

REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1-



FACULTÉ DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : Juillet 2021

Thème :

Étude de l'absorption buccale des médicaments

Présentée par :

M^{lle} BENHELAL Hadjer

M^{lle} TABOUDJEMAT Amina

Devant le jury :

- ✚ Président : Pr AYACHI. N : Maître de conférences en pharmacie Galénique**
- ✚ Promoteur : Dr. DJELLOULI. S : Maître-assistant en Pharmacologie**
- ✚ Examinatrice : Dr. BAGHLI. N : Maître-assistant en Pharmacologie**
- ✚ Examinatrice : Dr. BENGUERGOURA. H : Maître de conférences en chimie analytique**

Année universitaire : 2020 – 2021

Remerciements

On tient tout d'abord à remercier Allah le tout puissant qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements ainsi notre profonde reconnaissance à notre promoteur Dr. DJELLOULI, pour sa rigueur au travail, sa grande disponibilité, sa patience et son soutien moral, et pour ses multiples conseils, ses remarques et ses orientations scientifiques nous ont permis d'améliorer la qualité de ce mémoire

On remerciait la présidente des jurys, Dr. AYACHI pour avoir initialement Accepté de présider ce jury et pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail, pour Sa compréhension, et pour ses fructueuses corrections.

On remerciait Dr BENGUERGOURA et Dr BAGHLI pour avoir accepté de lire notre travail et d'y avoir contribué, on vous remercie d'avoir pu vous rendre disponible et de continuer à la faire en étant présentent aujourd'hui, on vous connaît depuis nombreuses années et c'est plaisir de vous compter parmi les membres du jury.

Merci également aux différents professeurs qui nous ont formées durant nos six années en pharmacie et dont leur enseignement est resté précieux tout au long de notre cursus universitaire.

On tient à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

On remerciait également toute la promotion de pharmacie 2021.

Dédicaces

Je remercie Allah le tout puissant, c'est grâce à lui que j'ai eu la foi et la force pour accomplir ce modeste travail

الحمد لله

Je tiens à remercier enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces derniers mois pour achever cette thèse. L'attention et les encouragements de mes parents m'ont accompagné tout au long de ces années. Je suis redevable à mes parents, pour leur soutien moral et matériel et leur confiance indéfectible dans mes choix. Papa Naceur, Maman Ida, merci encore pour m'avoir permis de réaliser ces études, pour m'avoir toujours soutenu, aidé, encouragé et pour tous les sacrifices que vous avez faits et qui ont contribué à être celui que je suis aujourd'hui. Ce diplôme est avant tout le vôtre car sans vous, je n'y serai jamais arrivé. Aucune parole ne peut décrire ce que je ressens aujourd'hui. Je n'aurais jamais les mots pour vous témoigner toute ma reconnaissance. Je suis fier des parents que vous êtes. C'est alors avec émotion et par le désir de vous honorer que je vous dédie cette thèse.

Je tiens à remercier mes grands-parents et leur dédier également cette thèse. Vous m'avez toujours considéré comme votre propre enfant. Votre grand cœur a toujours fait de vous mon refuge préféré. Vous m'avez comblé d'amour depuis mon enfance.

A mes sœurs (Amina ; Fatiha), mes frères (Sid Ali, Zakaria): vous m'avez toujours soutenu durant toutes mes études, je vous souhaite une vie pleine de joie de bonheur de réussite.

Sans oublier nssibna Farouk Hocine Bey

A ma chère cousine Nana je te souhaite que tu aies ce que tu veux

A ma famille Daas et Benhelal

A mes amis (Sihem, Zaineb, Sara, Soumia, Amina)

A mon binôme : Amina avec qui j'ai partagé des meilleurs souvenirs au cours de la réalisation de ce travail.

Hadjer

Dédicaces

En tout premier lieu, je remercie mon Dieu Allah, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Je dédie ce modeste travail signe de respect. Reconnaissance et de remerciement :

A ma très chère mère

Qui n'a jamais cessé, de prier pour moi, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs. Qu'Allah te préserve, t'accorde une longue vie en plain santé et bonheur.

A la mémoire de mon père et mes grands parents

رحمهم الله وأسكنهم فسيح جناته

A toute ma famille sans exception pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

A mes chères amies Bouchra, Ghazlene, Ines, Rania et zhor avec qui j'ai partagé des meilleurs souvenirs,

A mon binôme Hadjer pour son soutien, sa patience, et sa compréhension tout au long de ce projet.

Amina

Table des matières

Liste des figures	i
Liste des tableaux	iii
Liste des abréviations	iv
Glossaire	vi
Introduction générale	1
Partie bibliographique	3
Chapitre I	4
Généralités et développement des médicaments	4
1.1 Définition d'un médicament	5
1.2 Composition d'un médicament	5
1.3 Dénomination d'un médicament	5
1.4 Classification des médicaments	6
1.4.1 Classification selon l'Origines des médicaments.....	6
1.4.1.1 Origine naturelle	6
1.4.1.2 Médicaments obtenus par synthèse	7
1.4.1.3 Médicaments issus des biotechnologies	7
1.4.2 Classification chimique.....	7
1.4.3 Classification pharmacologique.....	7
1.4.4 Classification thérapeutique	7
1.5 Voies d'administration des médicaments	7
1.5.1 Voie orale	8
1.5.2 Voies transmuqueuses	8
1.5.2.1 Voie perlinguale et buccale.....	8
1.5.2.2 Autres voies transmuqueuses	8
1.5.3 Voie parentérale ou voie injectable	8
1.5.4 Voie pulmonaire	8

1.5.5 Voie cutanée.....	9
1.6 Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments.....	9
1.7 Devenir des médicaments dans l'organisme	9
1.7.1 Définition de la pharmacocinétique	9
1.7.2 Différents processus de la pharmacocinétique.....	10
1.7.2.1 Absorption	10
1.7.2.2 Distribution.....	10
1.7.2.3 Métabolisme et Excrétion	11
1.8 Pharmacodynamie.....	11
1.9 Relation pharmacocinétique pharmacodynamique	12
1.10 Conception et développement des médicaments.....	12
1.10.1 Développement préclinique.....	13
1.10.2 Études cliniques.....	13
1.10.3 Autorisation.....	14
1.10.4 Phase IV (post-commercialisation).....	15
Chapitre II.....	16
Anatomie et absorption buccale des médicaments	16
1.2 Cavité buccale	17
2.1.1 Anatomie et physiologie de la muqueuse buccale	17
2.1.2 Sécrétion salivaire	19
2.2 Absorption buccale des médicaments.....	20
2.2.1 Mécanisme d'absorption des médicaments à travers la muqueuse buccale.....	21
2.2.2 Devenir de médicament absorbé par voie buccale.....	22
2.2.3 Facteurs affectant l'absorption buccale	23
2.3 Formes galéniques à absorption buccale.....	24
2.4 Avantages et inconvénients de l'absorption buccale	25
Chapitre III	27

Méthodes expérimentales d'études de la perméabilité buccale des médicaments.....	27
3.1 Essais de dissolution	28
3.1.1 Appareils pharmacopée USP	29
3.1.2 Appareils pour étudier les formes à absorption buccal.....	30
3.2 Étude de la mucoadhésion.....	31
3.2.1 Théories de la mucoadhésion	31
3.2.2 Évaluation des systèmes mucoadhésif des médicaments.....	33
3.2.2.1 Test in vitro	33
3.2.2.1.1 Méthodes de traction	33
3.2.2.1.2 Méthode rhéologique.....	35
3.2.2.1.3 Autres méthodes	36
3.2.2.2 Test in vivo	36
3.2.2.2.1 γ-scintigraphie.....	36
3.2.2.2.2 Autoradiographie	36
3.2.2.2.3 Observation visuelle	36
3.3 Étude de la perméabilité transbuccale	37
3.3.1 Études de perméabilité in vivo.....	37
3.3.1.1 Test d'absorption buccale.....	37
3.3.1.2 Méthode de cellule de perfusion.....	37
3.3.2 Étude de perméabilité ex vivo.....	39
3.3.2.1 Cellule de diffusion Franz.....	39
3.3.2.2 Cellule de diffusion à flux continu	40
3.3.2.3 Chambre d'Ussing.....	41
3.3.3 Étude de perméabilité in vitro	42
3.3.4 Étude in silico	43
Partie expérimentale.....	44
1. Objectifs.....	45

2. Matériels et méthodes.....	45
2.1 Recherche systématique	45
2.2 Période de l'étude.....	46
2.3 Extraction des données	46
2.4 Analyse des données.....	47
2.5 Outils statistiques.....	50
3. Résultat.....	50
3.1 Informations générales	50
3.1.1 Répartition des études selon l'année de publication	50
3.1.2 Répartition des études selon l'objectif de chaque étude	51
3.1.3 Répartition des études selon la méthode utilisée	52
3.1.4 Répartition des études selon le type de molécules utilisées.....	52
3.1.5 Répartition des études selon la forme galénique des molécules testées.....	53
3.1.6 Répartition des études selon les tests statistiques utilisés	54
3.2 Informations sur chaque méthode.....	55
3.2.1 Études de perméation par la méthode Ex vivo	55
3.2.1.1 Répartition des études selon la cellule de diffusion	55
3.2.1.2 Répartition des études selon le type de muqueuse.....	56
3.2.1.3 Répartition des études selon le type de tampon utilisé dans le	
compartiment récepteur.....	57
3.2.1.4 Répartition des études selon le type de tampon utilisé dans le	
compartiment donneur	58
3.2.2 Étude de perméation par la méthode In vivo	59
3.2.2.1 Répartition des études selon le modèle vivant utilisé	59
3.2.2.2 Répartition des études selon le type d'échantillon à analyser	60
3.2.3 Étude de perméation par la méthode In vitro	60
3.2.3.1 Lignée cellulaire utilisée.....	60
3.3 Étude de cas.....	61

3.3.1 Étude de cas de l'insuline	61
3.3.2 Étude de cas des Bêta- bloquant	62
3.3.3 Étude de cas de caféine	63
4. Discussion	64
Conclusion générale.....	68
Référence bibliographique.....	70
Référence des articles étudiés dans partie pratique	74
Résumé.....	78
ANNEXES	80

Liste des figures
Partie bibliographique

Chapitre I

Figure 1.1 : Cycle de vie du médicament..... 15

Chapitre II

Figure 2.1 : Distribution de différents types de muqueuse buccal 18

Figure 2.2 : Structure de la muqueuse buccale..... 19

Figure 2.3 : Comparaison de la structure de la peau, la muqueuse buccale et la muqueuse intestinale..... 21

Figure 2.4 : Différentes voies potentielles de pénétration transmuqueuse..... 22

Figure 2.5 : Représentation schématique de la cinétique d'absorption du médicament administré par voie buccale 23

Chapitre III

Figure 3.1 : Evaluations générales envisagées d'un médicament administré par la voie buccale 28

Figure 3.2 : Appareils de dissolution USP(a) appareil I à panier, (b) appareil II à palette, (c) appareil III à piston, (d) appareil IV cellule à flux continu, (e) appareil V à disque, (f) appareil VI à cylindre, (g) appareil VII à supports alternatifs, pharmacie 180.com 30

Figure 3.3 : Étapes de la mucoadhésion 32

Figure 3.4 : Appareil pour déterminer la mucoadhésion 'analyseur de texture' 34

Figure 3.5 : Dispositif expérimental à flux continu pour l'évaluation des propriétés adhésives 35

Figure 3.6 : Schémas représentatifs d'une cellule de perfusion. 38

Figure 3.7 : Schéma représentatif de cellule de diffusion Franz 40

Figure 3.8 : Représentation schématique d'une cellule de diffusion à flux continu. 41

Figure 3.9 : Représentation schématique d'une chambre de Ussing en circulation. 42

Partir expérimentale

Figure 1 : Graphique illustrant les années de publication des articles. 50

Figure 2 : Graphique illustrant l'objectif de chaque étude. 51

Figure 3 : Graphique illustrant les différentes méthodes utilisées. 52

Figure 4 : Graphique illustrant les différents types de molécules utilisées. 53

Figure 5 : Graphique illustrant les différentes formes galéniques..... 54

Figure 6 : Graphique illustrant des différents tests statistiques utilisés.....	55
Figure 7 : Graphique illustrant les différentes cellules de diffusion.	56
Figure 8 : Graphique illustrant les différents types de muqueuses.....	57
Figure 9 : Graphique illustrant les différents tampons.	58
Figure 10 : Graphique illustrant les différents modèles vivants utilisés	59
Figure 11 : Graphique illustrant les types d'échantillons à analyser.....	60

Liste des tableaux

Partie bibliographique

Chapitre I

Tableau 1.1 : Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments.....	9
---	---

Chapitre II

Tableau 2.1 : Avantages et inconvénients associés à la voie buccale	25
--	----

Partir expérimentale

Tableau 1 : Fiche technique	47
Tableau 2 : Répartition des études selon l'année de publication	50
Tableau 3 : Répartition des études selon l'objectif de chaque étude	51
Tableau 4 : Répartition des études selon la méthode utilisée.....	52
Tableau 5 : Répartition des études selon le type de molécules utilisées	52
Tableau 6 : Répartition des études selon le système de molécules testent.....	53
Tableau 7 : Répartition des études selon les tests statistiques utilisés	54
Tableau 8 : Répartition des études selon le type de cellule de diffusion	55
Tableau 9 : Répartition des études selon le type de muqueuse	56
Tableau 10 : Répartition des études selon le type de tampon utilisé dans le compartiment récepteur	57
Tableau 11 : Répartition des études selon le modèle vivant utilisé	59
Tableau 12 : Répartition des études selon le type d'échantillon à analyser.....	60
Tableau 13 : Répartition des 03 articles selon les critères d'analyses	61
Tableau 14 : Répartitions de 04 articles selon les critères d'analyses	62
Tableau 15: Répartitions de 02 articles selon les critères d'analyses	63

Liste des abréviations

D

DCI Dénomination Commune Internationale.

DMEM Milieu Eagle Modifié de Dulbecco.

E

E.g Exempli Gratia en français c'est par exemple.

F

FBS Foetal Bovine Serum.

H

HBSS Hank's Balanced Salt Solution.

I

IMAO Inhibiteur de Monoamine Oxydase.

J

JP Pharmacopée Japonaise.

K

KBR Ringer de Bicarbonate de Krebs.

M

MCG Membrane Coating Granule.

N

NCT Nicotine.

NCT-MAS Nicotine-Magnesium Aluminum Silicate.

O

OMS Organisation Mondiale de Santé.

P

Ph Eur Pharmacopée Européenne.

PK-PD La modélisation Pharmacocinétique et Pharmacodynamique.

Pbs Phosphate Buffered saline.

S

SNDL Système Nationale de Documentation en Ligne.

SS Salive Simulé.

T

TEER Transépithélial electrical résistance

Glossaire

Autorité régulatrice : Organisme qui surveille et qui gère un secteur ou un marché.

Canine : Dents pointues, parfois très saillantes, chez certains animaux, situées entre les incisives et les molaires.

Carcinome épidermoïde : Croissance anormale et accélérée des cellules squameuses. Lorsqu'ils sont détectés tôt, la plupart des CE sont curables.

Chorion : la couche de cellules conjonctives sous-jacentes d'une muqueuse ou d'un tissu séreux.

Cycle entéro hépatique : Cycle emprunté par certains médicaments à élimination biliaire, excrétés au niveau du cholédoque dans le duodénum où ils sont réabsorbés. Ce phénomène entraîne une « réentrée » du médicament dans la circulation systémique et contribue à prolonger l'exposition de l'organisme à ce médicament.

Dissolution : processus physico-chimique par lequel un soluté incorporé dans un solvant (on dit que le soluté est dissous) forme un mélange homogène appelé solution.

Effet indésirable : Réaction nocive et non voulue, due à l'utilisation d'un médicament à posologie habituelle ou résultant d'un mésusage du médicament. Cette définition sous-entend qu'il existe un certain degré de relation causale (imputabilité) entre la prise du médicament et la survenue de l'effet.

Effet de premier passage hépatique : Transformation du médicament lors de son premier passage par le foie, avant d'avoir atteint la circulation systémique, lors d'une administration par voie orale. Cet effet de premier passage contribue à la réduction de la biodisponibilité.

Effet thérapeutique : Amélioration mesurable, immédiate ou retardée, transitoire ou définitive, de l'état de santé ou du bien-être d'un sujet en rapport avec l'utilisation d'un médicament et, a priori, explicable par une ou plusieurs de ses propriétés pharmacologiques.

Effet toxique : Ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse.

Epiderme : Couche superficielle de la peau qui recouvre le derme. On distingue cinq couches cellulaires superposées au sein de l'épiderme : La couche basale, la plus interne, est formée d'une couche unique à partir de laquelle les cellules se renouvellent et migrent en superficie.

Epithélium kératinisée : Tissu composé de kératinocytes qui représentent le type cellulaire principal du tissu et suivent un programme de différenciation depuis la base de l'épiderme jusqu'à sa couche superficielle.

Fonction gustative : Sens qui permet d'identifier les substances chimiques sous forme de solutions par l'intermédiaire de chémorécepteurs situés sur la langue (récepteurs de Vago).

Force d'adhésion : Ensemble des forces qui s'exercent entre deux substances en contact étroit et les empêchent de glisser l'une contre l'autre.

Glande salivaire : Glandes exocrines, qui excrètent liquide appelé salive qui baigne la bouche, permettant l'humidification des muqueuses, mais aussi d'assurer la première étape de la digestion et de faciliter la descente des aliments vers l'estomac.

Interaction médicamenteuse : Administration simultanée de plusieurs médicaments modifie les effets thérapeutiques ou renforce les effets indésirables d'au moins un de ces médicaments.

Isoenzyme : Enzymes catalysant la même réaction chimique mais ayant des structures différentes. Ces formes différentes, nommées isoformes, présentent des vitesses de catalyse et des propriétés de régulation distinctes.

Liquide interstitielle : Fluide qui occupe l'espace entre les capillaires sanguins et les cellules.

Lot : Quantité définie, considérée comme homogène, d'une matière première, d'un article de conditionnement, d'un produit fabriqué, d'un médicament terminé au cours d'un cycle donné de fabrication ou, en biologie, d'un échantillon extrait d'une population (exemple : lot de souris, de rats.).

Patch mucoadhésif : Patch buccal capable d'adhérer sur les surfaces humides. Ce patch « mucoadhésif », permettra de soigner plus efficacement les lésions de la bouche telle que des aphtes ou des ulcérations de la gencive.

Perfusât : Contenu d'une perfusion (sang, sérum, soluté contenant des médicaments ou des nutriments).

Pharmacopée Européenne : Recueil de normes communes du Conseil de l'Europe, qui se veulent à l'échelle des 47 États membres, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition.

Phytomédicaments : Médicaments avec mention de l'indication ne contenant comme principes actifs qu'une ou plusieurs substances végétales ou préparations végétales et qui ne sont pas classifiables dans les médicaments de la médecine complémentaire.

Placebo : Procédé thérapeutique n'ayant pas d'efficacité propre ou spécifique mais agissant sur le patient par des mécanismes psychologique et physiologiques.

Plancher : Base de la cavité buccale est formée par le muscle du plancher buccal (musculus mylohyoideus : muscle mylo-hyoïdien), un muscle aplati qui relie le maxillaire inférieur à l'os hyoïde.

Plasma : Composant liquide du sang, dans lequel les cellules sanguines sont en suspension.

Produits homéopathiques : Tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique.

Protéines fimbriales : Appendices protéiques (constituées de sous unités de piline organisées en hélice formant les filaments), présents chez de nombreuses bactéries Gram-négatives qui sont plus fins et plus courts que ne le sont les flagelles.

Posologie optimale : Étape importante dans le développement d'un produit, puisque c'est à partir de ses résultats que sera faite la preuve de l'efficacité du produit à doses données.

Raman probe : Méthode non destructives d'observation et de caractérisation de la composition moléculaire et de la structure externe d'un matériau, qui exploite le phénomène physique selon lequel un milieu modifie légèrement la fréquence de la lumière y circulant.

Rugosité : Caractéristique de l'état de surface d'un matériau solide. C'est aussi un paramètre d'un écoulement se produisant sur ce matériau.

Sang : Liquide biologique vital qui circule continuellement dans les vaisseaux sanguins et le cœur, notamment grâce à la pompe cardiaque. Il est composé d'un fluide aqueux, le plasma, et de milliards de cellules, principalement les globules rouges, qui lui donnent sa couleur.

Introduction générale

En pharmacologie, La voie d'administration indique la façon dont le médicament est administré au malade. Elle définit le mode d'acheminement du principe actif à son lieu d'action. Différentes voies sont possibles : orale, buccale, sublinguale, rectale, parentérale, locale et par inhalation.

Le choix de la voie d'administration dépend de l'objectif thérapeutique, des possibilités d'administration chez le malade et des propriétés physico-chimiques des molécules.

Parmi les différentes voies d'administration des médicaments, la voie orale est la plus appréciée par le patient et le clinicien ; en raison de son faible coût, de la grande acceptabilité des patients, ainsi que de la facilité et de la sécurité de cette voie d'administration. Cependant, cette voie présente quelques problèmes pour certains médicaments, tels que le métabolisme de premier passage hépatique et la dégradation enzymatique dans le tractus gastro-intestinal, qui induisent une faible biodisponibilité et par conséquent empêche l'administration orale de médicaments, notamment les peptides et les protéines. Avec l'avènement de l'ère de la biotechnologie, des candidats-médicaments présentant de telles propriétés apparaissent, de sorte que des voies alternatives d'administration des médicaments deviennent plus nécessaires.

La muqueuse buccale, qui tapisse l'intérieur de la joue, a été étudiée comme une voie alternative pour l'administration systémique de médicaments. Elle présente de nombreux avantages. Le principal avantage par rapport à la voie orale est la protection du médicament contre la dégradation dans l'estomac et le foie, grâce à l'accès direct à la circulation systémique par la veine jugulaire interne, ce qui améliore la biodisponibilité. De plus, la muqueuse buccale est facilement accessible, ce qui permet d'appliquer une forme galénique discrète à l'endroit voulu et de la retirer facilement en cas d'urgence.

Cependant, comme la peau, la muqueuse buccale agit comme une barrière à l'absorption des xénobiotiques et peut entraver l'absorption des médicaments dans la circulation générale. Par conséquent, les études précliniques de perméation peuvent être utilisées pour évaluer la cinétique d'absorption et le profil de perméation des composés afin de déterminer si un composé peut être administré avec succès par voie systémique via la voie buccale.

Ce travail vise à explorer la voie buccale en tant qu'un site d'administration des médicaments, voir l'intérêt et les opportunités qu'elle donne pour son absorption.

Nous allons aborder dans un premier temps une partie bibliographique et dans un deuxième temps une partie pratique. La partie bibliographique traite les bases fondamentales de l'absorption buccale des médicaments, organisées en 3 chapitres : généralités et développement des médicaments, anatomie et absorption buccale des médicaments et en fin les différentes méthodes expérimentales d'études de la perméabilité buccale des médicaments. Dans la partie pratique nous allons établir une revue systématique de littérature concernant les articles publiées dans les revues scientifiques et qui portent sur l'étude de l'absorption buccale des médicaments par différentes méthodes expérimentales in vivo ; ex vivo et in vitro.

Partie

bibliographique

Chapitre I

Généralités et développement des médicaments

1.1 Définition d'un médicament

D'après les articles 208 et 209 de la loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé :

« Le médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des Propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous Produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques. Sont considérés également comme médicaments, notamment : les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine, les produits stables dérivés du sang, les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale et les gaz médicaux. Sont assimilés à des médicaments, notamment : les produits d'hygiène corporelle et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire ».

1.2 Composition d'un médicament

Le médicament contient :

- **Un ou plusieurs principes actifs**, substances d'origine chimique ou naturelle caractérisées par un **mécanisme d'action curatif ou préventif** précis dans l'organisme (**Dangoumau,2006**) ;
- **Un ou plusieurs excipients**, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif (colorants, arômes, conservateurs, agents de texture, liants...)(**Gouraud, 2012**). L'excipient devrait être bien toléré. Néanmoins, certains peuvent entraîner des intolérances individuelles : il s'agit des excipients à effet notoire, comme le lactose, par exemple. La présence de ces excipients à effet notoire détermine certaines précautions d'emplois propres à tel ou tel médicament générique, en fonction des effets indésirables qu'ils peuvent provoquer (**Vidal**).

1.3 Dénomination d'un médicament

Tous les médicaments auront au moins un ou deux noms, par exemple :

- Un nom chimique : c'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs, mais il est parfois abrégé et utilisé par les agents de santé à la place du nom générique ou du nom de marque ;

- Un nom générique : c'est le nom qui est adapté d'un nom chimique et qui est plus court et plus facile à prononcer. Il est généralement choisi par l'Organisation mondiale de la Santé ; c'est ce que l'on appelle aussi une dénomination commune internationale (DCI) Ainsi elle n'est pas appliquée pour des substances végétales (phytomédicaments) ni pour des produits homéopathiques ;
- Nom de marque : c'est le nom choisi par le producteur du médicament. Ce nom est court et facile à mémoriser, afin d'encourager les gens à demander ce produit par son nom. Le même producteur peut disposer de plusieurs noms de marque pour un même médicament (**Green et al, 2013**).

Utiliser uniquement les noms génériques est un moyen de réduire la confusion qui entoure les noms des médicaments. Par exemple, le paracétamol est un nom générique, mais il a aussi de nombreux noms de marque : Dafalgan®, Efferalgan®, Doliprane®, Claradol®, Dolko®, Dolotec®, Geluprane®....

- NB : le signe « ® » veut dire « Registered » car ce nom est une propriété commerciale.

1.4 Classification des médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées.

1.4.1 Classification selon l'Origines des médicaments

Les médicaments peuvent être classés selon leur origine. On peut distinguer :

1.4.1.1 Origine naturelle

Les trois règnes de la nature (végétale, animale et minérale) fournissent des principes actifs pouvant conduire à des médicaments (**Touitou, 2007**).

- Médicament d'origine végétal : Les médicaments d'origine végétale comprennent la plante entière, certaines de ses parties ou encore les principes actifs extraits des plantes comme les essences, les résines...etc.
- Médicament d'origine animal : Le règne animal fournit aussi de nombreux médicaments (l'huile de foie de morue, la lanoline, les sérums thérapeutiques) ;

- Médicaments d'origine minérale : Divers éléments simples ou leurs sels tels que le soufre, l'arsenic, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc...etc.

1.4.1.2 Médicaments obtenus par synthèse

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont obtenus par synthèse organique dans l'industrie pharmaceutique (**Touitou, 2007**).

1.4.1.3 Médicaments issus des biotechnologies

Ils prennent une importance croissante. Ils sont caractérisés par leurs procédés d'obtention (génie génétique, fermentation, etc.). Cette approche est importante aux points de vue industriel, réglementaire et sécuritaire. Elle l'est moins au point de vue médical (**Dangoumau, 2006**).

1.4.2 Classification chimique

La classification par séries chimiques est évidemment pertinente pour le chimiste et le pharmacien. C'est dans ce cadre que se placent les études structure – activité. Elle est utile au chercheur et à la découverte de nouveaux principes actifs (**Dangoumau, 2006**).

1.4.3 Classification pharmacologique

La classification pharmacologique est une classification par effet pharmacologique, donc par cibles et par mécanismes d'action. Par exemple, les IMAO, les parasympholytiques, les inhibiteurs des phosphodiesterases ... etc (**Dangoumau, 2006**).

1.4.4 Classification thérapeutique

La classification thérapeutique consiste à lister les médicaments par les pathologies qu'ils traitent. Par exemple les antihypertenseurs, les antirhumatismaux, les antiulcéreux, les anticancéreux, etc. C'est évidemment la classification la plus satisfaisante pour le praticien car elle est directement opérationnelle (**Dangoumau, 2006**).

1.5 Voies d'administration des médicaments

Il existe plusieurs voies d'administration qui ont toutes des avantages et des inconvénients. Lorsqu'on recherche un effet général, le médicament est administré par voie orale ou parentérale. Si l'on veut obtenir un effet local, on utilise des préparations spéciales comme les collyres, les pommades... etc. (**Touitou, 2007**).

1.5.1 Voie orale

C'est la voie la plus utilisée (70 à 80 % des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et de là les organes pour son action thérapeutique. Elle présente l'avantage de l'administration facile de médicament et la possibilité de prendre des doses élevées en une seule fois. L'un des principaux inconvénients de cette voie est l'effet de premier passage hépatique, qui peut survenir lors de passage des médicaments par le foie où ils peuvent être dégradés par diverses enzymes ou être excrétés par voie biliaire, ce qui va diminuer l'activité de médicament (Touitou, 2007).

1.5.2 Voies transmuqueuses

Les muqueuses résorbent très vite et très bien un grand nombre de médicaments (Touitou, 2007) :

1.5.2.1 Voie perlinguale et buccale

Elle correspond à la muqueuse linguale et aux muqueuses du plancher, de la bouche, et de la face interne des joues. C'est une voie d'administration rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale sans passer par le foie.¹

1.5.2.2 Autres voies transmuqueuses

Les voies : rectale, vaginale, nasale, oculaire sont tous des voies transmuqueuses.

1.5.3 Voie parentérale ou voie injectable

C'est la voie la plus directe car elle met directement et immédiatement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. On peut citer la voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intradermique, intracardiaque, intrarachidienne. Cette voie présente l'inconvénient d'être douloureuse au point d'injection et peut entraîner un risque d'infection (Touitou, 2007).

1.5.4 Voie pulmonaire

La voie pulmonaire a une vascularisation importante, permet une absorption rapide des médicaments, l'action peut être locale ou systémique.

¹ NB : la voie buccale sera détaillée dans le chapitre 2.

1.5.5 Voie cutanée

Pour la voie cutanée l'action sera locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle sera générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée. La pénétration d'un médicament se fait à travers l'épiderme, au niveau de l'appareil pilo-sébacé, elle est favorisée par les massages et les frictions (Touitou, 2007).

1.6 Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments

On appelle « formes pharmaceutiques » ou « formes galéniques », les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée. À chaque voie d'administration correspondent diverses formes pharmaceutiques répertoriées dans le tableau 1.1.

Tableau 1.1 : Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments (Touitou, 2007).

Voies d'administration	Formes pharmaceutiques
Voie orale	Solides : comprimés, capsules, cachets, pilules, poudres. Liquides : sirops, potions, suspensions et solutions buvables, huiles.
Voie parentérale	Liquides : Solutions et suspensions injectables. Solide : implants.
Voie rectale	Suppositoires, capsules rectales, pommades rectales, lavements.
Voie vaginale	Ovules, capsules vaginales, comprimés vaginaux, solutés, crèmes, mousses, gelées.
Voie ophtalmique	Collyres, pommades ophtalmiques, bains oculaires.
Voie pulmonaire	Aérosols, gaz, liquides volatils.
Voie cutanée	Pommades, crèmes, gels, pâtes, mousses, liniments, lotions, sinapismes.

1.7 Devenir des médicaments dans l'organisme

1.7.1 Définition de la pharmacocinétique

C'est une discipline qui étudie l'évolution temporelle de la concentration du médicament dans différents espaces du corps tels que le plasma, le sang, l'urine, les tissus et tout autre compartiment physiologique. En outre, elle étudie la relation entre la concentration

et l'évolution temporelle de l'action du médicament telle que le début, l'intensité, et la durée de l'action. Elle permet ainsi de décrire les événements que subit le médicament depuis sa libération à partir d'une forme galénique jusqu'à sa mise à disposition au site d'action et à son élimination sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. Cette discipline s'intéresse donc à l'action de l'organisme sur le médicament en caractérisant le devenir du médicament en termes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination (**Gabrielsson J et al, 2006**).

1.7.2 Différents processus de la pharmacocinétique

1.7.2.1 Absorption

Un mécanisme d'absorption est mis en jeu lorsque l'administration du médicament se fait par une voie extravasculaire. Le médicament diffuse alors du compartiment d'administration vers le compartiment vasculaire. Cette diffusion se fait le plus souvent de manière passive mais d'autres mécanismes différents peuvent intervenir (transport actif saturable ou facilité). La vitesse d'absorption dépend à la fois de la voie d'administration et des propriétés physicochimiques du médicament administré. En règle générale plus une molécule est lipophile et moins ionisée plus son absorption est rapide et complète. L'efficacité de l'absorption est évaluée par la biodisponibilité (F) qui se définit comme étant la fraction de la dose du médicament administré qui atteint réellement la circulation générale par rapport à la voie intraveineuse qui est considérée comme la référence (F est compris entre 0 et 100%) (**Noureddine Hamitouche, 2017**)

1.7.2.2 Distribution

La distribution est un processus qui se déroule au fur et à mesure que le médicament est absorbé dans la circulation sanguine aux différents tissus de l'organisme. Comme pour l'absorption, la distribution fait intervenir en général un mécanisme de diffusion passive à travers les parois des vaisseaux vers les tissus. La vitesse de ce processus dépend également des propriétés physicochimiques du médicament et de la nature du tissu considéré. Une molécule de faible poids moléculaire et fortement lipophile a tendance à se distribuer très rapidement et dans un grand volume de l'organisme à partir du compartiment sanguin. Inversement, une molécule très hydrophile avec un grand poids moléculaire a tendance à s'accumuler dans le compartiment sanguin. Un paramètre à considérer également dans le processus de distribution est la fixation du médicament aux protéines plasmatiques et tissulaires (protéines de transport spécifiques et non spécifiques) ayant un impact considérable sur le volume de distribution.

Enfin, il est utile de noter que seule la forme libre du médicament est susceptible de traverser passivement les membranes biologiques (**Noureddine Hamitouche, 2017**)

1.7.2.3 Métabolisme et Excrétion

L'élimination d'un médicament de l'organisme résulte de l'association de plusieurs processus. Elle comprend la métabolisation de celui-ci par différents organes, principalement le foie, et son excrétion sous forme inchangée ou sous forme de métabolites, en particulier par voie rénale (urine) mais aussi hépatique (bile). La métabolisation implique la transformation, par une réaction enzymatique du médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs sur le plan pharmacologique. Le métabolisme des médicaments fait intervenir des complexes plurienzymatiques. Le complexe enzymatique le plus important et le plus connu est représenté par les cytochromes P450 qui comprennent plusieurs isoenzymes et qui peuvent être le siège de nombreuses interactions médicamenteuses. Un autre élément important à prendre en compte lors du processus d'élimination est le cycle entéro-hépatique. En effet, lorsque le médicament est excrété par le foie via le système biliaire, celui-ci se retrouve au niveau de la lumière intestinale où il peut à nouveau être réabsorbé prolongeant ainsi la durée de présence du médicament ou de ces métabolites dans l'organisme. Comme pour la distribution, là aussi les propriétés physicochimiques du médicament administré ont une influence considérable sur son élimination. En général, les médicaments polaires et hydrophiles ont une élimination majoritairement rénale sous forme inchangée alors que les médicaments lipophiles subissent une transformation hépatique avant d'être éliminés. Là aussi, il est important de rappeler que seule la forme libre du médicament est susceptible d'être métabolisée ou excrétée (**Noureddine Hamitouche, 2017**).

1.8 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques, physiologiques et moléculaires des médicaments sur l'organisme et concerne la liaison de ce médicament sur son récepteur (en prenant en compte la sensibilité de ce récepteur), les effets de cette liaison et les interactions chimiques. La pharmacodynamie, avec la pharmacocinétique contribuent à expliquer la relation entre la dose et la réponse, c'est-à-dire, l'effet du médicament. La réponse pharmacologique dépend de la fixation du médicament à sa cible. La concentration du médicament au niveau du site du récepteur influence l'effet du médicament (**Abimbola Farinde, 2019**).

1.9 Relation pharmacocinétique pharmacodynamique

L'étude de la relation concentrations-effets ou relation PK-PD permet de caractériser l'effet d'une dose administrée du médicament en fonction du temps. Une fois les paramètres de cette relation déterminés, un modèle mathématique peut permettre de prédire une posologie optimale de façon à maximiser l'efficacité du traitement et à minimiser ses effets indésirables. Les effets pharmacodynamiques étudiés peuvent être de nature quantitative (mesure de l'intensité de l'effet en fonction des concentrations du médicament dans le compartiment d'intérêt) ou qualitative (binaire, c'est à dire succès ou échec, mort) (**Noureddine Hamitouche, 2017**).

1.10 Conception et développement des médicaments

De nombreux médicaments couramment utilisés ont été découverts par le biais d'expérimentations menées chez l'animal et chez l'homme. Cependant, beaucoup de médicaments sont maintenant conçus par rapport au trouble précis à traiter. Des anomalies biochimiques et cellulaires induites par la maladie sont identifiées ; ainsi, des substances en mesure de prévenir ou de corriger de façon spécifique de tels troubles peuvent être mises au point (par le biais de leur interaction avec des sites spécifiques de l'organisme). Lorsqu'un nouveau composé semble prometteur, on modifie habituellement de nombreuses fois sa structure pour :

- Optimiser sa capacité à atteindre le site spécifique (sélectivité) ;
- Qu'il reste fixé au site (affinité) ;
- Optimiser sa force ;
- Optimiser sa sécurité (minimiser les effets secondaires).

D'autres facteurs, comme la détermination de la résorption par la paroi intestinale ou encore la stabilité de la substance dans les tissus et les liquides biologiques, sont également pris en compte. Ces facteurs sont pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Idéalement, un médicament est :

- Hautement sélectif pour son site cible : il n'a pas ou peu d'effet sur les autres systèmes de l'organisme, c'est-à-dire des effets secondaires mineurs ou absents ;
- Très puissant et efficace : il peut être utilisé à faibles doses, même dans des cas de troubles difficiles à soigner ;

- Efficace en prise par voie orale (bien absorbé par le tube digestif) : par commodité d'utilisation ;
- Suffisamment stable dans les tissus et dans les liquides biologiques : de façon à pouvoir être administré, idéalement, en une seule dose quotidienne (les médicaments à durée d'action plus courte sont parfois privilégiés pour des troubles ne nécessitant qu'un traitement court).

C'est au cours du développement des médicaments que sont établies les doses moyennes ou usuelles. Cependant, la sensibilité à un médicament est différente selon les personnes. De nombreux facteurs interviennent dans le mécanisme de réponse, comme l'âge, le poids, le capital génétique et la présence d'autres maladies. Ces facteurs doivent être pris en compte lorsque le médecin fixe la dose pour une personne donnée (Shalini et al, 2019).

Les différentes étapes de développement (**figure1.1**) sont :

1.10.1 Développement préclinique

Après la conception d'un produit ayant des potentialités thérapeutiques précises, on passe à la phase des essais en laboratoire sur des animaux (appelée test préclinique). Le développement préclinique fournira des renseignements sur le mécanisme d'action d'un médicament, les éventuels effets toxiques, tels que le risque d'atteinte à la fertilité et à la santé de la descendance. Au cours de cette phase, beaucoup de médicaments sont abandonnés du fait de leur inefficacité ou de leur toxicité.

Lorsqu'un médicament semble prometteur dans les premiers stades de développement, un programme décrivant l'étude clinique doit être approuvé par un comité approprié (en Algérie, comité d'éthique) et une demande de nouveau médicament expérimental est soumise aux autorités réglementaires. Si les autorités régulatrices approuvent la demande, le médicament peut être testé chez l'homme (la phase des études cliniques) (Shalini et al, 2019).

1.10.2 Études cliniques

Ces études se composent de plusieurs phases et n'incluent que des volontaires ayant donné leur consentement :

- **La phase I** évalue la sécurité et la toxicité du médicament chez l'homme. Différentes quantités du médicament sont administrées à un petit nombre de personnes en bonne santé, jeunes et généralement de sexe masculin, afin de déterminer la dose à laquelle la toxicité apparaît ;

- **La phase II** évalue l'effet du médicament sur le trouble à traiter et recherche la dose adéquate. Différentes quantités du médicament sont administrées à environ 100 personnes qui souffrent du trouble cible pour déterminer la présence d'un éventuel bénéfice. Un médicament efficace chez les animaux en phase de développement préclinique ne signifie pas nécessairement qu'il est efficace chez l'homme ;
- **La phase III** étudie le médicament chez un groupe beaucoup plus vaste (des centaines, voire des milliers) de personnes atteintes du trouble cible. Ces personnes sont sélectionnées de sorte à être les plus similaires aux personnes susceptibles d'utiliser le médicament dans la pratique réelle. L'efficacité du médicament est étudiée de manière plus approfondie et les nouveaux effets secondaires éventuels sont notés. Les tests de phase III comparent généralement le nouveau médicament et un médicament établi et/ou un placebo.

Outre la détermination de l'efficacité du médicament, les études chez l'homme essaient de déterminer le type et la fréquence des effets secondaires ainsi que les facteurs qui prédisposent les personnes à ces réactions (tels que l'âge, le sexe, les troubles associés et l'association à d'autres médicaments) (Shalini et al, 2019).

1.10.3 Autorisation

Si les études montrent que le médicament est efficace et sûr, une demande de commercialisation (qui comprendra les données issues des études menées chez l'animal et chez l'homme, les techniques de fabrication du médicament, les informations de prescription et la notice) sera soumise aux autorités réglementaires qui analyseront ces informations et décideront si le produit est suffisamment sûr et efficace pour en permettre la commercialisation. En cas d'autorisation par les autorités régulatrices, le médicament devient disponible. La totalité du processus prend environ 10 ans. En moyenne, seuls 5 produits étudiés en laboratoire sur 4 000 passent au stade de l'expérimentation clinique, et seul 1 médicament sur 5 étudié chez les personnes, sera autorisé et prescrit.

Chaque pays a son propre processus d'autorisation, qui peut être différent d'un pays à l'autre. Un médicament autorisé pour une utilisation dans un pays ne signifie pas qu'il ait reçu l'autorisation de mise sur le marché dans un autre pays (Shalini et al, 2019).

1.10.4 Phase IV (post-commercialisation)

Après validation d'un nouveau médicament, le fabricant doit en contrôler l'utilisation et signaler très rapidement aux autorités régulatrices tout nouvel effet indésirable, auparavant non identifié. Les médecins et les pharmaciens sont encouragés à participer au contrôle continu du médicament. Une telle observation est importante car, avant la mise sur le marché, même des études très approfondies ne sont en mesure de déceler que les effets indésirables relativement fréquents (observés dans environ 1 dose sur 1 000). D'importants effets indésirables qui ne surviennent qu'une fois sur 10 000 doses (ou plus) ne peuvent être observés que lorsqu'un grand nombre de personnes utilisera le médicament, donc après la commercialisation. Les autorités régulatrices peuvent suspendre l'autorisation si de nouveaux éléments indiquent qu'un médicament a d'importants effets secondaires. Ainsi, la fenfluramine, utilisée dans les régimes amaigrissants, a été retirée du commerce du fait de l'apparition, chez certaines personnes, de graves troubles cardiaques (Shalini et al, 2019).

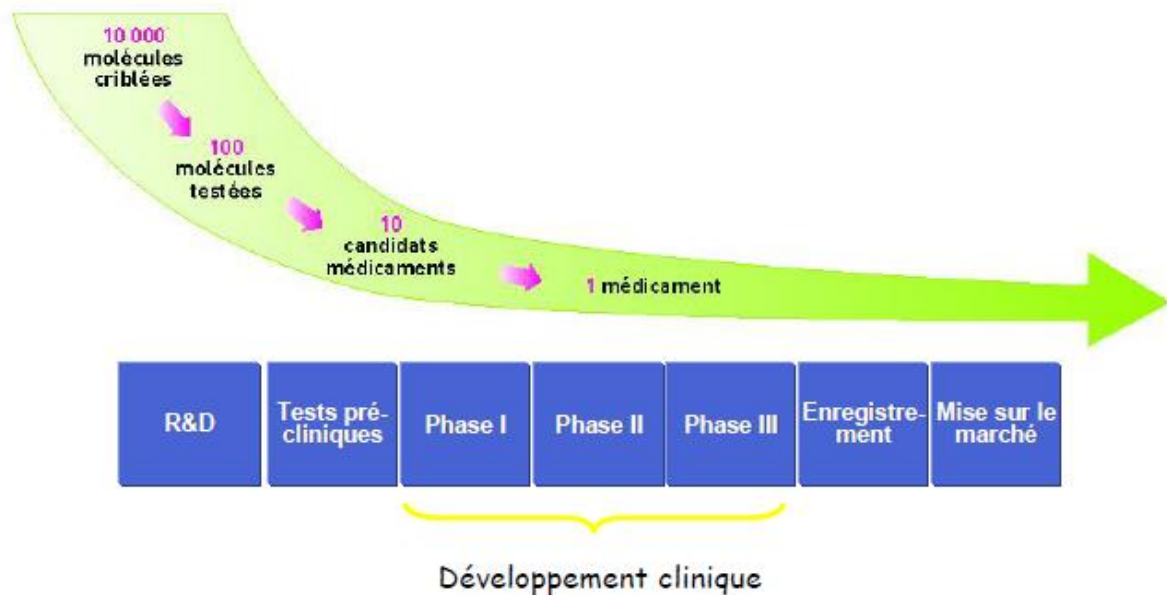


Figure 1.1 : Cycle de vie du médicament (Tutorat PAAS).

Chapitre II

Anatomie et absorption buccale des médicaments

L'administration de médicaments par la muqueuse buccale est une méthode alternative d'administration systémique de médicaments qui offre plusieurs avantages par rapport aux méthodes injectables et entérales. La muqueuse buccale étant très vascularisée, les médicaments qui y sont absorbés passent directement dans la circulation générale, sans passer par le tractus gastro-intestinal et le métabolisme de premier passage hépatique. Pour certains médicaments, cela se traduit par un début d'action rapide et une voie d'administration plus confortable et plus pratique que la voie intraveineuse. Cependant, tous les médicaments ne peuvent pas être administrés par la muqueuse buccale en raison des caractéristiques de cette dernière et des propriétés physico-chimiques du médicament.

1.2 Cavité buccale

La cavité buccale débute à la jonction entre la peau et les lèvres (vermillon). Elle représente le premier segment du tube digestif. Elle est délimitée en avant par les lèvres ; latéralement par les joues. Le plafond de la bouche est formé du palais dur. La cavité buccale mène à l'oropharynx, qui comprend le palais mou, l'arrière de la langue et les amygdales. La partie inférieure de la cavité buccale est le plancher de la bouche, sur lequel s'appuie la langue. Les arcades dentaires divisent la cavité orale en deux parties, une partie périphérique appelée vestibule buccal compris entre les arcades alvéolo-dentaires d'une part, les lèvres et les joues d'autre part. La muqueuse buccale recouvre le vestibule buccal et au niveau des arcades dentaires, elle prend le nom de gencive ou muqueuse alvéolaire en fonction de la présence ou non d'un épithélium kératinisé. La muqueuse buccale se replie au niveau de la lèvre supérieure et inférieure, formant alors les freins labiaux supérieurs et inférieurs. La deuxième partie de la cavité buccale est-elle centrale, et comprend la langue mobile, les dents et les glandes salivaires (Goldberg M, 2016).

2.1.1 Anatomie et physiologie de la muqueuse buccale

La muqueuse buccale est la membrane humide qui tapisse toutes les surfaces de la cavité buccale à l'exception des dents (**Figure 2.1**). Il existe trois types différents de muqueuses buccales : la muqueuse bordante, la muqueuse masticatoire et la muqueuse spécialisée. Chacune ayant des caractéristiques qui reflètent le rôle et l'environnement auxquels elles sont exposées : épithélium plus ou moins épais, kératinisé ou non, chorion plus ou moins dense, présence ou absence d'une sous muqueuse (Ni Zeng, 2015) (Cook.S. L, 2017).

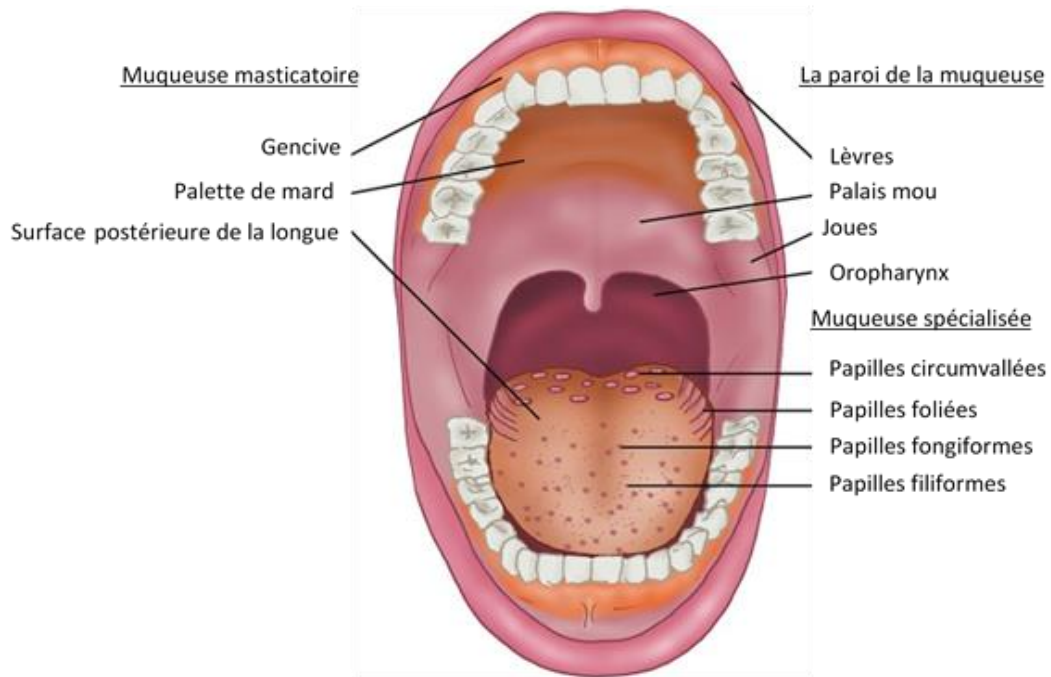


Figure 2.1 : Distribution de différents types de muqueuse buccale (Cook.S. L,2017).

- Muqueuse bordante : appelée aussi muqueuse de revêtement, représente la plus large partie de la muqueuse buccale. Elle revêt le versant muqueux des lèvres, des joues, du plancher, de la face ventrale de la langue ainsi que du palais mou. Sa texture est souple et lâche car l'épithélium n'est pas kératinisé. Son chorion très vascularisé est lié à une structure sous-muqueuse d'une texture lâche (Ni Zeng, 2015).
- Muqueuse masticatrice : tapisse les gencives et le palais dur. Comme son nom l'indique, cette muqueuse est responsable des processus masticatoires et doit donc être résistante car elle est exposée à des risques d'abrasion et d'infection potentielle par des aliments porteurs de pathogènes. Contrairement à la muqueuse bordante, elle est kératinisée en surface et sans interposition de sous-muqueuse (Cook.S. L, 2017).
- Muqueuse spécialisée : se situe au dos de la langue, elle possède une muqueuse présentant des caractéristiques de muqueuse masticatoire (kératinisés) et de muqueuse de revêtement. De nombreuses papilles interviennent dans la fonction gustative (Ni Zeng, 2015).

Généralement, la muqueuse buccale en tant que site d'absorption en biopharmacie ou pharmacologie correspond à la muqueuse bordante, plus précisément la muqueuse des joues ainsi que celle sous la langue.

La microscopie optique révèle plusieurs motifs distincts de maturation dans l'épithélium de la muqueuse buccale humaine en fonction des différentes régions de la cavité buccale. La muqueuse buccale est constituée d'un épithélium sous lequel se trouve la membrane

basale de soutien. La membrane basale est à son tour soutenue par des tissus conjonctifs dénommé lamina propria ou chorion (**Figure 2.2**). Les cellules épithéliales issues des cellules basales matures changent de forme et augmentent de taille en se déplaçant vers la surface. L'épaisseur de l'épithélium buccal chez l'homme, le chien et le lapin est déterminée comme étant d'environ 500 à 800 μm . La membrane basale forme une couche distinctive entre les tissus conjonctifs et l'épithélium. Elle fournit l'adhérence nécessaire entre l'épithélium et les tissus conjonctifs sous-jacents fonctionnent comme un support mécanique pour l'épithélium. Les tissus conjonctifs sous-jacents fournissent de nombreuses propriétés mécaniques de la muqueuse orale (**Salamet-miller, 2005**).

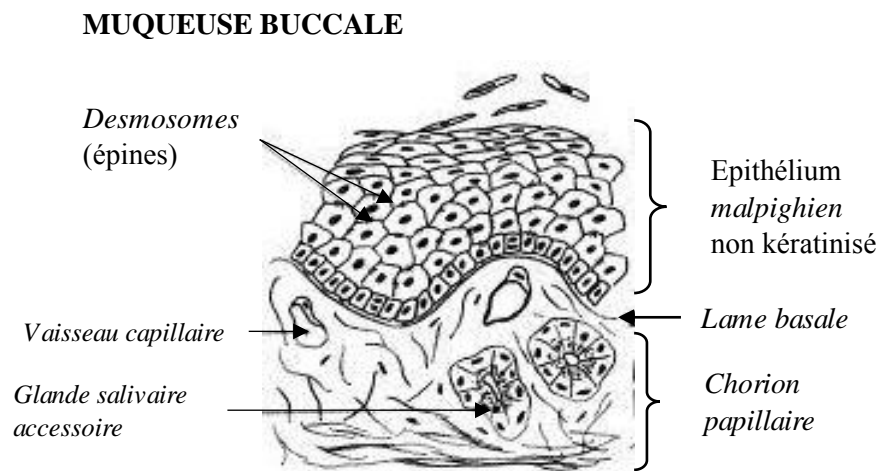


Figure 2.2 : Structure de la muqueuse buccale (**Ni Zeng, 2015**).

Les meilleurs résultats en termes de biodisponibilité buccale seront obtenus en administrant un principe actif lipophile, de faible poids moléculaire à travers un épithélium non kératinisé et de faible épaisseur.

2.1.2 Sécrétion salivaire

A la surface de la muqueuse buccale, il y a un film salivaire légèrement visqueux. Les glandes salivaires accessoires sont les seules annexes de la muqueuse buccale. Il y a trois paires de glandes principales (parotides, sous-maxillaires, sublinguales), qui sont responsables de près de 95% de la sécrétion salivaire, et de nombreuses petites glandes. Grâce à la sécrétion salivaire permanente, l'humidification et l'hygiène de la cavité buccale sont assurées. La salive est un liquide incolore et visqueux. Le volume excrété quotidiennement est de 0,5 à 2,0 L et sa valeur de pH peut osciller entre 6,5 et 7,5 (**Salamet-Miller et al., 2005**). Elle contient 95-99% d'eau

et des composants macromoléculaires (1-5%) responsables des propriétés viscoélastiques, qui forment le mucus (**Humphrey et Williamson, 2001**).

Le mucus est un gel très hydraté, mais fortement adhésif, qui a pour rôle principal la protection de la muqueuse buccale. Les principaux composants du mucus sont des complexes de protéines et de glucides dont l'épaisseur varie de 40 à 300 μm (**Forte et Schultz 1989**). Il s'agit de glycoprotéines de poids moléculaire variable, connues sous le nom de mucine. Les molécules, composées de monomères de glycoprotéines hautement glycosylées, sont capables de s'agréger entre elles pour former un réseau tridimensionnel (**Norris et al. 1998**). Cette aggrégation est responsable du caractère visqueux et filant de la salive. Au pH physiologique de l'environnement buccal, le mucus possède une charge négative grâce à l'acide sialique (3,8-4%) et aux résidus de sulfate (3,5-3,7%) (**Slomiany et al., 1996**). Une connaissance des propriétés physicochimiques du mucus apporte des éléments essentiels pour développer une forme mucoadhésive pour la voie buccale.

2.2 Absorption buccale des médicaments

L'administration de médicaments via la membrane buccale peut être subdivisée comme suit :

1. Administration sublinguale : il s'agit de l'administration d'un médicament par les muqueuse sublinguale (la membrane de la surface ventrale de la langue et du plancher de la bouche) à la circulation systémique ;
2. Administration par voie buccale : il s'agit de l'administration du médicament via la muqueuse buccale (la muqueuse de la joue) à la circulation systémique ;
3. Administration locale : Pour le traitement des affections de la cavité buccale, principalement pour les ulcères, les affections fongiques et les parodontales.

En ce qui concerne les caractéristiques de perméabilité, bien que le principal rôle de la muqueuse buccale consiste en une fonction de protection comme celui de la peau, cette barrière n'est pas absolue. La muqueuse buccale en général est un épithélium quelque peu perméable, intermédiaire entre celui de l'épiderme et de la muqueuse intestinale. On estime que la perméabilité de la muqueuse buccale est 4 à 4000 fois supérieure à celle de la peau. (**Galey et al. 1976**). En revanche, la muqueuse buccale est 47 fois moins perméable que la muqueuse intestinale en raison de la différence de structure (**figure 2.3**). Comme l'indique le large éventail de cette valeur rapportée, il existe des différences considérables de perméabilité entre les différentes régions de la cavité buccale en raison de la diversité des structures et des fonctions

des différentes muqueuses buccales. En général, les perméabilités des muqueuses orales diminuent dans l'ordre suivant : sublinguale plus grande que buccale et buccale plus grande que palatine. Cet ordre de classement est basé sur l'épaisseur et le degré de kératinisation de ces tissus. La muqueuse sublinguale étant relativement mince et non kératinisée, la buccale plus épaisse et non kératinisée, et la palatine intermédiaire en épaisseur mais kératinisée (**Rakesh et al, 2012**).

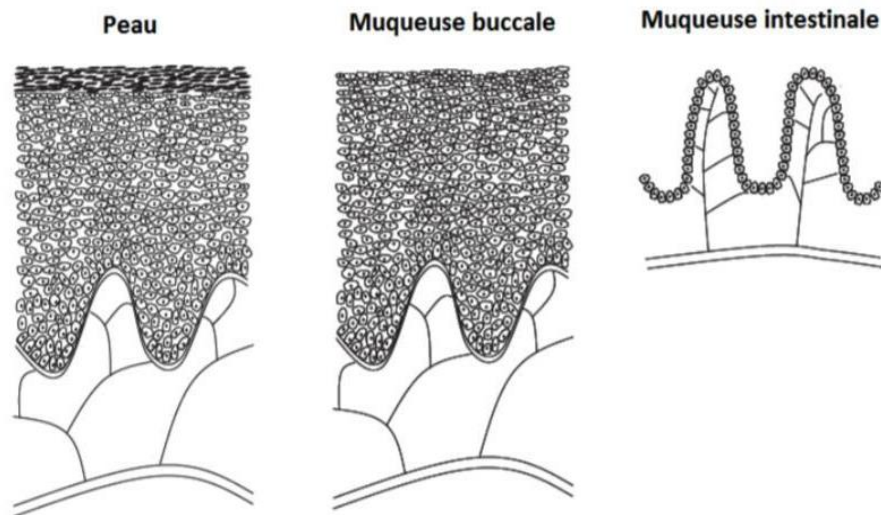


Figure 2.3 : Comparaison de la structure de la peau, la muqueuse buccale et la muqueuse intestinale (**Nicolazzo et al. 2005**).

2.2.1 Mécanisme d'absorption des médicaments à travers la muqueuse buccale

Les principaux mécanismes intervenant dans la pénétration des molécules à travers les membranes épithéliales de la muqueuse buccale sont : diffusion passive simple (para cellulaire, Trans cellulaire), diffusion médiée par un transporteur et le transport actif, ainsi que d'autres mécanismes spécialisés, dont l'endocytose (**Nicolazzo et Finnin, 2008**).

La plupart des médicaments traversent la muqueuse buccale par diffusion passive, en utilisant deux voies (**figure 2.4**) : para cellulaire (entre les cellules à travers les jonctions intercellulaires) ou Trans cellulaire (intracellulaire). Les espaces intercellulaires et le cytoplasme sont hydrophiles et constituent des barrières de perméabilité pour les molécules lipophiles. Dans le cas contraire, les lipides intercellulaires et la membrane cellulaire agissent comme des barrières de perméabilité aux molécules hydrophiles en raison de leur nature lipophile. Selon la littérature, la caféine, le mannitol, la flécaïnide et le sotalol sont transportés par voie para cellulaire en raison de leurs propriétés hydrosolubles, tandis que le fentanyl,

l'estradiol, la lamotrigine et la bupirone sont transportés par la voie trans cellulaire en raison de leur propriété liposoluble. (Sarmiento, 2019). Certains médicaments, comme la nicotine, peuvent pénétrer la muqueuse buccale par ces deux voies simultanément. Cependant, la voie qui offre le moins d'obstacles à la pénétration est généralement privilégiée, en fonction des propriétés physicochimiques des médicaments (par exemple, la taille, le potentiel de liaison hydrogène, la charge, la conformation et lipophilie) (Tayal et al, 2011).

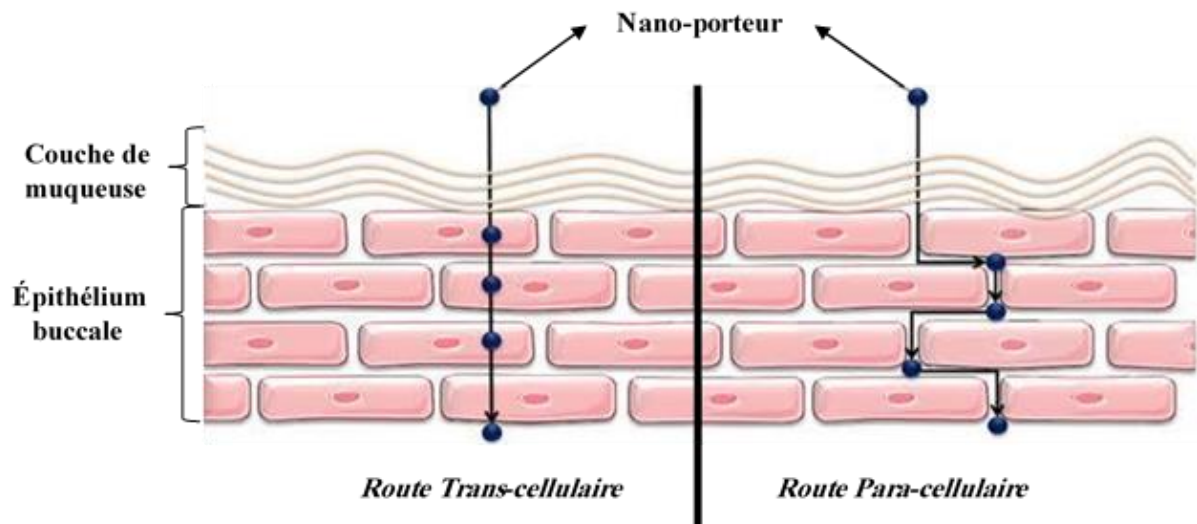


Figure 2.4 : Différentes voies potentielles de pénétration transmuqueuse (Macedo, 2020).

2.2.2 Devenir de médicament absorbé par voie buccale

L'irrigation de la muqueuse buccale est assurée par les branches terminales de trois artères issues de l'artère carotide externe : l'artère maxillaire, l'artère faciale et l'artère linguale. Les débits sanguins les plus élevés sont observés à la hauteur de la muqueuse de la joue et de la gencive. Le plancher de la bouche et le palais, sont quant à eux perfusés à des vitesses sensiblement inférieures, donc La muqueuse buccale est sillonnée d'un important réseau de vaisseaux sanguins. Les médicaments administrés par cette voie sont donc rapidement absorbés dans la circulation systémique, ce qui permet un début d'action rapide. De plus, les médicaments évitent l'acidité et l'action des protéases gastriques ainsi que l'effet du premier passage hépatique et du métabolisme intestinal. Ce qui fait que le principe actif absorbé à partir de la muqueuse buccale ne sera donc soumis à aucun métabolisme pré systémique (Jacques Y. et BURI P., 1998).

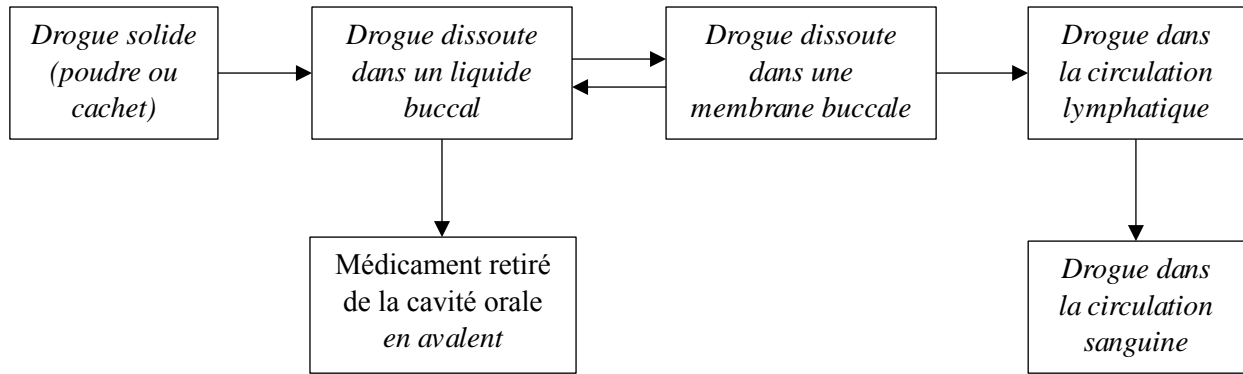


Figure 2.5 : Représentation schématique de la cinétique d'absorption du médicament administré par voie buccale (Honey Susan, 2010).

2.2.3 Facteurs affectant l'absorption buccale

La cavité buccale est un environnement complexe pour l'administration des médicaments, car il existe de nombreux facteurs interdépendants et indépendants qui réduisent la concentration absorbable au site d'absorption. On a des :

- Facteurs membranaires : Cela implique le degré de kératinisation, la surface disponible pour l'absorption, la couche de mucus de la pellicule salivaire, les lipides intercellulaires de l'épithélium, la membrane basale et de la lamina propria. En outre, l'épaisseur de la membrane absorbante, l'apport sanguin/le drainage lymphatique, le renouvellement cellulaire et le contenu enzymatique contribueront tous à réduire le taux et la vitesse de médicament entrant dans la circulation systémique. (Tayal et al ,2012) ;
- Facteurs dépendant de la molécule de médicament : La solubilité lipidique, le degré d'ionisation, le pKa du médicament, le pH de la solution médicamenteuse, le poids moléculaire et la taille du médicament et les diverses propriétés physicochimiques de la formulation, sont autant de facteurs qui affectent l'absorption et la perméation des médicaments à travers la muqueuse buccale (Bhati et al, 2012) ;
- Facteurs environnementaux : la composition et l'épaisseur de la salive, mucus et les mouvements de la muqueuse buccale constituent une barrière à la pénétration des médicaments (Tayal et al ,2012).

2.3 Formes galéniques à absorption buccale

Il existe différentes formes d'administration de médicaments qui utilisent la muqueuse buccale comme site d'administration, tels que :

- Comprimés à dissolution rapide : sont placés et maintenus entre la joue et la gencive ou la lèvre et la gencive jusqu'à ce qu'ils se dissolvent (**Bhati et al, 2012**). Ces comprimés sont faciles à administrer et conduisent à une meilleure observance des patients (**Tayal et al ,2012**).
- Les films et les patchs : Il s'agit d'une bande orale très fine, simplement placée sur la langue du patient ou sur tout autre tissu muqueux oral. Immédiatement mouillé par la salive, le film s'hydrate et se dissout rapidement pour libérer le médicament en vue de son absorption oromucosale (**Tayal et al ,2012**).
- Capsule buccale : capsule à enveloppe molle destinée à être mâchée ou sucée ;
- Systèmes buccoadhésifs : Ils sont utiles pour l'administration systémique de médicaments ainsi que pour le ciblage local (**Tayal et al ,2012**). Ces systèmes ont été conçus pour rester et maintenir un contact intime avec la muqueuse qui recouvre l'épithélium. Permettent au médicament d'être absorbé uniquement dans une région spécifique. Ces systèmes peuvent également être conçus pour contrôler la vitesse de libération du médicament (**Bhati et al, 2012**).
- Chewing-gum : est principalement utilisé pour promettre un système d'administration de médicaments à libération contrôlée. Des chewing-gums médicamenteux sont actuellement disponibles pour le soulagement de la douleur, le sevrage tabagique, les maladies liées aux voyages et rafraîchir l'haleine (**Tayal et al ,2012**).
- Sprays : Ils peuvent être vaporisés sur la membrane buccale ou sublinguale pour obtenir un effet local ou systémique (**Bhati et al, 2012**).
- Gels : Ces formes de dosage semi-solides présentent l'avantage de se disperser facilement dans la muqueuse buccale. Ils offrent un temps de rétention prolongé, une pénétration adéquate du médicament, ainsi qu'une efficacité et une acceptabilité élevées pour le patient. (**Shudhir Suryakant, 2011**).

Autres formes de dosage sont aussi disponibles, citons : les nanoparticules ; les systèmes de délivrance micro particulières ; et les suspensions associées à un support (**Bhati et al,2012**).

Les administrations par voie buccale et sublinguale ont été utilisées dans diverses applications cliniques telles que les traitements cardiovasculaires, le sevrage tabagique, la sédation, l'analgésie, l'antiémèse, le diabète et l'hormonothérapie. L'administration par voie buccale a également fait l'objet de recherches actives pour l'administration de peptides, car ces molécules sont sensibles à l'environnement acide et protéolytique du tube digestif et sont soumises à un métabolisme de premier passage hépatique (Bhati et al, 2012)

2.4 Avantages et inconvénients de l'absorption buccale

L'administration de médicaments à travers la muqueuse buccale présente différents avantages et inconvénients, ceux-ci sont résumés dans le **tableau 2.1** suivant :

Tableau 2.1 : Avantages et inconvénients associés à la voie buccale (V. Hearnden et al. 2011 + Shudhir Suryakant,2011) :

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ● Accessibilité, possibilité d'une prise de médicament par le patient lui-même ● Amélioration de l'observance du patient par rapport à la voie injectable et à la voie pulmonaire ou orale ● Une action relativement rapide, surtout en cas d'urgence. ● Contournement du premier effet hépatique et de la dégradation du PA dans le tractus gastro-intestinal offrant ainsi une plus grande biodisponibilité. ● Vascularisation importante ● Possibilité de retrait rapide en cas de forme à libération prolongée ● Une réduction significative de la dose peut être obtenue, réduisant ainsi les effets secondaires dépendants de la dose. ● La présence de salive assure une quantité relativement faible d'eau pour la dissolution du médicament, 	<ul style="list-style-type: none"> ● Faible temps de séjour de la forme à cause de la vidange salivaire et du nettoyage par la langue ● Faible surface d'absorption ● Absorption diminuée en cas de tabagisme ● Absorption modifiée par la mastication des aliments ● Impossibilité d'administration des médicaments irritants ou qui ont un goût amer. ● Une hydratation excessive peut entraîner la formation d'une surface glissante. ● La précision des doses peut être remise en doute, notamment si le médicament est recraché ou avalé rapidement, empêchant l'absorption totale du PA au niveau buccal.

- Cette voie offre une alternative pour l'administration de diverses hormones, analgésiques narcotiques, stéroïdes, enzymes, agents cardiovasculaires,

Chapitre III

*Méthodes expérimentales d'études de la
perméabilité buccale des médicaments*

Avant de développer les méthodes d'évaluation, il importe de décrire les différentes phases concernant le devenir d'un médicament *in vivo* (**Figure 3.1**). Lorsqu'un médicament est administré par la voie buccale, dans le cas des formes solides où le PA se présente sous forme de particules, il doit d'abord être dissous et donc passer à l'état moléculaire afin d'être absorbé et d'exercer une activité thérapeutique. Dans le cas des systèmes matriciels ou semi-solides, il s'agit d'abord d'une libération du PA à partir de la forme galénique.

En conséquence, trois critères principaux peuvent déterminer la biodisponibilité et le comportement pharmacocinétique du médicament (**Figure 3.1**) :

- Dissolution ou libération du PA ;
- Temps de présence de la forme sur le site biologique ;
- Perméabilité du PA à travers la muqueuse buccale.

La présentation des principales modalités d'évaluation va préciser les caractéristiques, les performances mais aussi les limites des techniques pouvant être mises en place et apportera un éclairage préalable à la présentation de nos travaux et de leur discussion.

Libération du PA	Temps de présence de la forme	Perméabilité
<ul style="list-style-type: none"> • Essai de dissolution 	<ul style="list-style-type: none"> • Essai de mucoadhésion <i>in vitro</i> • Essai de mucoadhésion <i>in vivo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Essai de perméabilité <i>in vitro</i> • Essai d'absorption <i>in vivo</i>, étude pharmacocinétique

Figure 3.1 : Evaluations générales envisagées d'un médicament administré par la voie buccale (Ni Zeng, 2015).

3.1 Essais de dissolution

Pour un médicament, quelle que soit sa voie de pénétration dans l'organisme, l'étape de dissolution ou de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique est essentielle notamment dans le cas de formes solides (Ni Zeng, 2015), car elle précède l'absorption et peut la limiter si elle est insuffisante. Cette étape contrôle la biodisponibilité et donc l'efficacité du médicament puisque seule la partie dissoute atteint l'organe cible et est pharmacologiquement

active. La détermination de la dissolution *in vitro* est donc un facteur important dans le développement et le contrôle des formes pharmaceutiques (**El Berbouchi, 2010**).

L'essai de dissolution peut intervenir à plusieurs stades, en pré formulation, au stade de la formulation galénique et en contrôle de routine qui sert à démontrer la reproductibilité du procédé de fabrication et la conformité du produit fini avec les lots précédents (**El Berbouchi, 2010**).

La dissolution d'un produit solide peut être influencée par des facteurs dépendant d'une part du médicament (composition et propriétés physicochimiques du PA, forme galénique, nature d'excipient, le procédé de fabrication) et d'autre part de la méthode de dissolution (appareillage et paramètre de dissolution : nature, PH et volume du milieu de dissolution vitesse de rotation, temps de prélèvement température, gaz dissous.), et pour cela les contributions et l'influence de ces facteurs doivent être soigneusement mesurés pour parvenir à une interprétation et une application correctes des tests de dissolutions (**Y. Chen, 2017**) et (**El Berbouchi, 2010**).

3.1.1 Appareils pharmacopée USP

Il existe sept 7 appareils de dissolution, ils sont décrits dans le chapitre de Dissolution <711> de la Pharmacopée Américaine (USP) Ce chapitre a été récemment harmonisé avec la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) et la Pharmacopée japonaise (JP) afin de créer des définitions et des paramètres de fonctionnement communs pour tous les contrôles de libération de médicaments. (**Y. Chen, 2017**). Parmi les sept appareils, quatre appareils de base : Appareils I, II, III et IV. (**Ni Zeng, 2015**). Les appareils V et VI sont issus des modifications des appareils I et II. Tandis que l'appareil VII est une adaptation de l'appareil III pour des formes spécifiques. Les schémas sont présentés dans la **figure 3.2**.

Les appareils I panier et II à palette sont les plus communément utilisés car se sont historiquement les premiers appareils décrits comme appareils standardisés dans la littérature (**Gray et al, 2009**). La forme pharmaceutique à analyser est plongée dans un récipient ayant la forme d'un bol sous agitation (à l'aide de palettes ou paniers) contenant un volume prédéfini de milieu de dissolution. Très simples et rapides à mettre en œuvre, ils sont en effet décrits dans la majorité des méthodes de contrôle de produit fini.

L'appareil III à piston ou cylindre réciproque, inspiré d'un appareil de désagrégation, est composé d'un piston contenant la forme pharmaceutique à analyser plongée par mouvement

vertical répétitif dans un tube contenant le milieu de dissolution. Il est commercialisé sous l'appellation « Bio-Dis ». Outre une consommation faible de volume de dissolution, l'appareil présente l'avantage de pouvoir changer de milieux au cours d'un même test de dissolution selon un ordre préétabli. Ainsi, les tubes peuvent être remplis de milieux de dissolution différents ayant un pH croissant.

En ce qui concerne l'appareil IV à cellule à flux continu, l'échantillon est placé dans une cellule. Grâce à une pompe adéquate, le milieu de dissolution est introduit par la partie inférieure de la cellule afin d'obtenir un flux continu approprié, en circuit ouvert ou fermé, il est possible de réaliser des changements de milieux en cours de test pour mimer les conditions physiologiques.

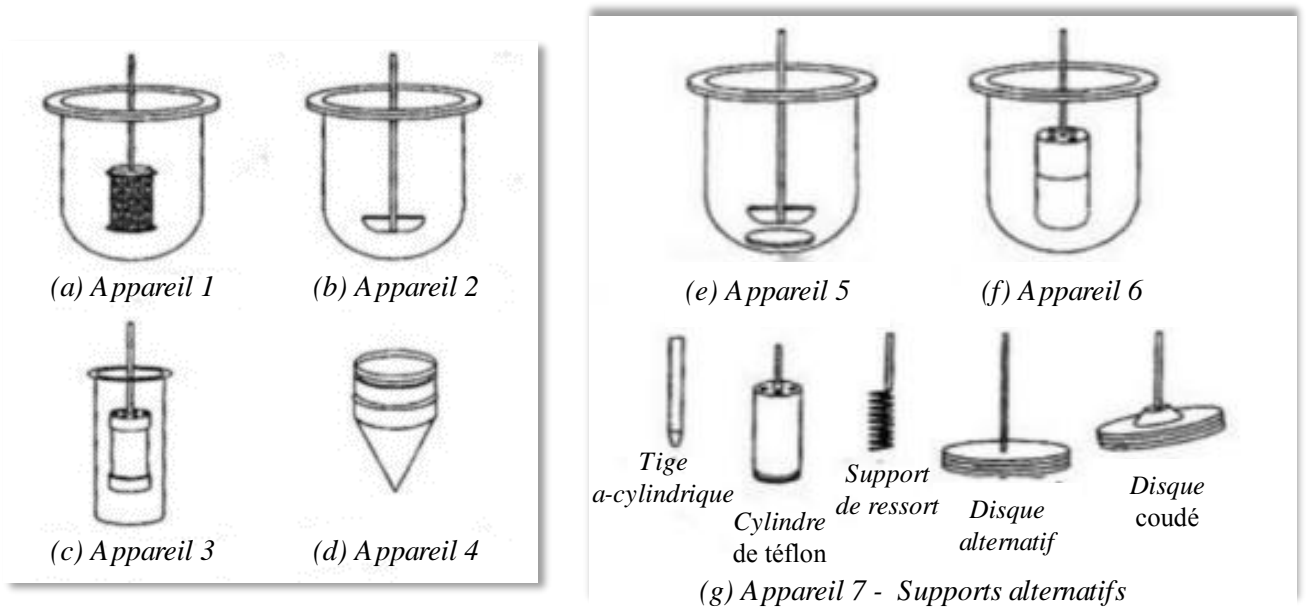


Figure 3.2 : Appareils de dissolution USP (a) appareil I à panier, (b) appareil II à palette, (c) appareil III à piston, (d) appareil IV cellule à flux continu, (e) appareil V à disque, (f) appareil VI à cylindre, (g) appareil VII à supports alternatifs, pharmacie 180.com

3.1.2 Appareils pour étudier les formes à absorption buccal

Dans l'USP, il existe peu de procédures standardisées pour caractériser le comportement de dissolution d'une forme destinée à la voie buccale. Les tests de dissolution ne sont mentionnés que dans une seule monographie, celle du comprimé sublingual du Dénitrate d'Isosorbide.

Dans un travail sur des comprimés buccoadhésifs d'Hemisuccinate d'hydrocortisone, les auteurs ont appliqué l'appareil III pour évaluer la dissolution suivant les mécanismes d'érosion et de diffusion (**Fábregas et García, 1995**).

Les deux appareils de dissolution USP1 (à panier) et USP2 (à palette) ont été utilisés pour caractériser la libération de la NCT (nicotine) à partir du complexe NCT-MAS. L'appareil USP2 a été modifiée pour étudier la libération unidirectionnelle du NCT à travers une membrane 0.45- μm d'acétate de cellulose (**Kanjanabat et Pongjanyakul, 2011**).

Des chercheurs américains ont développé différentes méthodes de dissolution à base de l'appareil IV dans l'évaluation d'une forme Trans buccale de nicotine. (**Delvadia et al., 2012**).

3.2 Étude de la mucoadhésion

En 1986, Longer et Robinson ont défini le terme « bio adhésion » comme un « attachement d'une macromolécule naturelle ou synthétique au mucus ou à une surface épithéliale » (**Salamat-Miller et al, 2005**).

La bioadhésion est donc une adhésion prolongée entre deux matériaux dont l'un au moins est de nature biologique. Elle indique la capacité d'un matériau (synthétique ou biologique) à adhérer sur un tissu biologique pour un temps prolongé. Dans le cas où le tissu biologique est un mucus, il est possible d'appeler la bioadhésion la mucoadhésion.

3.2.1 Théories de la mucoadhésion

La mucoadhésion est un processus complexe qui n'a pas encore été entièrement compris (**Yu. T et al, 2014**). En général, deux étapes sont considérées comme essentielles pour établir la mucoadhésion (**figure 3.3**). Premièrement, le contact initial intime entre le matériau polymère et la surface de la muqueuse est nécessaire. Deuxièmement, il peut s'ensuivre une période de consolidation qui renforce la liaison mucoadhésive (**Cook S et al, 2017**). Il existe six théories pour expliquer ce phénomène : électronique, adsorption, hydratation, diffusion, fracture et ancrage mécanique. Ils sont brièvement détaillés ci-dessous :

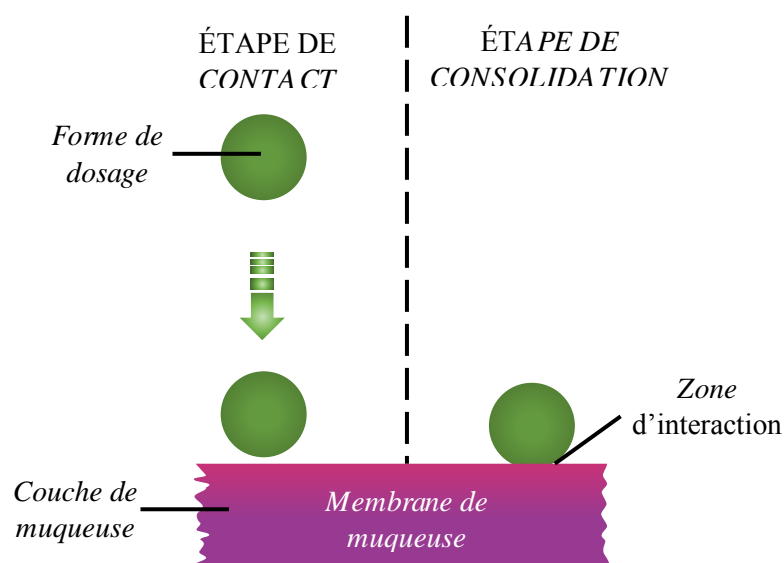


Figure 3.3 : Étapes de la mucoadhésion (Anjana Anil et al, 2018).

- **Théorie électronique** : est applicable lorsque le polymère mucoadhésif et le mucus ont des caractéristiques électroniques différentes et qu'un transfert d'électrons se produit lors du contact, entraînant la formation d'une double couche électrique et une attraction électrostatique entre des surfaces chargées de façon opposée (V. Khutoryanskiy, 2011).
- **Théorie de l'adsorption** : considère que l'attraction entre le mucus et les polymères mucoadhésifs se fait par le biais d'interactions spécifiques telles que les liaisons hydrogènes et les forces de van der Waals. Les interactions hydrophobes peuvent également jouer un rôle important, notamment lorsque les polymères mucoadhésifs sont de nature amphiphile. (V. Khutoryanskiy, 2011).
- **Théorie d'hydratation** : dépend de la tension interfaciale entre le mucus et le polymère mucoadhésif. Elles déterminent aussi l'étalement du polymère sur la surface de la muqueuse. Cette théorie est principalement appliquée pour les formes liquides (V. Khutoryanskiy, 2011).
- **Théorie de diffusion-interpénétration** : repose sur les propriétés des polymères telles que la flexibilité des chaînes, la similitude de structure chimique avec la mucine, le coefficient de diffusion ainsi que le temps de contact. Ces paramètres favorisent la diffusion des chaînes du polymère mucoadhésif dans le réseau de mucus, et permettent l'enchevêtrement de ces deux polymères (Peppas et Sahlin, 1996).

- **Théorie de fracture** : elle analyse la force nécessaire pour séparer deux surfaces après l'établissement de l'adhésion (**Marcos Luciano et al, 2010**). Cette théorie est considérée comme appropriée pour calculer la résistance à la rupture des liaisons adhésives impliquant des matériaux mucoadhésifs solides et rigides (**Khutoryanskiy, 2011**).
- **Théorie d'ancrage mécanique** : La théorie mécanique prend en compte l'effet de la rugosité de la surface, qui favorise l'adhésion en raison de l'augmentation de la surface de contact. Cette théorie devient plus importante pour les matériaux rugueux et poreux (**Khutoryanskiy, 2011**).

Aucun de ces mécanismes ou théories ne peut à lui seul expliquer la mucoadhésion qui se produit dans toute une série de situations différentes. En effet, plusieurs mécanismes peuvent interagir, décrivant différents phénomènes qui se produisent simultanément ou à différentes étapes du processus, et qui facilitent la mucoadhésion (**Smart, 2005**).

3.2.2 Évaluation des systèmes mucoadhésifs des médicaments

Divers tests *in vitro* et *in vivo* sont disponibles pour déterminer la force d'adhésion des polymères mucoadhésifs. Les premières sont relativement faciles à mettre en œuvre et moins coûteuses alors que les secondes visent à prédire de manière pertinente un comportement en conditions réelles d'utilisation chez le patient.

3.2.2.1 Test *in vitro*

3.2.2.1.1 Méthodes de traction

Mesurent la force nécessaire pour provoquer le détachement entre un mucoadhésif et un tissu muqueux. Le mucoadhésif est placé sur la plate-forme d'un instrument de traction automatique généralement un analyseur de texture (**figure 3.4**) ou un tensiomètre et est mis en contact avec le tissu muqueux ; un profil de détachement peut alors être mesuré. La principale limite de cette technique est qu'il existe des facteurs susceptibles d'affecter les résultats de l'expérience : l'environnement de la muqueuse (e.g. présence de liquide, pH de la solution et la température), la vitesse du test et la façon dont le contact initial est formé (**Cook et al, 2017**). Cette méthode est plus fréquemment utilisée pour analyser des systèmes solides comme les microsphères mais également sur des matériaux semi-solides. (**Marcos Luciano, 2010**).



Figure 3.4 : Appareil pour déterminer la mucoadhésion 'analyseur de texture' (Marcos Luciano et al, 2010).

Une autre méthode utilise un disque rotatif **pour** mesurer le temps nécessaire au détachement, ce qui est utile pour les mucoadhésifs solides, Le dispositif employé est un appareil de dissolution (USP VI) : Sur le cylindre, on fixe une muqueuse sur laquelle on dépose des comprimés mucoadhésifs. La désintégration et/ou une érosion de comprimés est observée macroscopiquement. Les résultats tendent à être corrélés à ceux obtenus par la méthode de traction (Grabovac et al., 2005).

Les méthodes de traction et de disque rotatif sont limitées par l'absence de flux salivaire, qui est pris en compte par la méthode du flux continu. Cette méthode consiste à quantifier la résistance d'un polymère sur la surface muqueuse soumis à un flux continu (Le Ray et al. 1999 ; Rao et Buri, 1989). Des sphères en verre sont d'abord enrobées par les polymères à tester. Celles-ci sont ensuite déposées sur la muqueuse, puis un flux de solution tampon est créé sur la muqueuse (figure 3.5). Le pourcentage des sphères restant sur la muqueuse est alors calculé.

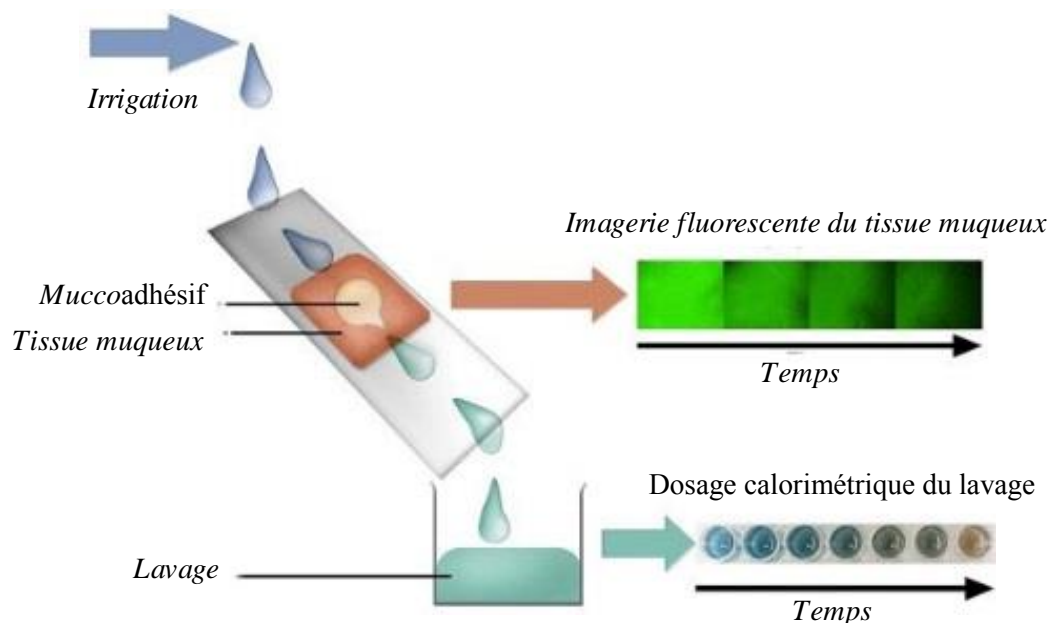


Figure 3.5 : Dispositif expérimental à flux continu pour l'évaluation des propriétés adhésives (Cook, 2017).

3.2.2.1.2 Méthode rhéologique

Cette catégorie de méthodes, a été proposée pour la première fois par Hassan et Gallo (1990), qui ont utilisé des tests viscosimétriques pour analyser de manière macroscopique l'interaction formulation-mucine. A partir de ce test, il est possible d'obtenir la force de muccoadhésion des polymères en suivant les changements viscosimétriques du système constitué par le mélange du polymère choisi et de la mucine. L'énergie des liaisons physiques et chimiques de l'interaction mucine-polymère peut être transformée en énergie mécanique ou travail. Ce travail, qui provoque les réarrangements des macromolécules, est à la base de la variation de la viscosité. (Marcos Luciano, 2010).

Le principal inconvénient de cette méthode est la dégradation du réseau de polymères et de mucine sous un flux continu. Pour éviter ce problème, la méthode a été adaptée en utilisant la rhéologie oscillatoire. En partant de la même hypothèse que la réponse rhéologique du mélange polymère-mucine doit être supérieure aux contributions du gel et de la mucine isolée, un paramètre appelé synergie rhéologique peut être obtenu. Cette méthode est plus avantageuse que l'originale, car la rhéologie oscillatoire est une technique non-destructive et mesure simultanément la viscosité et le comportement élastique et peut être utilisée pour déterminer la muccoadhésion entre les polymères et la mucine (Marcos Luciano, 2010).

3.2.2.1.3 Autres méthodes

D'autres techniques mises en œuvre pour l'étude de la mucoadhésion sont : la résonance psalmonique de surface, résonance magnétique nucléaire (RMN). Spectroscopie photonique à rayons X ; calorimétrie différentielle à balayage et titrage calorimétrique isotherme (**Cook, 2017**).

3.2.2.2 Test in vivo

Par rapport aux études in vitro, les essais in vivo sont moins développés du fait de leur coût et des problèmes éthiques qu'ils suscitent. Néanmoins, ces derniers procurent des informations essentielles et correspondent à une étape cruciale dans le développement d'une forme mucoadhésive. (**Ni Zeng, 2015**). Parmi les techniques utilisées pour étudier la rétention in vivo, citons la scintigraphie gamma, l'autoradiographie et la méthode visuelle.

3.2.2.2.1 γ -scintigraphie

La γ -scintigraphie est une technique biomédicale non invasive qui permet de suivre le cheminement dans l'organisme d'une formulation marquée par un émetteur de rayonnement γ par une gamma caméra. Cette technique a été appliquée pour déterminer les temps de rétention des polymères marqués au technétium 99 (^{99}Tc) dans l'organisme (**Ni Zeng, 2015**).

3.2.2.2.2 Autoradiographie

Le principe repose sur le marquage de formes pharmaceutiques et l'observance par autoradiographie la présence et la localisation précise de ces dernières après administration chez l'animal. Le marquage peut être réalisé soit sur les principes actifs soit sur les polymères mucoadhésifs. Néanmoins, il convient de s'assurer que ce marquage ne modifie pas les propriétés de la molécule ou du polymère (**Ni Zang, 2015**).

3.2.2.2.3 Observation visuelle

Patel et Poddar ont utilisé des lapins anesthésiés pour la mesure du temps de séjour de la forme in vivo. Le patch mucoadhésif a été placé sur la muqueuse buccale entre la joue et la gencive dans la région de la canine supérieure et délicatement pressé pendant environ 30 secondes. L'érosion complète du patch ou l'échec de la liaison adhésive indiquait le temps d'adhésion. La répétition de l'application du patch mucoadhésif utilisant le même animal a été autorisée après une période de cinq jours de repos (**Patel et Poddar, 2009**).

3.3 Étude de la perméabilité transbuccale

La cinétique d'absorption et le profil de perméabilité des médicaments sont évalués par des études de perméabilité *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*. Les méthodes *in vivo* sont généralement utilisées pour évaluer la biodisponibilité des médicaments administrés par la muqueuse buccale, tandis que les méthodes *ex vivo* et *in vitro* sont utiles pour le criblage préclinique des médicaments, l'élucidation des mécanismes de transport à travers la muqueuse buccale et l'évaluation de l'efficacité des médicaments. (Sarmiento 2019).

3.3.1 Études de perméabilité *in vivo*

3.3.1.1 Test d'absorption buccale

L'une des méthodes *in vivo* les plus couramment utilisées, a été décrite par Beckett et Triggs. Dans ce test, un volume connu d'une solution médicamenteuse est introduit dans la cavité buccale d'un volontaire, qui l'agite pendant une période de temps déterminée, puis l'expulse. Le volontaire se rince ensuite la bouche avec une aliquote d'eau distillée ou de solution tampon. La solution médicamenteuse expulsée et la solution de rinçage sont combinées et analysées pour déterminer la teneur en médicament. La différence entre la concentration initiale et la concentration finale du médicament dans la solution est considérée comme la quantité de médicament absorbée par la muqueuse buccale (Nicolazzo et Finnin, 2008).

Le test d'absorption buccale est considéré comme relativement simple, non invasif et présentant de faibles variations intra et inter-sujets. Becket et Triggs et Gonzalez-Younes et al. Ont démontré la présence de petites variations intra et inter-sujets de la perte de médicament dans la cavité orale pour certaines amphétamines et le flurbiprofène, respectivement (Sarmiento, 2019)

L'un des principaux inconvénients de cette technique est que seule la concentration du médicament restant dans la cavité buccale est mesurée et la quantité entrant dans la circulation systémique n'est pas déterminée (Nicolazzo et Finnin, 2008). Une autre limitation de ce test est que L'absorption du composé peut se produire à travers toutes les surfaces de la cavité buccale, et le degré d'absorption à travers un site spécifique reste donc inconnu (Sarmiento 2019).

3.3.1.2 Méthode de cellule de perfusion

Pour surmonter les limites de l'absorption non spécifique sur toutes les surfaces de la cavité buccale et pour étudier les variations régionales de l'absorption des médicaments,

diverses cellules d'absorption ou de perfusion ont été conçues pour être fixées ou attachées à des muqueuses particulières de la cavité buccale des animaux et des humains (**Nicolazzo et Finnin, 2008**).

Dans cette méthode, une solution de médicament est perfusée à travers la cellule et l'absorption du médicament est à nouveau calculée par la disparition du médicament du perfusât (**figure 3.6**).

Le principal inconvénient de cette technique est la fuite et la grande variation entre les sujets ; cependant, ces dispositifs constituent une avancée majeure dans l'évaluation des caractéristiques d'absorption d'une région particulière de la cavité buccale, et seraient plus informatifs si l'apparition du médicament dans le plasma était simultanément surveillée.

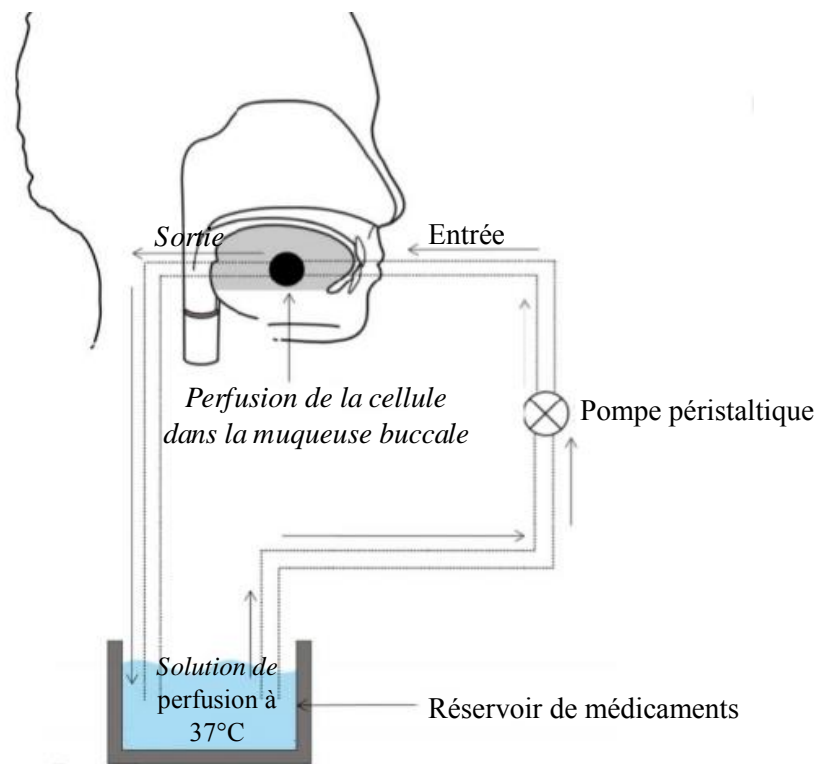


Figure 3.6 : Schémas représentatifs d'une cellule de perfusion (**Sarmento 2019**).

D'autres méthodes sont utilisées pour les tests de perméabilité in vivo, citons : la méthode de disque qui est rarement utilisée, en raison de la présence d'interférences de la sécrétion salivaire dans l'absorption du médicament, et la méthode de Raman probe (**Bruno Sarmento 2019**).

3.3.2 Étude de perméabilité ex vivo

Cette méthode présente beaucoup d'avantages car le tissu est relativement facile à obtenir ainsi l'étude nécessite un coût beaucoup moins élevé que celui in vivo. Dans la plupart des cas, il s'agit de prélever la muqueuse buccale immédiatement après le sacrifice de l'animal. Le tissu conjonctif est ensuite enlevé avant la mise en conservation dans une solution de tampon Krebs à 4°C par exemple jusqu'au jour de l'utilisation. Les tissus les plus fréquemment utilisés sont issus de diverses espèces animales comme le porc, le lapin, le chien, le singe, le hamster ou le rat. La muqueuse buccale du porc est la plus utilisée En raison de sa similarité avec celle de l'homme (**Kulkarni et al, 2010**).

Différents types de cellules de diffusion sont largement utilisées pour déterminer la quantité de médicament qui traverse la muqueuse buccale et la vitesse de diffusion du médicament. On a des cellules de diffusion verticales (cellules de diffusion Franz), cellules de diffusion à flux continu, cellules côte à côte et cellules de diffusion horizontale (chambres d'Ussing et de Sweetana-Grass).

Tous ces systèmes sont composés d'un compartiment donneur, un compartiment récepteur, un port d'échantillonnage et un dispositif de chauffage à une température de 37 °C. La solution physiologique et la solution médicamenteuse sont introduites respectivement dans les compartiments récepteur et donneur.

3.3.2.1 Cellule de diffusion Franz

Dans ce système (**figure 3.7**) la muqueuse buccale utilisées prise en sandwich entre deux chambres, et une solution médicamenteuse est ajoutée dans la chambre du donneur avec un tampon sans composé dans la chambre réceptrice. La chambre réceptrice est ensuite échantillonnée périodiquement pour évaluer la quantité de composé qui a pénétré dans le tissu au fil du temps (**Nicolazzo et Finnin, 2008**).

Les cellules de diffusion de Franz nécessitent un volume limité de solution réceptrice, ce qui peut poser un problème lorsque le médicament testé a une faible solubilité dans le solvant récepteur (**Sarmento 2019**).

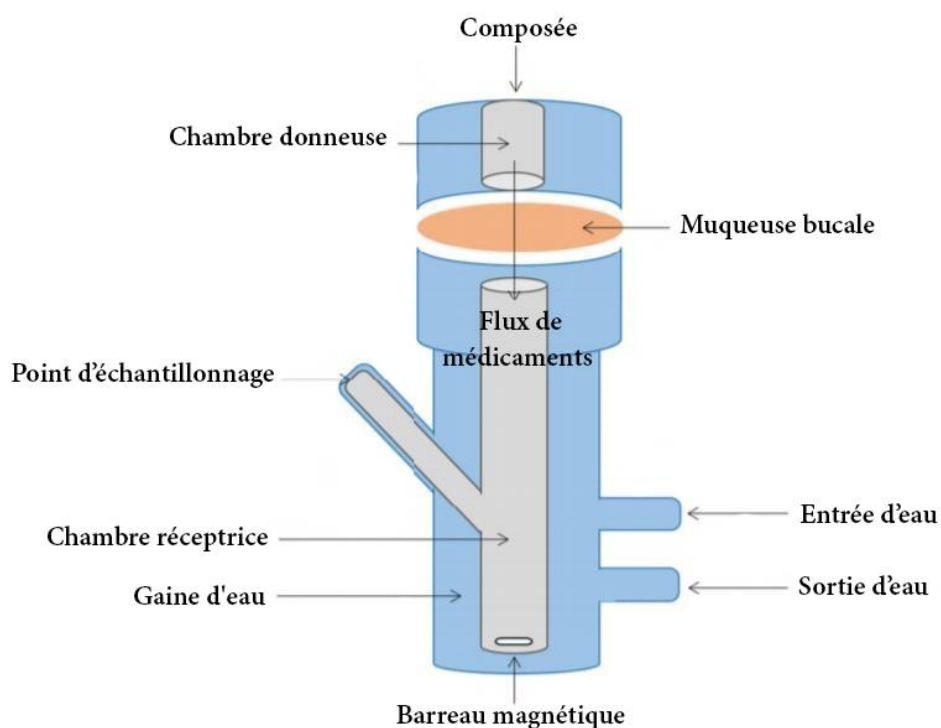


Figure 3.7 : Schéma représentatif de cellule de diffusion Franz (Sarmento 2019).

3.3.2.2 Cellule de diffusion à flux continu

Bien qu'elles soient plus couramment utilisées dans les expériences de perméation de la peau, certains groupes de recherche utilisent des cellules de diffusion à flux continu pour évaluer la perméabilité buccale des composés. Cette technique est très similaire aux cellules de diffusion de type Franz ; cependant, la surface de la muqueuse buccale est exposée à l'air (car il n'y a pas de chambre donneuse fermée), ce qui peut entraîner le dessèchement des tissus et potentiellement leur mort. La muqueuse buccale est placée à la verticale pour minimiser le potentiel de bulles d'air piégées (**figure 3.8**), puisque ces bulles sont souvent rencontrées dans les systèmes à flux horizontal. En outre, la solution réceptrice s'écoule sous la muqueuse buccale, ce qui garantit qu'il n'y a pas d'accumulation de composé dans le compartiment récepteur. La solution réceptrice, qui s'écoule sous le tissu, recueille tout composé qui a traversé le tissu, et est périodiquement recueillie et analysée pour déterminer la concentration du composé (Nicolazzo et Finnin, 2008).

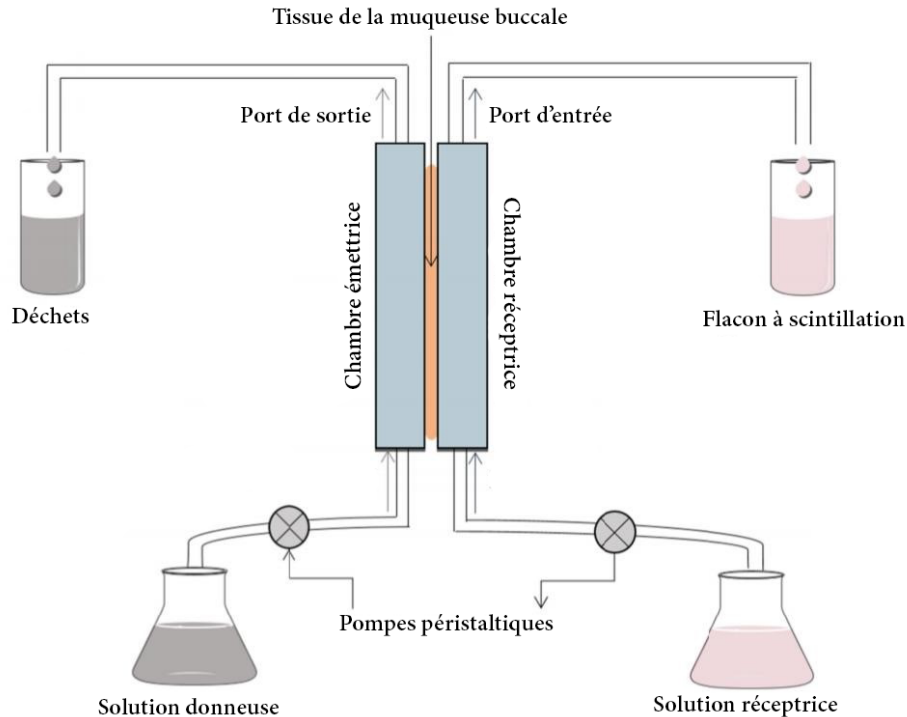


Figure 3.8 : Représentation schématique d'une cellule de diffusion à flux continu. (Sarmiento 2019).

3.3.2.3 Chambre d'Ussing

Cette méthodologie a été utilisée pour analyser le transport de molécules à travers la muqueuse buccale et évaluer les effets des agents chimiques de pénétration sur la perméabilité buccale. Cette technique est composée de deux demi-chambres, d'un système de perfusion, d'un amplificateur et d'un système d'acquisition de données comme représenté sur la (figure 3.9). Les deux demi-chambres, une fois fixées l'une à l'autre, sont séparées par un morceau de tissu biologique. Un ensemble de deux électrodes sont placées de part et d'autre du tissu pour enregistrer les différences de potentiel entre elles, tandis qu'un autre jeu de deux électrodes permet d'injecter un courant pour inverser les différences de potentiel. L'intensité du courant à injecter est déterminée par un appareil à pince électrique.

Dans la chambre d'Ussing, une petite quantité de médicament est utilisée. Les échantillons recueillis sont nettoyés de manière analytique. En outre, le transport bidirectionnel du médicament à travers le tissu disséqué doit être évalué, car le médicament peut être ajouté des deux côtés de la chambre. Cette méthode permet de déterminer la résistance électrique transépithéliale (TEER), afin d'évaluer la viabilité du tissu. Cependant, la chambre d'Ussing induit un débit relativement faible et la quantité de tissu disponible par animal est limitée, ce qui peut compromettre la perméabilité du médicament (Nicolazzo et Finnin, 2008).

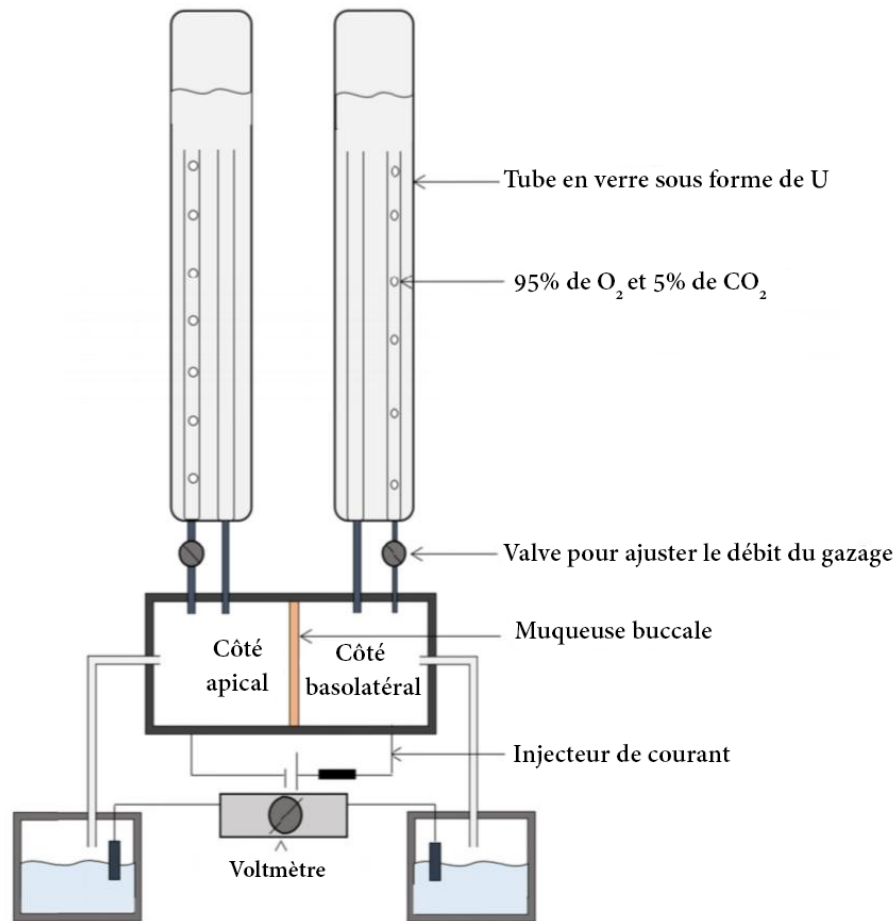


Figure 3.9 : Représentation schématique d'une chambre de Ussing en circulation.
(Sarmiento 2019).

3.3.3 Étude de perméabilité *in vitro*

L'utilisation de cultures de cellules buccales pour évaluer la perméabilité de la muqueuse buccale a récemment attiré l'attention. Pour cultiver ces cellules, elles doivent être prélevées à partir d'une source appropriée et cultivées dans des conditions spécifiques en utilisant un milieu de croissance, une température et une humidité appropriés (Nicolazzo et Finnin, 2008).

La lignée cellulaire TR146, issue d'un carcinome épidermoïde de la muqueuse buccale, a été proposée comme modèle *in vitro* pour la muqueuse buccale humaine. Ces cellules présentent une grande similitude avec la muqueuse buccale humaine, en termes de morphologie, de fonction, d'activité enzymatique et de structure. Cependant, plusieurs études ont démontré que la nature de la barrière de la lignée cellulaire TR146 était inférieure à celle des muqueuses buccales porcine et humaine, puisque certains composés (par exemple la testostérone, le mannitol, la nicotine et le métoprolol) traversent la lignée cellulaire TR146 plus rapidement que les muqueuses buccales porcine ou humaine. Ces résultats peuvent être dus à la nature cancéreuse de la lignée cellulaire TR146 (Sarmiento 2019).

Un autre modèle de culture cellulaire *in vitro* dérivé de biopsies de muqueuse buccale humaine normale a été proposé comme alternative à la lignée cellulaire TR146, en raison de sa grande similitude avec la muqueuse buccale intacte en termes de morphologie, de composition lipidique, de nature de la barrière, de structure et d'apparence du MCG (membrane coating granule) (**Sarmento 2019**).

Récemment, un modèle de culture tridimensionnel dérivé de kératinocytes humains buccaux normaux (modèle de tissu buccal EpiOral) a été utilisé par MatTek (MatTek Corporation, Ashland, USA) pour les études de perméabilité buccale. Ce modèle est très proche de la muqueuse buccale humaine en ce qui concerne sa structure, sa teneur en lipides et l'expression des protéines. Le modèle de tissu buccal EpiOral est facile à réaliser, moins coûteux et permet d'étudier le mécanisme de transport des médicaments au niveau cellulaire ou subcellulaire (**Sarmento 2019**). Cependant, le nombre de composés testés *in vitro* sur une culture buccale humaine EpiOral, est actuellement très limité. Par conséquent, d'autres études sont nécessaires pour mieux évaluer l'utilité de ce nouveau modèle pour tester le potentiel d'administration de médicaments par voie buccale (**Nicolazzo et Finnin, 2008**).

Le principal inconvénient de cette étude de perméabilité *in vitro* est la complexité de l'excision du tissu animal pour obtenir le modèle de culture de cellules épithéliales buccales.

3.3.4 Étude *in silico*

La prédiction *in silico* de la perméabilité buccale est une alternative aux études expérimentales de perméation, basés sur l'interprétation mathématique des processus que subit un médicament ou une forme posologique dans l'organisme. A l'heure actuelle, il n'existe pas de modèle simple capable de prédire la perméabilité buccale d'une large gamme de médicaments à petites molécules. Cela a conduit à l'utilisation de modèles transdermiques existants tels que le modèle de Potts-Guy (PG) (10) pour prédire la perméabilité buccale en raison de la plus grande proximité structurelle et biochimique de la muqueuse buccale avec la peau par rapport à d'autres tissus tels que l'intestin (**Kokate, 2009**).

Partie
expérimentale

1. Objectifs

La muqueuse buccale a été décrite comme un site attrayant pour l'administration locale et systémique de médicaments, en raison de son accessibilité, de sa sécurité et de son excellente irrigation sanguine. L'absorption de médicaments par la muqueuse buccale a été évaluée par des études de perméabilité *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*, en utilisant des modèles animaux qui simulent la muqueuse buccale humaine.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser la littérature scientifique traitant l'absorption buccale des médicaments en utilisant différents modèles expérimentaux *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*.

Les objectifs secondaires sont :

1. Comparer entre les conditions expérimentales utilisées pour l'étude de la perméabilité par voie buccale ;
2. Comparer les protocoles et résultats d'articles qui traitent la même molécule ou des molécules similaires.

2. Matériels et méthodes

2.1 Recherche systématique

Notre travail s'appuie sur une recherche systématique et avancée dans des bases de données scientifiques et médicales en utilisant des mots clés sur la thématique. La recherche se fait sur des articles publiés à partir de l'année 2000 jusqu'aux mai 2021, de langue française ou anglaise, sans d'autre restrictions, dans les bases de données suivante :

- ❖ Système national de documentation en ligne (SNDL) avec ses différentes ressources : Science Direct, Springer Link ;
- ❖ Bibliothèque nationale de médecine (PubMed) ;
- ❖ Research Gate ;
- ❖ Google Scholar.

Les mots clés utilisés sont : buccal mucosa ; absorption ; buccal permeability ; transmucosal drug delivery, *In-vitro*, *in vivo* et *ex vivo* perméation ; transmucosal drug delivery.

La traduction des articles en anglais s'est effectuée par le service de traduction automatique Deepl.

2.2 Période de l'étude

La recherche bibliographique s'est déroulée entre 20 Mai - 5 Juin 2021.

2.3 Extraction des données

Les articles sont résumés sous forme de fiches techniques représentées dans le **Tableau 1** qui contiennent les éléments suivants :

- ❖ Journal : le journal dont lequel l'article est publiée ;
- ❖ Titre : Titre de l'article ;
- ❖ Année : Date et années de publication de l'article ;
- ❖ Auteurs : Nom et prénom de toutes les personnes qui avaient contribué à l'étude ;
- ❖ Méthodes utilisées : Les différentes méthodes utilisées (in vivo, ex vivo, in vitro) par les auteurs pour étudier la perméabilité buccale des molécules étudiées ;
- ❖ Molécules : Molécules médicamenteuse testées dans l'article ;
- ❖ Système : Les formes galéniques des molécules testées dans l'article ;
- ❖ Matériels : Tous les équipements, réactifs et appareillages utilisés par les auteurs pour l'étude de la perméabilité buccale ;
- ❖ Protocoles : Ensemble des étapes expérimentales de la méthode utilisée ;
- ❖ Analyse des données : L'ensemble des tests statistiques utiliser dans l'article pour traiter, comparer entre les données ;
- ❖ Résultat : Les résultats obtenus concernant l'étude de la perméabilité buccale.

Tableau 1 : Fiche technique

Journal	
Titre	
Année	
Auteurs	
Méthodes utilisées	
Molécules	
Système	
Matériels	
Protocoles	
Analyse des données	
Résultat	

2.4 Analyse des données

Les informations recueillies à partir des fiches techniques sont étudiées d'une manière statistique. Les critères à étudier sont :

1. Année de publication :
 - ❖ 2000 – 2005 ;
 - ❖ 2006 – 2010 ;
 - ❖ 2011 - 2016 ;
 - ❖ 2017– 2021.
2. Objectifs de chaque étude :
 - ❖ Evaluation de l'absorption dans l'absolue ;
 - ❖ Comparaison entre des formulations ;
 - ❖ Evaluation de l'effet des améliorateurs et du PH ;
 - ❖ Comparaison entre les types de muqueuses ;
 - ❖ Comparaison entre les cellules de la méthode ex vivo.
3. Types de molécules testés :
 - ❖ Naturelle ;
 - ❖ Chimique ;
 - ❖ Biologique.
4. Systèmes utilisés :
 - ❖ Films bucco adhésifs ;
 - ❖ Comprimés ;
 - ❖ Solutions ;
 - ❖ Gels.
5. Les méthodes utilisées :
 - ❖ In vivo ;
 - ❖ Ex vivo ;
 - ❖ In vitro.
6. Tests statistiques utilisés :
 - ❖ Test T-student non apparié ;
 - ❖ ANOVA +T-test ;
 - ❖ Z-test +ANOVA ;
 - ❖ Non indiqué.
7. Type de muqueuses buccales utilisées dans les méthodes ex vivo :

- ❖ Porcine ;
- ❖ Lapin ;
- ❖ Humaine ;
- ❖ Vache ;
- ❖ Chèvre.

8. Types de cellules de diffusion utilisées en ex vivo :

- ❖ Franz ;
- ❖ À flux continu ;
- ❖ Chambre d'Ussing.

9. Tampons utilisés dans les chambres réceptrices en ex vivo :

- ❖ Milieu tampon phosphate à pH 7.4 (37 C) ;
- ❖ Bicarbonate Krebs à Ph 7.4 (37 C) ;
- ❖ Salive simulée à (37C) ;
- ❖ PBS +SLS ;
- ❖ McIlvaine à pH 7.4 (37C) ;
- ❖ HBSS.

10. Modèles vivants utilisés dans la méthode in vivo :

- ❖ Humain ;
- ❖ Souris ;
- ❖ Rats ;
- ❖ Lapin.

11. Les Échantillons analysés en in vivo :

- ❖ Solution de lavage ;
- ❖ Prélèvements sanguins.

12. La lignée cellulaire

13. Cultures cellulaires utilisées dans la méthode in vitro :

- ❖ Ham's F -12 ;
- ❖ Milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM).

14. Etude de cas :

- ❖ Insuline ;
- ❖ Bêta-bloquants ;
- ❖ Caféine.

2.5 Outils statistiques

Les données récoltées ont été représentées sous forme d'histogrammes et de secteurs en utilisant le programme Microsoft Excel 2016.

3. Résultat

30 articles scientifiques étaient recensés pour notre étude. Et pour chaque article, une fiche technique était réalisée.

3.1 Informations générales

3.1.1 Répartition des études selon l'année de publication

Tableau 2 : Répartition des études selon l'année de publication

Année	2000-2005	2006-2010	2011-2015	2016-2021	Total
Nombre	07	02	10	11	30
Pourcentage	24%	7%	33%	36%	100%

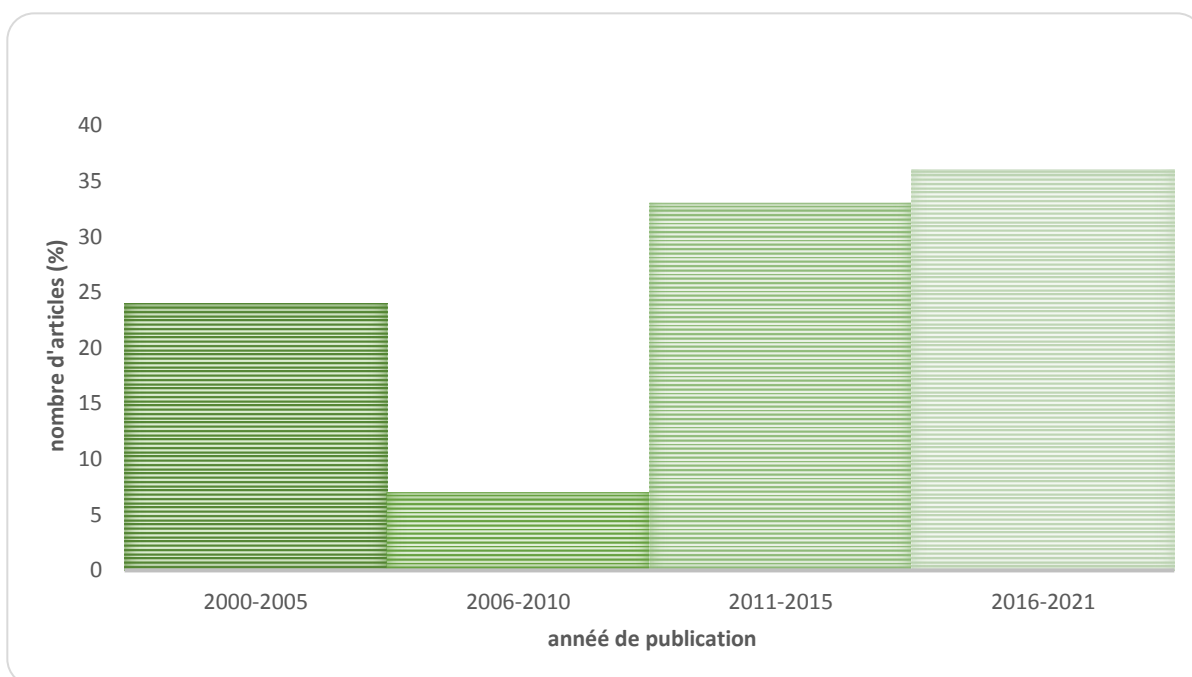


Figure 1 : Graphique illustrant les années de publication des articles.

Commentaires :

Selon le tableau 2 et la figure 1, la majorité des études ont été publiées entre 2011 et 2021.

3.1.2 Répartition des études selon l'objectif de chaque étude

Tableau 3 : Répartition des études selon l'objectif de chaque étude

Objectif d'étude	Nombre	Pourcentage
Comparaison entre des formulations	12	40%
Evaluation de l'effet des améliorateurs	07	23%
Evaluation de l'absorption du principe actif	06	20%
Comparaison entre les types de muqueuses	04	13%
Comparaison entre les cellules utilisée dans la méthode ex vivo	01	04%
Total	30	100%

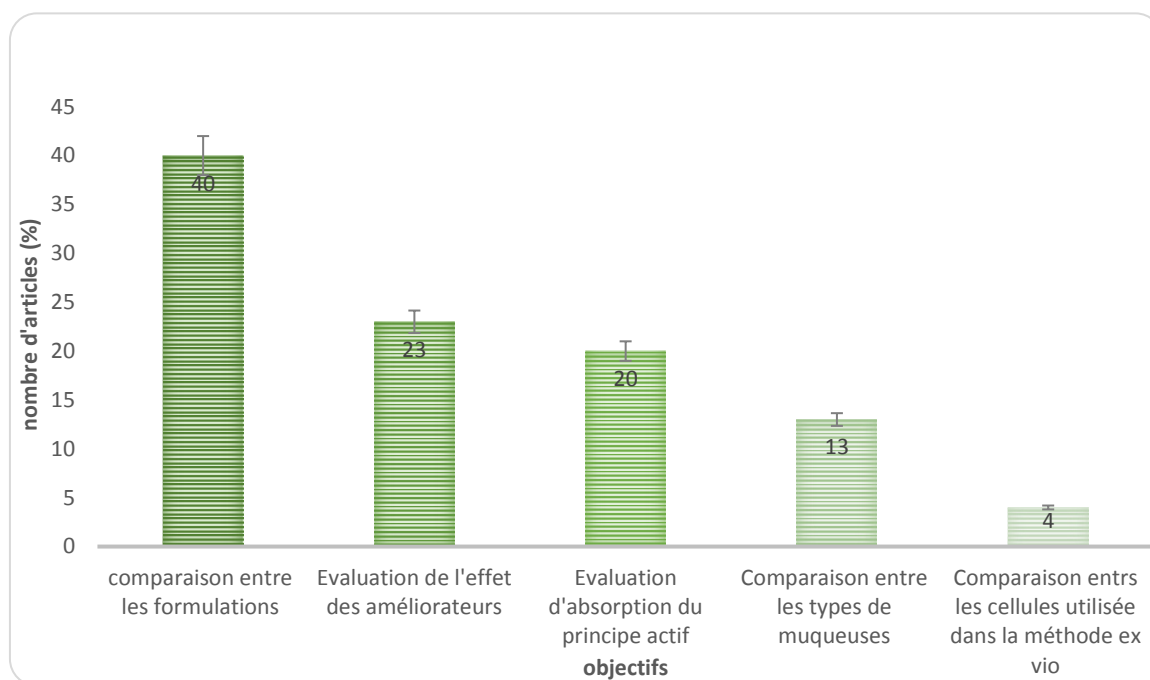


Figure 2 : Graphique illustrant l'objectif de chaque étude.

Commentaire :

Selon le tableau 3 et la figure 2, un peu moins (40%) de la moitié de ces études ont pour objectif la comparaison entre les formulations, environ (23%) ont comme objectif l'évaluation de l'effet des améliorateurs et le reste ont comme objectif d'évaluer l'absorption du principe actif (20%) et de faire comparer entre les différents types de muqueuse (13%) et les cellules utilisées dans la méthode ex vivo (04%).

3.1.3 Répartition des études selon la méthode utilisée

Tableau 4 : Répartition des études selon la méthode utilisée

Méthode utilisé	Ex vivo	In vitro	Ex vivo + In vivo	Total
Nombre	19	05	06	30
Pourcentage	63%	17%	20%	100%

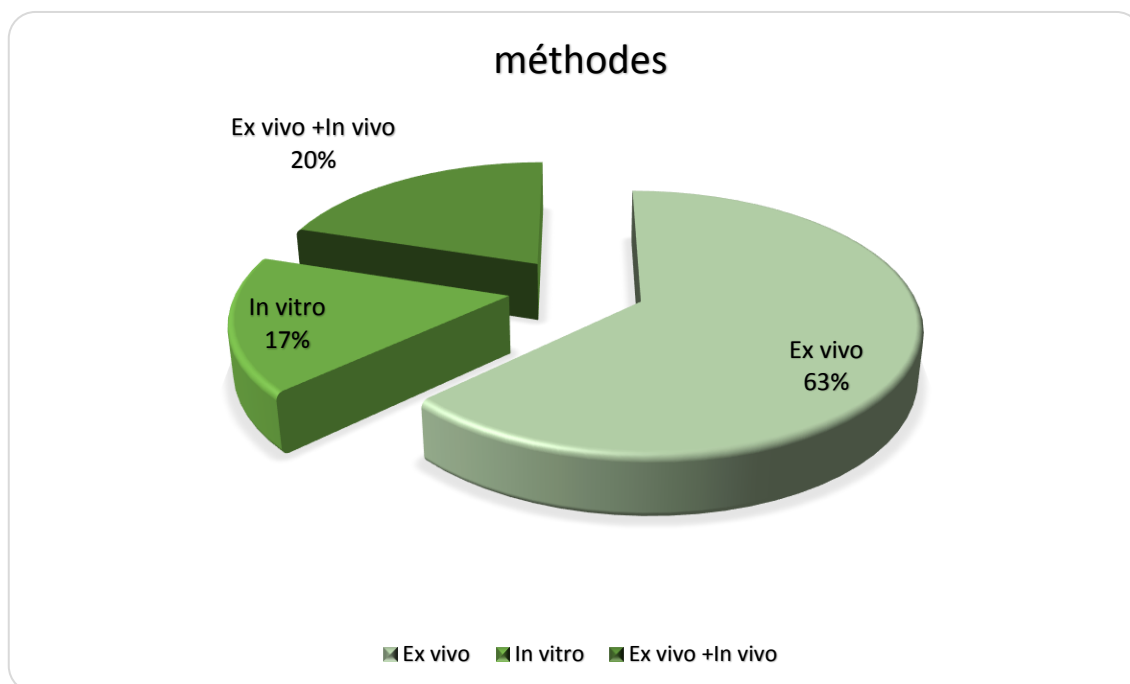


Figure 3 : Graphique illustrant les différentes méthodes utilisées.

Commentaire :

Plus de deux tiers (63%) des études de perméabilité buccale utilisent les méthodes Ex vivo. Le tiers restant utilise les méthodes In vivo (17%) et In vitro (20%). Ce qui peut être dû à la faisabilité et la fiabilité de la méthode ex vivo.

3.1.4 Répartition des études selon le type de molécules utilisées

Tableau 5 : Répartition des études selon le type de molécules utilisées

Type de molécules	Chimique	Biologique	Naturelle	Total
Nombre	18	09	03	30
Pourcentage	60%	30%	10%	100%

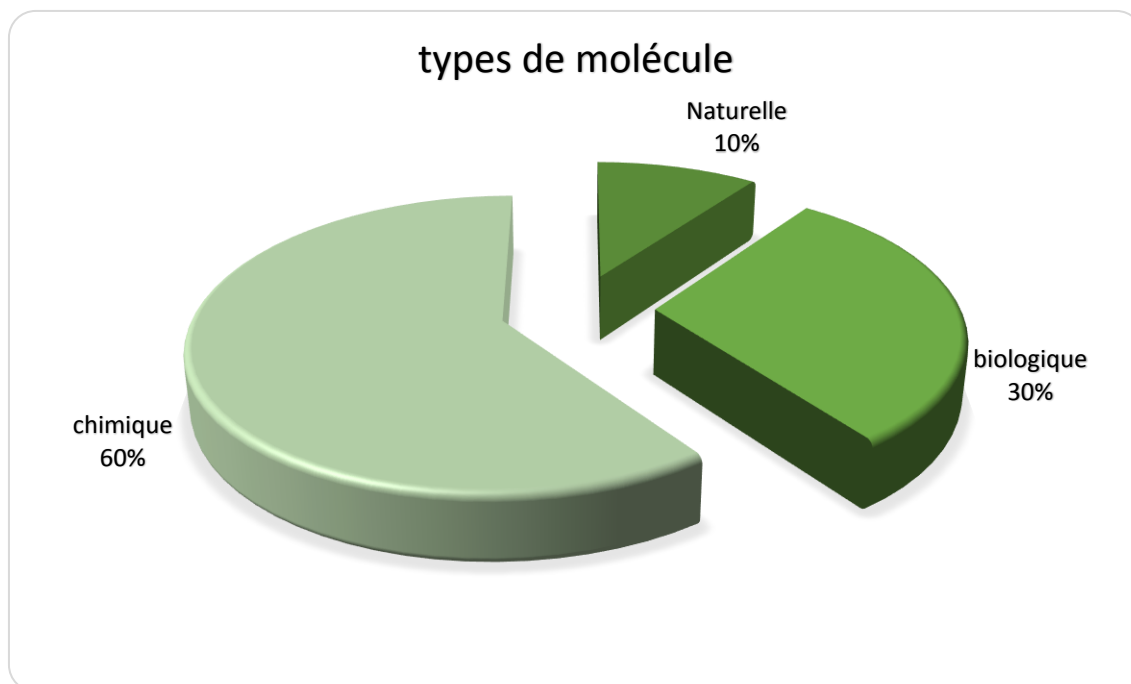


Figure 4 : Graphique illustrant les différents types de molécules utilisées.

Commentaire :

Selon le tableau 5 et la figure 4, une large majorité des études (**60%**) sont faites sur des molécules de type chimique, contre (**30%**) qui utilisent les molécules de type biologique et (**10%**) de type naturel.

3.1.5 Répartition des études selon la forme galénique des molécules testées

Tableau 6 : Répartition des études selon le système de molécules testent

Système de molécule	Nombre	Pourcentage
Solution	16	53%
Film mucoadhésif	10	33%
Gel	02	07%
Comprimé	02	07%

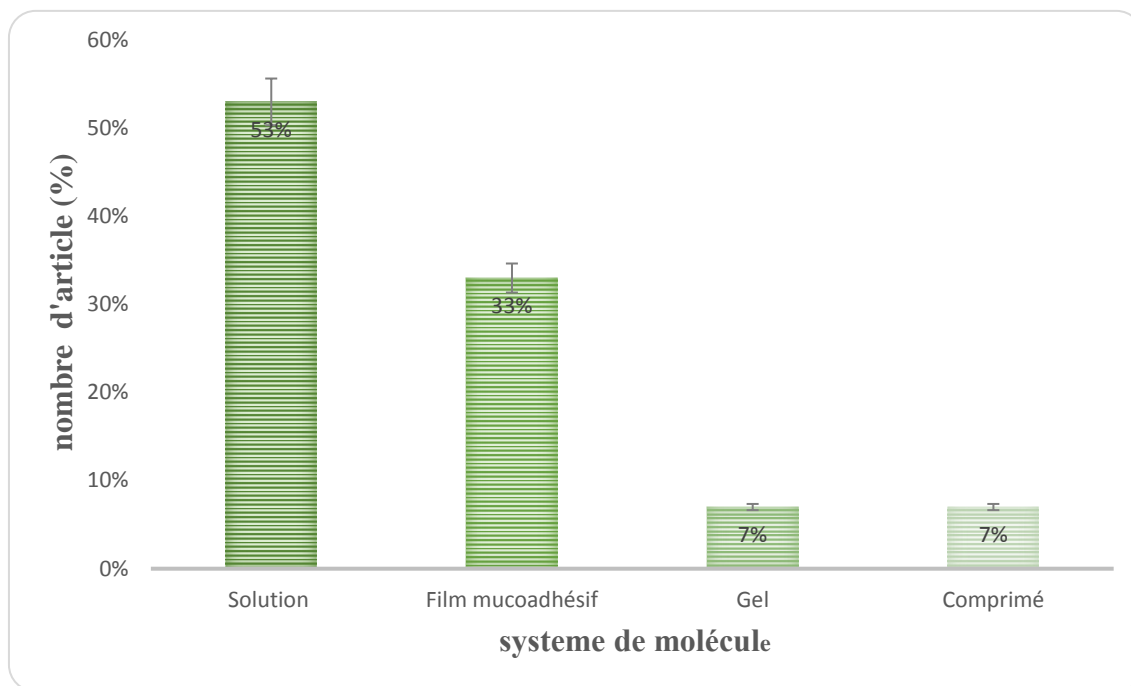


Figure 5 : Graphique illustrant les différentes formes galéniques.

Commentaire :

Plus de la moitié des molécules testées sont sous forme de solution pour assurer la dissolution et la libération du PA ce qui est essentiel pour faciliter leur absorption par la muqueuse buccale, le reste est testées sous forme de films mucoadhésif (33%), comprimés (7%) et gel (7%).

3.1.6 Répartition des études selon les tests statistiques utilisés

Tableau 7 : Répartition des études selon les tests statistiques utilisés

Type de test	Test T non apparié	ANOVA +T-test	Non indiqué	Z-test +ANOVA
Nombre	11	11	06	02
Pourcentage	37%	37%	20%	06%

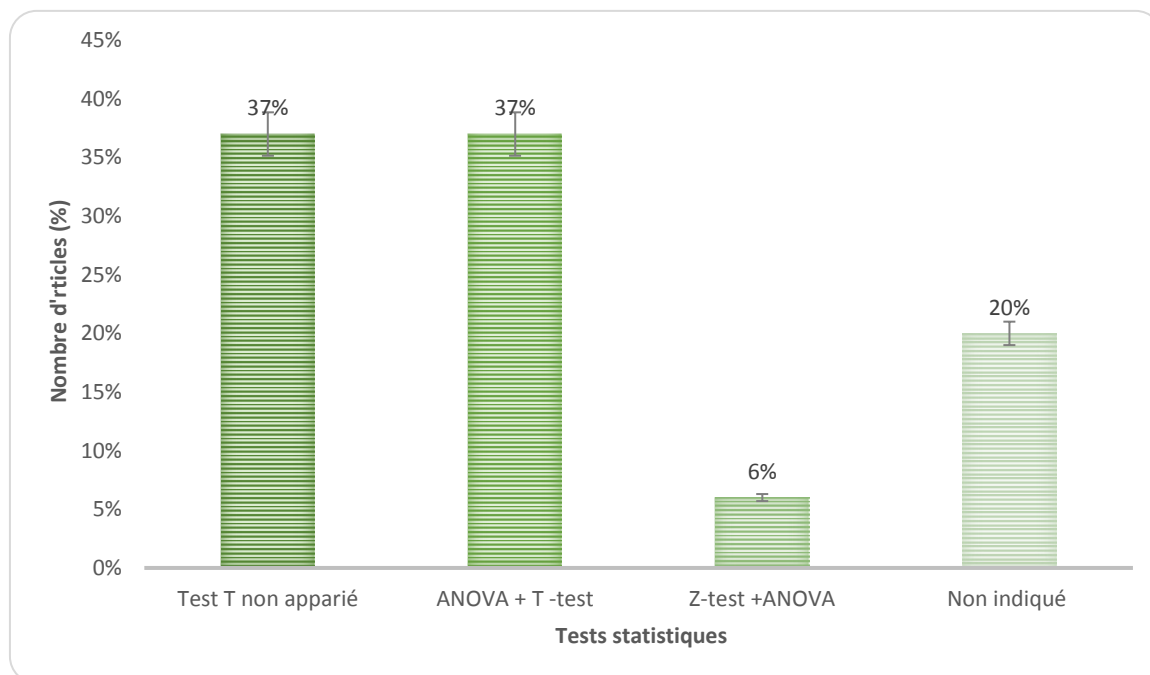


Figure 6 : Graphique illustrant des différents tests statistiques utilisés.

Commentaire :

Selon le tableau 7 et la figure 6, la majorité des études ont utilisé le T-test ou le test ANOVA accompagné de T-test par laquelle ils sont divisés équitablement entre eux d'un pourcentage de (37%). Une minorité (6%) utilise ANOVA accompagné de Z-test lorsqu'il s'agit d'un nombre d'échantillon à analyser plus élevés.

3.2 Informations sur chaque méthode

3.2.1 Études de perméation par la méthode Ex vivo

3.2.1.1 Répartition des études selon la cellule de diffusion

Tableau 8 : Répartition des études selon le type de cellule de diffusion

Type de cellule	Nombre	Pourcentage
Cellule de Franz	17	68%
Chambre d'Ussing	05	20%
Cellule à flux continue	03	12%
Total	25	100%

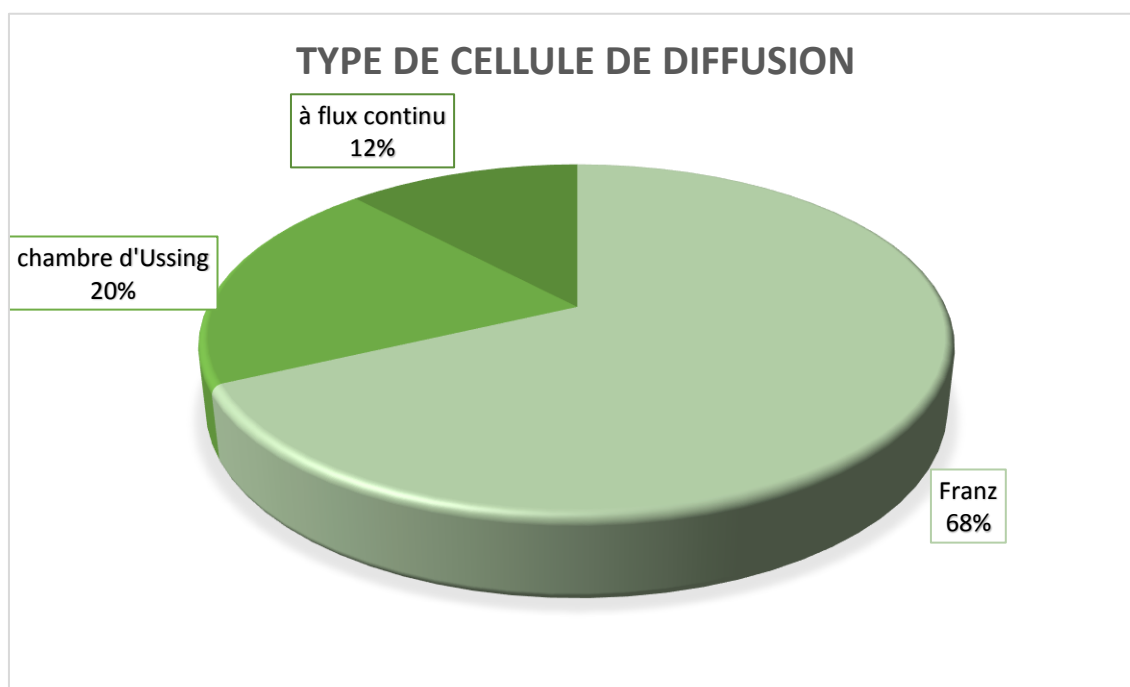


Figure 7 : Graphique illustrant les différentes cellules de diffusion.

Commentaire :

On remarque que plus de deux tiers des études de perméabilités Ex vivo utilisant la cellule de diffusion Franz (68%) cela explique l'intérêt et l'importance d'utilisation de cette cellule le tiers restant est partagé entre chambre d'Ussing (20%) et cellule à flux continue (12%).

3.2.1.2 Répartition des études selon le type de muqueuse

Tableau 9 : Répartition des études selon le type de muqueuse

Type de muqueuse	Nombre	Pourcentage
Muqueuse porcine	18	72%
Muqueuse du lapin	03	12%
Muqueuse humaine	02	08%
Muqueuse de la vache	01	04%
Muqueuse de la chèvre	01	04%
Totale	25	100%

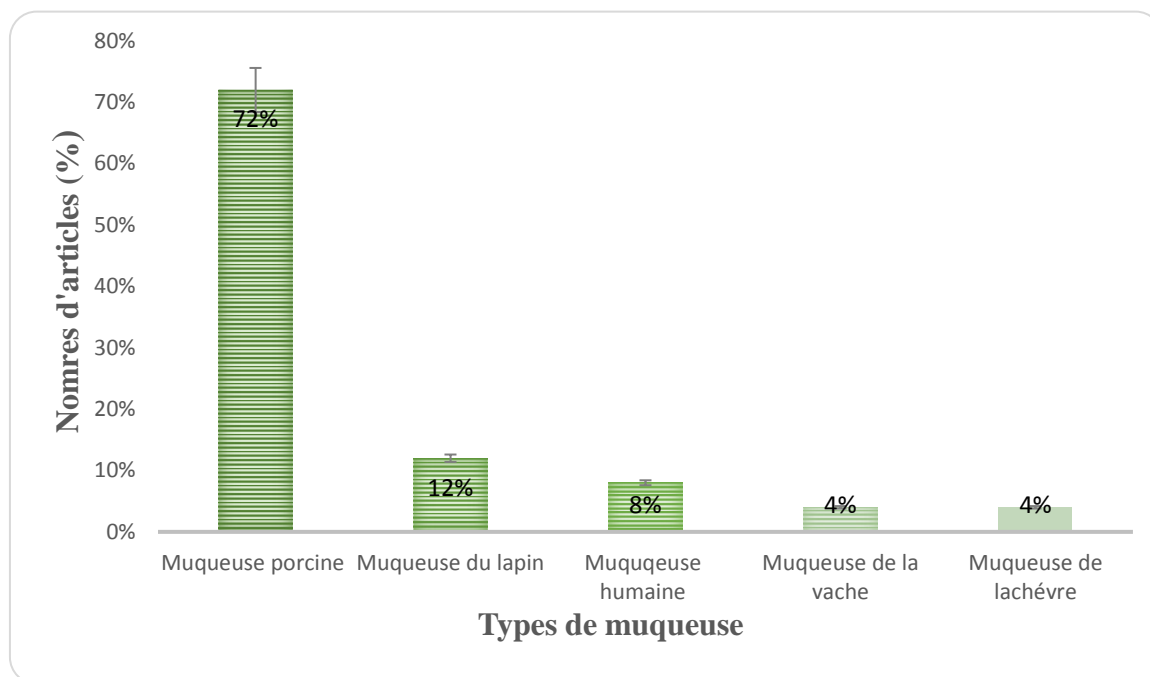


Figure 8 : Graphique illustrant les différents types de muqueuses.

Commentaire :

Selon le tableau 9 et la figure 8, on déduit que pour cinq méthodes Ex vivo, on a presque quatre qui utilisent la muqueuse buccale porcine.

3.2.1.3 Répartition des études selon le type de tampon utilisé dans le compartiment récepteur

Tableau 10 : Répartition des études selon le type de tampon utilisé dans le compartiment récepteur

Type de tampon	Nombre	Pourcentage
Milieu tampon phosphate à pH 7.4 ou (37° C)	11	36%
Salive simulée à 37°C	08	26%
Bicarbonate Krebs à Ph 7.4 ou 6.8 (37 °C)	04	13%
HBSS à 37°C	03	13%
Mcllvaine à pH 7.4 (37° C)	02	08%
PBS +SLS	02	07%
Total	30	100%

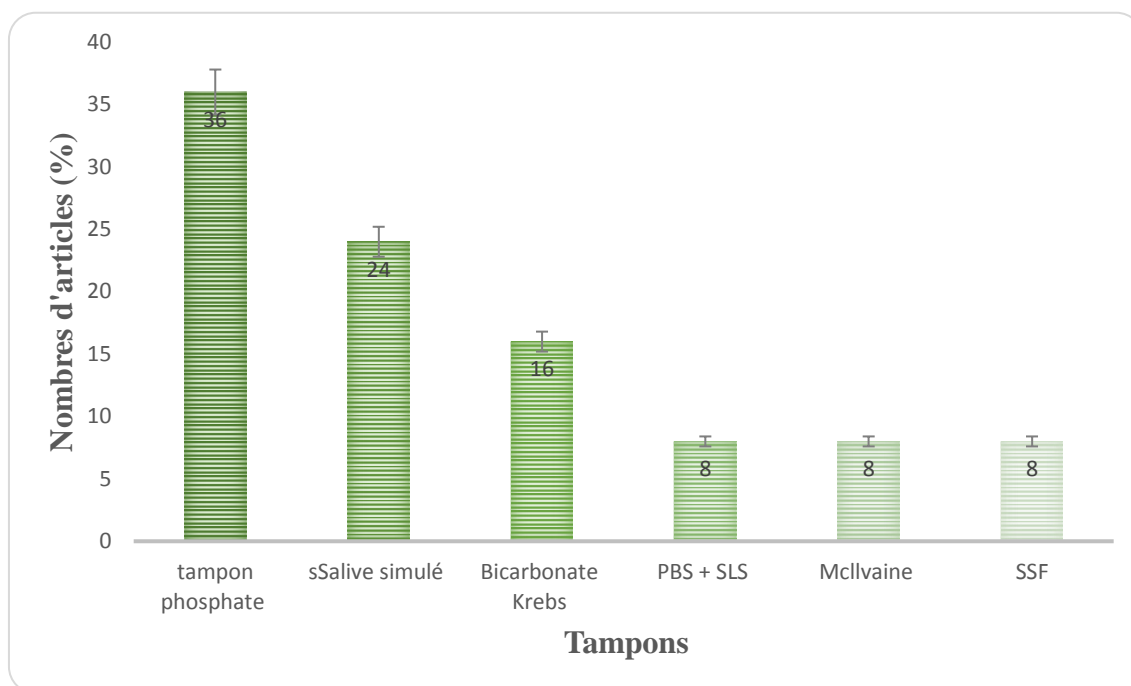


Figure 9 : Graphique illustrant les différents tampons.

Commentaire :

Selon le tableau 10 et la figure 9, on remarque que le tiers des tampons utilisés est un tampon phosphate, la SS est utilisée un pourcentage (26%), les tampons KBR et HPSS présentent un pourcentage un peu moins (13%) et (10%) respectivement, le tampon PBS additionné de SLS et le tampon MCILVAINE sont les moins utilisés à un pourcentage égal à 7%.

On remarque ainsi que tous ces tampons physiologiques sont maintenus à 37° et à un pH qui varie entre 6.8 et 7.4 pour mimer les conditions de la bouche.

3.2.1.4 Répartition des études selon le type de tampon utilisé dans le compartiment donneur

Commentaires :

Selon les données issues des articles étudiés on remarque que dans la méthode *in vitro* le tampon utilisé dans le milieu donneur c'était HBSS sans précision de leur pH, Tandis que dans la méthode *ex vivo*, concernant les articles qui étudient les molécules sous forme d'une solution on trouve que le pH du tampon utilisé n'est pas toujours précisé.

3.2.2 Étude de perméation par la méthode *In vivo*

3.2.2.1 Répartition des études selon le modèle vivant utilisé

Tableau 11 : Répartition des études selon le modèle vivant utilisé

Modèle vivant	Nombre	Pourcentage
Homme	02	34%
Souris	02	34%
Rat	01	16%
Lapin	01	16%
Total	06	100%

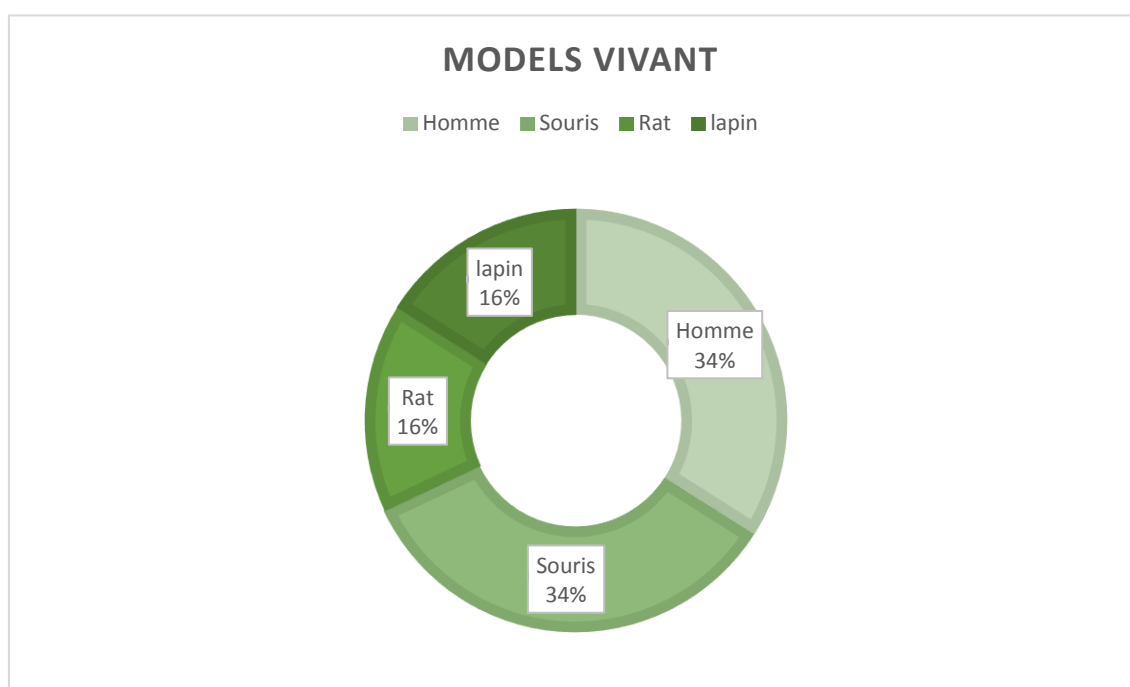


Figure 10 : Graphique illustrant les différents modèles vivants utilisés

Commentaire :

Selon le tableau 11 et la figure 10, on remarque que l'homme et la souris sont les plus utilisés dans les études de perméation par la méthode *In vivo* à un pourcentage similaire de 34%, le rat et le lapin sont les moins utilisés et qui présentent (16%).

3.2.2.2 Répartition des études selon le type d'échantillon à analyser

Tableau 12 : Répartition des études selon le type d'échantillon à analyser

Voie d'administration	Prélèvements sanguins	Solution de lavage	Total
Nombre	04	02	06
Pourcentage	66%	34%	100%

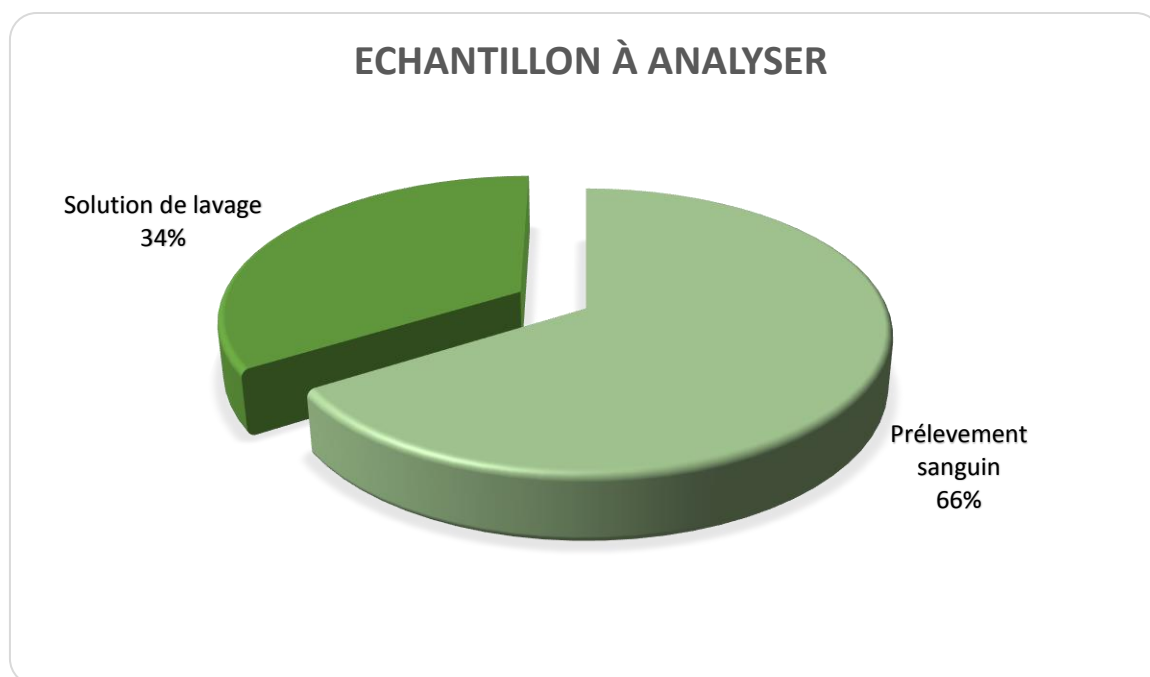


Figure 11 : Graphique illustrant les types d'échantillons à analyser

Commentaire :

Sur les 6 études in vivo, 4 études sont faites sur des prélèvements sanguins, les 2 restants sont faits sur des solutions de lavage.

3.2.3 Étude de perméation par la méthode In vitro

3.2.3.1 Lignée cellulaire utilisée

Sur 5 études in vitro ; les 5 utilisent la lignée cellulaire TR146ensemencée dans des milieux de cultures qui présentent les mêmes conditions de température, d'humidité et d'atmosphère (à 37°C et 5% de CO₂/95% d'air et 98% d'humidité relative).la différence se manifeste dans Les milieux de cultures utilisés. Dans lesquels, pour les cinq études ; quatre études utilisent le milieu Ham's F-12 et une utilise le milieu DMEM. Dans les 2 cas, le milieu est complété par FBS, de glutamine et de mélange d'antibiotique.

3.3 Étude de cas

3.3.1 Étude de cas de l'insuline

Selon les données des articles analysés on retrouve **03** articles qui étudient la même molécule qui est l'**insuline**

Tableau 13 : Répartition des 03 articles selon les critères d'analyses

Article / Critères d'analyses	Xiao-yan Xue et al	Affiong Iyire et al	Santosh Bashyal et al
Année de publication	2011	2016	2018
Objectif	Effet des améliorateurs	Effets des améliorateurs	Effets des améliorateurs
Méthode utilisée	In vitro	In vitro	In vitro
Type de molécule	Biologique	Biologique	Biologique
Système de molécule	Solution	Solution	Solution
Type d'améliorations	Activateurs chimiques	Acides aminés	Des bilosomes élastiques modifiés par des dérivés de l'acide cholique
Lignée cellulaire	TR 146	TR 146	TR 146
Milieu de culture	Milieu Eagle Modifié de Dulbecco	Ham's F-12	Ham's F-12
Les valeurs de perméabilité	$P_{app} = 1.98 \pm 0.24 \times 10^{-8}$ (cm/h)	$P_{app} = n'est pas citée$	$P_{app} = 0.228 \pm 0.029 \times 10^{-3}$ (cm/h)

Commentaires :

Selon le tableau 13, on remarque que les trois articles sont récemment publiés entre année 2011 et 2018, qu'ils ont pour objectif d'évaluer l'effet des améliorations sur le transport de l'insuline à travers les lignées cellulaires et faciliter sa perméation par l'épithélium buccale.

Les 3 articles étudient l'effet d'améliorateurs différents : l'article 01 a utilisé les activateurs chimiques, l'article 02 les acides aminées et 03 article les liposomes élastiques modifiés par les dérivés de l'acide cholique. Les 03 articles étudient la perméation par la méthode in vitro à travers les lignées TR 146 mais dans des milieux de cultures différentes : la première utilise MDEM et les deux derniers utilisent le milieu Ham's F 12.

Pour les résultats de perméabilité, deux sont exprimées par la perméabilité apparente (cm/h) et un n'est pas cité, donc on peut faire une comparaison entre les résultats de perméabilité seulement pour ces deux articles : **Xiao-yan Xue et Santosh Bashyal**.

On remarque que l'ordre de grandeurs des 02 valeurs de Papp est très différent

3.3.2 Étude de cas des Bêta- bloquants

Selon les données des articles analysés on trouve **04** articles qui étudient les molécules de la famille de Bêta-bloquants.

Tableau 14 : Répartitions de 04 articles selon les critères d'analyses

Article / Critères d'analyses	Adhikari et al.	Amores et al	Meng-lend.	Kraisit et al.
Année	2010	2014	2014	2017
Objectif	Comparaison entre formulations	Comparaison entre muqueuses	Comparaison entre muqueuses.	Comparaison entre formulations
Méthode utilisé	Ex vivo	Ex vivo	Ex vivo	Ex vivo
Molécules étudiées	Aténolol	Propranolol	Métoprolol	Propranolol
Type de molécule	Chimique	Chimique	Chimique	Chimique
Système de molécule	Film mucoadhésif	Solution	Solution	Film mucoadhésif imprégné de nanoparticule
Type de muqueuse	Muqueuse de chèvre	Muqueuse porcine	Muqueuse porcine	Muqueuse porcine
Type de cellule de diffusion	Cellule de Franz	Cellule de Franz	Chambre d'Ussing	Cellule de Franz
Type de tampon	PBS à pH 7.4	PBS à pH 7.4	PBS à pH 7.4	SSF à pH 6,80
Les valeurs de la perméabilité	Flux (Jss) = $30,83 \pm 1,23 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.	Flux (Jss) = $571.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.	$P_{app} = 7.11 \times 10^{-5} \pm 2.75 \times 10^{-6} \text{ (cm/s)}$	Le flux (Jss) dans toutes les formulations variait de 40,8 à $53,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

Commentaire :

Selon le tableau 14, on remarque que les quatre articles sont récemment publiés entre 2010 et 2017, pour lesquels les molécules étudiées appartiennent à la famille des **bêta-bloquants** ; on retrouve deux articles qui étudient la molécule **Propranolol**, l'Aténolol et le **métoprolol**.

Ces articles ont pour but de comparer entre des muqueuses ou des formulations.

Tous ces articles ont utilisé la méthode de perméation Ex vivo à travers la muqueuse buccale porcine (3 cas) ou de chèvre (1 cas) montés sur des cellules de diffusion Franz (3) et Ussing (1).

Pour les résultats de perméabilité, trois sont exprimées par le flux à l'état d'équilibre ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) et un est exprimé par la perméabilité apparente (cm/s), donc on peut faire une comparaison entre les résultats de perméabilité seulement pour ces trois articles : **Adhikari et al**, **Amores et al** et **Kraisit et al**.

3.3.3 Étude de cas de caféine

Selon les données des articles analysés on retrouve 02 articles qui étudient les molécules de **caféine**.

Tableau 15: Répartitions de 02 articles selon les critères d'analyses

Article /critères d'analyse	Lestari et al	Castro et al
Année de publication	2009	2018
Objectif	Comparaison entre les cellules utilisée dans la méthode ex vivo	Evaluation d'absorption du principe actif
Méthode utilisée	Ex vivo	In vitro
Molécule étudiée	Caféine	Caféine
Type de molécule	Naturelle	Naturelle
Système	Solution	Solution
Type de muqueuse	Muqueuse porcine	/
Lignée cellulaire	/	TR 146
Milieu de culture	/	Ham's F 12
Les valeurs de la perméabilité	$J_{ss}=0.79 \pm 0.32$ (mg/cm ² /h)	$P_{app} = 2,68E-05 \pm 7,30E-06$ (cm /s)

Commentaire :

Selon le tableau 15, on remarque que les deux articles sont récemment publiés et qui ont été réalisés dans des conditions totalement différentes.

Pour les résultats de perméabilité, les deux articles sont différemment exprimés l'un par le flux et l'autre par la perméabilité apparente ce qui ne permet pas de comparer entre les deux.

4. Discussion

Notre revue systématique de littérature montre que les chercheurs dans le domaine du développement pharmaceutique ces dernières années tentent d'explorer l'intérêt de la muqueuse buccale pour l'administration de différents types de molécules qui sont déjà commercialisées sous une formulation pour une autres voies d'administrations ou pour des molécules en cours de développements. Pour évaluer la perméabilité de ces molécules, diverses formulations, modèles animaux et méthodes expérimentales sont utilisées.

Les résultats obtenus après l'analyse de l'ensemble des articles nous a permis d'observer que :

- ✓ La majorité des études ont été publiées entre 2011 et 2021. De là, nous déduisons qu'il y a un regain d'intérêt sur l'absorption buccale des médicaments dans les dernières années ;
- ✓ 60% des études sont faites sur des molécules chimiques. Selon **Touitou (2017)**, la plupart des médicaments actuellement commercialisés sont obtenus par synthèse chimique dans l'industrie pharmaceutique. Cela peut prouver que la répartition des molécules obtenus dans notre étude est raisonnable ;
- ✓ Plus de deux tiers (63%) des études de perméabilité buccale sont réalisées en ex vivo, ces résultats concordent avec la littérature (**Sarmiento et al, 2019**), en raison de leurs nombreux avantages par rapport aux autres méthodes. En effet, les études ex vivo sont moins coûteuses, puisque seuls de petites parties de muqueuse buccale disséquée sont utilisées et que les conditions expérimentales (par ex. pH, osmolarité et température) sont maintenues pendant l'expérience. Elles prennent moins de temps et sont faciles à mettre en place en utilisant différents types de cellules diffusion. L'analyse de l'échantillon est également plus facile, car la solution réceptrice est une solution tampon au lieu d'un échantillon de sang. En outre, ces études fournissent des informations sur les mécanismes possibles du transport des médicaments à travers l'épithélium buccal, et

sont directement liées aux propriétés physico-chimiques du médicament. De plus, cette étude permet de mieux connaître la cinétique d'absorption et la biodisponibilité des molécules médicamenteuses au cours de l'étude de préformulation. Ces données préliminaires peuvent être utilisées pour rassembler les informations nécessaires à l'optimisation d'un système d'administration buccale réussi ;

- ✓ Peu d'études (20%) utilisent la méthode *in vivo*, cela est expliquée avec ce que **Nair et al (2013)** déclarent que ces méthodes peuvent ne pas être réalisables dans la phase expérimentale initiale où un grand nombre de formulations peuvent être examinées, ce qui pose également des problèmes éthiques.
- ✓ Uniquement 17% des études utilisent la méthode *in vitro*. Ça peut être dû aux limites qu'elle présente, comme l'effet des formulations non aqueuses sur la viabilité des cellules et leur intégrité fonctionnelle. En outre, plusieurs autres paramètres tels que le contrôle du taux de croissance de la culture, le nombre de couches cellulaires différenciées et la composition des lipides peuvent tous affecter le processus de transport des médicaments ;
- ✓ Plus de deux tiers (68%) des études de perméabilité *ex vivo* utilisent la cellule de Franz pour évaluer l'absorption de composés à travers la muqueuse buccale. On remarque qu'elle est la plus couramment utilisée par rapport aux autres cellules de diffusion. Ceci peut être dû à sa facilité de mise en œuvre, elle permet d'utiliser des membranes de différentes épaisseurs et son matériel de construction est inerte vis-à-vis du PA et des différents constituants des deux compartiments. Ainsi, elle peut être maintenue à une température constante. Enfin, l'échantillon du milieu récepteur est facile à prélever ;
- ✓ La muqueuse buccale porcine est la plus utilisée avec un pourcentage de 72% ; Cela concorde avec les données bibliographique (**kulkarni et al, 2010**) ; en raison de sa similitude avec la muqueuse buccale humaine en termes de structure, de morphologie, de composition lipidique, d'activité enzymatique, et de caractéristiques de perméabilité, ainsi du faible coût associé à l'acquisition du tissu ;
- ✓ Le modèle de culture cellulaire utilisée dans les cinq études *in vitro* est la lignée cellulaire TR146 ensemencée dans des milieux de cultures qui présentent les mêmes conditions de température, d'humidité et d'atmosphère (à 37°C et 5% de CO₂/95% d'air et 98% d'humidité relative). Ceci peut être expliqué par sa grande similitude avec la muqueuse buccale humaine, en termes de morphologie, de fonction, d'activité enzymatique (par exemple, carboxypeptidase, estérase et aminopeptidase) et de

structure dans lesquelles les cellules TR146 forment un épithélium pavimenteux multicouche non kératinisé avec un schéma de différenciation similaire à celui de l'épithélium non kératinisé humain. Elle est de ce fait apte pour l'étude des améliorations de perméabilité ;

- ✓ Les différents tampons : PBS, SS, KBR, HBSS et McIlvaine du compartiment receveur ont un pH qui varie entre 6.8 et 7.4, pour simuler le PH salivaire humain qui oscille entre 6.5 et 7.5 (Salamat Miller ; 2015) et doivent être maintenue à 37°C. le tampon PBS semble être le plus utilisé (37%) par rapport aux autres. Cette différence en faveur de PBS est expliquée par le fait qu'il imite étroitement le pH, l'osmolarité et les concentrations ioniques du corps humain. Il est simple à préparer et à une bonne durée de conservation.

➤ **Étude de cas**

Les résultats obtenus après l'étude de cas de certaines molécules nous a permet d'observer ce qui suit :

- **Cas d'insuline**

Les trois articles études étudiés utilisent comme contrôle l'insuline, deux ont donné les résultats de perméabilité apparente par contre le troisième n'est pas cité il est exprimé en pourcentage, pour les deux articles de Xue et Bashyal la perméabilité est assez éloigné entre eux cela pourrait être justifié par la différence du milieu de culture ce qui démontre que la nature du milieu et les conditions de culture ont un impact énorme sur la perméabilité.

- **Cas des bêta- bloquant**

Pour les trois articles ; l'étude de Adhikari et al montre la perméabilité la plus faible en comparant avec l'étude de kraisit et al et Amores et al. Ça peut être dû au type de muqueuse utilisée (la muqueuse de chèvre) alors que pour les deux autres ils ont utilisé celle du porc, cette différence peut être attribuée à la nature même de la molécule, puisqu'il s'agit de l'Aténolol alors que pour les 2 autres articles il s'agit de Propranolol.

En comparant l'étude de kraisit et al et Amores et al, cette dernière montre une perméabilité supérieure par rapport à la première. Etant donné que les deux étudient la même molécule qui est le propranolol, avec la même méthode et muqueuse. La différence réside dans la forme galénique administrée et le type de tampons utilisé. À partir de cette observation on

suppose que l'utilisation de la forme solution et le tampon phosphate donne des résultats plus élevés par rapport aux films mucoadhésif et SSF.

- **Cas de caféine**

Les articles qui ont étudié la caféine n'ont pas exprimé leur résultat par les mêmes paramètres ce qui rend difficile la comparaison entre eux. Résultats n'ont pas figuré dans les articles par les mêmes grandeurs ce qui rend difficile la comparaison entre eux.

Conclusion générale

La muqueuse buccale a fait l'objet d'une grande attention ces derniers temps en tant que voie potentielle d'administration systémique de médicaments. L'administration transmuqueuse présente des avantages en termes d'évitement du métabolisme de premier passage et de permettre un début ou une fin rapide du traitement.

L'étude de l'absorption buccale des médicaments permet d'évaluer des formulations innovantes, bien tolérées, et aisément administrables.

Les domaines les plus intéressants pour la recherche future consistent à trouver une méthode d'administration permettant de délivrer de nouvelles thérapies biologiques, notamment des anticorps, des peptides et des thérapies géniques, dans et/ou à travers la muqueuse buccale. Ces nouvelles thérapies, si elles sont administrées aux sites appropriés de manière auto-administrable, pourraient changer radicalement la façon de traiter de nombreuses maladies, tant systémiques que buccales.

Notre étude expérimentale a porté sur une revue systématique effectuée par l'analyse de 30 articles scientifiques qui traitent la perméabilité buccale de différentes molécules médicamenteuses par la mise en œuvre des diverses méthodes *in vivo* et *ex vivo*, *in vitro*. Ainsi les résultats de cette étude ont mis en valeur les caractéristiques de chaque méthode, ses avantages et inconvénients ce qui permet de choisir celle la plus recommandée dans chaque situation selon les circonstances.

En effet, notre étude a montré que la méthode *ex vivo* est la plus utilisée en raison de sa faisabilité et sa fiabilité pour l'obtention des résultats exactes ; et par la réalisation sur la cellule de Franz qui s'avère bien adaptée pour évaluer l'absorption buccale des médicaments à travers les membranes utilisées notamment la muqueuse porcine en raison de sa similitude avec la muqueuse buccale humaine et peut fournir de nombreuses informations relatives à la perméabilité, aux voies de transport et aux effets de divers améliorateurs de pénétration chimique.

Dans une perspective d'avenir, dans les prochaines études, il serait intéressant de :

- Mettre à jour périodiquement la revue d'article et analyser les nouveaux articles ;
- Élargir la recherche à plus de bases de données ;
- Mettre au point des méthodes de perméabilité pour la voie buccale en favorisant les méthodes *ex vivo* adaptés selon les circonstances ;

- Publier des articles scientifiques sur les études d'absorption buccale.

Les résultats obtenus permettront de faciliter la progression du travail pour l'élaboration des nouveaux modèles de perméabilité ex vivo par l'amélioration des conditions de travail.

Nous espérons que nos efforts serviront de début pour d'autres travaux futurs qui viseront à compléter et continuer ce qu'on a entrepris et qu'on aimerait bien voir aboutir.

Référence bibliographique

- Abimbola Farinde, revue générale de la pharmacodynamie. Le manuel MSD. Consulté le 4 avril 2021.
- Anjana Anil, Preethi Sudheer; Mucoadhesive polymers: a review, Journal of Pharmaceutical Research, Volume 17. 2018. DOI: 10.18579/jpcrkc/2018/17/1/119566.
- Articles 208 et 209 du chapitre 2 du titre V : produit pharmaceutiques et dispositifs médicamenteux de la loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé.
- Chan PLS, Jacqmin P, Lavielle M, McFadyen L, Weatherley B; The use of the SAEM algorithm in MONOLIX software for estimation of population pharmacokinetic pharmacodynamic viral dynamics parameters of maraviroc in asymptomatic HIV subjects. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2011. Feb ;38(1) :41–61.
- Cook S.L, Stéphanie P. Bull, Lisa Methven, Jane K. Parker, Vitaliy V. Khutoryanskiy; Mucoadhesion: A food perspective, Food Hydrocolloids. 2017.doi: 10.1016/j.foodhyd.2017.05.043.
- Delvadia, P.R., Barr, W.H., Karnes, H.T., A biorelevant in vitro release/permeation system for oral transmucosal dosage forms. 2012.Int. J. Pharm. 430, 104–113
- El Berbouchi Loubna ; Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expériences. Thèse de doctorat en pharmacie. 2010.
- Fábregas, J.L., García, N; In Vitro Studies on Buccoadhesive Tablet Formulations of Hydrocortisone Hemisuccinate. Drug Dev. 1995 Ind. Pharm. 21, 1689–169.
- Forte, J.G., Schultz, S.G., 1989; Salivary, Gastric, Pancreatic, and Hepatobiliary Secretion. In: Handbook of Physiology: Section 6: The Gastrointestinal System Volume III: Subsequent edition. Ed. Oxford University Press, Bethesda, Maryland, USA.
- Gabrielsson J, Weiner D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: Concepts and Applications. Swedish Pharmaceutical Press; 2006.
- Goldberg M ; Histologie de la muqueuse buccale. EMC - Med Buccale.2016;(28-090-E-10).
- Goswami, T., Jasti, B., Li, X;Sublingual drug delivery. 2008. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 25, 449–484.
- Gouraud, A ; généralité sur la pharmacologie et les médicaments, (partie 1), le 21 septembre 2012.

- Gray, V., Kelly, G., Xia, M., Butler, C., Thomas, S., Mayock, S; The science of USP 1 and 2 dissolutions: present challenges and future relevance. 2009. *Pharm. Res.* 26, 1289–1302.
- Grabovac, V., Guggi, D., Bernkop-Schnürch, A; Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. 2005. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 1713–1723.
- Green Carolyn, Dr Mandeep Dhaliwal, Sarah Lee, Dr Vinh Kim Nguyen, Hillary Curtis, Georgina Stock. Guide sur l'accès aux traitements liés au VIH/SIDA, Produit par l'ONUSIDA, l'OMS et l'Alliance internationale contre le VIH/SIDA. 2013.
- Hamitouche Noureddine, Modélisation pharmacocinétique – pharmacodynamique de la fludrocortisone par approche de population. Thèse de doctorat en biologie et science de la santé. L'Université Bretagne Loire. 2017.
- Honey Susan Philip; Development and evaluation of a buccal drug delivery system for the anti-anginal drug-Nicorandil, thèse de master en pharmacie, college of pharmacy Sri Ramakrishna institute of paramedical science, Coimbatore. 2010.
- Humphrey, RDH, MSED, a and Russell T. Williamson, DMDb, A review of saliva: Normal composition, flow, and function. 2001. doi :10.1067/mpr.2001.113778
- Dangouma Jacques, Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Annie Fourier-Reglat, Karin Latry, Françoise Haramburu, Ghada Miremont-Salame, Karine Titier, Pharmacologie générale, université Victor Segalen-Bordeaux 2. Département de pharmacologie. 2006.
- Jacques., Buri P. ; Muqueuse buccale et systèmes thérapeutiques bioadhésifs. Edition Médecine et hygiène, RMS édition. 4 mars 1998.
- Kanjanabat, S., Pongjanyakul, T; Preparation and Characterization of Nicotine–Magnesium Aluminum Silicate Complex-Loaded Sodium Alginate Matrix Tablets for Buccal Delivery. *AAPS PharmSciTech.* 12, 683–692.
- Kokate Amit, Xiaoling Li, Paul J. Williams, Parminder Singh, and Bhaskara R. Jasti; In Silico Prediction of Drug Permeability Across Buccal Mucosa. May 2009. *Pharmaceutical Research*, Vol. 26, No. 5,
- Kulkarni U, Mahalingam R, Pather I, Li X, Jasti B; Porcine buccal mucosa as in vitro model: Effect of biological and experimental variables. 2010. *J Pharm Sci* 2010 ;99 :1265-77.
- Le Ray, A.M., Iooss, P., Gouyette, A., Vonarx, V., Patrice, T., Merle, C., Development of a “continuous-flow adhesion cell” for the assessment of hydrogel adhesion. 1999. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 897–904.

- Macedoa Ana S, Pedro M. Castro, Luís Roque, Natália G. Thoméd, Catarina P. Reis, Manuela E. Pintado, Pedro Fonte; Novel and revisited approaches in nanoparticle systems for buccal drug delivery. 2020. *Journal of Controlled Release* 320 (2020) 125–141
- Marcos Luciano Bruschi, Flávia Chiva Carvalho, Raul Cesar Evangelista, Maria Palmira Daflon Gremião; Mucoadhesive drug delivery systems. March 2010. Article in *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science* .
- Nair Anroop B, Rachna Kumria, Sree Harsha, Mahesh Attimarad, Bandar E. Al-Dhubiab, Ibrahim A. Alhaider; In vitro techniques to evaluate buccal films, *Journal of Controlled Release* 166 (2013) 10–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.11.019>.
- Nicolazzo, J.A., Reed, B.L., Finnin, B.C., Buccal penetration enhancers--how do they really work. 2005 *J. Control. Release*. 105, 1–15
- Nicolazzo, J.A., Finnin, B.C; In Vivo and In Vitro Models for Assessing Drug Absorption Across the Buccal Mucosa, in: Ehrhardt, C., Kim, K. J. (Eds.). *Drug Absorption Studies*, 2008. *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects*. Springer US. New York, USA. 7, 89–111.
- Ni Zeng ; Formulation et caractérisation d'une forme buccale mucoadhésives thermogélifiante pour administration de sulfate de salbutamol. *Pharmacologie*. Thèse pour l'obtention du grade docteur de l'Université ParisDescartes. 2015. Français. FfNNT : 2015USPCB075ff. Fftel-01186766ff
- Norris, D.A., Puri, N., Sinko, P.J; The effect of physical barriers and properties on the oral absorption of particulates.1998. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 34, 135–154.
- Organisation Mondiale de la Santé, consulté le 2 avril 2021. <https://www.who.int/fr/teams/health-product-and-policy-standards/inn/guidance-on-inn>
- Pange Sudhir Suryakant; development and evaluation of mucoadhésive buccal tablets of sumatriptan succinate. These de master en pharmacie en pharmaceutique.2011.
- Patel, R.S., Poddar, S.S; Development and characterization of mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate. 2009. *Curr. Drug Deliv.* 6, 140–144
- Peppas, N.A., Sahlin, J.J; Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. 1996. *Biomaterials* 17, 1553–1561.
- Rakesh Hooda, Mohit Tripathi and Prof. Kiran Kapoor; A Review on Oral Mucosal Drug Delivery System, vol 1, 2012
- Radha Bhati and Raja K Nagrajan; A Detailed review on oral mucosal drug delivery system, vol3,2012.

- Salamat-Miller, Montakarn Chittchang¹, Thomas P. Johnston; The use of mucoadhésives polymers in buccal drug delivery. 2005.doi: 10.1016/j.addr.2005.07.003.
- Sarmiento Bruno, Soraia Pinto et Manuela E Pintado; In vivo, ex vivo and in vitro assessment of buccal permeation of drugs from delivery systems. 2019. Expert Opinion on Drug Delivery, DOI: 10.1080/17425247.2020.1699913.
- Shalini S. Lynch ; présentation des médicaments. Le manuel MSD. Consulté le 4 avril 2021.
- <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/pr%C3%A9sentation-des-m%C3%A9dicaments/conception-et-d%C3%A9veloppement-du-m%C3%A9dicament>
- Slomiany, B.L., Murty, V.L., Piotrowski, J., Slomiany, A; Salivary mucins in oral mucosal defense. 1996. Gen. Pharmacol. 27, 761–771.
- Smart, J.D; Buccal drug delivery.2005. Expert Opin. Drug Deliv. 2, 507–517.
- Tayal Shivam and Nishiprakash Jain; Buccal control drug delivery system: A review, vol 2, 2011.
- Touitou Yven, pharmacologie, 11ème édition. Chapitre1,2007. DOI : <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-70054-5.X5000-5>
- Tutorat PASS; site web. <https://p1.asso2atp.fr/topic/cm23-cycle-de-vie-du-medicament/>
- Vanessa Hearnden, Vidya Sankar, Katrusha Hull, Danica Vidović Juras, Martin Greenberg, A. Ross Kerr, Peter B. Lockhart, Lauren L. Patton, Stephen Porter, Martin H. Thornhill, New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease, 2011.
- Vidal, les excipients à effet notoire mis à jour. Consulté le :20 Mai 2021.
- Vitaliy V. Khutoryanskiy; Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers, Macromol. Biosci. 2011, 11, 748–764.
- Y. Chen, Z. Gao and J.Z. Duan, Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition), chapter 13- Dissolution Testing of Solid Products. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00013-3>
- Yu T., Andrews G., Jones D. Mucoadhesion and Characterization of Mucoadhesive Properties. 2014. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9524-6_2 .

Référence des articles étudiés dans partie pratique

- AdhikariSurya N. Ratha, Bhabani S. Nayak, Amit K. Nayak, and Biswaranjan Mohanty; Formulation and Evaluation of Buccal Patches for Delivery of Atenolol, AAPS PharmSciTech, Vol. 11, No.2010, DOI: 10.1208/s12249-010-9459-z
- Affiong Iyire, MaryamAlaayedi & Afzal R. Mohammed; Pre-formulation and systematic evaluation of amino acid assisted permeability of insulin across in vitro buccal cell layers. 2016.Scientific Reports DOI: 10.1038/srep32498
- Al-Dhubiaba, Anroop B. Nair, Rachna Kumria b, Mahesh Attimarada, Sree Harshaa; Formulation and evaluation of nano-based drug delivery system for the buccal delivery of acyclovir.2015. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 1362015 878–884, <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.10.045>
- AmoresSonia, José Domenech , Helena Colom, Ana C. Calpena, Beatriz Clares, Álvaro Gimeno ,Jacinto Lauroba , An improved cryopreservation method for porcine buccal mucosa in ex vivo drug permeation studies using Franz diffusion cells, European Journal of Pharmaceutical Sciences 60 (2014) 49–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2014.04.017>
- Armored D. van Eyk, Pieter van der Bijl; Comparative permeability of various chemical markers through human vaginal and buccal mucosa as well as porcine buccal and mouth floor mucosa, doi: 10.1016/j.archoralbio.2003.12.002
- Bandar E. Al-Dhubiab; Aripiprazole Nanocrystal Impregnated Buccoadhesive Films for Schizophrenia, J. Nanosci. Nanotechnol. 2017, Vol. 17, No. 4, doi:10.1166/jnn.2017.12588
- Camila Cubayachi, Rene Oliveira do Couto, Cristiane ^ Masetto De Gaitani, Vinícius Pedrazzi, Osvaldo de Freitas, Renata Fonseca Vianna Lopez; Needle-free buccal anesthesia using iontophoresis and amino amide salts combined in a mucoadhesive formulation, 2015 Colloids and Surfaces B: Bio interfaces <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.11.005>
- Castro, Pedro M., Sousa, Flavia., Magalhães, Rui., Ruiz- Henestrosa, Victor Manuel Pizones., Pilosof, Ana MR., Madureira, Ana Raquel., Sarmiento, Bruno., & Pintado, Manuela E; Incorporation of beads into oral films for buccal and oral delivery of bioactive molecules.2018. Carbohydrate Polymers <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.04.032>
- Cavallari, Cristina, Brigidi, Patrizia, Fini, Adamo; Ex- vivo and in-vitro assessment of mucoadhesive patches containing the gel-forming polysaccharide psyllium for buccal delivery of chlorhexidine base. 2015. International Journal of Pharmaceutics <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.077>

- Dong-Ho Oh, Kyeung-Hwa Chun, Sang-Ok Jeon, Jeong-Won Kang, Sangkil Lee; Enhanced Transbuccal salmon calcitonin (sCT) delivery: Effect of chemical enhancers and electrical assistance on in vitro sCT buccal permeation. 2011. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 79 357–363, doi: 10.1016/j.ejpb.2011.05.010
- Flavia Laffleur, Philip Küppers; Adhesive alginate for buccal delivery in aphthous stomatitis. 2019. *Carbohydrate Research* 477 (2019) 51–57, <https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.03.009>
- F. Veuillez F. Falson Rieg, R.H. Guy, J. Deshusses, P. Buri. Permeation of a myristoylated dipeptide across the buccal mucosa: topological distribution and evaluation of tissue integrity, *International Journal of Pharmaceutics* 231 (2002).
- Gabrielsson J, Weiner D. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: Concepts and Applications*. Swedish Pharmaceutical Press; 2006.
- KraisitPakorn, Sontaya Limmatvapirat, Manee Luangtana-Anan, Pornsak Sriamornsak; Buccal administration of mucoadhesive blend films saturated with propranolol loaded nanoparticles, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* (2017), <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ajps.2017.07.006>
- Lestari Maria L.A.D., Joseph A, Nicolazzo, Barrie C. Finnin; A Novel Flow through Diffusion Cell for Assessing Drug Transport across the Buccal Mucosa In Vitro, *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, VOL. 98, NO. 12, DECEMBER 2009, DOI 10.1002/jps.21772
- Liang Jin, Ben J. Boyd, Ian C. Larson, Michael W. Pennington, Raymond S. Norton, Joseph A. Nicolazzo; Enabling Noninvasive Systemic Delivery of the Kv1.3-Blocking Peptide HsTX1[R14A] via the Buccal Mucosa, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105 (2016) 2173-2179, <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2016.05.008>
- M. Artusi, P. Santi, P. Colombo, H.E. Junginger; Buccal delivery of thiocolchicoside: in vitro and in vivo permeation studies, *International Journal of Pharmaceutics* 250 (2003) 203—/213.
- Meng-Lund Emir, Eva Marxen, Anne Marie L. Pedersen, Anztte Mullertz, Birgitte Hyrup, Rene Holm, Jette Jacobsen; Ex Vivo Correlation of the Permeability of Metoprolol Across Human and Porcine Buccal Mucosa. 2014. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES* 103:2053–2061, 2014, DOI 10.1002/jps.24010

- Nair Anroop B, Rachna Kumria , Sree Harsha, Mahesh Attimarad, Bandar E.Al-Dhubiab , Ibrahim A. Alhaider; In vitro techniques to evaluate buccal films, *Journal of Controlled Release* 166 (2013) 10–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.11.019>
- Nina Langoth, Andreas Bernkop-Schnur, and Peter Kurka, In Vitro Evaluation of Various Buccal Permeation Enhancing Systems for PACAP, *Pharmaceutical Research*, Vol. 22, No. 12, December 2005, DOI: 10.1007/s11095-005-7894-4
- P.M. Castro, P. Baptista, A.R. Madureira, B. Sarmento, M.E. Pintado; Combination of PLGA nanoparticles with mucoadhesive guar-gum films for buccal delivery of antihypertensive peptide, *International Journal of Pharmaceutics* (2018), doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.051>
- Rachna Kumria, Anroop B Nair, Garima Goomber, and Sumeet Gupta; Buccal films of prednisolone with enhanced bioavailability, *Drug Deliv*, Early Online: 1–8 2014 Informa Healthcare USA, Inc. DOI: 10.3109/10717544.2014.920058
- R. C. Mashru, Vijay B. Sutariya, Mayur G. Sankalia, and Jolly M. Sankalia; Effect of pH on In Vitro Permeation of Ondansetron Hydrochloride Across Porcine Buccal Mucosa, *Pharmaceutical Development and Technology*, 10:241–247, 2005, DOI: 10.1081/PDT-200054437
- Rajashree Mashru, Vijay Sutariya, Mayur Sankalia, Jolly Sankalia; Transbuccal delivery of lamotrigine across porcine buccal mucosa: in vitro determination of routes of buccal transport, *J Pharm Pharmaceut Sci* (www.cspscanada.org) 8(1):54-62, 2005,
- Raj Birudaraj, Bret Berner, Steve Shen, Xiaoling Li; Buccal Permeation of Buspirone: Mechanistic Studies on Transport Pathways, DOI 10.1002/jps.20208
- Sajjad Khan, Vivek Trivedi, Joshua Boateng; Functional physico-chemical, ex vivo permeation and cell viability characterization of omeprazole loaded buccal films for pediatric drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics* 500 (2016) 217–226, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.045>
- Santosh Bashyal, Jo-Eun Seo, Taekwang Keum Gyubin Noh, Young Wook Choi, Sangkil Lee; Facilitated permeation of insulin across TR146 cells by cholic acid derivatives-modified elastic bilosomes, *International Journal of Nanomedicine* (2018)13 5173–5186
- Sattar, Mohammed, Hadgraft, Jonathan, Lane, Majella E., Preparation, characterisation and buccal permeation of naratriptan. *International Journal of Pharmaceutics* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.035>

- Seda Rençbera, Sinem Yaprak Karavanaa,, Fethiye Ferda Yilmazb, Bayri Eraçb, Merve Nennic,Hande Gurer-Orhand, Mine Hoşgör Limoncub, Pelin Günerie, Gökhan Ertana; Formulation and evaluation of fluconazole loaded oral strips for local treatment of oral candidiasis,(2019) <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.12.035>
- Thiago Caon & Liang Jin & Cláudia M. O. Simões & Raymond S. Norton & Joseph A. Nicolazzo; Enhancing the Buccal Mucosal Delivery of Peptide and Protein Therapeutics, Springer Science Business Media New York 2014, DOI 10.1007/s11095-014-1485-1
- Xiao-yan Xue, Ying Zhou, Ying-ying Chen, Jing-ru Meng, Min Jia, Zheng Hou, Hui Bai, Xing-gang Mao, and Xiao-xing Luo1; Promoting effects of chemical permeation enhancers on insulin permeation across TR146 cell model of buccal epithelium in vitro, Drug and Chemical Toxicology, 2012; 35(2): 199–207 DOI10.3109/01480545.2011.589848

Résumé

L'absorption de médicaments par la muqueuse buccale peut être évaluée par des études de perméabilité *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*, en utilisant des modèles animaux qui simulent la muqueuse buccale humaine.

L'objectif de cette étude est d'analyser la littérature scientifique traitant l'absorption buccale des médicaments, comparer entre les conditions expérimentales utilisées et les protocoles et résultats d'articles qui traitent la même molécule ou des molécules similaires.

Les résultats ont montré que les méthodes *ex vivo* ; la cellule de Franz, la muqueuse porcine sont les plus utilisées à un pourcentage de 68%, 63% et 72% respectivement.

L'étude de cas de quelques molécules médicamenteuses commune entre certains articles : l'insuline, bêta-bloquant et la caféine, a permis de comparer les valeurs de perméabilité retrouvées et mettre en valeur l'impact des conditions expérimentales utilisées par chaque article et ainsi de discuter les points de différences qui conduisent à obtenir ses résultats.

Cette étude a montré les caractéristiques de chaque méthode, ses avantages et inconvénients ce qui permet de choisir celle la plus recommandée dans chaque situation selon les circonstances.

Mots clés : perméabilité buccale, muqueuse porcine, *ex vivo*, *in vivo*, *in vitro*, cellule de Franz.

Abstract

Absorption of drugs from the oral mucosa can be assessed by *in vivo*, *ex vivo*, and *in vitro* permeability studies, using animal models that simulate the human oral mucosa.

The objective of this study is to analyze the scientific literature dealing with oral absorption of drugs, to compare between the experimental conditions used and the protocols and results of articles which treat the same molecule or similar molecules.

The results showed that the *ex vivo* methods; the Franz cell and the porcine mucosa are the most used at a percentage of 68%, 63% and 72% respectively.

The case study of some drug molecules common between certain articles: insulin, beta-blocker and caffeine, made it possible to compare the values of permeability found and to highlight the impact of the experimental conditions used by each article and thus to discuss the points of difference which led to obtaining its results.

This study has shown the characteristics of each method, its advantages and disadvantages, which makes it possible to choose the most recommended in each situation according to the circumstances.

Key words: oral permeability, porcine mucosa, ex vivo, in vivo, in vitro, Franz cell.

ملخص

يمكن تقييم امتصاص الأدوية من الغشاء المخاطي للقم عن طريق دراسات النفاذية في الجسم الحي، وخارج الجسم الحي، وفي المختبر، باستخدام نماذج حيوانية تحاكي الغشاء المخاطي للقم البشري.

الهدف من هذه الدراسة هو تحليل المؤلفات العلمية التي تتناول الامتصاص الفموي للأدوية، للمقارنة بين الظروف التجريبية المستخدمة وبروتوكولات ونتائج المقالات التي تعالج نفس الجزيء أو الجزيئات المماثلة.

أظهرت النتائج أن الطرق خارج الجسم الحي؛ خلية فرانز، الغشاء المخاطي للخنازير هي الأكثر استخدامًا بنسبة 68% و63% و72% على التوالي.

دراسة الحالة لبعض جزيئات الأدوية المشتركة بين مقال معين: الأنسولين، حاصرات بيتا والكافيين، جعلت من الممكن مقارنة قيم النفاذية الموجودة وتسلط الضوء على تأثير الظروف التجريبية المستخدمة في كل مقالة وبالتالي مناقشة نقاط الاختلاف التي تؤدي إلى الحصول على نتائجه .

الكلمات المفتاحية: نفاذية القم، الغشاء المخاطي للخنازير، خارج الجسم الحي، في الجسم الحي، في المختبر، خلية فرانز.

ANNEXES

Annexe 1

Rachna Kumria, 2014

Journal	Informa healthcare USA
Titre	Films buccaux de prednisolone à biodisponibilité améliorée.
Année	28 Avril 2014.
Auteurs	Rachna Kumria, Anroop B Nair, Garima Goomber, and Sumeet Gupta.
Méthodes utilisées	Méthode de perméation ex vivo ont été réalisées à l'aide d'une cellule de diffusion Franz standard. Méthode de perméation in vivo à travers des rats.
Molécule	Prednisolone.
Système	Films buccaux.
Matériels	Muqueuse buccale du porc(joue) ; cellule de diffusion Franz ; PBS ; Laury sulfate de sodium (SLS) ; Dix-huit rats mâle ; prednisolone ; HPLC.
Protocole	<p>Ex vivo : la poche de joue de porc a été utilisée comme barrière de perméation. La chambre réceptrice de cellule de Franz a été remplie avec 5 ml de PBS (pH 6,8) contenant 0,5 % de SLS et maintenue à 37 ± 1 C. L'échantillon de film a été appliqué sur la muqueuse buccale avec une surface exposée de 1 cm². Il a été fixé entre les compartiments donneur et récepteur de la cellule de diffusion. Les échantillons ont été prélevés à des intervalles de temps spécifiques dans le compartiment récepteur et dilués de manière appropriée. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'un système HPLC.</p> <p>In vivo : Les rats ont été divisés en trois groupes de six chacun. Les rats du groupe I ont été conservés comme témoins. Les rats du groupe II ont reçu une suspension orale de prednisolone équivalente à une dose de 2 mg. Les rats du groupe III ont été anesthésiés. Un film de taille équivalente à une dose de 2 mg de prednisolone a été coupé en deux moitiés et appliqué bilatéralement sur les joues internes des rats du groupe III. Des échantillons de sang ont été prélevés (0,25 ml) dans le plexus rétro-orbitaire à 1, 2, 4, 6, 8 et 12 heures après l'administration du médicament. Analysé par HPLC.</p>
Analyse des données	Les données ont été testées par une analyse de variance à sens unique et T-test à l'aide de GraphPad Prism 5.
Résultat	<p>Le flux de prednisolone à l'état d'équilibre à travers la muqueuse buccale s'est révélé être de $105,33 \pm 32,07$ mg/cm²/h.</p> <p>Les données in vivo du film buccal montrent une plus grande biodisponibilité (AUC_{0-a} : $24,26 \pm 4,06$ mg.h/ml contre $10,65 \pm 2,15$ mg.h/ml) et une C_{max} plus élevée ($2,70 \pm 0,38$ mg/ml contre $2,29 \pm 0,32$ mg/ml) par rapport à la suspension orale.</p> <p>Les données observées dans cette étude soulignent la faisabilité de la voie buccale comme option viable pour l'administration de la prednisolone.</p>

Annexe 2

Flavia Laffleur2019

Journal	Carbohydrate Research.
Titre	Alginate adhésif pour l'administration buccale dans la stomatite aphteuse
Année	29 March 2019.
Auteurs	Flavia Laffleur ; Philip Küppersa.
Méthodes utilisées	Chambre d'Ussing (méthode ex vivo).
Molécule	L'ambroxol.
Système	Les groupes sulfhydriles ancrés sur polymère d'alginate.
Matériels	Muqueuse buccale porcine fraîchement excisée ; Des solutions d'alginate à ancrage sulfhydrile ainsi que des solutions d'alginate natif correspondantes de 0,5 % (p/v) ont été préparées ; chambre d'Ussing ; fluide salivaire stimulé
Protocole	Les mélanges d'alginate comprenant 0,1% (m/v) d'ambroxol ont été étudiés pour leur potentiel de perméation à travers une muqueuse buccale porcine. Les échantillons de tissu ont été découpés en bandes de 2 × 2 cm ² et montés dans des chambres de Ussing présentant une surface de perméation de 0,64 cm ² . Les chambres donneuses étaient remplies de conjugués comportant un médicament et un excipient polymère et la chambre acceptrice était remplie de fluide salivaire stimulé, respectivement. À des points de temps prédéterminés, des aliquotes de 100 µL des chambres donneuses ont été prélevées et la quantité perméable d'ambroxol a été déterminée à 243 nm selon la courbe d'étalonnage standard.
Analyse des données	L'analyse des données statistiques a été réalisée à l'aide du test t-student avec p < 0,05 comme niveau minimal de signification.
Résultat	L'alginate à ancrage sulfhydrile a été synthétisé avec succès. La stabilité a été améliorée de 3,52 fois en présence d'alginate à ancrage sulfhydrile par rapport à l'alginate. Les études mucoadhésives ont révélé une augmentation de 11,56 fois du temps d'adhésion avec AL-SH au lieu d'AL. La libération contrôlée de l'ambroxol a été multipliée par 1,4 en présence d'AL-SH et d'AL, respectivement. Le profil de perméation de l'ambroxol était 1,89 fois plus élevé dans le cas de l'ALSH par rapport à l'AL. Donc : L'ALSH obtenu ouvrira la voie à la thérapie des aphtes.

Annexe 3

Emil Meng-lund, 2014

Journal	Pharmaceutical sciences.
Titre	Corrélation ex vivo de la perméabilité du métoprolol à travers la muqueuse buccale humaine et porcine.
Année	14 avril 2014
Auteurs	EMIL MENG-LUND, EVA MARXEN, ANNE MARIE L. PEDERSEN, ANETTE MULLERTZ, BIRGITTE HYRUP, RENE HOLM, JETTE JACOBSEN ¹
Méthodes utilisées	Etude de perméabilité Ex vivo (chambre d'Ussing modifiée)
Molécule	Métoprolol et du mannitol
Système	Solution
Matériels	Muqueuses buccales humaines et porcines
Protocole	Des échantillons de tissus préparés de muqueuse buccale humaine ou porcine ont été montés dans une chambre de Ussing modifiée. Les chambres réceptrices et donneuses ont été serrées ensemble et remplies de 2,0 ml de milieu. La température a été maintenue constante à $36 \pm 1^\circ\text{C}$. Tous les milieux ont été ajustés à l'iso tonicité (290 mOsm/L) avec du chlorure de sodium, et le pH a été ajusté avec de l'hydroxyde de sodium. Le milieu récepteur était un tampon phosphate 100 mM à pH 7,4. Le milieu donneur était un tampon phosphate 100 mM à pH 7,4 ou un tampon borate 100 mM à pH 8,5 ou 9,0 contenant 0,1 mM de métoprolol et 0,1 mM de mannitol. Des échantillons de 100 μL ont été prélevés dans la chambre réceptrice au cours de l'expérience (0-5,5 h) et remplacés par un volume égal de milieu récepteur. Des échantillons donneurs de 50 μL ont été prélevés à $t = 0$ et 5,5 h. Les échantillons ont été ajoutés à des flacons à scintillation, mélangés avec 2 mL de liquide de scintillation et comptés sur un analyseur à scintillation liquide.
Analyse des données	Une analyse de variance à sens unique pour les comparaisons multiples a été suivie d'un test de Student.
Résultat	Le mannitol a été utilisé comme marqueur du transport paracellulaire et présentait une perméabilité plus faible dans les deux tissus ($< 5 \times 10^{-6}$ cm/s) par rapport au métoprolol ($> 5 \times 10^{-6}$ cm/s). La perméabilité du métoprolol était presque deux fois plus faible dans la muqueuse buccale humaine que dans la muqueuse buccale porcine, avec une corrélation positive ($r^2 = 0,96$) entre la perméabilité évaluée dans les muqueuses buccales porcine et humaine. La muqueuse buccale de porc peut être utilisée pour prédire l'absorption buccale humaine.

Annexe 4

Journal	Informa healthcare USA
Titre	Effets stimulants des activateurs de perméation chimique sur la perméation de l'insuline à travers le modèle cellulaire TR146 de l'épithélium buccal in vitro.
Année	11 mai 2011.
Auteurs	Xiao-yan Xue ; Ying Zhou ; Ying-ying Chen, Jing-ru Meng ¹ , Min Jia, Zheng Hou, Hui Bai ; Xing-gang Mao, and Xiao-xing Luo.
Méthodes utilisées	Méthode in vitro de la perméabilité de l'insuline à travers le modèle cellulaire TR146 de l'épithélium buccal avec ou sans activateurs chimiques de la perméation.
Molécule	Insuline.
Système	Solution.
Matériels	La lignée cellulaire TR164 ; activateurs chimiques (NAC, SDC, SNP, GSH, Gln, CS, Arg, Azone et la lécithine de soja) ; flacons (T-75) ; Millicell-PCF ; sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur de veau (FCS) ; milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM ; trypsine et d'EDTA ; HBSS ; PBS ; Les produits chimiques pour la détermination de l'insuline ; la phase mobile pour RP-HPLC.
Protocole	La lignée cellulaire continue, TR146, dérivée d'une métastase humaine du cou provenant d'un carcinome buccal, été ensemencée et maintenue dans des (T-75), la culture a été maintenue à 37°C et à 5% de CO ₂ : 95% d'air dans 98% d'humidité, et le milieu de culture était composé de DMEM complété par 10% de FCS, 100 UI/mL de pénicilline, et 100mg/mL de streptomycine. Le passage a été effectué en utilisant une solution de trypsine à 0,25 % (p/v) et d'EDTA à 0,02 % (p/v). Pour les études de perméabilité ; les cellules ont été cultivées sur des inserts Millicell pendant 28 jours à une densité d'ensemencement d'environ 5×10 ⁴ cellules/cm ² et ont été utilisés pour évaluer les effets des activateurs chimiques sur la perméabilité de l'insuline. La quantité d'insuline transportée à travers les couches de cellules TR146 cultivées pendant différents jours a été détectée par HPLC
Analyse des données	Les comparaisons statistiques ont été effectuées par le test t-Student non apparié.
Résultat	Les couches cellulaires ont augmenté linéairement des jours 2 à 6 et ont progressivement augmenté jusqu'à un plateau de valeur maximale des jours 24 à 30. La TEER maximale était de 129,4±9,7 Ω-cm ² . Les résultats ont montré que 50 µg/mL de NAC, SDC, GSH, CS, Arg, Azone, SPC, SNP et 10 µg/mL de SNP ont eu un effet amplificateur significatif pour favoriser le transport de l'insuline à travers le modèle cellulaire TR146. La NAC, le GSH, le CS, le SPC et le SNP semblent être des exhausteurs de perméabilité sûrs et efficaces qui favorisent le transport de l'insuline à travers le modèle de culture cellulaire TR146 de l'épithélium buccal et peuvent être des exhausteurs potentiels pour l'administration buccale d'insuline avec à la fois une faible toxicité et une grande efficacité.

Annexe 5

Dong-Ho Oh2011

Journal	European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics
Titre	Amélioration de l'administration transbuccale de calcitonine de saumon (sCT) : Effet des exhausteurs chimiques et de l'assistance électrique sur la perméation buccale in vitro de la Sct.
Année	12 Juin 2011
Auteurs	Dong-Ho Oh; Kyeung-Hwa Chun, Sang-Ok Jeon, Jeong-Won Kang, Sang kil Lee.
Méthodes utilisées	Méthode ex vivo à travers la cellule de diffusion Franz.
Molécule	Calcitonine de saumon (sCT).
Système	Solution.
Matériels	Calcitonine de saumon (sCT) ; L'éthanol ; de N-acét-yl-L-cystéine (NAC), de désoxyglycocholate de sodium (SDGC) ; Les tissus buccaux porcins (joue) ; cellule de diffusion Franz ; PBS ; d'un kit ELISA.
Protocole	<p>Les tissus buccaux porcins (joue) ont été trempés dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) à pH 7,4 à 60 C pendant 1 minute ; les épithéliums buccaux ; prétraités ont été fixés horizontalement entre les chambres donneur et récepteur d'une cellule de diffusion Franz remplie de PBS à pH 7,4. Avant l'étude de perméation, 1 ml de PBS à pH 7,4 a été ajouté au préalable dans la chambre du donneur pendant 30 minutes afin de maintenir l'équilibre entre le donneur et le récepteur. La solution donneuse a été entièrement retirée avec des serviettes avant l'étude de perméation in vitro. Un échantillon de 1 ml de la formulation sCT a été chargé dans la chambre du donneur, Pour étudier l'effet des exhausteurs sur la perméation buccale du sCT, nous avons utilisé 10 % d'éthanol, différentes concentrations (1 %, 2 % et 5 %) de (NAC), de (SDGC) et un mélange de ces substances comme exhausteurs chimiques. Nous avons retiré 200 µL d'échantillon de la chambre réceptrice à des intervalles de temps prédéterminés et l'avons remplacé par le même volume de solution PBS fraîche. Chaque expérience a été réalisée à 37 C pendant 8 h et répétée en trois exemplaires. La quantité de sCT perméable a été analysée à l'aide d'un kit ELISA,</p> <p>Sur la partie donneuse d'une cellule de diffusion Franz. Un courant anodal fixe de 0,5 mA/cm² a été appliqué seul ou combiné à des stimulateurs chimiques.</p>
Analyse des données	La signification des différences de flux de médicament (Js) et de Kp a été déterminée par une ANOVA à sens unique utilisant le test de Student-Newman-Keuls et Tukey comme méthode de comparaison multiple.
Résultat	<p>Le flux (Js) du sCT a augmenté avec l'ajout de groupes d'amélioration de l'absorption, mais l'effet d'amélioration était insignifiant pour l'éthanol et le NAC. Par contre ; il a été significativement amélioré par l'application de l'iontophorèse anodal (ITP).</p> <p>Le flux de CT a été multiplié par 18 en présence de SDGC.</p>

Annexe 6

Nina Langoth, 2005

Journal	Pharmaceutical Research.
Titre	Évaluation in vitro de différents systèmes d'amélioration de la perméation buccale pour le PACAP (polypeptide activateur de l'adénylate cyclase pituitaire).
Auteur	Nina Langoth,1,4 Andreas Bernkop-Schnürch,2 and Peter Kurka 3
Année	02/09/2005
Méthodes utilisées	Méthode de perméation ex vivo ont été réalisées à l'aide d'une chambre d'Ussing
Molécules utilisés	Polypeptide activateur l'adénylate cyclase hypophysaire
Système	Solution
Matériels	Chromatographie liquide à haute performance ; le désoxycholate de sodium et le cétrimide, le tampon, des chambres d'Ussing, la muqueuse buccale de porcine.
Protocole	Chitosane (1% m/v). Les polymères ont été dissous dans un tampon Bis-Tris 40 mm pH 6,8. Pour les études sur les agents de perméation de faible masse Moléculaires, le désoxycholate de sodium et le cétrimide ont été dissous dans le tampon à une concentration de 5% (m/v). Après une période d'équilibrage d'environ 20 min, le tampon de 100 ml du côté donneur a été remplacé par une solution mère de PACAP. La concentration finale de PACAP était de 1 mg/ml, Toutes les 30 minutes, des échantillons de 150 ml ont été prélevés de la chambre de l'accepteur et remplacés par 150 ml de tampon, équilibré à 37-C. La quantité de PACAP a été déterminée par chromatographie liquide à haute performance.
Analyse des données	L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du test t avec $p < 0,05$ comme niveau minimal de signification.
Résultats	Les résultats des études de perméation avec le PACAP sont présentés que le chitosan non modifié n'a pas montré d'augmentation significative de la perméation du PACAP à travers le tissu buccal par rapport au contrôle, alors que le chitosan TBA a conduit à une augmentation de 38 fois de la perméation du PACAP à travers le tissu buccal. Avec le chitosan TBA en présence de GSH, une très forte augmentation de la perméabilité. Une Papp maximale de 441,7 T 89,9108 cm/s a été atteinte. Ce qui représente un taux d'amélioration de 77,5%.

Annexe 7

Nair. Anroop B2012

Journal	Journal of Controlled Release.
Titre	Techniques in vitro pour évaluer les films buccaux
Auteurs	Anroop B. Nair a, Rachna Kumria b, Sree Harsha a, Mahesh Attimarad a, Bandar E. Al-Dhubiab a, Ibrahim A. Alhaider a
Année	21/10/2012
Méthodes utilisées	Méthode de perméation ex vivo a été réalisée à l'aide d'une cellule de diffusion type de Franz Méthode de perméation in vivo sur des sujets humains seins
Molécule	Miconazole
Système	Film mucoadhésif
Matériels	La cellule de diffusion type de Franz ; la salive stimulée, la muqueuse buccale du lapin, des sujets humains sains
Protocole	<p>1. ex vivo : le tissu épithélial de la muqueuse buccale du lapin fraîchement excisée est monté entre les deux chambres de cellule de diffusion Franz et maintenu fermement pour éviter les fuites. Le film préparé est appliqué, sous occlusion, sur la surface de la muqueuse buccale dans le compartiment donneur et la vitesse à laquelle il traverse la barrière est déterminée à partir de la chambre réceptrice. La solution contenue dans la chambre réceptrice, généralement la salive simulée. En général, la température est maintenue à 37 ± 0.5 °C. En outre, il existe également des rapports dans lesquels cellule de diffusion à écoulement libre a été utilisée pour évaluer la perméation buccale des films préparés.</p> <p>2. in vivo : cette étude est réalisée sur des sujets humains sains tels que le temps de séjour d'un patch adhésif a été déterminé chez un homme de 26 ans. Le patch auto-adhésif (test) a été fixé sur la muqueuse buccale dans un coté du sujet et un patch vierge (comme contrôle non adhésif) de l'autre côté. Le temps de résidence est déterminé comme le temps nécessaire pour que le patch adhésif perde totalement son adhésivité. Cependant, les volontaires ne doivent ni manger ni boire pendant le test.</p>
Analyse des données	Non indiqué
Résultats	Les études ex vivo ne peuvent pas être identiques à celles de la situation in vivo, car l'expérience est réalisée dans un environnement artificiel. Les méthodes in vivo sont évidemment plus significatives que les tests ex vivo, parce que ces méthodes permettent vraisemblablement de mieux comprendre Le comportement réel des formulations préparées.

Annexe 8

F. Veuillez ;2002

Journal	International Journal of Pharmaceutics.
Titre	Perméation d'un dipeptide myristoylé à travers la muqueuse buccale : distribution topologique et évaluation des tissus buccale.
Année	01/09/2002
Auteurs	F. Veuillez à, F. Falson Rieg b, R.H. Guy, d, J. Deshusses, Buri a, d
Méthodes utilisées	Méthode de Perméation ex vivo a été réalisée à l'aide d'une cellule de diffusion type de Franz standard
Molécule	Myristoylé-Tryptophane-Leucine
Système	Une solution
Matériels	Des cellules de diffusion, un tampon d'éthanol phosphate buffered saline (PBS), la muqueuse buccale de porc, HPLC.
Protocole	Des mesures de perméation de Myr-Trp-Leu à travers la barrière buccale ont été réalisées en utilisant des cellules de diffusion modifiées maintenue à 37 °C. Le milieu récepteur était constitué de 2,2 ml d'un mélange 30 :70 v/v d'éthanol : phosphate buffered saline (PBS) pH 7,4 et était constamment agité avec une barre magnétique recouverte de téflon. Le tissu a été équilibré pendant 30 minutes avec le milieu récepteur, avant que 0.5 ml d'une solution de Myr-Trp-Leu dans le compartiment donneur. La perméation transmuqueuse du peptide a été évaluée en retirant le peptide de la bouche (et en le remplaçant avec un tampon éthanolique frais). 100 µl du liquide récepteur à 8, 16, 24 et 48 heures dans le compartiment du donneur et dans le tissu ont été quantifiés par HPTLC.
Analyse des données	Les données ont été évaluées pour des différences statistiquement significatives par une analyse de la variance à sens unique (ANOVA). Le niveau de probabilité a été fixé à 5%. Toutes les données ont été présentées sous forme de moyennes et d'écart.
Résultats	En termes de perméation, l'acylation du peptide a entraîné sa forte accumulation dans la muqueuse buccale : environ 70 % absorption après 24 h de perméation. .