

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**SYNTHESE ET CARACTERISATION DE FILMS A  
DESINTEGRATION RAPIDE DE DOMPERIDONE**

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Soutenue publiquement le : 27/06/2019

**Présentée par :**

- BENBELGHIT Faiza
- BAHNAS Ibtissam
- KOUCHI Hadjer

**Encadrée par :**

- Dr. H.BENQUERGOURA

**Devant le jury :**

- **Présidente: Dr. S.BENHAMIDA** Maître-assistante en Pharmacologie (Université de Blida 1)
- **Examinatrice: Dr. O.BENAZIZ** Maître de conférences en Pharmacie Galénique (Université de Blida 1)
- **Examineur : Dr. I.BENGHEZAL** Maître-assistant en Biophysique (Université de Blida 1)
- **Promotrice: Dr. H.BENQUERGOURA** Maître de conférences en Chimie (Université de Blida 1)

2018/2019

## **REMERCIEMENTS**

*Nous commençons par remercier **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la santé, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.*

*Nous tenons particulièrement à adresser nos remerciements à la directrice de ce mémoire, notre promotrice, docteur **BENGUERGOURA**, pour sa patience, sa disponibilité et ses instructions précieuses tout au long de ce travail.*

*On remercie également, le docteur **BENHAMIDA** qui a bien voulu honoré ce travail en acceptant de présider le jury ; docteur **BENAZIZ** et docteur **BENGHEZAL** pour avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce travail.*

*Nous tenons aussi à remercier vivement Monsieur le directeur de l'ISTA **HOUARI** de nous accueillir au sein du laboratoire.*

*On adresse nos remerciements à tout le personnel du laboratoire d'ISTA, plus particulièrement à madame **Nadia**, et Monsieur **Ahmed** pour leur accueil et l'aide qu'ils nous ont apportée à un moment ou à un autre.*

*Nous tenons à remercier encore docteur **BENAZIZ** de nous avoir procuré la crosprovidone.*

# *Dédicace*

## *A MON TRÈS CHÈR PÈRE*

*Tu as su m'apprendre le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi  
face aux difficultés de la vie.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études,  
tu as toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon  
mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, et te protège de tout mal*

## *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE*

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien  
indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive  
reconnaissance et ma profonde estime.*

*Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler  
à mon tour.*

*A mes précieuses sœurs « HANANE », « ZAHRA » et mes chers frères «ADEL »,  
«TOUFIK », «YAHYA », que dieu vous bénissent.*

*A mon grand-père, à ma grand-mère, ainsi qu'à toute ma famille **BAHNAS** et  
**BOUABDELLI.***

*A mes très chères amies « AHLEM »et « SOUMIA» Je vous remercie pour votre amitié et  
pour tous les moments de joie qu'on a partagée ensemble.*

*A mes binômes, ainsi qu'à toute ses familles, merci pour votre aide et votre gentillesse  
fournis tout au long de travail.*

***IBTISSAM***

# *Dédicace*

*Ce modeste travail, et bien au-delà, je le dois à mes chers parents pour l'éducation qu'ils m'ont prodigué; pour leurs soutiens durant toutes mes études. Je prie **ALLAH** de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.*

*A mes deux précieuses sœurs **Radhia** et **Sana** et mes deux chers frères **Youcef** et **Younes**, que dieu vous bénissent.*

*A mes chers tantes et oncles, mes grands-parents, ainsi qu'à toute ma famille **BENBELGHIT** et **NOUIOUA**.*

*A ma très chère amie **Houda**, ainsi que toutes mes amies pour ces six années inoubliables durant lesquels j'ai partagé avec vous mes moments de joie et de bonheur.*

*Pour toute personne m'ayant aidé de près ou de loin, qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.*

*Une spéciale dédicace à ma tante **Aicha**, pour m'avoir accueilli dans le confort de sa maison pendant toutes mes années d'étude*

**FAIZA**



# *Dédicace*

*Je dédie cet ouvrage*

*A mes parents qui m'ont soutenue et encouragé durant ces années d'étude.*

*Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance*

*A mes frères et ma sœur, mon mari et ma petite fille, ma belle-famille et ceux  
qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de  
ce travail.*

*A tous mes amies qui ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de  
succès*

***HADJER***

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS .....	VI
LISTES DES FIGURES .....	VII
LISTE DES TABLEAUX .....	IX
INTRODUCTION GENERALE .....	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE .....	
CHAPITRE I NAUSEES ET VOMISSEMENTS .....	
I.1 Définition .....	3
I.2 Centre du vomissement .....	3
I.3 Physiopathologie .....	4
I.4 Complications .....	5
I.5 Etiologie .....	6
I.5.1. Causes fréquentes .....	6
I.5.2. Causes moins fréquentes .....	7
I.6 Traitement .....	8
I.6.1. Les antagonistes dopaminergiques .....	9
I.6.2. Les antagonistes sérotoninergiques .....	9
I.6.3. Les antihistaminiques .....	9
I.6.4. Les anticholinergiques .....	9
I.6.5. Antagoniste des neurokinines .....	10
I.6.6. Les corticostéroïdes .....	10
I.6.7. Les benzodiazépines .....	10
I.7 Effets indésirables .....	10
I.7.1. Effets sédatifs .....	10
I.7.2. Effets anticholinergiques .....	10
I.7.3. Effets antidopaminergiques .....	11
I.7.4. Effets cardiaques .....	11
I.7.5. Effets endocriniens .....	11
I.7.6. Antagonistes sérotoninergiques .....	11

CHAPITRE II VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS ET SYSTEMES DE LIBERATION BUCCAUX.....	
II.1 Voies d'administration.....	13
II.1.1. Définition .....	13
II.1.2. Classification.....	13
II.1.2.1. Classification selon l'intégrité de la peau.....	13
A - Voies avec effraction cutanéomuqueuse .....	13
B - Voies sans effraction cutanéomuqueuse .....	13
II.1.2.2. Classification selon la destinée du médicament administré .....	14
A- La voie générale .....	14
B- La voie locale .....	14
II.1.3. Voie orale .....	15
II.1.3.1. Effet du premier passage hépatique.....	16
II.1.3.2. Cycle entéro-hépatique .....	16
II.1.4. Voie parentérale .....	16
II.1.5. Voie rectale .....	16
II.1.6. Voie pulmonaire.....	17
II.1.7. Voie oculaire .....	17
II.1.8. Voie transdermique .....	18
II.1.9. Voie buccale.....	19
II.2 Systèmes buccaux de libération de médicaments .....	19
II.2.1. Généralités.....	19
II.2.2. Anatomie et physiologie de la muqueuse buccale .....	20
II.2.2.1. Muqueuse buccale et ses fonctions.....	20
II.2.2.2. Sécrétion salivaire.....	23
II.2.2.3. Absorption du PA à travers la muqueuse buccale .....	23
II.2.3. Considérations générales pour le développement d'une formulation destinée à la voie buccale .....	24
II.2.3.1. Influence de l'environnement physiologique .....	24
II.2.3.2. Influence des propriétés physicochimiques la molécule administrée.....	26
II.2.3.3. Influence de la formulation.....	26

CHAPITRE III FILMS ORODISPERSIBLES .....	
III.1. Films orodispersibles.....	28
III.1.1. Caractéristiques spéciales des ODF .....	29
III.1.2. Avantages.....	29
III.1.3. Inconvénients .....	29
III.1.4. Composition des films oro-dispersibles.....	30
III.1.4.1. Composition générale.....	30
III.1.4.2. Principe actif .....	30
III.1.4.3. Polymères hydrophiles .....	31
III.1.4.4. Plastifiants .....	32
III.1.4.5. Stimulants salivaires.....	32
III.1.4.6. Aromatisants.....	33
III.1.4.7. Edulcorants.....	33
III.1.4.8. Autres ingrédients .....	33
III.1.5. Excipients à effets notoires .....	34
III.2 Approches conventionnelles pour la fabrication des films orodispersibles .....	35
III.2.1. Méthode de la coulée de solvant.....	36
III.2.2. Méthode de la coulée semi-solide.....	37
III.2.3. L'extrusion .....	38
III.2.3.1. Extrusion à chaud.....	38
III.2.3.2. Extrusion de dispersion solide.....	39
III.2.4. Méthode de roulement .....	40
III.2.5. Méthode de pulvérisation.....	40
III.3 Conditionnement .....	41
III.4 Polymères hydrophiles utilisés dans les ODF .....	42
PARTIE PRATIQUE .....	
CHAPITRE IV MATERIELS ET METHODES .....	
Objectif du travail.....	44
IV.1 Matériels et produits utilisés.....	45
IV.1.1. La verrerie.....	45
IV.1.2. Autres.....	45

IV.1.3. Produits utilisés.....	45
IV.2 Présentation du principe actif.....	45
IV.2.1. Propriétés physico-chimiques.....	46
IV.2.2. Synthèse.....	46
IV.2.3. Mécanismes d'action.....	47
IV.2.4. Indications.....	47
IV.2.5. Contres indications.....	48
IV.2.6. Effets indésirables.....	48
IV.2.7. Différentes présentations de médicaments contenant la dompéridone.....	49
IV.3 Chitosane.....	49
IV.3.1. Composition chimique.....	50
IV.3.2. Application.....	51
IV.4 Crospovidone.....	51
IV.5 Choix des polymères matriciels.....	52
IV.6 Choix des autres excipients.....	52
IV.7 Amélioration de la solubilité du principe actif.....	52
IV.8 Préparation des films orodispersibles.....	53
IV.8.1. Mode opératoire.....	54
IV.9 Caractérisation des films préparés.....	55
IV.9.1. Aspect physique et texture.....	55
IV.9.2. Mesure d'épaisseur et du poids.....	56
IV.9.3. La résistance au pliage.....	56
IV.9.4. Temps de désintégration in vitro.....	57
IV.9.5. Détermination du pH de surface des films.....	57
IV.10 Etude de la dissolution in vitro du principe actif.....	57
IV.10.1. Préparation de la solution tampon.....	57
IV.10.2. Elaboration de la courbe d'étalonnage standard de la dompéridone dans la solution tampon phosphate (6,8pH).....	58
IV.10.3. Test de dissolution in vitro.....	58
RESULTATS ET DISCUSSION.....	
V.1 Etude de la compatibilité du principe actif avec les différents excipients.....	60

V.2. Caractérisation des films élaborés .....	62
V.2.1. Apparence physique et texture de la surface.....	62
V.2.2. Mesure du poids et des épaisseurs .....	63
V.2.3. Résistance au pliage .....	64
V.2.4. Détermination du pH de surface.....	64
V.2.5. Temps de désintégration .....	65
V.3 Etude de dissolution du Principe actif PA .....	66
V.3.1. Droite d'étalonnage de la solution du PA à pH = 6,8 .....	66
V.3.2. Test de dissolution in vitro.....	67
CONCLUSION GENERALE .....	68
BIBLIOGRAPHIE .....	X

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

**PO** : Per os

**IV** : Intraveineuse

**IM** : Intramusculaire

**NK**: Neurokinine

**ODF**: Oro Dispersible Film

**PA**: Principe Actif

**HPMC**: Hydroxypropylmethyl cellulose

**PVP**: Polyvinylpyrrolidone

**PVA**: Polyvinylalcool

**HEC**: Hydroxyethyl cellulose

**FDA**: Food and Drug Administration

**NaCMC**: Sodium Carboxymethyl cellulose

**PAA**: Polyacrylic Acide

**Na-ALG**: Sodium alginate

**PEG**: Polyethylene glycol

**MD**: Maltodextrine

**FT-IR**: Fourier Transform Infrared

## LISTES DES FIGURES :

<b>Figure 1:</b> Centre du vomissement et zone chémosensible (CTZ).....	4
<b>Figure 2:</b> Mécanisme physiopathologique des nausées et vomissements .....	5
<b>Figure 3:</b> Les différentes voies d'administration des médicaments .....	15
<b>Figure 4:</b> Structure des systèmes thérapeutiques transdermiques actuels .....	18
<b>Figure 5:</b> Schéma de la cavité buccale .....	22
<b>Figure 6:</b> Structure de la muqueuse buccale.....	23
<b>Figure 7:</b> Comparaison de la structure de la peau, la muqueuse buccale et la muqueuse intestinale.....	24
<b>Figure 8:</b> Différentes voies potentielles de pénétration transmuqueus.....	25
<b>Figure 9:</b> Exemples de différents films orodispersibles et variantes d'emballages commercialisés .....	35
<b>Figure 10:</b> Approches conventionnelles pour la fabrication des ODF .....	36
<b>Figure 11:</b> Organigramme de la méthode de coulée au solvant .....	37
<b>Figure 12:</b> Organigramme de la méthode de coulée semi-solide .....	38
<b>Figure 13:</b> Organigramme de la méthode d'extrusion par thermofusion.....	39
<b>Figure 14:</b> Organigramme de la méthode d'extrusion de dispersion solide.....	39
<b>Figure 15:</b> Organigramme de la méthode de laminage .....	40
<b>Figure 16:</b> Organigramme de la méthode de pulvérisation .....	41
<b>Figure 17:</b> Schéma réactionnel de la synthèse de la dompéridone .....	47
<b>Figure 18:</b> Différentes présentations de médicaments contenant la dompéridone commercialisés en Algérie.....	49
<b>Figure 19:</b> Structure chimique de la chaîne du chitosane.....	50
<b>Figure 20:</b> Acétylation de la chitine et obtention du chitosane .....	50
<b>Figure 21:</b> Les étapes de préparation des ODF .....	55
<b>Figure 22:</b> Détermination de l'épaisseur par un micromètre.....	56
<b>Figure 23:</b> pH-mètre utilisé pour détermination du pH de la surface.....	57
<b>Figure 24:</b> Présentation des dilutions effectuées .....	58
<b>Figure 25:</b> Spectrophotomètre UV-visible utilisé .....	59
<b>Figure 26 :</b> Spectres IR de la dompéridone pure. ....	60
<b>Figure 27:</b> Spectre FTIR du chitosane pur. ....	61

<b>Figure 28:</b> Spectre FTIR du mélange chitosane/dompéridone.....	62
<b>Figure 29:</b> Images des films obtenus.....	63
<b>Figure 30:</b> Aspect des films après conservation.....	63
<b>Figure 31:</b> Images montrant la désintégration de 2 films de la formulation F1 et F2.....	65
<b>Figure 32:</b> Image montrant l'aspect du film (F3) dans la solution tampon.....	66
<b>Figure 33:</b> Courbe d'étalonnage de la dompéridone dans le milieu à pH = 6,8.....	67

## **LISTE DES TABLEAUX :**

<b>Tableau 1:</b> Principaux médicaments utilisés dans les nausées et les vomissements.....	12
<b>Tableau 2:</b> Principale avantages et inconvénients de la voie rectale.....	15
<b>Tableau 3:</b> Principale avantages et inconvénients de la voie rectale.....	17
<b>Tableau 4:</b> Principales avantages et inconvénients de la voie buccale .....	19
<b>Tableau 5:</b> Considération générale pour le développement d'une formulation destinée à la voie buccale .....	27
<b>Tableau 6:</b> Composition générale des films oro-dispersibles (OD F).....	30
<b>Tableau 7:</b> Polymères hydrophiles naturels et synthétiques les plus utilisés dans les ODF ...	32
<b>Tableau 8:</b> Caractéristiques des édulcorants naturels, de charge et de synthèse.....	33
<b>Tableau 9:</b> Exemples d'excipients et leurs effets notoires.....	34
<b>Tableau 10:</b> Exemples de certains films orodispersibles commercialisés .....	35
<b>Tableau 11:</b> Fiche produit de la Dompéridone.....	46
<b>Tableau 12:</b> Présentation des différents essais réalisés .....	53
<b>Tableau 13:</b> Composition des ODF .....	54
<b>Tableau 14:</b> Poids et épaisseur des films obtenus .....	64
<b>Tableau 15:</b> Résistance au pliage des 3 formulations .....	64
<b>Tableau 16:</b> pH de surface des films obtenus.....	64
<b>Tableau 17:</b> Temps de désintégration des films préparés. ....	65
<b>Tableau 18:</b> Les absorbances du PA mesurées spectrophotométrie UV-visible.....	67

# **INTRODUCTION**

## **GENERALE**

## Introduction générale

Parmi les diverses voies d'administration, la voie orale est la plus commode, la plus facile et la plus préférée. Cependant, les médicaments administrés par voie orale sont sujets au métabolisme du premier passage hépatique ainsi qu'au métabolisme dans le tractus gastro-intestinal (GI) ou les deux à la fois. L'administration de médicaments par voie buccale, comme alternative à la voie orale, est d'intérêt croissant en raison de ces multiples avantages tels qu'une bonne accessibilité, une élimination facile de la forme de dosage en cas de besoin, une faible activité enzymatique, prévienne la dégradation du principe actif dans le tractus gastro-intestinale et évite le métabolisme du premier passage hépatique.

Les systèmes de délivrance des médicaments à dissolution rapide gagnent l'intérêt dans l'industrie pharmaceutique. Ces systèmes se désintègrent en générale rapidement, sans besoin d'eau ou de mastication. Ils peuvent être sous plusieurs formes telles que les lyophilisats oraux, les pastilles, les granules, les comprimés orodispersibles ou encore les films orodispersibles (ODF).

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques, qui ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique, indiqué pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements. Il a une faible biodisponibilité (15%) due au métabolisme du premier passage hépatique et la dégradation dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, pour améliorer son efficacité thérapeutique et sa biodisponibilité, le médicament peut être administré par voie buccale à travers des films, des comprimés orodispersible, des tablettes et des hydrogels qui offrent l'avantage d'une dissolution rapide.

Dans cette optique et afin d'optimiser la biodisponibilité de la dompéridone, nous avons formulé des films buccaux à dissolution rapide (ODF) contenant ce principe actif. Les ODF sont généralement préparés en utilisant des polymères filmogènes qui se désintègrent rapidement dans l'eau, parmi eux le chitosane, qui est un polymère naturel, non toxique, biodégradable, mucoadhésif et disposant de très bonnes propriétés filmogènes.

Idéalement, un ODF devrait immédiatement se désintégrer et libérer ses composants dans la cavité buccale. Par conséquent, pour promouvoir la désintégration du film à base de chitosane, il est essentiel d'incorporer un désintégrant appropriés dans la formulation.

Dans notre travail trois formulation d'ODF avec différentes quantités de polymère filmogène, chargé en dompéridone ont été réalisées par la méthode de la coulée de solvant. Nous avons procédé à la caractérisation de leurs propriétés physico-chimiques tel que ; l'épaisseur le pH de surface, le poids, nous avons également évalué la vitesse de dissolution de la dompéridone à partir de ces ODF.

Ce travail est composé de deux parties principales, l'une théorique qui se divise en trois chapitres, le premier concerne les nausées et vomissements en passant en revue les principaux antiémétiques avec leurs recommandations d'utilisation, et le deuxième traite les voies d'administrations et les systèmes de délivrance buccaux. Et finalement un troisième chapitre sur les films orodispersibles (ODF) ou sont décrits les différents polymères hydrophiles les plus connus et leurs rôles dans les nouvelles technologies de la libération modifié.

Une deuxième partie expérimentale elle aussi divisée en deux partie, l'une expose de façon détaillée les méthodes expérimentales utilisés. Et la deuxième partie traite les différents résultats obtenus. A la fin de ce mémoire, nous présentons les principales conclusions auxquelles nous avons abouti.

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

**CHAPITRE I**

**NAUSEES ET**

**VOMISSEMENTS**

### I.1 Définition

La **nausée** est une sensation désagréable de vomissement imminent. Les personnes peuvent également être prises d'étourdissements, présenter une gêne diffuse dans l'abdomen et ne pas avoir envie de manger [1].

Le **vomissement** est un mécanisme actif de contractions cycliques violentes de la musculature abdominale, du diaphragme et des muscles respiratoires conduisant au rejet brutal par la bouche du contenu de l'estomac. Les vomissements peuvent être provoqués ou spontanés. Ils sont souvent précédés de haut-le-cœur : contractions synchrones du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles intercostaux externes, contre-glotte fermée [3]. Les vomissements vident l'estomac et soulagent souvent la sensation de nausées, au moins de façon temporaire. Le vomissement est très inconfortable et peut être violent. Les vomissements sévères peuvent projeter le contenu de l'estomac à quelques mètres (vomissements en jet) [1].

Le matériel vomi reflète généralement les aliments récemment ingérés. Il contient parfois de gros morceaux d'aliments. Lorsque la personne vomit du sang, le vomi est généralement rouge (hématémèse), mais si le sang a été partiellement digéré, le vomi ressemble à du marc de café. En présence de bile, le vomi est amer et de couleur jaune-verdâtre [1].

### I.2 Centre du vomissement

Le vomissement est un phénomène moteur actif qui trouve son origine dans le bulbe rachidien où existent deux zones qui le provoquent : le centre du vomissement, situé dans la rétículo du tronc cérébral et une zone chémoréceptrice, uniquement sensible à des stimuli chimiques : la « chemoreceptor trigger zone » ou CTZ (Figure 1), située dans l'area postrema, dans le plancher du quatrième ventricule mais partiellement localisée en dehors de la barrière hémato-encéphalique pour la détection de stimuli chimiques endo- ou exogènes [4].

Les stimuli chimiques qui sont à l'origine des nausées et des vomissements provient des zones viscérale, vestibulaire et des zones chémosensibles, qui sont médiées par la sérotonine/dopamine, histamine/acétylcholine et sérotonine/dopamine respectivement. Ces relations sont la base de la thérapie pharmacologique courante des nausées et des vomissements [5].

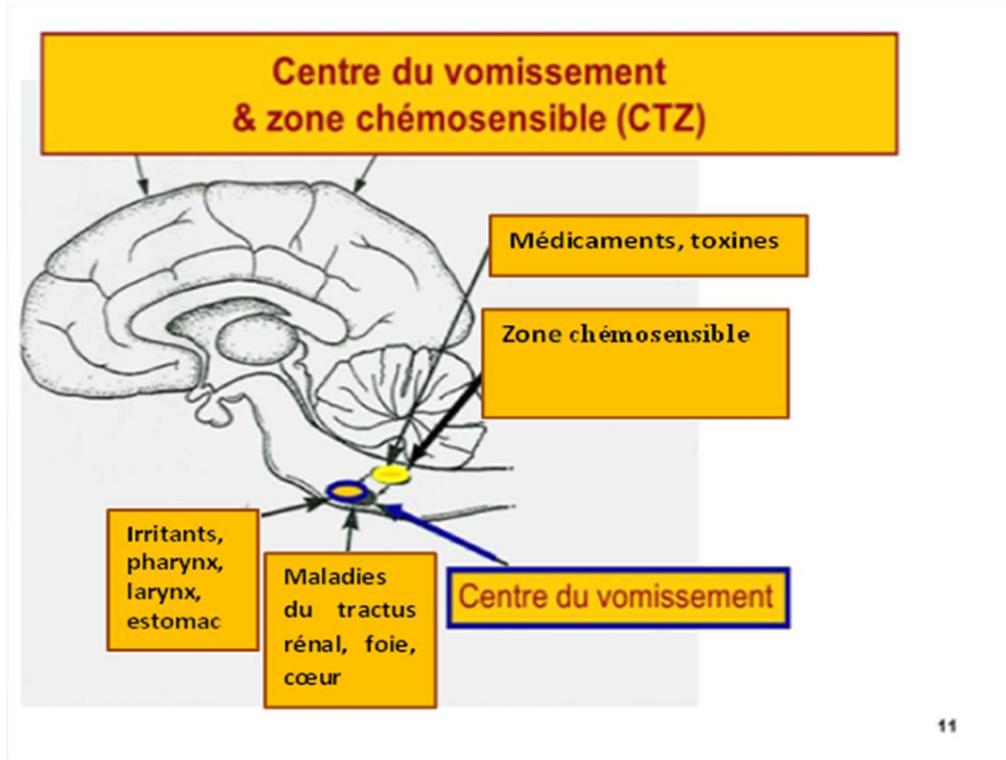


Figure 1 : Centre du vomissement et zone chémosensible (CTZ) [6]

### I.3 Physiopathologie

Le centre du vomissement est activé par des informations venant de la zone chémosensible mais aussi par des stimulations directes, venant du cortex cérébral (provoquées par une anxiété, une émotion, une douleur, la perception de certaines odeurs), de l'appareil vestibulaire ou par des messages sensitifs périphériques, notamment digestifs ou pharyngés, véhiculés par les nerfs pneumogastriques ou sympathiques, déclenchés notamment par la distension (Figure 2). Le centre du vomissement reçoit aussi des informations sensitives d'origine extra-digestive, provenant du péritoine, des vaisseaux coronaires, des voies urinaires ou des testicules. En réponse à ces stimulations, le centre du vomissement émet des messages efférents moteurs qui modifient la motricité duodéno-pylorique (hypertonie duodénale, inversion du péristaltisme, fermeture pylorique) et fundique (relâchement avec ouverture cardiale), et provoquent une contraction diaphragmatique et musculaire abdominale. Un réflexe d'élévation vélopalatine prévient l'entrée du matériel expulsé dans le naso-pharynx

alors qu'un second réflexe de fermeture glottique et d'inhibition respiratoire prévient l'inhalation du contenu de l'estomac expulsé lors du vomissement.

Le déclenchement des vomissements implique la mise en jeu de récepteurs sérotoninergiques de type 3 qui stimulent la libération de dopamine qui active les récepteurs dopaminergiques D2 du centre du vomissement. Ce déclenchement implique aussi des récepteurs histaminiques H1 et muscariniques M1 qui sont particulièrement abondants dans le système vestibulaire. À l'inverse, la stimulation des récepteurs cannabinoïdes CB1 du système nerveux central inhibe l'activité du centre du vomissement [4].

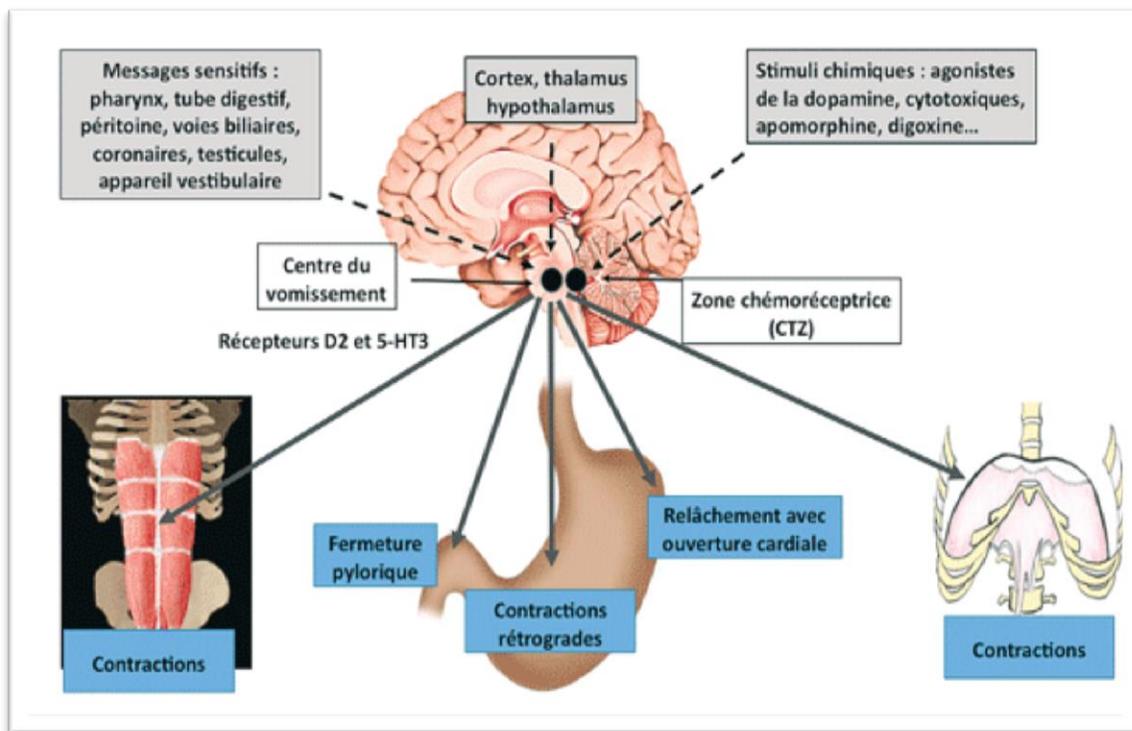


Figure 2 : Mécanisme physiopathologique des nausées et vomissements [4]

### I.4 Complications

En plus d'être inconfortables, les vomissements peuvent entraîner des complications : [1]

- Inhalation (aspiration) de vomi,
- Déchirure de l'œsophage (syndrome de Mallory-Weiss),
- Déshydratation et anomalies électrolytiques,

- Dénutrition et perte de poids.

Les patients totalement ou partiellement inconscients peuvent inhaler leur vomi. L'acide contenu dans le vomi peut alors gravement irriter les poumons.

Les vomissements augmentent de façon significative la pression qui règne à l'intérieur de l'œsophage, et les vomissements sévères peuvent provoquer des déchirures de la muqueuse œsophagienne (Dilacération œsophagienne (syndrome de Mallory-Weiss)). Alors qu'une petite déchirure entraîne une douleur et parfois un saignement, une grosse déchirure peut s'avérer mortelle [1].

Étant donné qu'en vomissant, les personnes perdent de l'eau et des sels minéraux (électrolytes), les vomissements sévères peuvent provoquer une déshydratation et des anomalies électrolytiques. Les nouveau-nés et les nourrissons sont particulièrement exposés à ces complications. Les vomissements chroniques peuvent entraîner une dénutrition, une perte de poids et des troubles métaboliques [1].

### **I.5 Etiologie**

Les nausées et les vomissements surviennent lorsque le centre cérébral des vomissements est activé. Les causes incluent généralement des troubles digestifs ou cérébraux, ou sont liées aux substances ingérées [1].

#### **I.5.1. Causes fréquentes**

Les causes les plus fréquentes de nausées et de vomissements sont: [1]

- une gastroentérite (infection de l'appareil digestif).
- Médicaments.
- Toxines.

Il est fréquent d'observer des nausées et vomissements avec n'importe quel dysfonctionnement du tube digestif, mais ces symptômes sont particulièrement courants en cas de gastro-entérite. Un trouble gastro-intestinal moins fréquent est l'occlusion intestinale, qui provoque des vomissements car des aliments et liquides remontent dans l'estomac du fait de l'occlusion. De nombreux autres troubles abdominaux à l'origine de vomissements entraînent également une forte douleur abdominale. Dans ce type de troubles (par exemple, l'appendicite

ou la pancréatite), les personnes viennent le plus souvent consulter un médecin pour la douleur plutôt que pour les vomissements. De nombreux médicaments, dont l'alcool, les analgésiques opioïdes (comme la morphine) et les médicaments de chimiothérapie, peuvent provoquer des nausées et vomissements. Les toxines, comme le plomb ou celles présentes dans certains aliments et certaines plantes, peuvent provoquer des nausées et vomissements intenses [1].

### **I.5.2. Causes moins fréquentes**

Les causes moins fréquentes de nausées et vomissements incluent: [1]

- Troubles du cerveau ou du système nerveux central.
- Mal des transports.
- Changements métaboliques ou affection organique (systémique).
- Troubles psychologiques.
- Syndrome de vomissements cycliques.

Le centre des vomissements peut également être activé par certains troubles du cerveau ou du système nerveux central, notamment par des infections (de type méningite et encéphalite), des migraines et des troubles qui font augmenter la pression à l'intérieur du crâne (pression intracrânienne). Parmi les troubles qui font augmenter la pression intracrânienne figurent les tumeurs cérébrales, l'hémorragie cérébrale et les graves traumatismes crâniens.

Les organes de l'oreille interne qui interviennent sur l'équilibre (appareil vestibulaire) sont reliés au centre des vomissements. Cette connexion explique pourquoi les mouvements d'un bateau, d'une voiture ou d'un avion et certains troubles de l'oreille interne (comme la labyrinthite et le vertige positionnel) peuvent générer des nausées chez certaines personnes.

Des nausées et vomissements peuvent également survenir en présence de changements métaboliques dans l'organisme, comme au début de la grossesse, ou en cas de diabète très mal contrôlé ou d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Les troubles psychologiques peuvent aussi être responsables de nausées et de vomissements (appelés vomissements fonctionnels ou psychogènes). Ces vomissements peuvent être volontaires. Par exemple, les personnes qui souffrent de boulimie se font vomir pour perdre du

poids. Ils peuvent également être involontaires. Par exemple, les enfants qui ont peur d'aller à l'école vomissent en réponse à leur détresse psychologique.

Le syndrome de vomissements cycliques est un trouble rare chez les personnes qui ont des crises de vomissements sévères (ou parfois seulement de nausées) à intervalles variables. Les personnes se sentent normales entre les crises. Bien qu'il débute généralement durant l'enfance, il dure parfois jusqu'à l'âge adulte. Les vomissements cycliques qui se manifestent à l'âge adulte sont souvent dus à l'utilisation de marijuana [1].

### I.6 Traitement

L'utilisation et le choix d'un médicament antiémétique dépendent: [2]

- ✓ de l'étiologie des vomissements : chimiothérapie, médicaments (opiacés, dopaminergiques), causes métaboliques (insuffisance rénale, hépatique), stase gastrique, obstruction digestive (occlusion), augmentation de la pression intracrânienne, problème vestibulaire, anxiété...,
- ✓ de l'intensité du symptôme : antagonistes muscariniques et histaminiques H1 dans le traitement préventif du mal des transports, antagonistes 5HT3 ou NK1 dans les nausées violentes induites par la chimiothérapie,
- ✓ du stade auquel on intervient : en préventif, en curatif ou à distance de la cause (nausées persistantes à distance d'une chimiothérapie).

On distingue:

- les médicaments ayant comme indication principale les nausées et vomissement (antagonistes dopaminergiques périphériques, anticholinergiques et antihistaminiques, antagonistes 5-HT3 et antagonistes NK1)
- les médicaments utilisés dans des situations particulières (corticoïdes dans les chimiothérapies ou les hypertensions intracrâniennes, anxiolytiques, érythromycine ou ciproside dans les gastroparésies, neuroleptiques centraux dans les nausées d'origine neurologique ou les hoquets rebelles).

On peut classer les antiémétiques selon leur site d'action ou leurs propriétés pharmacodynamiques. Pour chaque principe actif, il existe souvent différentes voies d'administration, particulièrement utiles du fait des difficultés d'absorption par voie orale (Tableau 1).

### **I.6.1. Les antagonistes dopaminergiques**

La métoclopramide et la dompéridone sont des benzamides dotés de puissantes propriétés antiémétiques et prokinétiques. Leur mécanisme d'action est complexe et implique un antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et D<sub>2</sub> vagues et centraux avec des propriétés prokinétiques via un antagonisme des récepteurs de la dopamine dans l'intestin et une activité agoniste des récepteurs du 5-HT<sub>4</sub>. Ils se différencient par le fait que la dompéridone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et est donc exempte d'effets secondaires extrapyramidaux, observés avec la métoclopramide. Ces médicaments se sont révélés efficaces dans les vomissements et la gastroparésie post-chimiothérapie [7].

### **I.6.2. Les antagonistes sérotoninergiques**

Les antagonistes de la sérotonine 5-HT<sub>3</sub> tels que le granisétron et l'ondansétron sont utilisés dans les vomissements postopératoires, la radiothérapie post-radiologique et la prévention des vomissements liés à la chimiothérapie. Leur mécanisme d'action repose principalement sur le blocage central des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (principalement dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs) et le blocage périphérique des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> sur les nerfs intestinaux vagues et rachidiens afférents [7].

### **I.6.3. Les antihistaminiques**

Les antihistaminiques ont un rôle thérapeutique dans le mal de transport et la labyrinthite et exercent leur action antiémétique par le biais d'effets anticholinergiques centraux (récepteur M<sub>1</sub>) et antihistaminiques (récepteur H<sub>1</sub>). Ces médicaments inhibent la stimulation labyrinthique et vestibulaire ainsi que celle de la zone chimiorécepteur dans le tronc cérébral [7].

### **I.6.4. Les anticholinergiques**

Les agents anticholinergiques agissent de manière centrale via les récepteurs muscariniques et bloquent le passage de l'oreille interne au tronc cérébral et au "centre de vomissement". La

scopolamine est l'anticholinergique le plus largement utilisé. Elle est administrée sous forme de patch transdermique pour la prophylaxie et le traitement du mal des transports, mais son utilisation dans d'autres formes de nausées n'est pas bien établie [7].

### **I.6.5. Antagoniste des neurokinines**

Le rôle des neuropeptides de la famille des tachykinines tels que la substance P dans le réflexe de vomissement a été exploité de manière thérapeutique, avec l'aprépitant, un antagoniste du récepteur de la tachykinine NK1 [7].

### **I.6.6. Les corticostéroïdes**

Les corticostéroïdes sont souvent utilisés en association avec des antagonistes de la 5-HT<sub>3</sub> et d'autres agents pour les nausées et les vomissements aigus, ainsi que pour ceux retardés par la chimiothérapie. Il a également été démontré que leur efficacité était équivalente à celle de l'ondansétron et du dropéridol dans le traitement des nausées postopératoires [7].

### **I.6.7. Les benzodiazépines**

Les benzodiazépines ont été étudiées comme traitement d'appoint dans les nausées postopératoires et quelques rapports ont montré que son utilisation réduit les nausées anticipées associées à la chimiothérapie [7].

## **I.7 Effets indésirables**

### **I.7.1. Effets sédatifs**

Tous les antiémétiques ont des effets sédatifs majorés par l'association avec l'alcool ou les autres psychotropes. Cependant, ces effets sont surtout présents avec les antihistaminiques et les antagonistes dopaminergiques à effet central fort.

Les antagonistes 5-HT<sub>3</sub> et NK1 entraînent peu de somnolence.

### **I.7.2. Effets anticholinergiques**

Les antihistaminiques, antimuscariniques et antagonistes dopaminergiques ont tous des effets anticholinergiques (sauf la dompéridone) : sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation et de la convergence, plus rarement hypotension.

Chez le sujet âgé ils peuvent accentuer ou provoquer des troubles de mémoire.

### **I.7.3. Effets antidopaminergiques**

Il s'agit de troubles essentiellement moteurs. Les antagonistes dopaminergiques à action centrale peuvent être responsables de syndromes extrapyramidaux (rigidité, akinésie). C'est le cas pour ceux ayant un effet central fort (halopéridol et chlorpromazine) mais aussi ceux à effet central faible surtout chez le sujet âgé ou lors de prises au long court. Avec ces médicaments, il existe également un risque de dyskinésies aiguës (dystonie bucco-faciale par exemple) ou de dyskinésies tardives, limitant leur utilisation à certaines indications chez l'adulte et surtout chez l'enfant (prévention des nausées et vomissements post-opératoires ou induits par la chimiothérapie).

Seule la dompéridone est théoriquement dépourvue de ces effets bien qu'ils aient été décrit lors de prise de fortes doses ou lors de rupture de barrière hémato-encéphalique.

Des troubles moteurs extrapyramidaux ont également été décrits avec les antihistaminiques et les antagonistes 5HT<sub>3</sub>. Leurs mécanismes d'apparition restent mal compris.

### **I.7.4. Effets cardiaques**

Des allongements de l'intervalle QT ont été observés chez les patients prenant de la dompéridone conduisant depuis février 2014 à la restriction d'utilisation aux seules indications de nausées et vomissements (auparavant pour gastroparésie, reflux gastro-œsophagien, mais aussi en utilisation de stimulant de la lactation).

### **I.7.5. Effets endocriniens**

Les antagonistes D<sub>2</sub> augmentent la sécrétion de prolactine hypophysaire et peuvent être responsable de galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée.

### **I.7.6. Antagonistes sérotoninergiques**

Les céphalées sont le principal effet indésirable des anti-5HT<sub>3</sub> (effet sérotoninergique). Les autres effets indésirables sont la constipation, les réactions anaphylactiques pour les formes injectables et les syndromes extrapyramidaux.

**Tableau 1 : Principaux médicaments utilisés dans les nausées et les vomissements [2]**

Effet principal	Récepteurs cibles	Exemples	Voies d'administration	Indications
<b>Antagonistes dopaminergiques</b>	D2 périphériques	Dompéridone	PO	Nausées d'origine médicamenteuses
	D2 périphériques et centraux (effet central faible)	Métoclopramide Alizapride Métopimazine	PO, IV, IM, rectale PO, IV PO, IV	Nausées d'origine médicamenteuses, gastroparésies, stases digestives, causes vestibulaires Chimiothérapies
	D2 périphériques et centraux (effet central fort)	Haloperidol	PO, IV	Radiothérapie
<b>Antihistaminiques et antimuscariniques</b>	Histaminiques H1 périphériques et centraux	Diphénydramine Diphénydrate Méclozine Scopolamine	PO PO PO Transdermiques	Prévention du mal des transports Causes vestibulaires Prévention du mal des transports
	Muscariniques M1 périphériques et centraux			
<b>Antagonistes sérotoninergiques</b>	5HT3 périphériques et centraux	Granisétron Odansétron Palonosétron	PO, IV, rectal PO, IV IV	Chimiothérapies
<b>Antagoniste des neurokinines</b>	NK1	Aprépitant	PO, IV	Chimiothérapie émétisante, contenant du cisplatine, en association avec un corticostéroïde et un anti-5HT3

# **CHAPITRE II**

## **VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS ET SYSTEMES DE LIBERATION BUCCAUX**

## II.1 Voies d'administration

### II.1.1. Définition

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 [8].

- Elle est directe quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.)
- Elle est indirecte quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau) [8].

### II.1.2. Classification

#### II.1.2.1. Classification selon l'intégrité de la peau

##### A - Voies avec effraction cutané-muqueuse

**-Voies parentérales:** voie veineuse, voie musculaire, voie sous cutanée

**-Voies locales:** (articulaire, thécale,...)

Les principales avantages de la voie avec effraction cutané-muqueuse sont : effet très rapide, voie d'urgence pour la voie intraveineuse, effet de rapidité « intermédiaire » pour la voie intramusculaire, intradermique; pas de dégradation des principes actifs dans le système digestif, dans le foie (1<sup>er</sup> passage); contrôle précis des quantités. Comme toutes les voies, elle présente aussi des inconvénients: risques techniques; risques infectieux; cout élevé; condition de stérilité et apyrogénicité [8].

##### B - Voies sans effraction cutané-muqueuse

**Voie entérales:** voie orale, voie buccale, voie rectale, concernent essentiellement les différents étages du tube digestif et vont utiliser la capacité d'absorption de ce dernier.

**Voie pulmonaire:** Naturellement ouverte aux substances gazeuses et volatiles.

**Voie percutanée:** Surface cutanée représente une zone de grande dimension et qui est aussi perméable à un certain nombre de substances,

**Voies locales:** (œil, oreille, peau,...) [8].

### **II.1.2.2. Classification selon la destinée du médicament administré**

#### **A- La voie générale**

Dans la voie générale ou voie systémique, le principe actif (PA) emprunte la circulation sanguine pour atteindre son site d'action, elle regroupe tout mode d'administration de médicaments avec et sans effraction de la peau.

La voie générale permet par ses différents abords, de répondre à tout les impératifs thérapeutiques (urgence et traitement de fond) avec la meilleure observance possible.

L'inconvénient essentiel est la diffusion dans tout l'organisme du PA pouvant entraîner l'apparition d'effets indésirables dus à l'action pharmacologique sur des cibles non souhaitées [8].

#### **B- La voie locale**

Le médicament, directement appliqué sur son lieu d'action, exerce son effet pharmacologique sur le site précis de l'affection. Le but de la voie locale est de limiter la diffusion du PA à partir de son lieu d'administration permettant un minimum d'effets indésirables.

Les principales voies locales utilisées sont les suivantes : voie cutanée, voie nasale, voie oculaire, voie auriculaire, voie vaginale. En théorie, la voie locale présente plus d'avantages que d'inconvénients, car le PA directement en contact avec son lieu d'action, exerce moins d'effets indésirables. En pratique, peu d'affections tirent bénéfice d'une thérapeutique locale exclusive [8].

les différentes voies d'administration des médicaments sont présentés dans le schéma ci-dessous (Figure 3).

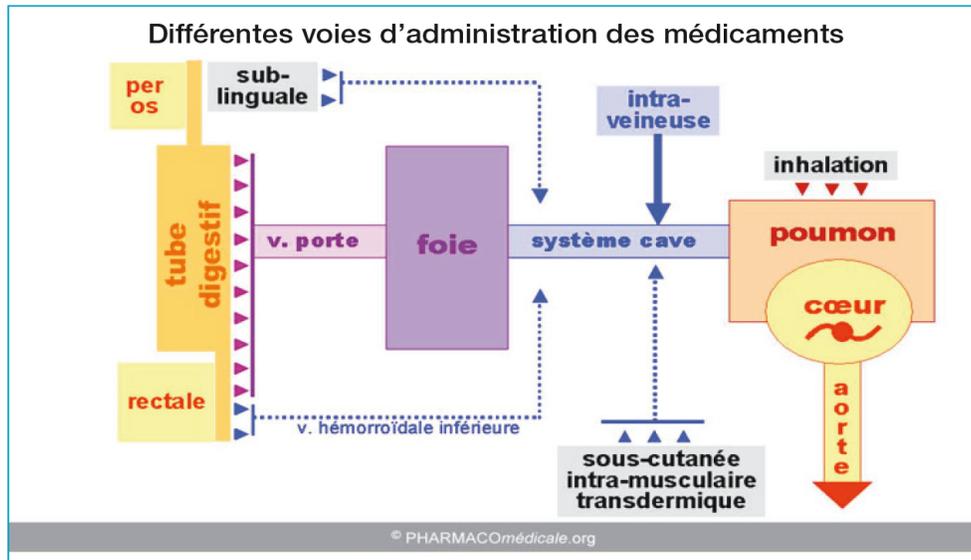


Figure 3: Les différentes voies d'administration des médicaments [9]

### II.1.3. Voie orale

C'est la voie la plus utilisée (70 à 80 % des médicaments). La voie orale est la voie la plus classique d'administration des médicaments, le médicament est dégluti et sera résorbé le long du trajet digestif [8].

Les principales Avantages et inconvénients de la voie orale sont représentés dans le tableau suivant : [8]

Tableau 2 : Principale avantages et inconvénients de la voie rectale

Avantages	Inconvénients
-Une grande quantité de médicament peut être administrée	-Effets du premier passage hépatique
-C'est une voie pratique	-Intolérance
-Convenable pour le traitement ambulatoire	-Instabilité
-Elle est économique	-Non résorption
	-Coopérativité du sujet
	-Latence d'action
	-Cinétique variable

### II.1.3.1. Effet du premier passage hépatique

Dès sa résorption au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, le médicament se retrouve dans la circulation porte. Il peut être métabolisé (plus ou moins complètement) avant l'arrivée dans la circulation générale [8].

### II.1.3.2. Cycle entéro-hépatique

Molécule métabolisée au niveau hépatique et après transformation en dérivé conjugué est éliminée par voie biliaire.

Au niveau du duodénum, les métabolites conjugués peuvent être hydrolysés et redonner la molécule initiale qui est réabsorbée et rejoint la circulation générale, ce qui conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques : c'est l'effet rebond [8].

### II.1.4. Voie parentérale

Les voies d'administration typiques d'une forme posologique parentérale comprennent la voie sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse. Parfois, les formes posologiques parentérales peuvent également être administrées par voie intrathécale, intra-artérielle, voies intra-épidurales et intradermiques pour obtenir des effets locaux ou systémiques. Une forme posologique parentérale peut être définie comme un produit médicamenteux stérile, qui se présente sous forme de solution, suspension, émulsion ou une poudre lyophilisée reconstituée, adaptée à une administration par injection [10].

Bien que l'un des principaux inconvénients de l'administration parentérale soit la douleur et l'inconfort associé à l'injection d'aiguilles, une utilisation importante a été maintenue en milieu hospitalier. Cela est dû aux attributs uniques de parentéral: absorption et distribution rapides, biodisponibilité élevée, zéro enzymatique dégradation dans le tractus gastro-intestinal, et une capacité à être administré à un patients inconscients [10].

### II.1.5. Voie rectale

Elle Permet d'éviter les biotransformations liées aux enzymes hépatiques surtout gastro-pancréatiques, elle est relativement rapide. Fréquemment utilisée chez l'enfant lorsque la voie orale est difficile par manque de coopération ou troubles à type de vomissements.

La vascularisation du rectum se fait en partie par les veines hémorroïdaires inférieures par drainage de la veine cave inférieure mais également par les veines hémorroïdaires supérieures

via la veine porte. Cette voie est affectée par un effet de premier passage hépatique partiel pour la partie qui est drainée par la veine porte [8].

Les principales avantages et inconvénients de la voie rectale sont représentés dans le tableau suivant : [8]

**Tableau 3 : Principale avantages et inconvénients de la voie rectale**

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Pas de destruction digestive Rapidité d'action Facilité d'administration en cas de vomissement (les enfants sont les plus concernés)	Résorption souvent incomplète et variable Médicaments tolérés Ne permet pas d'éviter complètement l'effet du 1 <sup>er</sup> passage hépatique Possible cycle entéro-hépatique Muqueuse fragile et irritable Efficacité limitée en partie par le réflexe d'exonération Inutile en cas de diarrhée coopérativité du patient

### II.1.6. Voie pulmonaire

La voie pulmonaire est une voie possible d'absorption de substances exogènes : fumée du tabac, du cannabis, de l'opium...etc.

Cette voie est soit utilisée pour une application locale, bronchique, soit pour une action générale.

La plupart des indications concernent l'anesthésie générale. Les substances doivent être volatiles ou gazeuses pour pénétrer dans les voies aériennes [8].

### II.1.7. Voie oculaire

Formes galéniques qui vont permettre une diffusion lente du PA, appliquées dans le sac conjonctival ou sur la cornée [8].

### II.1.8. Voie transdermique

Les systèmes thérapeutiques transdermiques (ou patchs transdermiques) représentent une forme galénique intéressante pour une administration continue, non invasive et dépourvue d'effet de 1<sup>er</sup> passage intestinal et hépatique, d'une faible quantité d'un principe actif susceptible d'être absorbé par la peau.

L'administration transdermique étant basée sur la diffusion passive du médicament à travers la peau, seuls les principes actifs qui sont résorbés par cette voie peuvent être utilisés dans ce type de forme galénique.

On distingue deux types fondamentaux de systèmes transdermiques (Figure4) :

- Le type réservoir associé à une membrane libération polymérique : le réservoir est constitué d'une solution ou d'une suspension de principe actif dans un véhicule liquide. La vitesse de transfert du principe actif dans la membrane semi-perméable régule sa libération, qui suit une cinétique d'ordre zéro, c'est-à-dire que le principe actif est libéré de façon constante au cours du temps. Il s'agit véritablement d'un système à libération contrôlée.
- Le type matriciel : constitué d'une masse polymérique dans laquelle est dissout ou dispersé le principe actif. Le pouvoir de diffusion du principe actif entre les chaînes de polymères contrôle sa libération, qui ne suit généralement pas une cinétique linéaire, Il s'agit d'un système à libération modifiée [11].

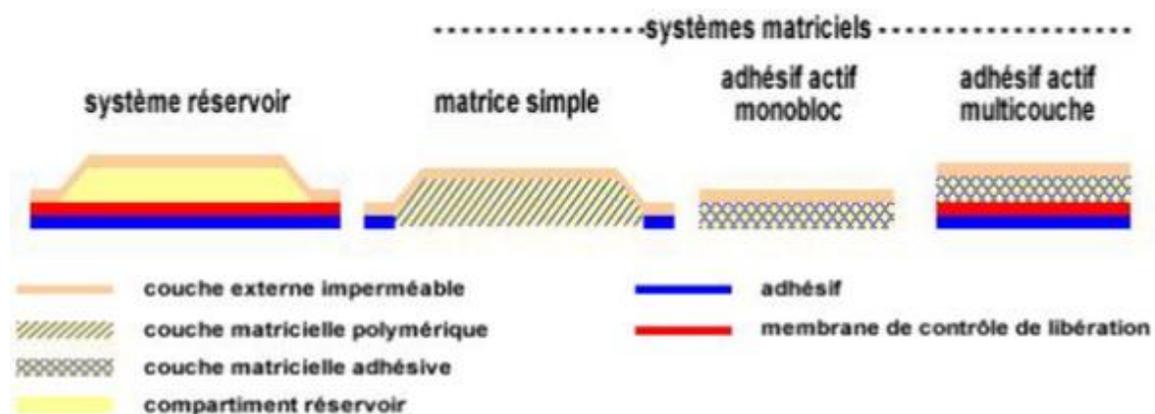


Figure 4: Structure des systèmes thérapeutiques transdermiques actuels [11]

### II.1.9. Voie buccale

Présente deux types d'absorption:

- **Voie sublinguale** : Le médicament est croqué ou se délite au contact de la salive (sans être avalé), et libère le principe actif qui est résorbé au travers la muqueuse sublinguale très vascularisée.
- **Voie perlinguale** : PA absorbé par la muqueuse de la langue et l'intérieur des joues [8].

Les principales avantages et inconvénients de la voie buccale sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 4 : Principales avantages et inconvénients de la voie buccale [12, 13]**

Avantages	Inconvénients
<p>Accessibilité, possibilité d'une prise de médicament par le patient lui-même.</p> <p>Amélioration de la compliance du patient par rapport à la voie injectable et à la voie pulmonaire ou orale.</p> <p>Une action relativement rapide, surtout en cas d'urgence, ex. asthme.</p> <p>Contournement du premier effet hépatique et de la dégradation du PA dans le tractus gastro-intestinal.</p> <p>Possibilité de retrait rapide en cas de forme à libération prolongée.</p> <p>Vascularisation importante</p>	<p>Faible temps de résidence de la forme à cause de la vidange salivaire et du nettoyage par la langue.</p> <p>Faible surface d'absorption.</p> <p>Absorption modifiée par la mastication des aliments</p> <p>Médicaments instables au pH buccal et irritant pour la muqueuse ou ayant un goût amer ou désagréable ou une odeur odieuse ne peuvent pas être administrés par cette voie.</p> <p>Une hydratation excessive peut entraîner la formation de glissant la surface et l'intégrité structurale de la formulation peuvent être perturbé</p>

## II.2 Systèmes buccaux de libération de médicaments

### II.2.1. Généralités

L'administration des médicaments par la voie buccale est bien établie depuis plus d'un siècle. La nitroglycérine et ses dérivés placés sous la langue pour une action immédiate sont

largement utilisés dans le traitement de la crise d'angor. D'autres exemples comme la nicotine ou la buprénorphine comme traitement de substitution, et certains analgésiques d'action rapide (ex. fentanyl) sont également bien connus des acteurs de santé.

Une des activités de la société *Unither Pharmaceuticals* consiste à faire bénéficier aux patients et à ses partenaires industriels des innovations issues de nouvelles technologies et de la recherche. Le leader mondial de la formulation et du conditionnement en unidose stérile développe aujourd'hui des solutions nouvelles. C'est par exemple le cas d'Uniflash®, marque enregistrée de la technologie BTR (*Buccal Trans-Mucous Route*). Le Paracétamol solution buccale breveté par *Philippe Perovitch* et *Marc Maury* est actuellement en développement clinique. Les premiers résultats chez des patients sains et chez des patients souffrant de douleurs modérées montrent que 125 mg de paracétamol administré par la voie buccale débute son effet antinociceptif 15 minutes après l'administration, ce qui est plus rapide que la voie intraveineuse et a un effet sur la douleur équivalent à 1000 mg par voie intraveineuse.

Néanmoins, l'administration des médicaments par la voie buccale présente des limites. En fonction de ces inconvénients, plusieurs stratégies sont proposées afin d'atteindre une activité thérapeutique optimale comme :

- Le temps de contact entre la forme médicamenteuse et la muqueuse doit être suffisant pour obtenir une absorption complète du PA. Tout drainage vers le tube digestif est à éviter, sinon la voie buccale perd de son intérêt ;
- La surface d'absorption peut être augmentée selon la forme développée ;
- Les produits irritants doivent être évités afin de ne pas léser la muqueuse, et ce surtout dans le cas d'un produit nécessitant une administration répétée.

Afin de développer une formulation destinée à la voie buccale, une connaissance préalable de la physiologie de l'environnement buccal et de sa muqueuse est nécessaire [12].

### **II.2.2. Anatomie et physiologie de la muqueuse buccale**

#### **II.2.2.1. Muqueuse buccale et ses fonctions**

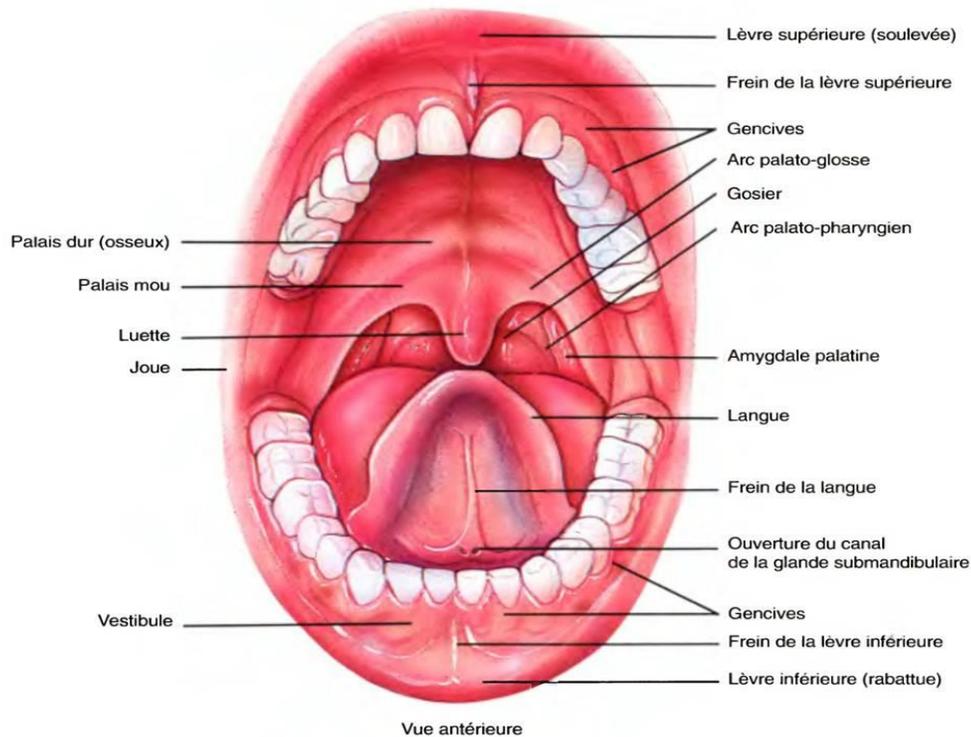
La cavité buccale débute à la jonction entre la peau et les lèvres (vermillon) (Figure5). Le plafond de la bouche est formé du palais dur. La cavité buccale mène à l'oropharynx, qui

comprend le palais mou, l'arrière de la langue et les amygdales. La surface interne des joues forme les côtés de la cavité buccale.

La partie inférieure de la cavité buccale est le plancher de la bouche, sur lequel s'appuie la langue. Toute la cavité buccale est tapissée d'une muqueuse. Elle est mouillée par la salive produite en permanence par les glandes salivaires.

Dans la cavité buccale, trois types de muqueuses peuvent être distinguées : la muqueuse bordante, la muqueuse masticatoire et la muqueuse spécialisée. La muqueuse s'adapte par des modifications régionales de structures : épithélium plus ou moins épais, chorion plus ou moins dense, présence ou absence d'une sous muqueuse.

- La muqueuse bordante 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. Son chorion très vascularisé est lié à une structure sous-muqueuse d'une texture lâche.
- La muqueuse masticatrice tapisse les gencives et le palais dur. Elle aide à la compression mécanique des aliments. Contrairement à la muqueuse bordante.
- La muqueuse spécialisée se situe au dos de la langue. Elle s'individualise par la présence de nombreuses papilles interviennent dans la fonction gustative [12].



**Figure 5: Schéma de la cavité buccale [9]**

Généralement, la muqueuse buccale en tant que site d'absorption en pharmacie galénique correspond à la muqueuse bordante, plus précisément la muqueuse des joues ainsi que celle sous la langue. En théorie, elles sont différentes mais en pratique la distinction est impossible à faire. La muqueuse buccale est constituée d'un épithélium malpighien et d'un tissu conjonctif dénommé lamina propria ou chorion. Entre tissus épithélial et conjonctif, se situe la membrane basale, mesurant 1 à 2  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Chez l'homme, l'épithélium de la muqueuse buccale (jugale) a une épaisseur de 500-600  $\mu\text{m}$ , qui est constituée de 40-5 couches de cellules [12]. La structure de la muqueuse buccale avec ses différents constituants est schématisée dans la Figure 6.

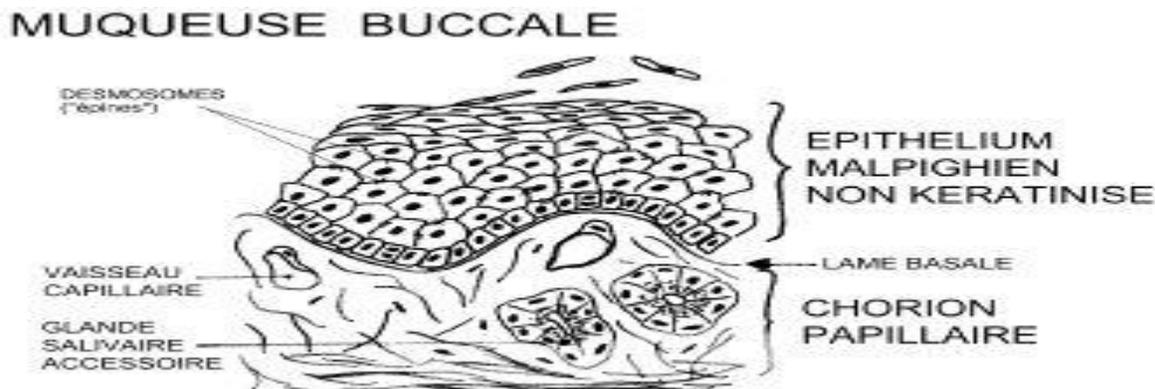


Figure 6: Structure de la muqueuse buccale [12]

### II.2.2.2. Sécrétion salivaire

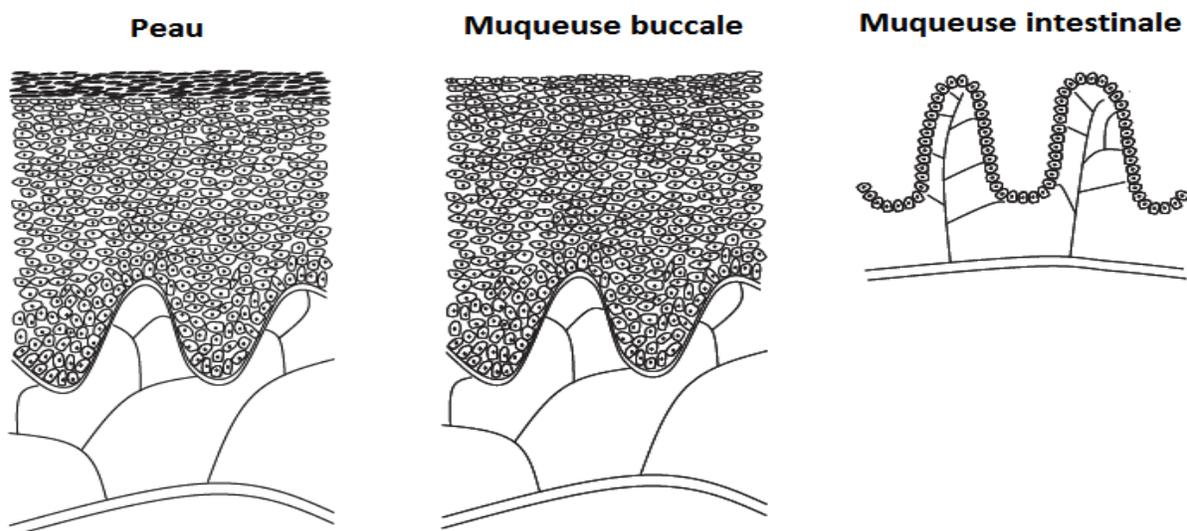
A la surface de la muqueuse buccale, il y a un film salivaire légèrement visqueux. Les glandes salivaires accessoires sont les seules annexes de la muqueuse buccale. Il y a trois paires de glandes principales (parotides, sous-maxillaires, sublinguales), qui sont responsables de près de 95% de la sécrétion salivaire, et de nombreuses petites glandes. Grâce à la sécrétion salivaire permanente, l'humidification et l'hygiène de la cavité buccale sont assurées. La sécrétion salivaire est généralement contrôlée par le système nerveux, les deux systèmes sympathique et parasympathique interviennent. Les centres de la salivation reçoivent des informations qui entraînent soit une inhibition de la sécrétion (émotions violentes, stress...), soit une stimulation (goût, vision...). Trois facteurs principaux peuvent impacter la sécrétion salivaire : mécanique (mouvement de mastication), gustatif (avec l'acide le plus stimulant, le sucre le moins) et aussi olfactif. Il peut y avoir aussi des facteurs psychique et pathologique. Le mucus est un gel très hydraté, mais fortement adhésif, qui a pour rôle principal la protection de la muqueuse buccale [12].

### II.2.2.3. Absorption du PA à travers la muqueuse buccale

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 et certaines régions de la cavité buccale, comme la muqueuse

sublinguale, présente une perméabilité importante. Cette dernière est largement utilisée pour administrer certains médicaments en cas d'urgence.

De plus, la muqueuse buccale est en permanence humide, la surface est très hydratée, de ce fait, elle présente une perméabilité accrue en comparaison de la peau. Selon le site d'absorption, la muqueuse buccale est entre 4 et 4000 fois plus perméable que la peau. En revanche, la muqueuse buccale est moins perméable que la muqueuse intestinale en raison de la différence de structure [12], comme elle est présentée dans la Figure 7.



**Figure 7: Comparaison de la structure de la peau, la muqueuse buccale et la muqueuse intestinale [12]**

### II.2.3. Considérations générales pour le développement d'une formulation destinée à la voie buccale

Dans le développement d'une formulation destinée à la voie transbuccale, la dynamique de perméabilité peut être différente en fonction de trois principaux facteurs : l'environnement physiologique, la nature de la molécule administrée et la composition de la formulation [12].

#### II.2.3.1. Influence de l'environnement physiologique

Dans la partie anatomie, il a été vu précédemment que la structure et l'épaisseur de la muqueuse dans la cavité buccale pouvaient être très différentes. Ces différences entraînent

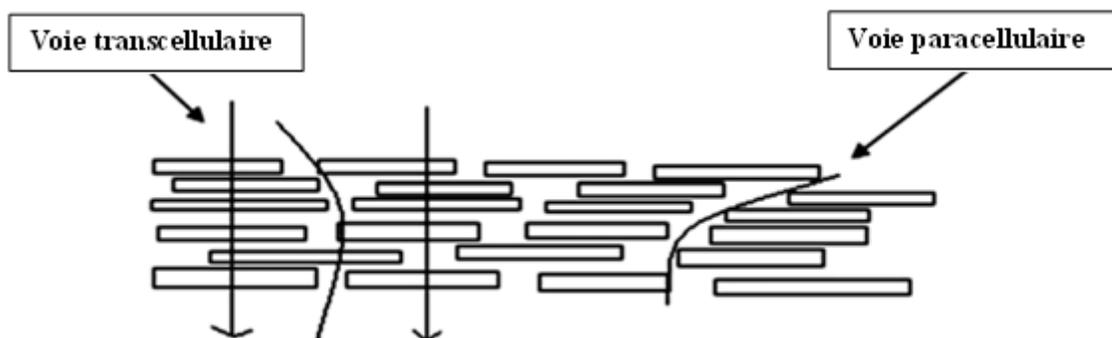
donc une perméabilité variable selon le site d'application du médicament. L'épithélium superficiel, qui différencie les muqueuses, est une des barrières importantes à la pénétration.

Les principaux mécanismes intervenant dans la pénétration des molécules à travers la muqueuse buccale sont :

- ✓ La diffusion passive (paracellulaire, transcellulaire)
- ✓ la diffusion facilitée avec transporteur : soit à l'aide d'un transport actif spécifique soit par endocytose.

De nombreuses études montrent que le passage résulte d'une diffusion passive, comme dans le cas de la peau .Deux phénomènes de diffusion passive peuvent coexister (Figure 8):

L'un à travers les espaces entre les cellules (passage paracellulaire), l'autre à travers les cellules (passage transcellulaire) .Dans le premier cas, les matrices de l'épithélium doivent être suffisamment relâchées pour obtenir une affinité acceptable entre la molécule et le liquide intercellulaire. La surface d'absorption du passage transcellulaire est beaucoup plus importante que celle du passage paracellulaire. Cependant, ce passage présente une résistance plus importante du fait que la molécule doit pouvoir traverser les milieux aqueux et lipidique dans les cellules épithéliales. Généralement, ces deux types de passage peuvent simultanément être impliqués. L'un peut être plus important que l'autre en fonction des propriétés physico-chimiques de la molécule, i.e. la taille, la liposolubilité et la charge.



**Figure 8: Différentes voies potentielles de pénétration transmuqueuse [12]**

Un autre facteur qui peut influencer le passage de la molécule administrée par la voie transbuccale est la présence de la salive. Comme nous l'avons mentionné, la salive fournit à la cavité buccale un environnement riche en eau qui peut favoriser la libération du PA surtout

dans les systèmes à base de polymères hydrophiles. Néanmoins, le flux de salive peut conduire à déglutir prématurément le médicament avant que l'absorption transbuccale n'ait eu lieu.

Dans la salive, plusieurs enzymes protéolytiques sont aussi présentes. Les aminopeptidases sont considérées comme la principale barrière enzymatique limitant l'absorption des peptides [12].

### **II.2.3.2. Influence des propriétés physicochimiques la molécule administrée**

En ce qui concerne les caractéristiques physicochimiques de la molécule administrée, les principaux paramètres intéressants sont : la masse moléculaire, la liposolubilité et le pKa.

En général, l'absorption buccale diminue au-delà d'un poids moléculaire de 300 Da. Dans les travaux réalisés par *Beckett* et collaborateurs [14], il est démontré que la capacité du passage transbuccal d'une série d'acides et bases est fonction de leurs solubilités lipidiques exprimées par le coefficient de partage huile/eau. Ces études indiquent que plus la molécule est liposoluble, plus sa capacité de pénétration est élevée. Il est possible de corrélérer les résultats d'absorption avec les liposolubilités des molécules. Le Pka de la molécule administrée et le pH de la cavité buccale déterminent le degré d'ionisation de la molécule qui est aussi un facteur influençant la liposolubilité de la molécule [12].

### **II.2.3.3. Influence de la formulation**

Un système d'administration de médicament (*drug delivery system*) est développé principalement sur la base des propriétés physicochimiques de la molécule active, des conditions physiologiques de la muqueuse buccale, ainsi que de l'objectif thérapeutique (Tableau 5).

En fonction de l'action thérapeutique attendue, la formulation peut être développée pour obtenir des propriétés spécifiques vis-à-vis d'un site plus spécifique. Par exemple, une dissolution accélérée de la forme doit être assurée dans le cas d'un médicament d'action rapide, pour cela, des agents effervescents sont souvent présents dans la formulation. La muqueuse sublinguale de faible épaisseur est un site idéal pour cette application. En revanche, quand une action prolongée d'un médicament est recherchée, il est possible de modifier la formulation en variant le type d'excipient, les quantités utilisées, mais également le processus de fabrication. Dans ce cas, la muqueuse jugale moins perméable peut être préférée à la voie sublinguale [12].

**Tableau 5 : Considération générale pour le développement d'une formulation destinée à la voie buccale**

Molécule active	Environnement physiologique	Action thérapeutique
-Utilisation de solubilisant	-Utilisation de promoteur d'absorption	-Action rapide: forme effervescente
-Application d'encapsulation	-Utilisation d'inhibiteur d'enzyme -Utilisation de bioadhésif.	-Action prolongé : forme à libération prolongée ou ralentie

# **CHAPITRE III**

## **FILMS**

## **ORODISPERSIBLES**

### III.1. Films orodispersibles

Les systèmes d'administration orodispersibles ont été développés à la fin des années 1970s comme un alternatif des comprimés et des gélules pour les patients pédiatriques et gériatrique qui ont une difficulté à avaler les formes orales solides traditionnelles [15]. Ces systèmes offrent la particularité de se désintégrer rapidement dans la cavité buccale en formant une solution ou une suspension de médicament sous l'action de la salive. Le principe actif sera alors soit dégluti progressivement [16] soit absorbé par la muqueuse buccale.

Ces systèmes peuvent être rencontrés sous plusieurs formes telles que les lyophilisats oraux, les pastilles, les granules, les comprimés orodispersibles ou encore les films orodispersibles. Selon la formulation, le principe actif libéré dans la cavité buccale pourra avoir une action locale ou systémique en étant absorbé à travers la muqueuse buccale ou la paroi intestinale. Lors de la dernière décennie, de nombreuses recherches se sont concentrées sur le développement des films orodispersibles (ODF pour *Oro-Dispersible-Films*). La FDA (*Food and Drug Administration*) introduit les films oraux dans la catégorie "film soluble" défini comme " une mince couche ou revêtement susceptible d'être dissous lorsqu'il est en contact avec un liquide" (*FDA, Centre for Drug Evaluation and Research*) [16].

Les ODF ont été développés sur la base de la technologie des patchs transdermiques [15]. Ils sont constitués d'une matrice de polymères hydrophiles dans laquelle un ou plusieurs principes actifs sont dissous ou dispersés. Ainsi plusieurs types de films considérés comme orodispersibles peuvent être décrits:

- A dissolution rapide: ODF forme une solution de principe actif une fois dissous.
- A désintégration rapide: ODF forme une suspension de principe actif une fois désintégré.
- A désintégration prolongée: ODF adhère à la partie gingivale. Ces films sont à différencier des films mucoadhésifs à proprement parler, qui sont formulés à partir de polymères peu ou pas solubles dans des milieux aqueux et qui par conséquent n'ont pas la capacité de se disperser dans la cavité buccale [16].

Les caractéristiques souhaitées telles que la vitesse de libération du PA, le taux de PA dans les films et les propriétés mécaniques sont dépendants de la matrice utilisée. En effet c'est en

jouent sur la nature, le grade et la concentration en polymère, que les propriétés désirées pourront être obtenus [16].

#### III.1.1. Caractéristiques spéciales des ODF

Un film orodispersible présente les caractéristiques spéciales suivantes : [17]

- Films minces
- Valables dans différentes tailles et formes
- Non obstructifs
- Mucoadhésion excellente
- Désintégration rapide
- Libération rapide

#### III.1.2. Avantages

- Les ODF sont destinés à être placés sur la langue où ils se dispersent rapidement dans la cavité buccale par la salive, donc ils sont très convenables pour les patients pédiatriques et gériatriques, les patients alités, les patients dysphagiques ou les malades parkinsoniens [18].
- Vu qu'ils s'hydratent facilement, les ODF adhèrent à la muqueuse buccale et/ou se dissolvent rapidement [18].
- Comme les ODF sont très minces et peuvent être administrés sans eau, ils sont idéales pour les voyageurs ou les patients qui n'ont pas un accès continu à l'eau [18].
- Ils ne présentent aucun risque d'étouffement [16].
- Les ODF sont flexibles mais robustes et résistants aux forces mécaniques, ils ne nécessitent alors aucun emballage spécial pour leur protection pendant le transport et le stockage [18].
- Par rapport aux formulations liquides telles que les sirops et les gouttes, les ODF garantissent un dosage précis du médicament [19].
- Vu que le médicament est libéré pendant quelques secondes dans la cavité buccale, une action thérapeutique rapide peut être réalisée [18].

#### III.1.3. Inconvénients

- L'uniformité de la dose est un défi technique [17].
- La teneur maximale en PA est limitée, c'est la raison pour laquelle les ODF sont réservés aux médicaments actifs à dose faible [15].

- Leur fabrication requière l'utilisation des solvants et de la chaleur pour le séchage. Ces facteurs affectent potentiellement la stabilité du PA et/ou les autres excipients tels que les édulcorants et les arômes [18].
- Un inconvénient majeur des ODF est le goût. Le masquage du goût peut réduire la teneur maximale en PA. Pour des principes actifs extrêmement amers le masquage du goût est impossible [18].

### III.1.4. Composition des films oro-dispersibles

#### III.1.4.1. Composition générale

Les ODF sont des pellicules minces qui se désintègrent rapidement et dont la surface varie de 1 à 20 cm<sup>2</sup> où le médicament est incorporé sous forme de matrice à l'aide de polymère hydrophile [20]. Les polymères hydrophiles confèrent aux films leur structure et leurs propriétés mécaniques. L'ajout de plastifiant est souvent nécessaire pour améliorer la souplesse des films qui peuvent être cassants. Le plastifiant va permettre d'apporter de la flexibilité en s'intercalant entre les chaînes de polymères par l'affaiblissant des liaisons intermoléculaires. Les autres ingrédients présents dans les ODF permettront d'améliorer l'adhésion au traitement en le rendant plus efficace (amélioration de la vitesse de désintégration) et plus agréable (goût, aspect) [16].

Les proportions de chaque constituant des ODF sont représentées dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Composition générale des films oro-dispersibles (ODF) [21, 22, 23]**

Composant	Teneur (%m/m)
Principe actif	1-30
Polymère hydrophile	40-50
Plastifiants	0-20
Stimulants salivaire	10
Autres	0-40

#### III.1.4.2. Principe actif

Le principe actif peut être incorporé dans les films sous forme de particules dispersées ou dissoutes. En particulier pour les principes actifs dispersés, la taille des particules, la

distribution de la taille des particules et le polymorphisme deviennent des attributs de qualité critiques. Il est bien connu que ces facteurs peuvent affecter la solubilité, la vitesse de dissolution et finalement la biodisponibilité. Comme la charge médicamenteuse est limitée, les médicaments actifs à faible dose sont préférés. La charge médicamenteuse maximale dépend de la solubilité du principe actif et / ou de sa compatibilité avec les excipients. Une charge médicamenteuse critique peut entraîner une recristallisation ou une influence excessive sur les propriétés mécaniques ou de désintégration des films [18]. Le principe actif incorporé doit présenter les caractéristiques idéales suivantes: [24]

- Un goût agréable;
- Dose faible  $\leq 40$  mg;
- Un principe actif de poids moléculaire faible est préférable;
- Un PA stable et soluble dans l'eau et dans la salive est préférable;
- Il doit être perméable à travers la muqueuse buccale.

#### III.1.4.3. Polymères hydrophiles

Plusieurs polymères sont disponibles pour la préparation des films orodispersibles [24]. Le choix du polymère est très important dans la formulation des films oraux car il va induire les caractéristiques mécaniques et la vitesse de dissolution. De plus, étant le constituant principal, il doit être sûr de ne pas présenter d'effet notoire et apporter de bonnes propriétés organoleptiques [16]. A l'heure actuelle, les polymères naturels et synthétiques sont utilisés dans la formulation des films, les polymères naturels sont sûrs, efficaces et dépourvus d'effets secondaires, donc plus préférés que les polymères synthétiques. Le film obtenu doit être suffisamment résistant pour qu'il n'y ait aucun dommage pendant la manipulation ou pendant le transport. La robustesse de la bande dépend du type de polymère et de sa quantité dans la formulation [15].

Les polymères peuvent être utilisés seuls ou en combinaison pour obtenir les propriétés de film souhaitées. Les propriétés idéales des polymères filmogènes sont: [24]

- ✓ Non toxique et non irritant;
- ✓ Dépourvu des impuretés;
- ✓ Ne devrait pas entraver le temps de désintégration de l'ODF;
- ✓ Bonne mouillabilité et bon étalement;

- ✓ Bonne résistance à l'élongation, au cisaillement et aux frottements;
- ✓ Posséder une durée de conservation adéquate;
- ✓ Peu coûteux;
- ✓ Peu ou pas d'infections secondaires dans la muqueuse buccale;
- ✓ Bonne sensation en bouche.

Le Tableau (7) présente quelques exemples de polymères utilisés dans la formulation des ODF.

**Tableau 7 : Polymères hydrophiles naturels et synthétiques les plus utilisés dans les ODF [20, 25]**

<b>Naturels</b>	Amidon, alginate de sodium, pectine, gélatine, maltodextrines, chitosane
<b>Synthétiques</b>	Polyvinylpyrrolidone (PVP), alcool polyvinylique (PVA), hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)

#### III.1.4.4. Plastifiants

Le plastifiant est un ingrédient essentiel des films à dissolution rapide. Le plastifiant aide à améliorer la flexibilité de la bande et réduit la fragilité des films. Il améliore considérablement les propriétés filmogènes en réduisant la température de transition vitreuse du polymère. La structure chimique et la concentration du plastifiant jouent un rôle important dans l'augmentation de la température de transition vitreuse des polymères. Le choix d'un plastifiant dépend de sa compatibilité avec le polymère filmogène, et du type du solvant utilisé. Exemples des plastifiants les plus utilisés: glycérol, propylène glycol, polyéthylène glycol de bas poids moléculaire, dérivés de citrate comme la triacétine, etc [15, 20].

#### III.1.4.5. Stimulants salivaires

L'objectif d'utiliser les stimulants salivaires est d'augmenter la vitesse de production de la salive, ce qui faciliterait la dissolution plus rapide des formulations de film. Généralement, les acides qui sont utilisés dans la préparation d'aliments peuvent être utilisés comme stimulants salivaires. Exemple: acide citrique, acide malique, acide lactique, acide ascorbique et l'acide tartrique. Ces agents peuvent être utilisés seul ou en combinaison [15, 26].

#### III.1.4.6. Aromatisants

L'acceptation des formulations à désintégration ou à dissolution orale rapide par un individu dépend largement de la qualité du gout initial qui est observée dans les premières secondes après la consommation du produit, et de l'arrière-gout qui dure environ 10 minutes. Les aromatisants peuvent être des huiles aromatiques synthétiques, des oléorésines ou des extraits dérivés de différentes parties de la plante. Le choix des aromatisants dépend du type du principe actif à incorporer dans la formulation. Les aromatisants peuvent être utilisés seul ou en combinaison [20]. Les arômes sont des mélanges souvent complexes et de composition exacte inconnue compliquent l'évaluation de la compatibilité avec les autres composants de la formulation [16].

#### III.1.4.7. Edulcorants

Les édulcorants sont devenus un élément important dans la formulation des ODF. Ce sont des substances qui possèdent une saveur sucrée qui peuvent être utilisés seul ou en combinaison [16]. Il existe trois types d'édulcorant sur le marché, possédant des caractéristiques différentes comme indiqué dans le Tableau (8).

**Tableau 8 : Caractéristiques des édulcorants naturels, de charge et de synthèse [16]**

	<b>Pouvoir sucrant</b>	<b>Modification glycémique</b>
<b>Edulcorants naturels</b>		
<b>Saccharose</b>	1	Augmente
<b>Glucose</b>	0.7	Augmente
<b>Fructose</b>	1.5	Peu
<b>Edulcorants de charge ou de masse</b>		
<b>Mannitol</b>	0.7	Peu
<b>Sorbitol</b>	2	Peu
<b>Xylitol</b>	2	Peu
<b>Edulcorants de synthèse</b>		
<b>Saccharine</b>	300	Aucune

#### III.1.4.8. Autres ingrédients

D'autres excipients pour l'ODF comprennent des remplisseurs, colorants, lubrifiants, conservateurs et stabilisateurs [18]. Les tensioactifs jouent un rôle essentiel en tant qu'agent de dispersion, de mouillage et de solubilisation, permettant ainsi aux films de se désintégrer en

quelques secondes libérant rapidement le médicament incorporé. Les tensioactifs couramment utilisés sont le chlorure de benzalkonium, le laurylsulfate de sodium [20].

### III.1.5. Excipients à effets notoires

La sélection des excipients à utilisées dans la formulation des ODF est difficiles car certains présentent des risques pour les patients. Ainsi il faut connaitre les effets notoires de ces excipients pour éviter d'éventuels accidents .Certains excipients et leurs effets notoires sont présentés dans le Tableau (9).

**Tableau 9 : Exemples d'excipients et leurs effets notoires [27]**

<b>Excipient</b>	<b>Effet notoire</b>
<b>Ethanol</b>	Neurotoxique, problèmes cardiovasculaires
<b>Propylène glycol</b>	Neurotoxique, problèmes cardiovasculaires, problèmes respiratoires
<b>Aspartam</b>	Contre indiqué en cas de phénylcétonurie
<b>Fructose, glucose, saccharose, lactose</b>	Contre indiqués en cas d'intolérance aux sucres
<b>Glycérol</b>	Peut provoquer des maux de tête, un dérangement de l'estomac et une diarrhée

Les ODF ont gagné en popularité, surtout en Amérique du Nord ; Plusieurs produits sont disponibles sur le marché américain depuis des années [18,24]. Quelques exemples sont donnés dans le Tableau (10).

La Figure (9) présente quelques exemples des films orodispersibles, et certains types d'emballage.

Tableau 10 : Exemples de certains films orodispersibles commercialisés [16;18]

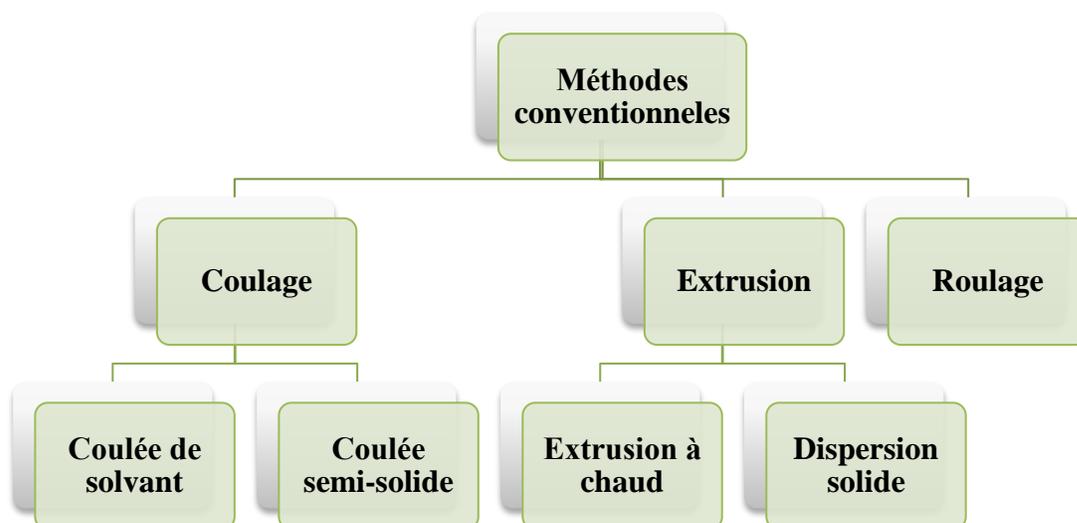
Produit	Principe actif	Fabricant	Indication
Benadryl <sup>®</sup>	Diphenhydramine HCl	Pfizer	Antiallergique
Gas-x <sup>®</sup>	Simethicone	Novartis	Anti gaz
Triaminic <sup>®</sup>	Diphenhydramine HCl	Novartis	Antiallergique
Suboxone <sup>®</sup> sublingual film	Buprénorphine- naxolone	Reckitt Benckiser	Substitution aux opioïdes
Zuplenz <sup>®</sup>	Ondansétron	Strativa pharmaceuticals	Nausées/vomissements (chimiothérapie et radiothérapie)



Figure 9 : Exemples de différents films orodispersibles et variantes d'emballages commercialisés [18]

### III.2 Approches conventionnelles pour la fabrication des films orodispersibles

Les méthodes principalement utilisées pour fabriquer des ODF sont illustrées dans la Figure (10).



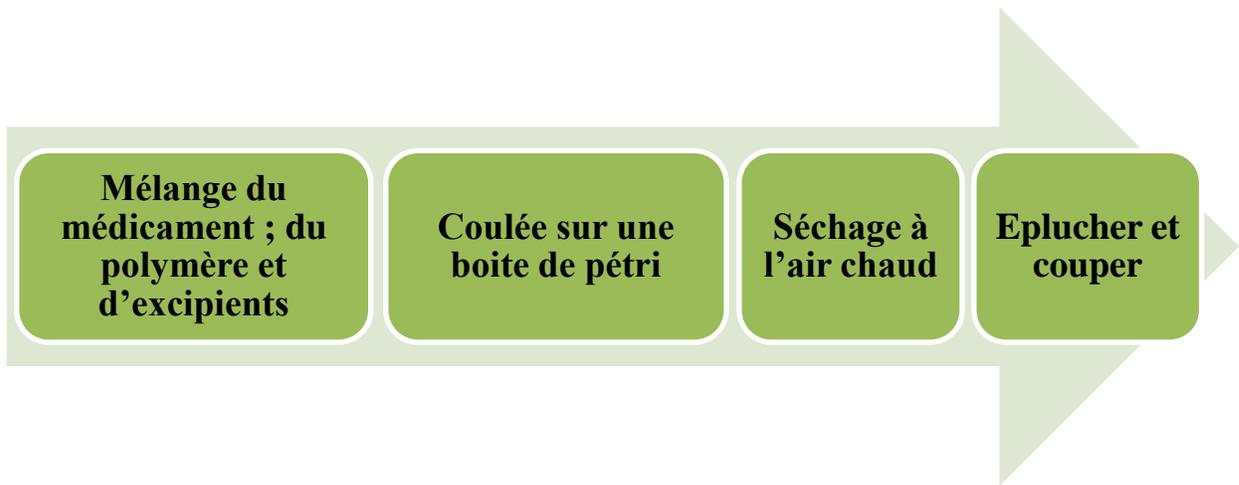
**Figure 10 : Approches conventionnelles pour la fabrication des ODF [28]**

### III.2.1. Méthode de la coulée de solvant

La coulée au solvant est la méthode la plus couramment utilisée pour la préparation des ODF, du fait de sa facilité de mise en œuvre en laboratoire et de son faible coût. Elle consiste à mélanger les excipients et le PA dans un solvant commun pouvant être aqueux, organique ou un mélange hydro-alcoolique. Les solvants organiques peuvent améliorer la solubilité du principe actif et diminuer le temps de séchage. En appliquant des forces de cisaillement élevées générées par un processeur de cisaillement on obtient un mélange homogène. Si on ajoute des émulsions ou des suspensions au mélange, l'homogénéité doit être assurée pendant toutes les étapes de préparation. La solution homogène préparée est ensuite coulé sur une surface plane (ex: boîte de pétri). Le solvant évaporé (sous hotte, sous vide, en étuve), il se forme alors un film qui pourra être découpé à la taille souhaitée [16, 18, 29, 30].

Dans la technique de coulée par solvant, le polymère filmogène est habituellement trempé dans un solvant approprié pour une nuit. La sélection d'un solvant approprié dépend des propriétés physico-chimiques du principe actif incorporé, telle que; le point de fusion, la sensibilité au cisaillement et la forme polymorphe. La Compatibilité du médicament avec le solvant et autres excipients est également prise en considération avant de finaliser une formulation. Pendant la formulation, l'emprisonnement des bulles d'air peut entraver l'uniformité des films préparés. Ainsi, la désaération de mélange est réalisée à l'aide d'une

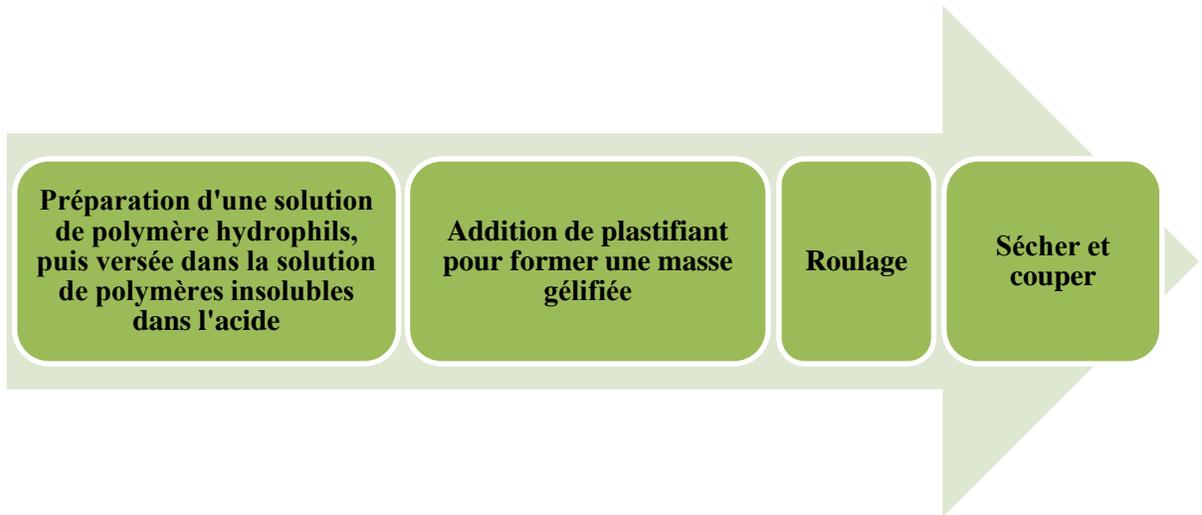
pompe à vide [31]. L'organigramme de la méthode de coulée au solvant est montré sur la Figure (11).



**Figure 11 : Organigramme de la méthode de coulée au solvant [29; 30]**

### III.2.2. Méthode de la coulée semi-solide

Cette méthode est généralement préférée lorsque l'ingrédient du film implique un polymère insoluble dans l'acide tel que l'acétophtalate de cellulose et l'acétate butyrate de cellulose. Dans ce premier cas les polymères hydrosolubles sont dissous dans l'eau. La solution obtenue est ajoutée à la solution de polymères insolubles dans l'acide qui est formée séparément, les deux solutions sont correctement mélangées. Après mélange des deux solutions une quantité appropriée de plastifiant est ajoutée à la solution finale obtenue de sorte qu'une masse de gel puisse être obtenue. Enfin; la masse de gel est coulée sur les films en utilisant des tambours à commande thermiques [32]. L'organigramme de la méthode de coulée semi-solide est montré sur la Figure (12).



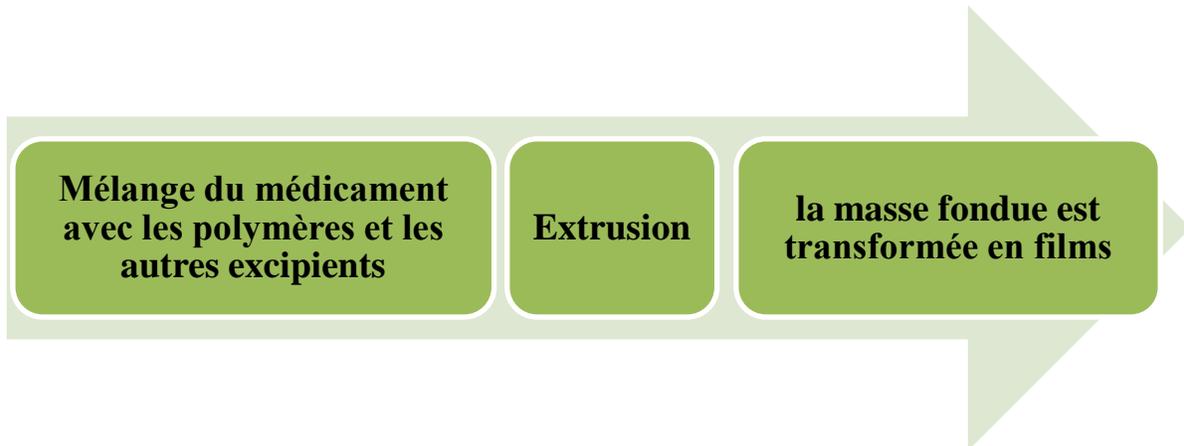
**Figure 12 : Organigramme de la méthode de coulée semi-solide [30]**

### **III.2.3. L'extrusion**

L'extrusion permet la formation d'un nouveau matériau en contraignant le passage d'un composé ou d'un mélange compressé à travers un orifice. Pour cela, différentes conditions expérimentales de température, de débit et de pression peuvent être appliquées. Ce procédé de fabrication mécanique permet d'obtenir, en continu, un produit long et plat appelé extrudât [16].

#### **III.2.3.1. Extrusion à chaud**

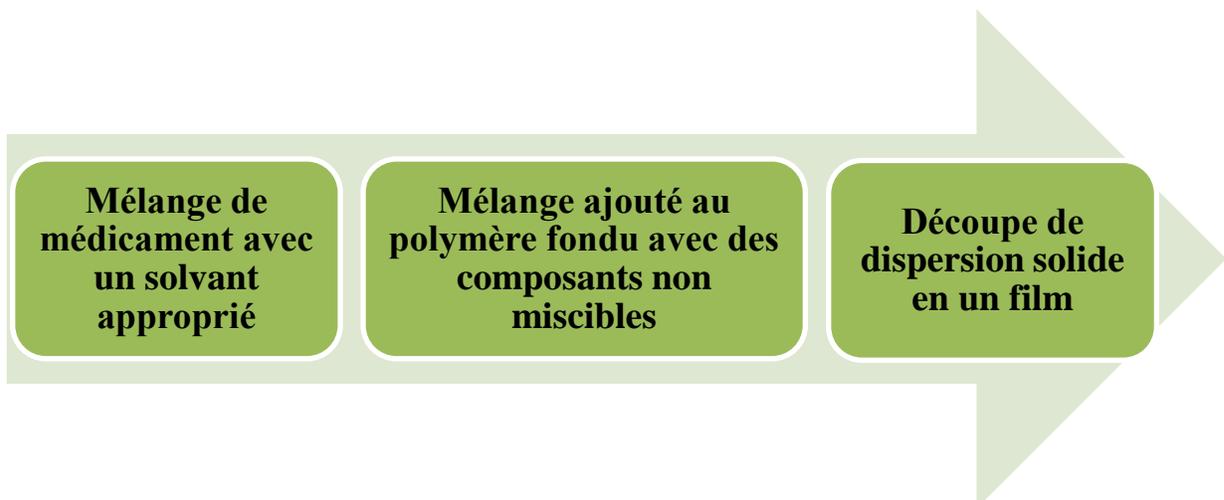
L'extrusion par thermofusion est une technique dans laquelle un mélange contenant un médicament, un polymère et des excipients est extrudé à haute température pour former une masse homogène qui est ensuite coulée pour former des films lisses. Il s'agit d'un procédé sans solvant, cependant, le traitement des substances thermolabiles est un inconvénient majeur de ce procédé en raison de l'utilisation de températures élevées pendant l'extrusion [29,30]. L'organigramme de la méthode d'extrusion par thermofusion est montré sur la Figure (13).



**Figure 13: Organigramme de la méthode d'extrusion par thermofusion [30,31]**

#### III.2.3.2. Extrusion de dispersion solide

Le procédé implique la dispersion solide du médicament incorporé dans la solution de polymère fondue de sorte que le médicament peut être chargé. Le médicament est dissous dans un solvant liquide approprié et la solution obtenue est ajoutée à la masse fondue de polymère approprié, pouvant être obtenue en dessous de 70°C sans éliminer le solvant liquide pour obtenir la dispersion solide. Finalement, les dispersions solides obtenues sont façonnées en films au moyen de colorants [32]. L'organigramme de la méthode d'extrusion de dispersion solide est montré sur la Figure (14).



**Figure 14: Organigramme de la méthode d'extrusion de dispersion solide [31; 33]**

#### III.2.4. Méthode de roulement

Dans le procédé de laminage, à la fois la solution de médicament et la solution de polymère filmogène sont soigneusement mélangées et la solution ou suspension résultante est soumise au rouleau. La solution ou la suspension doit posséder des propriétés rhéologiques spécifiques pour rouler sur le tambour. Le film est séché sur des rouleaux et coupé dans les formes et les tailles souhaitées [32]. L'organigramme de la méthode de roulement est montré sur la Figure (15).

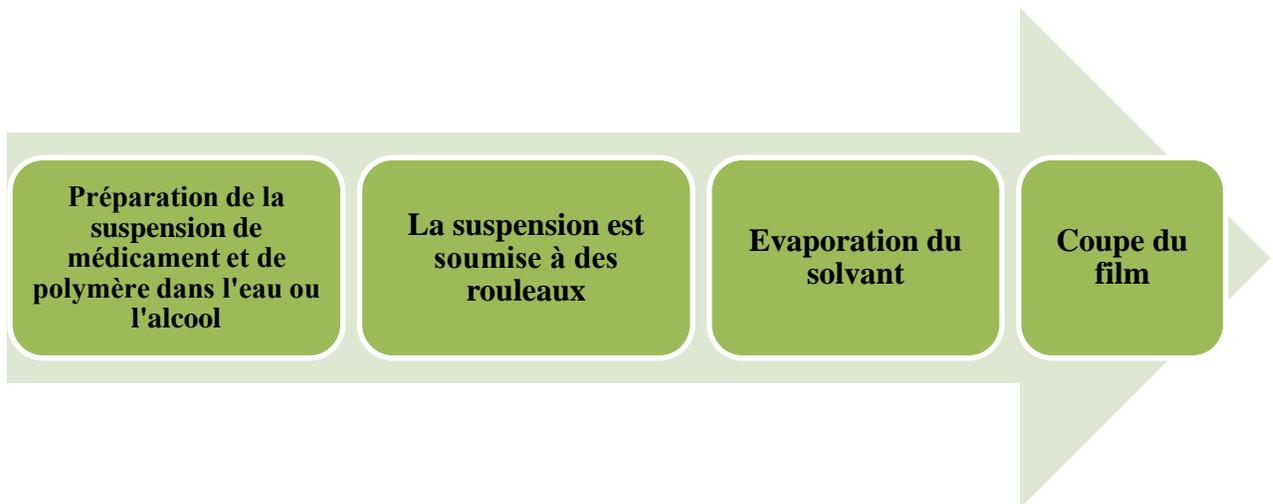


Figure 15: Organigramme de la méthode de laminage [30].

#### III.2.5. Méthode de pulvérisation

La substance médicamenteuse, les polymères et tous les autres excipients sont dissous dans un solvant approprié pour former une solution limpide. Cette solution limpide est ensuite pulvérisée sur un matériau approprié tel que du verre, un film de polyéthylène, de papier kraft non siliconé ou une feuille de téflon, etc [31]. L'organigramme de la méthode de pulvérisation est montré sur la Figure (16).



**Figure 16 : Organigramme de la méthode de pulvérisation [31]**

### **III.3 Conditionnement**

Étant donné que la stabilité des films oraux est affectée par l'humidité et la température. La sélection d'un conditionnement primaire approprié est une décision importante pour les fabricants de films oraux. L'emballage doit fournir une protection mécanique suffisante du film contre les facteurs externes tels que les abrasions mécaniques, les impacts, la lumière, température et humidité pendant le stockage ou le transport. Papier d'aluminium, papier ou des sachets en plastique ou des combinaisons de ceux-ci ont été utilisés pour l'emballage de films oraux. Ces matériaux d'emballage sont faciles à manipuler, peu coûteux et faciles à transformer en sachets souples par méthode de formation verticale ou horizontale lors du remplissage du produit [34].

Le matériau sélectionné pour l'emballage doit avoir les caractéristiques suivantes: [35]

- ✓ Ils doivent être non toxiques ;
- ✓ Ils doivent protéger la préparation des conditions environnementales ;
- ✓ Ils doivent être inerte vis-à-vis le produit ;
- ✓ Ils ne doivent pas conférer au produit des goûts et des odeurs ;
- ✓ Ils doivent satisfaire aux exigences applicables en matière de résistance à la chaleur.

### III.4 Polymères hydrophiles utilisés dans les ODF

Parmi les nombreux polymères étudiés, le chitosane, l'hyaluronane, les dérivés de la cellulose, les polyacrylates, l'alginate, la gélatine et la pectine présentent les propriétés de mucoadhésion les plus convaincantes. Comparés aux polymères non ioniques, les polymères cationiques et anioniques facilitent une interaction forte avec le mucus. Les polymères anioniques sont bien caractérisés du fait de l'existence de groupes fonctionnels carboxyle et sulfate, qui créent la charge négative à des valeurs de pH supérieures au pKa du polymère. À titre d'exemple, la carboxyméthylcellulose sodique (NaCMC) et l'acide polyacrylique (PAA) présentent d'excellentes propriétés muco-adhésives en raison de la formation de liens avec la mucine. Les thiomères, c'est-à-dire un polymère contenant un groupe thiol se distinguent par l'amélioration de la mucoadhésion, car ils peuvent interagir avec la mucine par le biais de la formation de liaisons disulfure [36].

*Juliano et al* [37] ont préparé un film buccoadhésif constitué d'alginate de sodium (ALG-Na) et / ou d'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC) et / ou de chitosane, soit sous forme d'un polymère unique, soit en une combinaison de deux. Fondamentalement, ils visaient à libérer le diacétate de chlorhexidine de manière contrôlée. La HPMC n'a pas été en mesure de prolonger la libération de chlorhexidine, car plus de 80% du médicament a été libéré en moins de 30 minutes. Cependant, les films à base d'alginate de sodium et à base d'ALG-Na/chitosane ont montré que seulement 30 à 35% du médicament était libéré en 30 minutes; par conséquent, ce système polymère est bénéfique pour la libération prolongée de médicament.

*Kapoor et al.* (2015) [38], ont préparé des films minces oraux d'antagoniste du récepteur de la leucotrine (LTRA), tels que le montélukast sodique. Des films minces ont été préparés en utilisant divers agents filmogènes tels que HPMC, PVP, PEG-400 et du glycérol en tant que plastifiant et du mannitol en tant que remplisseur et édulcorant par un procédé de coulée de solvant. Les films préparés par HPMC étaient clairs, transparents et avaient une surface lisse avec une vitesse de dissolution améliorée. Le temps de dissolution *in vitro* des films préparés par HPMC était compris entre 25,38 et 39,12 secondes.

*Nagendrakumar et al* (2015) [39], ont formulé et évalué de films oraux à dissolution rapide de succinate de métoprolol avec HPMC E5 et HEC comme polymères filmogènes par la méthode

de coulée au solvant. La formulation F5 avait un temps de désintégration de 7 secondes et a montré 98% de la libération de médicament dans les 5 minutes.

*Pankaj C. Chougule et al* [17], a développé des films à dissolution rapide à base de PVA contenant de la dompéridone, obtenue par le procédé de coulée au solvant, ces films présentent des caractéristiques mécaniques acceptables et un pourcentage de libération de médicament satisfaisant. Les films préparés étaient transparents avec une surface lisse sans aucune interaction entre le médicament et le polymère. Le pourcentage élevé de libération de médicament du film dans un tampon phosphate à pH 6,8 a indiqué qu'il pourrait être utile dans le traitement du rhume, de la rhinite, pour laquelle une biodisponibilité rapide du médicament est souhaitée.

La concentration de polymères utilisés est également un facteur important lors du développement des ODF. L'intégrité des films oraux à dissolution rapide dépend de la sélection prudente de la nature et de la concentration du polymère [40]. Dans une étude, un film de triclosan à dissolution rapide a été préparé en utilisant différentes qualités d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) dénommées Methocel E3, Methocel E5 et Methocel E15 en tant que polymères filmogènes primaires. Le résultat a démontré que Methocel E5 à la concentration de 2,2% p / v produisait des films dotés d'excellentes propriétés [41]. Les ODF de nébivolol HCl préparés à partir de HPMC, pullulane, polyvinylpyrrolidone (PVP) ont illustré que la modification de la concentration des polymères affecte profondément les propriétés mécaniques et le pourcentage de libération du médicament [42].

Une étude sur la préparation des films à dissolution rapide de losartan de potassium appliquant des concentrations différentes de maltodextrine (MD) et de l'alcool polyvinylique (PVA) a démontré que le temps de désintégration *in vitro* variait directement avec l'augmentation de la concentration de polymère [43].

Notre travail s'inscrit donc dans cette optique, il s'agit de la mise au point d'une nouvelle forme posologique à dissolution rapide pour une administration buccale. Elle concerne l'élaboration de films orodispersibles à base de chitosane contenant la dompéridone, autant que principe actif. Différents paramètres ont été étudiés, tels que l'effet de la concentration en polymère sur les propriétés du film.

# **PARTIE PRATIQUE**

**CHAPITRE IV**  
**MATERIELS ET**  
**METHODES**

## Objectif du travail

L'administration par voie buccale des médicaments, comme un alternatif de la voie orale, est un sujet d'intérêt croissant en raison de ses nombreux avantages tels que la bonne accessibilité, l'élimination facile de la forme de dosage en cas de besoin, l'activité enzymatique relativement faible, prévienne la dégradation du principe actif dans le tractus gastro-intestinale et évite le métabolisme du premier passage hépatique [44].

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques, indiqué pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements. Il a une faible biodisponibilité (15%) due au métabolisme du premier passage hépatique. Par conséquent, pour améliorer son efficacité thérapeutique et sa biodisponibilité, le médicament peut être administré par voie buccale à travers des films buccaux. L'administration buccale de dompéridone peut contourner le métabolisme hépatique de premier passage et améliorer la biodisponibilité. Le présent travail porte donc sur la formulation et la caractérisation des films orodispersibles de dompéridone en utilisant des polymères naturels.

Le chitosane, un polymère naturel, non toxique, biodégradable, mucoadhésif et disposant de très bonnes propriétés filmogènes. Ce polymère bioadhésif permet ainsi l'amélioration de l'absorption des molécules à travers la muqueuse buccale. La crospovidone, est considéré comme un super désintégrant, elle a été utilisée comme agent de désintégration dans la formulation des comprimés orodispersibles, avec des résultats satisfaisants.

Compte tenu de toutes les raisons ci-dessus, cette étude aura pour but d'optimiser l'effet thérapeutique de la dompéridone en l'intégrant dans des films à désintégration rapide à usage sublinguale. Dans cette étude, on a préparé trois formulations avec variation quantitative dans le polymère filmogène, à savoir chitosane (200mg), (250mg), (300mg), en utilisant la méthode de coulée de solvant. La caractérisation de ces films est réalisée par l'évaluation de certains de leurs propriétés telles que l'apparence, le pH, la mesure de leur épaisseur, le temps de désintégration et autres.

## IV.1 Matériels et produits utilisés

### IV.1.1. La verrerie

- Pipettes graduées de 1ml et 10ml.
- Béchers de 100 ml, 1000 ml.
- Verre de montre.
- Tubes à essai.
- Boite de pétri.
- Fioles jaugées de 50 ml, 100 ml et 250 ml.

### IV.1.2. Autres

- Thermomètre.
- Poire.
- Agitateur et plaque chauffante (2 MAG/ ROBAX).
- Balance électronique (KERN ABS220-4N).
- Etuve.
- PH metre électrique.
- Spectrophotomètre UV-visible.

### IV.1.3. Produits utilisés

La dompéridone nous a été fourni par le groupe industriel Sidal, unité Médéa, le chitosane provenait de *Santa Cruz Biotechnology*, la crosopvidone a été approvisionnée par *Sigma-Aldrich*, le mannitol provenait de *BIOCHEM Chemopharma* et l'acide citrique par le laboratoire international *Sigma-Aldrich*.

## IV.2 Présentation du principe actif

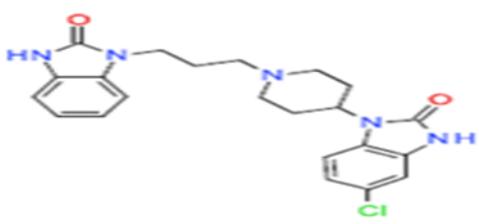
**La Dompéridone** est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques, qui ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Son effet antiémétique semble dû à une combinaison d'effets périphériques (motilité gastrique) et à un antagonisme des récepteurs dopaminergiques dans la zone de stimulation des chimiorécepteurs, située hors de la barrière hémato-encéphalique, dans l'area postrema.

Les études chez l'animal, ainsi que les faibles concentrations trouvées dans le cerveau, indique un effet périphérique prédominant de la dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques [45].

#### IV.2.1. Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques de la dompéridone sont rassemblées dans le tableau suivant :

**Tableau 11 : Fiche produit de la Dompéridone [46, 47]**

<b>Nomenclature IUPAC</b>	5-chloro-1-[1-[3-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl) propyl] pipéridin-4-yl]-2,3dihydro-1H-benzimidazol-2-one
<b>Formule brute</b>	$C_{22}H_{24}ClN_5O_2$
<b>Masse moléculaire</b>	425.917 g/mole
<b>pKa</b>	7.9
<b>Température de fusion</b>	242.5° C
<b>Forme</b>	poudre blanche
<b>Solubilité</b>	Pratiquement insoluble dans l'eau Soluble en milieu aqueux à pH très acide Soluble dans l'éthanol et peu soluble dans le méthanol
<b>Structure chimique</b>	

#### IV.2.2. Synthèse

La dompéridone est obtenue par substitution nucléophile entre les deux composés suivants, dans la 4-méthylpentan-2-one, en présence de carbonate de Sodium et d'une quantité catalytique de KI [46].

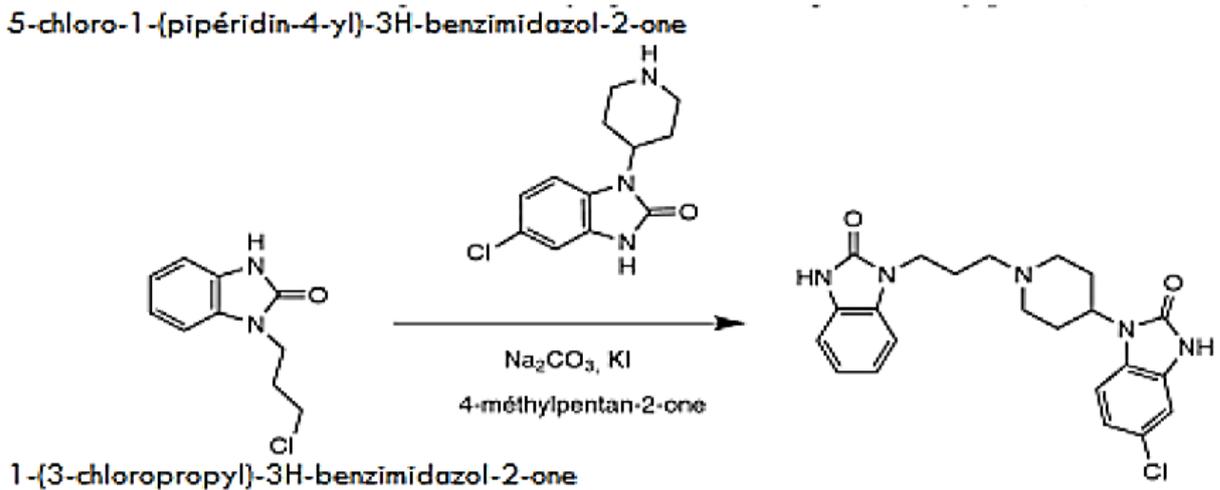


Figure 17 : Schéma réactionnel de la synthèse de la dompéridone [46]

#### IV.2.3. Mécanismes d'action

La dompéridone augmente efficacement le péristaltisme de l'œsophage ainsi que la pression du sphincter œsophagien inférieur (PSOI), stimule la motilité et le péristaltisme gastriques et améliore la coordination gastroduodénale; elle facilite ainsi la vidange gastrique et diminue le temps de transit dans l'intestin grêle.

Le mode d'action de la dompéridone est lié à son activité inhibitrice sur les récepteurs périphériques de la dopamine. La dompéridone peut inhiber les vomissements provoqués par la stimulation de la zone chimioréceptrice de déclenchement (située hors de la barrière hémato-encéphalique) par l'apomorphine, l'hydergine, la morphine ou la lévodopa. Certains signes indirects indiquent que ces vomissements sont également maîtrisés au niveau gastrique; la dompéridone inhibe en effet également les vomissements provoqués par la lévodopa administrée par voie orale, et les concentrations de dompéridone dans la paroi gastrique après absorption par voie orale sont nettement plus élevées que les concentrations dans le plasma ou les autres organes. La dompéridone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique d'emblée, aussi ne devrait-elle pas entraîner d'effets sur le système nerveux central [48].

#### IV.2.4. Indications

La dompéridone est indiquée dans le traitement symptomatique des troubles de la motilité des voies digestives supérieures associés à une gastrite chronique ou subaiguë, et à la gastroparésie diabétique [49]. Il est indiqué pour le soulagement des symptômes de type

nausées et vomissements [48]. On peut également prescrire la dompéridone dans la prévention des troubles digestifs associés aux agents antiparkinsoniens dopaminergiques [49].

### IV.2.5. Contres indications

L'hypersensibilité à la dompéridone, les prolactinomes et les patients pour lesquels la stimulation de la motilité gastrique peut s'avérer nocive (hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécaniques, perforation digestive) sont des contres indications à son utilisation.

La dompéridone ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de troubles hépatiques ou souffrants d'insuffisance rénale sévère. En cas d'administration répété, la fréquence doit être réduite à une ou deux prises par jour, en fonction de l'insuffisance rénale [46].

La dompéridone est contre-indiqué chez les patients : [48]

- chez qui l'on connaît une prolongation de l'un des intervalles de la conduction cardiaque, plus particulièrement de l'intervalle QT;
- présentant un déséquilibre électrolytique important;
- souffrant d'une cardiopathie sous-jacente, p. ex. d'insuffisance cardiaque congestive.

### IV.2.6. Effets indésirables

Lors d'études cliniques réalisées avec la dompéridone administrée par voie orale, la fréquence globale des effets secondaires a été  $< 7\%$ . Certains de ces effets secondaires sont une extension des propriétés antidopaminergiques de la dompéridone. La plupart de ces effets disparaissent spontanément pendant le traitement ou sont aisément tolérés. Les réactions les plus graves ou les plus gênantes (galactorrhée, gynécomastie, troubles menstruels) sont dose-dépendantes et disparaissent progressivement après diminution de la posologie ou interruption du traitement [48].

### IV.2.7. Différentes présentations de médicaments contenant la dompéridone

La dompéridone est commercialisé sous différentes forme galéniques, des comprimés pelliculés de 10 mg, des granulés effervescents, des suppositoires et des suspensions buvables, comme illustré dans la Figure (18).



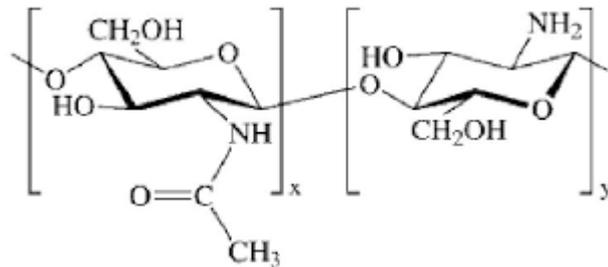
**Figure 18 : Différentes présentations de médicaments contenant la dompéridone commercialisés en Algérie.**

### IV.3 Chitosane

Le chitosane a été identifié pour la première fois dans les champignons par le professeur français Henri Braconnot en 1811 [50]. Le chitosane est un polyside issu de l'acétylation de la chitine présente dans la carapace des crustacés. C'est un polymère naturel, non toxique, biodégradable, mucoadhésif et disposant de très bonnes propriétés filmogènes. Il peut être présent sous la forme d'un polycation lorsque le pH est inférieur à son pKa. Cela permettra d'augmenter les forces d'attractions moléculaires (interactions électrostatiques) avec des polymères anioniques ou avec le mucus buccal chargé négativement. Ce polymère bioadhésif permet ainsi d'améliorer l'absorption des molécules à travers la muqueuse buccale [16].

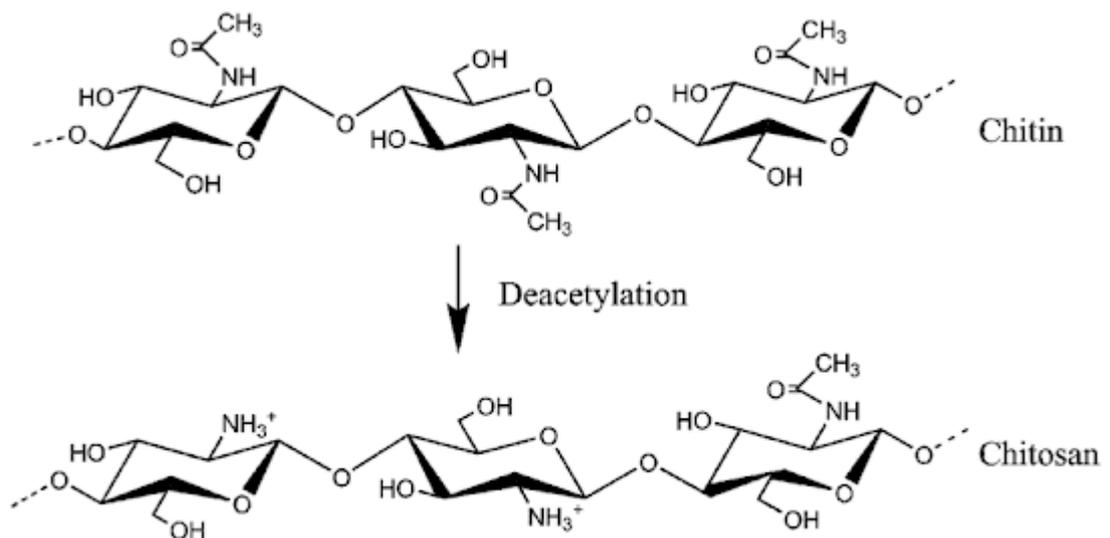
### IV.3.1. Composition chimique

Le chitosane est un polymère linéaire de N-acétylglucosamine (2-acétamido-2-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranose) et de glycosamine selon le degré d'acétylation (Figure19).



**Figure 19 : Structure chimique de la chaîne du chitosane [51]**

La chitine est issue des arthropodes comme les crabes et les crevettes, elle est extraite par un traitement acide pour dissoudre les carbonate de calcium, suivi par une extraction alcaline pour solubilisée les protéines. La chitine traitée doit être acétylée dans la NaOH chaude et concentrée pour produire le chitosane [51]. Le schéma de la réaction est présenté dans la Figure 20.



**Figure 20 : Acétylation de la chitine et obtention du chitosane [51]**

### **IV.3.2. Application**

Due à ses propriétés physiques et chimiques le chitosane trouve de larges applications dans différents domaines. Par exemple, le chitosane est neutralisé par des acides organiques qui sont généralement utilisés comme un solvant pour des applications cosmétique, le chitosane devient visqueux après neutralisation ce qui facilite son interaction avec les téguments et les cheveux.

Due à sa nature polycationique le chitosane peut être utilisé comme un agent de floculation. Il peut aussi agir comme un agent chélateur. Une quantité considérable de la chitine et du chitosane est globalement utilisée pour le traitement des eaux de décharge. Les molécules du chitosane forment des agglomérats avec les déchets anioniques, qui précipitent ou flottent à la surface des eaux traitées.

Le chitosane est déjà utilisé dans la fabrication du papier du à sa similitude structurale avec la cellulose, et comme il est biodégradable il peut ainsi réduire le risque des emballages et des autres produits sur l'environnement. Le papier produit avec le chitosane à une surface lisse et est plus résistant à l'humidité [50].

### **IV.4 Crospovidone**

Le polyvinylpyrrolidone insoluble (crospovidone) est obtenu par une polymérisation du N-vinylpyrrolidone, ce qui donne un polymère réticulé par des liaisons [4-6].

La crospovidone est aujourd'hui utilisée dans l'industrie pharmaceutique comme un polymère de gonflement avec des propriétés adsorbantes sélectives. Son effet désintégrant dans les comprimés orodispersibles, son aptitude à hydrolyser des principes actifs insolubles et d'adsorber et former des complexes sont les propriétés majeures qui le rendent utile comme adjuvant pharmaceutique. La crospovidone est considérée comme un « super désintégrant » pour les comprimés orodispersibles. En outre, la crospovidone micronisée à une utilisation considérable autant qu'une substance active contre la diarrhée dans certaines régions du monde [52].

#### **IV.5 Choix des polymères matriciels**

Pour la préparation des films le chitosane a été utilisé seul, et en combinaison avec l'alginate de sodium (ALG-Na) ou avec le polyvinylpyrrolidone (PVP). L'ALG-Na n'est pas soluble dans la solution d'acide acétique (1% v/v) (utilisée pour solubiliser le chitosane), on a essayé de la dissoudre dans l'eau distillée avant de l'ajouter dans la solution de chitosane, le produit obtenu après séchage était un solide de couleur blanche qui s'effrite entre les doigts. Le PVP au contraire a été soluble dans la solution d'acide acétique, mais le résultat a été le même que le précédent. Suite à ces résultats, nous avons travaillé avec le chitosane seul pour lequel les films étaient de meilleure qualité.

#### **IV.6 Choix des autres excipients**

Le propylène glycol a été utilisé comme plastifiant dans cette formulation. 250 mg a été incorporée dans la première formulation, après analyse des résultats on a essayé d'augmenter la quantité, mais le produit obtenu était d'aspect gélatineux et très fragile. L'acide citrique a été utilisé autant que stimulant salivaire. Nous avons utilisé, en premier lieu, le lactose autant qu'édulcorant, et comme on a constaté que le film avait un excès de poudre ce qui va influencer ses propriétés mécaniques et thérapeutique, nous l'avons donc substitué par le mannitol, un édulcorant de charge d'un meilleur pouvoir sucrant sans la moindre modification glycémique. La crospovidone a été choisi comme un agent de désintégration dans notre préparation.

#### **IV.7 Amélioration de la solubilité du principe actif**

Le choix d'un solvant approprié pour la dissolution de la dompéridone a été un défi technique. Dans un premier temps, nous avons utilisé un mélange eau/ méthanol dans des proportions déterminées avec chauffage [53], toutefois, il subsistait quelques particules de dompéridone en suspension. Aussi l'utilisation du méthanol seul tel que préconisé dans la pharmacopée, ne permettait pas une bonne dissolution du principe actif.

Après ces essais, on a essayé de préparer une solution d'eau distillée acidifiée [16] en augmentant la quantité de l'acide citrique, après agitation et chauffage pendant 15 minutes la dompéridone a été complètement dissoute. Les différentes formulations réalisées sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 12 : Présentation des différents essais réalisés

	E1	E2	E3	E4	E5	E6
<b>Chitosane</b>	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
<b>Dompéridone</b>	156 mg	156 mg	156 mg	156 mg	156 mg	76 mg
<b>ALG-NA</b>	-	100 mg	-	-	-	-
<b>PVP K90<sub>1</sub></b>	-	-	-	-	10 mg	-
<b>PG</b>	250 mg	250 mg	4 ml	2 ml	0.5 ml	250 mg
<b>Lactose</b>	70 mg	70 mg	70 mg	70 mg	70 mg	-
<b>Acide citrique</b>	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
<b>Crospovidone</b>	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
<b>Aspect</b>	Film	Solide	Gélatineux	Gélatineux	Gélatineux	Film

Ces essais préliminaires de formulation nous ont donc permis d'élaborer trois formulations pour le développement d'ODF pour l'administration buccale de la dompéridone. La composition finale est donnée dans le Tableau 13.

#### IV.8 Préparation des films orodispersibles

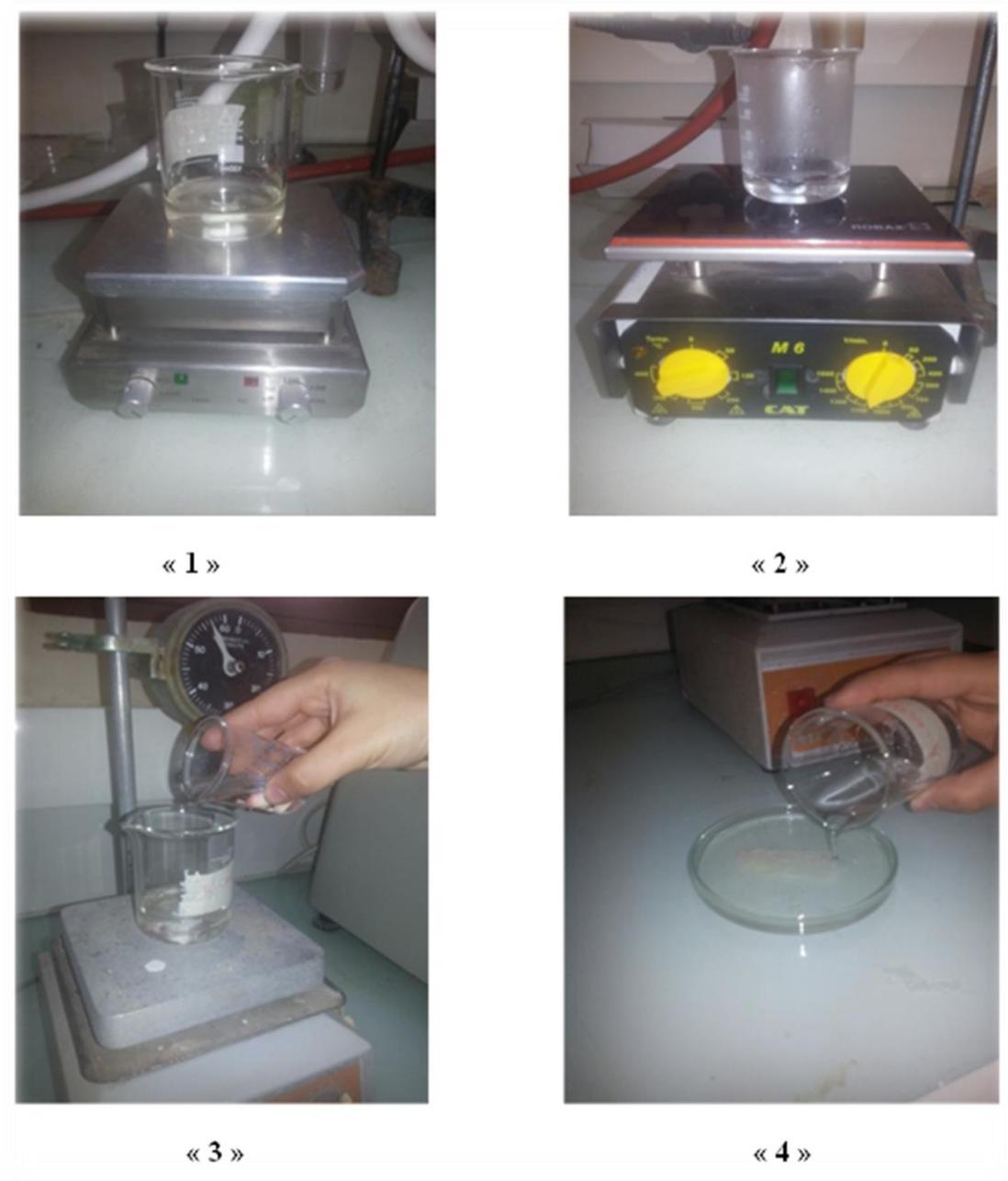
Trois formulations ont été préparées, dans chacune une quantité différente du polymère a été introduite, en ajoutant le propylène glycol autant que plastifiant, et la crospovidone comme agent de désintégration. Chaque formulation a été chargée en principe actif de telle sorte qu'une fois sec un patch de 4 cm<sup>2</sup> contiendrait 5 mg de PA, ainsi pour une boîte de pétri d'un diamètre de 8,8 cm, il faudrait 76 mg de dompéridone. Les différentes formulations sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 13 : Composition des ODF**

	<b>F 1</b>	<b>F 2</b>	<b>F 3</b>
<b>Dompéridone (mg)</b>	76	76	76
<b>Chitosane (mg)</b>	200	250	300
<b>crospovidone (mg)</b>	5	5	5
<b>PG (mg)</b>	250	250	250
<b>Acide citrique (mg)</b>	330	330	330
<b>Mannitol (mg)</b>	20	20	20
<b>Eau distillée (ml)</b>	20	20	20
<b>Acide acétique (1% v/v) (ml)</b>	20	20	20

#### **IV.8.1. Mode opératoire**

Pour chaque formulation la quantité du chitosane a été dissoute dans 20 ml de la solution d'acide acétique (1% v/v), sans agitation pendant 24 h. Après dissolution complète du chitosane on ajoute 5 mg du crospovidone et 250 mg de propylène glycol sous agitation constante pendant 15 min pour homogénéisation. En même temps dans un autre bûcher on dissout 330 mg d'acide citrique dans 20 ml d'eau distillée pour obtenir une solution d'eau distillée acidifiée, dans laquelle on dissout 76 mg du dompéridone et 20 mg du mannitol sous agitation constante pendant 15 min avec chauffage à 100°C, une fois la solution est homogène on la verse dans la solution visqueuse du chitosane avec agitation pour assurer l'homogénéité de la préparation. La solution résultante a été versée dans une boîte de Pétri en verre d'un diamètre de 8.8 cm et a été laissée sécher dans l'étuve pendant 24h à 50° C. Le film a été ensuite emballé dans du papier d'aluminium. Les étapes de préparation des formulations sont illustrées par la Figure 21.



**Figure 21 : Les étapes de préparation des ODF : « 1 » solution du polymère, « 2 » solution du principe actif, « 3 » mélange des deux préparations, « 4 » coulée sur une boîte de pétri.**

## **IV.9 Caractérisation des films préparés**

### **IV.9.1. Aspect physique et texture**

L'inspection visuelle de la formulation de film développée peut fournir des résultats de propriétés organoleptiques souhaitées comme la couleur, la saveur et le goût. L'uniformité

en couleur et en odeur avec le bon goût apporte l'acceptabilité du patient. L'aspect général et l'élégance du film ont été identifiés visuellement, ce qui inclut la forme, la couleur, la présence d'une odeur, le goût, la texture de la surface... etc [54].

#### IV.9.2. Mesure d'épaisseur et du poids

L'épaisseur des patchs de chaque formulation a été déterminée à l'aide d'un micromètre (Figure 22).



**Figure 22 : Détermination de l'épaisseur par un micromètre.**

Le poids individuel de trois échantillons (2x2 cm) de chaque formulation a été déterminé à l'aide d'une balance analytique [54].

#### IV.9.3. La résistance au pliage

La résistance au pliage est une autre procédure permettant d'estimer les propriétés mécaniques d'un film. Il est mesuré en pliant à plusieurs reprises un film au même endroit jusqu'à ce qu'il se brise. La valeur de résistance au pliage est le nombre de fois que le film est plié sans se rompre. Une plus grande valeur de résistance au pliage décrit la résistance mécanique d'un film. Il existe une relation directe entre la résistance mécanique et la résistance au pliage des films. Comme la résistance mécanique est régie par les concentrations en plastifiant, il est clairement évident que la concentration en plastifiant affecte également de manière indirecte la valeur de résistance au pliage [55].

#### IV.9.4. Temps de désintégration *in vitro*

Le temps de désintégration est le temps où le film se casse ou désintègre. Un film d'une surface de 4 cm<sup>2</sup> est placé dans un bécher contenant 10 ml de la solution tampon pH 6.8. Le test a été effectué à 37°C. Le temps requis pour que le film se casse est pris comme étant le temps de désintégration *in vitro*. Normalement, le temps de désintégration est en fonction avec la composition du film car il varie avec la formulation, il est généralement de 5 à 30 s [55].

#### IV.9.5. Détermination du pH de surface des films

Le pH de surface doit être neutre (aux alentours de 7), un pH-mètre peut être utilisé (*HANNA instruments. HI 2211 pH/ORP Meter*) (Figure 23). Le film est peu mouillé par l'eau distillée et le pH est mesuré en mettant en contact la surface humide du film avec l'électrode du pH-mètre, la valeur affichée est alors enregistrée [21, 56]. La détermination du pH de surface est essentielle car un pH acide ou basique est susceptible de provoquer une irritation des muqueuses buccales [55].



Figure 23 : pH-mètre utilisé pour détermination du pH de la surface

### IV.10 Etude de la dissolution *in vitro* du principe actif

#### IV.10.1. Préparation de la solution tampon

Dans une fiole de 250 ml, on dissout 2.09g du phosphate monosodique ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) avec 1 g du phosphate disodique ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) dans l'eau distillée et on complète jusqu'au 250 ml le

mélange est mis sous agitation constante jusqu'à homogénéisation. Le pH est testé par un papier de pH.

#### IV.10.2. Elaboration de la courbe d'étalonnage standard de la dompéridone dans la solution tampon phosphate (6,8pH)

100 mg de la dompéridone a été pesée avec précision et dissoute dans la solution tampon phosphate 6,8 pH et 1 ml de l'acide chlorhydrique (HCl) (37.5%) dans une fiole et le volume a été complété à 100 ml. 10 ml de cette solution a été prélevée et complétée à 100 ml par la solution tampon, ce qui donne une concentration de 100 µg/ml. À partir de cette solution, des aliquotes de 1,0, 3,0, 5,0, 7,0 et 9,0 ml ont été prélevés puis introduits dans des fioles jaugées de 50 ml et le volume a été complété à 50ml par la solution tampon (Figure 24). L'absorbance de la solution diluée a été mesurée à 290 nm par un spectrophotomètre UV- visible (*SHIMADZU. UV-1201*), et une courbe standard a été dessinée en utilisant les données obtenues. Le coefficient de corrélation a été calculé par une analyse de régression linéaire.



Figure 24 : Présentation des dilutions effectuées

#### IV.10.3. Test de dissolution in vitro

Pour étudier la libération du médicament à partir des films orodispersibles. Un milieu tampon phosphate à pH 6,8 a été utilisé comme milieu de dissolution assimilant le pH buccale. La libération du principe actif a été effectuée à 37°C. Un film de 4 cm<sup>2</sup> de chaque

formulation est trompé dans 900 ml de la solution tampon. Un échantillon de 5ml est prélevé à un intervalle de 20s pendant 2 minutes, et remplacés par le même volume de la solution tampon. Les échantillons sont collectés et l'absorbance a été déterminée à 290 nm par un spectrophotomètre UV- visible (*SHIMADZU. UV-1201*) (Figure 25).



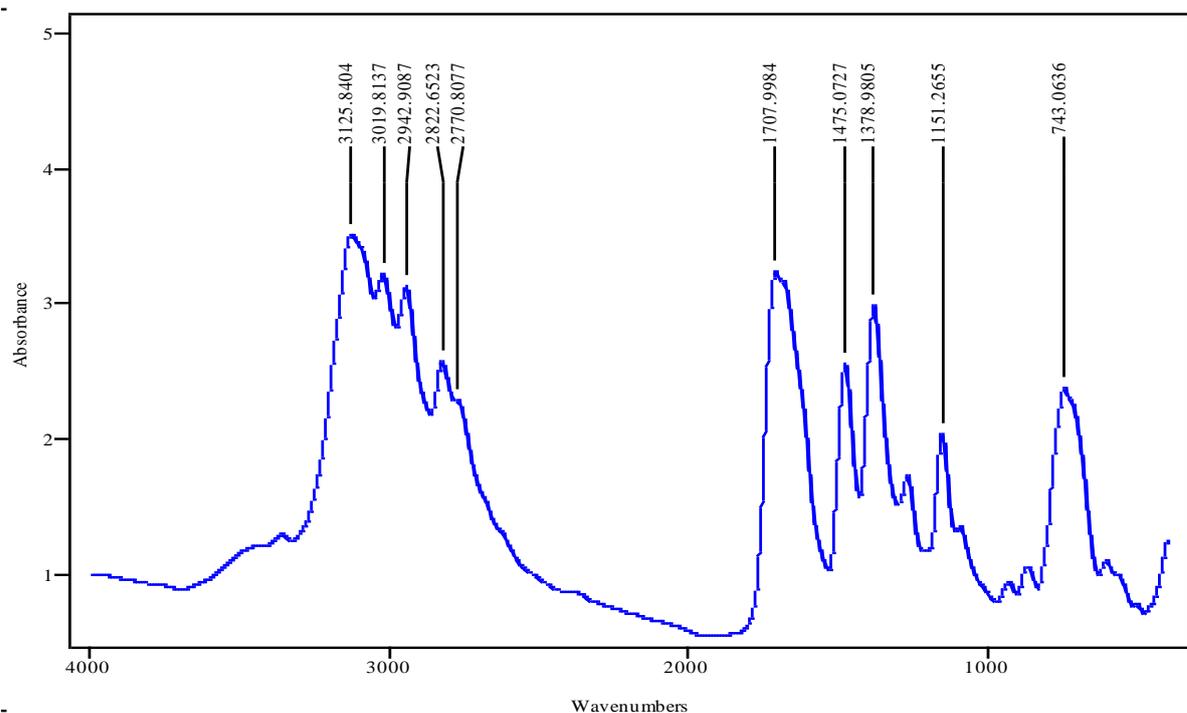
**Figure 25 : Spectrophotomètre UV-visible utilisé**

**CHAPITRE V**  
**RESULTATS ET**  
**DISCUSSION**

## V.1 Etude de la compatibilité du principe actif avec les différents excipients

L'analyse par spectroscopie infrarouge à transformateur de Fourier (FTIR) a été effectuée pour évaluer une éventuelle interaction médicament-excipient. Le principe actif, le polymère ainsi que leur mélange ont été mélangés avec du KBr (bromure de potassium) dans un rapport de 1: 100, et comprimés pour préparer des pastilles. Nous avons utilisé un spectrophotomètre FTIR (*JASCO FT/IR-4100*) allant de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ .

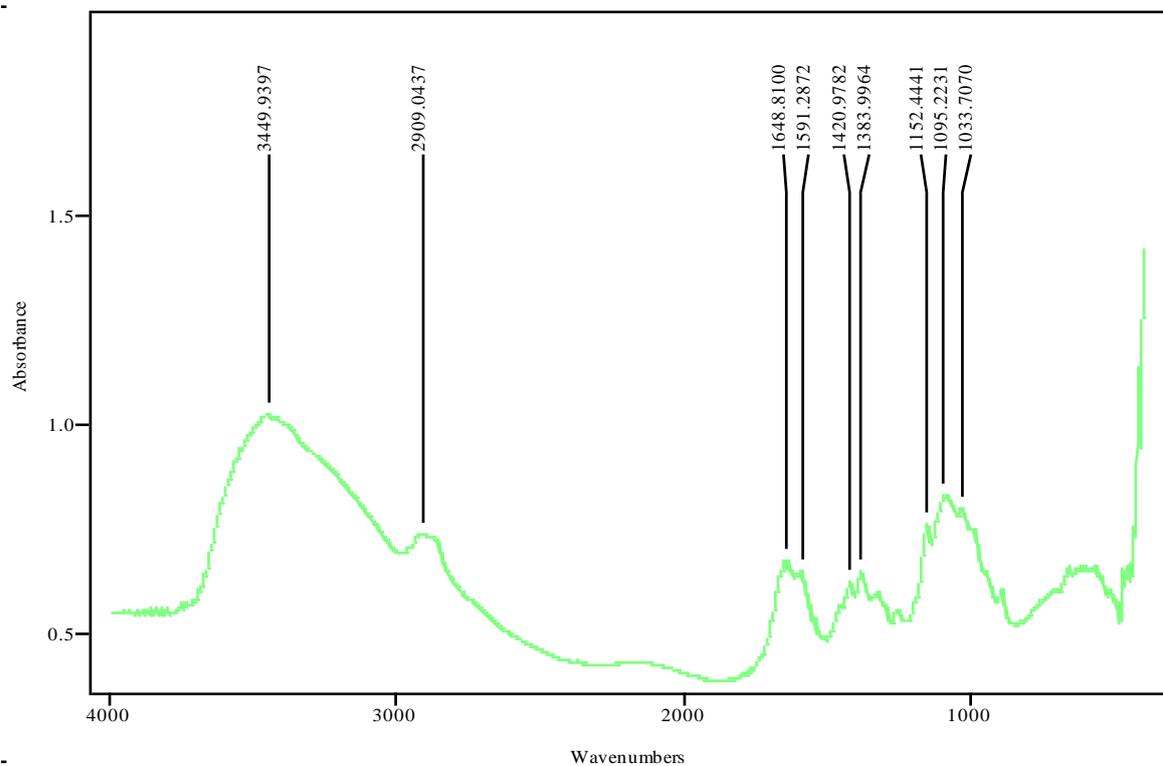
Le spectre FTIR de la dompéridone pure est présenté sur la figure (26). Le spectre FTIR montre des bandes caractéristiques nettes à 3125.84, 1707.99, 1475.07, 1378.98 et 1151,26  $\text{cm}^{-1}$  en raison de l'étirement des bandes de vibration de C = O, N-H, C-N et de deux C-O respectivement [56].



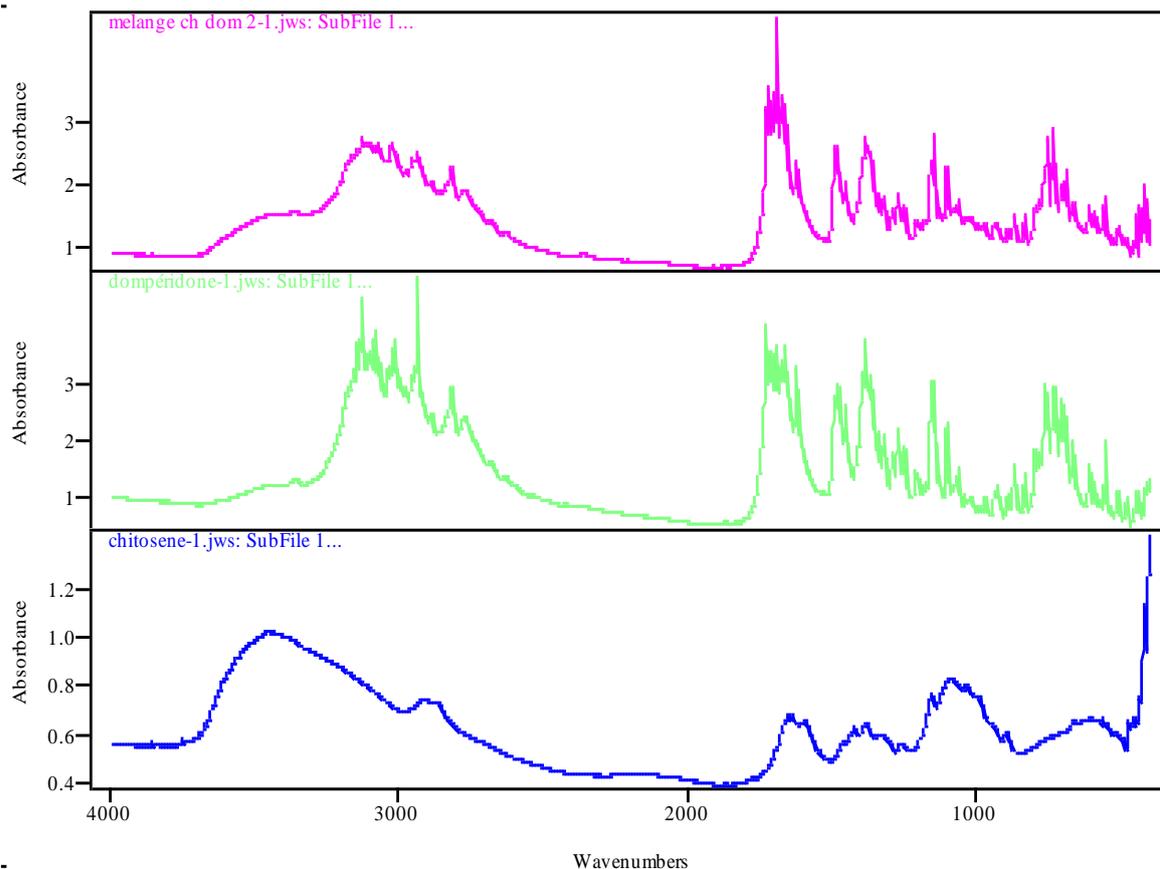
**Figure 26 : Spectres IR de la dompéridone pure.**

Sur la figure (27), nous pouvons observer le spectre infrarouge du chitosane. Une forte bande dans la région 3291–3610  $\text{cm}^{-1}$  correspond à l'étirement des N-H et O-H, ainsi qu'aux liaisons hydrogène intramoléculaires. Les bandes d'absorption aux alentours de 2921 et 2877  $\text{cm}^{-1}$  peuvent être attribuées aux étirements C-H symétriques et asymétriques, respectivement. Ces bandes sont caractéristiques du polysaccharide et se retrouvent dans d'autres spectres de polysaccharides. La présence de groupes N-acétylé résiduels a été

confirmée par les bandes à environ  $1648\text{ cm}^{-1}$  (étirement C = O de l'amide I) et  $1383\text{ cm}^{-1}$  (étirement C-N de l'amide III), respectivement. Nous n'avons pas trouvé la petite bande à  $1550\text{ cm}^{-1}$  qui correspond à la flexion N-H de l'amide II. C'est la troisième bande caractéristique des groupes N-acétyle typiques, et elle a probablement été recouverte par d'autres bandes. Une bande à  $1591\text{ cm}^{-1}$  correspond à la flexion N-H de l'amine primaire. La flexion de  $\text{CH}_2$  et les déformations symétriques de  $\text{CH}_3$  ont été confirmées par la présence des bandes à environ  $1423$  et  $1375\text{ cm}^{-1}$ , respectivement. La bande d'absorption à  $1153\text{ cm}^{-1}$  peut être attribuée à l'étirement asymétrique du pont C-O-C. Les bandes à  $1066$  et  $1028\text{ cm}^{-1}$  correspondent à l'étirement C-O [57].



**Figure 27 : Spectre FTIR du chitosane pur.**



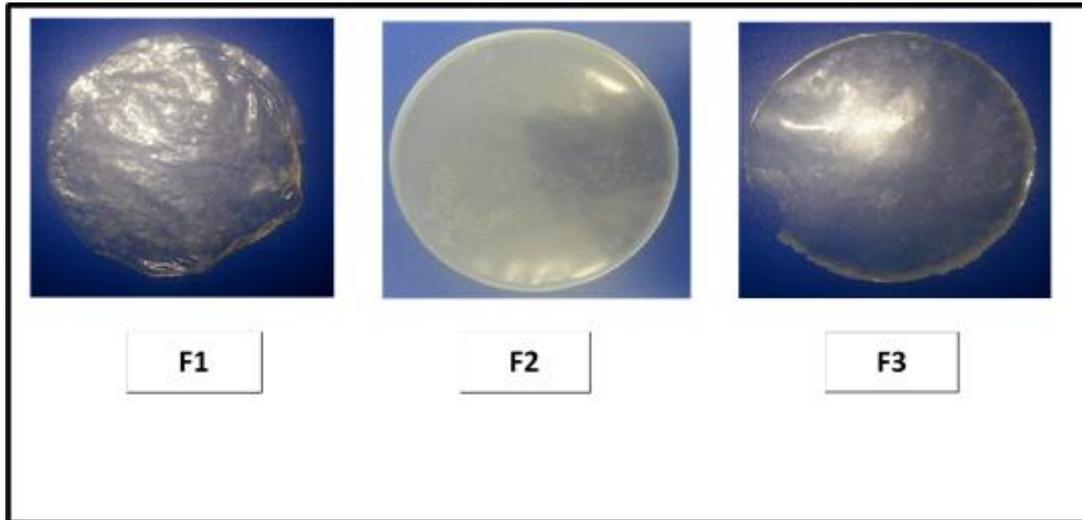
**Figure 28 : Spectre FTIR du mélange chitosane/dompéridone.**

En outre, aucun pic supplémentaire n'a été observé dans le spectre FTIR des mélanges chitosane/dompéridone (Figure 28), ce qui indique l'absence de toutes interactions chimiques ou physique entre le médicament et le polymère. Par contre, l'étude de la compatibilité avec les autres excipients n'a pas été réalisée, toutefois, si on se base sur l'étude réalisé par Chougule et al. [17] et qui ont travaillé avec les mêmes excipients, et qui ont trouvé que les excipients de la formulation étaient compatibles avec le principe actif.

## V.2. Caractérisation des films élaborés

### V.2.1. Apparence physique et texture de la surface

On a préparé 3 formulations avec différentes quantités de polymères. Les films préparés sont tous de couleur légèrement jaune (la nuance de la couleur augmente avec l'augmentation de la quantité du chitosane), d'odeur caractéristique de l'acide acétique, du goût amer et de consistance semi-solide. La surface des films est rugueuse avec présence de fissures, tels qu'on le voit sur la Figure (29).



**Figure 29 : Images des films obtenus**

Après quelques jours les films des formulations F2 et F3, qui ont été emballés dans du papier aluminium, changent de couleur, du jaune au blanc comme le montre les images dans la Figure (30).



**Figure 30 : Aspect des films après conservation**

### V.2.2. Mesure du poids et des épaisseurs

Le poids de 3 échantillons de chaque formulation est mesuré. Et leur épaisseur est mesurée à l'aide d'un micromètre. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau 14 : Poids et épaisseur des films obtenus**

<b>Formulations</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>
	<b>CH (200 mg)</b>	<b>CH (250 mg)</b>	<b>CH (300 mg)</b>
<b>Poids (g)</b>	0,044	0,067	0,0586
<b>Epaisseur (µm)</b>	150	130	160

### V.2.3. Résistance au pliage

La résistance au pliage dépend de la concentration du polymère et du plastifiant, elle a été estimée manuellement pour les films préparés. Les résultats sont présentés dans le Tableau (15).

**Tableau 15 : Résistance au pliage des 3 formulations**

<b>Formulations</b>	<b>Résistance au pliage</b>
<b>F1</b>	>350
<b>F2</b>	>350
<b>F3</b>	>350

On remarque que la résistance au pliage pour toutes les formulations est supérieure à 350 fois, ce qui était satisfaisant et révèle une bonne flexibilité des films pour toutes les formulations.

### V.2.4. Détermination du pH de surface des films

Le chitosane est un matériau bioadhésif prometteur, à pH neutre ou légèrement alcalin, qui se révèle être avantageux pour l'adsorption sur la surface de la muqueuse. Le pH des 3 formulations était très acide par rapport au pH de la muqueuse buccale (Tableau 16), ce qui est susceptible de provoquer des irritations.

**Tableau 16 : pH de surface des films obtenus**

<b>Formulations</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>
<b>pH de surface</b>	3,08	3,00	3,21

Le pH acide des films est dû à l'utilisation d'une solution d'acide acétique comme solvant ainsi que l'incorporation d'une quantité importante d'acide citrique afin d'obtenir une solubilisation complète du principe actif.

### V.2.5. Temps de désintégration

Le temps de désintégration des films préparés était de ; 13 s, 17 s, pour les formulations F1 et F2 respectivement. Les films de la formulation F3 ne se désintègrent pas dans les conditions opératoires. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau (17).

**Tableau 17 : Temps de désintégration des films préparés.**

Formulations	Temps de désintégration (s)
F1	13
F2	17
F3	/

La désintégration de 2 films de la formulation F1 et F2 après 13 s et 17 s respectivement dans la solution tampon phosphate à 37°C est montrée dans la Figure (31). Le film de la formulation F3 se gonfle dans la solution tampon mais ne se désintègre pas comme il est montré dans la Figure (32)



**Figure 31 : Images montrant la désintégration de 2 films de la formulation F1 et F2.**



**Figure 32 : Image montrant l'aspect du film (F3) dans la solution tampon**

Il a été observé que le temps de désintégration augmente quand la concentration en polymère dans le film augmente. Cela pourrait être dû au fait que l'augmentation du taux de polymère, entraîne la formation d'une couche de gel à haute viscosité qui réduit la mobilité des particules de principe actif dans la matrice gonflée, ce qui conduit à une augmentation du temps de désintégration.

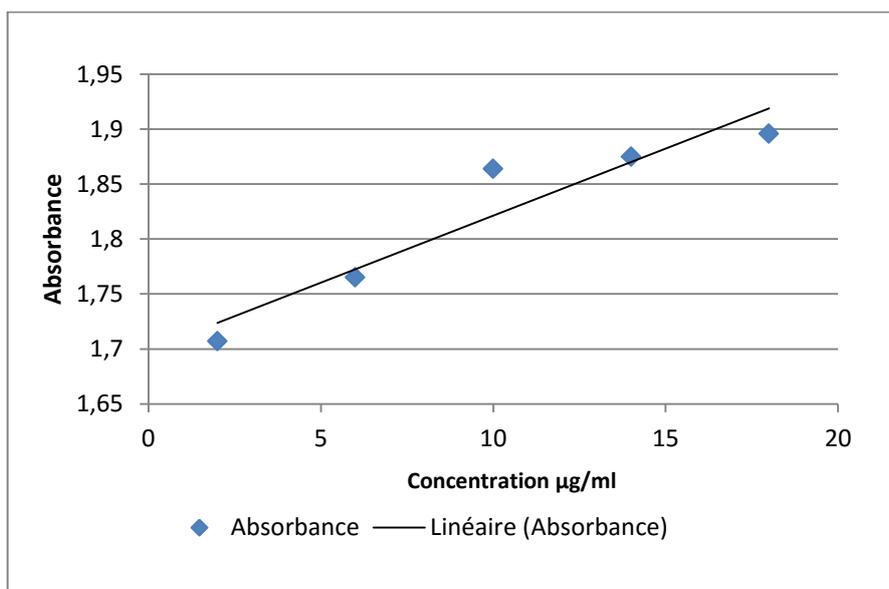
### **V.3 Etude de dissolution du Principe actif PA**

#### **V.3.1. Droite d'étalonnage de la solution du PA à pH = 6,8**

La courbe représentant la variation de la densité optique, mesurée par spectroscopie UV à pH= 6,8, en fonction de la concentration en dompéridone, est une droite représentée ci-dessous (Figure 33) et dont l'équation est la suivante :

$$Y = 0,0122X + 1,699$$

Où : Y est l'absorbance, X la concentration. Avec coefficient de corrélation  $R^2 = 0,8979$ .



**Figure 33 : Courbe d'étalonnage de la dompéridone dans le milieu à pH = 6,8.**

### V.3.2. Test de dissolution in vitro

Les absorbances, mesurés par spectrophotométrie UV-visible, à 290 nm des différents prélèvements au cours du temps sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 18 : Les absorbances du PA mesurées spectrophotométrie UV-visible**

Formulation	Absorbance					
	20s	40s	60s	80s	100s	120s
F1	1,750	1,750	1,750	1,750	1,750	1,750
F2	1,750	1,750	1,750	1,750	1,750	1,750
F3	1,750	1,750	1,750	1,750	1,750	1,750

Des études de dissolution ont été effectuées dans un tampon phosphate (pH 6,8) comme milieu de dissolution. On remarque que, pour toutes les formulations, le maximum de la libération du médicament était de 83,6 au bout de 20 sec, ce résultat est avantageux, vu que les films de la formulation F1 et F2 désintègrent rapidement, une libération rapide du PA est souhaitée.

# **CONCLUSION GENERALE**

### **Conclusion générale**

La dompéridone est utilisée dans le traitement des nausées et vomissements. La formulation conventionnelle de la dompéridone est considérée comme ayant une faible efficacité, principalement en raison de son échec à fournir et à maintenir des niveaux thérapeutiques efficaces. Il présente une faible biodisponibilité due au métabolisme du premier passage hépatique.

Par conséquent, cette étude vise à mettre l'accent sur le développement d'un système de délivrance buccale orodispersible avec l'objectif d'offrir une administration rapide associée à une efficacité thérapeutique accrue, à la complaisance du patient et à la biodisponibilité.

Pour cela on a formulé trois types de films buccaux à base d'un polymère hydrophile ; le chitosane à savoir : CH (200 mg), CH (250 mg) et CH (300 mg); dans lesquels nous avons intégré le principe actif.

Les films préparés ont été évalués en termes de poids, d'épaisseur, de pH de surface, résistance au pliage et temps de désintégration. En ce qui concerne la libération de médicament à partir des films, on peut dire que les films obtenus en utilisant différentes quantités du polymère, ont une cinétique de libération très rapide, ce qui est avantageux pour les films à désintégration rapide où une libération rapide de médicament de son support est souhaitée.

La dompéridone un principe actif très peu soluble dans l'eau, dans ce travail on a réussi à améliorer sa solubilité en utilisant une solution d'eau distillée acidifiée. Le chitosane utilisé autant que matrice polymérique dans ce travail, avec ces propriétés filmogènes excellentes. La crospovidone elle-même a donné les résultats désirés, un super désintégrant qui nous a permis d'obtenir des films (F1 et F2) avec un temps de désintégration réduit, ce qui est le but principal de notre travail.

A partir de ces résultats; on peut conclure que les deux formulations (F1 et F2) mises au point conviennent pour être utilisées autant qu'ODF et ceci en raison de leur temps de dissolution qui est réduit. Les films de la formulation F3 peuvent être utilisés autant que film buccale mucoadhésif, si toutefois leur propriété de bioadhésion est testée, ce qui peut être l'objectif d'études ultérieures plus détaillées.

En perspective, une optimisation de la structure serait nécessaire, en faisant varier la quantité de polymère, du plastifiant ainsi que le désintégrant. En observant les principales propriétés attendues, le temps de désintégration et les propriétés mécaniques.

# **BIBLIOGRAPHIE**

## Bibliographie

- [1] *www.msmanuals.com*, « Nausées et vomissements chez l'adulte ».
- [2] *Pharmaco médicale.org*, « Antiémétiques: les points essentiels », 31/07/2017.
- [3] CCU-HGE (2012), « *ABREGÉ d'hépto-gastro-entérologie* », 2<sup>ème</sup> édition, Elsevier-Masson (Ed).
- [4] *Association française de formation médicale continue en hépto-gastro-entérologie*, « Vomissements chroniques inexpliqués de l'adulte », 2014.
- [5] Prashant Singh, Sonia S, Yoon and Braden Kuo, « Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics », *Therap Adv Gastroenterol* 2016 Jan ; 9(1) : 98-112.
- [6] *Slide Player* « L'estomac: le vomissement », 11/11/2010.
- [7] Prashant Singh, Sonias Yoon, Braden Kuo, « A review of pathophysiology and therapeutics », *Therap Adv Gastroenterol*, Jan 2016, 9(1): 98-112.
- [8] Thomas Boulanger « Les formes pharmaceutiques et les voies d'administration » *pharmacie galénique IFSI* .24/11/2014 .pp7-26.
- [9] ActuSoins « Le devenir des médicaments dans l'organisme : un voyage en plusieurs étapes », Laurence Piquard, 09/06/2017.
- [10] Birrer, G. A., Murthy, S. S., Liu, J., & Estrada, J. (2001). « *Parenteral dosage forms* ». *Separation Science and Technology*, 269–305.
- [11] A.F.Wasilewski, Raca.P.Bonnabry « Systèmes thérapeutiques transdermique : aspects pratiques chez le patient âgé » *médecine and hygiène*, 17/11/2004 ; pp : 2320-2321.
- [12] Ni Zeng « Formulation et caractérisation d'une forme buccale mucoadhésive thermo-gélifiante pour administration de sulfate de salbutamol », *pharmacologie université Sarbonne Paris*, cité 2015.français.pp :42-50.
- [13] *International journal of pharmacy and pharmaceutical science research* 2013; 3(1) .pp35-40.
- [14] Beckett, A.H., Moffat, A.C., « The influence of alkyl substitution in acids on their performance in the buccal absorption test ». *J. Pharm. Pharmacol.* 20, Suppl: 239S.

- [15] Bhupinder Bhyan, Sarita Jangra, Mandeep Preet Singh, « Orally fast dissolving films; innovations in formulation and technology », *International Journal of Pharmaceutical sciences and research*, July-August 2011; 9(2): 50-57.
- [16] Zoé Senta-loys (2016), « *Films orodispersibles de tétrabénazine pour l'administration pédiatrique* », thèse de doctorat, Université de Lyon, France.
- [17] Pankaj C. Chougule<sup>1</sup>, M. R. Bhat<sup>2</sup>, R. M. « Chimkode Design and Evaluation of Formulated Mouth Dissolving Film of Domperidone and Study the Effect of Concentration of Polymers on Drug Release », *Asian Journal of Pharmaceutics*, Oct-Dec 2017; 11(4): 846-853.
- [18] Eva Maria Hoffman, Armin Breitenbach and Jörg Breitzkreutz, « Advances in orodispersibles films for drug delivery », *Expert Opin Drug Deliv*, (2011) 8(3): 299-316.
- [19] Armit Kumar Vishwakarma, « A review on oral films: from theory to practice », *Renewable Research Journal*, 2017; 4(2): 432-443.
- [20] Arun Arya, Armish Chandra, Vijay Sharma, Kamal Pathak, « Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system and dosage form », *Internationa Journal of Chemtech Research*, 2010; 2(1): 576-583.
- [21] Julie Marian Joshua, R Hari, Fithal K Jyothish, Saritha A Surendran, « Fast dissolving oral thin film: an effective dosage form for quick releases », *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 2019; 38(1): 282-289.
- [22] Dryaneshwar H.R, Wale K.K, Sayyed S.F, Dr.Choudhari S.R, « Orodispersible film dosage form: a review », *World Journal of Pharmaceutical Reasearch*, 2017; 1093-1111.
- [23] Apoova M, Nechac, Geeta A, « Formulation and characterization of fast dissolving buccal films: a review », *Der Pharmacia Letter*, 3, 2011; 152-165.
- [24] Rajni Bala, Pravin Pawar, Sushil Khanna, Sandeep Arova, « Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system », *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2013; 3(2): 67-76.
- [25] Priyanka N, Iti C, Mohd Y, « Insights into polymers; film formers in mouth dissolving films », *Drug Invention Today*, 3, 2011; 280-289.

- [26] Gavaskar Basani, Kumar Subash Vijaya, Guru Sharan, Rao Y.Madhusudan, « Overview on fast dissolving films », *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(3): 2009-2933.
- [27] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé 2003 (révision 2009), « Listes des excipients à effets notoires ».
- [28] Siddiqui, M.N., Garg, G., Sharma, P.K., « A short review on A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents » *Advances in Biological Research.* ; 5(6): 291-303.
- [29] Choudhary, D.R, Patel, V.A., Chhalotiya, U.K., Patel, H.V. Kundawala, A.J, « Development and characterization of pharmacokinetic parameters of fast dissolving films containing levocetirizine » *Sci. Pharm.* 2012 ; 80(3): 779-787.
- [30] Thakur, R.R, Rathore, D.S, Narwal, S, « Orally Disintegrating Preparations: Recent Advancement in Formulation And Technology », *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2012; 2(3): 87-96.
- [31] Panda, B.P., Dey, N.S., Rao, M.E.B., « Development of Innovative Orally Fast Disintegrating Film Dosage forms: A Review », *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology.* 2012; 5(2): 1666-1674.
- [32] Khairnar A, Jain P, D Bhaviskar, Jain D, « Développement de patches muqueux buccaux contenant de l'acéclofénac: évaluation *in vitro* », *Int J PharmSci.* 2009; 1(4): 974-4304.
- [33] Joshi P, Patel H, Patel V, Panchal R, « Formulation development and evaluation of mouth dissolving film of domperidone », *J. Pharm. Bioallied Sci,* 2012; 4(suppl1): 108-109.
- [34] Fiong D. Ekpa, Mfonobong, Favour Alozie, Timma O. Uwah and Ekaete I. Akpabio « Oral Films: Expanding the oral delivery technique, basics, challenges and current trends », *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2019; 8(3): 66-9.

- [35] Sharma D, Kaur D, Verma S, Singh D, Singh M, Singh G, Rajeev G « Fast Dissolving Oral Films Technology: A Recent Trend For An Innovative Oral Drug Delivery System », *International Journal of Drug Delivery*, 2015; 7(2): 60-75.
- [36] Sandeep Karki, Hyeongmin Kim, Seon-Jeong Na, Dohyun Shin, Kanghee Jo, Jaehwi Lee, « Thin films as an emerging platform for drug delivery », *Asian Journal of Pharmaceutical Science*, 11(5): 559–574.
- [37] C. Juliano, M. Cossu, P. Pigozzi, et al, « In vitro characterization and preliminary in vivo evaluation of buccal polymeric films containing chlorhexidine », *AAPS PharmSciTech*, 9 (2008): 1153-1158.
- [38] Kapoor D, Vyas RB, Lad C, Patel M, Teyagi BL, « Fabrication and Characterization of Oral Thin Films of Leukotrine Receptor Antagonist (LTRA) ». *J Drug Delivery Therapeut*, 2015; 5(2): 77- 82.
- [39] Swami S, Kumar MD, Keshavshetti GG, Mogale P, Swami H. « Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Oral Films of Metoprolol succinate ». *Int J Pharm Pharmaceutical Res.* 2015; 3(2): 93-106.
- [40] Muhammad Irfan, Sumeira Rabel, Quratulain Bukhtar, Muhammad Imran Qadir, Farhat Jabeen, Ahmed Khan, « Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system », *Saudi Pharmaceutical Journal*, (2016); 24: 537-546.
- [41] A.Dinge, M.Nagarsenker, « Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity » *APPS Pharm.Sci.Tech*, (2008); 9: 349-356.
- [42] Parejiya, P.B., Patel, R.C., Mehta, D.M, Shelat, P.K, Barot, B.S, « Quick dissolving films of nebivolol hydrochloride: formulation and optimization by a simplex lattice design ». *J. Pharm.Investig.* (2012); 43: 343-351.
- [43] Bansal, S., Bansal, M., Garg, G., « Formulation and evaluation of fast dissolving film of an antihypertensive drug ». *Int. J. Pharm.Chem. Bio. Sci.* 2013; 3: 1097–1108.
- [44] Prashant Kumar Singh, Devender Singh, Rohit Kumar Bijauliya, « Formulation and characterization of mouth dissolving mucohesive buccal film of Zolmitriptan », *IJRDP* (2017); 6(3): 2625-2630.
- [45] [www.Vidal.fr](http://www.Vidal.fr) « Dompéridone » 16/01/2013

- [46] Lavoisier (2011) « Traité de chimie thérapeutique: Médicaments actifs sur le système nerveux central », Tec & Doc (Ed).
- [47] [www.Pub.Chem.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.Pub.Chem.ncbi.nlm.nih.gov) « Compound summary Dompéridone » US. National library of Medicine.
- [48] Sanis health Inc, Monographie de produit (2015), « Dompéridone: modification de la motilité des voies digestives supérieures » pp: 1-30.
- [49] [www.doctissimo.fr](http://www.doctissimo.fr) « Dompéridone » 10/04/2019.
- [50] Pradipkuma Dulta, Joydeep Dulta, V.S.Tripathi, « Chitin and chitosan: chemistry, properties and applications », *Journal of scientific and industrial research*, Jan 2004; 63: 20-31.
- [51] Mercy Halleluyah Periyah, Ahmad Sukari Halim, Arman Zaharil Mat Saad, « Chitosan: A Promising Marine Polysaccharide for Biomedical Research », (2016); 10(9): 39-42.
- [52] Volker Bühler (2004), « *Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals: Povidone, Crospovidone And Copovidone* », Springer (Ed), Germany.
- [53] Sudhir R Iliger, Ashwini Alur, Lakshmi Hendre, VH Kulkarni, Kavita Yadawad, T Demappa, « Formulation and evaluation of oral dispersible films of domperidone for rapid release », *Manipal Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 4(2): 4-13.
- [54] Dipak RajaramMalpure, SharadaLaxmanDeore, « Development and Characterization of Buccal Film of Candesartan », *Pharm Methods*, 2016; 7(2): 75-88.
- [55] Gowri R, Narayanan N, Revathy S, Prabhavaty P, Preetly MG, Rekha G, « Melt in mouth films – an effective alternative drug delivery system », 2014; pp: 2666-2680.
- [56] Manju Nagpal, Loveleen Kaur, JanitaChander and Pratima Sharma, « Dissolution Enhancement of Domperidone Fast Disintegrating Tablet Using Modified Locust Bean Gum by Solid Dispersion Technique », *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management*, May 2016; 4(1): 1–11.
- [57] Moacir Fernandes Queiroz, Karoline Rachel Teodosio Melo, Diego Araujo Sabry , Guilherme Lanzi Sassak and Hugo Alexandre Oliveira Rocha, « Does the Use of Chitosan Contribute to Oxalate Kidney Stone Formation », *Mar. Drugs* 2015, 13, pp: 141-158.

## **RESUME:**

Lors de cette dernière décennie, le développement de formes pharmaceutiques innovantes permettant d'améliorer l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité des médicaments. Les films orodispersibles (ODF) appartiennent à ces nouvelles formes galéniques améliorant la compliance des patients. Ils sont constitués d'une matrice de polymère hydrophile dans laquelle un ou des principe(s) actif(s) (PA) sont dissous ou dispersés. Après dépôt de l'ODF sur la langue ou dans la cavité buccale, la matrice se désagrège libérant le PA pour une action locale ou systémique. Dans cette étude, la mise au point d'ODF, par la méthode de coulée/évaporation de solvant a été explorée afin d'administrer la dompéridone avec le chitosane comme polymère hydrophile, le propylène glycol comme plastifiant et la crospovidone comme désintégrant. L'analyse par spectroscopie infrarouge à transformateur de Fourier (FTIR) a été effectuée pour évaluer une éventuelle interaction médicament-excipient. Les propriétés physico-chimiques et la dissolution du principe actif in vitro ont été évaluées.

**Mots clés:** Nausées et vomissements, voie d'administration, films orodispersibles, polymères hydrophiles, dompéridone, chitosane, crospovidone.

## **ABSTRACT:**

During the last decade, various strategies to develop innovating oral dosage forms were investigated in order to improve drug efficiency, safety and acceptability. Among these new delivery systems, orodispersible films (ODF) present a great potential to enhance patient compliance. In ODF, drug is dissolved or dispersed in a hydrophilic film-forming polymer. Once the ODF is in the mouth, polymeric matrix disintegrates releasing the drug for local or systemic action. In this study, ODF, produced with the solvent casting/evaporation method were developed to administer domperidone, with chitosane as a water-soluble polymer, propylene glycol as a plasticizer and crospovidone as disintegrating agent. Fourier-transform infrared study was conducted for drug-polymer interaction and formulation. The designed films were evaluated for physicochemical properties and in vitro dissolution test.

**Key words:** Nausea and vomiting, administration route, orodispersible films, hydrophilic polymers, domperidone, chitosane, crospovidone.

## ملخص:

خلال العقد الماضي ، تم تطوير أشكال دوائية للاستعمال عن طريق الفم من أجل تحسين كفاءة العلاج ، السلامة والمقبولية. من بين هذه الأنظمة الجديدة للتسليم، تمنح الأشرطة سريعة التفكك (ODF) إمكانية كبيرة لتعزيز امتثال المريض. في هذه الأشرطة ، يتم إذابة الدواء أو تثبيته في بوليمر مُكوّن للأفلام. بمجرد أن توضع هذه الأشرطة في الفم، تتفكك المصفوفة البوليمرية مع إطلاق الدواء للعمل الموضعي أو العام. في هذه الدراسة ، تم تصنيع هذه الأشرطة عن طريقة الصب / التبخر تحتوي دومبيريدون (Domperidone)، باستعمال الشيتوزان (Chitosane) باعتباره بوليمر قابل للذوبان في الماء ، البروبيلين غليكول (Propylene glycol) كملدن، الكروسبوفيدون (Crospovidone) كعامل تفكك. وتم اجراء دراسة تحويل فورييه الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لتفاعل دومبيريدون مع البوليمر. تم تقييم الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للأشرطة المصممة، و كذا اختبار انحلال العنصر النشط في المخبر.

- **BENBELGHIT Faiza**

- [Fazonina@gmail.com](mailto:Fazonina@gmail.com)

- **BAHNAS Ibtissam**

- [Bahnasibtissam@gmail.com](mailto:Bahnasibtissam@gmail.com)

- **KOUCHI Hadjer**

- [Hadjerjiji51@gmail.com](mailto:Hadjerjiji51@gmail.com)