

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

MEMOIRE DE MASTER

Spécialité : Chimie analytique

**LA DÉLIVRANCE D'UN MÉDICAMENT PAR VOIE
PHYSIQUE SUPPORTÉ PAR UN MATÉRIAU
POLYMÉRIQUE**

Présenté par :

AHFIR Amina

AMALOU Ines

FERSADOU Maria Sérine

Devant le jury composé de :

| | | | |
|----------------|-----|-----------------------|--------------|
| Mme F.M'zyene | MCB | Université de Blida 1 | Présidente |
| Mme M.Taleb | MCA | Université de Blida 1 | Examinatrice |
| Mme F.Benmerad | MAA | Université de Blida 1 | Promotrice |

Blida, Juillet 2024

Remerciements

En premier lieu, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné la volonté, la santé et le courage de finir ce travail.

En second lieu, nous tenons à remercier profondément notre professeur et notre promotrice **BENMERAD FETHIA** pour son encadrement, son soutien, pour son aide, ses conseils en ces temps difficiles qui ont toujours précieux. Nous tenons à la remercier énormément pour tous ses efforts et pour nous avoir fourni des informations scientifiques dans notre domaine d'étude.

Nous tenons également à remercier Mme **M'ZYENE FATIMA** d'avoir accepté de présider le jury de soutenance et de juger mon travail.

Mme **TALEB MERIEM** de juger notre travail, qu'elle trouve ici nos sincères remerciements.

Nous exprimons nos sincères remerciements et notre gratitude au Mr **TAYEB** au niveau de PV 13 pour nous avoir effectué toutes les analyses.

Nous tenons à remercier également tous les enseignants qui ont contribué à notre formation. A la fin je tiens spécialement à exprimer toute mes reconnaissances et sympathie à tous mes amis qui m'ont soutenu, encouragé et remonté le moral avant et pendant ce travail et au cours de sa rédaction.

DEDICACE :

À ma très chère maman :

Avec tout mon amour Je tiens à t'exprimer toute ma reconnaissance pour ton soutien indéfectible, tes encouragements constants et ton amour inconditionnel. Chaque réussite que j'accomplis est le reflet de tes sacrifices et de ton dévouement. Ce travail est dédié à toi, pour tout ce que tu as fait pour moi et pour la personne extraordinaire que tu es. Merci d'être toujours là, avec ta tendresse infinie et tes conseils avisés. Que Dieu te comble de bénédictions, maman, car tu es ma source d'inspiration et ma force chaque jour.

À mon très cher père TAYEB :

Arriver à ce stade était purement grâce à tes sacrifices en premier lieu, à ta compréhension. Je dédie ce travail car tu es toujours présente pour moi avec tes conseils, ta tendresse et ton amour infini. Je ne pourrai jamais te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi et pour la personne que tu as mise de moi aujourd'hui. Que le Bon Dieu te gardera pour moi.

A mes sœurs adorées que j'aime très fort : **AROUA , KAOUTHAR, SARAH** et ma petite **RAHIL** source de joie, espoir et bonheur je vous dédie ce modeste travail afin de vous remercier pour votre présence dans ma vie et de l'avoir donnée un autre sens « la vie en rose ».

Un merci spécial à mon cher oncle **MOHAMED DERBAL** pour m'avoir toujours encouragé.

A mes chères : **SENDES, SÉRINE, HOUAIDA.**

AMINA

DÉDICACE :

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

A la femme qui me souffrent sans me laisse souffrir, qui n'a jamais dit non âmes exigences et qui n'a épargne aucun effort pour me rend heureuse : mon adorable mère **SAFIA**

A l'homme qui a toujours été à mes coutes pour me se tenir et m'encourager et qui jamais me dit non : mon cher père **AHMED**

A mon mari **BELKACEM** pour son amour, pour sa grande patience, Je le remercie chaleureusement surtout pour son soutien moral ininterrompu et ses nombreux conseils tout le long de ma thèse.

A l'étoile de ma vie qui a illumine ma vie : à mon adorable fille **MARAM**

A mes très chers sœurs **FELLA AHLEM YOUSRA** qui n'ont pas cessé conseilles courages et soutenir

A mon cher frère **MOHAMED**

A mes neveux **TASNIM** et **YOUNES** qui apportent la joie et le bonheur a la famille

A mes chers amis **LAMIA HASNA MARIA SERINE**

INES

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

À ma très chère maman Nawel qui m'a soutenu et encourager durant ces années d'études. Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon très cher père Mohamed Rachid tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux et honnête. Je tiens à honorer l'homme que tu es, grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Ton soutien fut une lumière dans mon parcours.

Je voudrais vous remercier mes parents pour votre amour et votre générosité. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation et ma formation. Je vous aime que Dieu vous protège.

À mon frère Mehdi et ma petite adorable sœur Ferial qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

À mon cher mari Mohamed Zakaria mon précieux offre du dieu, celui qui illumine ma vie de son amour et sa gentillesse, qui n'a jamais dit non à mes exigences, qui n'a pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long ces trois années partagées. Merci pour ton soutien, ta patience infinie et ton encouragement.

À mon petit ange Nihel ma source de joie, à travers ces pages, j'espère te transmettre la valeur du savoir et de détermination. Que ce travail puisse t'inspirer à poursuivre **tes** rêves avec passion. Qu'Allah t'apportes de la joie et du bonheur.

À ma belle-famille, en ce moment important de ma vie, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à chacun de vous, votre soutien inconditionnel et votre encouragement. Vous m'avez inspiré à donner le meilleur de moi-même. Merci infiniment du fond du cœur.

À mes grands-parents, mes oncles et mes tantes, que Dieu leur donne une longue joyeuse vie.

À tous les cousins, les amis et les voisins que j'ai connu jusqu'à maintenant puisse Dieu leur donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

Sans oublier mes chères **Inès et Amina** pour leur soutien moral, leur patience et compréhension tout au long de ce projet.

Fersadou Maria Sérine

Résumé :

Les traitements à libération prolongée sont un domaine en plein croissance, poussant la limite des soins médicaux. Notre recherche procure une aide précieuse dans ce domaine. Nous avons évalué la libération prolongée de la substance active par le polymère. Nous avons mélangé ce principe actif avec le polymère (polyéthylène-Co vinyle alcool) pour de produire un film. L'objectif de notre étude est l'analyser qualitative et quantitative de la moyenne de libération du principe actif à des degrés de pH différent ainsi de ainsi de définir les différentes formes cristallographiques. Cela nous permettra d'effectuer plusieurs études approfondies sur l'utilisation de ce copolymère commun dans le traitement de ces cas.

La caractérisation des films obtenus par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier a prouvé l'existence des groupements fonctionnels des matières premières dans le réseau macromoléculaire PEVA/PA. ET par spectroscopie Ultra- Violet comme étude de la libération.

Mots clés : libération prolongée, principe actif, polymère, formes cristallographiques.

Abstract:

Sustained-release therapies are an emerging field, that pushes the boundaries of medical care. Our research provides valuable assistance in this area. We evaluated the sustained release of the active substance from the polymer. We mixed this with the polymer (polyethylene-Co vinyl alcohol) to create a film. Our research aims to determine the many crystallographic forms and to qualitatively and quantitatively examine the active ingredient's release rate at various pH. This will enable us to carry out more thorough research on the application of this copolymer in the management of certain ailments.

Characterisation of the films obtained by Fourier transform infrared spectroscopy proved the existence of the functional groups of the raw materials in the PEVA/PA macromolecular network. AND by Ultra Violet spectroscopy as a study of release

Keywords: sustained-release, active substance, polymer, crystallographic forms.

الملخص:

تعد علاجات الإطلاق المطول مجالاً ناشئاً يدفع بحدود إدارة الرعاية الصحية. يقدم بحثنا مساعدة قيمة في هذا المجال، قمنا بتقييم الإطلاق المطول للمادة الفعالة بواسطة البوليمر. قمنا بخلطها مع البوليمر (كحول البولي إيثيلين-كوفينيل) لإنتاج فيلم. الهدف من دراستنا هو التحليل النوعي والكمي لمعدل إطلاق العنصر النشط عند درجة حموضة مختلفة وتحديد الأشكال البلورية المختلفة. سيسمح لنا ذلك بإجراء المزيد من الدراسات المتعمقة حول استخدام هذا البوليمر المشترك في علاج هذه الحالات.

أثبت توصيف الأغشية التي تم الحصول عليها بواسطة التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء المحولة فوريه وجود المجموعات الوظيفية للمواد الخام في شبكة جزيئات PEVA/PA الكبيرة. وبواسطة التحليل الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية كدراسة للإطلاق.

الكلمات المفتاحية: الإطلاق المطول، المادة الفعالة، البوليمر، والأشكال البلورية.

TABLE DES MATIERE :

| | |
|---|----------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE | 2 |
| I. Définition..... | 3 |
| I.1. Libération du principe actif..... | 3 |
| I.1.1. Les formes à libération modifiée :..... | 4 |
| I.1.1.1. La libération accélérée | 4 |
| I.1.1.2. La libération retardée | 5 |
| I.1.1.3. La libération séquentielle | 5 |
| I.1.1.4. La libération prolongée | 5 |
| I.1.2. Classification des systèmes de délivrance des médicaments..... | 8 |
| I.1.3. Différents types de matrices..... | 10 |
| I.1.3.1. Matrices hydrophiles (gonflement par hydratation) | 10 |
| I.1.3.2. Matrices Inertes | 10 |
| I.1.3.3. Matrices érodables | 11 |
| a) Les matrices lipidiques | 11 |
| b) Les matrices polymériques | 11 |
| I.2. LES POLYMERES | 12 |
| I.2.1. Définition..... | 12 |
| I.2.2. Classification des polymères..... | 12 |
| I.2.2.1. Selon l'origine | 12 |
| I.2.2.2. Selon la structure chimique | 13 |

| | | |
|----------|--|----|
| I.2.2.3. | Selon l'architecture | 13 |
| I.2.2.4. | Selon le comportement avec la température | 14 |
| I.2.3. | La différence entre polymère synthétique et naturel | 14 |
| I.2.3.2. | Composition chimique | 14 |
| I.2.4. | La modification chimique des polymères | 15 |
| I.2.5. | Les principales modifications chimiques des polymères | 16 |
| I.2.5.1. | Greffage covalent de polymères | 16 |
| I.2.5.2. | Modification chimique par transformation des groupements fonctionnels..... | 16 |
| I.2.5.3. | Polymérisation par étapes (polycondensation)..... | 16 |
| I.2.5.4. | Modification par rayonnements ionisants | 16 |
| I.2.6. | Utilisation des polymères | 16 |
| I.2.7. | Processus de fabrication des polymères | 17 |
| I.2.8. | Les polymères dans les systèmes de délivrance de médicaments..... | 17 |
| I.2.9. | Le copolymère (éthylène-alcool vinylique) (PEVA) | 18 |
| I.2.9.1. | Définition | 18 |
| I.2.9.2. | Les propriétés de PEVA..... | 18 |
| I.2.9.3. | Production industrielle | 19 |
| I.2.9.4. | Synthèse | 19 |
| I.2.9.5. | Les avantages de PEVA..... | 20 |
| I.2.10. | Influence des caractéristiques du matériel | 20 |
| I.2.11. | Contenu d'éthylène..... | 20 |
| I.3. | Généralité sur les principes actifs..... | 21 |
| I.3.1. | ORIGINES ET CLASSIFICATION DE PRINCIPE ACTIF | 21 |
| I.3.1.1. | Principe actif d'origine végétale | 22 |
| I.3.1.2. | Principe actif d'origine animale | 22 |

| | | |
|---|---|-----------|
| I.3.1.3. | Principes actifs d'origine microbiologique et biotechnologique | 22 |
| I.3.1.4. | Principes actifs d'origine minérale | 23 |
| I.3.2. | L'activité thérapeutique des principes actifs..... | 23 |
| I.3.3. | Présentation d'acide p-coumarique | 24 |
| I.3.3.1. | CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES..... | 25 |
| CHAPITRE II : Partie expérimentale | | 26 |
| II.1. | Matériels et produits utilisés | 27 |
| II.1.1. | Matériels utilisés..... | 27 |
| II.1.2. | Produits utilisés..... | 28 |
| II.2. | Méthodes..... | 29 |
| II.2.1. | Mélange de principe actif et le polymère PEVA..... | 29 |
| II.2.1.1. | Calcule la masse de principe actif : (5%,10%,15%)..... | 29 |
| II.2.1.2. | Mode opératoire..... | 30 |
| II.3. | Analyse par UV-visible | 31 |
| II.3.1. | Composition du milieu de libération | 31 |
| II.3.2. | Préparation des milieux de libération | 31 |
| II.4. | Étude de profile de libération de PA | 32 |
| II.4.1. | Les tests de libération d'acide p-coumarique | 32 |
| II.4.2. | La courbe d'étalonnage..... | 33 |
| CHAPITRE III : RÉSULTATS ET DISSCUSIONS..... | | 34 |
| III. | ANALYSES ET CARACTERISATIONS | 35 |
| III.1. | Analyse par UV visible..... | 35 |
| III.1.1. | Courbe d'étalonnage | 36 |
| III.2. | Analyse par spectroscopie infra-rouge a Transformée de Fourier (FTIR) | 36 |
| III.2.1. | Analyse FTIR du PEVA et AC purs..... | 37 |

| | | |
|---|---|----|
| III.2.2. | Analyse FTIR des mélanges PEVA/AC | 40 |
| III.3.1. | Analyse DRX du PEVA et AC pur..... | 43 |
| III.3.2. | Analyse par DRX des mélanges PEVA/AC..... | 45 |
| CHAPITRE IV : Etude de la libération de l'Acide p-coumarique..... | | 47 |
| IV. | La délivrance d'un principe actif par voie physique | 48 |
| IV.1. | Libération du principe actif dans les systèmes matriciels | 48 |
| IV.1.1. | Processus de libération..... | 48 |
| IV.2. | Etude du largage in vitro..... | 49 |
| IV.2.1. | Modèles mathématiques empiriques de la diffusion du P.A..... | 54 |
| Conclusion | | 61 |
| Références bibliographiques | | 62 |

LISTES DES FIGURES :

| | |
|---|----|
| Figure 1.1: les différents profils de libération des PAs des formes solides à administration orale. | 4 |
| Figure I.2: Représentation des profils de libération : immédiate et prolongée d'un principe actif | 7 |
| Figure I.3: Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile | 10 |
| Figure I.4: Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte | 11 |
| Figure I.5: Schéma de la libération à partir d'une matrice érodables | 11 |
| Figure I.6: structure moléculaire du PEVA | 18 |
| Figure I.7 : Synthèse de PEVA | 19 |
| Figure I.8: Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique | 24 |
| Figure II. 1: les films AC/PEVA "1" film de 5% AC, "2" film de 10% AC, "3" film de 15% AC | 30 |
| Figure II.2 : pH et temps de séjour le long du tractus digestif | 31 |
| Figure III.1 : Le spectre UV-VISIBLE de AC | 35 |
| Figure III.2 : Courbe d'étalonnage d'acide comarique à PH=6.8 ($\lambda = 290$) | 36 |
| Figure III.3: Spectre IRTF de PEVA pur | 38 |
| Figure III.4 : Spectre IRTF de l'acide p-coumarique pur | 39 |
| Figure III.5: Spectre FTIR PEVA/AC films à différents %-poids en AC "echan1" film de 5% AC, "echan2" film de 10% AC, "echan3" film de 15% AC, Superposé avec le polymère pur et l'acide p-coumarique pur | 41 |
| Figure III.6: spectre FTIR des mélanges (5% - 10% - 15%) "echan 1" film de 5% AC, "echan 2" film de 10% AC, "ech 3" film de 15% AC | 42 |
| Figure III.7: Diffractogramme de PEVA pur | 44 |
| Figure III.8: Spectre de déconvolution du PEVA | 44 |
| Figure III.9 : Diffractogramme de AC pur | 45 |
| Figure III.10: Diffractogramme des mélanges (5% 10% 15%) "Ech 1" film de 5% AC, "Ech 2" film de 10% AC, "Ech 3" film de 15% AC | 46 |
| Figure IV.1: Différents types de processus de transport de masse | 48 |

Figure IV.2 : Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA/AC5 dans diffèrent milieux pH en fonction du temps 53

Figure IV.3: Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA/AC10 dans diffèrent milieux pH en fonction du temps 53

Figure IV.4: Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA/AC15 dans diffèrent milieux pH en fonction du temps 54

Figure IV.5: Profil de libération de AC par le système PEVA/AC5 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre 0 (A), modèle de Higuchi(B) et Korsmeyer-Peppas (C).... 57

Figure IV.6: Profil de libération de AC par le système PEVA/AC10 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre0(A), modèle de Higuchi(B)et Korsmeyer-Peppas(C).....58

Figure IV.7: Profil de libération de AC par le système PEVA/AC15 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre 0 (A), modèle de Higuchi(B)et Korsmeyer-Peppas(C).... 589

LISTE DES TABLEAUX :

| | |
|---|----|
| Tableau I.1: Les polymères naturels et Les polymères synthétiques. | 15 |
| Tableau I.2 : point de fusion (Tm) et de transition vitreuse (Tg) de PEVA avec différents | 20 |
| Tableau I.3: les propriétés physico-chimiques de AC..... | 25 |
| Tableau II.1: Équipement de préparation des films | 27 |
| Tableau II.2: Les produits chimiques utilisés | 28 |
| Tableau II.3: composition des films PEVA/Acide p-coumarique | 29 |
| Tableau III.1: Principales bandes d'absorption FTIR du PEVA et leurs groupements attribués 848 Vibration squelettique des alcanes | 37 |
| Tableau III.2: Principales bandes d'absorption FTIR de AC et leurs groupements attribués..... | 37 |
| Tableau IV.1: Variation du pourcentage de AC largué à partir du PEVA/AC5 dans différent milieux du pH..... | 50 |
| Tableau IV.2: Variation du pourcentage de AC largué à partir du PEVA/AC10 dans différent milieux du pH..... | 51 |
| Tableau IV.3: Variation du pourcentage de AC largué à partir du PEVA/AC15 dans différent milieux du pH..... | 52 |
| Tableau IV.4: Les modèles mathématiques régissant les mécanismes de libération. | 55 |
| Tableau IV.5: Mécanismes attendus à partir de différentes formes pour chaque valeur de n..... | 56 |
| Tableau IV.6: Coefficients de corrélation (R^2) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre0, d'Higuchi, et de Korsmeyer-Peppas du PEVA/AC5..... | 57 |
| Tableau IV.7: Coefficients de corrélation (R^2) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre0, d'Higuchi, et de Korsmeyer-Peppas du PEVA/AC10..... | 58 |
| Tableau IV.8: Coefficients de corrélation (R^2) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre0, d'Higuchi, et de Korsmeyer-Peppas du PEVA/AC15..... | 59 |

SYMBOLES ET ABREVIATIONS :

Abs : absorbance

AC : Acide p-coumarique

BCS : Classification Biopharmaceutique

C : concentration

°C : degré Celsius

d : densité

DDS: Drug Delivery System

DMF: dimethyl Formamide

DRX : diffraction des rayons X

éch : échantillon

F : film

FTIR : infrarouge a transformé de fourrier

GI : Gastro-intestinal.

IPA : Ingrédient pharmaceutique actif.

IR : infrarouge

m : masse

PA : principe actif

PEVA: poly (éthylène-co-vinyle alcool)

pH : potentiel d'hydrogène

PM : poids molaire

SDM : Système délivrance de médicament

t : temps

Téb : température d'ébullition

T_f: température de fusion

TGI : tractus gastro-intestinal

UV-visible : spectrophotomètre ultraviolet visible

INTRODUCTION :

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique fait l'objet de plusieurs études et plusieurs recherches afin de développer de nouvelles techniques et de nouvelles approches améliorant le rendement des médicaments en les rendant plus efficaces et plus sûrs aux patients.

La manipulation de la libération du principe actif, soit par rapport à son site d'action, soit par rapport à sa durée d'action est devenue l'objectif principal dans la fabrication d'un médicament. Car le développement d'une telle formulation à libération prolongée permet de diminuer plusieurs effets secondaires en contrôlant la dose de la substance active libérée et réduire le nombre de prises quotidiennes en prolongeant le séjour du principe actif dans l'organisme.

Dernièrement, les polymères ont été évoqués par leurs rôles remarquables dans les applications médicales et ils ont laissé une trace si importante dans la modification des technologies de libération du médicament. Ils ont prouvé leur capacité de contrôler la libération du principe actif à partir de son support en prolongeant la libération dans le temps ou même guidant la substance active vers sa cible d'action.

Ce travail est composé des parties suivantes :

- Le premier chapitre est consacré à l'étude bibliographique. Subdivisé en trois parties, la première présente la généralité sur les systèmes à libération des principes actifs tandis que la deuxième partie traite les différents polymères et PEVA. La troisième partie qui présente des généralités sur les principes actifs.
- Le deuxième chapitre présente le protocole expérimental décrivant la synthèse des films de poly (éthylène-co-vinylalcool) /acide p-coumarique).
- Le troisième chapitre est consacré aux résultats et discussion des différents travaux expérimentaux que nous avons effectués.
- Le quatrième chapitre contient l'étude de la libération de AC, on dernier une conclusion générale a été établis.

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

La majorité des médicaments conventionnels destinés à être administrés par voie orale, tels que les comprimés et les capsules, sont formulés de manière que le principe actif (PA) soit libéré immédiatement après administration, c'est-à-dire obtenir une action thérapeutique dans un bref délai ce qui est recherché pour soulager le malade.

D'autre part plusieurs études ont pour objectifs : augmenter la stabilité, la sécurité et l'efficacité du médicament et améliorer le résultat thérapeutique du traitement médicamenteux par prolongation de la durée d'action du médicament [1].

I. Définition :

De son expression Anglaise (Drug Delivery System « DDS ») qui est utilisée souvent pour référer à la manière dont le médicament libère et délivre le principe actif dans le corps ou plus spécifiquement dans l'organe cible, tissu, cellule ou même ainsi une organelle cellulaire.

Le système de délivrance de médicaments (SDM) est le processus d'administration d'une substance thérapeutique par l'une des différentes voies d'administration afin d'obtenir un effet thérapeutique chez les humains ou les animaux. Les points les plus critiques dans ce domaine sont l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. Le SDM se concentre spécifiquement sur le développement de la thérapie cible, c'est-à-dire que les médicaments ne libéreront leurs substances actives que dans la zone cible du corps, de sorte que dans ce cas, le médicament libéré dans un délai déterminé sera principalement contrôlé par sa formulation [2].

I.1. Libération du principe actif :

Les voies d'administration de principes actifs sont nombreuses, par voie locale, entérale et parentérale. L'administration par voie orale reste la plus utilisée pour sa simplicité et son confort de plus qu'elle est avantageuse du fait de l'absence de douleur et le risque infectieux lors de l'administration. Par ailleurs, elle facilite le traitement notamment par des traitements ambulatoire et permet une production industrielle relativement facile. Cependant, pour des effets thérapeutiques, il faut que le principe actif soit absorbé au bon endroit le long de la barrière digestive dans le but d'être en quantité suffisante (mais pas supérieure au seuil de toxicité) dans la circulation sanguine le plus longtemps possible [3]. En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et soulager le malade rapidement. Pour se faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être également souhaitée afin de prolonger

la durée de l'action thérapeutique surtout pour des maladies chroniques. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées [4].

I.1.1. Les formes à libération modifiée :

La Pharmacopée Européenne définit les comprimés à libération modifiée comme des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives » [5]. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle » [6].

La Figure I.1 montre les différents profils de libération des PAs.

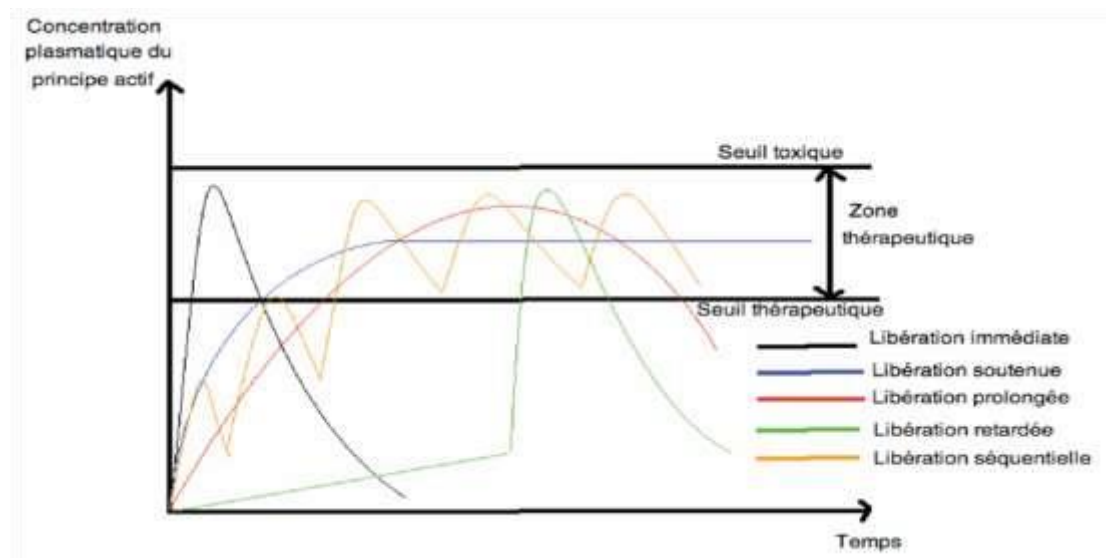


Figure I.1 : Les différents profils de libération des PAs des formes solides à administration orale.

I.1.1.1. La libération accélérée :

La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles en sont de bons exemples. La courbe plasmatique est donc décalée vers la gauche, avec une libération plus précoce.

La libération accélérée permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse (s'affranchir de problème de déglutition en gériatrie ou pédiatrie), de permettre une administration par sonde naso-gastrique avec une dissolution avant

l'administration et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique [7].

I.1.1.2.La libération retardée :

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.

Ces « formes retard » permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnant tels que le pH ou les enzymes du haut tractus gastro-intestinal ou de protéger les muqueuses intestinales du PA. Elles peuvent également différer la libération pour réduire le nombre de prise médicamenteuse hebdomadaire ou d'augmenter la concentration du PA dans la seconde partie du tube digestif [7].

I.1.1.3.La libération séquentielle :

La libération du PA peut être séquentielle ou répétée. Le profil plasmatique présente plusieurs courbes de concentration plasmatique conventionnelle qui se superposent le plus souvent pour obtenir un effet prolongé. Les systèmes à libération séquentielle ou systèmes complexes comprennent les comprimés multi-couches et les comprimés matriciels et réservoirs. Les comprimés multi-couches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du PA. Le système complexe matriciel ou réservoir représente un comprimé contenant des minigranules enrobés par exemple.

Ces formulations permettent de maintenir des concentrations plasmatiques à l'intérieur de la marge thérapeutique en libérant de manière séquentielle une quantité déterminée de PA [7].

I.1.1.4.La libération prolongée :

I.1.1.5.Définition :

La libération prolongée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante. Le but étant d'obtenir des taux plasmatiques constants ou de réduire la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée d'action brève dont on souhaite une action prolongée [8].

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme

qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement.

La libération prolongée est basée sur deux principes [9] :

- La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption ;
- La durée de cette libération est étalée dans le temps.

I.1.1.6. Profil de libération :

Lorsque le principe actif présente une action pharmacologique à un temps de demi-vie plasmatique court (inférieur à 2h), ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée. Les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non-respect de la posologie. Par contre, un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration [10].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12 heures suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement [10].

La **Figure I.2** montre une comparaison entre le profil de libération immédiate et celui de libération prolongée.

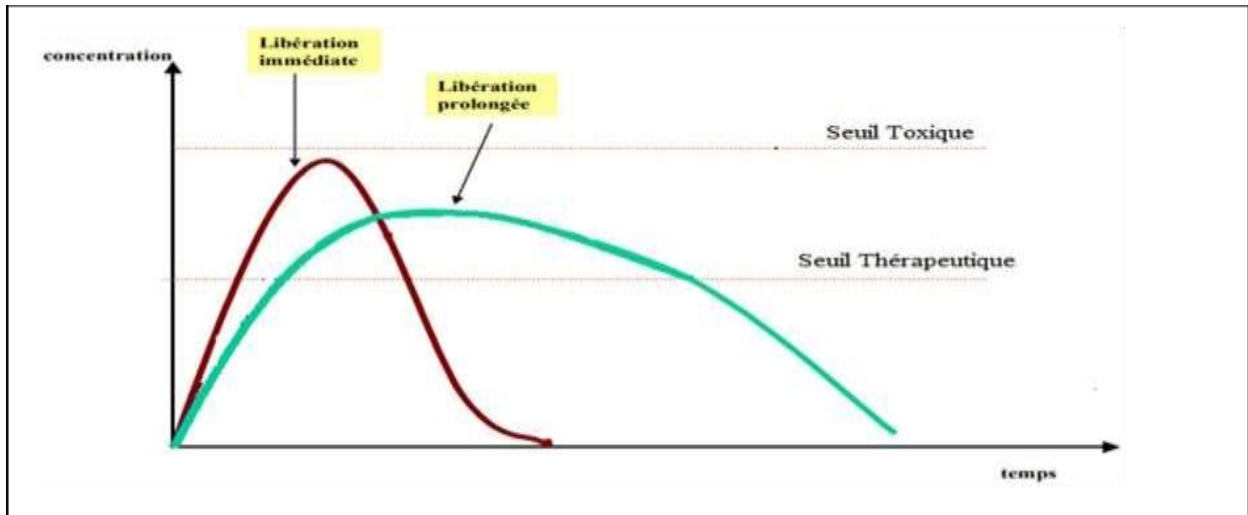


Figure I.2 : Représentation des profils de libération : immédiate et prolongée d'un principe actif [11].

I.1.1.7. Avantages et inconvénients des formes à libération prolongée [12] :

➤ **Intérêts :**

- Amélioration de la conformité et la commodité du patient
- Réduction de la fréquence de prises quotidiennes.
- Réduction des fluctuations des niveaux de médicaments en circulation.
- Effet plus uniforme et plus homogène.
- emploi d'une quantité précise de la dose totale du principe actif qui :
 - Minimise ou élimine les effets secondaires locaux.
 - Minimise ou élimine les effets secondaires systématiques.
 - Minimise l'accumulation de médicament avec un dosage chronique.
 - Obtient moins de potentialisation ou de réduction de l'activité de médicament à usage chronique.
 - La marge de sécurité d'un médicament à index thérapeutique étroit est augmentée par une conception techniquement excellente de la formulation pharmaceutique.

L'amélioration de l'efficacité du traitement est assurée par :

- cure, amélioration ou contrôle de l'état.
- Utilisation d'un effet spécifique par exemple, Aspirine sous forme à libération prolongée pour le soulagement matinal de l'arthrite.
- Amélioration de la biodisponibilité de certains médicaments.
- Le temps de soins est réduit.

- la possibilité d'un traitement continu pendant la période nocturne.
- Le temps de vie du PA augmente dans les formulations à libération prolongée. Les particules du médicament sont revêtues de matrice ou le produit entier est revêtu d'une matrice qui, avec sa fonction principale d'action soutenue, évite l'exposition de médicaments instables à l'environnement et le rend stable.

➤ **Limite :**

- Si le médicament nécessite un changement immédiat pendant la thérapie ou si un effet indésirable important est noté et qu'une résiliation rapide du traitement est nécessaire, la libération prolongée ne permet pas une interruption immédiate du traitement.
- Des processus et des équipements plus coûteux sont nécessaires dans la fabrication des SDM à libération prolongée.
- Risque de déversement de dose, habituellement les SDM à libération prolongée contiennent une quantité de médicament qui est 3-4 fois supérieure à celle des formulations classiques. Parfois, cette grande quantité de médicament peut être rapidement libérée, ce qui entraîne une toxicité.
- Une diminution de l'absorption des médicaments peut retarder l'apparition de l'action comme par exemple, l'effet de certains aliments sur l'absorption des médicaments.
- La cinétique peut différer nettement d'une formulation à libération prolongée à une autre.
- Augmentation du potentiel de premier passage. Pour le SDM à libération prolongée oral, la libération efficace du médicament est influencée et limitée par le temps de résidence GI.
- Les médicaments qui sont influencés par les enzymes de l'intestin subissent une grave rupture enzymatique alors que le médicament reste dans le corps pendant plus longtemps.
- En cas de défaillance accidentelle du produit, l'antidote efficace peut être difficile à utiliser.

I.1.2. Classification des systèmes de délivrance des médicaments :

A ce jour, quatre technologies permettent d'obtenir une libération prolongée du principe actif à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale [13] :

Ces techniques peuvent être divisées en quatre groupes selon le type de systèmes créés :

1. Les systèmes monolithiques (matriciels) ;
2. Les systèmes à membrane (réservoir) ;

3. Les systèmes de pompage (osmotique) ;
4. Les systèmes de granulés multiples.

Les médicaments à action prolongée basés sur des systèmes monolithiques se caractérisent par différentes propriétés physicochimiques déterminées par les polymères sélectionnés comme formateurs de matrice. Les matrices peuvent être hydrophiles, hydrophobes ou inertes. Les polymères hydrophiles sont largement utilisés pour créer des formes de dosages oraux. Ces polymères sont capables de gonfler et de se biodégrader. Les formes de dosages peuvent être reliées à un polymère monolithique physiquement ou chimiquement.

Les systèmes de réservoirs sont généralement préparés en appliquant un film d'enrobage sur un comprimé central ou une autre forme de dosage. Des compositions aux propriétés physicochimiques différentes peuvent être utilisées pour préparer l'enrobage du film, ce qui permet de programmer la vitesse et la localisation de la libération.

On connaît actuellement des compositions qui solubilisent... dans des milieux légèrement acides et alcalins. Ainsi, la libération dans n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal est possible.

Les systèmes d'administration orale osmotique sont des systèmes de réservoirs qui, outre le médicament, contiennent également une substance osmotique. Un tel système est recouvert d'une gaine semi-perméable avec des ouvertures allant de 300 μm à 500 μm . Les ouvertures peuvent être produites en utilisant des substances de la taille d'une particule facilement solubles dans le suc gastrique ou en utilisant un rayon laser spécial. Le principe de fonctionnement de ce système repose sur la pénétration de liquide dans le réservoir et le gonflement de la substance osmotique. La substance osmotique gonflée "presse" progressivement le médicament hors du système. Le taux de libération des IPA peut être contrôlé en sélectionnant un agent osmotique ayant les propriétés physicochimiques requises et en faisant varier la taille des pores de la gaine [14].

Les systèmes à granulés multiples sont des systèmes matriciels ou des capsules constituées de granulés ou de micro-granulés de 1 à 2 mm de diamètre. Chaque pastille peut être recouverte d'un film polymère ou d'une enveloppe multicouche composée de polymères solubles ou non solubles.

En modifiant l'enrobage de la pastille, il est possible de définir la cinétique requise de libération de l'IPA à partir de la forme de dosage. Les granulés peuvent être utilisés pour produire un

comprimé ou une spansule, qui se désintègre immédiatement après avoir pénétré dans le tractus gastro-intestinal, et les granulés peuvent être distribués librement dans le tractus gastro-intestinal en fonction des propriétés spécifiées [15].

I.1.3. Différents types de matrices :

Les formulations matricielles sont définies comme un ou plusieurs PAs incorporés dans des excipients insolubles afin d'obtenir une libération par diffusion continue du médicament à partir du noyau de la matrice inerte [16]. Selon cette classification on peut distinguer trois grandes catégories de matrices :

- ✚ Les matrices hydrophiles
- ✚ Les matrices inertes.
- ✚ Les matrices érodables
 - matrices lipidiques.
 - matrices polymériques.

I.1.3.1. Matrices hydrophiles (gonflement par hydratation) :

Les systèmes matriciels hydrophiles ou gonflables formant un gel sont des systèmes homogènes ou hétérogènes dans lesquels le médicament est dispersé dans un polymère hydrophile gonflable

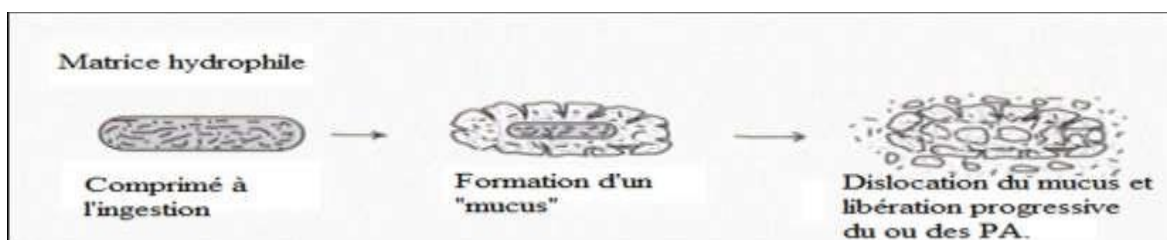


Figure I.3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile [17].

I.1.3.2. Matrices Inertes :

Les matrices inertes, appelées également insolubles ou de façon parfois incorrecte plastiques, sont constituées d'un support insoluble formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif. Elles sont caractérisées par le fait qu'elles ne subissent pas de modification de forme lors du transit gastro-intestinal [18]. Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse qui est un élément structurel de la forme galénique (squelette insoluble) et à un mécanisme de libération du principe actif indépendant des conditions extérieures et donc très peu influencé par les variables physiologiques. En fonction

de la nature de l'excipient insoluble constituant le réseau poreux, deux types de matrices inertes peuvent être distingués : les matrices minérales et plastiques.

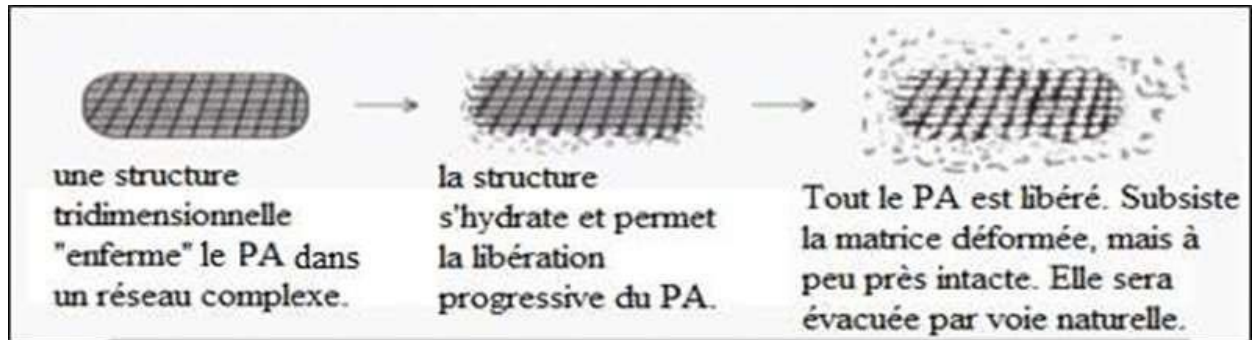


Figure I.4 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.

I.1.3.3. Matrices érodables :

Les matrices érodables se différencient des matrices inertes et hydrophiles par le simple fait qu'elles subissent une certaine érosion lors de leur transit gastro-intestinal. Cette érosion est due à la composition de la matrice, c'est-à-dire la nature de l'agent matriciel qui subit l'action des enzymes et/ou du pH des sucs digestifs [19].

En fonction de la nature de celui-ci on distingue deux catégories de matrices à érosion lente, ce sont les matrices lipidiques et les matrices polymériques.

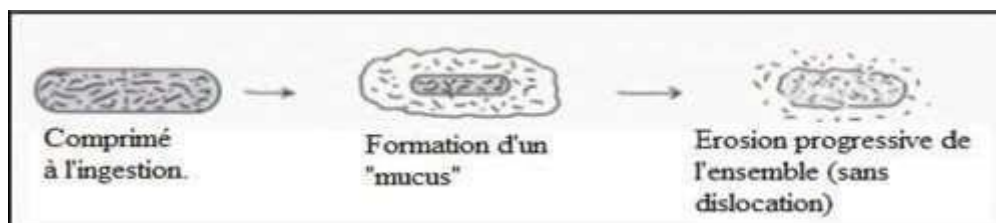


Figure I.5 : Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.

a) Les matrices lipidiques :

Ce type de matrice libère le principe actif par diffusion et/ou érosion de la matrice lipidique par les lipases digestives. Les matrices lipidiques sont principalement constituées d'excipients hydrophobes tels que les cires, les alcools gras, les glycérides, les esters d'acides gras et de glycérol et les huiles.

b) Les matrices polymériques :

Les matrices érodables polymériques sont en général composées de polymères de solubilité pH dépendante tels que les polymères gastro-résistants utilisés en enrobage par film. Ils permettent

d'obtenir des matrices à érosion lente et peu sensibles aux variations de pH des liquides digestifs.

Les principaux polymères gastro-résistants sont l'acétylphtalate de cellulose, les phtalates de l'hydroxypropylméthylcellulose, les copolymères méthacryliques...

Des polymères solubles peuvent également réaliser des matrices érodables (tels que polyvinylpyrrolidone ou le copolymère de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle) [20].

I.2. LES POLYMERES :

I.2.1. Définition :

Polymère (du grec : polus, plusieurs et meros, partie) [19], 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 [21, 22].

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 » [23].

Les polymères peuvent être naturels, comme la cellulose ou les protéines, ou synthétiques, comme le polyéthylène ou le polystyrène [24-26]. Leurs propriétés dépendent de la nature chimique des monomères, de leur degré de polymérisation et de leur structure (linéaire, branchée, réticulée)

Les polymères sont utilisés dans de nombreux domaines comme les plastiques, les caoutchoucs, les fibres, les adhésifs, etc [25,26].

I.2.2. Classification des polymères :

Les polymères peuvent être classés de différentes manières, notamment :

I.2.2.1. Selon l'origine :

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

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

Les polymères synthétiques : Tels que les matières plastiques, les élastomères et les adhésifs [27].

I.2.2.2. Selon la structure chimique :

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

Les copolymères : Les éléments de base servant à la formation de macromolécule, peuvent être de sortes différentes, ce qui aboutit à un produit final appelé « copolymère » [23,27].

I.2.2.3. Selon l'architecture :

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

Les polymères linéaires : Les macromolécules dont l'unité constitutive est le monomère, se lient entre elles par des liaisons secondaires qui sont des ponts hydrogène ou des liaisons de Van Der Waals. Ces liaisons confèrent au matériau un comportement solide.

Une température élevée entraîne la rupture de ces liaisons secondaires, menant à l'écoulement du matériau, de ce fait, il présente un comportement d'un liquide visqueux. Cette température est dite, « Température de Transition Vitreuse ».

Les polymères ramifiés : Ce sont les produits de greffage des chaînes, les unes sur les autres lors du processus de polymérisation.

A une température inférieure à celle de transition vitreuse, ces polymères présentent un comportement visqueux plus marqué que celui des linéaires.

Les polymères réticulés : Un réseau est formé lors de la polymérisation par la formation des liaisons chimiques dans les différentes orientations de l'espace, c'est la réticulation [23, 28, 29].

Les polymères dendritiques : La première synthèse des dendrimères a vu le jour à la fin des années 1970 par Vogtle [30].

I.2.2.4. Selon le comportement avec la température :

Les polymères thermoplastiques : Les chaînes qui en constituent sont liées entre elles par des liaisons secondaires de type ponts hydrogène et liaisons de Van Der Waals, qui se rompent en passant à la température de transition vitreuse [31].

Les polymères thermodurcissables : Des réseaux tridimensionnels dans lesquels, les chaînes sont réticulées et liées entre elles par des liaisons covalentes [32].

Les élastomères : Les chaînes qui les forment sont repliées sur elles-mêmes à l'état de repos [33].

I.2.3. La différence entre polymère synthétique et naturel :

I.2.3.1. Origine :

- Polymères naturels : Issus de sources naturelles comme les protéines, les polysaccharides, les acides nucléiques, etc [24].
- Polymères synthétiques : Fabriqués en laboratoire à partir de matières premières chimiques, n'existant pas à l'état naturel [25].

I.2.3.2. Composition chimique :

- Polymères naturels : Composés d'unités monomères liées par des liaisons covalentes, comme les peptides, les acides nucléiques, la cellulose [24]
- Polymères synthétiques : Structures chimiques variées, souvent dérivées de produits pétroliers ou de gaz naturel, comme les polyacrylates, polyacrylamides [26].

Le tableau ci-dessus comporte des exemples des polymères naturels et synthétiques.

Tableau I.1 : Les polymères naturels et Les polymères synthétiques.

| Les polymères naturels. | | | Les polymères synthétiques |
|--|---|--|--|
| Polysaccharides | Protéines et polypeptides | Autres | |
| -Cellulose -Amidon -Chitine -Chitosane -Fucoïdanes -Carraghénanes -Acide alginique | -Caséine(lait) -Zéine (maïs) Glycinine,βconglycinine (soja) -Laine, soie -Collagène (cuir) -Kératine (cheveux,ongles) -Gluten | -Caoutchouc naturel (latex d'hévéa). -Lignine -Résines végétales (colophane,élémi,gomme arabique,encens, myrrhe, etc.) -Résines animales (colle d'os, de nerf, de peau de lapin,de poisson, etc.) | -Polyéthylène (PE) -Polypropylène (PP) -Polystyrène (PS) - Polytéréphtalate d'éthylène (PET) -Polyvinylchloride (PVC) -Polyméthacrylate de méthyle (PMMA) -Polycarbonate (PC). |

I.2.4. La modification chimique des polymères :

La modification chimique des polymères consiste à changer la nature des groupements réactifs portés par la chaîne polymère [24,26] .Cela peut se faire de différentes manières :

- Utilisation de réactifs de post-modification monofonctionnels, qui ne changent pas l'architecture du polymère, comme l'hydrolyse du poly acétate de vinyle pour obtenir l'alcool polyvinylique.
- Utilisation de réactifs de post-modification polyfonctionnels, qui provoquent une réticulation en reliant les groupements réactifs entre eux, comme la vulcanisation du caoutchouc naturel avec du soufre.
- Modification de polymères naturels comme la cellulose, l'amidon ou la chitine, par estérification, étherification.
- Modification de polymères synthétiques comme le poly acétate de vinyle, pour obtenir des dérivés comme le poly acétate phthalate de vinyle ou le polynitrate de vinyle

La modification chimique permet de transformer des polymères naturels en polymères artificiels, de fabriquer des polymères à partir de monomères instables, ou encore de réticuler ou Co polymériser les polymères.

I.2.5. Les principales modifications chimiques des polymères :

I.2.5.1. Greffage covalent de polymères [24, 25] :

Le greffage covalent peut être effectué via la combinaison de procédés physiques et chimiques, ou de deux procédés physiques.

Cela permet d'augmenter la rugosité de surface, la conductivité électrique, de diminuer le coefficient de frottement, de rendre les surfaces imperméables, et d'augmenter la mouillabilité pour l'impression.

I.2.5.2. Modification chimique par transformation des groupements fonctionnels [25] :

- La modification chimique consiste à transformer la nature des groupements réactifs portés par chaque motif unitaire de la chaîne polymère.
- Cela peut conduire à une structure similaire aux copolymères statistiques si la transformation est partielle, ou à une structure définie si la transformation est totale.
- La réactivité des systèmes macromoléculaires est souvent réduite à cause de l'encombrement stérique et de la faible solubilité des polymères.

I.2.5.3. Polymérisation par étapes (polycondensation) [26] :

- Les monomères présentant des groupes fonctionnels réagissent entre eux de manière aléatoire, avec un catalyseur, pour former progressivement des polymères à longue chaîne.
- Ce processus élimine les molécules indésirables comme l'eau.

I.2.5.4. Modification par rayonnements ionisants :

- Les rayonnements ionisants (électrons accélérés, rayons gamma) peuvent induire des coupures de chaînes, des polyadditions, des polymérisations, menant à la dégradation, la réticulation ou le greffage de polymères.
- Cela permet notamment d'améliorer le recyclage des plastiques ou de créer des matériaux réticulés.

I.2.6. Utilisation des polymères :

Les polymères sont utilisés dans de très nombreux domaines, notamment dans l'industrie et la construction [26]. Quelques exemples d'applications :

- **Domaine pharmaceutique** : La libération rapide et prolongée des différents principes actifs par le bée des polymères a été couronné de succès ces dernières années.
- **Emballage et conditionnement** : Les polymères thermoplastiques comme le polyéthylène, le polypropylène ou le PVC sont largement utilisés pour l'emballage alimentaire, pharmaceutique, ou de produits pétroliers.
- **Isolation électrique et thermique** : Les polymères sont de bons isolants et sont utilisés pour la protection des câbles électriques ou les poignées de casseroles.
- **Médecine** : Certains polymères sont utilisés pour la fabrication de prothèses, de poches de sang, ou de lentilles de contact.
- **Électronique** : Les polymères sont présents dans de nombreux composants électroniques.
- **Construction** : Les polymères sont utilisés pour la fabrication de matériaux de construction comme les stratifiés ou les vernis anticorrosion.
- **Cosmétique** : Certains polymères sont utilisés dans la formulation de produits cosmétiques comme les shampooings.

I.2.7. Processus de fabrication des polymères :

Les processus de fabrication des polymères impliquent plusieurs étapes notamment [34] :

- **Extraction** : Les monomères sont extraits à partir de sources naturelles telles que le pétrole, le gaz naturel, ou les matières végétales et animales.
- **Raffinage** : Les monomères sont raffinés pour éliminer les impuretés et améliorer leur qualité.
- **Vapocraquage** : Les monomères sont transformés en monomères plus simples à travers un processus de vapocraquage, qui produit des molécules plus petites et plus faciles à travailler.
- **Polymérisation** : Les monomères sont ensuite transformés en polymères à travers des réactions chimiques telles que la polyaddition ou la polycondensation.
- **Mise en œuvre** : Les polymères sont ensuite mis en œuvre à travers des techniques telles que l'injection, l'extrusion, le thermoformage, ou la fabrication additive.

I.2.8. Les polymères dans les systèmes de délivrance de médicaments :

Les systèmes de délivrance des médicaments conventionnels utilisent des doses de médicaments sous forme de capsules, de comprimés qui sont formés par compression, par enrobage et par encapsulation de molécules bioactives de médicament. Les polymères jouent un rôle polyvalent dans ces formulations classiques ; Ils servent d'agents liants dans des

capsules, d'agents de revêtement de film en comprimés et d'agents améliorant la viscosité dans des émulsions et des suspensions. Certains des polymères donnés avec des molécules bioactives de médicament comprennent les dérivés de la cellulose, le poly (N-vinylpyrrolidone) et le poly (éthylèneglycol) PEG [35].

I.2.9. Le copolymère (éthylène-alcool vinylique) (PEVA) :

I.2.9.1.Définition :

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

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

I.2.9.2.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/cm) et 44% d'éthylène (température de fusion = 164°C, densité = 1,14 g/cm°). Insoluble dans l'eau, les alcools et dans les solvants à température ambiante.

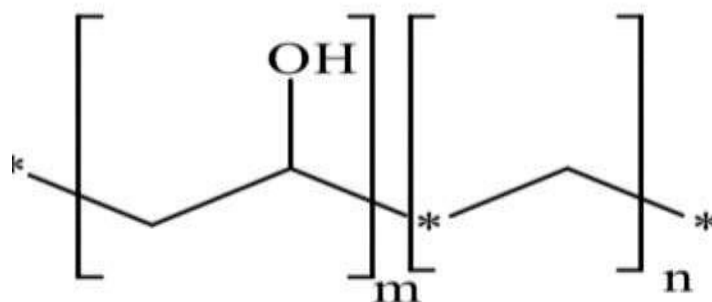


Figure I.6 : structure moléculaire du PEVA.

I.2.9.3. Production industrielle :

Le copolymère éthylène-alcool vinylique (PEVA) a été commercialisé pour la première fois par Kuraray sous la marque EVALTM en 1972. Les propriétés de barrière de PEVA contre l'oxygène ont été étudiées pendant quinze ans et se sont révélées précieuses. Après que Kuraray ont obtenu le brevet en 1971, ils ont commencé à produire le PEVA commercialement. Plus tard, Nippon Gohsei et Chang Chun ont également commencé leur production commerciale de PEVA [36,37]. Kuraray est le plus grand producteur de PEVA. Depuis 2011, Ils ont plus que doublé leur capacité de production mondiale de 45 000 tonnes à 92 000 tonnes en 2016 et une nouvelle expansion de 11 000 est prévue en 2018, en raison d'une croissance continue du marché [38,39].

I.2.9.4. Synthèse :

La synthèse de PEVA se produit dans un processus en deux étapes, comme indiqué dans la **figure I.3** [40,41]. L'alcool vinylique est instable et il ne peut pas être isolé, par conséquent, la première étape est une réaction de copolymérisation entre l'éthylène et l'acétate de vinyle, qui se produit le copolymère aléatoire d'éthylène acétate de vinyle. Dans la deuxième étape, l'acétate de vinyle et de polyéthylène est converti en PEVA par une Trans estérification avec de méthanol et l'acétate de méthyle comme produit secondaire.

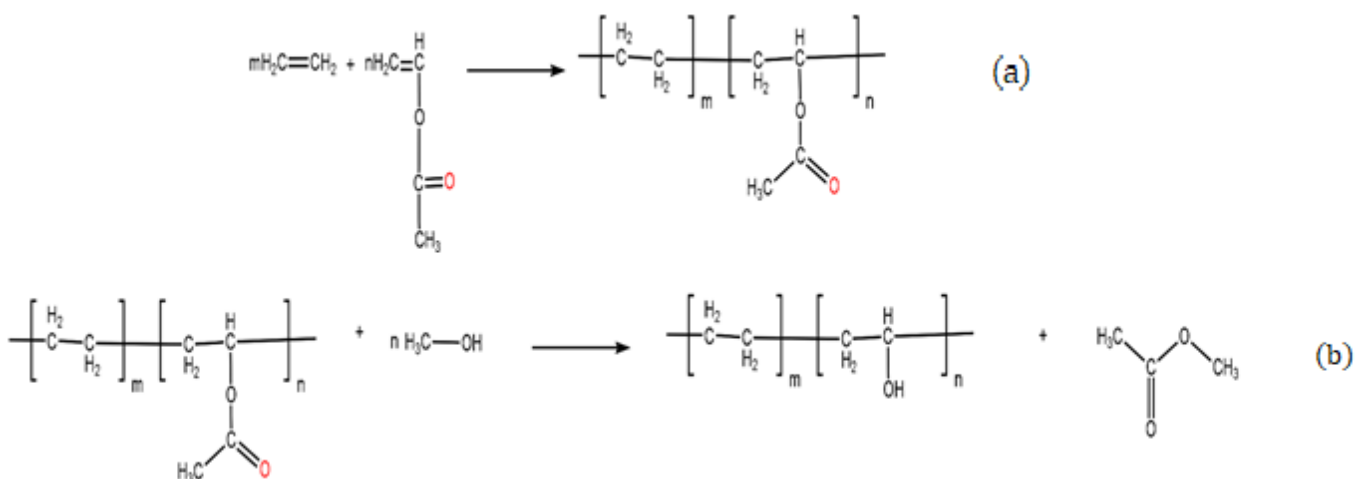


Figure I.7 : synthèse de PEVA

I.2.9.5. Les avantages de PEVA :

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

I.2.10. Influence des caractéristiques du matériel :

Premièrement, la valeur intrinsèque des caractéristiques des matériaux de l'EVOH, y compris la structure chimique, la cristallinité, épaisseur qui sont liés aux propriétés de barrière d'O₂ sont discutées.

I.2.11. Contenu d'éthylène :

La structure de PEVA est clé pour comprendre ses propriétés barrières. Le PEVA est composé d'éthylène et d'alcool vinylique. Les unités monomères de l'alcool sont responsables des propriétés barrière de gaz en raison des liaisons Inter et intramoléculaires provoquées par le collage des groupes hydroxyles ; bien que ces unités soient également connues pour être solubles dans l'eau. Les unités d'éthylène, d'autre part, affichent une bonne résistance à l'eau, donc ils ont de faibles propriétés barrière de gaz. La combinaison des deux unités monomères mène à un protostable copolymère thermoplastique avec d'excellentes propriétés de barrière de gaz, mais elle reste sensible à l'eau.

D'autres caractéristiques des matériaux comme le point de fusion (T_f) et la température de transition vitreuse (T_g), qui sont également importantes pour la capacité de PEVA, dépendent de la teneur en éthylène. Les deux T_f et T_g diminuent avec une augmentation de la teneur en éthylène comme on peut le voir dans le tableau I.2, rendant le polymère moins fragile et plus facile à traiter. Tandis que les applications de PEVA avec une plus faible teneur en éthylène sont flexibles et utilisées dans une haute barrière ultra-applications [39].

Tableau I.2 : Point de fusion (T_f) et de transition vitreuse (T_g) de PEVA avec différents.

| Contenu éthylène (mol%) | T_f (°C) | T_g (°C) |
|-------------------------|------------|------------|
| 27 | 190 | 63 |
| 32 | 183 | 60 |
| 38 | 172 | 56 |
| 44 | 165 | 53 |
| 48 | 157 | 50 |

I.3. Généralité sur les principes actifs :

Une introduction est essentielle pour comprendre le rôle et l'importance du principe actif dans les médicaments. Le principe actif, également appelé ingrédient actif, est la substance responsable de l'effet thérapeutique du médicament. Il joue un rôle crucial dans l'efficacité et la sécurité des médicaments. Cette section abordera les principaux aspects liés au principe actif, tels que sa définition, son rôle, sa classification, sa découverte et son développement, ainsi que son mécanisme d'action.

Une substance active, principe actif ou ingrédient actif [42] désigne une substance chimique qui entre dans la composition d'un médicament parce que ce composé bioactif a un effet thérapeutique ou préventif. Par métonymie, le terme médicament peut être aussi utilisé pour désigner la substance active. Cependant, une substance active, en soi, peut être bénéfique ou nocive.

Le Principe actif a une très faible proportion par rapport aux excipients [43]. Ce peut être une substance pure dont on connaît la structure chimique et qui est obtenue par des méthodes de synthèse chimique ; dans ce cas, on la désigne aussi par le terme « molécule » quand on veut mettre en avant sa structure. Cela peut aussi être un mélange de plusieurs substances chimiquement proches (par exemple des isomères). Ou encore une substance définie par son mode d'obtention : sens original de principe actif, c'est-à-dire ce qui est actif dans un mélange. Des méthodes plus ou moins complexes peuvent être utilisées pour extraire ces composés de plantes : infusion, décoction, macération, hydrodistillation, décantation. Toutefois, la plupart d'entre eux sont obtenus par synthèse chimique, c'est-à-dire en utilisant des réactions chimiques qui permettent de les produire. Produire en utilisant des réactifs plus simples.

I.3.1. ORIGINES ET CLASSIFICATION DE PRINCIPE ACTIF :

Les PAS médicamenteux proviennent de différentes origines et peuvent être classés en fonction de divers critères. La catégorie choisie est la suivante :

- Principe actif d'origine végétale
- Principe actif d'origine animale.
- Principe actif d'origine microbiologique et biotechnologique.
- Principe actif d'origine minérale.
- Principe actif d'origine synthétique

I.3.1.1. Principe actif d'origine végétale :

Trois principales modes d'utilisation des végétaux en thérapeutique :

Plantes entières ou parties de plantes : Drogues végétales

Matières premières brutes, plantes ou parties de plantes ayant subi le minimum de manipulation et de transformation avant utilisation.

-Préparations à base de plantes :

Préparations extractives Produits obtenus en traitant les plantes de façon à réunir les constituants actifs sous un volume réduit de liquide (solvant).

-Substances chimiques pures isolées des plantes

Evolution vers l'obtention de principes actifs purs à partir des teintures ou des extraits.

I.3.1.2. Principe actif d'origine animale :

Organes, tissus ou glandes desséchés

Produits ayant subi le minimum de transformation, administrés sous forme de poudre ou de liquide.

Extraits de tissus ou de glandes

Extraits de foie, de bile, de la thyroïde....

Constituants purifiés

Obtenus par des étapes d'extraction souvent longues et difficiles...

I.3.1.3. Principes actifs d'origine microbiologique et biotechnologique :

Principe actif obtenus à partir de micro-organismes divers ou à partir de cellules.

Utilisation de micro-organismes proprement dits :

Micro-organismes d'organismes inférieurs.

Utilisation des bactéries, de virus tués ou atténués.

-Produits élaborés par les micro-organismes :

Techniques de fermentation. Production des antibiotiques par des champignons inférieurs.

**-Produits élaborés par des cellules qui ont été préalablement modifiées à cet effet
production de l'insuline humaine par l'intermédiaire d'une bactérie.**

I.3.1.4. Principes actifs d'origine minérale :

Utilisation ancienne Très peu d'exemples actuellement et peu d'innovation attendue dans cette source de P.A

Quelques exemples de P.A :

- Sulfate de Na, de Mg comme purgatifs.
- Bicarbonate de Na comme correcteur d'acidité gastrique.
- Sulfates de cuivre et de zinc comme antiseptiques.
- Carbonate de lithium contre les troubles bipolaires.

I.3.1.5. Principes actifs d'origine synthétique :

P.A d'origine synthétique ou semi-synthétique, qui représentent la plus grande source de P.A actuellement disponibles

I.3.2. L'activité thérapeutique des principes actifs :

Ce n'est pas seulement une molécule qui fait un médicament, c'est cette dernière et son support galénique qui en font un. Pour qu'une molécule ait une activité systémique, elle doit pouvoir sortir du support galénique, migrer et agir. Passe les obstacles biologiques pour être finalement absorbée. Cela est connu sous le nom de mise à disposition du principe actif envers l'organisme. En conséquence, la formulation permet d'améliorer l'efficacité de la molécule thérapeutique tout en diminuant les effets indésirables.

Parmi les avantages du concept de formulation :

- Choix de la voie d'administration la plus économique ;
- Contrôle de la libération du principe actif ;
- Diminuer la fréquence des prises ;
- Amélioration de l'observance ;
- Amélioration de la biodisponibilité

Ainsi, cette mise à disposition correspond aux différentes étapes de libération, de dissolution, de transport et d'absorption [44].

Les concentrations plasmatiques sont comprises dans un écart dit thérapeutique qui correspond aux concentrations données comme le montre la figure I.7 [45].

Afin que l'activité thérapeutique de la molécule thérapeutique soit efficace, il est essentiel que sa concentration sanguine atteigne un niveau adéquat pour un effet thérapeutique, mais pas au-delà du seuil de toxicité.

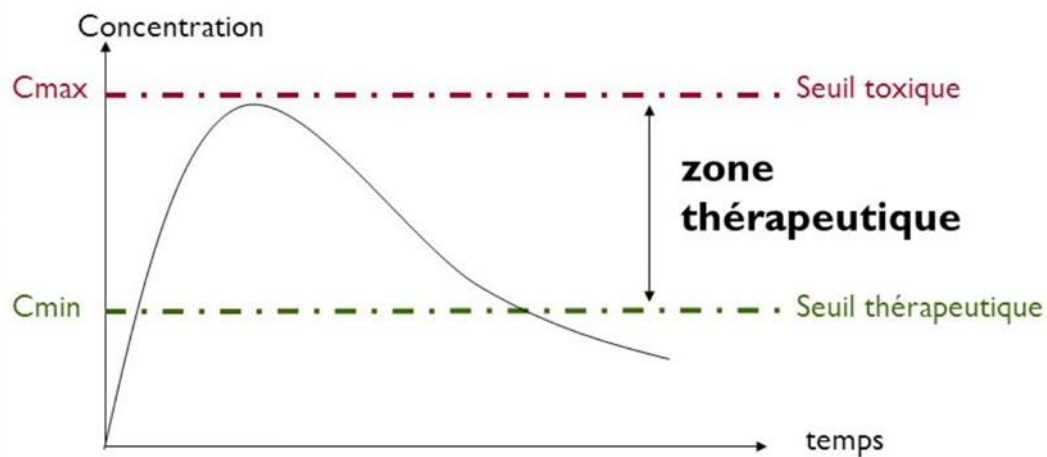


Figure I.8 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

Un effet thérapeutique, mais pas au-delà du seuil de toxicité.

- La partie inférieure correspond à la concentration minimale efficace pour prévenir une inefficacité ou une activité insuffisante.
- La partie supérieure correspond à la concentration maximale de toxicité à partir de laquelle il y a un risque d'effets indésirables voire de toxicité supplémentaire.

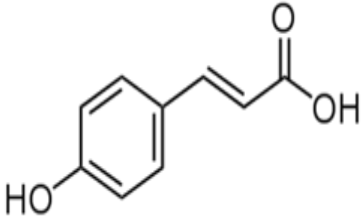
I.3.3. Présentation d'acide p-coumarique :

L'acide p-coumarique est un composé phénolique appartenant à la famille hydroxycinnamiques, est une substance photochimique qui est dérivée de l'acide cinnamique. Cet acide possède trois isomères, correspondant aux trois positions possibles du groupe hydroxyle sur le noyau benzénique.

I.3.3.1. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES :

Les propriétés physico-chimiques de l'acide coumarique sont résumées dans le tableau I.3

Tableau I.3 : les propriétés physico-chimiques de l'acide p-coumarique.

| | |
|--|--|
| DCI | ACIDE P-COUMARIQUE Acide para-4-hydroxycinnamique |
| IUPAC | Acide 3-(4-hydroxyphényl) -prop-2- ènoïque |
| Formule chimiques brute | $C_9H_8O_3$ |
| Pka | 4,64 |
| Formule chimiques développée |  |
| Masse molaire | 164,158 g/mole |
| Point de fusion | 214°C |
| Solubilité pour une température de 15°C à 25°C | <ul style="list-style-type: none">• Facilement soluble dans l'éthanol• Soluble dans le méthanol• soluble dans l'éther di éthylique• Assez soluble dans l'eau (30 à 100 ml / 1g du AC) |
| Aspect | Poudre cristalline de couleur blanche à légèrement jaune |

CHAPITRE II : Partie expérimentale

II. OBJECTIF DE TRAVAIL :

Des études récentes ont montré que les polymères peuvent jouer un rôle important dans la modification de la libération du PA. Pour cela, une formulation d'un film à base de polymère qui est le Poly (éthylène-co- vinylalcool) « PEVA », va faire l'objet du présent travail afin de démontrer le rôle de ce polymère dans la libération prolongée du principe actif.

II.1. Matériels et produits utilisés :

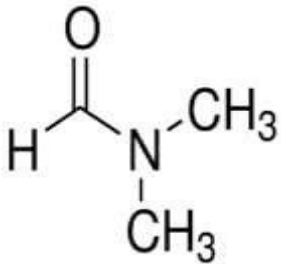
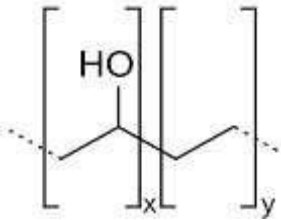
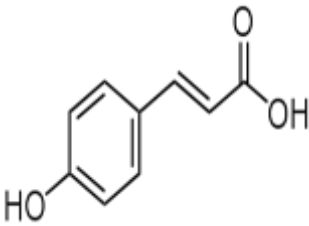
II.1.1. Matériels utilisés :

Tableau II.1 : équipement de préparation des films

| Appareils | Marque | Utilité |
|--|---|---|
| pH mètre | "OHAUS" modèle "STARTER 3100" | Fixer le pH du milieu |
| Spectrophotomètre UV-Visible | "SHIMADZU@" type "UV-1900" équipé d'un logiciel UV Probe 2.32 | Déterminer des bandes de l'absorbants |
| Spectromètre infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) | THERMO SCIENTIFIC type « Nicolet iS10 » | Détecter les différents pics aux différentes fonctions organiques |
| Diffractomètre à rayons X (DRX) | Rigaku | Déterminer la morphologie de la matière. |

II.1.2. Produits utilisés :

Tableau II.2 : les produits chimiques utilisés

| PRODUITS | Propriétés physicochimiques | Rôle | Structure chimique |
|--|---|----------------|---|
| N, N-Diméthyle formamide “DMF” | PM : 73.095 g/mol T _{eb} : 148-156°C Solubilité : miscible/l'eau, éthanol, éthyle éther, l'acétone et le benzène | Solvant |  |
| Poly (éthylène-co-vinylalcool) “PEVA” 32% d'éthylène | PM=114,14g/mol T _f : 183 °C Solubilité : soluble avec DMSO, eau et phénol. | Plastifiant |  |
| Acide p-coumarique | Acide para-4hydroxycinnamique PM=164,158 g/mol pK _a : 4,64 T _f : 214 °C λ= 290nm Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol et l'éther diéthylique | Principe actif |  |

II.2. Méthodes :

II.2.1. Mélange de principe actif et le polymère PEVA :

Un mélange a été préparé entre le principe actif Acide p-coumarique qui porte la fonction acide et le polymère (PEVA) qui porte la fonction alcool, pour obtenir un film après séchage.

Les films ont été préparé à 10% de polymère selon :

10g polymère → 100g DMF

0.5g polymère → 5g DMF

II.2.1.1. Calcul de la masse de principe actif : (5%,10%,15%) :

Nous avons calculé les masses de PA correspondant à chaque pourcentage en utilisant la formule suivante :

$$X\% = \frac{m_a}{m_p + m_a} \quad (1)$$

m_a : La masse de PA.

m_p : La masse de polymère.

$X\%$: Pourcentage de principe actif.

• Exemple :

Pour un film de 0.5g PEVA avec 10% de PA :

$$10\% = \frac{m_a}{0.5 + m_a} \Rightarrow 0.1 \times (0.5 + m_a) = m_a \Rightarrow 0.05 \times 0.5 = 0.95 m_a$$

$$m_a = 0.1 \times \frac{0.5}{0.9}$$

$m_a = 0.0556g$ D'acide p-coumarique (PA)

Tableau II. 3 : composition des films PEVA/Acide p-coumarique

| Composites | F ₁ | F ₂ | F ₃ |
|------------------------|-----------------|------------------|------------------|
| PEVA (g) | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| DMF (g) | 5 | 5 | 5 |
| Acide p-coumarique (%) | 5% (0.026 g) | 10% (0.055 g) | 15% (0.088 g) |

II.2.1.2. Mode opératoire :

- Dans un ballon mono col de 25 ml, on introduit 0,5g du PEVA avec 5 g du solvant diméthyle formamide (DMF), établir un montage à reflux afin d'obtenir un mélange homogène et la dissolution complète du polymère.
- L'utilisation d'un bain d'huile est nécessaire pour garder une température stable qui ne doit pas dépasser 90°C. L'élaboration a été rapportée par Nora M et al [46], le montage est maintenu sous agitation à l'aide d'un barreau magnétique pendant 2 heures sur une plaque Chauffante.
- Dans un bécher de 20 ml, dissoudre 5% (26 mg) d'Acide p-coumarique avec 1 g du DMF. La même opération a été répétée pour les teneurs des films à « 10% et 15% » avec leurs masses correspondantes qui ont été calculées précédemment -tableau II.3.
- Ajouter la solution d'Acide p-coumarique à la solution du polymère après l'avoir refroidi a moins de 50°C.
- Garder la synthèse pendant 3 heures.
- On verse les mélanges dans des assiettes en inox.
- Les échantillons ont été placés pendant une semaine dans une étuve à une température de 45°C afin d'évaporer le DMF, cela jusqu'à l'obtention d'un film mince.



Figure II.1 : les films AC/PEVA "1" film de 5% AC, "2" film de 10% AC, "3" film de 15% AC.

II.3. Analyse par UV-visible :

II.3.1. Composition du milieu de libération :

Le pH du milieu physiologique le long du tractus gastro-intestinal varie de 1 à 8. [47]

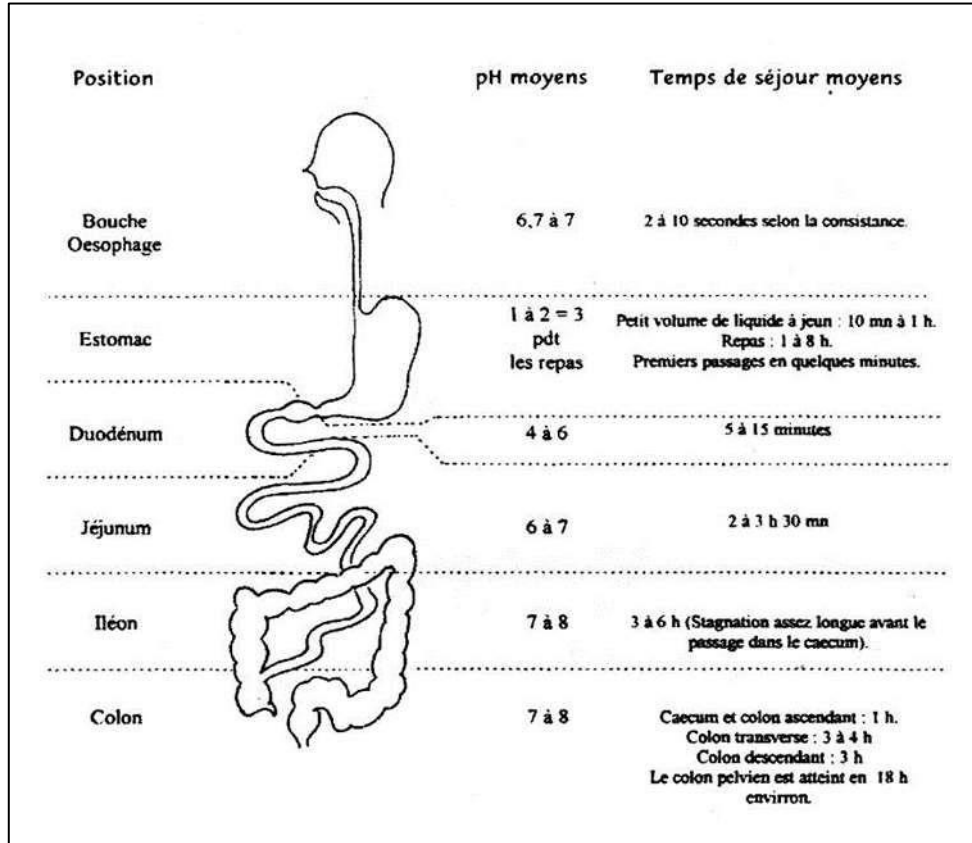


Figure II.2 : pH et temps de séjour le long du tractus digestif.

Les différentes cinétiques de libération d'agent actif étudié ont été alors suivies dans des milieux physiologiquement reconstitués de pH=1 ; 6,8.

- Milieu gastrique stomacal de pH = 1
- Milieu intestinal de pH = 6,8

II.3.2. Préparation des milieux de libération :

- Préparation de la solution de pH=1 :

Dans un bécher de 1L, on verse 1000 ml d'eau distillée et on ajuste le pH avec une solution de HCl concentrée, à l'aide d'un pH mètre.

II.4. Étude de profile de libération de PA :

Les résultats du test de libération sont influencés par différents éléments, tels que les caractéristiques physiques et chimiques du PA, la composition du produit de médicament, la posologie et les paramètres du test de libération lui-même.

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

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

Dans notre recherche, nous avons cherché à développer la délivrance d'un médicament par voie physique à base d'un mélange du PA acide p-coumarique et un polymère.

Pour évaluer l'impact du pH de l'environnement sur les profils de libération lors de l'analyse cinétique.

II.4.1. Les tests de libération d'acide p-coumarique :

Dans un bécher de capacité 250 ml, on introduit 100 ml du milieu de libération "solutions tampons de pH=1 simulation de milieu gastrique, et pH = 6.8 simulation au milieu intestinal".

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

- On prélève 0.5 ml de la solution chaque 2h pendant 72h avec une micro pipette.
- Mettre le prélèvement dans des tubes à essai fermés, complété le volume jusqu'à 3ml avec la même solution tampon de pH correspondant.
- Chaque échantillon des milieux de libération a été dosé par UV à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS à 290nm, pour déterminer les concentrations de l'AC en utilisant l'équation obtenue à partir de la droite d'étalonnage.

II.4.2. La courbe d'étalonnage :

On a effectué un dosage quantitatif d'acide p-coumarique en utilisant une méthode spectrophotométrique UV. 2 mg d'acide p-coumarique dissout dans 100 ml d'eau (à pH=6.8) qui étaient déjà préparés comme des solutions mères.

- Calcule de la concentration des solutions mères :

$$C_m = \frac{2}{100} = 0.02 \text{ mg/ml}$$

Avec : concentration de la solution mère.

- Préparation des solutions filles :

Pour préparer des solutions diluées de 0,016 0,004 0,002 0,003 et 0,001 mg/ml selon le calcul des Concentrations :

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

C_a : Concentration de la solution fille.

V_a : Volume de la solution fille.

V_m : Volume de la solution mère prélevé.

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

Exemple 1 : pour une solution fille de 0,016 mg/ml :

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

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

Ainsi, ajoutez 16 ml de la solution mère dans la fiole de 20 ml, puis complétez-la avec la solution tampon jusqu'à atteindre le trait de jauge afin d'obtenir une solution de concentration de 0,016mg/ml.

CHAPITRE III : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

III. ANALYSES ET CARACTERISATIONS :

III.1. Analyse par UV visible :

La spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (200 nm – 400 nm), du visible (400 nm – 750 nm) où du proche infrarouge (750 nm -1400 nm). Soumis à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transitions électroniques. Les substrats analysés sont le plus souvent en solution, mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide. Le spectre électronique est la fonction qui relie l'intensité lumineuse absorbée par l'échantillon analysé en fonction de la longueur d'onde.

La fluorescence met en jeu des transitions depuis l'état excité jusqu'à l'état fondamental alors que la spectroscopie d'absorption traite des transitions entre état fondamental et état excité [48].

Dans notre étude, l'acide p-coumarique a deux pics d'absorption. L'absorbance en solution de cet acide a été prise après un balayage de la longueur d'onde entre 250 et 380 nm.

Les pics d'absorptions maximales ont été retenus : le premier est situé à 208 nm et le second à 290 nm comme le montre la figure III.1.

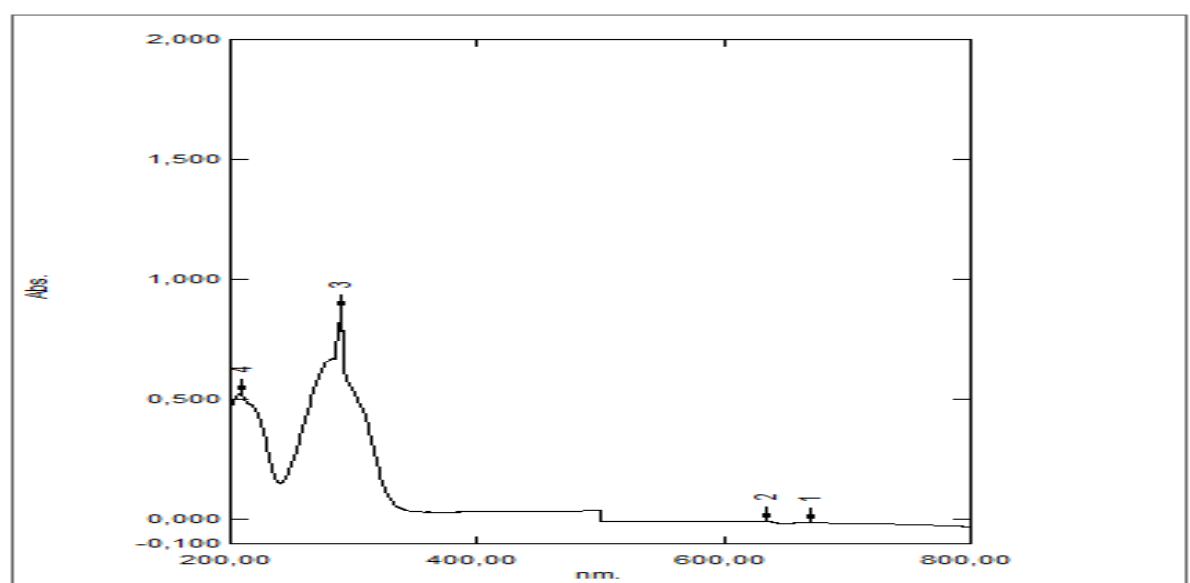


Figure III.1 : Spectre UV-VISIBLE de AC.

III.1.1. Courbe d'étalonnage :

L'analyse UV du AC nous permet d'établir la courbe d'étalonnage représentée dans la figure III.2

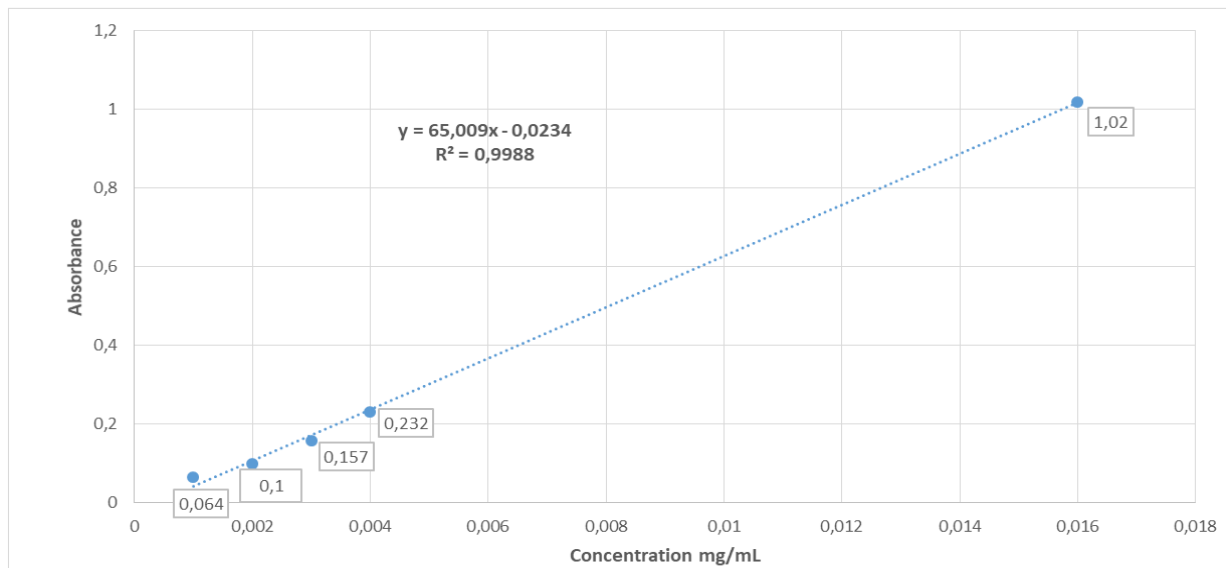


Figure III.2 : Courbe d'étalonnage d'acide comarique à pH=6.8 ($\lambda = 290$).

III.2. Analyse par spectroscopie infra-rouge a Transformée de Fourier (FTIR) :

Le domaine infrarouge s'étend de $0,8\mu\text{m}$ à $1000\mu\text{m}$. Il est arbitrairement divisé en 3 catégories, le proche infrarouge ($0,8$ à $2,5\mu\text{m}$ soit 12500 - 4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge ($2,5$ à $25\mu\text{m}$ soit 4000 - 400 cm^{-1}) et le lointain infrarouge (25 à $1000\mu\text{m}$ soit 400 - 10 cm^{-1}).

Le Principe de la spectroscopie infrarouge est basé sur l'interaction de la lumière IR avec le nuage électronique des liaisons chimiques et induit des transitions entre les niveaux d'énergie vibrationnelle.

Lors de cette interaction il y a émission de radiations à des longueurs d'onde différentes de celle de la radiation incidente [49].

Cette technique importante, permet de mesurer le spectre d'absorption, de diffusion, ou d'émission d'un solide, d'un liquide ou d'un gaz.

III.2.1. Analyse FTIR du PEVA et AC purs :

Les figures (III.3 et III.4) montrent les spectres FTIR du PEVA et AC purs, les pics caractéristiques du copolymère sont regroupés dans le tableau III.1

Tableau III.1 : Principales bandes d'absorption FTIR du PEVA et leurs groupements attribués
848 Vibration squelettique des alcanes

| Bandes et zones D'absorption (cm ⁻¹) | Mode de vibration |
|--|--|
| 3315-3334 | Vibrations d'élongation de -OH |
| 2925-2931 | Etirement asymétriques 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 III.2.

Tableau III.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 de C-H |
| 690 et 1215 | Vibration de déformation C-H |
| 829 | C-H aromatiques hors plan |

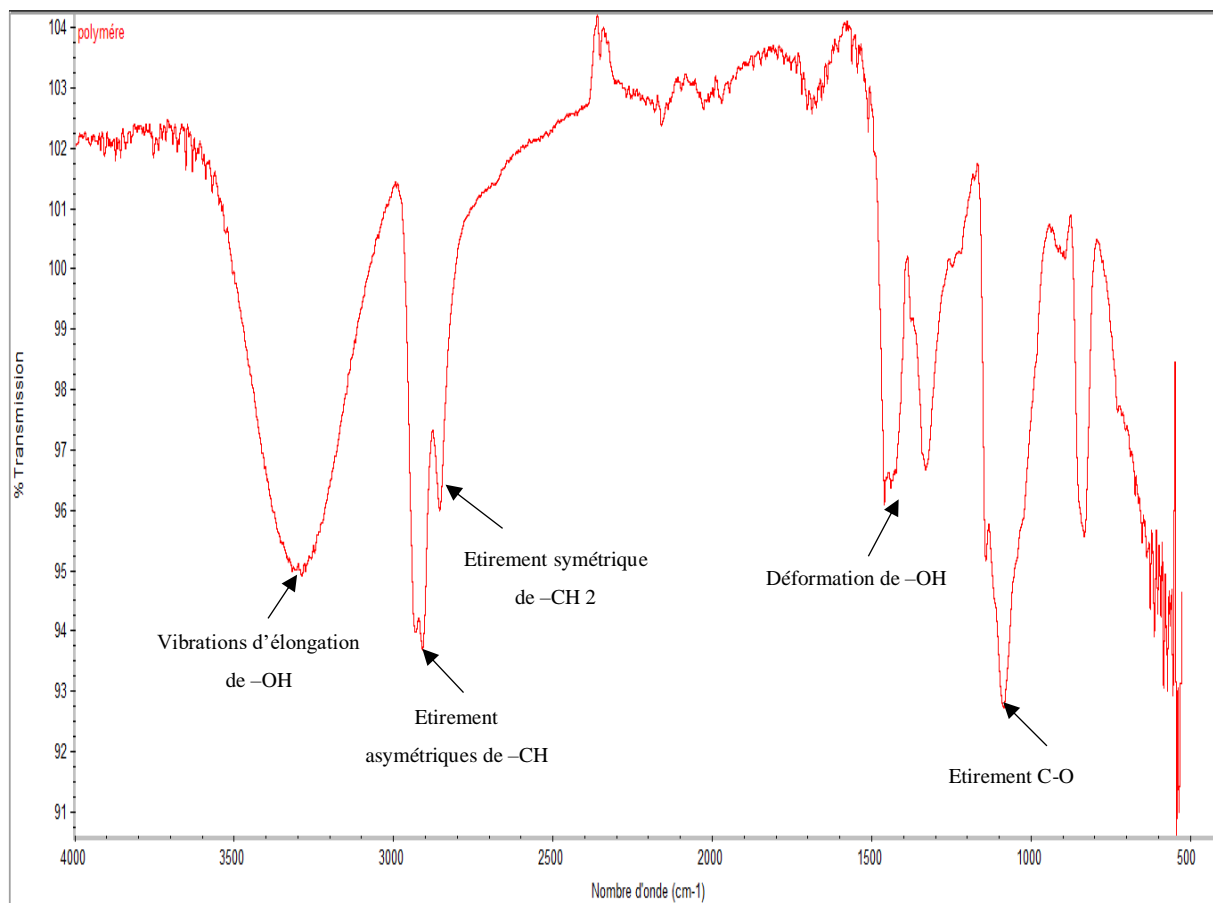


Figure III.3 : Spectre IRTF de PEVA pur.

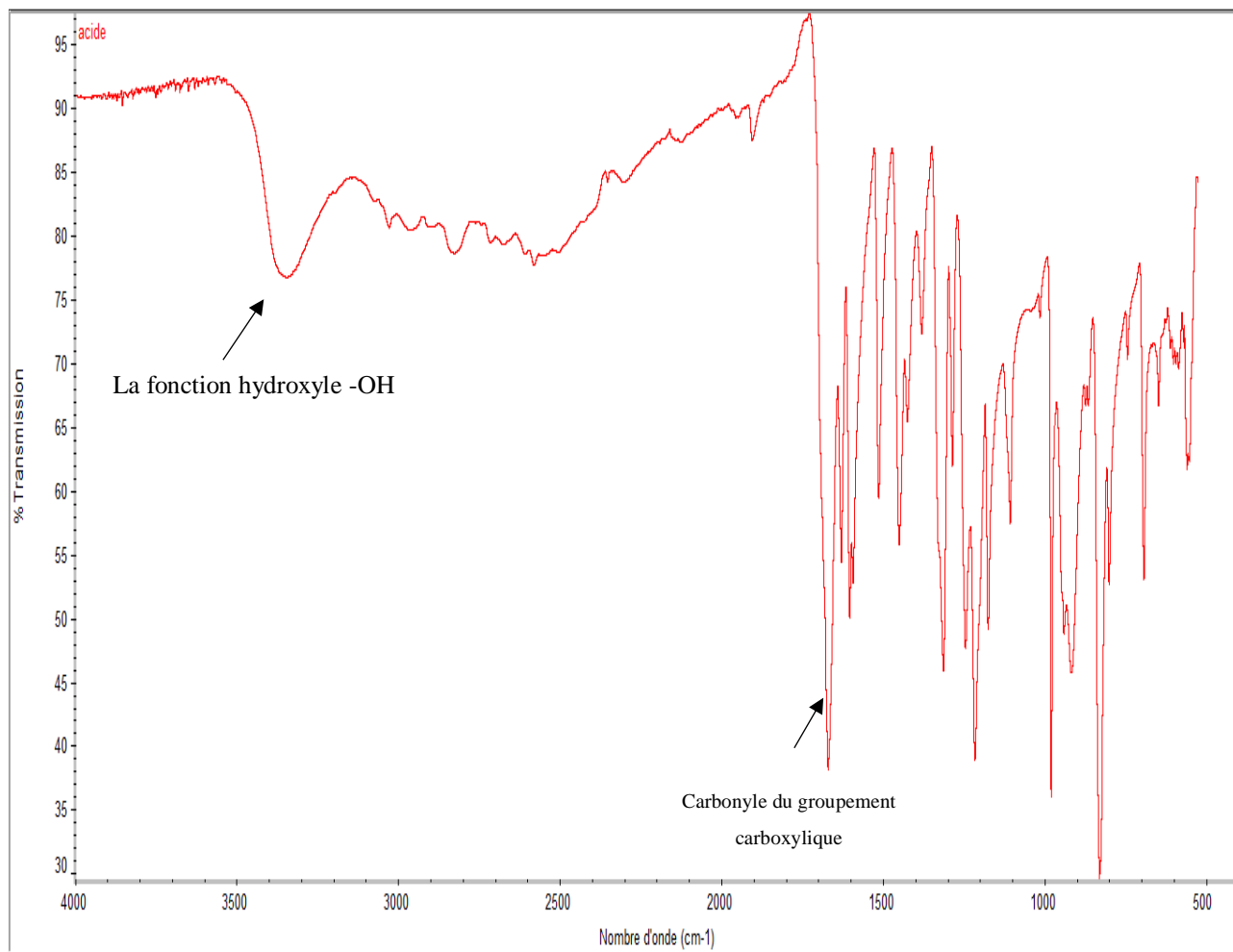


Figure III.4 : Spectre IRTF de l'acide p-coumarique pur.

III.2.2. Analyse FTIR des mélanges PEVA/AC :

Les figures (III.5) et (III.6) représentent respectivement les spectres d'absorptions des systèmes PEVA/AC à différents %-poids en AC en présence des spectres du PEVA et AC pur, tandis que la deuxième figure regroupe les spectres des mélanges seulement.

Les spectres FTIR des mélanges PEVA/AC à différents %-en poids en AC représentés dans les figures (III.5 et III.6) montrent deux points importants :

1. Pour tous les systèmes, la plupart des bandes d'absorptions chevauchent en particulier dans la région spectrale $1600-1800\text{ cm}^{-1}$ caractérisant le groupement carbonyle de AC en plus l'intensité des bandes diminue considérablement quand le %-poids de AC diminue dans le mélange.
2. En deuxième lieu on note l'apparition des bandes larges et intenses entre $3000-3500\text{ cm}^{-1}$, on note que plus le %-en poids en AC incorporé est élevé plus l'intensité de ces bandes augmente.

Ces deux constatations indiquent : la présence des groupements hydroxyle libre du PEVA dans les mélanges donc le PEVA n'a pas réagi avec AC, la formation de fortes liaisons hydrogènes entre les différents constituants du mélange, et la distribution des molécules de l'acide d'une manière homogène entre les chaînes du copolymère. Des résultats similaires ont été retrouvés dans la littérature [50]

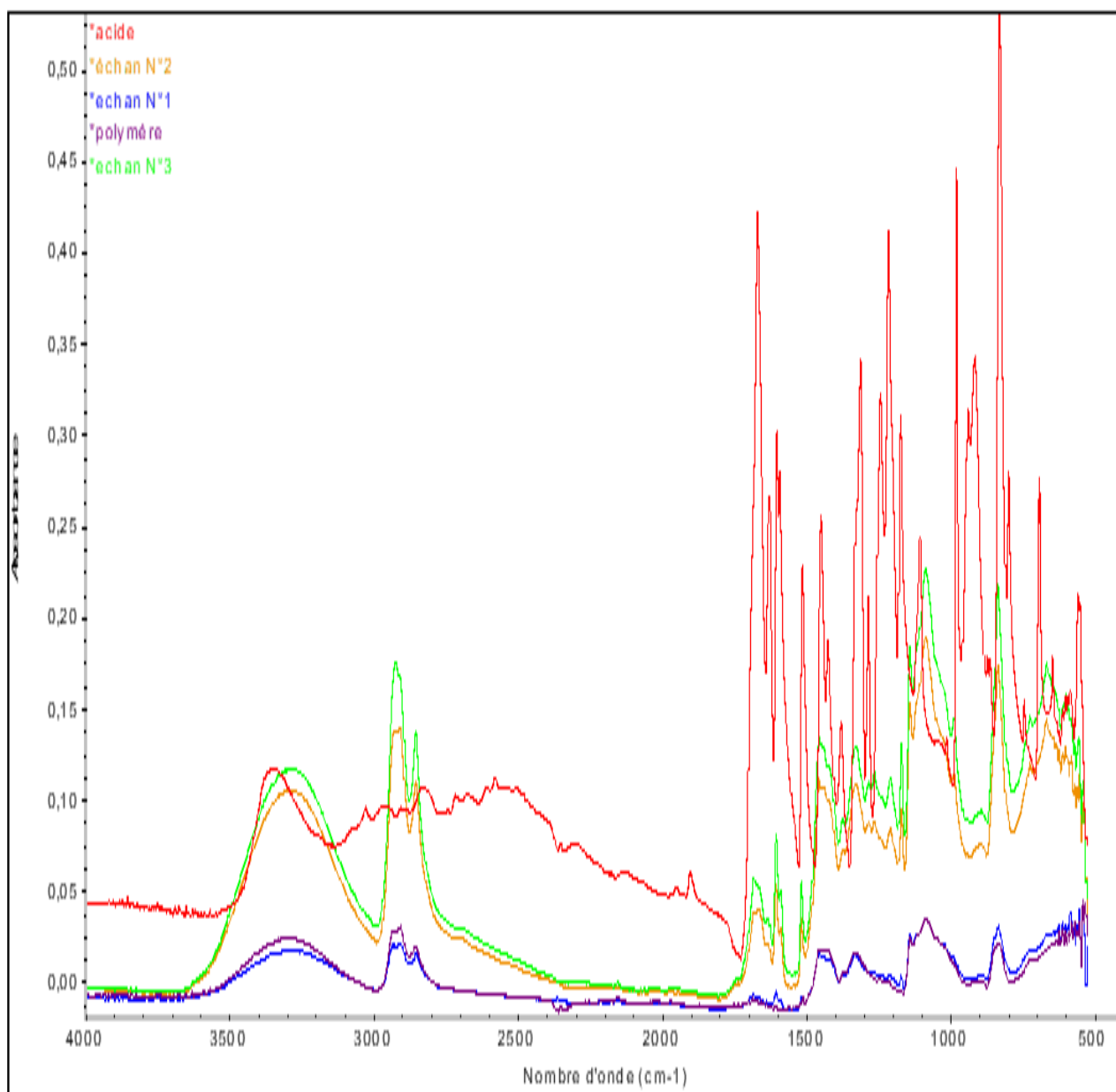


Figure III.5 : Spectre FTIR PEVA/AC films a différents %-poids en AC
 "echan1" film de 5% AC, "echan2" film de 10% AC, "echan3" film de 15% AC,
 Superposé avec le polymère pur et l'acide p-coumarique pur

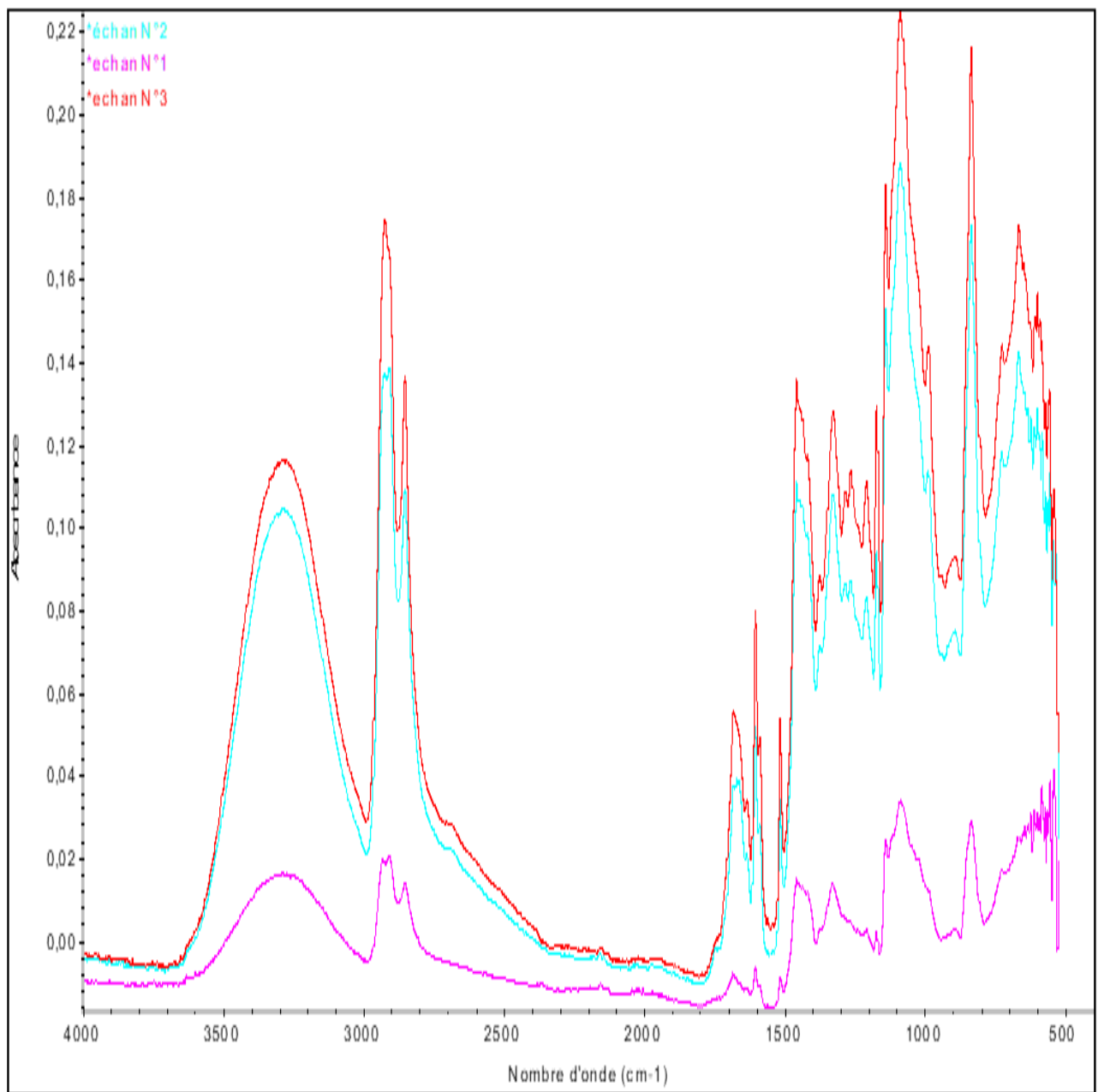


Figure III.6 : spectre FTIR des mélanges (5% - 10% - 15%)

"échan 1" film de 5% AC, "échan 2" film de 10% AC, "échan 3" film de 15% AC

III.3. Diffraction des rayons X :

La cristallographie aux rayons X, radiocristallographie ou diffractométrie de rayons X (DRX, on utilise aussi souvent l'abréviation anglaise XRD pour X-ray diffraction) est une technique d'analyse fondée sur la diffraction des rayons X par la matière, particulièrement quand celle-ci est cristalline. La diffraction des rayons X est une diffusion élastique, c'est-à-dire sans perte d'énergie des photons (longueurs d'onde inchangées), qui donne lieu à des interférences d'autant plus marquées que la matière est ordonnée. Pour les matériaux non cristallins, on parle plutôt de diffusion.

III.3.1. Analyse DRX du PEVA et AC pur :

Les figures (III.7 et III.9) représentent les diffractogrammes du copolymère et de l'acide p-coumarique respectivement, on note que le PEVA est caractérisé par la présence d'un pic intense à $2\theta=19,96^\circ$ et un autre pic de faible intensité à $2\theta=21,5^\circ$ ces deux pics indiquent la structure orthorhombique du PEVA ces caractéristiques en ont été retrouvées dans la littérature [51,52].

La figure III.8 montre les pics caractérisant la partie amorphe due à la présence de l'éthylène et la partie cristalline revenant au groupement hydroxyle du PEVA après une opération de déconvolution [52].

Concernant l'acide coumarique pur on note l'existence de plusieurs pics : Il existe un pic d'intensité à 18° et un faible pic à 20° et trois pics de 25° , 26° et 30° , ces pics correspondent à ceux trouvés dans la littérature [53].

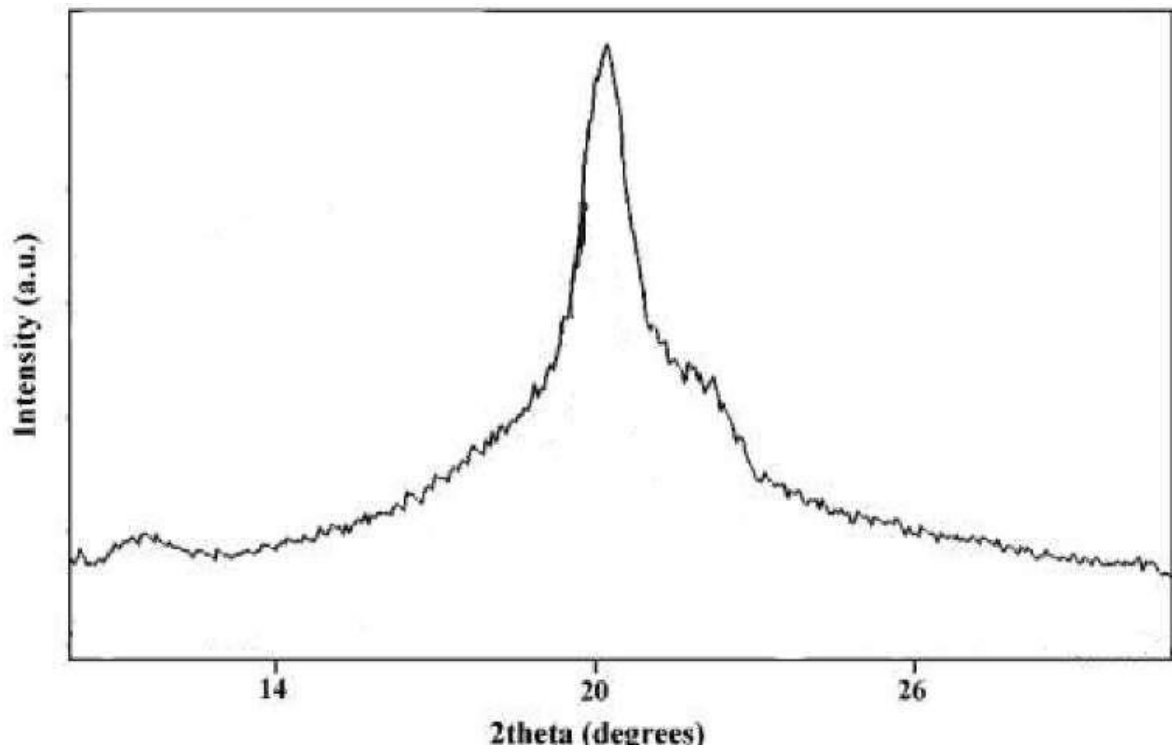


Figure III.7 : Diffractogramme de PEVA pur

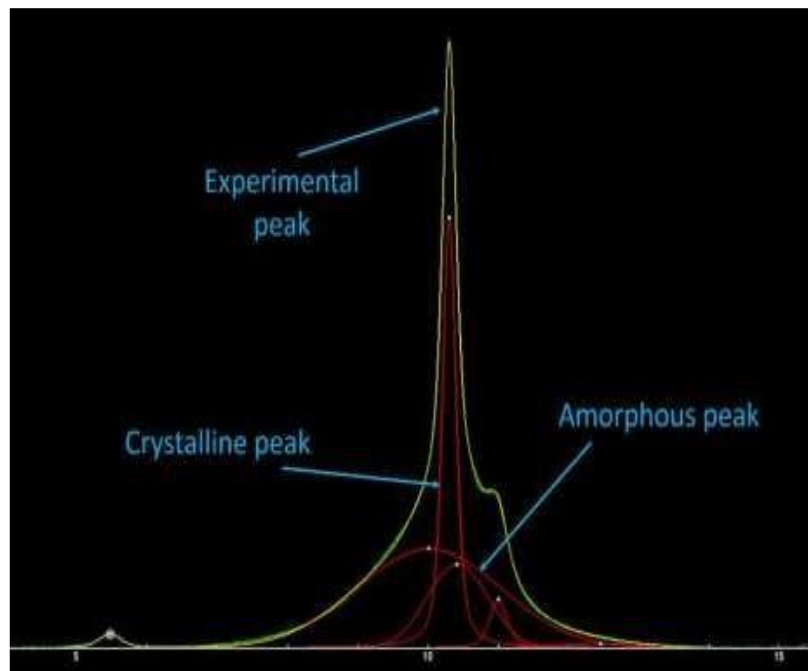


Figure III.8 : Spectre de déconvolution du PEVA

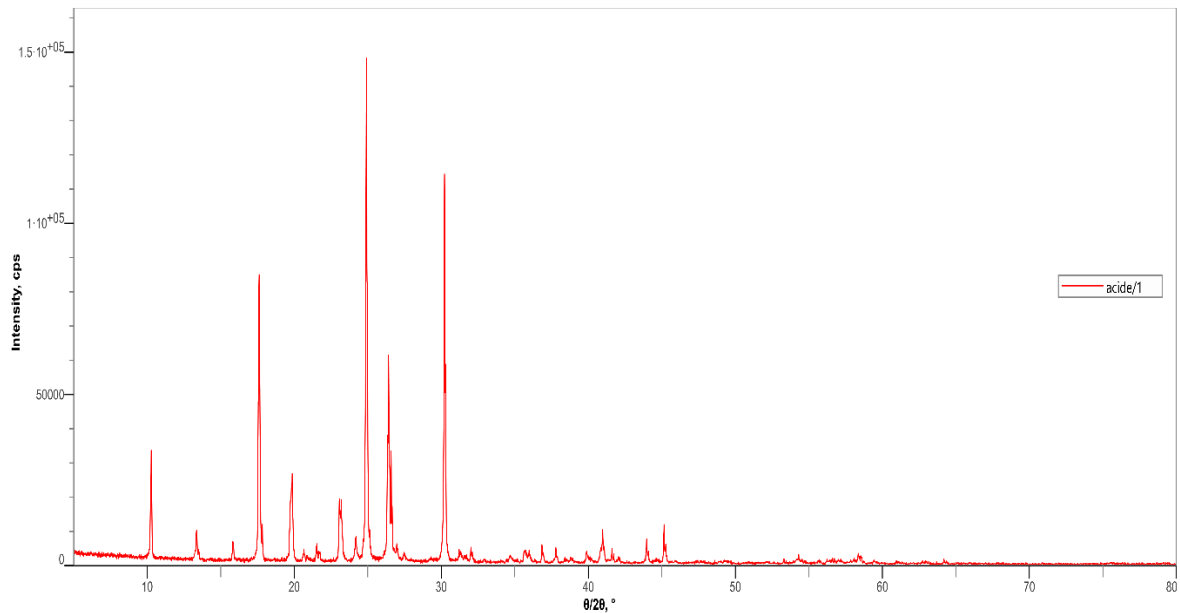


Figure III.9 : Diffractogramme de AC pur

III.3.2. Analyse par DRX des mélanges PEVA/AC :

D'après les spectres des mélanges de 5% à 15% en poids de l'acide p-coumarique figure III.10, on a pu noter les observations suivantes :

- A 5%-poids introduit dans le mélange le pic à 20° apparait avec une faible intensité et une largeur plus élevée par rapport aux autres systèmes ce qui induit qu'AC est distribué d'une manière uniforme dans la chaîne du copolymère le rendant ainsi plus amorphe
- Allant de 10 à 15%-poids de AC le pic à 20° devient plus intense, ceci est peut-être dû à la création de forte interaction de type liaisons hydrogènes établis entre les différents composés des mélanges
- Plus le %-poids de AC augmente plus le copolymère devient sous forme cristalline ceci concorde avec l'allure des films obtenus.

L'introduction de l'acide p-coumarique dans le copolymère PEVA nous a donné un nouveau matériau d'une forme plus cristalline par rapport à la structure du copolymère pur.

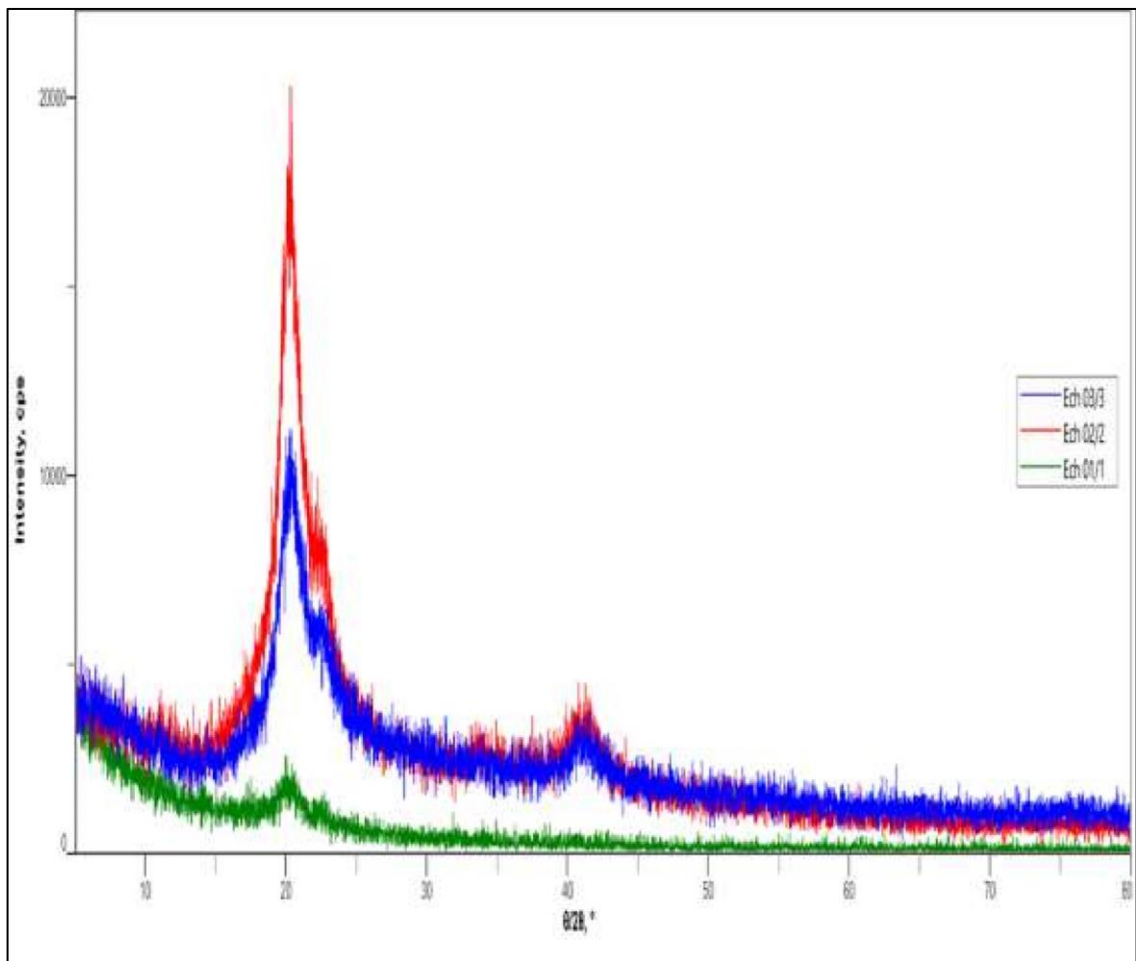


Figure III.10 : Diffractogramme des mélanges (5% 10% 15%).

"Ech 1" film de 5% AC, "Ech 2" film de 10% AC, "Ech 3" film de 15% AC.

CHAPITRE IV : Etude de la libération de l'Acide p-coumarique

IV. La délivrance d'un principe actif par voie physique :

Une particule est définie par plusieurs caractéristiques, telles que la température, le pH, l'humidité, la solubilité, la cristallinité, l'épaisseur et la porosité de la membrane. Ces propriétés sont influencées par divers paramètres.

IV.1. Libération du principe actif dans les systèmes matriciels :

IV.1.1. Processus de libération :

Plusieurs phénomènes peuvent être utilisés pour contrôler de manière efficace les cinétiques de libération [19] :

- Pénétration de l'eau dans la matrice du fait des gradients de concentration.
- Dissolution des cristaux et des agrégats polymorphes du principe actif PA.
- Diffusion des ions/molécules de PA et/ou des excipients dissous du fait du gradient de concentration.
- Dissolution des excipients.
- Gonflement et/ou dissolution du polymère.

Le contrôle de la libération de principe actif à partir d'un système matriciels polymériques nécessite trois types de processus de transport de masse figure IV.1

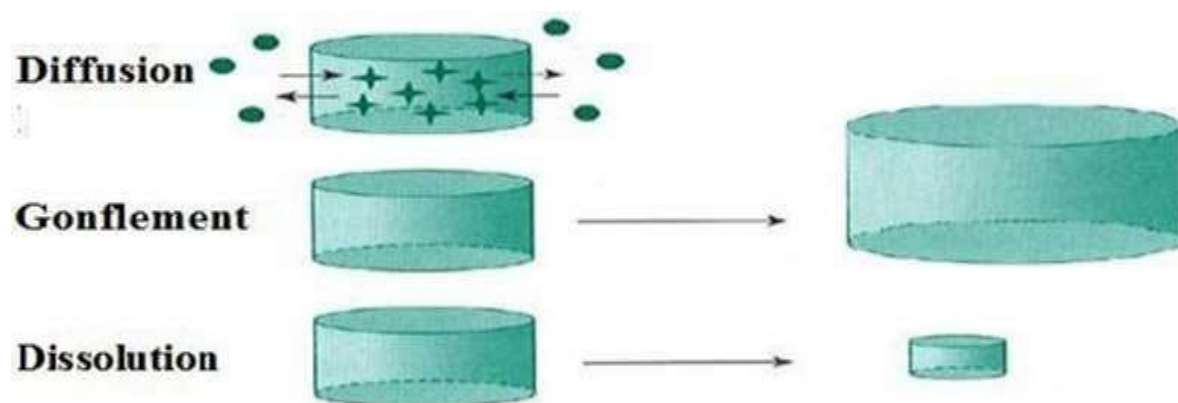


Figure IV.1 : Différents types de processus de transport de masse

IV.2. Etude du largage in vitro :

Dans ce chapitre nous avons entamé en premier lieu l'étude de la dynamique du largage in vitro de AC incorporé dans les mélanges PEVA/AC contenant différents pourcentages de AC et à différents pHs, et pour mieux cerner le sujet nous avons utilisé différents modèles mathématiques afin de prévoir le mécanisme de libération.

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 fixé à des pHs connues. Des aliquotes de 0,5 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 sont obtenue à l'aide de la courbe d'étalonnage tracée préalablement indiquant la variation de la concentration de AC en fonction de la densité optique du produit.

Les tableaux (IV.1, IV.2 et IV.3) regroupent les résultats des pourcentages cumulatifs libérés par les systèmes PEVA/AC. Comme nous pouvons le constater à travers le profil de chaque courbe obtenue des Figures (IV.2, IV.3 et IV.4) que la dynamique de largage suit une courbe de croissantes. Ces résultats révèlent aussi que le pourcentage de PhAcAl cumulé libéré le plus élevé est obtenu dans le milieu neutre à 72 h du processus de largage quel que soit le pourcentage de PhAcAl incorporé dans la matrice du copolymère. Ces données montrent également que le système PEVA/AC10 semble donner la meilleure performance durant cette période avec 224,06 poids% libéré à pH neutre.

Tableau IV.1 : Variation du pourcentage de AC largué à partir du PEVA/AC5 dans différents milieux du pH

| Temps (h) | R (%-poids) | |
|-----------|-------------|--------|
| | pH=1 | pH=7 |
| 2 | 8,23 | 9,41 |
| 4 | 16,47 | 18,82 |
| 6 | 25,29 | 28,23 |
| 10 | 33,53 | 37,65 |
| 14 | 41,76 | 47,06 |
| 18 | 49,41 | 56,47 |
| 22 | 57,06 | 65,88 |
| 24 | 61,18 | 75,29 |
| 26 | 68,23 | 84,70 |
| 30 | 74,12 | 93,53 |
| 34 | 80 | 102,35 |
| 38 | 85,29 | 111,18 |
| 40 | 88,82 | 118,82 |
| 44 | 92,94 | 124,12 |
| 46 | 98,23 | 129,41 |
| 48 | 102,35 | 131,18 |
| 50 | 105,29 | 140 |
| 52 | 108,23 | 145,29 |
| 56 | 108,23 | 148,23 |
| 60 | 112,35 | 141,76 |
| 66 | 112,94 | 150 |
| 68 | 112,35 | 158,82 |
| 70 | 85,88 | 167,06 |
| 72 | 59,41 | 174,12 |

Tableau IV.2 : Variation du pourcentage de AC largué à partir du PEVA/AC10 dans différents milieux du pH

| Temps (h) | R (%-poids) | |
|-----------|-------------|--------|
| | pH=1 | pH=7 |
| 2 | 8,88 | 9,72 |
| 4 | 17,48 | 19,44 |
| 6 | 26,08 | 29,16 |
| 10 | 34,40 | 38,88 |
| 14 | 42,73 | 48,60 |
| 18 | 50,49 | 58,32 |
| 22 | 58,25 | 67,76 |
| 24 | 66,01 | 77,48 |
| 26 | 73,50 | 87,20 |
| 30 | 80,98 | 96,64 |
| 34 | 87,62 | 106,36 |
| 38 | 93,71 | 115,80 |
| 40 | 100,07 | 125,24 |
| 44 | 108,11 | 134,68 |
| 46 | 116,15 | 144,12 |
| 48 | 124,20 | 153,01 |
| 50 | 132,24 | 161,05 |
| 52 | 140,28 | 169,93 |
| 56 | 148,04 | 178,53 |
| 60 | 156,08 | 187,13 |
| 66 | 163,01 | 196,29 |
| 68 | 170,49 | 205,45 |
| 70 | 177,41 | 214,61 |
| 72 | 184,33 | 224,06 |

Tableau IV.3 : Variation du pourcentage de AC largué à partir du PEVA/AC15 dans différent milieux du pH

| Temps (h) | R (%-poids) | |
|-----------|-------------|--------|
| | pH=1 | pH=7 |
| 2 | 9,47 | 9,82 |
| 4 | 18,78 | 19,47 |
| 6 | 28,08 | 29,13 |
| 10 | 37,03 | 38,95 |
| 14 | 45,63 | 48,78 |
| 18 | 53,53 | 58,43 |
| 22 | 61,61 | 68,08 |
| 24 | 70,74 | 77,73 |
| 26 | 78,47 | 87,38 |
| 30 | 86,37 | 97,03 |
| 34 | 93,58 | 106,50 |
| 38 | 92,75 | 115,98 |
| 40 | 96,99 | 125,46 |
| 44 | 101,22 | 134,58 |
| 46 | 100,39 | 143,36 |
| 48 | 99,56 | 152,66 |
| 50 | 98,73 | 151,83 |
| 52 | 97,90 | 161,48 |
| 56 | 97,07 | 170,96 |
| 60 | 96,24 | 180,26 |
| 66 | 95,41 | 188,34 |
| 68 | 94,58 | 195,20 |
| 70 | 102,49 | 199,43 |
| 72 | 111,27 | 198,60 |

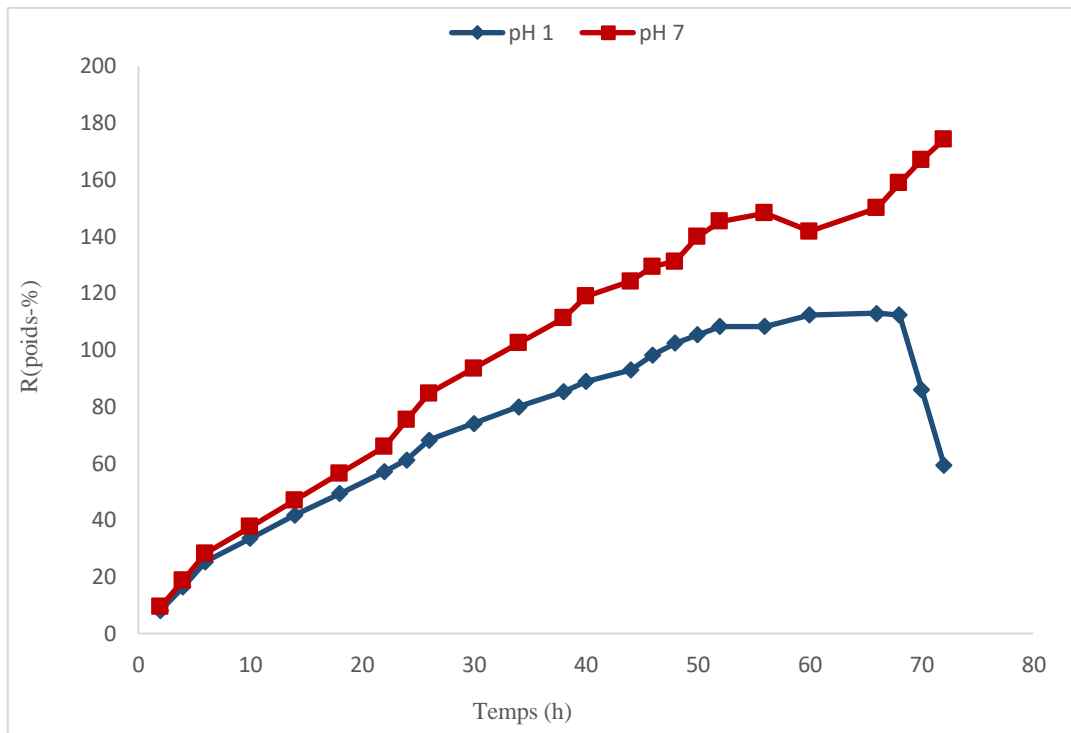


Figure IV.2 : Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA/AC5 dans différents milieux pH en fonction du temps

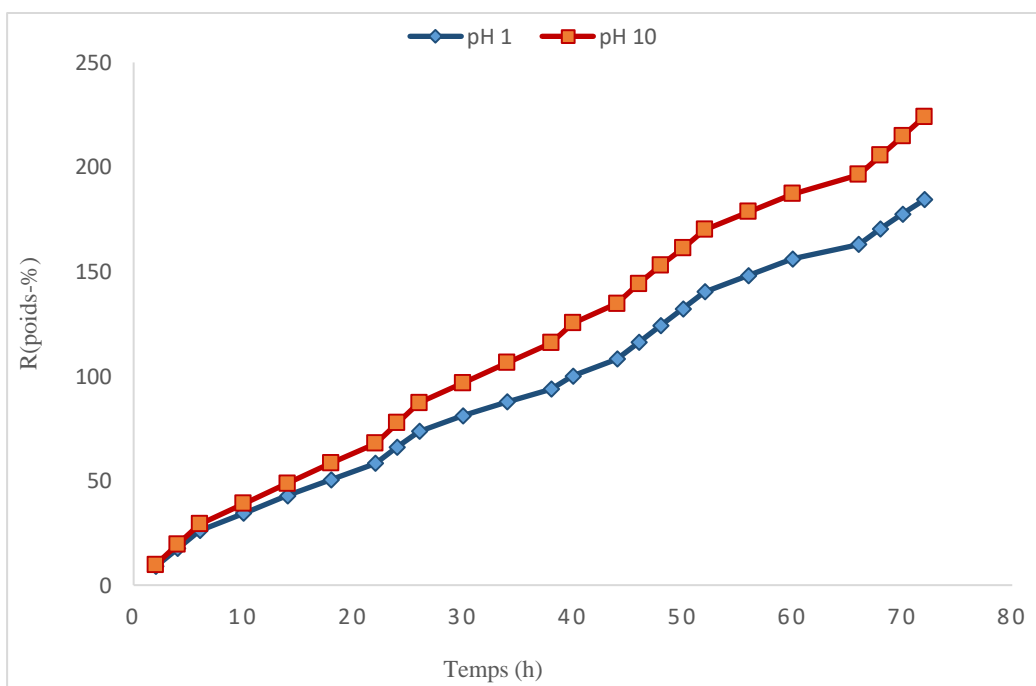


Figure IV.3 : Variation du pourcentage du AC largué à partir du PEVA/AC10 dans différents milieux pH en fonction du temps

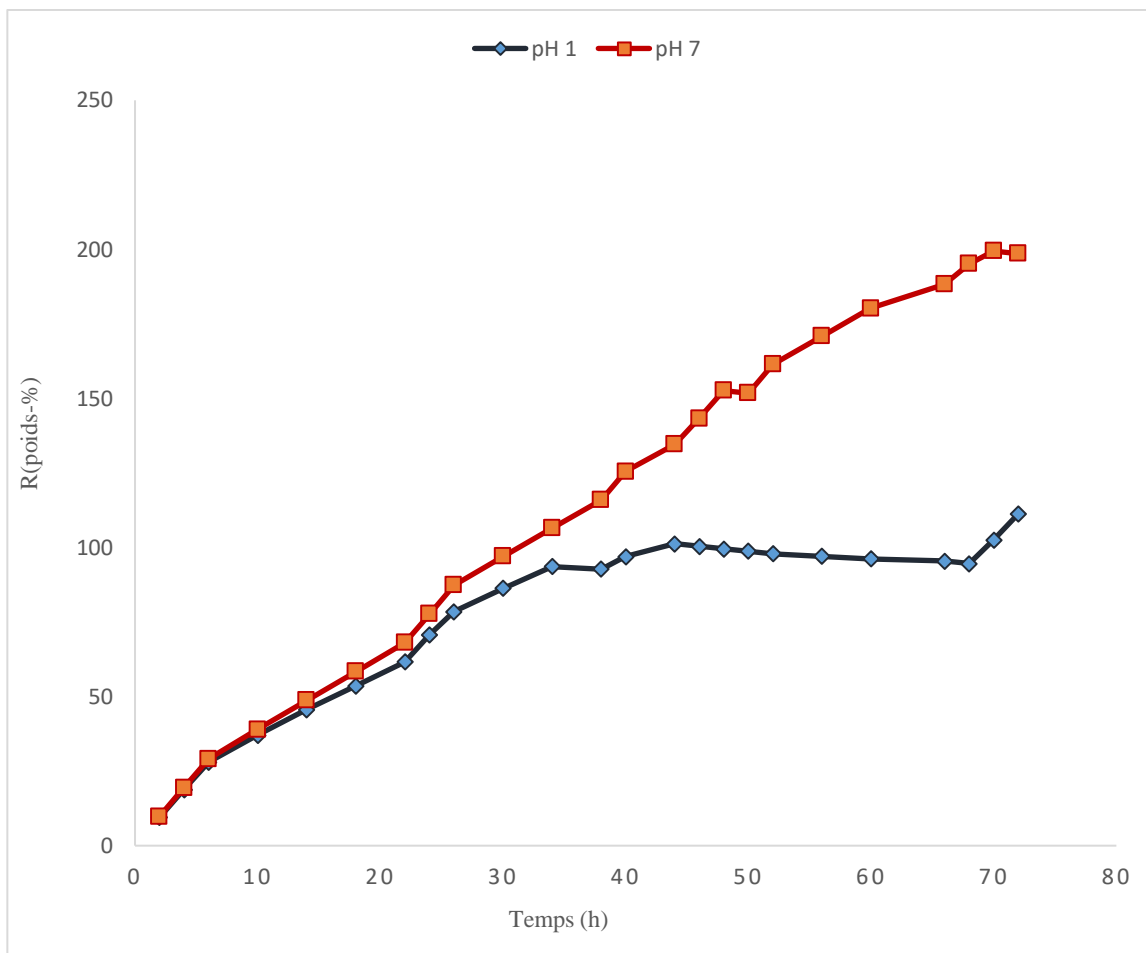


Figure IV.4 : Variation du pourcentage de l'AC largué à partir du PEVA/AC15 dans différents milieux pH en fonction du temps

IV.2.1. Modèles mathématiques empiriques de la diffusion du P.A :

Un grand nombre de modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la libération de molécules actives à partir de matrices polymériques. Ces modèles peuvent être utiles pour corréler les données expérimentales et les comparer, afin d'analyser l'effet de matériau et le mode de fabrication sur la libération de notre principe actif. Nous avons appliqué trois modèles mathématiques à notre étude afin de mieux identifier le mécanisme de libération du principe actif étudié : ordre zéro, Higuchi et Korsmeyer-Peppas.

Le Tableau IV.4 récapitule les équations des modèles les plus utilisés et la nature des mécanismes qui contrôlent la libération.

Tableau IV.4 : Les modèles mathématiques régissant les mécanismes de libération.

| Modèle mathématique | Equation | Nature du mécanisme |
|---------------------|-----------------------------|--|
| Ordre zero | $M_t = M_o + K_{0t}$ | Vitesse de libération indépendante de la concentration du principe actif dissous |
| Higuchi | $M_t = K_{Hi} t^{0.5}$ | Libération par diffusion |
| Korsmeyer-Peppas | $M_t/M_\infty = K_{KP} t^n$ | La magnitude de l'exposant n indique le mécanisme de libération (transport Fickien, transport non-Fickien) |

M_t : quantité du principe actif libéré dans le temps t ; M_o : quantité initiale du principe actif dans la forme posologique ; M_∞ : quantité total du principe actif libéré lorsque la forme posologique est épuisé ; K_0 : constante du modèle d'Ordre Zéro ; K_{Hi} est la constante dans le modèle de Higuchi [54] ; K_{KP} est la constante de libération incorporant les caractéristiques structurelles et géométriques de la forme posologique ; n est l'exposant diffusionnel indiquant le mécanisme de libération du principe actif [55].

- **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 [54]. Initialement conçu pour les systèmes planaires, il a ensuite été étendu à différentes géométries et des systèmes poreux [56].
- **Korsmeyer-Peppas** : Korsmeyer et al. (1983) [55] 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 (IV.5). Les données libération 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 IV.5 : 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 |

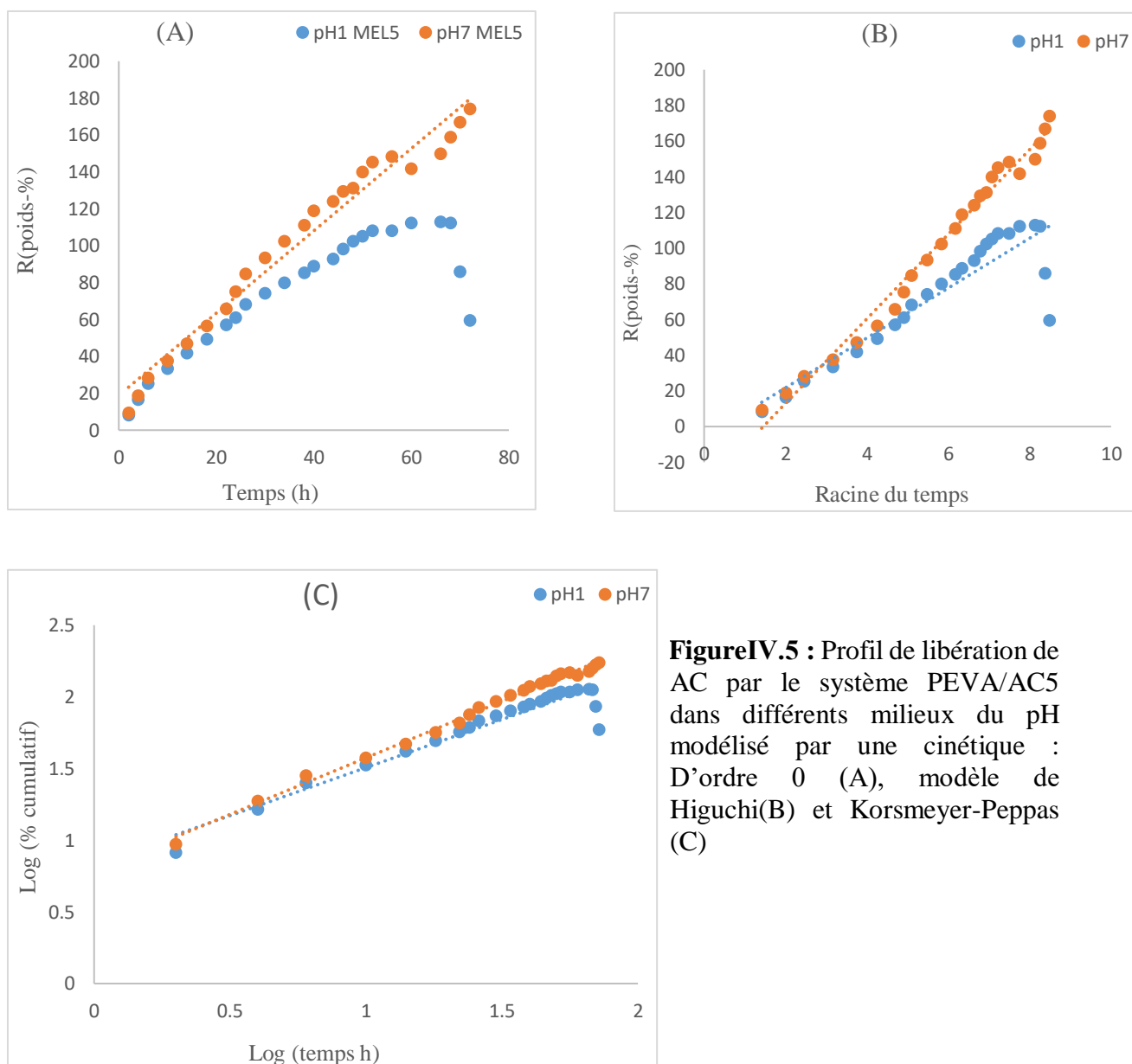


Figure IV.5 : Profil de libération de AC par le système PEVA/AC5 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre 0 (A), modèle de Higuchi(B) et Korsmeyer-Peppas (C)

Tableau IV.6 : Coefficients de corrélation (R^2) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre 0, d'Higuchi, et de Korsmeyer-Peppas du PEVA/AC5

| pH | R^2 Ordre 0 | R^2 Modèle de Higuchi | Modèle de Korsmeyer-Peppas | |
|----|------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| | | | R^2 | n |
| 1 | 0,7167 | 0,8073 | 0,921 | 0,6706 |
| 7 | 0,971 | 0,9297 | 0,9939 | 0,7881 |

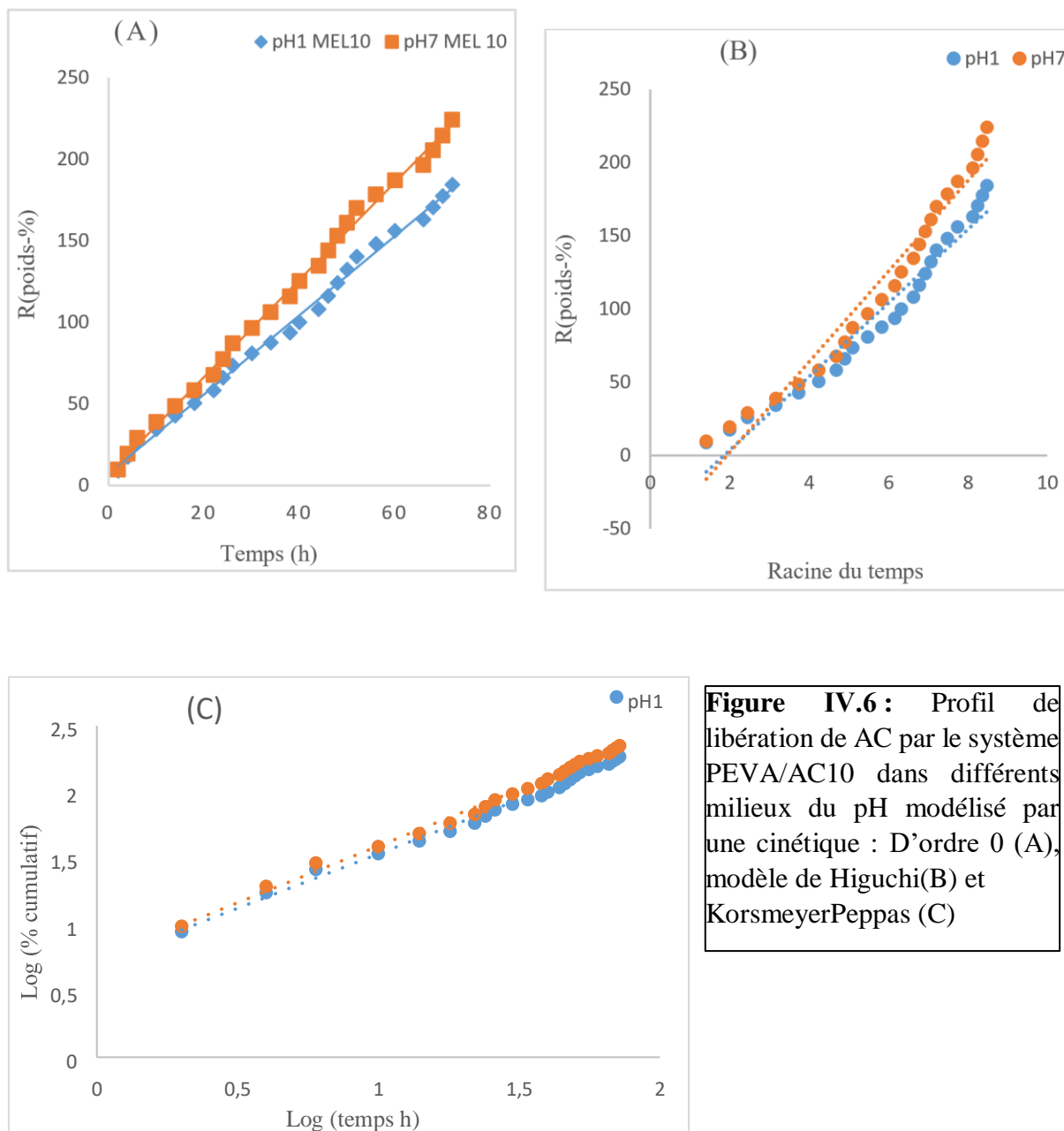


Figure IV.6 : Profil de libération de AC par le système PEVA/AC10 dans différents milieux du pH modélisé par une cinétique : D'ordre 0 (A), modèle de Higuchi(B) et KorsmeierPeppas (C)

Tableau IV.7 : Coefficients de corrélation (R^2) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre 0, d'Higuchi, et de Korsmeier-Peppas du PEVA/AC10

| pH | R^2 Ordre 0 | R^2 Modèle de Higuchi | Modèle de Korsmeier-Peppas | |
|----|------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| | | | R^2 | n |
| 1 | 0,9958 | 0,8697 | 0,9932 | 0,8189 |
| 7 | 0,9969 | 0,8657 | 0,9945 | 0,8543 |

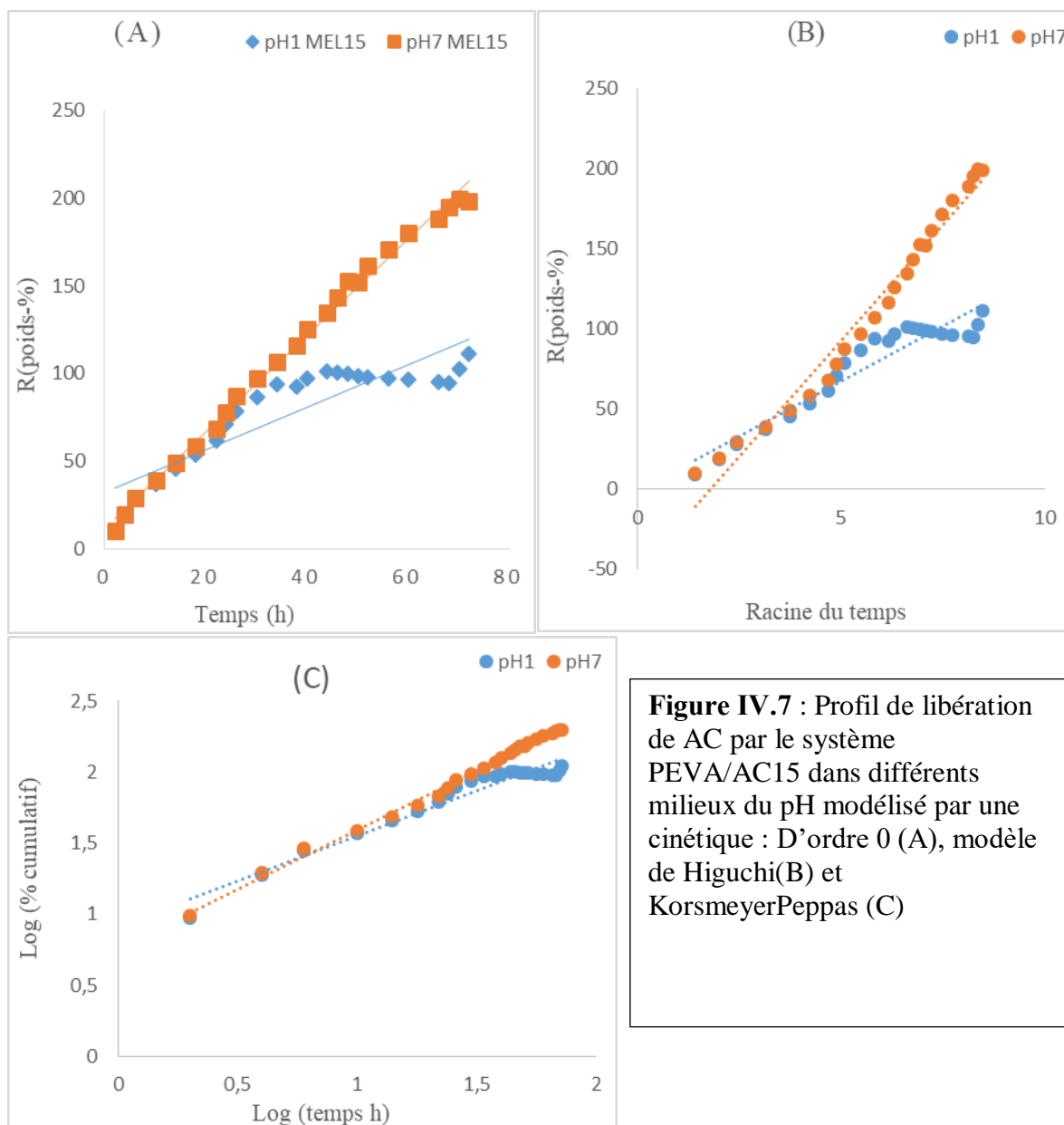


Tableau IV.8 : Coefficients de corrélation (R^2) obtenus par linéarisation des modèles d'ordre 0, d'Higuchi, et de Korsmeyer-Peppas du PEVA/AC15

| pH | R^2 Ordre 0 | R^2 Modèle de Higuchi | Modèle de Korsmeyer-Peppas | |
|----|------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| | | | R^2 | n |
| 1 | 0,7931 | 0,9064 | 0,9495 | 0,6356 |
| 7 | 0,9939 | 0,8921 | 0,9961 | 0,8339 |

On constate d'après les valeurs de R^2 et de l'exposant n obtenus que pour :

Le système semble PEVA/AC10 semble le plus favorable à la libération stable de AC, dont le mécanisme de libération suit une cinétique d'ordre 0 ou le PA est libéré d'une manière constante au cours du temps

Les systèmes PEVA/AC5 et PEVA/AC15 le mécanisme de libérations suit le modèle de Korsmeyer-Peppas donc dépend des valeurs calculées de l'exposant n .

De plus, nous constatons que les valeurs de l'exposant n augmentent avec l'augmentation de pH ce qui peut être due à l'augmentation du degré de gonflement. D'après les valeurs de n comprise entre 0,5 et 1 le mécanisme de la libération du médicament à partir des copolymères PEVA/AC suit un transport non Fickien, est contrôlé par diffusion et par gonflement en même temps.

Conclusion :

Les travaux entrepris dans cette thèse ont permis de concrétiser l'éventuelle utilisation du copolymère de synthèse poly (éthylène-co-vinylalcool) dans la préparation de nouvelles formulations avec une libération prolongée du principe actif « acide p-coumarique »

Les résultats de cette modeste recherche nous a permis de conclure que :

- Le système PEVA/AC10 semble donner la meilleure performance durant cette période avec 224,06 poids% libéré à pH neutre.
- La présence des groupements hydroxyle libre du PEVA après le mélanges donc ce dernier n'a pas réagi avec AC, en plus on note la formation de fortes liaisons hydrogènes entre les différents constituants du mélange, ces deux constatations peuvent induire que la distribution des molécules de l'acide dans le mélange été d'une manière homogène entre les chaines du copolymère
- La libération de AC à partir du copolymère PEVA s'est produite en suivant un mécanisme non Fickien avec un largage par diffusion a travers le copolymère et par gonflement de ce dernier,
- Sachant que des travaux réaliser en utilisant le PEVA comme support d'un PA les résultats ont montré que la libération été gouverne seulement par diffusion donc l'introduction de AC dans le PEVA nous a permis d'obtenir un nouveau matériau doté de nouveau propriété qui peut être utilise pour d'autre applications.

Références bibliographiques :

- [1] L. Shargel, S. Wu-Pong, A.B.C. Yu, in: Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 6e, The McGraw-Hill Companies, New York, NY, 2012.
- [2] B. Hassan, Overview on Drug Delivery System, Pharmaceutica Analytica Acta, 03 (2012).
- [3] R. DJABBALLAH, Traitement de produits pharmaceutiques par relargage à partir d'hydroxydes doubles lamellaires [ressource textuelle, sauf manuscrits], Thèse de doctorat : Université Mohamed Boudiaf des Sciences et de la Technologie-Oran 2020.
- [4] J.S Mendoume NZE (2008) : Les hydrogels et les nanogels : des formes galéniques innovantes pour une libération ciblée des principes actifs. Thèse de Doctorat, Faculté de pharmacie, Université de Nantes, France.
- [5] Pharmacopée Européenne, 6 ème édition, DEQM, Conseil de l'Europe (Strasbourg), Editor. 2010.
- [6] P. Buri, J. Suisse Pharm., 1976, 114, 405.
- [7] Bérengère Dekyndt. La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches.Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2015. Français. ffNNT : 2015LIL2S005.
- [8] R. Raumeil, (2015) : Les différentes formes galéniques et voies d'administration. Ue2.11.s1. pharmacologie et thérapeutiques, Thèse de doctorat, Université de Toulouse, France
- [9] A. Boudenouna, (2010) : Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, thèse de doctorat, Université de Toulouse, France
- [10] Khaber Azim (2011) Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guar, Mémoire de Magister, Université Ferhat Abbas – Sétif.
- [11] S. W.-P. A. B. Y. Leon Shargel, Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 6e, United States of America: McGraw-Hill Education, 2012.
- [12] M. Niraj, «SUSTAINED AND CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEM -AS A PART OF MODIFIED RELEASE DOSAGE FORM, «*International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, vol. 4, n° %15, pp. 347 - 364, Septembre-Octobre 2015.

- [13] Leonova, M. V. New dosage forms and drug delivery systems: features of oral dosage forms / M. V. Leonova // *Clinical Pharmacology*. - 2009. - №3. - C. 18-26.
- [14] Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS. *Modified Release Drug Delivery Technology*. 1ère éd. New York : Marcel Dekker, Inc. 2002.
- [15] Alekseev, K. V. Drug forms with modified release on the basis of pellets / K. V. Alekseev, N. V. Tikhonova, E. V. Blynskaya // *Pharmacia*. - 2012. - № 4. - C. 51-54.
- [16] Brossard C., *Les Formes Galéniques Orales Matricielles In Actualités Pharmaceutiques*. 2000. P. 46-48.
- [17] S. R. ., P. P. K. A.-A. Ali Nokhodchi, «The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems,» *BioImpacts* , vol. 2, n° 14, pp. 175-187, 12 2012.
- [18] Salomon J. L. And Doelker E., *Formulation des comprimés à libération prolongée I. Matrices inertes.*, in *Pharm. Acta Helv.* 1980. p. 174-182.
- [19] MEHIDA, K. (2021). libération contrôlée de l'acide salicylique et l'esomeprazole à partir de différentes formulations.
- [20] Hui H-W., Robinson J.R. Lee V.H., 1987, In : *Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 373-432.
- [21] Teraoka, *Polymer Solution, an introduction to physical properties*, Polytechnic University Brooklyn, New York, 2002.
- [22] I. Po Combette, *Physique des polymères tome I : Structure, Fabrication et Emploi*, Heman Editeurs, 2005.
- [23] Combette, P., & Ernoult, I. (2005). *Physique des polymères*. Presses inter Polytechnique.
- [24] Kausch, H. H., Heymans, N., Plummer, C. J., & Decroly, P. (2001). *Matériaux polymères : propriétés mécaniques et physiques* (Vol. 14). PPUR presses polytechniques

- [25] Imessaoudene, B., & Nechab, S. (2014). *Élaboration de mélanges polymériques et étude de leur vieillissement* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou).
- [26] Roncin, A. (2011). Etude de la modification des propriétés rhéologiques linéaires et non linéaires par ingénierie moléculaire : Vers le contrôle des propriétés adhésives de matériaux autocollants (Doctoral dissertation, Pau).
- [27] Hamaide, T., R. Deterre, et al. (2014). "Introduction : The Societal Impact of Polymers and Plastic Materials: Solutions and Perspectives." *Environmental Impact of Polymers*
- [28] J. F. D. A. Tomalia, *Dendrimers and Others Dendritic Polymers*, Wiley, New York, 2001.
- [29] F. G. Deterre R, *Introduction aux matériaux et polymères*, Paris : Techniques et Documentations, 1997.
- [30] Vogtle, F., Buhleier, E.W. and Wehner, W. (1978) Cascade and Nonskid-Chain-Like Syntheses of Molecular Cavity Topologies. *Synthesis*, 2, 155-158.
- [31] Hossein Ali Karimi-Varzaneh,* Paola Carbone and Florian Müller-Plathe «Hydrogen bonding and dynamic crossover in polyamide-66: a molecular dynamics simulation study. » *Macromolecules*. American Chemical Society, 2008.
- [32] Pascault, J.-P. and R. J. J. Williams (2013). *Thermosetting Polymers: 519-533.*, New York, 2013
- [33] P. V. M. Fontanille, *Polymérisation; Techniques de l'ingénieur, Traité...*
- [34] CHAHED, H., & GUERMIT, N. *ÉLABORATION D'UN PLASTIQUE BIODÉGRADABLE À PARTIR DE DÉCHETS MÉNAGERS ET AGRICOLES* (Doctoral dissertation, UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA).
- [35] Srivastava, A., T. Yadav, et al. (2016). "Polymers in Drug Delivery." *Journal of Biosciences and Medicines* **04**: 69-84 14 Janvier 2016.
- [36] Wagner, J. R. *Multilayer Flexible Packaging*; Elsevier Science: Oxford, United Kingdom and Cambridge, MA, USA, (2016).

- [37] Finch, C. A. Polyvinyl Alcohol Developments; John Wiley & Sons Ltd.: Hoboken, NJ, USA, (1992).
- [38] ICIS Chemical Business. Eval to Build EVOH Plant to Meet Global Demand eval-to-build-evoh-plant-to-meet-global-demand/ (last accessed 13 March 2017)
- [39] Kuraray Co. Ltd. Kuraray – EVALTM (last accessed 28 February 2017)
- [40] Iwanami, T.; Hirai, Y. Ethylene vinyl alcohol Resins for Gas-Barrier Material. Tappi J. (1983), 66, 85–90.
- [41] Mokwena, K. K.; Tang, J. Ethylene vinyl alcohol: A Review of Barrier Properties for Packaging Shelf Stable Foods. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. (2012), 52, 640–650.
- [42] Ministère des Solidarités et de la Santé, « Principe actif ou substance active [archive] » sur solidarites-sante.gouv.fr, 13 juin 2016 (consulté le 13 janvier 2020). [38], Grand Dictionnaire terminologique, Office québécois de la langue française (consulté le 13 janvier 2020).
- [43] Nathalie Mayer, « Principe actif [archive] », sur futura-sciences.com, Futura (consulté le 13 janvier 2020).
- [44] Welling Peter and G. Absorption of drugs. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, pages 19–33, 2007. (Cité en page 16.)
- [45] R. a. T. S. Nimish Shah, «Application of biodegradable Polymers in Controlled drug Delivery,» INTERNATIONAL CONFERENCE ON CURRENT TRENDS IN TECHNOLOGY, vol. 08, n° %110, pp. 382-481, 12 2011.
- [46] Nora, M. Aouak, T "synthesis, characterization, and release dynamic of Acetylsalicylic Acid from Acétylsalicylique Acid/poly(vinylalcohol-co-ethylene) membrane" international journal of polymeric materials and polymeric biomaterials, 62 : 11, 596-604
- [47] Handbook of Chemistry and physics, CRC press, Florida, 60th Ed., (1980).
- [48] Skoog, et. al., Principles of Instrumental Analysis, 6th ed., Thomson Brooks/Cole, 169(2007)173
- [49] (Gwenola Burgot, J.-L. B. (2006). Rouessac, F., Rouessac, A., & Cruché, D. (2004).

- [50] Heredia-Guerrero, S. Guzman-Puyol, M. Summa, J. J. BENITEZ, L. Goldoni, G. Caputo, G. Cusimano, P. Picone, M. Di Carlo, R. Bertorelli, A. Athanassiou and I. Bayer, *J. Mater. Chem. B*, 2019
- [51] Nam, Y.S.; Park, T.G. Porous biodegradable polymeric scaffolds prepared by thermally induced phase separation. *J. Biomed. Mater. Res.* 1999, 47, 8–17. [CrossRef]
- [52] Hutmacher, D.W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials* 2000, 21, 2529–2543. [CrossRef]
- [53] N. Kumar, V. Pruthi and N. Goel, *Journal of Molecular Structure*, 2015, 1085,242-248
- [54] T. Higuchi. Mechanism of sustained-action medication : theoretical analysis of rate release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Set*, 52 :1145, 1963.
- [55] Korsmeyer R W, Gurny R, Doelker E, Buri P, and Peppas N A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm*, 15 :25–35, 1983.
- [56] Grassi M and Grassi G. *Curr. Drug Deliv*, volume 97. 2 edition, 2005