90 \pm 0,0011$ g et $6,91 \pm 0,0014$ g, comme montré sur le tableau V.4. Toutes les formulations présentent des résultats satisfaisants, avec des écarts-types faibles, indiquant une homogénéité et une précision élevées. Ces résultats suggèrent une bonne reproductibilité des méthodes utilisées pour produire ces patchs transdermiques [66].

Tableau V.3 : Le poids des patches transdermique formulés

Formulation	Le poids des patches (g)
P (a)	6,56± 0,0084
P (b)	6,91±0,0014
P (c)	5,90±0,0011
P (d)	5,95±00095

V.2.4 pH :

Les patches transdermiques biodégradables P(a), P(b), P(c) et P(d) ont des valeurs de pH de 6,29, 6,61, 6,8 et 5,99 respectivement. Un pH compris entre 5,99 et 6,8 est généralement favorable à la stabilité chimique des ingrédients actifs, réduisant ainsi le risque de dégradation. De plus, un pH proche de celui de la peau humaine assure une bonne tolérance cutanée, aide à maintenir l'hydratation et prévient les irritations et réactions cutanées.

V.2.5 Teneur en humidité :

Les résultats de la teneur en humidité des patches transdermiques biodégradables [P(a), P(b), P(c), P(d)] révèlent des valeurs de 7,69%, 7,56%, 7,80%, et 8,69% respectivement. Ces données prouvent une stabilité dans des conditions potentiellement résistantes à la croissance microbienne, essentielles pour préserver l'efficacité du médicament et minimiser les risques de contamination. Une teneur en humidité appropriée est également cruciale pour favoriser l'adhérence du patch et assurer son bon fonctionnement [67] [68].

V.2.6 Test de biodégradabilité :

Le test de biodégradabilité des patches transdermiques a montré que tous ces derniers se dégradent dans l'eau, mais le temps de biodégradabilité diffère d'un patch à un autre en raison de la différence dans les polymères utilisés. Les résultats indiquent que le patch P(a) se décompose plus de 12 heures, tandis que le patch P(b) se décompose en 1 heure et 45 minutes. Les patches P(c) et P(d) se dégradent en 1 heure et 30 minutes. Ces résultats mettent en évidence l'impact significatif des choix de polymères sur la vitesse de dégradation des patches transdermiques dans des environnements aqueux, ce qui souligne l'importance de sélectionner soigneusement les matériaux pour optimiser la biodégradabilité du produit.

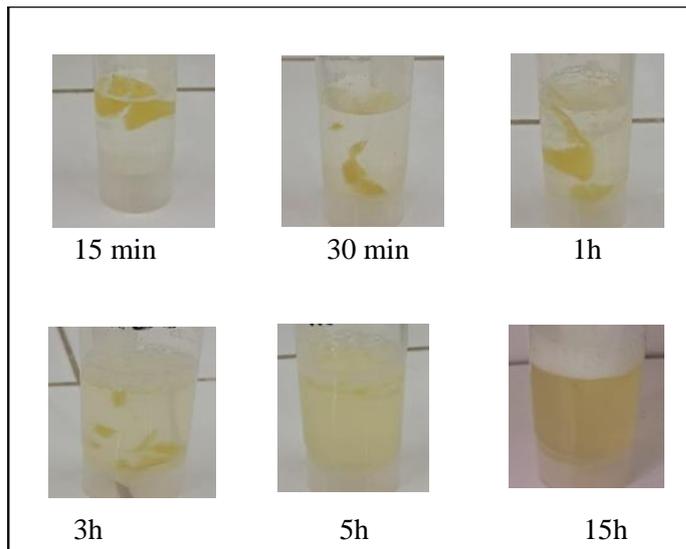


Figure V.1 : Le test de biodégradabilité de patch (a)

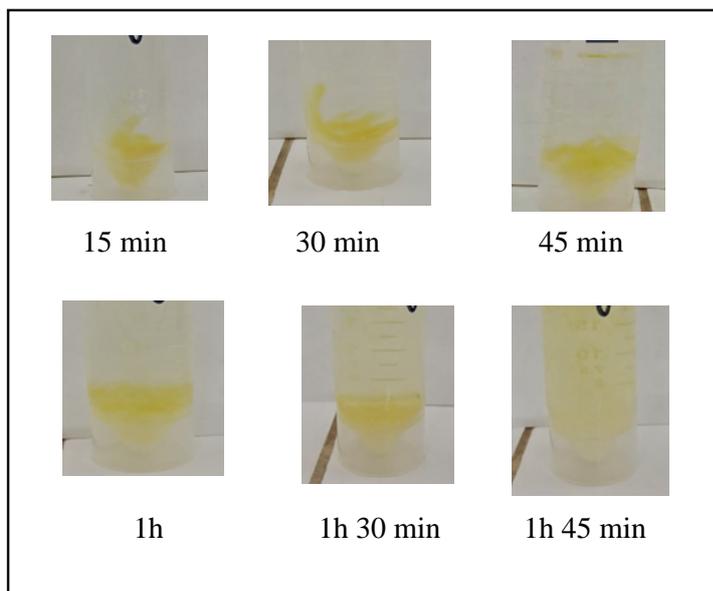


Figure V.2 : Le test de biodégradabilité de patch (b)

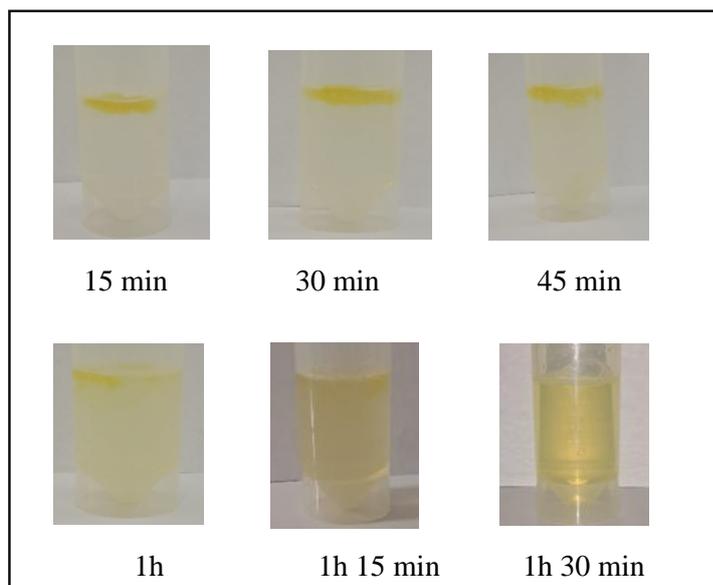


Figure V.3 : Le test de biodégradabilité de patch (c)

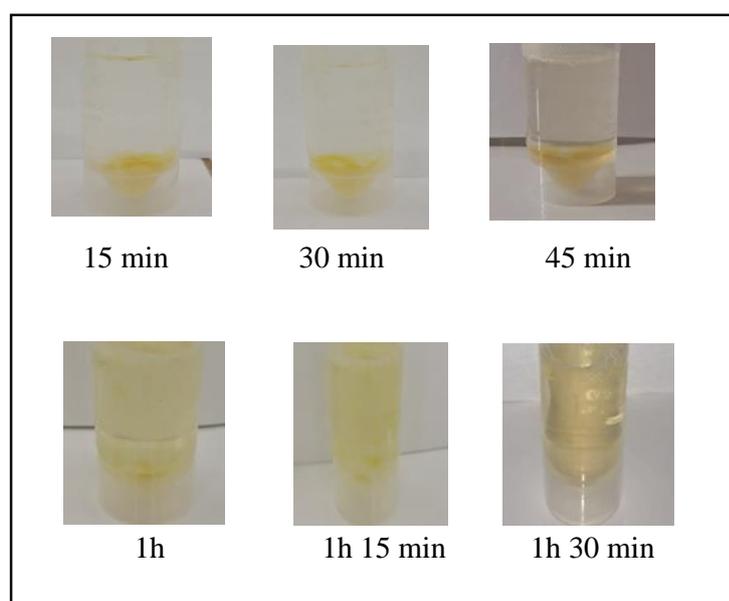


Figure V.4 : Le test de biodégradabilité de patch (d)

V.2.7 Etude de la diffusion transdermique :

Des études de diffusion ont été réalisées avec la cellule de Franz afin d'évaluer les effets des différentes matrices polymériques sur la libération du NC-Cur à partir des patchs matriciels et d'identifier le meilleur pour assurer une libération prolongée.

Le profil de libération de NC-Cur est plus rapide comparativement aux NC-Cur encapsulés dans les quatre formulations. Ces résultats sont illustrés sur la figure ci-dessous :

Le P (a) et P (c) ont montré une libération prolongée par rapport aux autres, après 80 min on a constaté une libération aux alentours 10% par contre les deux autres ont un taux de libération presque 30%. Cette différence de diffusion peut être due à la bonne encapsulation des NC-Cur dans les deux polymères a et c qui sont responsables de libération lente et constante de PA.

Il est évident que la diminution du pourcentage de libération du médicament résulte de la formation d'une paroi plus compacte autour du médicament par le polymère biodégradable, assurant ainsi une libération prolongée et continue du médicament sur une période de temps étendue [57].

Pour les P(b) et P(d), on a constaté une légère augmentation des taux de libération (changement dans la cinétique de diffusion).

D'après ces résultats, l'encapsulation des NC-Cur montre une efficacité pour prolonger la libération du PA ce qui est souhaitable pour les systèmes transdermiques. Ces patches transdermiques sont conçus pour libérer le médicament sur une période de 24 heure.

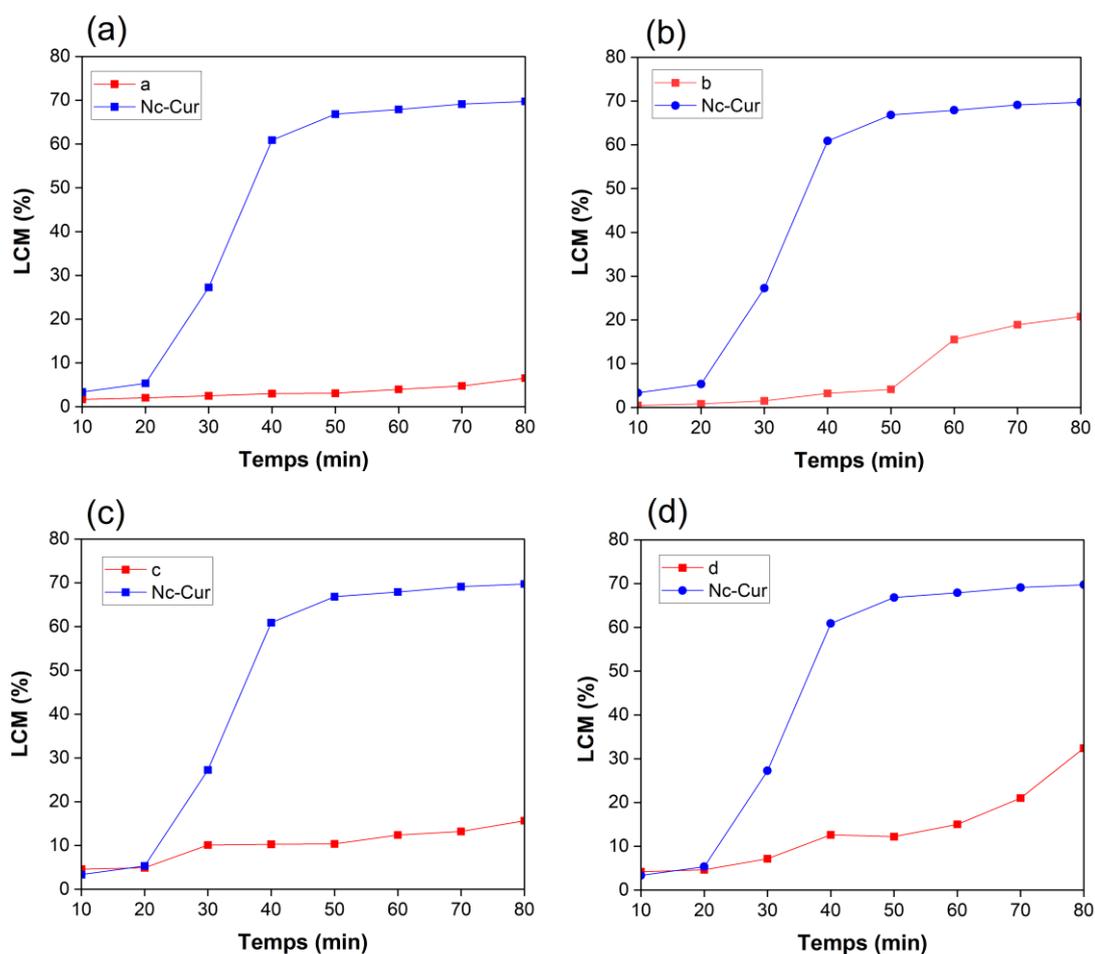


Figure V.5 : La libération cumulative du PA (LCP) des patchs (a,b,c et d)

V.2.8 Etude de comportement rhéologique :

A. La courbe d'écoulement :

Les courbes d'écoulement (figure V.6) représentent la viscosité en fonction du taux de cisaillement pour les quatre types de polymères différents (a, b, c et d) et mettent en évidence le même comportement rhéologique.

À la lumière des résultats obtenus, il apparaît clairement que les quatre patchs étudiés présentent un comportement rhéofluidifiant non Newtonien presque similaire. Il est notable que les deux plateaux Newtoniens sont distincts : le premier plateau, observé à des taux de cisaillement faibles, correspond à l'état zéro (ou au repos), tandis que le deuxième, observé à

des taux de cisaillement élevés, représente l'état infini où la viscosité est déterminée à l'état extrême (après destruction du produit).

La courbe représentative d'écoulement montre que le polymère (a) présente la viscosité la plus élevée à un faible taux de cisaillement (10^{-2} s^{-1}), avec environs 10^4 Pa.s , qui diminue rapidement à 10^0 Pa.s à 10^3 s^{-1} . Cela suggère une structure moléculaire complexe ou des interactions intermoléculaires importantes. Ensuite, le polymère (b) montre une viscosité initiale légèrement inférieure (10^3 Pa.s), décroissant plus progressivement pour atteindre environs 10^0 Pa.s au même taux de cisaillement. Le polymère (c) présente une viscosité initiale de 10^2 Pa.s , diminuant régulièrement jusqu'à 10^0 Pa.s . Enfin, le polymère (d) débute avec une viscosité initiale intermédiaire entre les polymères (a) et (b), environs $10^{3.5} \text{ Pa.s}$, puis diminue rapidement à 10^0 Pa.s . En observant les résultats, il apparaît clairement que la viscosité au repos du patch (c) est nettement plus faible que celle des autres formulations (a, b, d).

Cela signifie que la viscosité diminue au fur et à mesure que la vitesse de cisaillement augmente. Cette caractéristique favorise une rétention prolongée du patch sur la peau, ce qui peut contribuer à une efficacité thérapeutique accrue des principes actifs incorporés. Cette différence dans la viscosité initiale entre les formulations pourrait être due à des propriétés moléculaires distinctes des polymères utilisés.

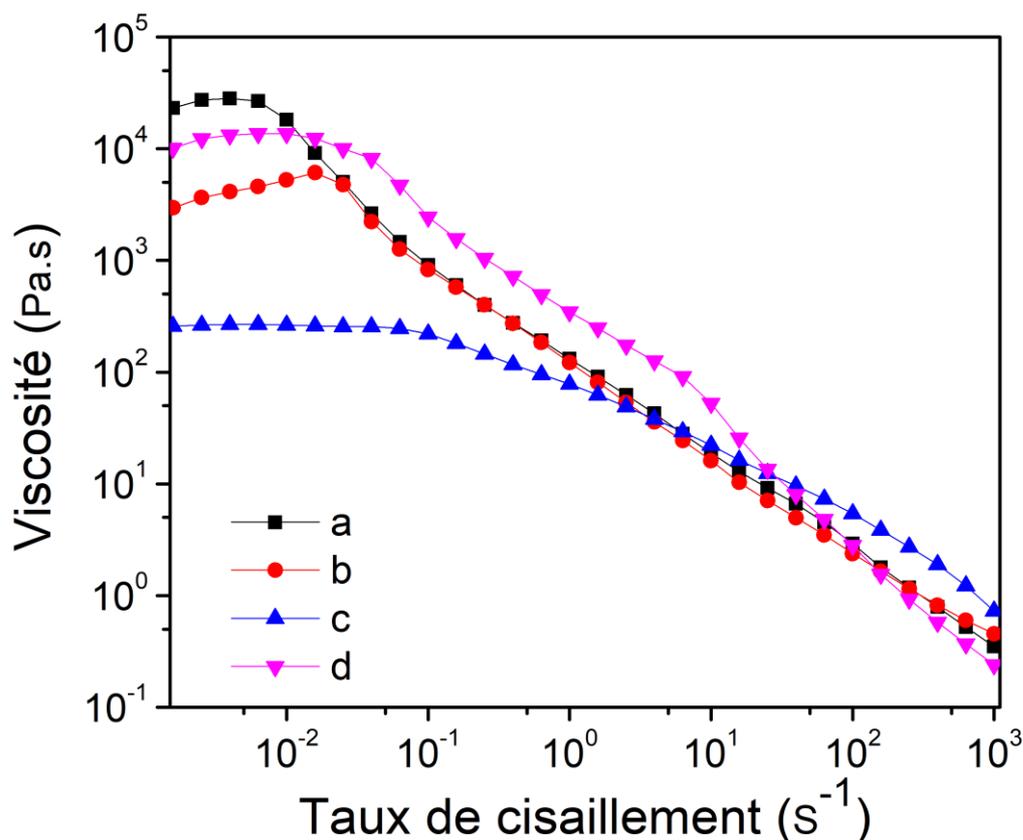


Figure V.6 : La courbe d'écoulement

B. Le test de viscoélasticité :

La courbe de viscoélasticité (figure V.7) représente les modules de stockage (G') et de perte (G'') en fonction du pourcentage de déformation. Les quatre courbes de viscoélasticité montrent que G' est supérieur à G'' à faible déformation, ce qui suggère que les patches se comportent comme un solide viscoélastique. Cela implique que leur structure possède une certaine rigidité, conférant ainsi une certaine stabilité.

Le patch de polymère (a) un comportement très solide. A faible déformation, G' reste nettement supérieur à G'' , soulignant le caractère élastique dominant. A des déformations plus élevées, bien que G' diminue, le patch reste majoritairement élastique jusqu'à ce que la transition viscoélastique se produise. Le patch b similaire au graphique a, reste stable à faible déformation et diminue ensuite, mais la diminution commence à une déformation plus faible que dans a. Pour le patch de polymère (c) montre que G' est presque superposé à G'' , ce qui permet d'en déduire que le comportement de ce patch est un viscoélastique avec un équilibre entre ses

propriétés solide et fluide. Le patch de polymère (d) montre que G' est supérieur G'' , ce qui permet d'en déduire que le comportement de ce patch est celui d'un solide.

Les résultats obtenus montrent que G' est supérieur à G'' suggérant une structure semblable à un gel avec un comportement élastique, ce qui témoigne de leurs propriétés de viscosité et d'élasticité. En fait, dans cette région, les deux modules restent constants, indiquant la présence de la région viscoélastique linéaire. Il est important de remarquer que le module de stockage (G') des quatre patches reste constant jusqu'à ce qu'ils atteignent une contrainte de cisaillement critique, au-delà de laquelle, les patches se déstructurent et adoptent un comportement plastique [59].

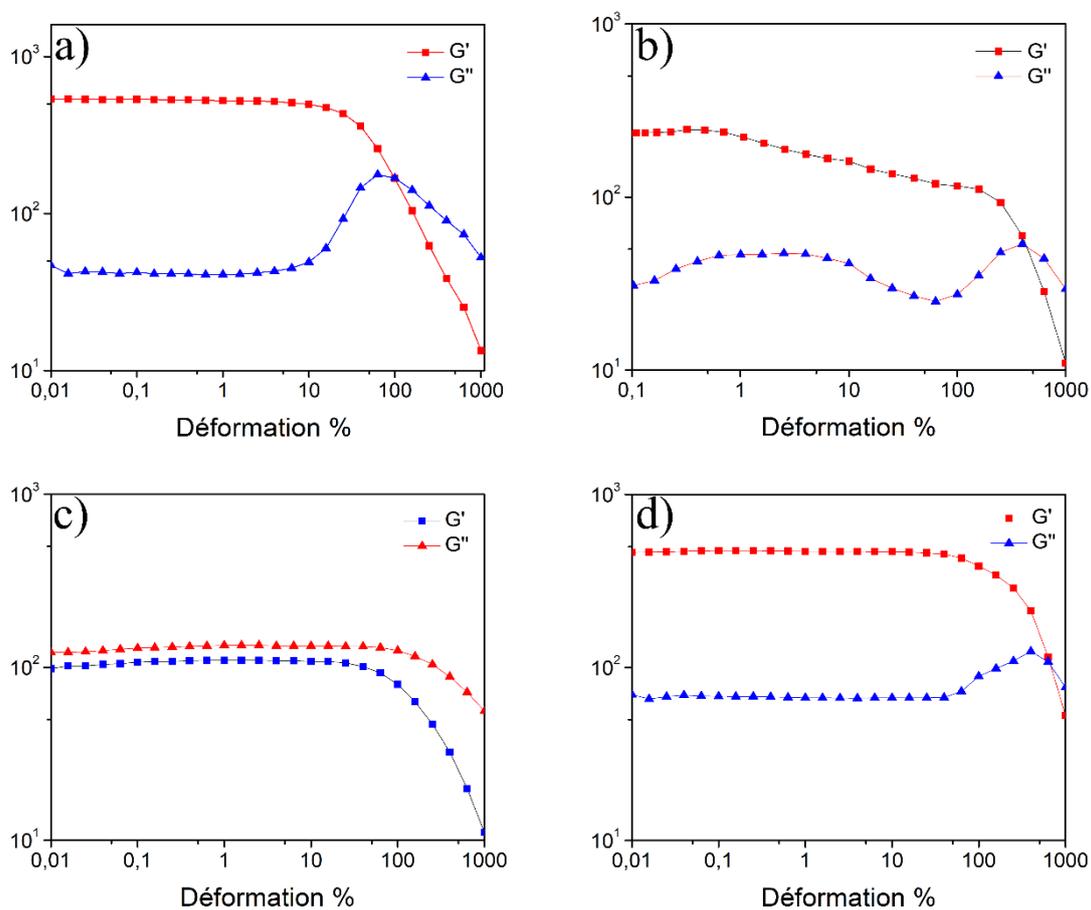


Figure V.7 : La courbe de viscoélasticité des patches de polymères (a, b, c, d)

V.2.9 Taux d'encapsulation :**Tableau V.4 :** Résultats de test de taux d'encapsulation des patchs transdermiques.

Les patchs	P(a)	P(b)	P(c)	P(d)
Taux d'encapsulation (%)	65.99	47.83	40.03	17.18

L'efficacité de piégeage de la curcumine incorporée dans la matrice polymérique des différents patchs transdermiques a été déterminée, les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessus. La formulation de P(a) a montré l'efficacité de piégeage maximale de 65,99%. Cette efficacité élevée de piégeage peut être attribuée à la nature lipophile de la curcumine, favorisant une meilleure incorporation dans la matrice polymérique. Les variations dans l'efficacité de piégeage des différentes formulations sont principalement dues aux choix de polymères utilisés. Certains peuvent mieux interagir avec la curcumine, optimisant ainsi sa rétention dans le patch. Ces résultats soulignent l'importance de sélectionner des polymères appropriés pour maximiser l'incorporation et la stabilité de la curcumine dans les patchs transdermiques, influençant directement l'efficacité thérapeutique et la performance du produit final [66] [67].

V.2.10 Stabilité des patchs :

Une étude de stabilité a été menée sur les quatre patchs. Ces derniers ont été conservés à trois températures : température ambiante (25°C), température élevée (45°C) et basse température (4°C) sur une période d'un mois. L'objectif était d'évaluer la stabilité physique et microbiologique des patchs dans ces conditions. Chaque semaine, les patchs ont été inspectés afin d'observer d'éventuels signes de dégradation physique ou de contamination microbiologique (présence de levures et moisissures).

Le tableau V.5 : Les résultats de test de stabilité des patchs

Conditions	Stabilité	Résultats
Température 4°C	Semaine 1	Tous les patchs sont conformes (absence totale des micro-organismes).
	Semaine 2	Présence de levures et moisissures dans P(a), et absence totale dans P(b), P(c) et P(d).

	Semaine 3	Présence de moisissures et levures dans P(a) et P(b) et absence dans P(c) et P(d).
	Semaine 4	Patchs (c) et (d) reste conformes.
Température 25°C	Semaine 1	Présence de levures et moisissures dans P(a) et P(b), P(c) et P(d) reste conforme.
	Semaine 2	Présence de moisissures et levures dans P(a) et P(b) et absence dans P(c) et P(d).
	Semaine 3	Présence de levures et moisissures dans P(a), P(b), P(c) et P(d) reste conforme.
	Semaine 4	P(d) reste conforme.
	Semaine 1	Tous les patchs ont été transformés en films fins.
Température 45°C	Semaine 2, 3 et 4	Les patchs ont maintenu cet état de films fins sans changements supplémentaires.

Les résultats indiquent une variabilité notable dans la stabilité des patchs en fonction de la température et du type de polymère utilisé. À 45°C, les patchs subissent une transformation physique importante dès la première semaine, se stabilisant en films fins. Cette condition semble accélérer la dégradation physique mais stabilise rapidement les patchs dans un même état.

À 25°C, la contamination microbiologique a été observée dans les P(a), P(b) et P(c), avec une progression dans le temps, tandis que le P(d) reste conforme grâce à ses propriétés de conservateurs inhérentes. Le polymère utilisé dans les P(a), P(b), P(c) favorise particulièrement la croissance des moisissures et des levures, expliquant la contamination dès la première semaine. Cela suggère que les polymères utilisés dans les P(a), P(b) et P(c) sont susceptibles à la contamination à température ambiante en l'absence de conservateurs adéquats.

À 4°C, les patchs montrent une meilleure stabilité initiale avec une contamination retardée dans les P(a) et P(b), tandis que les P(c) et P(d) demeurent stables tout au long de la période d'étude. Cela indique que la basse température ralentit la croissance microbiologique mais ne l'empêche pas complètement en l'absence de conservateurs.

Donc pour améliorer la stabilité microbiologique des patchs, l'ajout de conservateurs est recommandé, particulièrement pour ceux stockés à température ambiante. Les polymères

possédant des propriétés de conservation intégrées, comme celui utilisé dans le P(d), offrent une meilleure protection contre la contamination.

V.2.11 Activité antioxydante :

L'activité antioxydante a été déterminée sur la base de la capacité de la curcumine à agir comme piègeur de radicaux envers le radical libre (DPPH•). Le test a été réalisé sur différentes concentrations afin d'obtenir teneurs variables en curcumine [52].

L'acide ascorbique, bien connu pour ses puissantes propriétés antioxydants, a été utilisé comme référence dans cette étude. La curcumine, un autre antioxydant naturel, présente des limitations en raison de sa faible solubilité et biodisponibilité. Cependant, les nanocristaux de curcumine offrent une solution prometteuse pour surmonter ces obstacles.

Les résultats indiquent que les NC-CUR ont conservé leur activité antioxydante avec seulement une légère perte par rapport à la forme pure de la curcumine (figure V.8), cela indique que l'encapsulation sous forme de nanocristaux est efficace aussi. De plus, même à de faibles concentrations, les nanocristaux ont démontré une activité antioxydante significative.

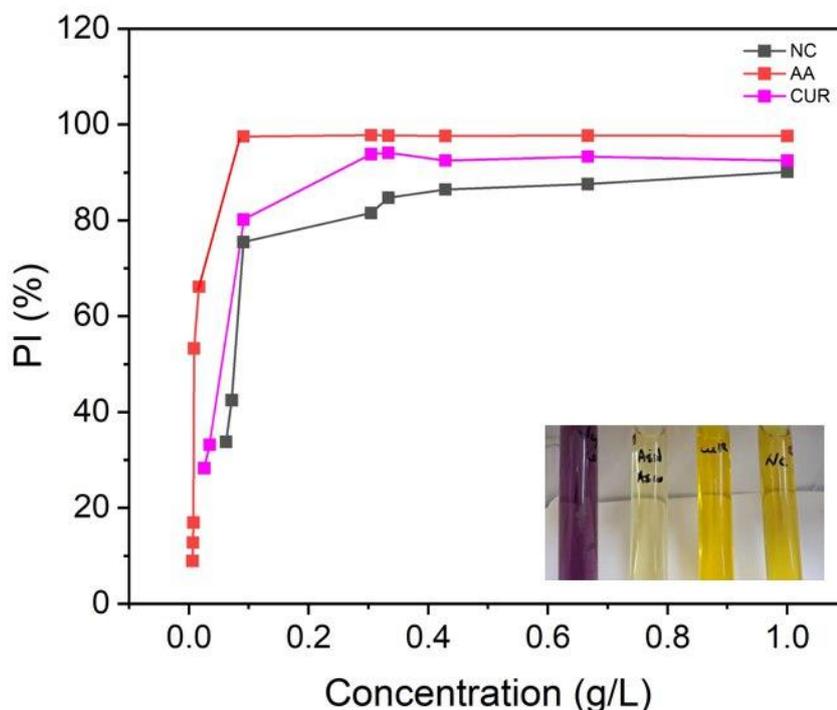


Figure V.8 : L'activité antioxydante des nanocristaux de curcumine, curcumine et acide ascorbique

V.2.12 Activité anti-inflammatoire in vitro :

La méthode de dénaturation d'albumine d'œuf est souvent utilisée pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de substances, car elle mesure la capacité d'une substance à empêcher la dénaturation de protéines, qui est souvent associée à des processus inflammatoires.

Dans cette étude, les pourcentages d'inhibition de la dénaturation de l'albumine d'œuf ont été mesurés à différentes concentrations des nanocristaux, révélant des valeurs de 24,95%, 66,92% et 69,95%. Les résultats ont montré que les NC-CUR ont conservé l'activité anti-inflammatoire. Ces résultats suggèrent que les nanocristaux de curcumine sont une approche prometteuse pour maintenir l'efficacité anti-inflammatoire de la curcumine.

L'amélioration de la solubilité et de la biodisponibilité par formation de nanocristaux permet à la curcumine de conserver une grande partie de son activité anti-inflammatoire, même à des concentrations plus faibles.

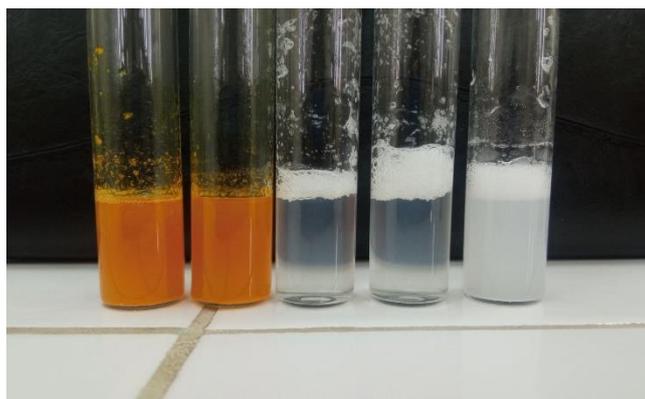


Figure V.9 : L'activité anti-inflammatoire

V.2.13 Test microbiologique (stabilité) :

Pour confirmer la qualité microbiologique des quatre échantillons étudiés, des tests ont été réalisés dans le but de détecter les microorganismes tels que les germes totaux. L'objectif est de vérifier la conformité des patchs, à la fois avec et sans conservateur. Les résultats obtenus aideront à déterminer si les échantillons répondent aux normes de qualité microbiologique acceptables.

La lecture des résultats a été effectuée par comptage des colonies par l'observation à l'œil nu

➤ Sans conservateur :

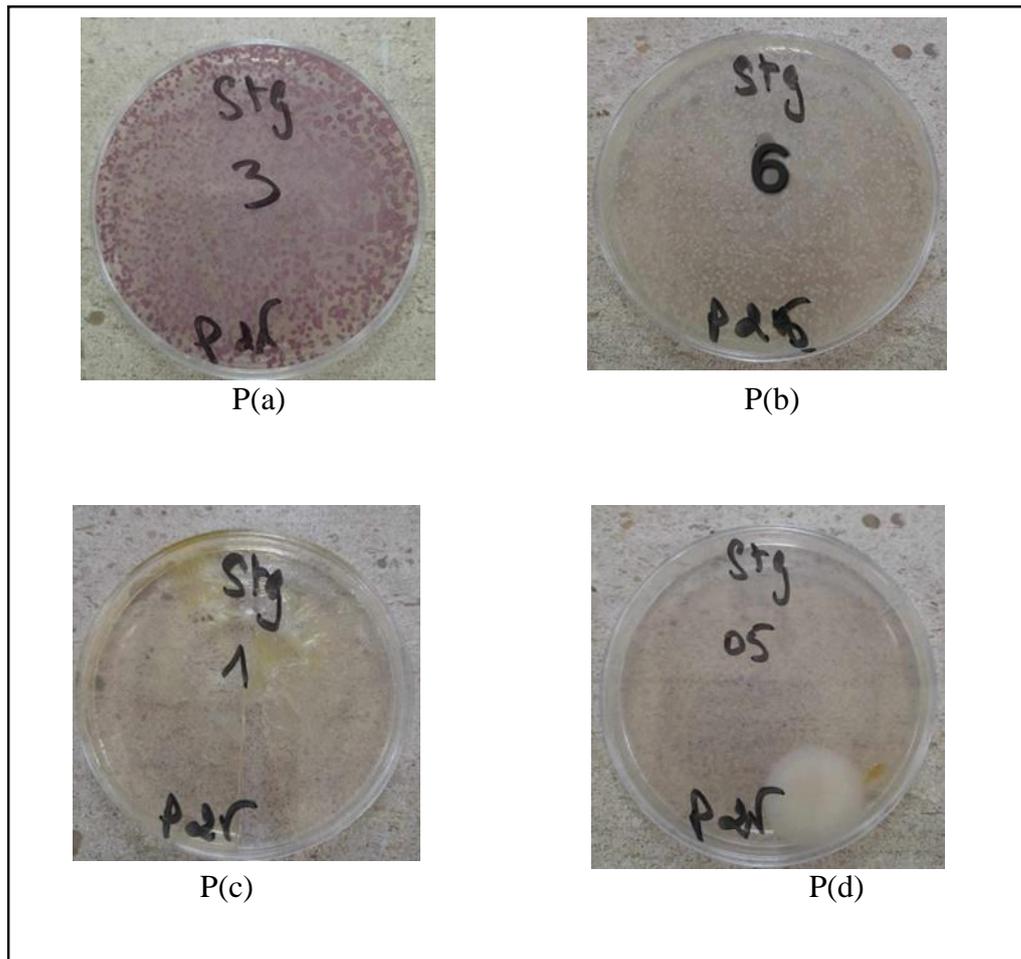


Figure V.10: Résultats de test microbiologiques des patches sans conservateur

➤ Avec conservateur :

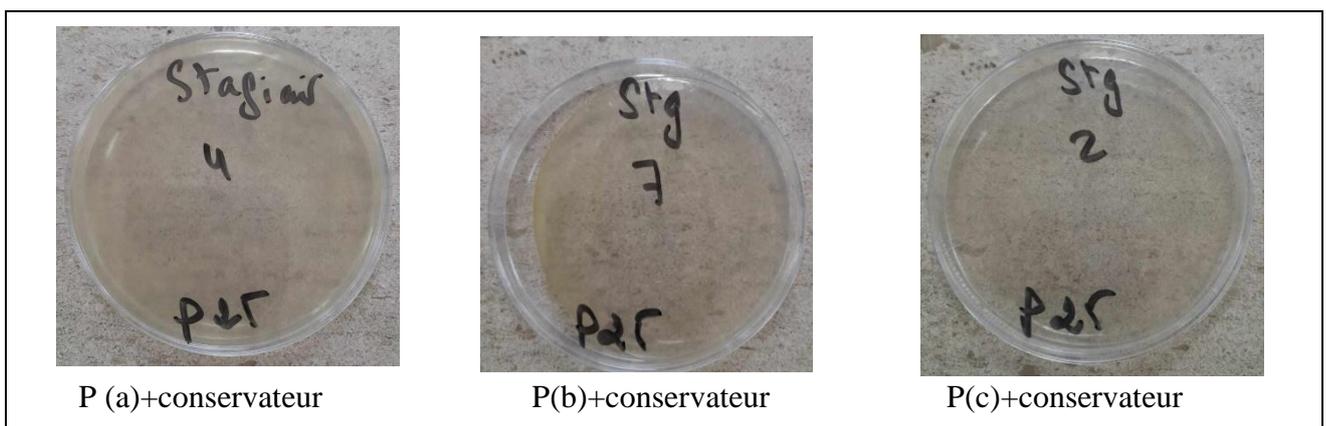


Figure V.11: Résultats de test microbiologiques des patches avec conservateur

Au vu des résultats obtenus après incubation des boîtes, il a été remarqué que les échantillons P(a), P(b) et P(c) sans conservateur sont non conformes aux normes de la pharmacopée

Européenne. Une contamination a été constatée car les colonies présentes sont indénombrables. En revanche, l'échantillon P(d) est conforme, avec la présence d'une seule colonie.

D'après ces résultats, l'échantillon P(a) constitue un milieu très favorable pour les microorganismes, tandis que le polymère de l'échantillon P(d) possède des propriétés en tant que conservateur.

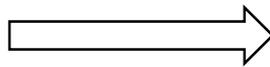
Avec conservateur, il a été constaté que les échantillons P(a), P(b) et P(c) sont conformes aux normes de la pharmacopée Européenne, avec une absence de contamination significative, indiquant une croissance microbienne contrôlée.

Donc les patches nécessitent un conservateur pour garantir leur qualité microbiologique sur une longue durée.

V.2.14 Irritation cutanée :

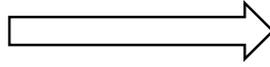
Les résultats d'irritation cutanée obtenues indiquent l'absence d'irritation cutanée chez les trois volontaires suite à l'utilisation des patches transdermiques biodégradables suggèrent une bonne compatibilité avec la peau, donc les patches sont bien acceptés par la peau et ne provoquent pas de réactions indésirables. Les figures ci-dessous présentent l'absence d'irritation cutanée :

➤ **Volontaire 1 :**



Après 1 heure

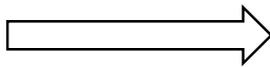
➤ **Volontaire 2 :**



Après 1 heure



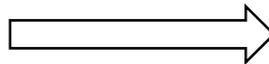
➤ **Volontaire 3 :**



Après 1 heure



➤ **Volontaire 4 :**



Après 1 heure



CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Cette étude a porté sur la conception et l'évaluation de patchs transdermiques biodégradables chargés des nanocristaux de curcumine pour le traitement de l'inflammation. Les patchs ont été élaborés à partir de polymères biodégradables différents, l'objectif était d'optimiser leurs efficacités et performances.

L'une des principales problématiques abordées était la faible solubilité de la curcumine, un principe actif naturel. Afin d'améliorer certaines propriétés, l'encapsulation de la curcumine sous forme de nanocristaux dans une matrice polymérique a été réalisée, cela a permis d'augmenter sa solubilité et sa biodisponibilité. Les résultats ont montré que la formulation NC-Cur présente des particules de taille comprise entre 162,5 nm et 602,6 nm, avec un potentiel Zêta de -33 mV, suggérant une stabilité colloïdale favorable.

L'administration de la curcumine par voie transdermique est l'idéale dans le processus de diffusion. Les patchs élaborés ont montré des performances variées en termes de libération prolongée du médicament, essentielle pour les patients âgés nécessitant une administration continue, ainsi que les patchs biodégradables présentent un avantage pratique et permettent de réduire la fréquence d'application.

Les patchs fabriqués par le procédé de coulé au solvant ont présenté des résultats comparables qui peuvent se résumer aux points suivants :

- Le P(a) a prouvé la meilleure performance en termes de libération prolongée et un taux d'encapsulation de 65,99 %, de par la nature lipophile de la curcumine.
- L'analyse de la biodégradabilité dans l'eau a révélé des différences significatives : le P(a) se décompose en plus de 12 heures, tandis que P(b) se dégrade en 1 heure et 45 minutes, P(c) et P(d) en 1 heure et 30 minutes. Ces variations soulignent l'importance du choix des polymères pour contrôler la vitesse de dégradation des patchs transdermiques en milieu aqueux.
- L'évaluation de la stabilité des patchs a mis en évidence des variations selon la température et le polymère utilisé. À 4°C, les patchs ont maintenu leur stabilité tout au long de l'étude, ce qui souligne l'importance d'une conservation à basse température. Cependant, l'observation d'une augmentation de la contamination microbiologique à 25°C indique clairement la nécessité d'introduire un conservateur pour assurer la stabilité et la sécurité des patchs à cette température. Les analyses microbiologiques ont également confirmé cette nécessité.

CONCLUSION GENERALE

- Les tests d'activité anti-inflammatoire et antioxydante ont montré que les nanocristaux de curcumine préservent leur efficacité, même à de faibles concentrations, bien que légèrement réduite par rapport à la curcumine pure.
- L'analyse rhéologique a mis en évidence un comportement rhéofluidifiant non newtonien similaire pour les quatre formulations, avec deux plateaux distincts. Le P(a) présente la viscosité la plus élevée à faible taux de cisaillement, par rapport aux autres patchs.

En conclusion, cette étude a démontré que le choix des polymères biodégradables est déterminant pour optimiser les caractéristiques physico-chimiques. La formulation P(a) s'est distinguée par une balance optimale entre stabilité, libération prolongée et efficacité d'encapsulation, la rendant particulièrement prometteuse pour le traitement de l'inflammation. L'ajout de conservateurs est recommandé pour garantir la stabilité microbiologique des patchs, notamment à température ambiante. Ces découvertes ouvrent la voie à des améliorations futures dans la conception de dispositifs transdermiques pour diverses applications thérapeutiques. Il est recommandé dans l'avenir de :

- ✓ Intégration de conservateurs efficaces pour assurer la stabilité microbiologique des patchs transdermiques, notamment à température ambiante.
- ✓ Études in vivo pour évaluer l'irritation cutanée et les effets des patchs transdermiques sur la peau, confirmant ainsi leur biocompatibilité et sécurité.
- ✓ Essais cliniques rigoureux pour évaluer l'efficacité thérapeutique, valider la dose optimale, et garantir la sécurité et la tolérance des patchs transdermiques chez l'homme.
- ✓ Développement de nouvelles technologies de fabrication des patchs transdermiques, telles que l'impression 3D, afin de permettre une production plus personnalisée et précise des dispositifs médicaux, répondant aux besoins spécifiques des patients.

Enfin, les patients et surtout les personnes âgées et partisans des produits BIO, peuvent trouver en ces dispositifs confort, soulagement des douleurs sans être obligées de retirer les résidus des produits après épuisement du PA.

LES ANNEXES

Annexe A :

Appareil et marque	Présentation de l'appareil	Photo
<p>Appareil de la diffusion dynamique de la lumière (DLS)</p> <p>Marque : HORIBA</p>	<p>C'est un instrument utilisé pour mesurer la taille des particules en suspension dans un liquide, en analysant les fluctuations de l'intensité de la lumière diffusée par ces particules. Il est utilisé pour caractériser des nanoparticules, des colloïdes et des macromolécules.</p>	
<p>Spectroscopie ultraviolet-visible</p> <p>Marque : U-5100 HITACHI</p>	<p>Utilise pour mesurer l'absorption de la lumière UV et visible par une substance. Cet appareil permet de déterminer la concentration de solutés dans une solution et d'analyser les propriétés électroniques des molécules.</p>	
<p>pH mètre</p> <p>Marque : AQUASEARCHER</p>	<p>C'est un instrument électronique utilisé pour mesurer l'acidité ou la basicité d'une solution, exprimée en unités de pH, en détectant la concentration des ions hydrogène présents.</p>	

Rhéomètre

Marque : Anton Paar

C'est un instrument utilisé pour mesurer les propriétés rhéologiques des matériaux, tels que la viscosité et l'élasticité, en évaluant leur réponse sous différentes conditions de déformation ou de flux.



Références bibliographiques:

- [1] A. V. Patel and B. N. Shah, “TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM : A REVIEW,” 2018.
- [2] A. Z. Alkilani, M. T. C. McCrudden, and R. F. Donnelly, “Transdermal Drug Delivery : Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum,” *Pharmaceutics*, vol. 7, no. 4, Art. no. 4, Dec. 2015, doi : 10.3390/pharmaceutics7040438.
- [3] M. Chaput, “Pénétration transcutanée des actifs appliqués par voie topique : comparaison des formes cosmétiques et pharmaceutiques”.
- [4] P. Kriplani, “Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Diclofenac Sodium,” *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, vol. 4, Feb. 2018, doi : 10.19080/GJPPS.2018.04.555647.
- [5] W. F. Wong, K. P. Ang, G. Sethi, and C. Y. Looi, “Recent Advancement of Medical Patch for Transdermal Drug Delivery,” *Medicina*, vol. 59, no. 4, Art. no. 4, Apr. 2023, doi : 10.3390/medicina59040778.
- [6] S. Apt *et al.*, “Formulation and physical characterization of curcumin nanoparticle transdermal patch,” *International Journal of Applied Pharmaceutics*, vol. 11, pp. 217–221, Oct. 2019, doi : 10.22159/ijap.2019v11i6.34780.
- [7] J. Jeevanandam, Y. S. Chan, and M. K. Danquah, “Nano-formulations of drugs : Recent developments, impact and challenges,” *Biochimie*, vol. 128–129, pp. 99–112, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.biochi.2016.07.008.
- [8] M. Ansari, “An overview of techniques for multifold enhancement in solubility of poorly soluble drugs,” *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, vol. 32, pp. 203–209, Dec. 2019, doi : 10.2478/cipms-2019-0035.
- [9] C. Prouchandy, “Les médicaments génériques et biosimilaires”.
- [10] S. U. Khan *et al.*, “Nanotherapeutic approaches for transdermal drug delivery systems and their biomedical applications,” *European Polymer Journal*, vol. 207, p. 112819, Mar. 2024, doi : 10.1016/j.eurpolymj.2024.112819.
- [11] F. Sabbagh and B. S. Kim, “Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems,” *Journal of Controlled Release*, vol. 341, pp. 132–146, Jan. 2022, doi : 10.1016/j.jconrel.2021.11.025.

- [12] K. Ahmed Saeed AL-Japairai *et al.*, “Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 587, p. 119673, Sep. 2020, doi : 10.1016/j.ijpharm.2020.119673.
- [13] T. Waghule *et al.*, “Microneedles : A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 109, pp. 1249–1258, Jan. 2019, doi : 10.1016/j.biopha.2018.10.078.
- [14] Y. Talbi, “Conception d’un patch transdermique intelligent pour le monitoring et l’aide à la prise de médicament”.
- [15] P. Prabhakar and M. Banerjee, “Nanotechnology in Drug Delivery System : Challenges and Opportunities,” *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 12, pp. 492–498, May 2020.
- [16] V. Gupta *et al.*, “Nanotechnology in Cosmetics and Cosmeceuticals—A Review of Latest Advancements,” *Gels*, vol. 8, no. 3, Art. no. 3, Mar. 2022, doi: 10.3390/gels8030173.
- [17] S. Jordanovska, “Les nanoparticules dans l’industrie pharmaceutique : comparaison des méthodes de fabrication”.
- [18] Neetu, S. Verma, and M. K. Shukla, “A REVIEW ON NANO PARTICULATE TRANSDERMAL PATCHES OF SIMVASTATIN,” *International Journal of Development Research*, vol. 14, pp. 65201–65206, Apr. 2024, doi: 10.37118/ijdr.27915.03.2024.
- [19] I. Gheorghe, C. Saviuc, B. Ciubuca, V. Lazar, and M. C. Chifiriuc, “Chapter 8 - Nanodrug delivery systems for transdermal drug delivery,” in *Nanomaterials for Drug Delivery and Therapy*, A. M. Grumezescu, Ed., William Andrew Publishing, 2019, pp. 225–244. doi : 10.1016/B978-0-12-816505-8.00010-2.
- [20] C. Quispe *et al.*, “Therapeutic Applications of Curcumin in Diabetes : A Review and Perspective,” *BioMed Research International*, vol. 2022, p. e1375892, Feb. 2022, doi : 10.1155/2022/1375892.
- [21] B. Bhushan, “Introduction to Nanotechnology,” in *Springer Handbook of Nanotechnology*, B. Bhushan, Ed., Berlin, Heidelberg : Springer, 2017, pp. 1–19. doi : 10.1007/978-3-662-54357-3_1.
- [22] D. Sivadasan, *Design Features, Quality by Design Approach, Characterization, Therapeutic Applications and Clinical Considerations of Transdermal Therapeutic Systems – A Comprehensive Review*. 2024. doi : 10.20944/preprints202401.0524.v1.
- [23] K. Arunprasert, C. Pornpitchanarong, T. Rojanarata, T. Ngawhirunpat, P. Opanasopit, and P. Patrojanasophon, “Mussel-inspired poly (hydroxyethyl acrylate-co-itaconic acid) -

- catechol/hyaluronic acid drug-in-adhesive patches for transdermal delivery of ketoprofen,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 629, p. 122362, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122362.
- [24] V. Jajoo, D. Shrirame, A. Sawale, and S. Atram, “Formulation and evaluation of Transdermal Patch for the treatment of Migraine,” *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 13, pp. 47–52, May 2023, doi : 10.22270/jddt.v13i5.6072.
- [25] D. Choudhury, K. Dutta, and R. Kalita, “A REVIEW ON TRANSDERMAL PATCHES USED AS AN ANTI-INFLAMMATORY AGENT,” *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, pp. 21–26, Dec. 2021, doi : 10.22159/ajpcr.2021.v14i12.43277.
- [26] N. Shinde, S. Manikpuriya, and G. Sanap, “REVIEW OF TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM,” *World Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 13, pp. 835–857, Jan. 2024, doi: 10.20959/wjpr20241-30818.
- [27] G. Patel, K. Narkhede, A. Prajapati, and S. Narkhede, “A Comprehensive Review Article on Transdermal Patch,” *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, vol. 8, pp. 77–81, Mar. 2023, doi : 10.47760/ijpsm.2023.v08i03.006.
- [28] C. Tiwari, M. Choudhary, P. Malik, P. JAISWAL, and R. Chauhan, “Transdermal Patch : A Novel Approach for Transdermal Drug Delivery,” *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 12, pp. 179–188, Nov. 2022, doi : 10.22270/jddt.v12i6.5779.
- [29] A. G. Galge and D. Pagire, “A Review on Transdermal Patches,” *Int. J. Res. Publ. Rev.*, pp. 1810–1824, Oct. 2022, doi : 10.55248/gengpi.2022.3.10.60.
- [30] “Dissolving microneedles for transdermal drug delivery : Advances and challenges,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 93, pp. 1116–1127, Sep. 2017, doi : 10.1016/j.biopha.2017.07.019.
- [31] S. Tuntiyasawasdikul and B. Sripanidkulchai, “Development and clinical trials on anti-inflammatory effect of transdermal patch containing a combination of *Kaempferia parviflora* and *Curcuma longa* extracts,” *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 68, p. 103093, Jan. 2022, doi : 10.1016/j.jddst.2022.103093.
- [32] G. Bounvou-Tsona, “Études phytochimiques et activités anti-inflammatoires d’extraits de plantes médicinales du Congo Brazzaville,” phdthesis, Université Clermont Auvergne ; Université Marien-Ngouabi (Brazzaville), 2023. Accessed : Mar. 12, 2024. [Online]. Available : <https://theses.hal.science/tel-04353429>
- [33] I. Diallo, “Potentiels anti-oxydants et anti-inflammatoires de sporophores de *Lentinula edodes* (Shiitake) sous différentes conditions de culture”.

- [34] M. Jaiswal, C. Tyagi, and D. Budholiya, "EVALUATION OF BIOACTIVE CONSTITUENTS AND IN-VIVO ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF HYDROALCOHOLIC LEAVES EXTRACT OF GREWIA HIRSUTA," *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*, vol. 10, pp. 09–14, Mar. 2021, doi: 10.32553/jbpr.v10i2.853.
- [35] G. Bounvou-Tsona, "Études phytochimiques et activités anti-inflammatoires d'extraits de plantes médicinales du Congo Brazzaville".
- [36] S. Wongrakpanich, A. Wongrakpanich, K. Melhado, and J. Rangaswami, "A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly," *Aging and Disease*, vol. 9, no. 1, p. 143, Feb. 2018, doi: 10.14336/AD.2017.0306.
- [37] D. Trivedi and A. Goyal, "Formulation and evaluation of transdermal patches containing dexketoprofen trometamol," *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, vol. 7, pp. 87–97, Aug. 2020, doi : 10.18231/j.ijpca.2020.014.
- [38] P. W. R. Ananda, D. Elim, H. S. Zaman, W. Muslimin, M. G. R. Tunggeng, and A. D. Permana, "Combination of transdermal patches and solid microneedles for improved transdermal delivery of primaquine," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 609, p. 121204, Nov. 2021, doi : 10.1016/j.ijpharm.2021.121204.
- [39] M. R. Zare *et al.*, "Dissolvable carboxymethyl cellulose/polyvinylpyrrolidone microneedle arrays for transdermal delivery of Amphotericin B to treat cutaneous leishmaniasis," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 182, pp. 1310–1321, Jul. 2021, doi : 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.075.
- [40] M. Bhairam, J. Prasad, K. Verma, P. Jain, and B. Gidwani, "Formulation of transdermal patch of Losartan Potassium & Glipizide for the treatment of hypertension & diabetes," *Materials Today : Proceedings*, vol. 83, pp. 59–68, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.matpr.2023.01.147.
- [41] L. Vidlářová, G. B. Romero, J. Hanuš, F. Štěpánek, and R. H. Müller, "Nanocrystals for dermal penetration enhancement – Effect of concentration and underlying mechanisms using curcumin as model," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 104, pp. 216–225, Jul. 2016, doi : 10.1016/j.ejpb.2016.05.004.
- [42] A. Bonaccorso *et al.*, "Optimization of Curcumin Nanocrystals as Promising Strategy for Nose-to-Brain Delivery Application," *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 5, Art. no. 5, May 2020, doi : 10.3390/pharmaceutics12050476.
- [43] R. Negahdari *et al.*, "Curcumin Nanocrystals : Production, Physicochemical Assessment, and In Vitro Evaluation of the Antimicrobial Effects against Bacterial Loading

- of the Implant Fixture,” *Applied Sciences*, vol. 10, no. 23, Art. no. 23, Jan. 2020, doi: 10.3390/app10238356.
- [44] M. Ruggeri *et al.*, “Clay-Based Hydrogels as Drug Delivery Vehicles of Curcumin Nanocrystals for Topical Application,” *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 12, Art. no. 12, Dec. 2022, doi : 10.3390/pharmaceutics14122836.
- [45] D. Yang *et al.*, “Construction, characterization and bioactivity evaluation of curcumin nanocrystals with extremely high solubility and dispersion prepared by ultrasound-assisted method,” *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 104, p. 106835, Mar. 2024, doi : 10.1016/j.ultsonch.2024.106835.
- [46] R. Ravikumar, M. Ganesh, V. Senthil, Y. V. Ramesh, S. L. Jakki, and E. Y. Choi, “Tetrahydro curcumin loaded PCL-PEG electrospun transdermal nanofiber patch : Preparation, characterization, and *in vitro* diffusion evaluations,” *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 44, pp. 342–348, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.jddst.2018.01.016.
- [47] Suryani *et al.*, “FORMULATION AND PHYSICAL CHARACTERIZATION OF CURCUMIN NANOPARTICLE TRANSDERMAL PATCH,” *Int J App Pharm*, pp. 217–221, Oct. 2019, doi : 10.22159/ijap.2019v11i6.34780.
- [48] P. Kriplani, K. Guarve, and U. Singh Baghel, “Formulation optimization and characterization of transdermal film of curcumin by response surface methodology,” *Chinese Herbal Medicines*, vol. 13, no. 2, pp. 274–285, Apr. 2021, doi : 10.1016/j.chmed.2020.12.001.
- [49] F. Sabir *et al.*, “An efficient approach for development and optimisation of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles’ patch for transdermal delivery,” *Journal of Microencapsulation*, vol. 38, no. 4, pp. 233–248, May 2021, doi: 10.1080/02652048.2021.1899321.
- [50] H. Shi *et al.*, “Dissolvable hybrid microneedle patch for efficient delivery of curcumin to reduce intraocular inflammation,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 643, p. 123205, Aug. 2023, doi : 10.1016/j.ijpharm.2023.123205.
- [51] H. Rachmawati, Y. L. Yanda, A. Rahma, and N. Mase, “Curcumin-Loaded PLA Nanoparticles : Formulation and Physical Evaluation,” *Scientia Pharmaceutica*, vol. 84, no. 1, Art. no. 1, Mar. 2016, doi : 10.3797/scipharm.ISP.2015.10.
- [52] K. Rubini, E. Boanini, S. Parmeggiani, and A. Bigi, “Curcumin-Functionalized Gelatin Films : Antioxidant Materials with Modulated Physico-Chemical Properties,” *Polymers (Basel)*, vol. 13, no. 11, p. 1824, May 2021, doi : 10.3390/polym13111824.

- [53] V. S. V. Priya, H. K. Roy, N. Jyothi, and N. L. Prasanthi, "Polymers in Drug Delivery Technology, Types of Polymers and Applications," *SAJP*, vol. 5, no. 7, pp. 305–308, Jul. 2016, doi : 10.21276/sajp.2016.5.7.7.
- [54] R. Kaur and S. Kaur, "ROLE OF POLYMERS IN DRUG DELIVERY," *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 4, no. 3, Art. no. 3, May 2014, doi : 10.22270/jddt.v4i3.826.
- [55] M. Kurakula and G. S. N. K. Rao, "Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP) : As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition," *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 60, p. 102046, Dec. 2020, doi : 10.1016/j.jddst.2020.102046.
- [56] X. Miao, J. Zhao, H. Xiang, and X. Shi, "Hyaluronidase Promote Transdermal Diffusion of Small Sized Curcumin Nanocrystal by Dissolving Microneedles Delivery," *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 3, Art. no. 3, Mar. 2023, doi : 10.3390/pharmaceutics15030788.
- [57] V. Vijayan, K. R. Reddy, S. Sakthivel, and C. Swetha, "Optimization and characterization of repaglinide biodegradable polymeric nanoparticle loaded transdermal patches : In vitro and in vivo studies," *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces*, vol. 111, pp. 150–155, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.05.020.
- [58] B. K. Abdul Rasool, A. A. Mohammed, and Y. Y. Salem, "The Optimization of a Dimenhydrinate Transdermal Patch Formulation Based on the Quantitative Analysis of In Vitro Release Data by DDSolver through Skin Penetration Studies," *Scientia Pharmaceutica*, vol. 89, no. 3, Art. no. 3, Sep. 2021, doi : 10.3390/scipharm89030033.
- [59] M. Maria Calvino, G. Cavallaro, P. Pasbakhsh, G. Lazzara, and S. Milioto, "Hydrogel based on patch halloysite nanotubes : A rheological investigation," *Journal of Molecular Liquids*, vol. 394, p. 123721, Jan. 2024, doi : 10.1016/j.molliq.2023.123721.
- [60] S. P R, N. R. James, A. K. P R, and D. K. Raj, "Preparation, characterization and biological evaluation of curcumin loaded alginate aldehyde-gelatin nanogels," *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, vol. 68, pp. 251–257, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.msec.2016.05.046.
- [61] D. Lohitasu, S. G. Kala, Midhun, and H. Naga, "APPLICABILITY OF NATURAL POLYMERS IN TRANSDERMAL PATCHES : OVERVIEW," *WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES*, vol. 5, pp. 513–527, Dec. 2016, doi: 10.20959/wjpps201612-8189.
- [62] M. Hdt, "In vitro Anti-Inflammatory Egg Albumin Denaturation Assay: An Enhanced Approach," *JONAM*, vol. 7, no. 3, pp. 1–6, Aug. 2023, doi : 10.23880/jonam-16000411.

- [63] S. Fetni and N. BERTELLA, “In vitro study of anti-inflammatory properties of methanolic extract fruits from *Rosa canina* L. (Rosaceae),” *Nutrition & Santé*, vol. 09, pp. 117–125, Dec. 2020, doi : 10.30952/ns.9.2.7.
- [64] V. Kotian, M. Koland, and S. Mutalik, “Nanocrystal-Based Topical Gels for Improving Wound Healing Efficacy of Curcumin,” *Crystals*, vol. 12, p. 1565, Nov. 2022, doi : 10.3390/cryst12111565.
- [65] R. Kaur, S. Arora, and M. Goswami, “Formulation development and evaluation of Transdermal patch of Astaxanthin,” *Materials Today : Proceedings*, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.matpr.2022.11.119.
- [66] P. Yadav and A. Dubey, “FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF ANTI-EPILEPTIC DRUG TRANSDERMAL PATCH FOR ENHANCE SKIN PERMEATION,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 8, pp. 784–790, Sep. 2021.
- [67] M. K. Chauhan and P. K. Sharma, “Optimization and characterization of rivastigmine nanolipid carrier loaded transdermal patches for the treatment of dementia,” *Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 224, p. 104794, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.chemphyslip.2019.104794.
- [68] M. R. Shivalingam, A. Balasubramanian, and K. Ramalingam, “FORMULATION AND EVALUATION OF TRANSDERMAL PATCHES OF PANTOPRAZOLE SODIUM,” *Int J App Pharm*, pp. 287–291, Sep. 2021, doi : 10.22159/ijap.2021v13i5.42175.
- [69] K. Arunprasert *et al.*, “Development and Evaluation of Novel Water-Based Drug-in-Adhesive Patches for the Transdermal Delivery of Ketoprofen,” *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 6, Art. no. 6, Jun. 2021, doi : 10.3390/pharmaceutics13060789.