

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahlab Blida 1



Faculté des Sciences

Département de Chimie

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en :

Chimie des Produits Naturels

Titre :

**LA DELIVRANCE D'UN MEDICAMENT PAR
VOIE CHIMIQUE PAR UN MATERIAU
POLYMERIQUE**

Présenté par :

BOUINOUN Houda

Et

OULAHCINE Maroua

Soutenu le 26/06/2024, devant le jury composé de :

Mme M'ZYENE .F	MCB	Université de Blida 1	Présidente
Mme TALEB.M	MAA	Université de Blida 1	Examinatrice
Mme BENMERAD F.	MAA	Université de Blida 1	Promotrice

Promotion 2023/2024

Résumé

L'utilisation de système d'administration de médicament à base de polymère peut améliorer l'efficacité des médicaments ainsi qu'une meilleure observance du patient et promouvoir l'administration de médicament à courte demi-vie dans le corps. Ces caractéristiques comprennent la libération immédiate, la libération prolongée et la libération retardée. Parmi ces profils de libération les médicaments oraux à libération prolongée sont les plus populaires en raison de leur objectif de délivrer des médicaments sûrs, efficaces et pratiques.

L'objet de l'étude est l'obtention et la caractérisation d'un système polymère-médicament capable à libérer d'une manière prolongé le principe actif, par voie chimique, Le polymère support utilisé est poly (l'éthylène-alcool vinylique) (PEVA) tandis que le principe actif est l'acide coumarique, On a utilisé le greffage de ce dernier par une réaction d'estérification sur le copolymère pour la réalisation d'un film.

Notre but est d'étudier la cinétique de libération des principes actifs à différents milieux du pH, une étude de l'influence de certains paramètres du processus sur l'efficacité de la réaction a été effectuée. Les systèmes synthétisés été caractérisés par (FTIR et DRX) et du point de vue de leur capacité à libérer le médicament dans un milieu acide ou neutre.

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

Abstract

The use of polymer-based drug delivery system can improve drug efficacy as well as better patient compliance and promote the delivery of drugs with short half-life into the body. These characteristics include immediate release, sustained release and delayed release. Among these release profiles sustained release oral medications are the most popular due to their goal of delivering safe effective and convenient medications.

The object of the study is to obtain and characterize a polymer-drug system capable of releasing the active principle in a prolonged manner, by chemical means. The support polymer used is ethylene-vinylalcohol (PEVA). While the drug is coumaric acid, we used the grafting of the latter by esterification reaction of the polymer for the production of a film.

Our goal is to study the release kinetics of active ingredients at different pH environments; a study of the influence of certain process parameters on the efficiency of the reaction was carried out. The synthesized systems were recharacterized by (FTIR and XRD) and in terms of their ability to release the drug in an acidic or neutral environment.

Key words : sustained release, active ingredient grafting, polymer, esterification

ملخص

يمكن أن يؤدي استخدام أنظمة توصيل الأدوية المعتمدة على البوليمر إلى تحسين فعالية الدواء، فضلا عن امتثال المريض بشكل أفضل وتعزيز إيصال الأدوية ذات نصف العمر القصير إلى الجسم. تتضمن هذه الخصائص الإطلق الفوري، الإطلق المستدام والإفراج المتأخر. ومن بين ملفات الإطلق هذه تعد الأدوية الفموية ذات الإطلق المستمر هي الأكثر

شيوا لمانظارا لهدفها المتمثل في تقديم أدوية آمنة وفعالة ومريحة.

الهدف من الدراسة هو الحصول على نظام بوليمر دوائي وتوصيفه قادر على إطلاق المبدأ النشط بطريقة طويلة بالوسائل الكيميائية. البوليمر الداعم المستخدم هو كحول فينيل الإيثيلين بينما الدواء هو حمض الكوماريك ، استخدمنا تطعيم الأخير

عن طريق تفاعل الأسترة للبوليمر لإنتاج فيلم. هدفنا هو دراسة

حركية إطلاق المكونات النشطة في بيئات الألس الهيدروجيني المختلفة؛ وتم إجراء دراسة لتأثير معلمات عملية معينة على كفاءة التفاعل. تميزت الأنظمة المحضرة بـ ومن حيث قدرتها على إطلاق الدواء في بيئة حمضية أو متعادلة

الكلمات المفتاحية: الإطلق المستدام، تطعيم المادة الفعالة، البوليمر، الأسترة

REMERCIEMENTS

En ce moment de gratitude, nos cœurs se remplissent de reconnaissance envers ALLAH, notre créateur, pour nous avoir accordé la force, la volonté et le courage nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.

À nos membres du jury, Madame M'ZYENE.F et Madame TALEB.M, nous adressons nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger notre travail avec bienveillance et expertise.

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude à notre encadrante, Madame BEN MARED.F, pour sa bienveillance, ses encouragements constants et ses précieux conseils qui ont illuminé notre parcours d'étudiantes. Sa disponibilité et son dévouement ont été d'une aide inestimable, et nous sommes extrêmement reconnaissantes de l'avoir eue à nos côtés.

Enfin, un merci sincère et empreint de reconnaissance à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail. Vos efforts, votre soutien et votre collaboration ont été essentiels à notre réussite.

DEDICACE

Je dédie ce travail à

À mes chers parents :

Mes très chers parents, vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je leur offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont ils ont toujours su me combler. Qu'Allah me le préserve et prolonge leur vie.

À mes sœurs :

Feriel, Hanane, Chahrazed et Aya

À mon binôme :

Houda : Le travail avec toi est un plaisir, merci pour ces moments d'amitié qu'on a partagé
Durant périple.

À mes deux chères cousines :

Amira et Fadoua, que Dieu nous garde toujours ensemble, réunis et unies.

À mes aimables tantes :

Wahiba, Malika, Zohra, Aicha, Nadia et Salima, merci pour votre encouragement et votre prière.

À toutes mes amies :

Qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail je cite : Amina, Souad, Chaima , Imen , Hadjer , Lylia , kamar et Fethia

~MAROUA ~

DEDECACE

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A ma grande mère, que DIEU accorde la paix à son âme

A mon très cher père

Mon père je te considère le meilleur papa au monde, tu as toujours été à mes coté pour me soutenir et m'encourager, peu importe le nombre de mots que j'écris, et quoi que je dise mes paroles ne pourraient être à la hauteur de ce que tu voulais faire de moi.

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes coté a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mes chers frères et chères sœurs.

A mes belles sœurs et beaux-frères.

A ma cher binôme Maroua pour les moments qu'on a passé ensemble et son entente et sympathie.

A mes adorables neveux et nièces : YAHIA, SIRINE, AKRAM, HANINE, MARIA, ...

A mes chères copines : SAMAR, INSAF, SAMAH vous êtes mes sœurs et non pas amies.

A mes cousins : AYOUB, CHERIF, RAFIK vous êtes mes frères.

~HOUDA ~

Table des matières

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3.
Section 1 : Généralités sur les médicaments	4
1- Définition de médicament	5
2- origine du médicament	5
3- Propriétés du principe actif	5
4- excipient	6
5- L'acide Coumarique	7
6- les principales voies d'administration des médicaments.....	9
7- L'effet thérapeutique d'un médicament	11
Section 2 : Généralité sur le principe actif	13
1- généralité sur la libération d'un principe actif.....	14
2- Classification des formes galéniques selon le mode de libération.....	15
Section 3 : Les polymères	21
1- Généralité.....	22
2- Définition.....	22
3- Classification des polymères.....	23
4- Applications des polymères.....	23
5- Le copolymère éthylène-alcool vinylique (PEVA).....	25
6- Les polymères dans les systèmes de délivrance de médicaments.....	27
Section 4 : L'esterification	30
1- Définition d'esterification	31
2- Travaux établis.....	31.
CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTAL	34
1- Matériels	35
2- Méthode.....	36
3- Mode opératoire	38.
4- Préparation des milieux de libération	40
5- Étude de profile de libération de PA	40
6- Courbe d'étalonnage.....	41
CHAPITRE III : RESULTAT ET DISCUSSION	43
1- Analyse par FTIR.....	44.
2- Analyse par DRX.....	49

CHAPITRE IV : LA DELIVRANCE DE PRINCIPE ACTIF	52
1- Etude du largage AC du système PEVA-gref-AC	53
2- Étude des mécanismes de libérations	58
CONCLUSION GENERALE.....	64
REFERENCES	66

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : acide paracoumarique	9
Figure 1.2 : acide orthocoumarique.....	9
Figure 1.3 : acide métacoumarique	9
Figure1.4 : Schéma de la zone thérapeutique.....	11
Figure2.1 : concentration sanguine de médicament suite à l'administration des comprimés conventionnels et à libération contrôlée.....	14
Figure 2.2 : Classification des formes orales solides en fonction du profil de la libération... 15	
Figure 2.3 : Présentation des profils de libération immédiate et prolongée	16
Figure 2.4 : Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration Orale d'une forme à libération prolongée.....	19
Figure 3.1 : structure moléculaire du PEVA	25
Figure 3.2 : synthèse de PEVA.....	26
Figure 3.3 : structure moléculaire du PEVA : Les structures de l'amidon	28
Figure 3.4 : Polymères biodégradables avec des unités monomères représentatives pour L'administration de médicaments polymères	29
Figure 4.1 : Schéma général de la réaction d'estérification.....	32
Figure 4.2 : libération d'un médicament en fonction de temps	33
Figure 5.1 : la réaction d'estérification de PEVA avec AC	38
Figure 5.2 : photo original du film après séchage.....	40
Figure 5.3 : La représentation globale des films.....	41
Figure 5.4 : Schéma représentatif du dispositif de libération d'un principe actif.....	42
Figure 6.1 Spectre d'absorbance d'acide coumarique	45
Figure 6.2 : Courbe d'étalonnage d'acide coumarique à PH=6.8 ($\lambda =290\text{nm}$)	45
Figure 6.3 : Spectre FTIR de polymère PEVA.....	46

Figure 6.4 : Spectre FTIR d'acide coumarique	46
Figure 6.5 : les spectres d'absorptions des systèmes PEVA-gref-AC à différents %	48
Figure 6.6 : les spectres du système de greffage.....	49
Figure 6.7 : Spectre de diffraction RX de PEVA.....	50
Figure 6.8 : Spectre de diffraction RX de l'acide coumarique	51
Figure 6.9 : Spectres comparatifs de diffraction RX des systèmes PEVA-gref-AC a différents %-poids en AC.....	52
Figure 7.1 Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA-gref-AC5 dans différent milieux pH en fonction du temps.....	58
Figure 7.2 Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA-gref-AC10 dans différent milieux pH en fonction du temps.....	58
Figure 7.3 : Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA-gref-AC15 dans différent milieux pH en fonction du temps	59
Figure 7.4 : Profil de libération deAC par le système PEVA-gref-AC5 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre 0 (A), modèle de Higuchi(B) et Korsmeyer-Peppas (C).....	62
Figure 7.5 : Profil de libération d'AC par le système PEVA-gref-AC10 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre 0 (A), modèle de Higuchi(B) et Korsmeyer-Peppas (C)	63
Figure 7.6 :Profil de libération d'AC par le système PEVA-gref-AC15 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre 0 (A), modèle de Higuchi(B) et Korsmeyer-Peppas (C).....	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : propriétés essentielles du principe actif	6
Tableau 1.2 : Excipients communs utilisés dans les formulations galéniques solides.....	7
Tableau 1.3 : acide orthocoumarique	8
Tableau 1.4 : Classification des différentes formes galéniques de médicaments.....	10
Tableau 5.1 : Les produits chimiques utilisés	36
Tableau 5.2 : Équipements de préparations de films	37
Tableau 5.3 : Équipements de caractérisation	37
Tableau 5.4 : La composition des films PEVA-greffe-AC	39
Tableau 6.1 : Principales bandes d'absorption FTIR du PEVA et leurs groupements attribués	47
Tableau 6.2 : Principales bandes d'absorption FTIR de AC et leurs groupements attribués	47
Tableau 7.1 . Variation du pourcentage de AC largué à partir duPEVA-gref-AC5 dans différent Milieux du pH	55
Tableau 7.2 . Variation du pourcentage de AC largué à partir duPEVA-gref-AC10 dans différent milieux du pH	56
Tableau 7.3 . Variation du pourcentage de AC largué à partir du PEVA-gref-AC15 dans différent milieux du pH.....	57
Tableau 7.4 : Caractéristiques des modèles mathématiques appliqués	61
Tableau 7.5 : Mécanismes attendus à partir de différentes formes pour chaque valeur de n	60
Tableau 7.6 :Coefficients de corrélation (R ²) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre0, d'Higuchi, et de Korsmeyer-Peppas duPEVA-gref-AC5	63
Tableau 7.7 : Coefficients de corrélation (R ²) obtenus par linéarisation des modèles D'ordre0, d'Higuchi, et de Korsmeyer-Peppas duPEVA-gref-AC10	64

Tableau 7.8 :Coefficients de corrélation (R2) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre0, d'Higuchi, et de Korsmeyer-Peppas du PEVA-gref-AC1565

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Signification
Abs	Absorbance
DMF	Diméthyle formamide
F	Film
FDA	Food and drug administration
Fg	Forme galénique
FTIR	Spectroscopie infrarouge a transformée de Fourier
H	Heure
HCl	Acide chloridrique
LP	Libération prolongé
m	Masse
M	Mol
Min	Minute
mg	Milligramme
ml	Millilitre
PA	Principe actif
PEVA	Poly (éthylène-co-vinylalcool
PH	Potentiel d'Hydrogène
PMAA	Poly (acide méthacrylique)
SIM	Simvastatine
T	Temps
T	Température
UV	Ultraviolet
V	Volume

INTRODUCTION

Un médicament est une substance ou préparation administrée en vue traiter, prévenir une maladie, ou de restaurer, corriger et modifier des fonctions organiques.

En effet un médicament contient une ou des substance(s) active(s) mais aussi d'autres substances dites auxiliaires, servent de support galénique : les excipients. Pour qu'une molécule ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée. C'est la mise à disposition du principe actif vis-à-vis de l'organisme. Cela correspond aux phases successives de libération, dissolution, transport et absorption.

Des excipients comme les polymères sont utilisées pour formuler des spécialités pharmaceutiques présentant des cinétiques de libération prolongée du principe actif.

La mise au point de nouveaux systèmes thérapeutiques par l'association (polymère médicament) offre des avantages importants, notamment lorsqu'il est nécessaire d'assurer une concentration du médicament dans l'organisme ou une durée d'action élevée.

En thérapeutique, la libération du principe actif est un concept important, car il permet une absorption rapide du médicament et une réduction du délai d'action. Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée est établie.

La libération prolongée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue lors de la délivrance, dans certains cas à vitesse constante. Le but étant de réduire la fréquence des prises médicamenteuse, elle permet ainsi d'atténuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action thérapeutique du principe actif.

Dans ce contexte, les formes de libération modifiée ont été développées, afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. Ce travail présente l'obtention d'un tel système, par une réaction d'estérification entre le principe actif l'acide coumarique AC et le copolymère PEVA en présence d'un activateur acide. Dans le but d'étudier l'influence de quelques paramètres de la réaction sur l'efficacité, les systèmes synthétisés ont été caractérisés par voie spectrale (FTIR) et DRX afin de confirmer leurs structures avant et après la réaction de greffage.

L'objectif de notre travail aussi est de faire suivre la cinétique de libération prolongé du principe actif par les différents échantillons synthétisés afin d'évaluer leur capacité à libérer le médicament dans un milieu acide ou neutre.

Notre manuscrit est subdivisé en plusieurs parties :

- Introduction générale
- Le premier chapitre été consacré :
 - Informations générales liés aux médicaments
 - L'acide Coumarique
 - Libérations des médicaments
 - Poly (éthylène-co-vinylalcool)
- Le deuxième chapitre englobe la partie expérimentale ainsi que les résultats et les interprétations
- Un autre chapitre est consacré à l'étude de libération d'AC
- A la fin de ce manuscrit, une conclusion générale a été établie



Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Section 1 :
Généralités sur les médicaments

1- Définition de médicament :

On peut définir un médicament comme une substance ayant des capacités ou des propriétés curatives ou préventives vis-à-vis des maladies humaines ou animales.

De plus, il peut être utilisé chez les humains ou les animaux, ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [1].

2-origine du médicament :

L'origine d'un médicament peut être :

- ✓ Végétal : De nombreux médicaments essentiels sont dérivés de substances actives d'origine végétale. Par ailleurs, un grand nombre de médicaments modernes ont été développés à partir de ces matières premières. Les plantes médicinales sont employées sous différentes formes, que ce soit fraîches, séchées, transformées, stabilisées, extraites ou formulées avec d'autres plantes ou des excipients de synthèse. [2]

Ils peuvent être extraits de plante par des méthodes plus ou moins complexes infusion décoction, macération hydro distillation.

- ✓ Animal : Certains principes actifs sont obtenus à partir de substances animales, comme les huiles de foie, de moelle osseuse ou de testicules de taureau [3].
- ✓ Synthétique : Les avancées dans les domaines scientifique, technique et particulièrement médical, ont facilité la préparation des produits actifs en synthétisant des composés chimiques ou en les produisant partiellement à partir de substances naturelles. De plus, grâce à la biotechnologie, l'industrie pharmaceutique a réussi à fabriquer des molécules encore plus complexes. [4] [5]
- ✓ Biologique : domaine de génie génétique.

3-Propriétés du principe actif :

❖ Propriétés physiques :

La biodisponibilité est largement influencée par la solubilité du principe actif dans l'eau à différents niveaux de pH. Il est donc crucial de connaître ces paramètres pour assurer une efficacité optimale, et de savoir comment il se partage en fonction du pH en présence de 2 phases l'une aqueuse et l'autre huileuse. [6]

❖ Propriétés chimiques :

Les propriétés chimiques sont essentielles pour l'étude de la stabilité : il faut savoir comment

Le principe actif résiste aux variations de température et d'humidité et quelle peut être l'influence de l'oxygène, de l'air et de la lumière. Pendant une période déterminée. Il faut connaître les produits de dégradation afin de pouvoir les identifier après les épreuves de stabilité du médicament terminé. [6,8]

Tableau 1.1 : propriétés essentielles du principe actif

Propriétés physicochimiques	Devenir dans l'organisme
Caractère organoleptique Solubilité Température de fusion, ébullition	Biodisponibilité Répartition Biotransformation Elimination
Stabilité	Activité thérapeutique
Chaleur Lumière Oxygène Humidité etc.....	Lieu Mécanisme Effet secondaires

4- Excipient :

Le Conseil International des excipients pharmaceutiques (L'International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC)) définit un excipient comme toute substance, autre que la substance active, qui rentre dans le procédé industriel ou qui est contenue dans la forme pharmaceutique finale, Les excipients sont employés dans la formulation d'une substance active sous une forme pharmaceutique qui peut être administrée aux patients. Bien qu'ils soient généralement considérés comme inactifs en raison de leur inertie par rapport aux autres composants et à l'organisme, ils contribuent toutefois à l'efficacité et à la sécurité du médicament.

De plus, les excipients peuvent augmenter l'efficacité du traitement médicamenteux en améliorant l'observance du patient vis-à-vis de son traitement, en masquant un mauvais goût ou en diminuant la fréquence d'administration grâce aux formes pharmaceutiques à libération prolongée [7]

Tableau 1.2 : Excipients communs utilisés dans les formulations galéniques solides.

Excipients	Propriété dans la forme galénique
Lactose	Diluant
Phosphate de Ca dibasique	Diluant
Amidon	désintégrant, diluant
Cellulose	microcristalline désintégrant, diluant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Acide stéarique	Lubrifiant
Huile végétale hydrogénée	Lubrifiant
Talc	Lubrifiant
Sucrose (solution)	agent de granulation
Acétatephthalate de cellulose	agent enduisant entérique

5-L'acide Coumarique

5-1 Définitions :

L'acide coumarique est un métabolite secondaire d'origine végétale appartenant à la des composés phénoliques, est un dérivé de l'acide cinnamique acide mono-hydroxylé au niveau du groupe phényle, et l'acide p-comarque est l'iso forme la plus abondante. Il est largement répandu dans le règne végétal et se trouve principalement dans les fruits, légumes et céréales, De plus en plus de preuves suggèrent que p-CouA pourrait être un agent efficace pour prévenir et la gestion du cancer colorectal [9].

Il est indiqué que l'acide p-coumarique est un antioxydant relativement puissant et un piègeur d'oxygène réactif. Espèces (ROS) et radicaux libres [10,11].

5-2 activités biologiques :

Le p-CA et ses conjugués possèdent diverses bio activités telles que des propriétés antioxydants, anti-inflammatoires, anticancéreuses, antidiabétiques et anti mélangées ; Il montre également une activité antimicrobienne par perturbant les membranes cellulaires bactériennes et intercalant le sillon dans l'ADN génomique bactérien [12,13]

Il peut atténuer les effets néfastes de diverses maladies, notamment l'arthrite, les troubles neurologiques, et les maladies cardio-vasculaires.

Des études récentes ont révélé que le p-CA peut atténuer les effets nocifs, effets associés au stress oxydatif sur le système reproducteur, également en inhibant les enzymes liées avec fonction érectile [14].

L'acide p-coumarique a montré des effets anti-inflammatoires chez des rats arthritiques induits par un adjuvant, réduisant ainsi les niveaux de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et d'indice phagocytaire des macrophages, tandis qu'augmentation des taux sériques d'immunoglobulines [15]. Il a encore atténué l'hépatotoxicité due à l'alcool ou acétaminophène [16,17], inflammation pulmonaire due aux lipopolysaccharides ou à la fumée de cigarette [18,19], et cardiotoxicité due à l'arsénite ou à la doxorubicine[20,21].

Tableau 1.3 : acide para coumarique

Formule brute	C ₉ H ₈ O ₃
Masse moléculaire, g/mol	164,158 ± 0,008 7 g/mol
T° fusion	214 °C
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol
Nom UICPA	acide 3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-énoïque

5-3 Structure :

L'acide p-coumarique (acide 4-hydroxycinnamique) est un composé photochimique dérivé de l'acide cinnamique aux multiples bienfaits pour la santé [22,23]. Sa structure chimique est très similaire à celle de la L-tyrosine.

Il existe trois isomères de cet acide, correspondant aux trois positionnements possibles du groupe hydroxyle sur le noyau benzénique :

- l'acide orthocoumarique
- l'acide métacoumarique
- l'acide paracoumarique.

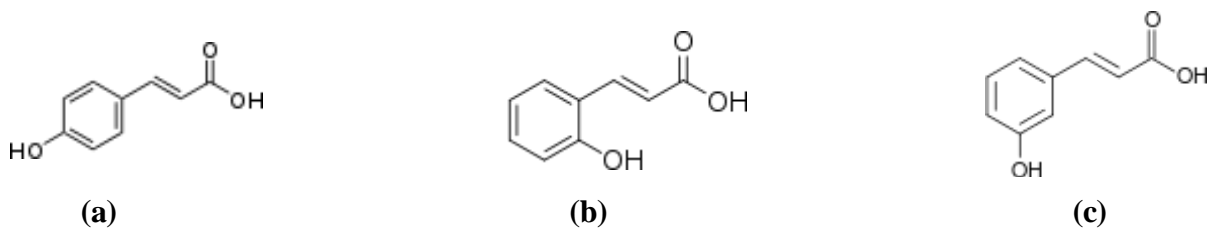


Figure 1.1 : acide para-coumarique (a), acide ortho-coumarique (b), acide méta-coumarique (c)

- L'isomère le plus abondant dans la nature est l'isomère para, raison pour laquelle ce dernier est couramment appelée simplement « acide coumarique ».

5-4 Synthèse chimique :

La voie chimique courante pour synthétiser les acides p-hydroxy cinnamiques (p-HCA) est une voie catalysée par une base. Condensation de Knoevenagel-Doebner entre l'acide malonique et l'aldéhyde correspondant

La procédure habituelle implique la pyridine comme solvant et catalyseur. Cependant, une autre amine (par exemple l'aniline, pipéridine) est souvent ajoutée pour améliorer la réactivité.

[24] Néanmoins, des stratégies plus vertes ont émergé pour effectuer cette réaction.

6- les principales voies d'administration des médicaments :

Le médicament peut être administré de différentes manières en fonction de sa forme, permettant au principe actif de se diffuser dans le sang et d'être transporté dans tout le corps pour atteindre sa cible. Chaque forme de médicament présente des caractéristiques spécifiques et est utilisée de manière particulière.

Elle détermine le mode d'administration d'un médicament :

- voie orale
- voie rectale
- voie transcutanée
- voie respiratoire
- voie parentérale
- voie oculaire

La voie orale est la voie d'administration des PA la plus utilisée Grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation, [25] : 84% des cinquante médicaments les plus distribués pour les marchés américains et européens sont administrés par cette voie [26]. Elle présente des

avantages tels que la simplicité et son confort d'utilisation, de plus elle réduit le risque d'infection par rapport à d'autres voies d'administration plus invasives.

❖ Les différentes formes galéniques :

Voici les différentes formes galéniques de médicaments, classées selon leur mode d'administration (1.4)

Tableau 1.4 : Classification des différentes formes galéniques de médicaments.

Mode d'administration	Forme Galénique	Mode d'action
Voie orale	Comprimé enrobés, non enrobés, solubles, gélules.	En ingérant le médicament, le principe actif est libéré à des vitesses variables en fonction de sa forme pharmaceutique.
Voie parentérale	Injections, perfusions, implants	Une forme galénique peut offrir une action rapide, comme dans le cas de vaccins, ou une diffusion lente et prolongée, adaptée à l'administration de traitements en milieu hospitalier.
Voie oculaire (par les yeux)	Collyres, pommades, inserts	Traitement local des pathologies ophtalmiques ou allergiques
Voie transcutanée (par la peau)	Pommades, gels, patches	Application et action locales.

Voie rectale (par le rectum)	Suppositoires, lavements, crème locale	Forme de médicament très utilisée chez les bébés, les personnes handicapées ou les patients souffrants de pathologies sévères de l'estomac.
Voie respiratoire	Inhalateurs. Compte-gouttes et atomiseurs (nez).	Administration et effet spécifiques à une zone.

7- L'effet thérapeutique d'un médicament :

Pour que le PA exerce de façon efficace son activité thérapeutique il est nécessaire que le pic de concentration du principe actif au sein du plasma être au-dessus de la concentration minimale d'efficacité thérapeutique (seuil thérapeutique) et en-dessous de la concentration minimale de toxicité (seuil toxique) cette fourchette de concentration sanguine est nommée la zone thérapeutique.

7

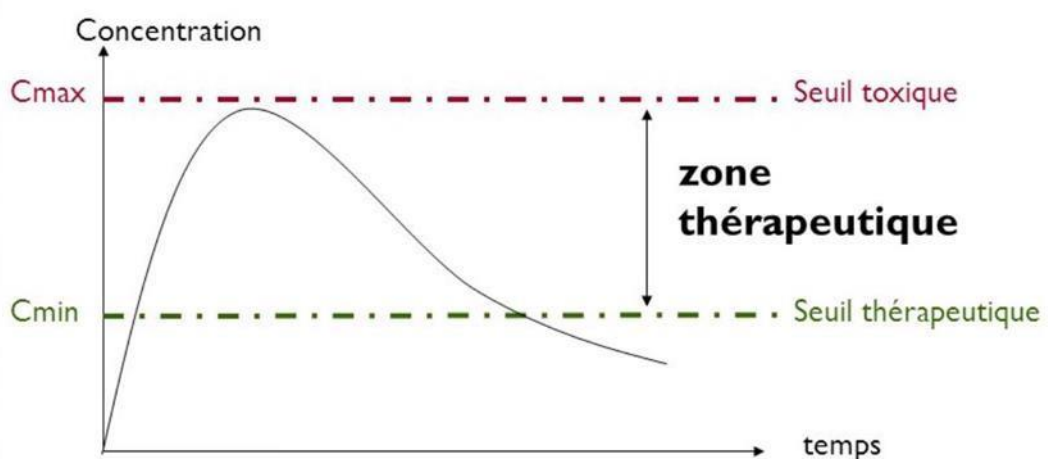


Figure 1.4 Schéma de la zone thérapeutique

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

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

Section 2 :

Généralités sur le principe actif

1- généralité sur la libération d'un principe actif :

La libération du principe actif est influencée par les conditions biologiques et mécaniques du site d'administration, telles que le péristaltisme intestinal. En choisissant une méthode de fabrication adaptée, il est possible de contrôler la durée, le lieu et la vitesse d'absorption du principe actif. Modifier la formulation d'un médicament peut prolonger son effet dans le temps en ralentissant son absorption, ce qui permet de réduire le nombre de prises quotidiennes, d'éviter les pics de concentration et de développer des formes à libération prolongée comme les neuroleptiques ou les corticoïdes[27,28].

La libération d'un principe actif par le biais du polymère a connu un immense succès ces dernières années et est devenue la méthode la plus utilisée la plus fiable vu son efficacité et le résultat très encourageant obtenu.

Historiquement, plusieurs types de formulations pharmaceutiques ont été développés, notamment des formulations conventionnelles (classiques), des formulations qui assurent la livraison immédiate ou une libération retardée ou contrôlée du principe actif sur une durée de 24 heures.

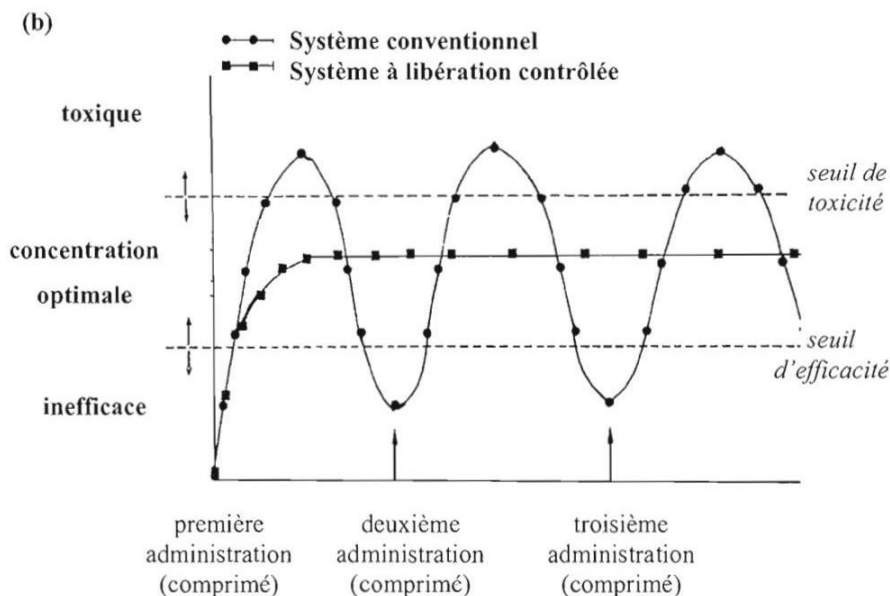


Figure 2.1 : concentration sanguine de médicament suite à l'administration des comprimés conventionnels et à libération contrôlée

Les formes pharmaceutiques classiques administrées par la voie orale n'offrent aucun contrôle pendant le processus de libération d'un principe actif, le seuil de toxicité (la concentration sanguine en principe actif à laquelle le médicament devient toxique) et son élimination étant atteinte assez rapidement après leur administration. Après un intervalle de temps court, une autre dose de médicament doit être administrée, car sa concentration diminue en bas du seuil d'efficacité (la concentration sanguine minimale de médicament pour que le traitement soit efficace). Différemment de ces formulations conventionnelles, les systèmes pharmaceutiques à libération contrôlée sont conçus pour réguler la libération d'un principe actif sur une période prolongée, ce qui permet de maintenir sa concentration dans le sang à des niveaux thérapeutiques efficaces tout en minimisant les effets indésirables liés à des pics de concentration. Ces systèmes utilisent généralement des technologies telles que des matrices ou des microcapsules qui sont conçues pour se dissoudre ou se dégrader lentement, en libérant ainsi le médicament de manière régulée.

2- Classification des formes galéniques selon le mode de libération :

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales

- Formes à libération conventionnelle / (ou immédiate)
- Forme à libération modifiée

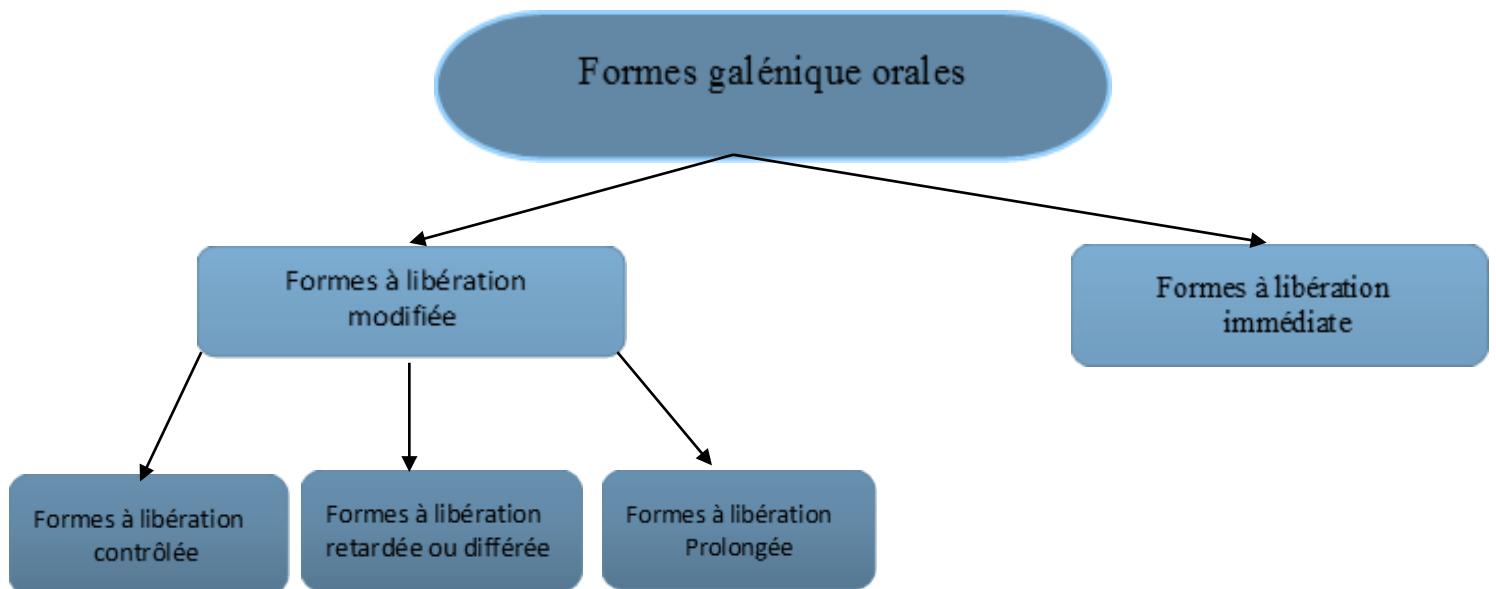


Figure 2.2 : Classification des formes orales solides en fonction du profil de la libération.

A. Formes à libération contrôlée :

Les formes à libération contrôlée sont devenues de plus en plus importantes dans le domaine pharmaceutique en raison de leurs nombreux avantages. Leur capacité à libérer progressivement les médicaments dans le corps offre plusieurs bénéfices thérapeutiques : [29].

- ✓ Maintien de niveaux plasmatiques constants
- ✓ Les formes à libération contrôlée peuvent souvent réduire les effets secondaires indésirables par rapport aux formulations à action immédiate.
- ✓ Optimisation de l'efficacité thérapeutique
- ✓ Réduire le nombre de doses nécessaires par jour et améliorer la conformité au traitement pour les patients.

B. Forme à libération retardée ou différée :

La libération du PA peut être retardée dans le temps ou l'espace par rapport à la libération immédiate. Ces formulations sont appelées « formes retard ». Le profil plasmatique conventionnel est déplacé vers la droite [30].

C. Forme à libération prolongé :

Un médicament à libération prolongée est un traitement où la distribution du principe actif est régulée sur une période étendue, ce qui signifie qu'il se diffuse plus lentement et sur une durée prolongée dans le corps.

Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principe actifs et excipients) est un système de délivrance du principe actif qui suit les étapes classiques du système LADMER [31]

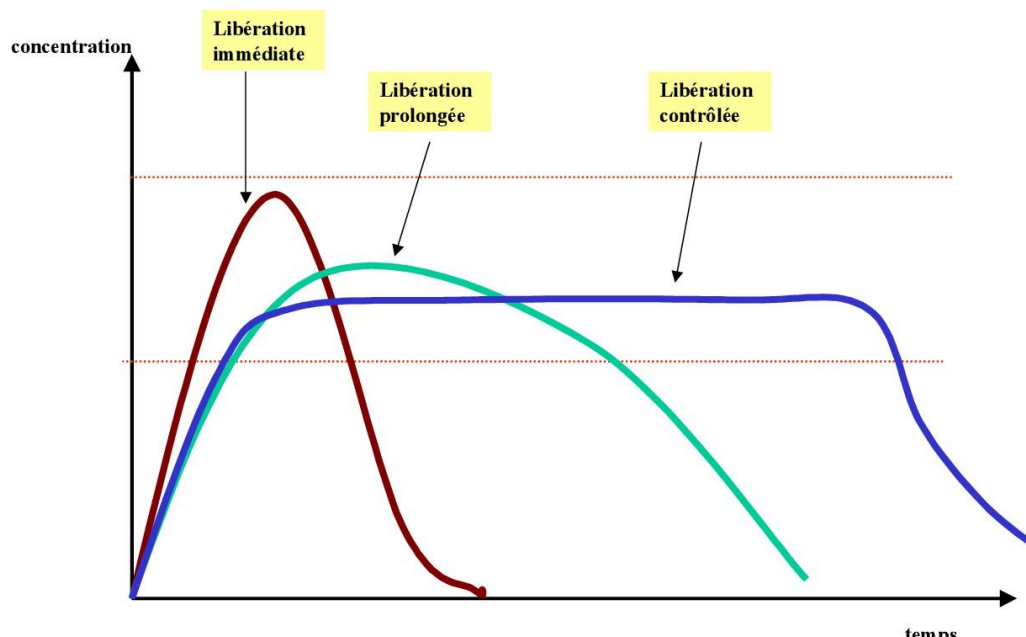


Figure 2.3 : Présentation des profils de libération immédiate et prolongée

La vitesse de libération plus lente a pour but d'obtenir une concentration en principe actif la plus constante possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre d'administration. La difficulté est grande car cette concentration en principe actif doit toujours être comprise entre le seuil d'activité et le seuil de toxicité.

❖ **Avantages des formes à libération prolongée :**

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes libération immédiate [32].

- ✓ La libération prolongée permet de déminer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action thérapeutique du principe actif [33].
- ✓ Meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique.
- ✓ Une uniformité accrue dans les effets thérapeutiques, avec un apport constant et régulier du principe actif.
- ✓ Diminution des variations des concentrations plasmatiques du principe actif, ainsi que des effets de pic et de creux.

❖ **Inconvénients :**

A côté de ces avantages, il ne faut cependant pas négliger de considérer certains inconvénients :

- ✓ Il est difficile d'arrêter rapidement le traitement en cas d'intoxication sévère ou d'intolérance.
- ✓ Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération
- ✓ L'absence de constance ou de prédictibilité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques.
- ✓ Cette liste met en évidence que chaque médicament ne nécessite pas nécessairement une formulation à libération prolongée [34].

2-1 Conception des systèmes à libération prolongée :

Un système de libération prolongée comporte un principe actif et le matériel dans lequel le principe actif est chargé. Pour cela le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un élément clé en concevant un système à libération prolongée, vante de concevoir un système de libération prolongée il est essentiel de déterminer la voie de libération des principes actifs en tenant compte de divers facteurs, tels que les propriétés physiques et chimiques du médicament, les doses du principe actif, la voie d'administration, le type de système de libération, l'effet thérapeutique recherché et la pharmacodynamie des médicaments[35].

2-2 Mécanismes de la libération prolongée :

Les mécanismes de libération prolongée sont conçus pour réguler la vitesse à laquelle un médicament est libéré dans le corps sur une période prolongée. Cela peut être réalisé grâce à des formulations spéciales telles que des matrices [36,37], des systèmes à libération osmotique [38], les résines échangeuses d'ions [39] ou les systèmes réservoirs [40, 41].

Le contrôle de la libération par diffusion est effectivement le mécanisme le plus couramment utilisé parmi les systèmes à libération prolongée et contrôlée en raison de sa fiabilité, de sa flexibilité et de sa capacité à maintenir une efficacité thérapeutique constante sur une période prolongée, La libération prolongée d'un PA est essentiellement obtenue par des mécanismes de dissolution, de diffusion, ou par association de ceux-ci. La diffusion à travers un film se

réfère à la diffusion d'une substance à travers une barrière perméable, telle qu'une membrane polymérique. Cette barrière peut être conçue pour contrôler la vitesse à laquelle le principe actif se diffuse hors de la forme posologique. La perméabilité de cette membrane est influencée par des facteurs géométriques et physico-chimiques qui déterminent la cinétique de libération du médicament. Ainsi, la diffusion d'un PA à travers une membrane D'enrobage dépendra de nombreux facteurs liés au film et/ou aux propriétés physicochimiques de la substance incorporée, De même, la diffusion d'une substance à travers un système matriciel - hydrophile ou lipidique sera influencée non seulement par les propriétés physico-chimiques inhérentes au PA mais également par celles caractérisant le réseau matriciel ex. hydrophile, degré de polymérisation, vitesse de gélification, érosion [42].

L'obtention d'une cinétique de libération d'ordre zéro, comme illustré dans la Figure 2.4 est souvent considérée comme idéale dans les systèmes à libération prolongée. Cependant, plusieurs facteurs physico-chimiques et mécaniques peuvent perturber cette idéalisation telle que : Phénomènes d'érosion, Gonflement, Formation de canaux.

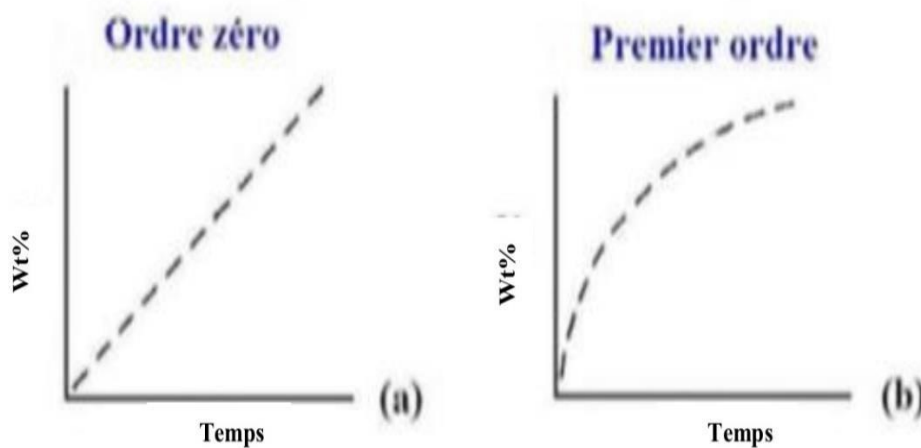


Figure 2.4 : Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration

Orale d'une forme à libération prolongée

- **Cinétique de libération d'ordre 0 (a) :**

La vitesse de libération du médicament est constante et ne dépend pas de la concentration du médicament dans la matrice ou dans le système. Cela signifie que le médicament est libéré à un taux constant par unité de temps, indépendamment de la quantité de médicament encore présente dans la forme posologique.

- **Cinétique de libération d'ordre 1 (b) :**

Dans ce modèle, la vitesse de libération du médicament est proportionnelle à la concentration du médicament dans la matrice ou dans le système. Cela signifie que plus il reste de médicament dans la forme posologique, plus le taux de libération est élevé.

Travaux antérieurs réalisés sur le développement de formes pharmaceutiques à libération prolongée :

Plusieurs études ont été réalisées concernant les formes à libération prolongée parmi lesquels, il convient de citer les travaux de :

- Boudendouna A. H. Son étude, réalisée en 2010 avait pour objectif de développer une méthodologie de formulation de comprimés à libération prolongée de type « matrices hydrophiles »[42]

-Feldman, M., Bélanger, S.Travail réalisé en 2009. Le but de leur travail ete l'étude de concevoir des médicaments à libération prolongée pour les enfants et les adolescents ayant un trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité [43]

-KHABER AZI (Mouna) Le but de son travail, 2011, a été de concevoir des formulations à libération prolongée d'un puissant analgésique centrale, Chlorhydrate de Tramadol. Pour cela, deux polymères hydrophiles ont été utilisés pour le développement de comprimés de Tramadol LP à 100mg, Hydroxy propylmethyl cellulose (HPMC) et Galactomannane. Les propriétés de gonflement et gélification de ces excipients permettent de prolonger la libération du Tramadol à travers la couche gélifiée formée après hydratation. L'épaisseur de cette couche est proportionnelle à la viscosité du gel qui est relative à la teneur en agent prolongateur de libération). [44].

-M. MEZGHICHE Nadjim Travail réalisé en 2014. Ce travail s'inscrit dans le cadre de la modélisation de la cinétique de libération d'un principe actif l'ibuprofène à travers une matrice polymérique (le poly acide lactique). Ils ont utilisé Un modèle de cinétique du 1er ordre pour déterminer l'ordre de la cinétique de libération de l'ibuprofène à travers la matrice du PLA. Puis ils ont exploité un modèle mathématique « modèle de Korsmeyer-Peppas », ensuite évalués ce coefficient pour des formulations théoriques ainsi que de prédire le Profil de libération de cette formulation [45].

Section 3 :

Les polymères

1- Généralité :

Les formes posologiques dans l'administration pharmaceutique d'agents thérapeutiques comprennent comprimés, patchs, bandes, films, semi-solides et poudres. Les polymères constituent l'épine dorsale d'un système d'administration de médicaments pharmaceutiques car ils contrôlent la libération du médicament de l'appareil. Les polymères biodégradables attirent l'attention sur leur utilisation car ils peuvent être dégradés en monomères non toxiques et, plus important encore, un taux constant de libération du médicament peut être obtenu à partir d'un polymère biodégradable à base de dispositif de libération contrôlée. Les polymères naturels peuvent être utilisés pour atteindre des taux prédéterminés d'administration de médicaments et leurs caractéristiques physico-chimiques et sa facilité de disponibilité fournissent une plate-forme pour l'utiliser comme polymère pour les systèmes d'administration de médicaments.

Les polymères biodégradables ont été largement utilisés dans les applications biomédicales en raison de leur biocompatibilité connue et biodégradabilité. Dans le domaine biomédical, les polymères sont généralement utilisés comme implants et sont censés assurer une utilisation à long terme.

Ces améliorations contribuent à rendre le traitement médical plus efficace et à minimiser les effets secondaires et autres types de problèmes. Le rôle principal du polymère est de protéger le médicament de l'environnement physiologique et de prolonger sa libération, ou le médicament est libéré du polymère par diffusion, dégradation et gonflement.

2- Définition :

Polymère (du grec : polus, plusieurs et meros, partie) [46] appelé ainsi macromolécule, est comme l'indique son nom, une substance constituée de la répétition, un grand nombre de fois, d'une ou de plusieurs unités fondamentales qui sont les « monomères », appelés également « motifs monomères », ces derniers sont reliés par des liaisons primaires dites covalentes [47-49].

Monomère, étant l'élément de base des polymères, est une petite particule, de masse moléculaire faible, ayant la possibilité de réagir avec d'autres petites molécules pour aboutir à la constitution de polymère. Cette réaction qui leur permet de se lier entre elle, est appelée « polymérisation » [50].

3- Classification des polymères :

- Selon l'origine :

Les polymères naturels : Ce sont ceux dont la source est végétale ou animale, comme par exemple, les polysaccharides comme l'amidon et le Chitosan les protéines tels que la gélatine et le gluten.

Les polymères artificiels : Ce sont ceux résultant de la transformation chimique d'un polymère d'origine naturelle, exemple, la cellulose microcristalline dont le polymère de base est la cellulose.

Les polymères synthétiques : Tels que les matières plastiques, les élastomères et les adhésifs [51].

- Selon la structure chimique :

Les homopolymères : Les motifs monomères constituant le polymère peuvent être identiques, ce qui conduit la formation d'un « homopolymère ».

Les copolymères : Les éléments de base servant à la formation de macromolécule, peuvent être de sortes différentes, ce qui aboutit à un produit final appelé « copolymère » [50,51]. On peut distinguer plusieurs familles, comme : le mode statistique, alterné, séquencé et greffé [49].

- Selon l'architecture :

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

4- Applications des polymères :

Les applications des polymères selon Européen Plastics Demand by Resin (2009) ;

Domaine pharmaceutique ; Emballage (34%) ; Bâtiment et Construction (23%) ; Électricité et Électronique (9%) ; Automobile (8%) ; Sport et Loisirs (3%) ; L'agriculture (2%) et autres (21%)

Ces six marchés représentent environ 80% des plastiques utilisés en Europe. Les 20% restants sont dans de nombreux autres marchés, même si leur poids économique est faible ils sont des opportunités à forte valeur ajoutée potentielle comme le marché de la santé, comprenant notamment le boom du secteur biomédical. [52,53]

4-1 Applications des polymères dans le domaine pharmaceutique :

Les polymères ont été utilisés comme outil principal pour contrôler le taux de libération du médicament à partir des formulations.

De nombreuses applications des polymères dans l'administration de médicaments ont été réalisées parce que les polymères offrent des propriétés uniques qui n'ont été atteints par aucun autre matériau. Les applications pharmaceutiques des polymères vont de leur utilisation :

- Comme liants dans les comprimés pour la viscosité et l'écoulement
- Agents de contrôle dans les liquides, suspensions et émulsions.
- Comme revêtement de film pour dissimuler/masquer le goût désagréable d'un médicament,
- Pour améliorer la stabilité du médicament
- Pour modifier les caractéristiques de libération du médicament [54].

Les différentes approches de greffage :

Ces méthodes sont généralement basées sur trois approches :

« *Greffage-à* », « *Greffage-de* » et « *Grefe par voie* ».

➤ **Approche «Greffage-à» :**

Les premiers travaux relatifs à cette approche datent des années 70, son principe repose sur le greffage de chaînes polymères préformées porteuses de fonctionnalités réactives vis-à-vis des sites superficiels de la chaîne polymérique [55].

➤ **Approche « Greffage –par voie » :**

L'approche « Greffage-par voie » constitue une alternative de l'approche « Greffage-à » dans les cas où elle permet de s'affranchir partiellement des problèmes de diffusion et d'encombrements stériques inhérents aux macromolécules. Cette approche repose sur l'introduction d'un groupement fonctionnel jouant le rôle de Co-monomère à la surface de la chaîne polymérique. De ce fait, il garantit un point d'ancrage via une liaison covalente entre les chaînes polymères et la chaîne polymérique [55].

➤ **Approche « Greffage-de »**

L'originalité de cette approche réside dans l'amorçage de la polymérisation via des groupements fonctionnels appropriés introduits à la chaîne polymérique. En d'autres termes, son principe repose sur

l'utilisation d'amorceurs supportés. La fonctionnalisation de la chaîne constitue donc l'étape primordiale de ce procédé. La restriction de la mobilité des sites amorceurs qu'engendre le greffage induit une diminution de leur accessibilité, provoquant une diffusion limitée, pouvant affecter le processus général de polymérisation et par conséquent, la densité de greffage. Néanmoins, cela est contrebalancé par la diffusion des monomères nettement moins limitative satiriquement que celle des macromolécules. Généralement, les matériaux obtenus par cette approche présentent une densité de greffage supérieure à celle obtenue par les approches « Greffage-à » et «Greffage-par voie» [55].

5- Le copolymère éthylène-alcool vinylique (PEVA)

5-1 Définition :

Le copolymère (éthylène-co-alcool vinylique) ou PEVA représenté dans la figure 3.1 est un copolymère thermoplastique souple, limpide et brillant présentant une excellente résistance à la fissuration par flexion et une très grande résistance aux hydrocarbures, aux huiles et aux solvants organiques. Le PEVA est un polymère formé à partir de la polymérisation de l'éthylène et de l'alcool polyvinylique.

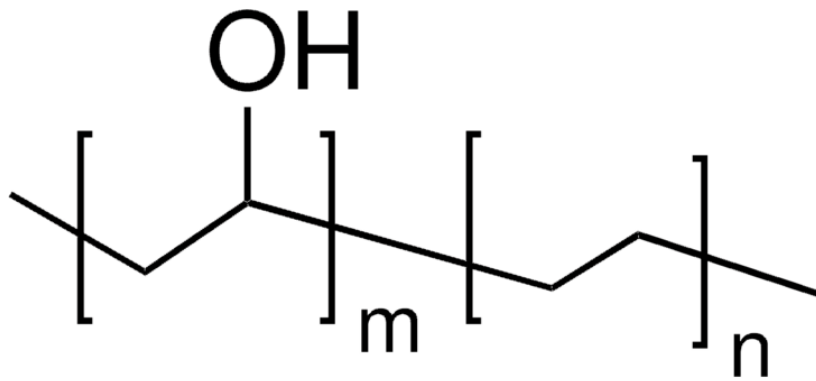


Figure 3.1 : structure moléculaire du PEVA

5-2 Les propriétés de PEVA :

Le PEVA est un polymère hydrophile, Les différents types de PEVA sont utilisés avec des concentrations différentes en éthylène. Cela permet d'obtenir différentes propriétés barrière et mécaniques : plus la quantité d'éthylène est basse, plus les propriétés barrière de PEVA aux molécules volatiles sont élevées alors que Le PEVA contenant une plus haute quantité

d'éthylène possède une température de fusion plus basse et est donc plus facile à extruder. Les PEVA standards contiennent entre 32% d'éthylène (température de fusion = 181°C, densité = 1,19g/cm³) et 44% d'éthylène (température de fusion = 164°C, densité = 1,14g/cm³).

5-3 Utilisation :

Le PEVA est un matériau biodégradable et il est largement utilisé dans les emballages alimentaires en raison de sa non-toxicité.

Il est utilisé pour la livraison du médicament vu leur sensibilité au pH, il a la Caractéristique de protéger le médicament de l'action des enzymes et de l'acide gastrique Fluides, qui sont en fait très acides [56,57].

Il a été utilisé comme support d'administration de médicaments par Young et al [58], et la doxorubicine a été utilisée comme médicament modèle. Copolymère a montré deux étapes libération du comportement. La libération du médicament Dans la première étape a été rapide. le poly (éthylène alcool vinylique) (EVOH) est couramment utilisé comme matériau barrière dans les structures polymères multicouches en raison de ses bonnes propriétés barrière à l'oxygène et de sa haute résistance aux liquides et à divers solvants organiques [71] est hautement polaire

5-4 Synthèses de PEVA :

La synthèse de PEVA se produit dans un processus en deux étapes. L'alcool vinylique est instable et il ne peut pas être isolé, par conséquent la 1ere étape est une réaction de copolymérisation entre l'éthylène acétate de vinyle. Dans la deuxième étape l'acétate de vinyle et de polyéthylène est converti en PEVA par une Trans estérification avec de méthanol et l'acétate de méthyle comme produit secondaire.

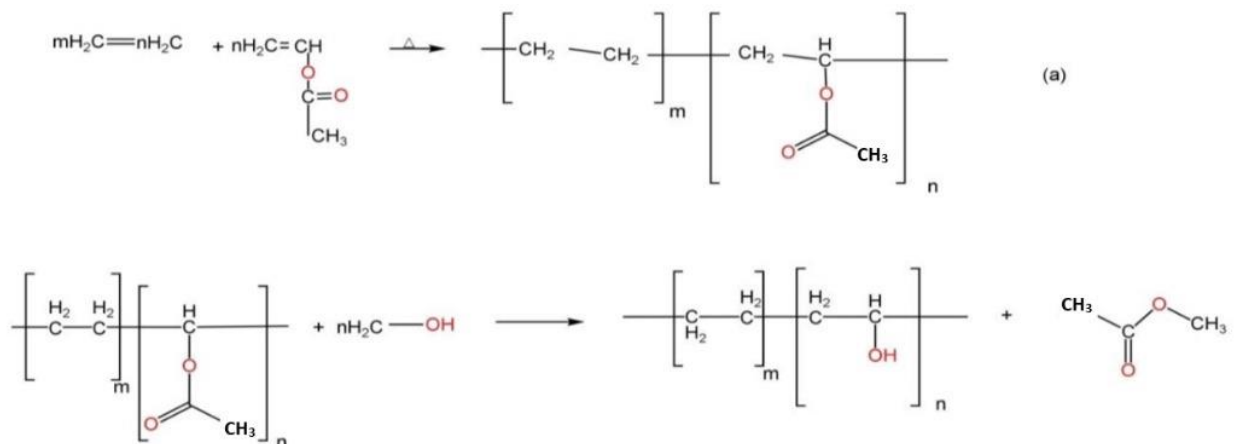


Figure 3.2 : Synthèse de PEVA

6- Les polymères dans les systèmes de délivrance de médicaments

Un système de délivrance de médicament peut être défini comme un procédé qui utilise des principes chimiques, techniques et biologiques pour délivrer des composés médicamenteux ayant des effets thérapeutiques élevés. Actuellement, il existe un fort besoin de concevoir des systèmes d'administration de médicaments à libération prolongée pour réduire la fréquence de dosage et améliorer l'efficacité des médicaments aux sites souhaités qui minimisent les effets secondaires. Jusqu'à présent, des progrès considérables ont été réalisés dans le développement de divers systèmes d'administration de médicaments à base de polymères pour le soutien et le contrôle.

L'utilisation de polymères a considérablement amélioré les progrès des systèmes de délivrance de médicaments, de sorte que les médicaments à la fois hydrophiles et hydrophobes peuvent être délivrés au site d'action sur une période de temps plus longue.

La recherche sur l'administration de médicaments par des polymères a été progressivement avancée depuis les années 1980 [59,60]. Les recherches pour une nouvelle approche des systèmes d'administration de médicaments et de nouveaux modes d'action représentent l'un des domaines de recherche pionniers. Celles-ci impliquent des approches scientifiques multidisciplinaires pour apporter des avancées majeures dans l'amélioration thérapeutique de l'indice et de la biodisponibilité lors de la délivrance spécifique de médicaments [61,62]. Le système de distribution de médicaments combine un ou plusieurs systèmes d'administration de médicaments innovants dotés d'une technologie d'ingénierie. Les systèmes créent la capacité de spécifiquement cibler le point où un médicament est libéré dans le corps et/ou la vitesse à laquelle il a été libéré.

L'utilisation de systèmes d'administration de médicaments à base de polymères peut améliorer l'efficacité des médicaments, ainsi qu'une meilleure observance du patient. Ces systèmes sont conçus pour maintenir le niveau thérapeutique des médicaments, réduire les effets secondaires et les doses de médicaments, et promouvoir l'administration de médicaments à courte demi-vie dans le corps. [63]

6-1 Les polymères utilisés dans la délivrance de médicament

❖ Les polymères biodégradables :

6-1-1 Définition :

Un produit est dit biodégradable lorsqu'il est détruit assez rapidement par un agent biologique quelconque et, est transformé en molécules plus petites et plus simples [64]. La

biodégradabilité d'une substance est un des paramètres les plus importants pour caractériser son impact environnemental : un polymère biodégradable est décomposé par des microorganismes et le produit final étant l'eau (H₂O), le dioxyde de carbone (CO₂), le méthane (CH₄) et une nouvelle biomasse moins polluante voire non toxique pour l'homme et l'environnement [65].

Une variété de polymères biodégradables a été synthétisée. Dimensionnés pour délivrer des médicaments, des macromolécules, des cellules et des enzymes.

La large acceptabilité de ces polymères peut être appréciée du fait que la biodégradabilité peut être manipulée en incorporant une variété de groupes labiles tels que l'ester, l'ortho ester, l'anhydride, le carbonate, l'amide, l'urée et de l'uréthane dans leur colonne vertébrale [66]

6-1-2 Les type des polymères biodégradables :

A- Les polymères naturels

On peut également les qualifier de bio-polymères car ils sont directement issus de ressources renouvelables, Il existe plusieurs sortes de bio-polymères comme les polysaccharides, les protéines, les triglycérides... nous avons comme exemple :

L'amidon est un mélange de deux homopolymères, l'amylose et l'amylopectine

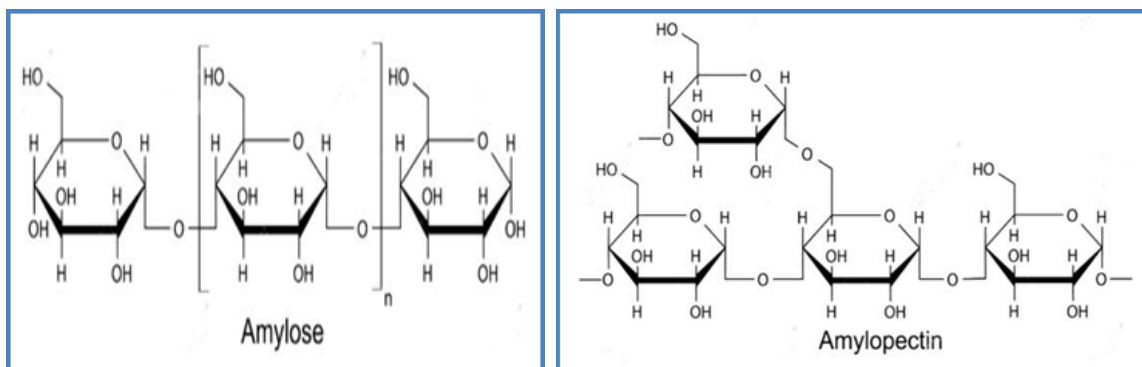


Figure 3.3 : Structure moléculaire d'Amylose et l'amylopectine

B- Les polyesters :

Les polymères à base de polyester sont l'un des plus largement utilisés pour livraison de médicaments. Acide poly (lactique) (PLA) poly(acide glycolique) (PGA) et leurs copolymères

poly (lactique acide-Co-glycolique) (PLGA) sont quelques-uns des biomatériaux en termes de conception et de performances pour applications de délivrance de médicaments [67,68].

C- Les polyesters amides (PEA)

Ces copolymères sont obtenus soit par réaction d'un diacide ou bien de son dichlorure d'acide avec un diol et un acide aminé.

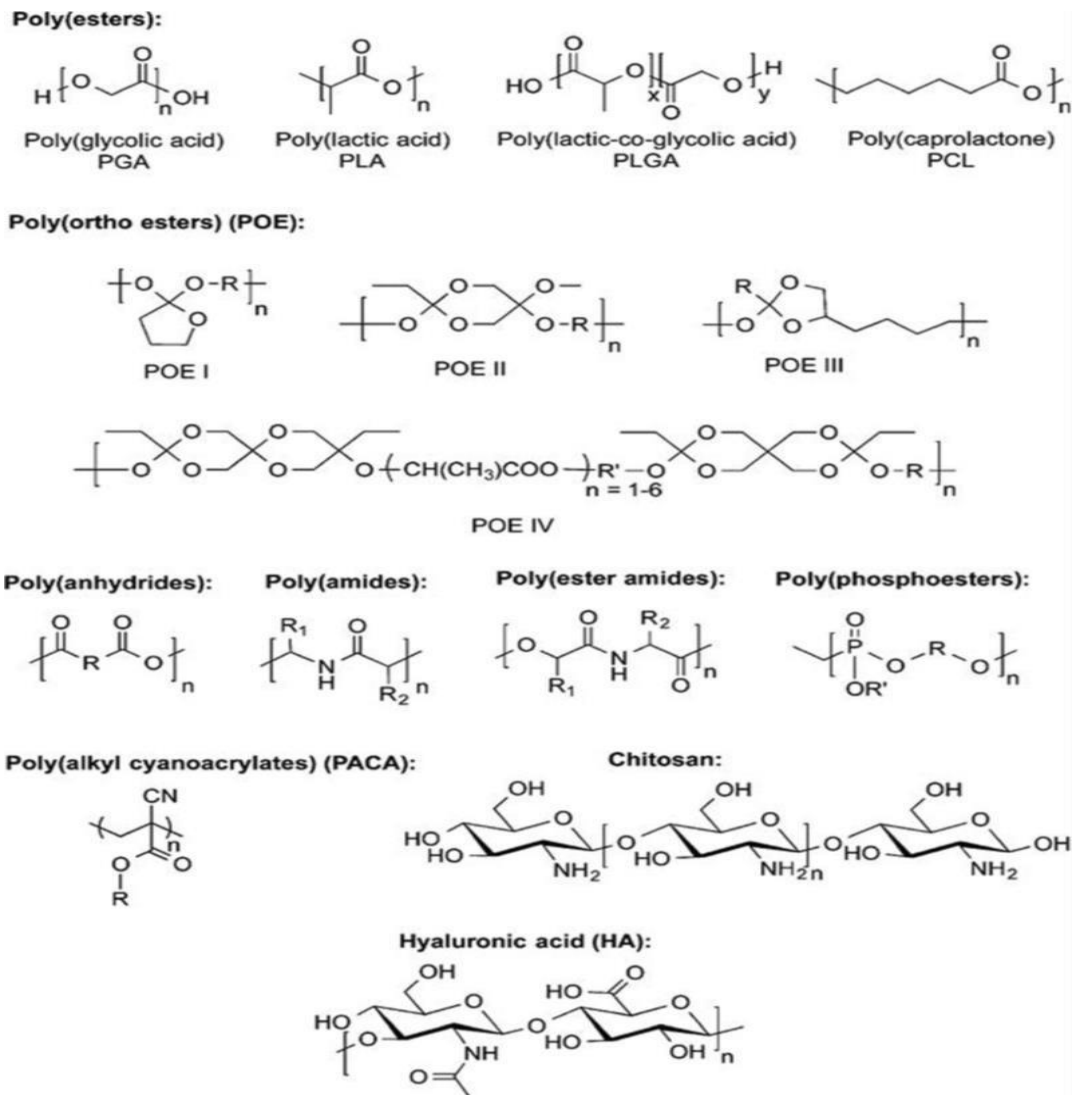


Figure 3.4 : Polymères biodégradables avec des unités monomères représentatives pour l'administration de médicaments polymères

Section 4 :

L'estérification

1-Définition d'estérification :

L'estérification est une réaction chimique couramment utilisée en synthèse organique pour la formation d'esters. Elle implique la réaction entre un acide carboxylique et un alcool, avec la formation d'eau en sous-produit. Cette réaction est largement étudiée en raison de sa grande importance dans divers processus industriels, tels que la production de parfums, de plastiques et de médicaments. Cependant, cette réaction est réversible et correspond à un équilibre entre l'ester et l'acide Figure 1 [69].

L'hydrolyse de l'ester se produit dans le sens inverse. Ces réactions, dans les deux directions, se déroulent très lentement en l'absence d'un catalyseur. Le proton "libre" nécessaire, qui est l'ion hydrogène H^+ , se trouve sous forme d'ion hydronium H_3O^+ en solution aqueuse. Ce proton peut provenir soit d'un acide fort, une molécule qui libère un proton en solution aqueuse, soit de l'eau dans laquelle l'acide carboxylique est dissous. Plus le pH de cette solution est élevé, plus l'estérification est retardée

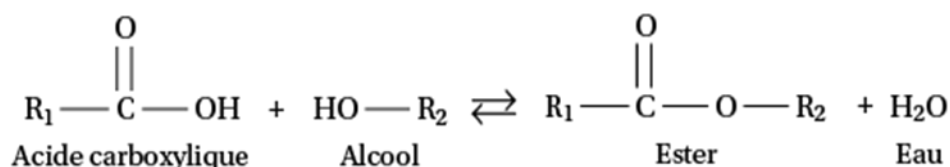


Figure 4.1 : Schéma général de la réaction d'estérification.

Dans le cas spécifique de notre étude, l'estérification de l'acide coumarique avec le poly (éthylène-co-vinylalcool) (PEVA) est au cœur de notre intérêt. Cette réaction présente un grand potentiel pour la synthèse d'esters de coumarique aux applications multiples, d'où la pertinence de cette analyse approfondie.

Propriétés :

L'estérification est une réaction réversible lente et limitée (à cause justement de la réaction inverse, l'hydrolyse), Elle est aussi quasi athermique (elle ne dégage pas et n'absorbe pas de la chaleur).

2-Travaux établis :

Des copolymères ont été synthétisés en greffant de la simvastatine (SIM) sur du poly (acide méthacrylique) (PMAA) lors d'une réaction d'estérification avec élimination d'eau. Ces copolymères ont ensuite été réticulés en utilisant de l'éthylène glycol pour former des hydrogels de PMAA greffé-SIM (SIMA). Les analyses par spectroscopie FTIR et RMN ont

mis en évidence la formation d'unités d'anhydride cyclique intramoléculaire à six chaînons dans les chaînes principales de PMAA greffé-SIM. L'influence du pH et de la composition en SIM sur la rétro estérification a été étudiée, et il a été observé que le coefficient de diffusion du SIM dans la matrice polymère suivait un modèle Fickien. L'étude cinétique de la libération du SIM à partir des films de SIMA a montré que SIMA13 présentait les performances les plus élevées à pH 7, capable de libérer uniformément $59,00 \pm 1,06$ % en poids de SIM avec un taux de $1,11 \pm 0,02$ % en poids par heure pendant 53 heures. En revanche, à pH 1, SIMA13 était capable de libérer uniformément seulement un maximum de $9,99 \pm 0,09$ % en poids de SIM pendant les 3 premières heures, tandis qu'à pH 7, il pouvait libérer 59 % en poids de SIM pendant 70 heures. [70]

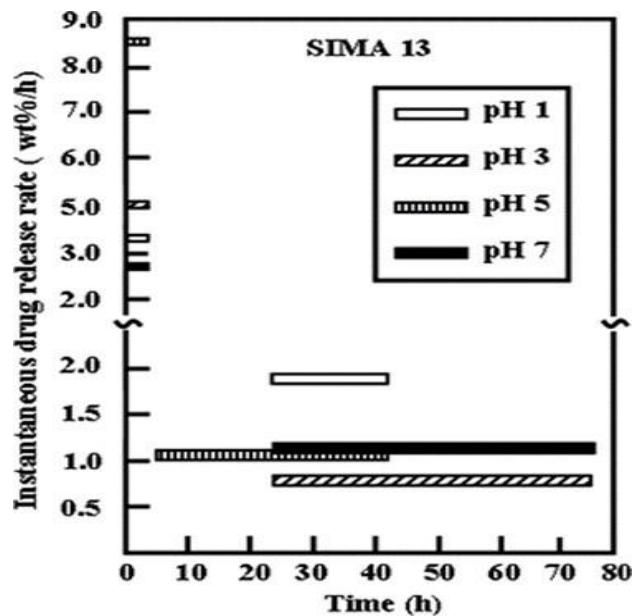


Figure 4.2 : libération d'un médicament (SIM) en fonction de temps

Après les réactions et les analyse faite précédemment les résultats de cette étude suggèrent que l'incorporation de médicaments contenant un groupe hydroxyle, comme le SIM, peu soluble dans l'eau, dans un polymère d'acide carboxylique par réaction d'estérification pourrait être une méthode appropriée pour l'administration de médicaments. Cette méthode a amélioré la répartition uniforme des molécules de SIM dans la matrice polymère, favorisant ainsi sa solubilité dans les milieux. La solubilité du SIM libéré dans l'eau du SIMA via une réaction de rétro estérification a dépassé 140,0 mg/ml. L'analyse spectroscopique a révélé une structure intramoléculaire à six chaînons des unités d'anhydride cyclique sur les chaînes principales

SIMA. La dynamique de libération du SIM à travers le matériau obéit au modèle Fickien. À pH 5, la teneur en SIM dans SIMA était de 18 % en poids, et le taux de libération était de 0,90 à 0,02 % en poids pendant 70 h. À pH 7, SIMA18 a été capable de libérer uniformément 63,0 1,40 % en poids du SIM total pendant 70 h. En comparaison, SIMA13 est capable de libérer seulement un maximum de 9,99 % en poids de SIM directement dans l'estomac (pH 1) pendant 3 h, et 59 % en poids dans les intestins (pH 7) pendant 70 h."

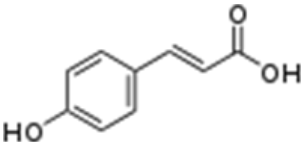
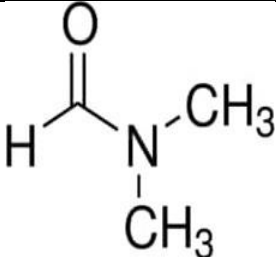
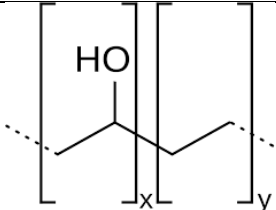
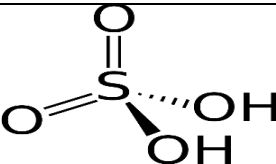
Chapitre II : Partie Expérimentale

1- Matériels :

1-1 Les matières premières :

Les produits nécessaires pour la formation des films sont regroupés dans le tableau 5.1 ci – dessous.

Tableau 5.1 : Les produits chimiques utilisés

Produits	Rôle	Propriété physico-chimique	Structure chimique
L'acide coumarique	Principe actif	Mm : 164,158 g/mol T _f : 214 °C Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l' <u>éthanol</u> et l' <u>éther d'éthylque</u>	
Dimethyl formamide —DMF	Solvant	MM : 73.095g/mol T _b : 148-156°C Solubilité : miscible/l'eau, éthanol, Ethyle éther, l'acétone et le benzène	
Poly(éthylène vinylalcool)—PEVA à 32% d'éthylène	Plastifiant	T _f : 183°C T _g : 69°C Solubilité : Soluble avec DMSO, eau et phénol.	
L'acide sulfurique	Catalyseur	PM : 98.078g/mol T _b : 290°C Solubilité : Miscible avec eau et alcool	

1-2 Matériels et équipements utilisés :

Les différents équipements utilisés pour l'obtention des différents échantillons sont illustrés dans les tableaux (5.2et 5.3) suivant :

Tableau 5.2 : Equipements de préparations de films

Désignation	Marque
pH-mètre	OHAUSStarter2c
Montage a reflux	Constitue de plaque chauffante , ballon, réfrigérant, bain marie
Etuve	MEMMERT
Balance électronique de précision	OHAUSEXPLORESEX224

Tableau 5.3 : Equipements de caractérisation

Désignation	Marque
Spectrophotométrie FTIR	SHIMADZUFTIR-8900
Spectrophotométrie UV visible	SHIMADZU
DRX	RIGAKU

2- Méthode :

2-1 Méthodes de la synthèse :

Calcul de masse des différents pourcentages de PA :

Nous avons calculé la masse de principe actif correspondante aux différents pourcentages de film (5%; 10%; 15%)en utilisant l'équation suivante :

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

X% : pourcentage de PA

m_a : La masse de PA

m_p : La masse de polymère

Exemple :

Pour un film de 0.5g PEVA avec 5% de PA :

$$5\% = \frac{m_a}{0.5 + m_a} \Rightarrow 0.05 \times (0.5 + m_a) = m_a \Rightarrow 0.05 \times 0.5 = 0.95 m_a$$

$$m_a = 0.05 \times \frac{0.5}{0.95}$$

$m_a = 0.026g$ de PA.

Les mêmes étapes de calcul pour les films de 10% et 15%, les résultats sans résumés dans le tableau 5-4

2-2 Greffage de principe actif sur le polymère PEVA :

Lors de la préparation de trois composés PEVA-gref-AC5, PEVA-gref-AC10et PEVA-gref-AC15, à la fin de la réaction nous avons obtenus des solutions visqueuses ces derniers ont été portés pour le séchage pendants plus de 10 jours dans une étuve a une température de 45°C.

La figure (fig. IV-1) suivante montre la fixation de l'acide coumarique sur le polymère (PEVA) par une réaction d'estérification catalysée par l'acide sulfurique :

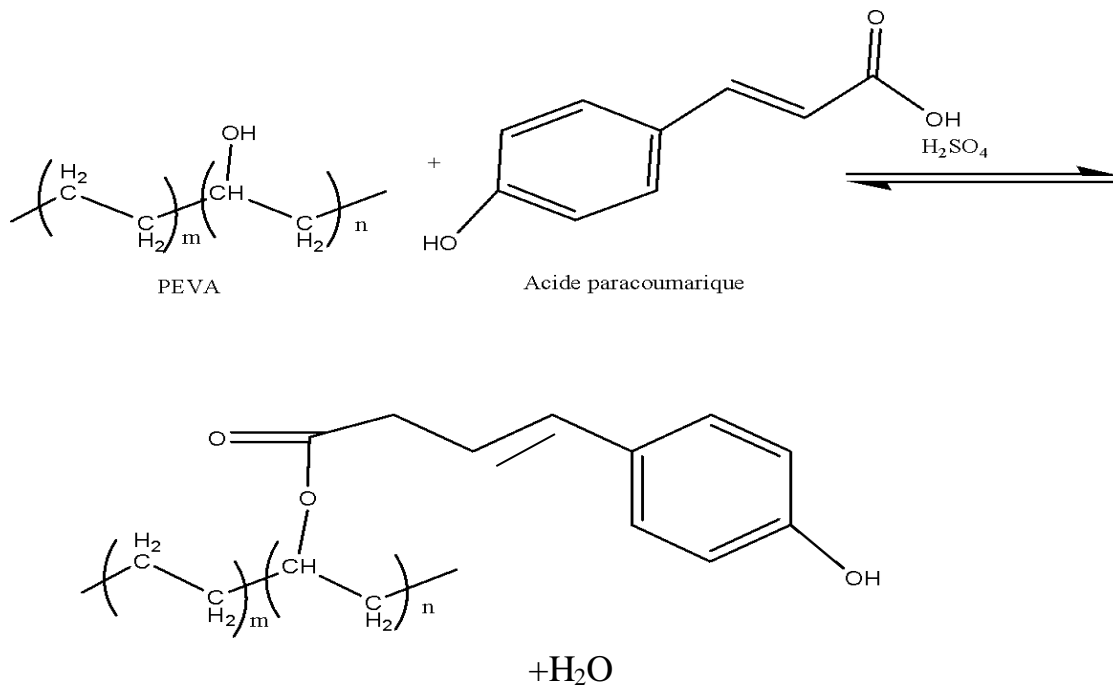


Figure 5.1 : Réaction d'estérification du PEVA avec AC

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

$$10\text{g polymère} \rightarrow 100\text{g DMF}$$

$$X \text{ polymère} \rightarrow 5\text{g DMF}$$

$$X_{\text{polymère}} = \frac{5 \times 10}{100} = 0,5\text{g}$$

Donc on a travaillé avec 0,5 g de polymère PEVA.

La composition des films contenant différents pourcentages de PA sont représentés dans le tableau (5.4) suivant :

Tableau 5.4 : La composition des films PEVA-greffe-AC

Composants	F ₁	F ₂	F ₃
PEVA(g)	0.5	0.5	0.5
DMF(g)	5	5	5
Acide coumarique (%) (g)	5% (0.026 g)	10% (0.055 g)	15% (0.088 g)
Acide sulfurique	Quelques gouttes	Quelques gouttes	Quelques gouttes

3- Mode opératoire :

- ✓ Dans un ballon monocol de 25 ml, introduire 0,5 g de PEVA et 4 g de solvant diméthylformamide (DMF) fixer ce dernier à un réfrigérant afin de réaliser par la suite un montage à reflux pour chauffer doucement le mélange et obtenir un mélange homogène, ainsi que la dissolution complète du polymère.
- ✓ L'utilisation d'un bain d'huile est nécessaire, pour assurer une température stable ne dépassant pas 90°C. Le montage est maintenu sous agitation à l'aide d'un barreau magnétique pendant 2 heures sur une plaque chauffante agitatrice (Cette méthode permet de contrôler précisément la température du mélange réactionnel afin d'obtenir des résultats optimaux).

- ✓ Dans un bécher de 20 ml, dissoudre 5% (26 mg) de (AC) avec 1 g du DMF.
- ✓ Mélanger la solution de (AC) à la solution du polymère obtenu après l'avoir refroidi à moins de 50°C, ajouter quelques gouttes d'acide sulfurique concentré ce dernier a été utilisé comme un catalyseur.

(Les même deux dernières étapes ont été répétées pour l'obtention des films de « 10% et 15% » avec leurs masses correspondantes qui ont été calculées précédemment (tableau IV-4)

- ✓ Garder la synthèse sous agitation pendant 3 heures.
- ✓ On verse les trois mélanges dans des assiettes en inox.
- ✓ Les échantillons ont été placés dans une étuve à une température de 45°C pendant plus d'une semaine pour permettre l'évaporation du DMF, jusqu'à l'obtention d'un film mince (Ce processus de séchage contrôlé est essentiel pour éliminer le solvant et obtenir un film mince du matériau désiré).



Figure 5.2 : photo original des films obtenus après séchage

Dans le schéma 5-3 ci-dessus on retrouve la représentation globale des différentes étapes de préparation des films par estérification en utilisant différents pourcentages du PA.

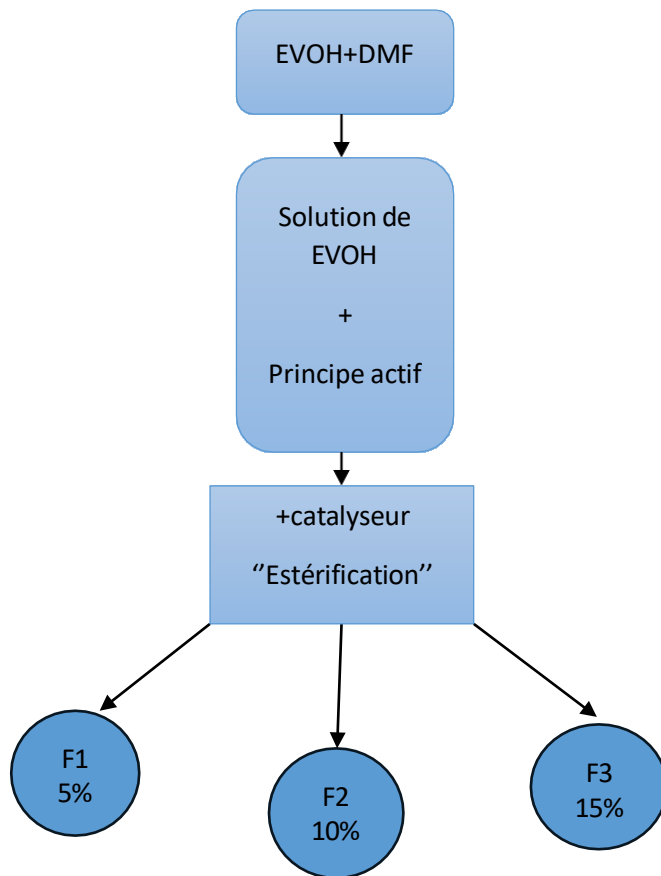


Figure 5.3 La représentation globale des films

4- Préparation des milieux de libération :

Dans un bécher de 1000 ml, on introduit 1000ml de l'eau distillée et on ajuste le pH avec une solution de HCl concentrée, à l'aide d'un pH mètre jusqu'à pH=1. C'est la même méthode pour la préparation de la solution de pH=7.

5- Étude de profile de libération de PA :

- ✓ Dans un bécher de 150 ml, on introduit 100 ml du milieu de libération "solutions tampons de pH=1 qui représente le milieu gastrique, et pH =7 qui représente le milieu intestinal", et un barreau magnétique pour provoquer une faible agitation.
- ✓ On prend un morceau du film (1cm/1cm), le mettre dans le milieu de libération avec une température qui ne dépasse pas 37°C et sous une faible agitation.
- ✓ Un prélèvement de 1,5ml est effectué de la solution avec d'une seringue chaque 2h jusqu'à 72h.
- ✓ Ces prélèvements ont été versés dans des tubes à essai et complétons le volume

jusqu'à 3ml avec la même solution de pH correspondant et bien fermé les tubes.

- ✓ Chaque échantillon des milieux de libération a été dosé par UV à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS à 290nm, afin de déterminer les concentrations d'AC à partir de la droite d'étalonnage.

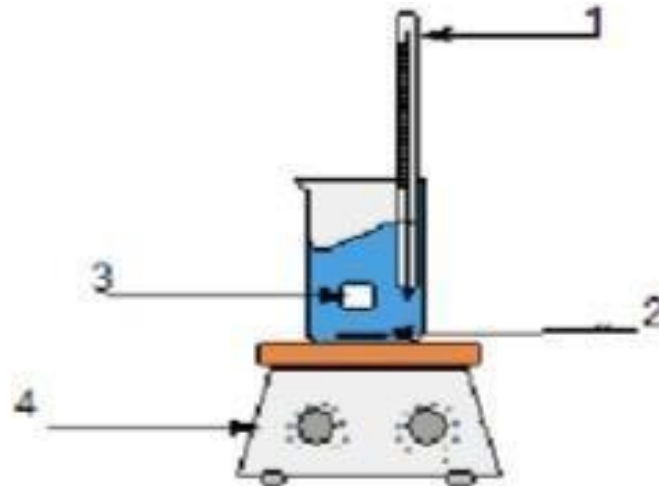


Figure 5.4 : Schéma représentatif du dispositif de libération d'un principe actif

1-thermomètre.

2-barreau magnétique.

3-film.

4-plaque chauffante agitatrice

6- Courbe d'étalonnage :

Le dosage quantitatif d'AC a été réalisé en utilisant une méthode spectrophotométrique UV, tout d'abord la solution mère a été préparé par dissolution de 2mg d'AC dans l'eau distillé à (pH=6.8) dans une fiole de 100ml, après la dissolution on complète par l'eau distillé jusqu'à le trait de jauge.

- Calcule de la concentration de solution mère :

$$C_m = \frac{2}{100} = \boxed{0,02mg / ml}$$

Avec C_m : concentration de la solution mère.

- Préparation des solutions filles :

Pour préparer des solutions fille diluées de : 0,001 ; 0,002 ; 0,003 ; 0,004 et 0,016mg/ml en utilisant l'équation de dilution :

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

C_a : Concentration de la solution fille.

V_a : Volume de la solution fille.

V_m : Volume de la solution mère prélevé.

$$V_m = (C_a \times V_a) / C_m$$

Exemple 1 : pour une solution fille de 0,001mg/ml :

$$V_m = \frac{C_a \times V_a}{C_m} = \frac{0,001 \times 20}{0,02}$$

$$V_m = 1 \text{ml}$$

Exemple 2 : pour une solution fille de 0,016mg/ml :

$$V_m = \frac{0,016 \times 20}{0,02}$$

$$V_m = 16 \text{ml}$$

Donc dans une fiole de 20 ml, on verse 1ml de la solution mère, et on complète avec l'eau distillé jusqu'à le trait de jauge pour obtenir la solution de concentration 0,016 mg/ml. La courbe d'étalonnage d'acide coumarique est représentée dans la figure 6.2.

Chapitre III : Résultats et discussions

1- Analyse par FTIR :

1-1 Introduction sur l'analyse FTIR :

L'analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) est une technique d'analyse chimique qui permet d'obtenir le spectre d'absorption d'un échantillon solide, liquide ou gazeux. Elle mesure la quantité de lumière absorbée par un échantillon en fonction de la longueur d'onde émise par un faisceau infrarouge. Cette méthode est non destructive et offre une identification rapide et précise des composants chimiques des échantillons. Elle est particulièrement utile pour analyser la pureté des matériaux, détecter des contaminations et comprendre des interactions moléculaires.

❖ L'absorbance de l'acide coumarique :

Un balayage de la zone UV-visible a été exécuté sur le spectrophotomètre. La lecture de la longueur d'onde a donné la valeur de 290 nm. Le tracé obtenu est représenté sur la figure suivante (figure 6.1)

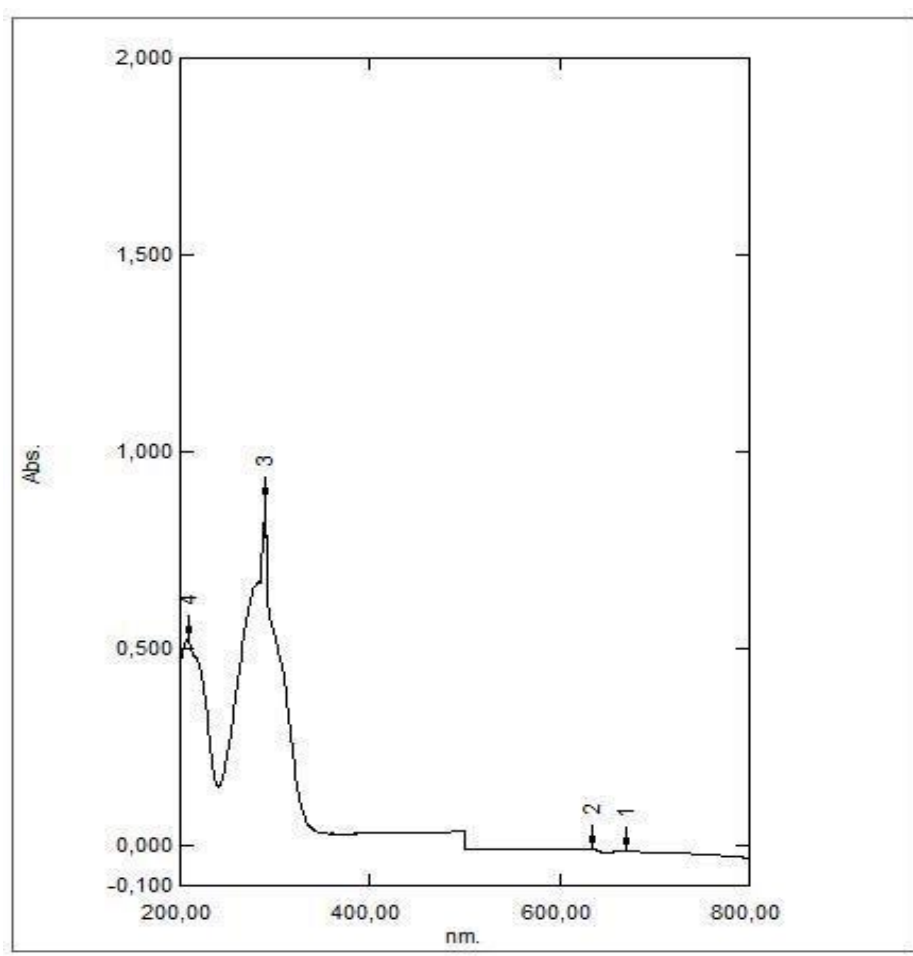


Figure 6.1 Spectre UV-visible de l'acide coumarique

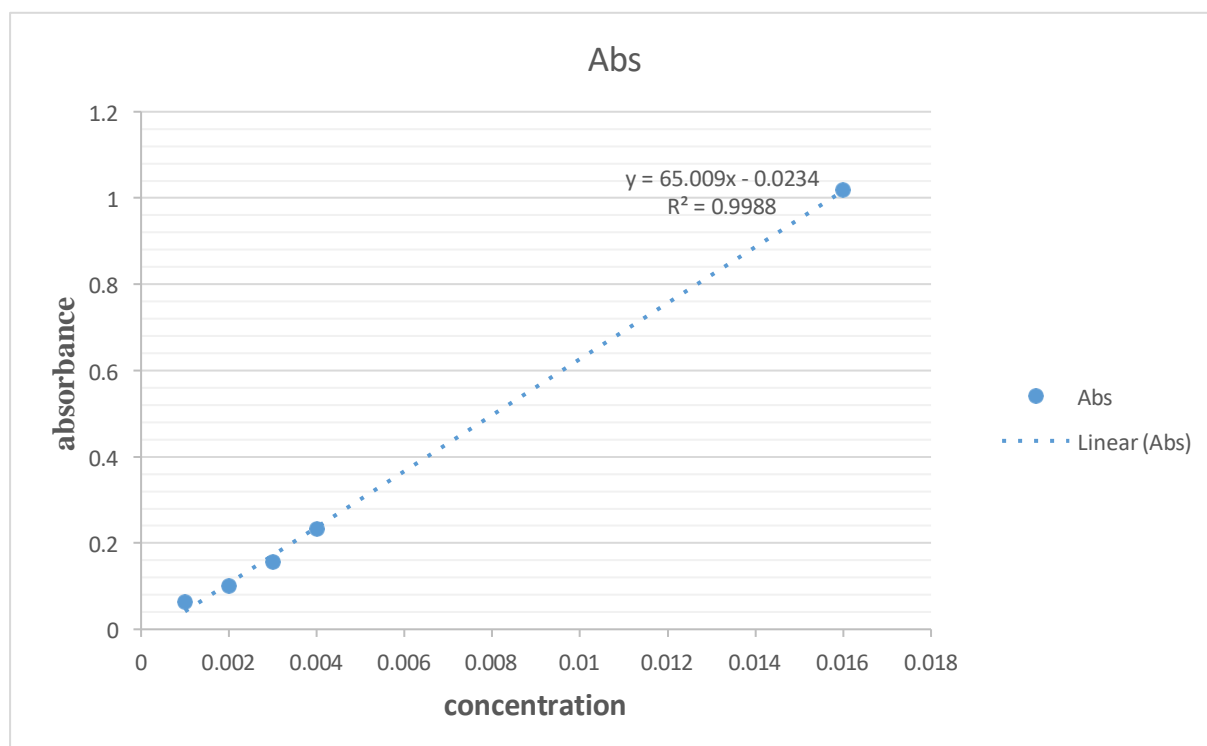


Figure 6.2 : Courbe d'étalonnage d'acide coumarique à pH=6.8 ($\lambda = 290\text{nm}$)

1-2 Analyse FTIR des composés purs :

La figure (6.3) montre les spectres FTIR du PEVA et AC purs, les pics caractéristiques des copolymères sont regroupés dans le tableau (6.1)

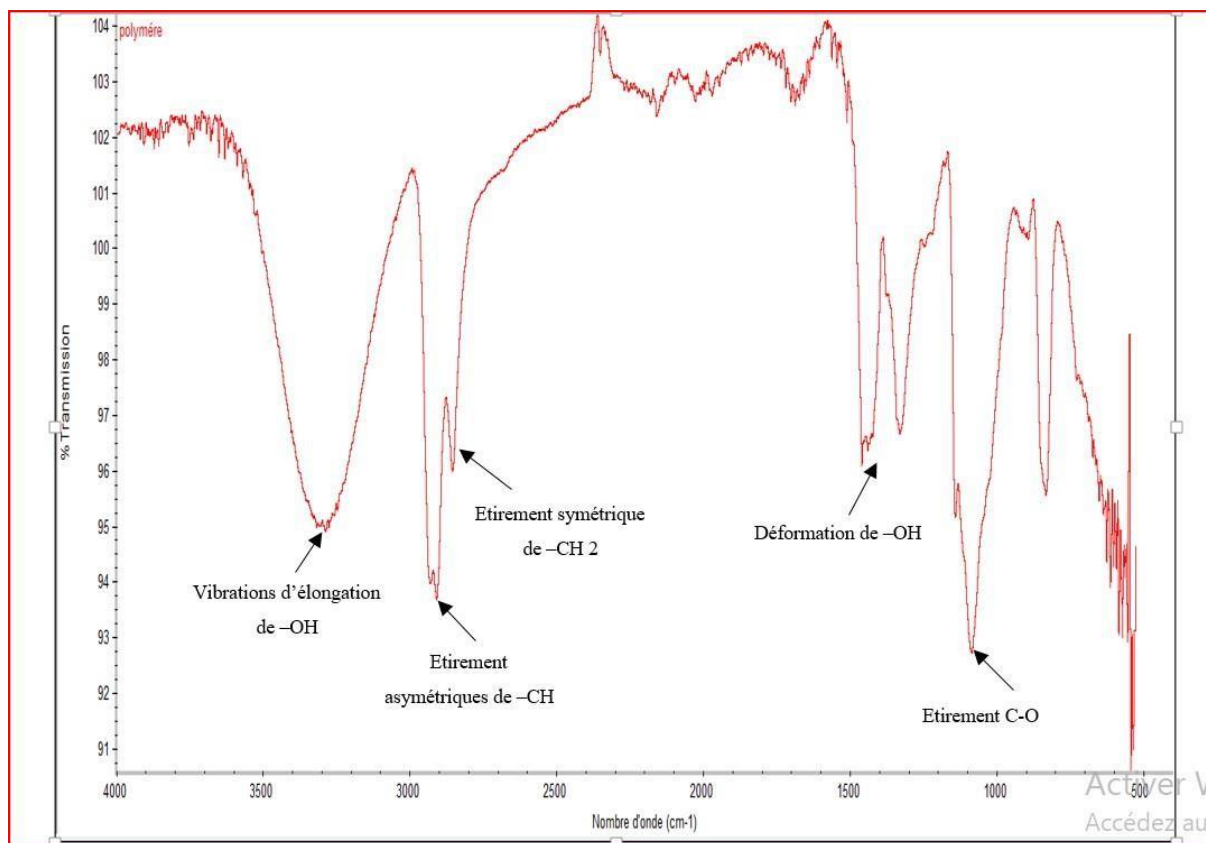


Figure (6.3): Spectre FTIR de polymère PEVA

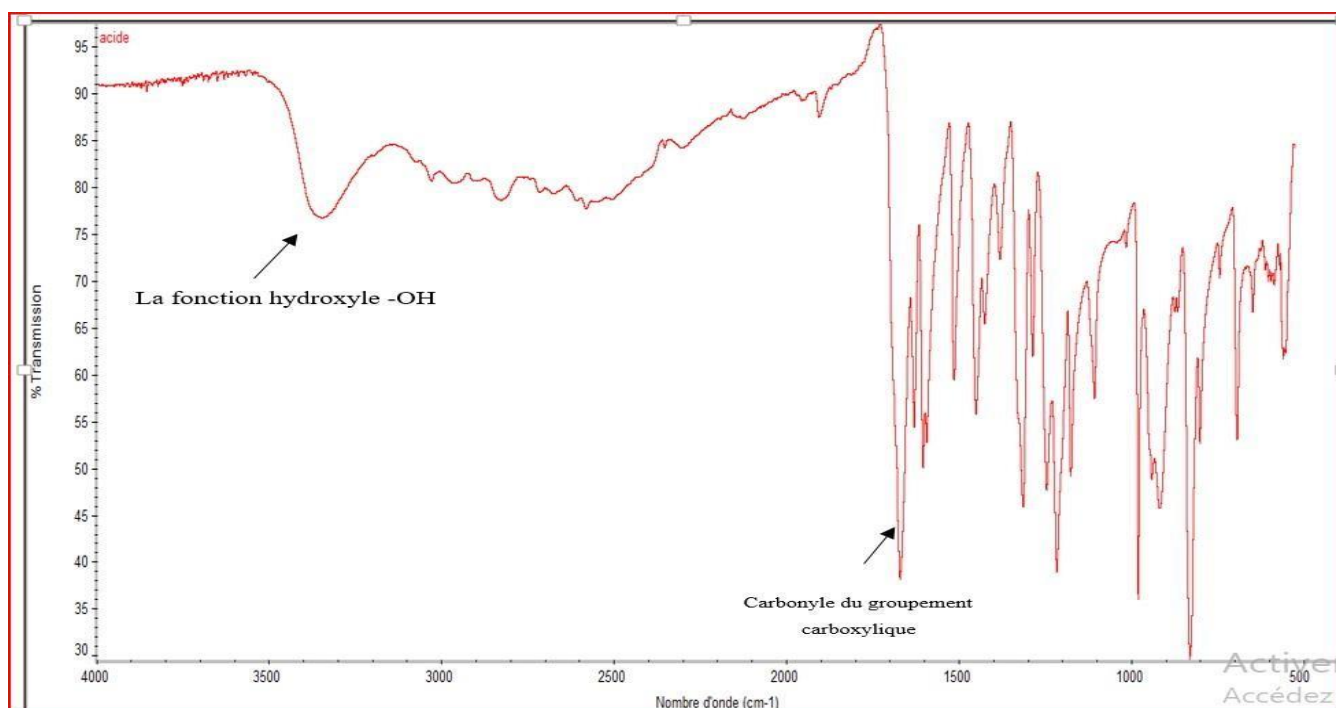


Figure (6.4): Spectre FTIR d'acide coumarique

Tableau (6.1) : Principales bandes d'absorption FTIR du PEVA et leurs groupements attribués

Bandes et zones d'absorption (cm ⁻¹)	Mode de vibration
3315-3334	Vibrations d'élongation de -OH
2925-2931	Etirement asymétrique de -CH
2852-2854	Etirement symétrique de -CH ₂
1458-1437-1332	Vibration de déformation de -OH
1088-1119	Etirement C-O
848	Vibration squelettique des alcanes

Concernant l'acide coumarique le spectre FTIR de ce dernier montre principalement une large bande entre 2500-3500 cm⁻¹ attribué à la fonction hydroxyle et un pic d'absorption à 1685 cm-1 spécifique au carbonyle du groupement carboxylique, les autres bandes d'absorption sont rassemblés dans le tableau (6.2)

Tableau (6.2) : Principales bandes d'absorption FTIR de AC et leurs groupements attribués

Bandes et zones d'absorption (cm ⁻¹)	Mode de vibration
1668	Vibrations d'étirement de C=C
845	Flexion dans le plan -CH
735	Déformation C-H aromatique
690 et 1215	Vibration de déformation C-H aromatique

1-3 Analyse par FTIR des systèmes de greffage :

Les figures (6.5) et (6.6) représentent respectivement les spectres d'absorptions des systèmes PEVA-gref-AC à différents %-poids en AC en présences des spectres du PEVA et AC pur, tandis que la deuxième figure regroupe les spectres du système de greffage seulement.

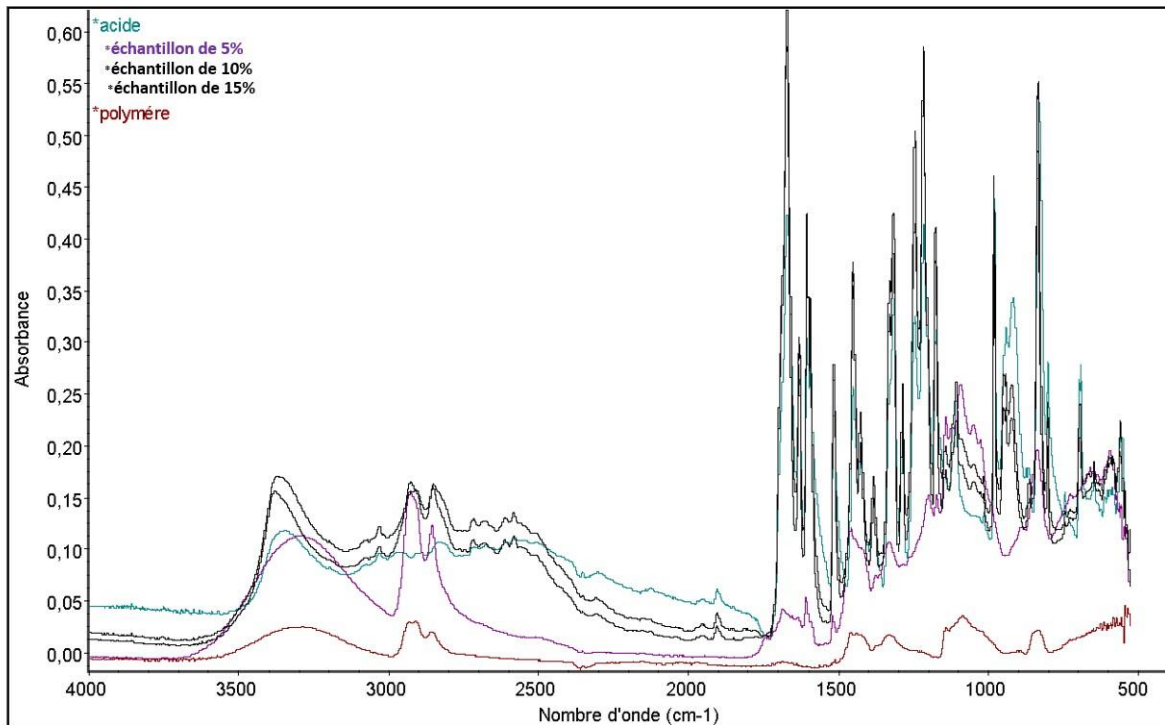


Figure (6.5) : les spectres d'absorptions des systèmes PEVA-gref-AC à différents %

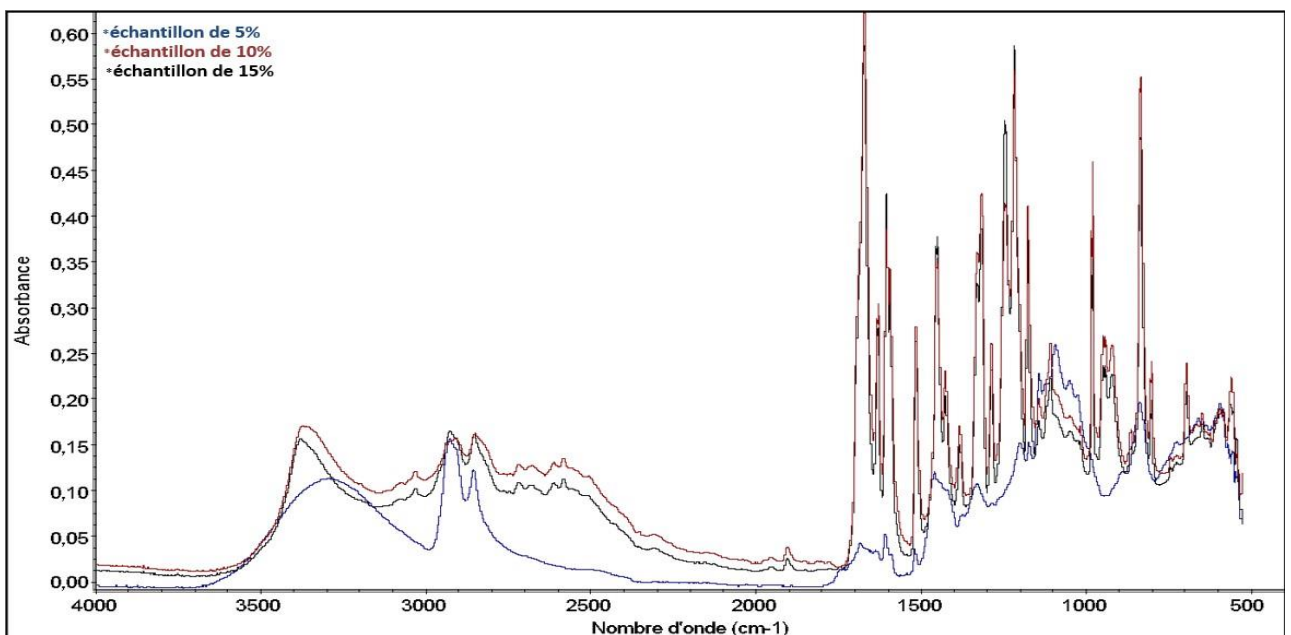


Figure (6.6) : Spectres FTIR du système de greffage

à 5%-poids en AC une nouvelle bande apparaît à 1674cm^{-1} par rapport au spectre PEVA pur ce qui signifie une diminution de la disponibilité des groupement hydroxyle du PEVA du a la formation du carbonyle $\text{C}=\text{O}$ de la fonction ester ,le nouveau pics vers 1200cm^{-1} confirme aussi la formation de la fonction de l'ester, en fin la bande large et intense entre $3100\text{-}3500\text{cm}^{-1}$ viens confirmer la présence de la fonction hydroxyle de AC mais la différence de l'intensité revient à la réaction des groupement hydroxyle du PEVA avec le carbonyle de l'acide.

Les spectres FTIR du greffage de 10-15%-poids en AC sur le PEVA sont presque identiques ou on retrouve majoritairement des pics intenses et moins largue dans la zone inférieure à 1750cm^{-1} et inversement les bandes dans la zone sont plus intense et moins largue par rapport au PEVA purs ,ces observations confirment que plus le taux de l'acide incorpore est élevé plus la réaction d'estérification a été réalisé avec un taux très faible et plus la formation des interactions de type liaisons hydrogènes domine est sont plus favorable entre AC et PEVA.

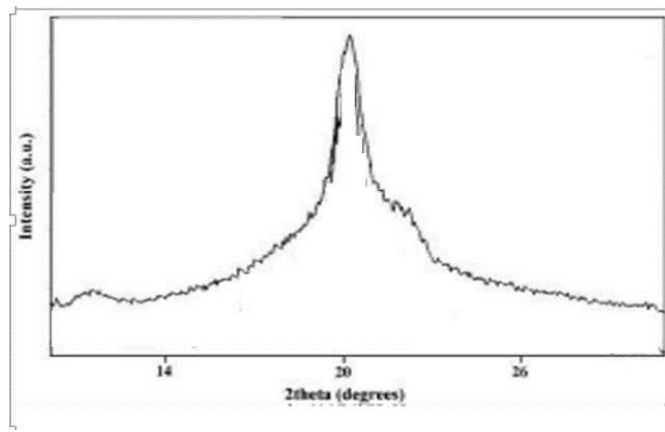
2- Analyse par DRX :

2-1 Introduction sur l'analyse DRX :

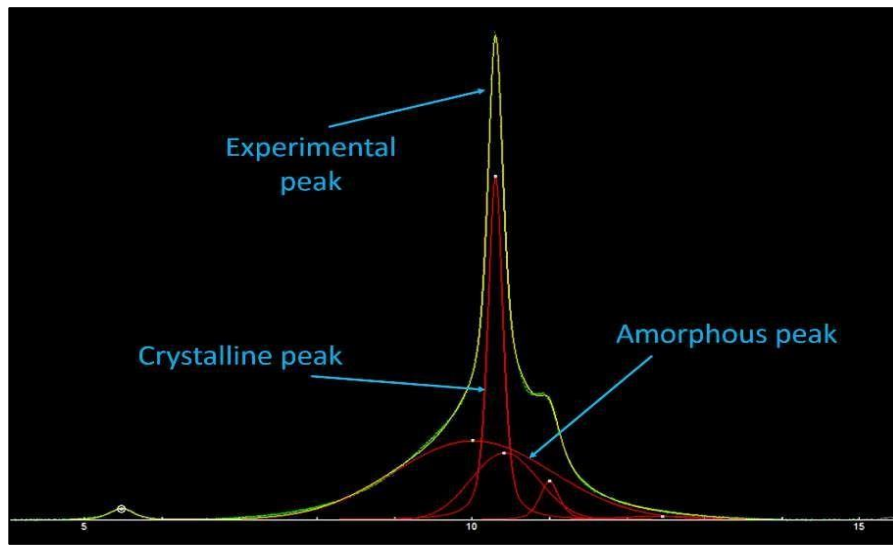
La diffraction des rayons X (DRX) est une technique d'analyse non destructive qui permet d'identifier et de déterminer quantitativement les différentes formes cristallines présentes dans un solide. Elle consiste à appliquer un rayonnement de longueur d'onde des rayons X ($0.1 < \lambda < 10\text{ nm}$) sur un échantillon argileux orienté ou non. Le rayonnement pénètre le cristal, il y a absorption d'une partie de l'énergie et excitation des atomes avec émissions de radiations dans toutes les directions. Les radiations émises par des plans atomiques qui sont en phase engendrent un faisceau cohérent qui peut être détecté. La condition pour que les radiations soient en phase s'exprime par la loi de Bragg.

2-2 Analyse par DRX des composés purs :

Les figures (6-7.8) représentent les diffractogrammes du copolymère et de l'acide coumarique respectivement, on note que le PEVA est caractérisé par la présence d'un pic intense a $2\theta=19,96^\circ$ et un autre pic de faible intensité a $2\theta=21,5^\circ$ ces deux pics indiquent la structure orthorhombique du PEVA, ces caractéristiques en été retrouve dans la littérature [71].



(a)



(b)

Figure (6.7) : Spectre de diffraction RX de PEVA (a) ; Spectre de diffraction RX de PEVA après déconvolution (b).

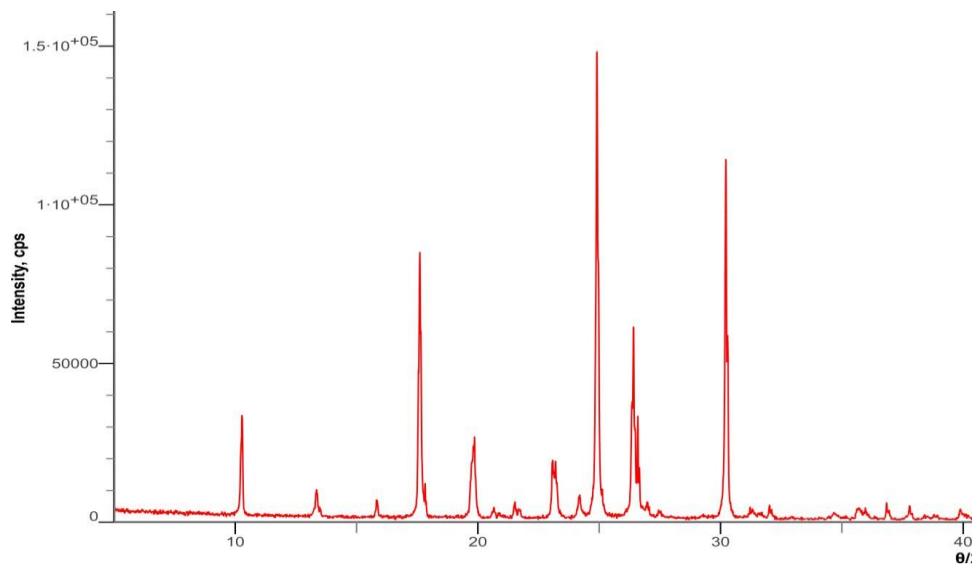


Figure (6.8): Spectre de diffractogramme de l'acide coumarique

2-3 Analyse par DRX des systèmes de greffage PEVA-gref-AC :

La comparaison des spectres des composants purs avec celui du copolymère greffé révèle :

*/ Pour le système PEVA-gref-AC5 la disparition totale des signaux caractérisant la structure cristalline de AC, ceci confirme la réaction totale de l'acide et le copolymère.

*/ Ce qui concerne les pourcentages de 10 et 15%-poids de l'AC incorporé : dans le copolymère, on note :

a/ l'apparition du pic vers 25° pour le système PEVA-gref-AC10 et l'apparition de deux pics aux alentours de 25° et 26,5°, ces pics correspondent aux rayons de diffraction de AC

b/ La présence des pics intenses à 19,5° et 21° caractéristiques à la matrice polymérique

Toutes ces observations confirment :

- Moins le taux du PA incorpore dans la matrice plus le taux de greffage est élevé
- Plus le taux du PA incorpore est élevé plus l'AC existe dans le copolymère sous forme moléculaire
- Plus le taux du PA incorpore est élevé plus la formation des liaisons hydrogènes augmente et la structure du PEVA devient plus cristalline

Ces résultats concorde avec les résultats obtenus par analyse FTIR.

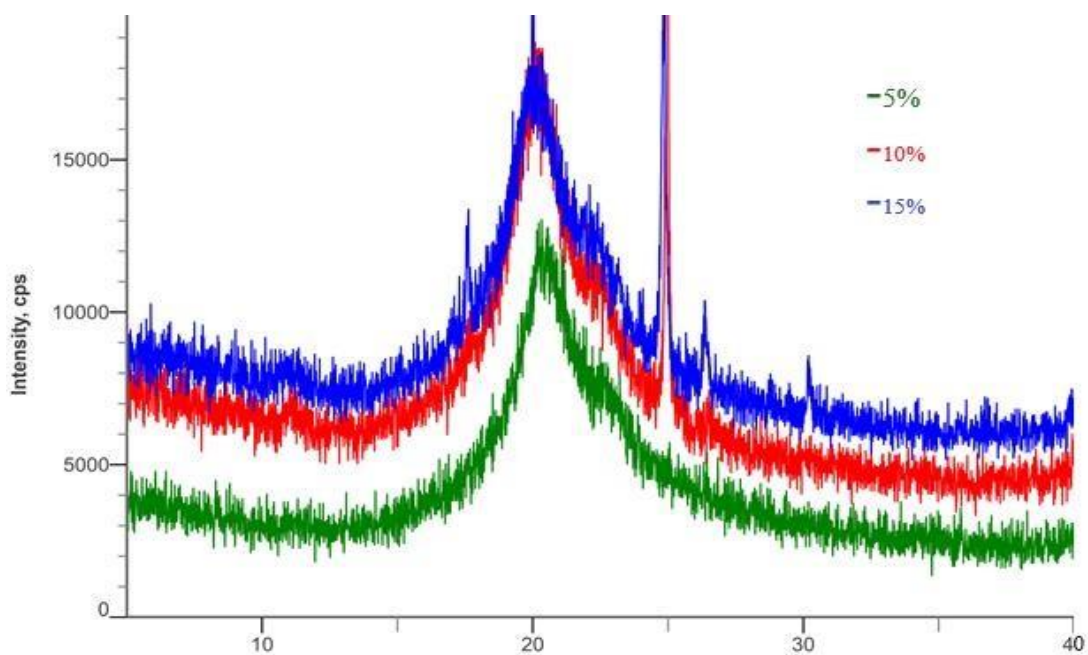


Figure (6.9) : Spectres comparatifs de diffraction RX des systèmes PEVA-gref-AC à différents %-poids en AC

Chapitre 4 : Les résultats de la délivrance de principe actif

Ce chapitre présente les résultats de largage « in vitro » de l'acide coumarique au cours du temps à partir du système PEVA-gref-AC à différents pourcentages en poids en AC. Dans un premier temps, nous traitons la dynamique de largage du médicament dans différents milieux pH afin de connaître quel est le système le plus performant dans ce domaine. Cette partie sera suivie par une étude de mécanisme de libération du PA à travers la matrice PEVA.

1- Etude du largage AC du système PEVA-gref-AC

Des échantillons de différentes compositions en AC contenant 5- 10 et 15 poids-% ont été bien séchés pendant plusieurs jours jusqu'à poids constant dans une étuve à 45°C. Ces derniers ont été placés dans des béchers contenant chacun 100 ml d'eau fixés des pH connus. Des aliquotes de 1,5 ml de chaque solution sont retirés à différents temps de séjour puis analysés sous UV à une longueur d'onde précise de 290 nm. La concentration des solutions est obtenue à l'aide de la courbe d'étalonnage tracée préalablement indiquant la variation de la concentration d'AC en fonction de la densité optique du produit.

Les variations du pourcentage cumulé largué (R) dans le milieu en fonction du temps ont été tracées sous formes de courbes représentées dans les Figures (7.1) (7.2)(7.3) On note que la dynamique de libération du PA a la même allure pour les différents poids-% en AC et dans différents milieux de pH d'où le pourcentage largué augmente par ordre croissant en fonction du temps, on note aussi que la quantité libérée est nettement supérieure pour les pHs égaux à 7 (milieu intestinal) par rapport aux pHs =1 (pH de l'estomac).

En terme de quantité on observe que la quantité minimale libérée à pH neutre (milieu désiré) revient au système PEVA-gref-AC5 de 137,06 %-poids en AC par contre la quantité maximum libérée a été repérée pour le système PEVA-gref-AC15 de 200,99 %-poids en AC, en générale les résultats d'une libération d'un PA montrent que les systèmes contenant de faible dose initialement incorpore donnent des valeurs des pourcentages cumulatifs libérés plus élevés par rapport aux systèmes contenant des quantités supérieures, dans notre travail le cas l'inverse c'est produit ceci est dû très probablement au largage de AC par une réaction de retro-estérification pour le système PEVA-gref-AC5 et la libération de AC par la réaction de retro-estérification en plus de la rupture des liaisons hydrogènes formées entre les différents constituants du composé donc une double fixation du AC sur PEVA.

Ces résultats favorisent l'utilisation du PEVA-gref-AC5 dans le but de libération de faibles taux dans le milieu souhaité, par contre l'utilisation du PEVA-gref-AC15 est favorable dans le cas où on aura besoin de libérer des quantités plus élevées en plus de la possibilité de son application de ce dernier dans d'autres domaines.

Tableau 7.1. Variation du pourcentage de AC largué à partir du PEVA-gref-AC5 dans différents milieux de pH

Temps (h)	R (%-poids)	
	pH=1	pH=7
2	2,16	3,14
4	1,37	5,29
6	1,57	9,41
10	1,76	15,49
14		20,59
18		25,69
22	4,90	30,78
24	7,06	35,88
26	9,21	41,96
30	12,35	49,02
34	15,49	57,06
38	18,63	63,14
40	18,82	71,18
44	20,98	78,23
46	25,10	84,31
48	28,23	89,41
50		95,49
52	30,39	102,55
56	33,53	107,65
60	36,67	111,76
66	37,84	117,84
68	38,04	124,90
70	41,18	131,96
72	42,35	137,06

Tableau 7.2 Variation du pourcentage de AC largué à partir du PEVA-gref-AC10 dans différents milieux du pH

Temps (h)	R (%-poids)	
	pH=1	pH=7
2	6,74	7,20
4	12,54	13,94
6	16,48	20,21
10	19,02	26,01
14	19,70	34,15
18	19,91	40,88
20	20,58	
22	20,33	48,55
24	17,27	56,69
26	17,48	63,89
30	16,76	72,96
34	16,04	80,63
38	14,85	89,23
40	15,52	97,36
44	15,27	106,43
46	15,48	114,57
48	18,48	122,70
50	21,49	130,37
52	22,63	137,57
56	23,78	145,71
60	26,78	153,85
66	28,86	161,51
68	30,93	170,11
70	33,47	177,78
72	35,55	185,45

Tableau7.3 Variation du pourcentage de AC largué à partir du PEVA-gref-AC15 dans différent milieux du pH

temps h	R (%-poids)	
	pH=1	pH=7
2	7,09	6,51
4	11,85	14,18
6	15,73	19,82
10	18,75	28,65
14	21,47	36,32
18	23,03	44,57
20	24,29	
22	24,10	52,53
24	27,12	61,08
26	30,71	69,62
30	34,02	78,16
34	37,03	87,58
38	39,46	96,13
40	41,60	105,25
44	43,16	113,80
46	45,01	122,63
48	49,77	131,18
50	55,11	139,72
52	59,29	148,85
56	64,34	157,39
60	68,22	165,94
66	72,11	174,48
68	76,58	183,32
70	81,63	192,15
72	86,68	200,99

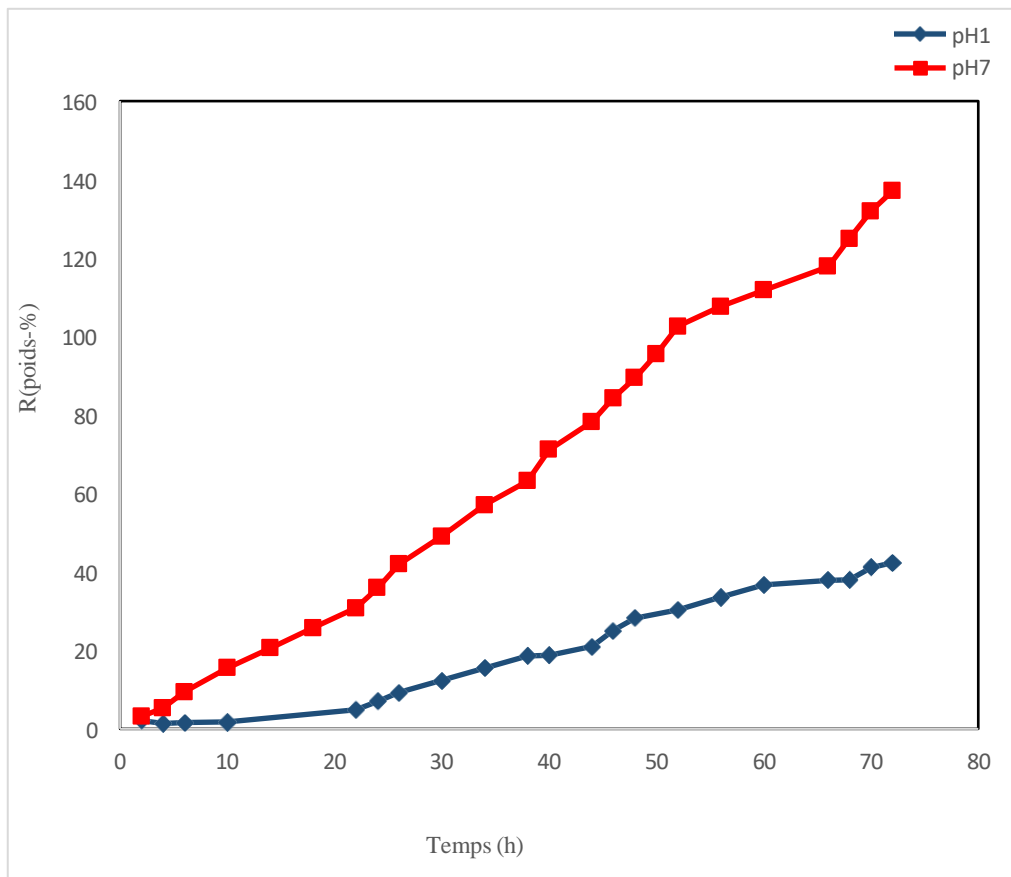


Figure 7.1 Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA-gref-AC5 dans différents milieux pH en fonction du temps

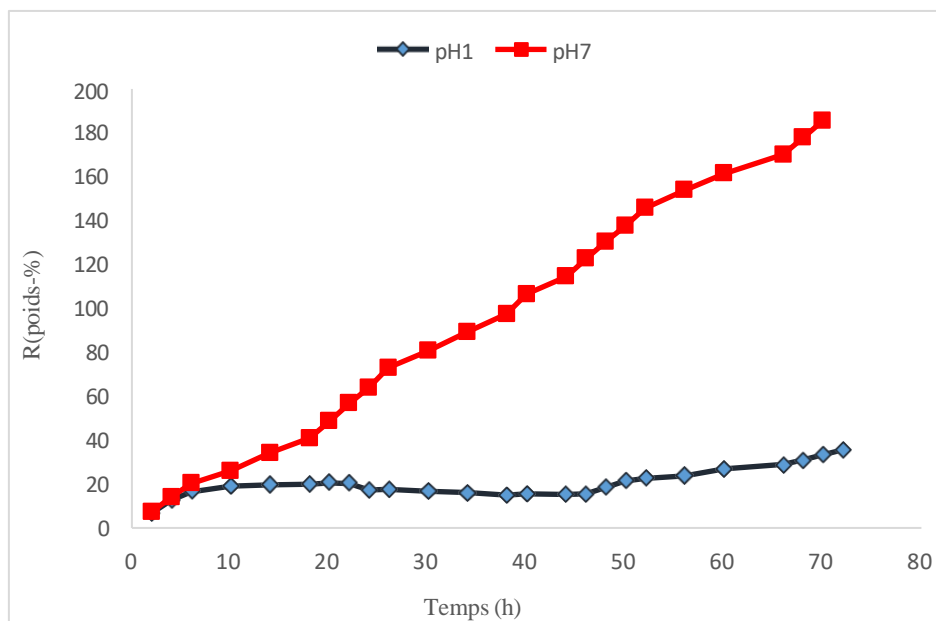


Figure 7.2 Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA-gref-AC10 dans différents milieux pH en fonction du temps

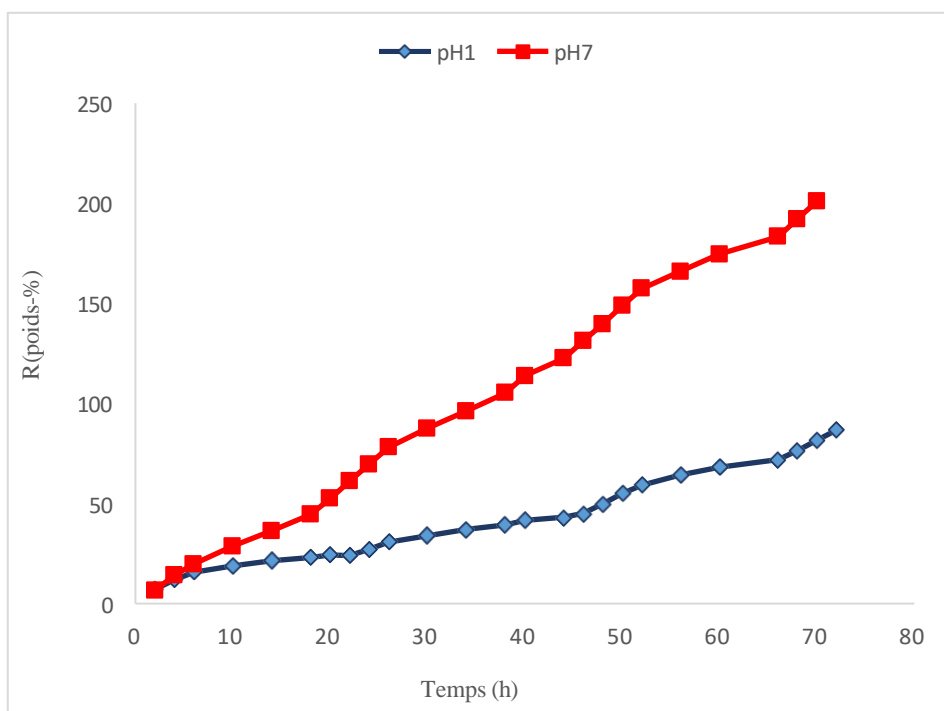


Figure 7.3. Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA-gref-AC15 dans différents milieux pH en fonction du temps

2- Étude des mécanismes de libérations

Afin de parvenir à cerner le sujet de libération réalisée *in vitro* et d'identifier le mécanisme de libération à partir de la forme pharmaceutique, des modèles mathématiques ont été utilisés. Dans notre travail on a appliqué trois modèles dont les expressions mathématiques et la nature du mécanisme correspondant sont répertoriés dans le tableau (7.4)

- **Ordre Zéro** : Quand un principe actif suit une cinétique d'ordre zéro, c'est-à-dire qu'il est libéré de façon constante au cours du temps. Il s'agit véritablement d'un système à libération contrôlée. Pour étudier cette cinétique de libération, les données obtenues à partir des études de libération *in vitro* sont tracées en tant que montant cumulé de P.A libérée en fonction du temps.
- **Higuchi** : Le premier exemple d'un modèle mathématique destiné à décrire la libération du P.A à partir d'un système matriciel a été proposée en 1961 par Higuchi [72]. Initialement conçu pour les systèmes planaires, il a ensuite été étendu à différentes géométries et des systèmes poreux [73].
- **Korsmeyer-Peppas** : Korsmeyer et al. (1983) [74] ont proposé une relation simple qui décrit la libération d'un P.A. Dans ce modèle, la valeur de n qui caractérise le mécanisme de libération du P.A, est donné comme décrit dans le tableau (7.5). Les données de libération *in*

in vitro sont tracées comme le log du pourcentage cumulé du P.A libéré en fonction du log du temps. Lorsque $n=0,5$, le mécanisme de libération suit la diffusion de Fick, et si n est compris entre 0,5 et 1,0 la libération suit un mécanisme non fickien. Lorsque $n=0,5$, la libération est contrôlée par diffusion et dépendante du temps tandis que, lorsque $n=1,0$, la libération du médicament est contrôlée par gonflement et est indépendante du temps. Les valeurs de n comprises entre 0,5 et 1,0 indiquent la superposition des deux phénomènes.

Tableau 7.4 Mécanismes attendus à partir de différentes formes pour chaque valeur de n .

Couche mince	Forme cylindrique	Forme sphérique	Mécanisme de libération
$0, 5 < n$	$0, 45 < n$	$0, 43 < n$	Diffusion de Fick
$0, 5 < n < 1, 0$	$0, 45 < n < 0, 89$	$0, 43 < n < 0, 85$	Transport non-Fickien
$n = 1, 0$	$n = 0, 89$	$n = 0, 85$	Cas II de transport
$n > 1, 0$	$n > 0, 89$	$n > 0, 85$	Super cas II de transport

Tableau 7.5 : Caractéristiques des modèles mathématiques appliqués.

Modèles	Equation	Représentation graphique	Nature du mécanisme	Pente	Ordonnée à l'origine
Ordre zéro	$Q_{cum} = Q_0 + K_0 t$	$Q_{cum} = f(t)$	Une libération indépendante de la concentration du PA	K_0	Q_0
Higuchi	$Q_{cum} = K_H t^{1/2}$	$Q_{cum} = f(t^{1/2})$	Une libération gouvernée par diffusion	K_H	0
Korsmeyer-Peppas	$\text{Log}(Q_t/Q_\infty) = \text{log } K_{kp} + n \text{log } t$	$\text{Log } Q_{cum} = f(\text{log } t)$	La magnitude de l'exposant n indique le mécanisme de libération (transport Fickien, transport non-Fickien)	n	$\text{Log } K_{kp}$

Q_0 : quantité initiale de PA ; Q_t : quantité de PA dans le compartiment à l'instant t ; K_0 : constante cinétique d'ordre 0 ; Q_{cum} : quantité cumulée de PA dans le milieu à l'instant t ; K_H : constante d'Higuchi ; Q_∞ : quantité cumulée de PA à l'équilibre ; n : exposant de diffusion [75-76-77].

Le choix du meilleur modèle est basé sur la valeur la plus élevée du coefficient de corrélation « R^2 », obtenu par ajustement des résultats expérimentaux selon les équations correspondantes aux modèles étudiés [78]. La pente et/ou l'ordonnée à l'origine des droites obtenues, permettent de calculer les paramètres constants inclus dans le modèle.

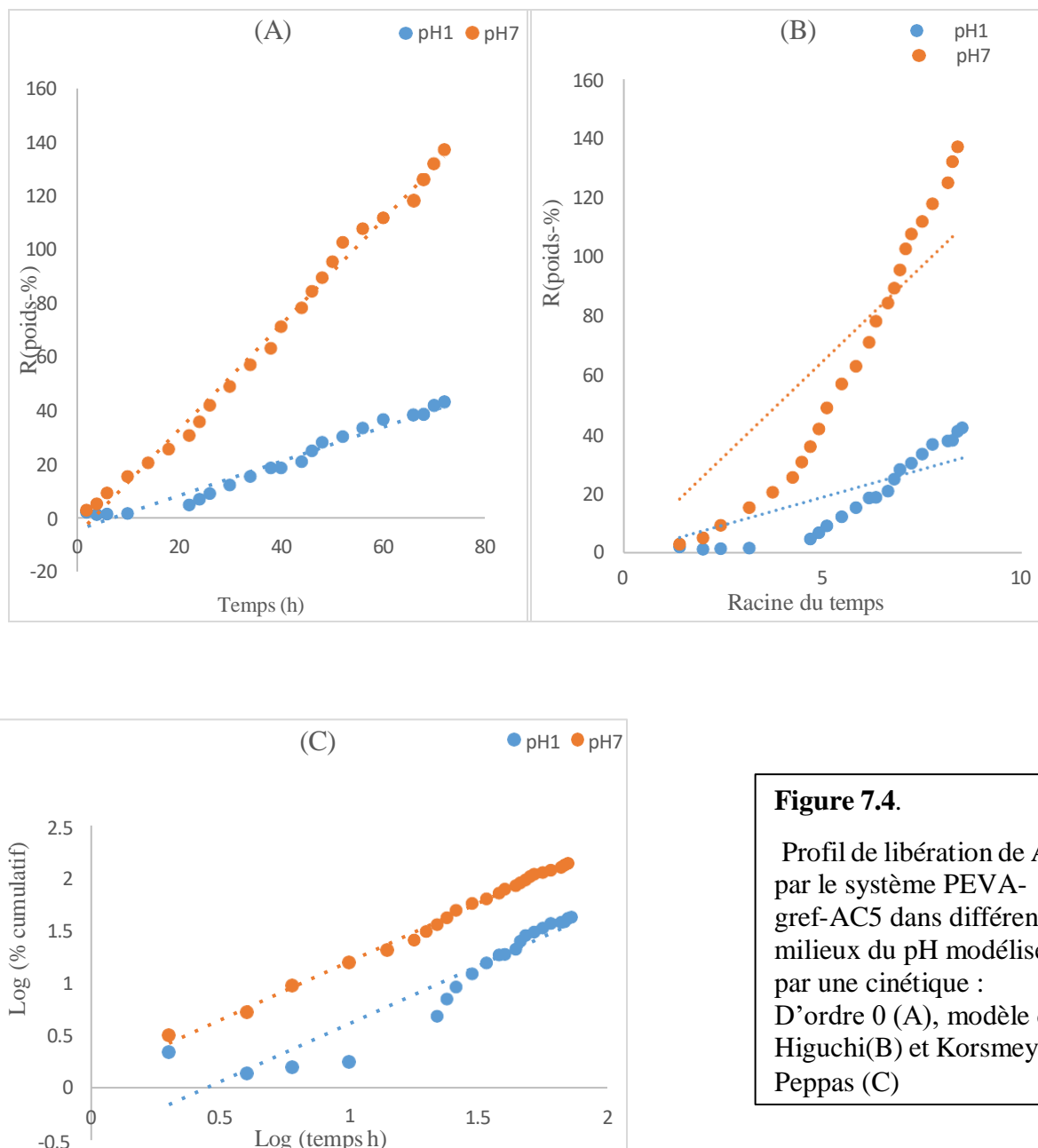


Figure 7.4.

Profil de libération de AC par le système PEVA-gref-AC5 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre 0 (A), modèle de Higuchi(B) et Korsmeyer-Peppas (C)

Tableau (7.6) : Coefficients de corrélation (R^2) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre 0, d'Higuchi, et de Korsmeyer-Peppas du PEVA-gref-AC5

pH	R^2 Ordre 0	R^2 Modèle de Higuchi	Modèle de Korsmeyer-Peppas	
			R^2	N
1	0,9681	0,80	0,8854	1,11
7	0,9926	0,71887	0,995	1,10

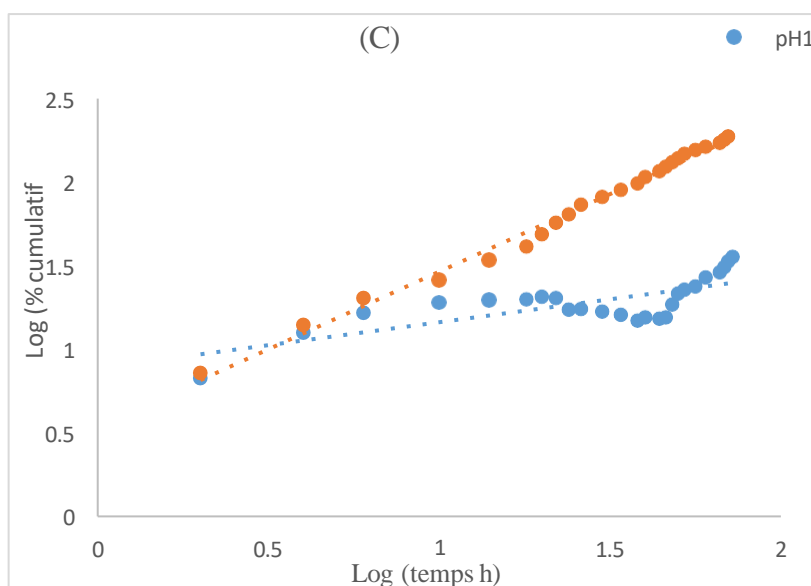


Figure 7.5.
Profil de libération de AC par le système PEVA-gref-AC10 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre 0 (A), modèle de Higuchi(B) et Korsmeyer-Peppas (C)

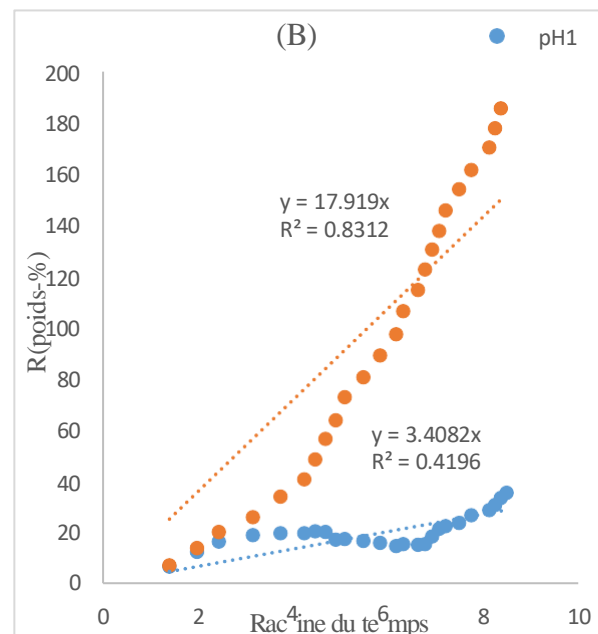
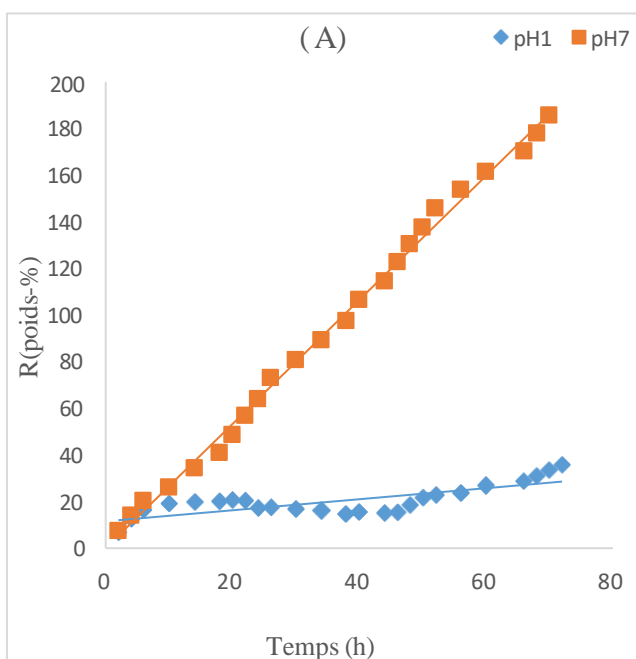


Tableau (7.7) : Coefficients de corrélation (R^2) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre 0, d'Higuchi, et de Korsmeier-Peppas du PEVA-gref-AC10

pH	R^2 Ordre 0	R^2 Modele de Higuchi	Modele de Korsmeier-Peppas	
			R^2	n
1	0,5992	0,5349	0,5539	0,27
7	0,9958	0,4196	0,9909	0,93

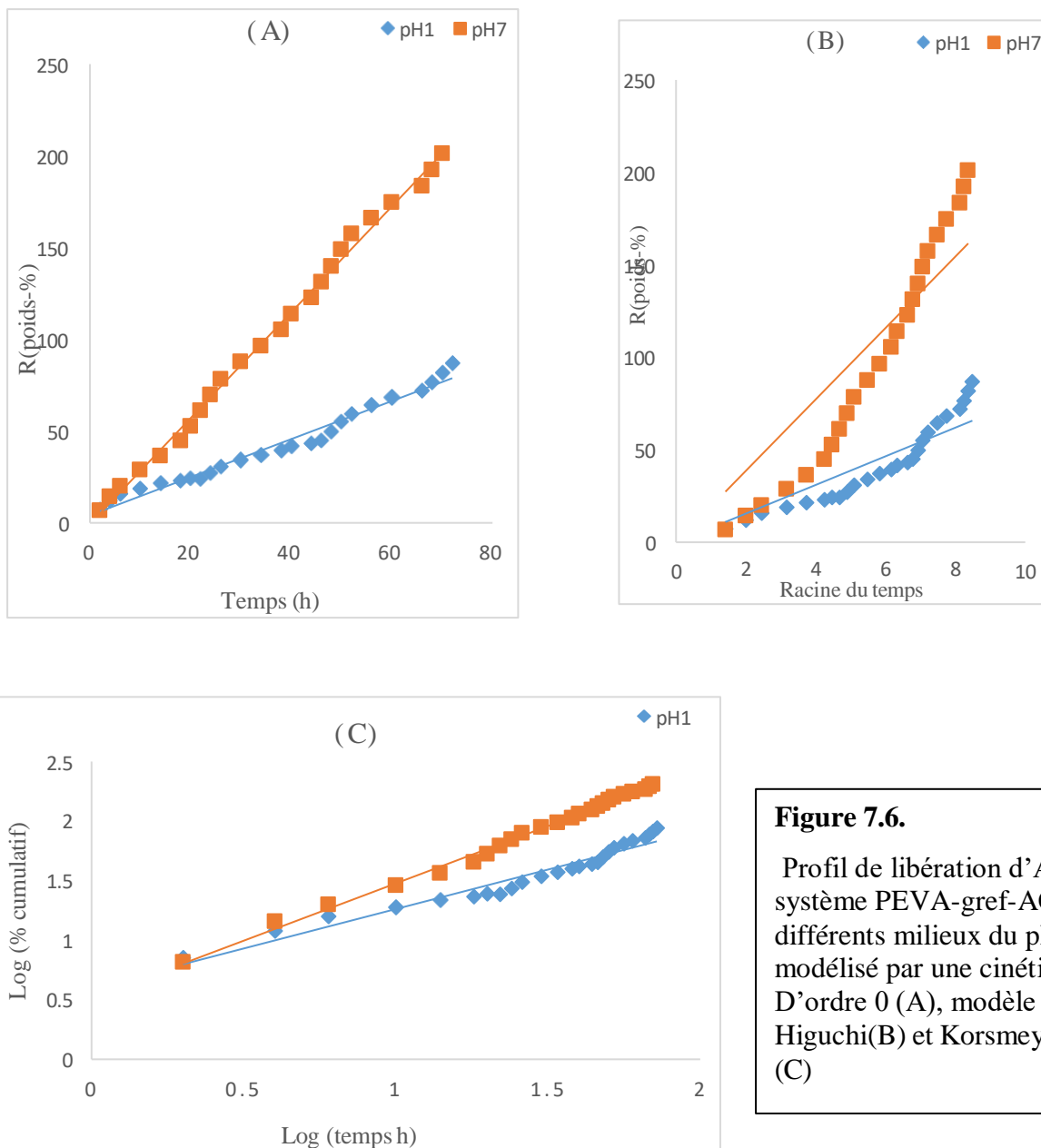


Figure 7.6.
 Profil de libération d'AC par le système PEVA-gref-AC15 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre 0 (A), modèle de Higuchi(B) et Korsmeier-Peppas (C)

Tableau (7.8) : Coefficients de corrélation (R^2) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre 0, d'Higuchi, et de Korsmeyer-Peppas du PEVA-gref-AC15

pH	R^2 Ordre 0	R^2 Modele de Higuchi	Modele de Korsmeyer-Peppas	
			R^2	n
1	0,974	0,8285	0,9481	0,66
7	0,9961	0,8297	0,9945	0,96

Les résultats présentés dans les tableaux (7.6) (7.7) (7.8) démontrent la validité de deux modèles mathématiques : Ordre Zéro et Korsmeyer-Peppas avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,97.

Pour le composé PEVA-gref-AC10 on note une irrégularité dans la délivrance du PA par rapport au pH=1 donc il faut utiliser d'autres modèles afin d'identifier le mécanisme de libération. A pH=7 la délivrance est gouvernée par une cinétique d'ordre 0 suivant deux types de largage ; diffusion et gonflement.

La meilleure performance revient d'une part au système contenant 5% -poids en AC pour la libération de petites quantités dont le largage a été réalisé par gonflement de la matrice cela d'après les valeurs de $n=1$, d'autre part le système PEVA-gref-AC15 a donné une délivrance de quantités constantes au cours du (Ordre 0) suivant un largage par gonflement et diffusion du matériau selon la valeur de n .

Ces constatations nous ont permis de conclure que malgré la faible solubilité de AC nous avons obtenus des taux de délivrance considérables par gonflement du PEVA ce qui nous mène à induire que l'acide coumarique a pu se greffer sur le PEVA en plus modifier les propriétés du copolymère

CONCLUSION GENERALE

La recherche réalisée dans cette thèse est alors une contribution au développement des matrices porteuses de principes actifs à usage pharmaceutique. L'objectif principal est de concevoir des systèmes à libération prolongées du principe actif acide coumarique' à base d'une réaction de retroestérification. Comme présentés dans ce manuscrit, différents pourcentages en poids en AC ont été incorporés dans le copolymère poly (éthylène-co-vinylalcool), ces derniers ont été synthétisés et caractérisés pour les tester éventuellement comme supports de principes actifs.

D'après les différents résultats obtenus on peut conclure que :

- Un but atteint où le pourcentage libéré de AC dans le milieu à pH neutre est nettement supérieure par rapport au pourcentage libéré dans le milieu à pH acide donc la libération favorable dans l'intestin
- Les meilleures performances reviennent au système contenant 5 et 15 %-poids caractérisé par deux types de libérations AC ; par gonflement seulement et par gonflement et diffusion respectivement
- Le greffage de AC sur le PEVA a conduit à la création d'un nouveau matériau ayant la possibilité de libérer AC par une réaction de retroestérification, plus la quantité initiale incorporée dans le copolymère est élevée plus la libération a été effectuée par l'hydrolyse de l'ester forme et par la rupture de liaison d'hydrogène établis entre le copolymère et l'acide
- Par rapport aux travaux de largage de PA déjà effectués avec PEVA[] une nouvelle propriété apparaît caractérisant les systèmes PEVA-gref-AC est le gonflement du copolymère après introduction de AC ce qui induit qu'on a pu réaliser une réaction d'estérification sur le PEVA et modification des propriétés de ce copolymère ouvrant ainsi une voie à de nouvelles applications du système PEVA-gref-AC.

Cette étude contribue au développement de matrices pharmacologiquement actives en incorporant différentes quantités d'AC dans de l'alcool polyéthylène-co-vinyle (PEVA) comme catalyseur pour les systèmes de libération d'AC à long terme. Les résultats montrent que la libération d'AC dans les environnements au pH neutre est supérieure aux

environnements acides, avec une libération optimale dans l'intestin. Les meilleures performances sont observées dans les systèmes à 5 et 15%-poids, avec démoulage AC facilité par greffage sur PEVA. La nouvelle propriété des systèmes PEVA-gref-AC est l'expansion accrue du copolymère après l'introduction de l'AC, permettant une réaction de rétroestérification et une modification des propriétés.

REFERENCE

- [1] Vaubourdolle, M., "Médicaments", Tome 4, 3e édition, (2007)
- [2] Ouedraogo, S., Yoda, J., Traore, T. K., Nitiema, M., Sombie, B. C., Diawara, H. Z., ... & Semde, R. (2021). Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 15(2), 750-772.
- [3] airweather-Tait, S. J., & Johnson, P. R. (1995). The Role of Minerals in Medicine *British Medical Bulletin*
- [4] Dangoumau J. PHARMACOLOGIE GENERALE. :558. s
- [5] R. Langer, "New methods of drug delivery", *Science*, (1990), 249 pp. 1527-1533.
- [6] Brossard, D., Charrueau, C., Chaumeil, J. C., Crauste-Manciet, S., & Le Hir, A. (2016). *Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Elsevier Health Sciences.
- [7] Elder D, Kuentz M, Holm R. Pharmaceutical excipients - Quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *Eur J PharmSci Off J Eur Fed PharmSci*. 24 déc2015;87:88-99.
- [8] Evaluation Admedans la découverte de médicaments. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*43;2003; 1058-1067
- [9] Tehami, W., Nani, A., Khan, N. A., & Hichami, A. (2023). New insights into the anticancer effects of p-coumaric acid: focus on colorectal cancer. *Dose-Response*, 21(1), 15593258221150704.
- [10] Zang, L.Y.; Cosma, G.; Gardner, H.; Shi, X.; Castranova, V.; Vallyathan, V. Effect of antioxidant protection by p-coumaric acid on low-density lipoprotein cholesterol oxidation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2000, 279, C954–C960. [CrossRef]
- [11] Kilic, I.; Yesiloglu, Y. Spectroscopic studies on the antioxidant activity of p-coumaric acid. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2013, 115, 719–724. [CrossRef]
- [12] Lou, Z.X.; Wang, H.X.; Rao, S.Q.; Sun, J.T.; Ma, C.Y.; Li, J. p-Coumaric acid kills bacteria through dual damage mechanisms. *Food Control* 2012, 25, 550–554.
- [13] Boz, H. p-Coumaric acid in cereals: Presence, antioxidant and antimicrobial effects. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2015, 50, 2323–2328.
- [14] Roychoudhury, S., Sinha, B., Choudhury, B. P., Jha, N. K., Palit, P., Kundu, S., ... & Kesari, K. K. (2021). Scavenging, properties of plant-derived natural biomolecule para-

- coumaric acid in the prevention of oxidative stress-induced diseases. *Antioxidants*, 10(8), 1205.
- [15] Pragasam, S.J.; Venkatesan, V.; Rasool, M. Immunomodulatory and Anti-inflammatory Effect of p-Coumaric Acid, a Common Dietary Polyphenol on Experimental Inflammation in Rats. *Inflammation* 2013, 36, 169–176.
- [16] Lee, S.I.; An, S.M.; Mun, G.I.; Lee, S.J.; Park, K.M.; Park, S.H.; Boo, Y.C. Protective effect of *Sasa quepaertensis* and p-coumaric acid on ethanol-induced hepato toxicity in mice. *J. Appl. Biol. Chem.* 2008, 51, 148–154.
- [17] Cha, H.; Lee, S.; Lee, J.H.; Park, J.W. Protective effects of p-coumaric acid against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem. Toxicol.* 2018, 121, 131–139.
- [18] Kheiry, M.; Dianat, M.; Badavi, M.; Mard, S.A.; Bayati, V. p-Coumaric Acid Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Lung Inflammation in Rats by Scavenging ROS Production: An In Vivo and In Vitro Study. *Inflammation* 2019
- [19] Kim, W.; Lim, D.; Kim, J. p-Coumaric Acid, a Major Active Compound of *Bambusaecaulis* in *Taeniam*, Suppresses Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Inflammation. *Am. J. Chin. Med.* 2018, 46, 407–421.
- [20] Prasanna, N.; Krishnan, D.N.; Rasool, M. Sodium arsenite-induced cardiotoxicity in rats: Protective role of p-coumaric acid, a common dietary polyphenol. *Toxicol. Mech. Methods* 2013, 23, 255–262
- [21] Abdel-Wahab, M.H.; El-Mahdy, M.A.; Abd-Ellah, M.F.; Helal, G.K.; Khalifa, F.; Hamada, F.M. Influence of p-coumaric acid on doxorubicin-induced oxidative stress in rat's heart. *Pharm. Res.* 2003, 48, 461–465.
- [22] Rice-Evans, C.A.; Miller, N.J.; Paganga, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.* 1996, 20, 933–956
- [23] Croft, K.D. The chemistry and biological effects of flavonoids and phenolic acids. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998, 854, 435–442
- [24] A. S. Jaufurally, A. R. S. Teixeira, L. Hollande, F. Allais, P. H. Ducrot, *Chemistry Select* 2016, 1, 5165–5171.
- [25] Peppas, N.A., “Vecteurs de médicaments innovants et “intelligents” leurs applications pharmaceutiques”, *Annales pharmaceutiques Françaises*, V. 64, n°4 (July 2006), 260-27
- [26] H. Lennernäs et B. Abrahamsson, « The use of biopharmaceutical classification of drugs in drug discovery and development : current status and future extension », *J Pharm. Pharmacol.*, vol. 57, no 3, p. 273-285, mars 2005
- [27] Serge Ferry., 2000. *L'usage du médicament, Edition technique et documentation*, 6876.

- [28] Le Hir A., 2001. Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson...
- [29] Rahmouni, M. (1998). Préparation de N-acyle et N-aryle chitosane: étude de leurs propriétés sur la libération de l'acétaminophène....
- [30] Dekyndt, B. La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, (2015)....
- [31] Oral étendu (produit à libérer), sanson, la tête, l'école de pharmacie et de sciences médicales, université du sud australia, adelaide, austpreeser (1999), 22 pp. 88-90...
- [32] Qiu Y., Zhang G., 2000. In: Research and development aspects of oral Controlled release dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Hand book of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, NewYork, 2000. 465-504...
- [33] Baud, F. J. Deye, N., Sonneville, R., Mégarbane, Réanimation. 2006. 15 (6), 481-489
- [34] R.K.Khar et S.P. Vyas, "diffusion contrôlée de médicament", (2002), pp. 1-50.
- [35] Boudendouna, Abdel Hakim. Son étude réalisée en 2010 a pour but de développer une méthodologie de formulation de comprimés à libération prolongée de type « matrices hydrophiles »....
- [36] E Bugarelli, F Forni, and M T Bernabei. Effect of matrix composition and process conditions on casein-gelatin beads floating properties. Int. J. Pharm, 198 :157– 165, 2000.
- [37] J Hamdani, A J Moés, and K Amighi. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. Int. J. Pharm, 245 :167– 177, 2002.
- [38] Qiu Y., Zhang G., 2000. In: Research and development aspects of oral Controlled release dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, NewYork, 2000. 465-504.....
- [39] FA Tyabi, H L Sharma, H A H Mohammad, and J T Fell. Controlled drug release from coated floating ion exchange resin beads. , J. Control. Release, 42 :25–28, 1996.
- [40] M Ichikawa, S Watanabe, and Y Miyake. A new multiple-unit oral floating dosage system. I : Preparation and in vitro evaluation of floating and sustained release characteristics. J. Pharm. Sc, 80 :1062–1066, 1991.
- [41] V Iannuccelli, G Coppi, M T Bernabei, and R Cameroni. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. part I. formulation study. Int. J. Pharm, 174 :47–54, 1998.

- [42] Boudendouna, A. H. (2010). *Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée* (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Toulouse-INPT).
- [43] Feldman, M., Bélanger, S., Société canadienne de pédiatrie, & Comité de la pédiatrie communautaire. (2009). *Paediatrics&childhealth*, 14(9), 598-602.
- [44] KHABER AZI (Mouna). Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de Tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxypropylméthylcellulose et gomme guar. Université FERHAT ABBAS – Sétif. Faculté de Technologie. Département de Génie des Procédés 2011.
- [45] M. MEZGHICHE Nadjim. Etude de la modélisation de la cinétique de libération d'un principe actif (l'ibuprofène) à travers une matrice polymérique (le polyacide lactique). Mémoire en vue de l'obtention d'un Master en Chimie des Matériaux. Université de Béjaïa. 2014.
- [46] S. N. N. V. Peter Harris, *Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing and Health Professions - Australian and New Zealand Edition*, Elsevier Health Sciences, 2014.
- [47] Collectif, *Le Grand Larousse illustré*, Editions LAROUSSE, 2017.
- [48] Teraoka, *Polymer Solution, an introduction to physical properties*, Polytechnic University Brooklyn, New York, 2002.
- [49] Po Combette, *Physique des polymères tome I : Structure, Fabrication et Emploi*, Heman Editeurs, 2005.
- [50] R. I.E, *Monomers systems and polymerization*, dans : Vanherle G., Smith D.C., ed. *Posterior Composite Resin Dental*, Netherland : Peter Szulc Publishing Co, 1985.
- [51] «formation polymère: introduction aux polymères,» [En ligne]. Available: http://www.atomer.fr/1/1_introduction_polymeres.html. [Accès le 05/07/2017].
- [52] Lionel Sambha'A, *Contribution à l'étude de la structure et de la texture du PLA : Effet de la dégradation hydrothermale*. Autre. L'université de haute alsace-Mulhouse, Français, 2011
- [53] REACH for Polymers, *meilleures méthodes d'essai et techniques disponibles* ©, smithers Rapra. 2011.
- [54] Reja M, Quadir MA, Haider SS, *Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled release drug delivery*, *J PharmSci* 692, 2003, 274-291.
- [55]. Samal, R.K. Sahoo, P.K. Samantaray H.S., Bhattacharjee, S.P.J., (1986), *Sci.R.*

M.C., 26: 81-141.

[56] Hazneder, S. ;Dortunc, B. Preparation and in vitro evaluation of eudragit microspheres containing acetazolamide. *Int. J. Pharm*, 269, 131-140.2004.

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

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

[59] Anderson JM, Kim SW. *Advances in Drug Delivery Systems* (3), Book Review. *J PharmSci.* 1989;78:608–9

[60] Martinho N, Damgé C, Pinto C. Reis, Recent advances in drug delivery systems. *Biomater Nanobiotechn.* 2011;2:510–26

[61] Din F, Aman W, Ullah I, Quereshi OS, Mustapha O, Shafique S, Zeb A. Effective use of nano-carriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *Int Nanomedicine.* 2017;12:7291–309

[62] Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, Bhati L, Pandey S, Pandey P, Bannerjee SK. Drug delivery systems: An updated review. *Int J Pharm Investig.* 2012;2:2–11

[63] Borandeh, S., Bochove, B.V., Teotia, A., Seppälä, J., “Polymeric Drug Delivery Systems by Additive Manufacturing”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, V.173, (June 2021), 349–373.

[64] Collectif, *Le Grand Larousse illustré*, Editions LAROUSSE, 2017.

[65] B. Catia, *Handbook of biodegradable polymers.*, United Kingdom: Rapra Technology, 2005.

[66] Mao HQ, Kdaiyala I, Leong KW, Zhao Z, Dang W: Biodegradable polymers: poly (phosphoester)s. In *Encyclopaedia of Controlled Drug Delivery*, Vol 1. Edited by Mathowitz E. New York: John Wiley and Sons; 1999:45-60.

[67] Li S, Vert M: Biodegradable polymers: polyesters. In *Encyclopaedia • of Controlled Drug Delivery*, Vol 1. Edited by Mathowitz E. New York: John Wiley and Sons; 1999:71-93.

Discusses various polyesters with detailed descriptions of synthesis and applications poly(lactic acid), poly(glycolic acid) and their copolymers.

[68] Baldrick.P., 2000. Pharmaceutical excipient development : the need for clinical guidance, *Regul.Toxicol. Pharmacol*, 32-210.

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

[70].Modi, P.;Tayade, H. K. A comparative solubilityenhancementprofile of valdecoxibwithdifferentsolubilizationapproaches. *Ind. J. Pharm. Sci.* 2007, 47, 274–278.

[71]. de l'article j.memsci .2010.01.055

[72] T. Higuchi. Mechanism of sustained-action medication : theoreticalanalysis of rate relea se of soliddrugsdispersed in solid matrices. *J. Pharm. Set*, 52 :1145, 1963.

[73] Grassi M and Grassi G. *Curr. Drug Deliv*, volume 97. 2 edition, 2005.

[74] Korsmeyer R W, Gurny R, Doelker E, Buri P, and Peppas N A. Mechanisms of solute release fromporoushydrophilicpolymers. *Int. 1. Pharm*, 15 :25–35, 1983.

[75] Aucoin HR, Wilson AN, Wilson AM, Ishihara K, Guiseppi-Elie A, *Polymers*, 5 (2013) 1241-1257.

[76] T. Higuchi. Mechanism of sustained-action medication : theoreticalanalysis of rate relea se of soliddrugsdispersed in solid matrices. *J. Pharm. Set*, 52 :1145, 1963.

[77] Korsmeyer R W, Gurny R, Doelker E, Buri P, and Peppas N A. Mechanisms of solute release fromporoushydrophilicpolymers. *Int. 1. Pharm*, 15 :25–35, 1983.

[78] C. Reppas and E. Nicolaidis. *Analysis of Drug Dissolution Data*. In : *Oral Drug Absorption Prediction and Assessment*. ed. J.B. Dressman and H. Lennernäs. Marcel Dekker, Inc. New York, 2000, 229.