

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**FILM BUCCAL À BASE D'UN COMPLEXE
D'INCLUSION DE DOMPERIDONE**

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Réalisée par :

✓ DJELLOULI Asma

Encadrée par :

❖ Pr H.BENGERGOURA

Maître de Conférences en Chimie (Université de Blida 1)

Devant le jury :

➤ Présidente : Dr S.BENHAMIDA

Maître Assistante en Pharmacologie (Université de Blida 1)

➤ Examinatrice : Dr N.KHADER

Maître Assistante en Biophysique Pharmaceutique (Université de Blida 1)

2022

"Il n'est pas besoin d'espérer pour entreprendre ni de réussir pour persévérer."

Marcel Pagnol , la gloire de mon père

REMERCIEMENT

Je veux remercier le bon **DIEU** pour tout ce qui a fait pour moi, de m'avoir donné le courage et la volonté pour pouvoir finir mes études.

Je voudrais dans un premier temps d'adresser mes cordiales remerciements à ma chère Promotrice **Dr. BENGUERGOURA** pour sa patience, sa disponibilité, pour sa grande gentillesse et surtout pour sa modesté, son aide illimitée et de partager le maximum son savoir afin de réaliser ce beau travail.

Vraiment, c'est un honneur pour moi d'être encadrée par une parfaite enseignante et, avant tout, une merveilleuse personne qui m'a inspiré à apprendre, à aimer le savoir et à continuer dans ce chemin.

Tous mon respect et ma gratitude pour vous madame et merci pour cette agréable année.

Je remercie, docteur **BENHAMIDA** qui a bien voulu honoré ce travail en acceptant de présider le jury.

Je remercie docteur **KHADER** pour avoir acceptée d'examiner ce mémoire. J'ai eu le privilège de profiter de votre enseignement.

À Dr. **HENNEB SOUAD**, je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins, Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à monsieur **CHANANE** pour son aide dans la réalisation de ce mémoire et sans lui je n'aurais pas eu la chance de réaliser certains tests.

Je tiens à remercier toute personne qui a contribué au succès de mon fin d'études et qui m'a aidé pour réaliser ce mémoire.

DEDICACE

Avec l'expression de ma gratitude, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les mots embrassés, je n'arriverai jamais à leur exprimer mon amour sincère

À ma chère **maman** qui m'a toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

À la mémoire de **mon père** et **mon frère** disparu trop tôt, puisse Dieu le tout-puissant les avoir en sa sainte miséricorde

À la lumière de mes jours ma chère sœur "**Aïcha**", et son mari "**Ben Bekhti Ahmed**", **mes frères** aussi qui n'ont cessé de me conseiller, encourager, que Dieu les protège et leurs offres joie et bonheur.

À la joie de ma vie, mes chers neveux, **Ben Bekhti Bouthaina**, **Abdallah**, **Haithem**, **kamelia** et **Anfel**. **Djellouli Adam** et **Nourcine**.

À ma chère **grande mère**, Qui m'a offert depuis mon enfance l'amour, le soutien et la tendresse, elle m'a accompagné toujours par ses prières et ses vœux. Puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies

À mes meilleurs amis **Daoud Fatima Zahra**, **Ben Hamlaoui Abd Raouf**, qui étaient toujours à mes côtés pendant tous les moments de ma vie, je me sens chanceuse de vos avoir

À ma tante **Saada** et mes chères cousines, **Fadela**, **Saphia**, **Oumel** et **Fadhila Souaci**, **Rania Bouyaiche** qui m'ont aidé par leurs prières.

Aux gens qui ont voulu toujours me voir réussir, **Nabiha Messaoui**, **Soumaya Ouazine**, je vous remercie pour votre soutien moral et encouragements

À tous mes amis qui font une partie de ma vie, **F.Zahra ChemsEddine**, **Silia Hadj Idris**, **Noura Boussadia**, **Khadidja Goudjil**

À toute personne qui occupe une grande place dans mon cœur

Et à tous ceux qui se battent pour réaliser leurs rêves

TABLE DE MATIERES

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION GENERALE..... 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

NAUSEES ET VOMISSEMENTS : MECANISMES, ET PRISE EN CHARGE

I.1. Définitions.....	3
I.1.1. Nausée.....	3
I.1.2. Vomissement.....	3
I.2. Mécanismes physiopathologiques.....	4
I.2.1. Les stimulations afférentes.....	4
I.2.2. Le centre de réponse.....	5
I.2.3. Les efférentes.....	5
I.3. Classification et étiologies des nausées et vomissement.....	5
I.4. Médicaments anti émétique.....	7
I.4.1. Les antagonistes dopaminergiques.....	7
I.4.2. Les antagonistes sérotoninergiques.....	8
I.4.3. Les antihistaminiques.....	8

I.4.4. Les anticholinergiques.....	8
I.4.5. Les benzodiazépines.....	8
I.4.6. Les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1.....	8
I.4.7. Les corticostéroïdes.....	9
I.5. La dompéridone.....	11
I.5.1. Pharmacocinétique de la dompéridone.....	11
I.5.2. Mécanisme d'action.....	11
I.5.3. Indications.....	12
I.5.4. Contre-indication.....	12
I.5.5. Effets indésirables.....	12
I.5.6. Synthèse.....	13
I.5.7. Différentes formes de médicaments contenant la dompéridone Commercialisé en Algérie.....	14
I.5.8. Solubilité de la dompéridone.....	14
I.5.9. Méthodes employées pour l'amélioration de la solubilité de la dompéridone.....	14
I.5.9.1. La dispersion solide amorphe.....	15
I.5.9.2. Les comprimés.....	15
I.5.9.3. La granulation.....	16
I.5.9.4. Formulation de microcristaux.....	17
I.5.9.5. Films orodispersibles.....	17

I.5.9.6. Complexe d'inclusion.....	17
I.6. Les cyclodextrines.....	18
I.6.1. Historique.....	18
I.6.2. Synthèse.....	20
I.6.3. Structure.....	21
I.6.4. Propriétés physico-chimiques.....	23
I.6.5. Biodégradabilité.....	24
I.6.6. Toxicité.....	24
I.7.Complexe d'inclusion.....	25
I.7.1. Conséquences de la complexation et applications.....	26

CHAPITRE II :

NOUVEAUX SYSTEMS D'ADMINISTRATION DE MEDICAMENTS PAR VOIE BUCCALE : LES ODFS

II.1. Voie buccale : définition.....	29
--------------------------------------	----

II.2. Absorption des PA dans la cavité buccale.....	30
II.3. Les systèmes d'administration buccale.....	32
II.3.1. Les formes orodispersibles.....	33
II.4. Les facteurs influencent l'administration buccale des médicaments.....	34
II.4.1. pH salivaire.....	34
II.4.2. Flux de la salive.....	34
II.4.3. Activité enzymatique.....	35
II.4.4. Temps de séjour de la formulation.....	35
II.5. Films à désintégration rapide : définitions.....	35
II.5.1. Historique des ODF.....	37
II.5.2. Mécanisme d'action et profil de libération du principe actif.....	37
II.5.3. Types de films oraux.....	38
II.5.4. Caractéristiques des ODF idéales.....	39
II.5.5. Avantages des ODF.....	39
II.5.6. Inconvénients.....	40

II.6. Composition des films.....	41
II.6.1. Principe actif.....	41
II.6.2. Polymères.....	42
II.6.3. Plastifiants.....	44
II.6.4. Stimulant salivaire.....	44
II.6.5. Edulcorants et aromatisants.....	44
II.6.6. Désintégrant.....	45
II.6.7. Agents tensioactifs.....	46
II.6.8. Colorants.....	47
II.6.9. Épaississants et stabilisants.....	47
II.6.10. Autres excipients.....	47
II.6.11. Excipients à effet notoire.....	47
II.7. Méthodes de fabrication des films oraux.....	48
II.7.1. Méthodes conventionnelles.....	49
II.7.1.1. La méthode de coulée de solvant.....	49

II.7.1.2. La méthode de la coulée semi-solide.....	50
II.7.1.3. La méthode de l'extrusion à chaud.....	50
II.7.1.4. La méthode de l'extrusion de la dispersion solide.....	51
II.7.1.5. La méthode du laminage.....	51
II.7.2. Méthodes innovantes.....	51
II.8. Evaluation des films orodispersibles.....	52
II.8.1. Evaluation des caractères organoleptiques.....	52
II.8.1.1. Le goût.....	52
II.8.1.2. Transparence.....	52
II.8.1.3. Aspect.....	52
II.8.1.4. Texture et sensation en bouche.....	53
II.8.2. Evaluation physico-chimique.....	53
II.8.2.1. PH de surface.....	53
II.8.2.2 Uniformité de poids des films.....	53
II.8.2.3. Uniformité de l'épaisseur des films.....	53
II.8.2.4. Pourcentage d'absorption d'humidité (PAH).....	54
II.8.2.5. Angle de contact.....	54
II.8.2.6. Etude de morphologie.....	54
II.8.3. Evaluation pharmaco-technique.....	55
II.8.3.1. Etude de compatibilité.....	55
II.8.3.2. Temps de désintégration in vitro.....	55
II.8.3.3. Test de dissolution in-vitro.....	56
II.8.3.4. Evaluation de la teneur en PA et son uniformité.....	56
II.8.3.5. Etude de perméabilité.....	57

II.8.3.6. Etude pharmacocinétique <i>in vivo</i>	57
II.8.4. Stabilité des ODF.....	58
II.9. Conditionnement des ODF.....	58
II.10. les films orodispersibles à base de dompéridone.....	59

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE III :

MATERIELS ET METHODES

III.1. Objectif du travail.....	60
III.2. Matériels.....	60
III.2.1.Equipements.....	60
III.2.2.Verrerie.....	61
III.2.3.Autres.....	61
III.3.Matières premières.....	61
III.3.1. Principe actif.....	61
III.3.2. Excipients.....	62
III.3.2.1.Hydroxypropylméthylcellulose.....	62
III.3.2.2. β -CD.....	64
III.3.2.3. Crospovidone.....	65
III.3.2.4. Choix des excipients pour les films à désintégration rapide.....	65
III.3.2.5. Etude de compatibilité entre le PA et les autres excipients.....	66
III.4. Méthodes.....	66
III.4.1. Détermination du spectre d'absorption de la DOM par spectroscopie UV-visible.....	66
III.4.2. Préparation de la solution tampon.....	67
III.4.3. Elaboration de la courbe d'étalonnage du dosage par UV	

de la dompéridone dans la solution tampon phosphate (6,8pH).....	68
III.4.4. Préparation du complexe d'inclusion.....	69
III.4.4.1. Estimation de la teneur en PA des différents CI.....	69
III.4.4.2. Détermination du rendement de l'inclusion.....	70
III.4.4.3. Etudes de dissolution <i>in vitro</i> des CI.....	70
III.4.5. Préparation des films à désintégration rapide à base de CI de DOM.....	70
III.5.Caractérisation des films préparés.....	72
III.5.1. Evaluation organoleptique.....	72
III.5.2.Uniformité de poids.....	72
III.5.3. Uniformité d'épaisseur.....	72
III.5.4. La résistance au pliage.....	73
III.5.5. Détermination du pH.....	73
III.5.6. Temps de désintégration <i>in vitro</i>	73
III.5.7. Test de dissolution <i>in vitro</i>	74

CHAPITRE IV

RESULTATS ET DISCUSSION

IV.1. Etude de compatibilité principe actif /excipients.....	75
IV.2.Analyse par spectrophotométrie UV.....	77
IV.2.1.Spectre UV de la dompéridone.....	77
IV.2.2. Droite d'étalonnage de la solution du PA à pH = 6,8.....	77
IV.3. Caractérisation des complexes d'inclusion.....	78
IV.3.1.Teneur en principe actif.....	78
IV.3.2.Détermination du rendement en pourcentage.....	79
IV.3.3. Etude des profils de dissolution des différents complexes ainsi que celui de la DOM pure.....	79
IV.4.Caractérisation des films élaborés.....	80

IV.4.1. Apparence physique et texture de la surface.....	80
IV.4.2. Mesure des épaisseurs et du poids.....	80
IV.3.3. Résistance au pliage.....	80
IV.4.4. Détermination du pH de surface des films.....	81
IV.4.5. Temps de désintégration.....	81
IV.4.6. Etude de dissolution du Principe actif PA.....	82
CONCLUSION.....	85
REFERENCES BIBIOGRAPHIES	
RESUME	

LISTE DES ABREVIATIONS

DOM : Dompéridone

ODF : Orodispersible Film

CD : Cyclodextrine

CTZ : Chemoreceptor Trigger Zone

BHE : Barrière hémato-encéphalique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

Rc 5-HT : Récepteurs sérotoninergiques

RC D : Récepteurs dopaminergiques

Rc NK1 : Récepteurs de la neurokinine 1

Rc H1 : Récepteurs histaminergiques

N : Nausées

V : Vomissements

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

Trt : Traitement

H : Histaminique

BZD : Benzodiazépines

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Gamma Aminobutyric Acid

IM : Intramusculaire

PA : Principe actif

PPH : Premier passage hépatique

MCGs : Membrane Coating Granules

PM : Poids moléculaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

HPMC : Hydroxypropyl Méthylcellulose

PEG : Polyéthylène glycol

Tg : Glass transition température

HME: Hot Melt Extrusion

K Da : Kilo Dalton

ICH : International Council for Harmonisation

T° : Température

2D, 3D : 2 dimensions, 3 dimensions

PAH : Pourcentage d'absorption d'humidité

IG : Indice de gonflement

FT-IR : Fourier-transform infrared spectroscopy

HPLC : High Performance liquid Chromatography

LISTE DES FIGURES

Figure I.1: Schéma du mécanisme physiopathologique du vomissement.....	4
Figure I.2: La physiopathologie des vomissements.....	5
Figure I.3: Classification et étiologies des nausées et vomissements.....	6
Figure I.4: Étapes de synthèse de dompéridone.....	13
Figure I.5: Les formes de médicaments contenant la dompéridone Commercialisées en Algérie.....	14
Figure I.6: Illustration schématique de la formation d'un complexe d'inclusion entre une hôte et un invité.....	18
Figure I.7: Evolution du nombre de publications (articles, brevets, résumés de conférences, etc.) relatives aux CDs depuis leur découverte.....	20
Figure I.8: Structure générale des cyclodextrines (vue de haut).....	22
Figure I.9: Structure simplifiée montrant la forme en cône.....	22
Figure I.10: Numérotation et conformation des unités D-glucopyranose en liaison α -1,4.....	23
Figure I.11: Représentation schématique du modèle conventionnel pour la formation d'un complexe d'inclusion.....	26
Figure I.12: Différents domaines d'applications des CDs.....	27
Figure II.1: Mécanismes d'absorption à travers la muqueuse buccale.....	32
Figure II.2: Organigramme de l'évolution des formes orales solides.....	36
Figure II.3: Illustration des sites d'application du film sur la muqueuse buccale et sublinguale.....	39

Figure II.4: les méthodes de fabrication des films oraux.....	49
Figure II. 5: Organigramme de la méthode de l'extrusion à chaud.....	51
Figure II.6: Illustration des angles de contact entre un film et une goutte d'eau.....	54
Figure II.7: Les méthodes pour la détermination du temps de désintégration d'un ODF.....	56
Figure III.1: Structure chimique de l'HPMC.....	63
Figure III.2: Photo du spectrophotomètre Infrarouge à Transformée de Fourier utilisé.....	66
Figure III.3: appareil UV-VISIBLE.....	67
Figure III.4: la solution tampon.....	68
Figure III.5: Présentation des dilutions effectuées.....	68
Figure III.6: Les étapes de préparation d'un complexe d'inclusion.....	69
Figure III.7: les solutions diluées des complexes d'inclusion.....	70
Figure III.8: le film avant et après le séchage.....	71
Figure III.9: Détermination de l'épaisseur par un micromètre.....	73
Figure IV.1: Spectre FTIR de la dompéridone pure.....	75
Figure IV.2: Spectre FTIR du CI2.....	76
Figure IV.3: Spectre FTIR du film F2.....	76
Figure IV.4: Spectre UV de la dompéridone.....	77
Figure IV.5: Courbe d'étalonnage de la dompéridone dans le milieu à pH = 6,8.....	78
Figure IV.6: profil de dissolution des différents complexes d'inclusion et de la DOM pur.....	79

Figure IV.7: Images des films obtenues.....	80
Figure IV.8: Résultats de mesure du pH de surface des films.....	81
Figure IV.9: Temps de désintégration des films préparés.....	82
Figure IV.10: Image montrant la désintégration du film dans la solution tampon à pH 6,8.....	82
Figure IV.11: Profil de dissolution in vitro des différentes formulations.....	83

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Exemples de médicaments antiémétiques et leurs propriétés.....	10
Tableau I.2: Caractéristiques des cyclodextrines.....	24
Tableau I.3: Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CDs dans divers domaines d'applications.....	28
Tableau II.1: Avantages et inconvénients liés à la voie buccale.....	29
Tableau II.2: Les différentes formes orodispersibles.....	33
Tableau II.3: Exemples de films oraux commercialisés sur le marché.....	37
Tableau II.4: Exemples de PA et leurs dosages convenant à la fabrication des films oraux.....	41
Tableau II.5: Exemples de polymères utilisés pour la fabrication des films oraux et leurs propriétés.....	43
Tableau II.6: Types d'édulcorant et leurs caractéristiques.....	45
Tableau II.6: Composition générale des ODF.....	47
Tableau II.7: Exemples d'excipients à effet notoire.....	48
Tableau II.8: Exemples des films orodispersibles à base de la DOM.....	59
Tableau III.1: Fiche produit de la dompéridone.....	62
Tableau III.2: Composition des films a base des complexes d'inclusion.....	72
Tableau IV.1: Teneurs en PA dans chaque complexe.....	
Tableau IV.2: Rendement de l'inclusion.....	

INTRODUCTION
GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Un médicament est défini par sa formule galénique qui énumère en quantité les différents éléments qui entrent dans sa composition. Pour pouvoir administrer un médicament biologiquement active il doit être présenté sous la forme pharmaceutique la plus adéquate pour garantir son activité souhaitable et son utilisation simple par la voie la plus facile d'accès.

Parmi les différentes voies d'administration, la voie orale continue d'être la voie la plus préférée en raison de divers avantages, notamment la facilité d'administration, l'évitement de la douleur, la polyvalence et surtout l'observance du patient. Toutefois, de nombreux médicaments administrés par cette voie ont une faible biodisponibilité principalement en raison d'un important métabolisme de premier passage hépatique., d'où la nécessité de développer de nouveaux systèmes d'administrations visant à améliorer d'une part l'efficacité mais aussi l'innocuité des molécules médicamenteuses en mettant au point des formes galéniques pratique pour l'administration [1].

Récemment, les systèmes d'administration orale à dissolution rapide ont commencé à gagner en popularité et à être acceptés en tant que nouveaux systèmes d'administration de médicaments, ils se dissolvent rapidement dans la bouche, sans besoin d'eau ou de mastication afin de faciliter la déglutition, ce qui les rends pratiques pour les patients pédiatriques et gériatriques, les handicapés mentaux qui ont des difficultés à avaler ou à mâcher des formes posologiques solides Ce nouveau système d'administration de médicaments peut également être bénéfique pour répondre aux besoins actuels de l'industrie tels que l'amélioration de la solubilité, de la stabilité, de la biodisponibilité des médicaments .

Les films oraux à désintégration ou dissolution rapides (ODFs) font partie de ces formes pharmaceutiques innovantes. Un ODF est préparé à l'aide de polymères hydrophiles qui se dissolvent rapidement au contact de la langue ou des fluides de la cavité buccale. Les patients qui souffrent de vomissements ne peuvent pas être administrés par voie orale conventionnelle et ont besoin d'une formulation à action rapide. En général, les vomissements sont précédés de nausées et dans un tel état, il est difficile d'administrer le médicament avec un verre d'eau, par conséquent, il est avantageux d'administrer des médicaments sous forme de films à dissolution buccale avec une bonne sensation en bouche.[1]

La DOM est un antiémétique et procinétique peu soluble dans l'eau, utilisé dans le traitement des nausées et vomissements depuis des décennies. Son activité est de bloquer les récepteurs de la dopamine (D2) dans la zone gâchette des chimiorécepteurs et au niveau gastrique. La courte demi-vie de la DOM nécessite son utilisation fréquente. La dompéridone est absorbée par voie orale, mais sa biodisponibilité n'est que de 15% en raison d'un important métabolisme intestinal et l'effet de premier passage hépatique. La solubilité de la DOM a été améliorée en employant différentes méthodes telle que la formation de complexes d'inclusion entre le médicament (invité) et les cyclodextrines (hôte) [2]

Les cyclodextrines (CD) sont les oligosaccharides cycliques liés par des liaisons glycosidiques α -1,4, qui ont été largement utilisés dans l'amélioration de la solubilité et de la stabilité des médicaments en raison de leur capacité unique à former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau. Les complexes sont formés en accueillant une large gamme de médicaments dans leur cavité centrale hydrophobe, ce qui peut modifier ou améliorer les caractéristiques physicochimiques du médicament tout en conservant ses propriétés intrinsèques.

Dans le présent travail, la solubilité de la dompéridone a été améliorée, par formation de complexes d'inclusion avec la β -cyclodextrine, en utilisant la méthode de pétrissage. Ces complexes ont ensuite été incorporés dans des formulations de films à désintégration rapide à base d'HPMC.

Pour décrire nos objectifs et notre méthodologie, nous avons organisé ce manuscrit comme suit ; un premier chapitre décrivant la physiopathologie des nausées et vomissements, les différentes classes thérapeutiques utilisées pour le traitement, essentiellement la classe des antagonistes dopaminergiques, le profil pharmacologique de la dompéridone et sa place dans la prise en charge des nausées et vomissements. Le deuxième chapitre concerne la voie buccale, l'anatomie, la physiologie de la cavité buccale, ainsi que les différents systèmes d'administrations buccaux existants, particulièrement les films orodispersibles, leurs avantages mais aussi leurs limites, leur composition, leur méthodes de fabrication. Quant au volet expérimental, il comporte une partie qui décrit les moyens et les méthodes utilisés pour la réalisation de ce travail, et celle regroupant les différents résultats obtenus, et à la fin une conclusion.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :
NAUSEES ET VOMISSEMENTS :
MECANISMES, ET PRISE EN
CHARGE

I.1. Définitions :

I.1.1. Nausée : La nausée est une sensation subjective déplaisante et désagréable, caractérisée par le besoin plus ou moins imminent de vomir, il est fréquent qu'une nausée s'accompagne des signes parasympathiques (pâleur, sueurs, cutané, hypotension, bradycardie) d'autant plus que chaque personne a un seuil de tolérance différent à la douleur et à l'inconfort. Il est difficile de définir ou quantifier les nausées, elles ne sont pas forcément suivies du vomissement, mais le fait de vomir peut, dans certains cas, soulager cette sensation et la faire disparaître [3,4].

I.1.2. Vomissement : Le vomissement est le rejet d'une partie du contenu digestif par la bouche, il correspond à un réflexe mécanique de défense de l'organisme destiné à vider l'estomac. Il est possible de vomir des aliments, de la bile ou beaucoup plus rarement, du sang.

Les vomissements sont souvent accompagnés d'une sensation de malaise avec hypersialorrhée, bradycardie, vertiges et pâleur. Les nausées en sont des signes précurseurs mais non obligatoires. Leur rôle est la protection de l'organisme contre l'ingestion des substances pouvant lui être nocives : c'est un réflexe de défense[3,5]. Contrairement aux nausées, les vomissements sont quantifiables et qualifiables par le malade ainsi que son soignant, ce qui permet d'instaurer rapidement le traitement adéquat en fonction de l'intensité, de la durée ainsi que du moment de la survenue des troubles [3].

I.2. Mécanismes physiopathologiques :

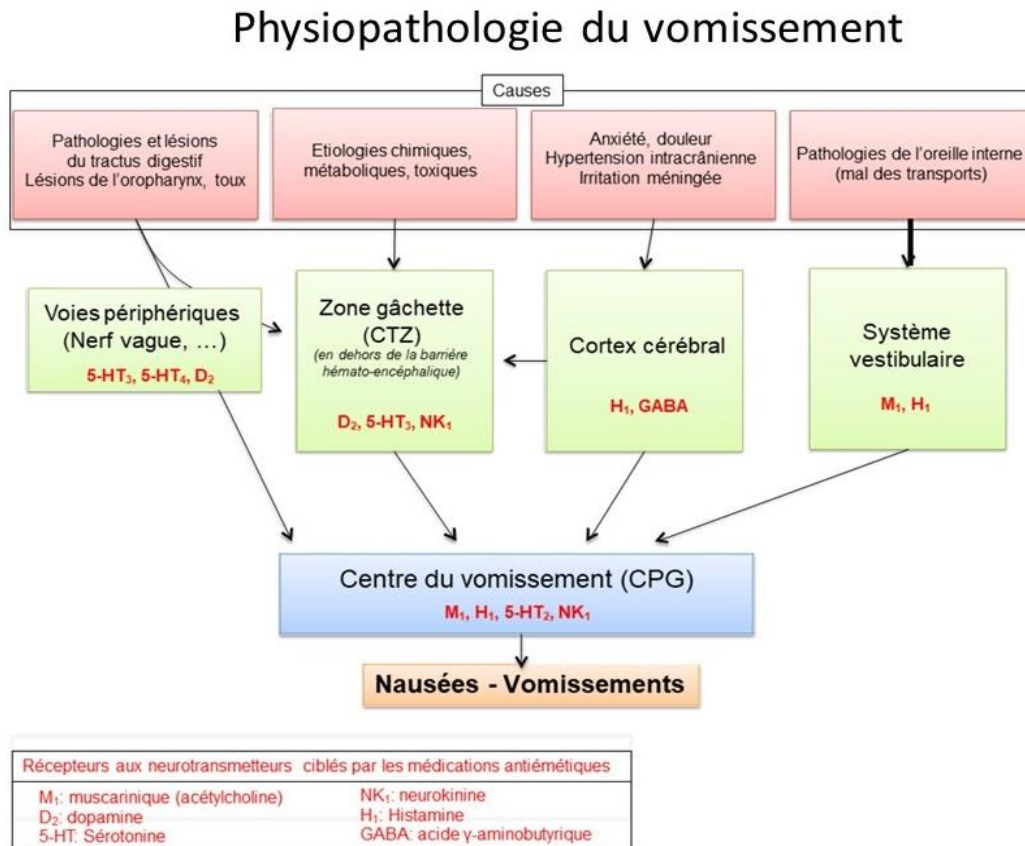


Figure I.1: Schéma du mécanisme physiopathologique du vomissement [6]

1.2.1. Les stimulations afférentes : Ces stimulations proviennent[3,7]:

- De la zone gâchette (CTZ) située en dehors de la BHE dans l'area postrema exposé aux sang et LCR contenant des chémorécepteurs sensibles aux agents toxiques, Rc 5HT, Rc D2 et Rc NK1. C'est une structure jouant le rôle clé dans le reflexe du vomissement puisqu'elle peut être activée par d'autres stimulations.
- Du cortex cérébral et système limbique, sensibles aux émotions, goûts, odeurs, la vue et la douleur.
- De l'appareil vestibulaire (qui a un rôle dans l'équilibre dans l'espace), ces afférences sont cholinergiques et histaminergiques.
- Des stimulations périphériques essentiellement par les chémo et mécanorécepteurs du tractus gastro-intestinal, qui stimulent directement le centre de vomissement par le biais du nerf vague ou indirectement par le biais de la stimulation de la CTZ, avec des afférences sérotoninergiques et dopaminergiques.

1.2.2. Le centre de réponse ou centre de vomissement, siège de genèse du réflexe du vomissement.

1.2.3. Les efférences responsables de l'activation du diaphragme, des muscles abdominaux, de l'œsophage et l'estomac. La figure I.2 illustre la physiopathologie des vomissements.

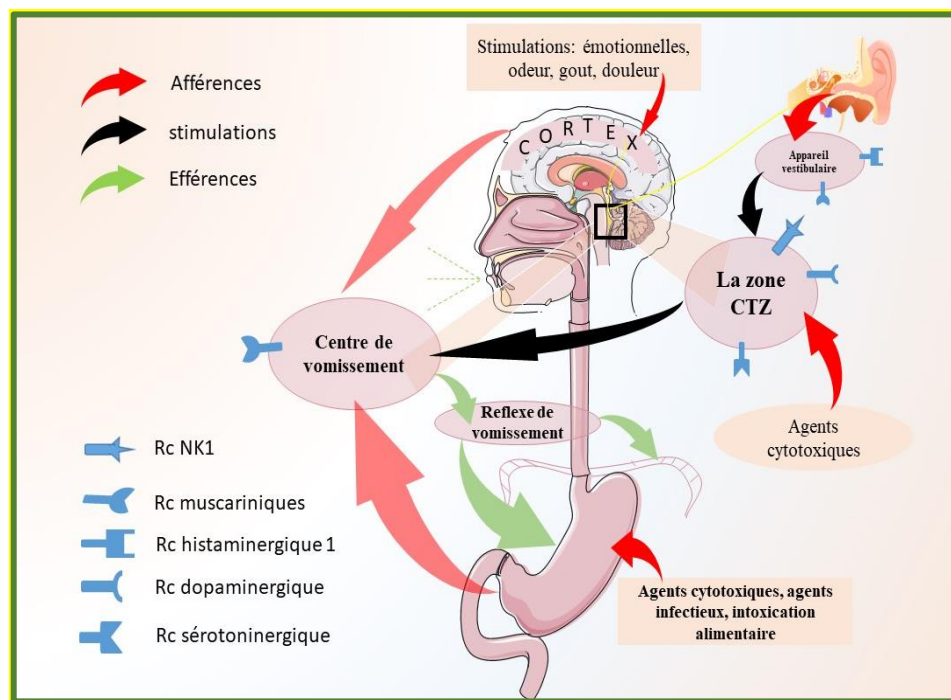


Figure I.2: La physiopathologie des vomissements[7]

I.3. Classification et étiologies des nausées et vomissement

Les nausées et les vomissements ont diverses origines et peuvent toucher différents types de population, pour cette raison il convient de les classés comme suit (figure I.3) [4,5,8] :

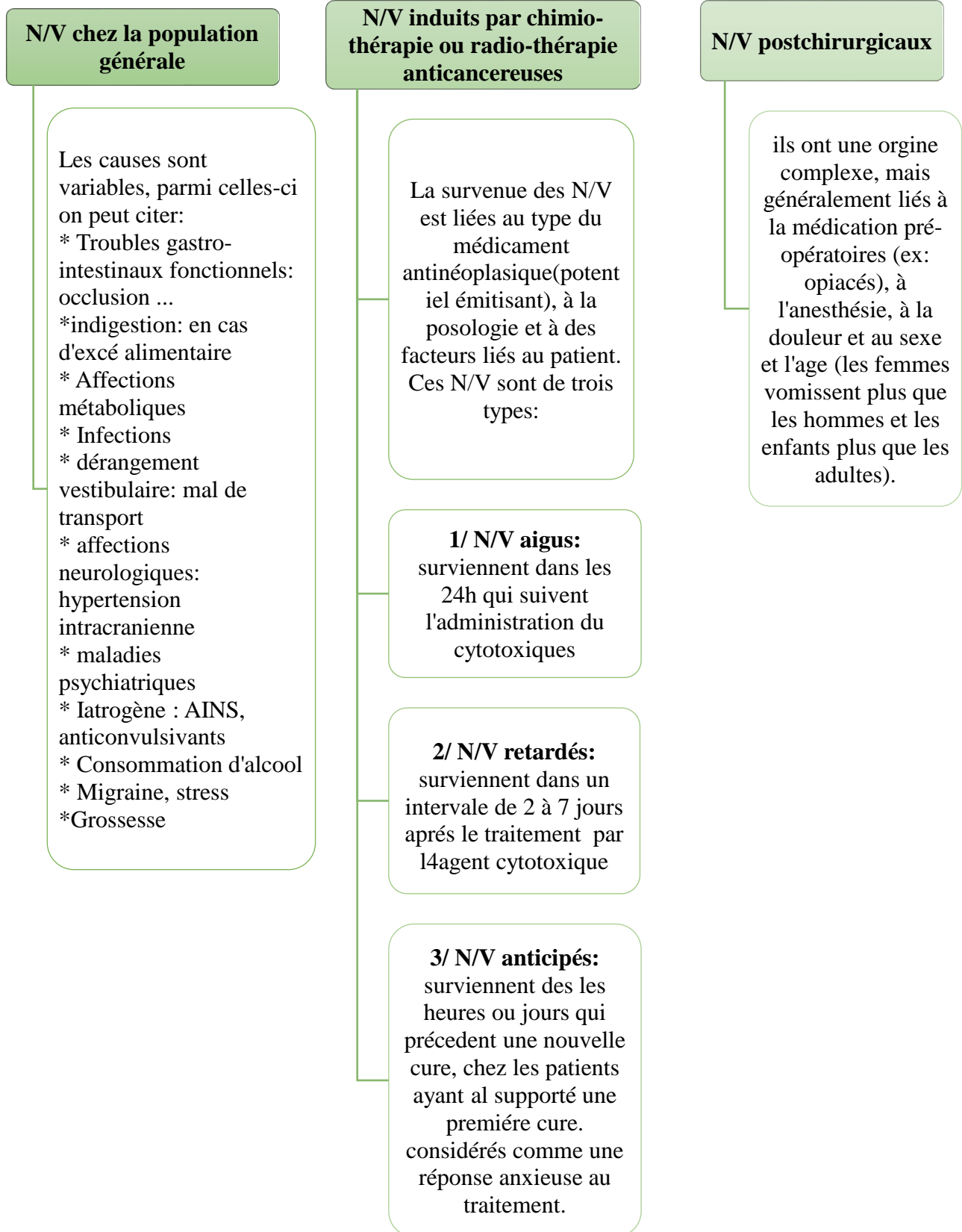


Figure I.3 : Classification et étiologies des nausées et vomissements.

I.4. Médicaments anti émétique

La prise en charge des nausées et vomissements doit en premier lieu identifier les différents signes de gravités et les troubles potentiels tels que la déshydratation et les perturbations du bilan électrolytique, et de les corriger. Ensuite, il est essentiel de réaliser le diagnostic étiologique pour choisir le traitement convenable[9]. Puisque, la connaissance de la voie physiologique impliquée dans l'apparition des nausées et vomissement permet d'identifier le site thérapeutique à cibler[10,11]. Des données récentes montrent que la voie physiologique des nausées chroniques est différente de celles des nausées et vomissements aiguës, ces derniers sont réprimés par les traitements conventionnels tandis que les manifestations chroniques y répondent moins bien[12]. Ces traitements conventionnels agissent par deux mécanismes principaux, en exerçant une action antiémétique centrale (le plus souvent) et par un effet procinétique par action périphérique [12].

Dans ce qui suit nous citerons les classes pharmacologiques les plus utilisées dans le traitement des nausées et vomissements.

I.4.1. Les antagonistes dopaminergiques

Les antagonistes dopaminergiques antiémétiques peuvent être divisés en trois groupes :

- **Les phénothiazines** : agissent principalement par une inhibition non spécifique des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 au niveau de l'area postrema, mais aussi par l'inhibition des récepteurs muscariniques et antihistaminiques H1[7].
- **Les butyrophénones** : regroupent la dompéridone, l'halopéridol et la dropéridol[13]. Leur effet antiémétique est principalement dû à l'activité antidopaminergique exercée au niveau de la zone chémoréceptrice. Cependant, l'effet de la dompéridone est lié aussi à une action périphérique (motilité gastrique) [13][14]
- **Les benzamides** : le methoclopramide est la molécule la plus étudiée de cette classe, étant à la fois un antagoniste dopaminergique et antisérotoninergique 5-HT3 faible[13]. Il possède aussi une action procinétique au niveau de la partie supérieur du tube digestif lié à son antagonisme des récepteurs serotoninergique 5-HT4, où il augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et la motilité gastrique accélérant ainsi la vidange gastrique. Ces propriétés font de lui un choix attractif pour les patients avec des antécédents de reflux gastro-œsophagien[15].

I.4.2. Les antagonistes sérotoninergiques

Leur mécanisme d'action est dû au blocage des récepteurs sérotoninergiques (5-HT₃). Cette action d'antagonisme est observée au niveau de récepteurs sérotoninergiques centraux (principalement au niveau de la zone CTZ), mais aussi au niveau des récepteurs périphériques du nerf vague et des nerfs spinaux afférents [7].

I.4.3. Les antihistaminiques

L'action antiémétique est liée à leurs effets antihistaminiques (récepteurs H₁) et anticholinergiques centraux. Ces médicaments suppriment la stimulation labyrinthique et vestibulaire ainsi que celle de la zone chémoréceptrice du tronc cérébral[7].

I.4.4. Les anticholinergiques

Ils agissent par une action anticholinergique muscarinique centrale, et bloque la transmission de l'oreille interne au centre de vomissement[7].

I.4.5. Les benzodiazépines

Ce sont des antiémétiques à effet relativement faible[13]. Leurs propriétés sédatives, anxiolytiques et amnésiques sont à l'origine de l'effet antiémétique réduisant les nausées anticipées. Il est suggéré que leur mécanisme d'action soit lié à la dopamine au niveau de la zone CTZ [7].

I.4.6. Les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1

Cette classe agit par antagonisme au niveau des récepteurs de la neurokinine 1 dont le ligand physiologique est la substance P. l'aprepitant est le seul agent de cette classe autorisé par la (FDA) à être utilisé pour le traitement des vomissements chimio-induits[11]. L'usage de ce dernier améliore l'effet des antisérotoninergiques 5-HT₃ et des corticoïdes lorsqu'ils lui sont associés[7]. D'autres molécules non encore autorisés à l'usage appartenant à cette classe sont : le casopitant et le rolapitant[11].

I.4.7. Les corticostéroïdes

Tous les glucocorticoïdes possèdent une action antiémétique[11]. Ils sont souvent associés au antagonistes sérotoninergiques 5-HT3 ainsi qu'à d'autres agents thérapeutiques pour faire face aux vomissements aigus et retardés induits par la chimiothérapie. Leur mécanisme d'action reste mal élucidé, mais il est probablement lié au phénomène de l'inflammation et la synthèse de prostaglandines[7]. Le tableau I.1, regroupe quelques exemples de médicaments antiémétiques et leurs propriétés.

Tableau I.1 : exemples de médicaments antiémétiques et leurs propriétés[9,12,15,16]

Classe pharmacologique	DCI	Mécanisme d'action	Types de nausées et vomissement (N et V) traitées	Effets indésirables
Antihistaminiques	Prométhazine	Anti H1 Anti 5-HT3 Action sédative	Mal de transport Vertige	Somnolence, tachycardie, hypotension, symptômes, extrapyramidaux, constipation
	Dimenhydrinate	Anti H1	Mal de transport. Vertige.	Somnolence, muqueuses sèches, constipation, troubles de coordination, hypotension
Antagonistes sérotoninergiques	Ondansetron	Anti 5-HT3	<ul style="list-style-type: none"> • N et V aigues chimio /radio induits. • N et V post opératoire. 	Asthénies, céphalées, vertiges, torsades de pointes...etc.
Antagonistes dopaminergiques	Metoclopramide	Anti D2 Anti 5-HT3 Anti 5-HT4 Antagoniste Cholinergique	N et V retardés chimio/radio induits, gastroparésie Nausées associées à la migraine	Galactorrhée, troubles extrapyramidaux, anxiété
	Dropéridol	Antagoniste Dopaminergique	N et v postopératoire	
	Prochlorperazine	Anti D2 Anti H1 Anti M1	•N et V induits par : grosse, médicaments, la migraine.	Hypotension Fatigue Constipation Galactorrhée Syndrome malin des neuroleptiques.
	Dompéridone	Anti D2	N et V chez l'adulte	Crampes abdominales Diarrhée Nervosité
Anticholinergiques	Scopolamine		Mal de transport. Grosse.	
Antagonistes des NK1	Aprepitant	Antagoniste NK1	N et v chimio induits.	Neutropénie, fatigue, céphalée, anémie, augmentation des enzymes hépatiques.
Benzodiazépines (Classe chimique)	Lorazepam alprazolam	Neurones post synaptique GABA	D'origine corticale.	Hypotension, sédation et vertige, excitation, dépressionrespiratoire

		Récepteur des BZD.		
Corticoïdes	Déxaméthasone	Action anti inflammatoire	• N et V chimio induits	Augmentation de la glycémie. Ralentissement de la cicatrisation.

I.5. La dompéridone

La dompéridone (DOM) est un antagoniste de la dopamine, il agit à la fois comme antiémétique et comme agent procinétique du tractus gastro-intestinal supérieur. Il est rapidement absorbé après administration orale. La DOM présente une affinité particulière pour les récepteurs de sous-type D2 au niveau du système nerveux centrale et périphérique, y compris le tractus gastro-intestinal, elle a peu d'effets centraux en raison de sa faible diffusion au travers de la barrière hémato encéphalique. [17]

I.5.1. Pharmacocinétique de la dompéridone

Les concentrations plasmatiques maximales de dompéridone sont atteintes dans les 10 à 30 minutes suivant une injection intramusculaire (IM) et 30 minutes après une administration orale (à jeun), elle a une biodisponibilité très faible lors d'une administration par voie orale (13-17 %) comparé à l'administration IM (90 %), qui est dû à une absorption incomplète et à un effet de premier passage important lors de l'administration orale[17].

La dompéridone est fortement liée aux protéines plasmatiques et présente une forte affinité pour les tissus gastro-intestinaux d'où les concentrations élevées du médicament observées dans l'œsophage, l'estomac et l'intestin grêle. Elle est rapidement métabolisée par le foie en métabolites inactifs, après une administration orale, 32 % du médicament est excrété dans l'urine [17].

I.5.2. Mécanisme d'action

La dompéridone exerce une double action antiémétique et procinétique. Elle doit son action antiémétique à l'effet anti dopaminergique lié au blocage des Rc D2 de la zone chémoréceptrice responsables des vomissements, située juste en dehors de la BHE donc accessibles aux antagonistes périphériques[18,19].

L'action procinétique est liée à l'inhibition des Rc D2 périphériques (sur le tractus digestif), elle repose sur la capacité de la dompéridone de stimuler la motricité œsophago-gastroduodénale, de renforcer les contractions antral-duodénales et de mieux coordonner la péristaltique à travers le pylore, ce qui accélère la vidange gastrique[17,20].

La dompéridone se distingue des autres agents procinétiques par l'absence d'activité cholinergique et son insensibilité à l'action inhibitrice de l'atropine [17].

I.5.3. Indications

La dompéridone est indiquée dans les cas suivants :

- Nausées et vomissements d'origine médicamenteuse, mal de transport [21].
- Nausées et vomissements au cours de gastro-entérites et/ou douleurs abdominales [18].
- Hoquet, manifestations dyspeptiques liées à des troubles de motricité digestive [20].

Et elle est utilisée en association avec L-dopa pour le traitement préventif des vomissements provoqués par la dopathérapie administrée par voie orale

I.5.4. Contre-indication

La dompéridone est contre indiquée chez :

- Les patients présentant des troubles du rythme cardiaque [18].
- Insuffisants hépatiques [18].
- Les patients traités par des inhibiteurs puissants du cytochrome 3A4[18].
- Les patients avec antécédents d'arythmies ventriculaires, de coronaropathies, de syndrome de l'intervalle QT long idiopathique [20].
- En cas de tumeur hypophysaire à prolactine[18].
- Contre indiqué en cas de risque d'hémorragies gastro-intestinales, obstruction ou perforation gastro-intestinale[20].

I.5.5. Effets indésirables

Lors d'études cliniques réalisées avec la dompéridone administrée par voie orale, la fréquence globale des effets secondaires a été < 7 % , contrairement au métoclopramide, qui a également des effets centraux et périphériques, la dompéridone n'entraîne pas d'effets

secondaires importants sur le système nerveux central, car elle traverse très peu la BHE[17,22]. Parmi ces effets secondaires on cite:

- Hyperprolactinémie responsable de gynécomastie, syndrome d'aménorrhée-galactorrhée [17].
- Des arythmies ventriculaires graves, parfois fatales, sont signalées [20].

I.5.6. Synthèse

La synthèse de dompéridone se déroule en plusieurs étapes, commençant par l'arylation du 4-aminopéridine-1-carboxylate d'éthyle avec 1,4-dichloro-2-nitrobenzène après chauffage à 150°C dans le cyclohexanol en présence du carbonate de sodium et l'iodure de potassi pour donner un composé qui a reflux dans une solution d'acide bromhydrique à 48% donne la N-(4-chloro-2-nitrophényl) pipéridine-4-amine. Le produit obtenu subit ensuite plusieurs réactions pour obtenir finalement la dompéridone[19]. La figure I.1. illustre les étapes de la synthèse de dompéridone.

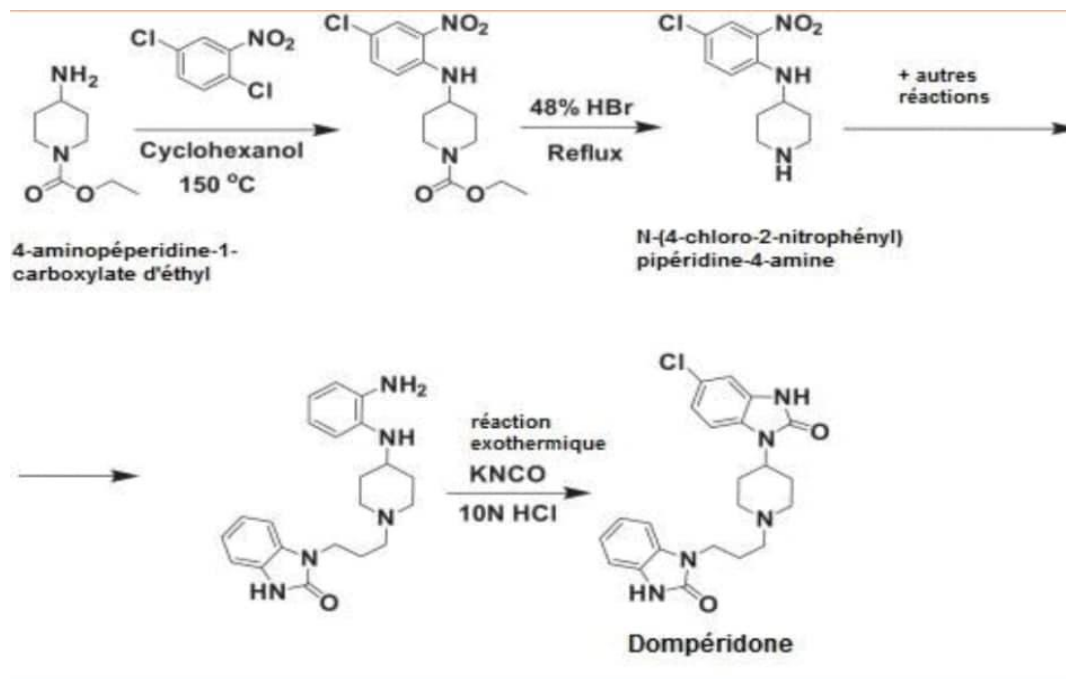


Figure I.4: Étapes de synthèse de dompéridone

I.5.7. Différentes formes de médicaments contenant la dompéridone commercialisées en Algérie

La dompéridone est commercialisée sous deux formes galéniques en Algérie, comprimés pelliculés de 10 mg et suspensions buvables 1mg/ml[23]. comme illustré dans la figure I.1.



Figure I.5: Les formes de médicaments contenant la dompéridone commercialisées en Algérie.

I.5.8. Solubilité de la dompéridone

La DOM est un médicament antiémétique largement utilisé, peu soluble dans l'eau, absorbé de manière erratique dans l'estomac et possédant plusieurs problèmes liés à la dissolution, sa biodisponibilité est donc médiocre. La solubilité d'un médicament joue un rôle très important dans la dissolution et donc l'absorption d'un médicament ce qui affecte finalement sa biodisponibilité[24].

I.5.9. Méthodes employées pour l'amélioration de la solubilité de la dompéridone.

En raison de la faible solubilité du DOM, nombreux approches de formulation ont été utilisées pour améliorer sa délivrance orale ainsi que pour assurer l'observance du patient.

I.5.9.1. La dispersion solide amorphe :

L'état amorphe des médicaments est plus favorable pour améliorer le taux de dissolution que l'état cristallin. La teneur en médicament à l'état solide se disperse dans un support hydrophile inerte et entraîne une amélioration de la mouillabilité du médicament et l'amélioration éventuelle de la solubilité, du taux de dissolution, de l'absorption et de la biodisponibilité. [25].

Des dispersions solides de DOM à base de Pluronic F-68 et Pluronic F-127 ont obtenu un taux de dissolution de la DOM plus élevé (27 fois plus grand).[26]

Le mélange de la DOM avec le MLBG dans des dispersions solides conduit à une augmentation de sa solubilité (due aux caractéristiques de mouillage du MLBG), ce qui a donné un pourcentage de libération de 65 %.[27].

Des comprimés à dissolution rapide à base de DOM ont été développée contenant une dispersion solide ternaire, préparée par la méthode de fusion, les interactions intermoléculaires entre le PA et les supports entraînent une meilleure dispersion du médicament dans la matrice de polymère. Il a été rapporté que ces comprimés à dissolution rapide contenant des superdésintégrants, comme la crospovidone (4%) ont montrés un temps de désintégration de 19 secondes et un pourcentage cumulatif de libération de près de 100 % dans HCL 0,1 N et ce à 30 minutes, ce qui correspond à une augmentation de 15% [28].

Des films buccaux à base de DOM extrudés à chaud, préparés à l'aide du PEO N10 et HPMC E5 comme polymères, ils ont utilisé le PEG 3350 comme plastifiant. La formulation du film présentait une Cmax plus élevée (35%) que la forme orale. [29].

I.5.9.2. Les comprimés

- **Comprimés à dissolution rapide**

Pour fabriquer facilement des comprimés à dissolution rapide, la méthode de compression directe est généralement préférée où l'équipement conventionnel et les excipients sont disponibles. Les caractéristiques de désintégration et de solubilisation du comprimé

s'appuient fortement sur l'action simple ou combinée des désagrèges, des excipients hydrosolubles et des agents effervescents

Des comprimés de DOM à dissolution rapide ont été préparés avec Avicel PH 102 (cellulose microcristalline) et SSG comme superdésintégrants par compression directe. Il a été signalé que le comprimé à dissolution rapide préparé se dispersait rapidement dans la bouche et libère le médicament plus tôt que dans un comprimé conventionnel. Le temps de désintégration a été estimé à 27 secondes (2 fois supérieur) avec un taux de libération de 95 % au bout de 30 minutes [30].

Des comprimés à libérations prolongées orodispersibles de DOM ont été développés par la méthode de compression directe contenant des microsphères de DOM, l'éthylcellulose a été utilisée comme polymère à trois concentrations différentes. Les études ont montrés une dispersion rapide (21 seconde), et le maintien du médicament plasmatique jusqu'à 24h avec une biodisponibilité 3 fois plus élevé[31].

I.5.9.3. La granulation

La granulation, est la méthode d'agglomération et d'élargissement des particules, elle convertit les poudres fines en poudres libres granulées fluides, sans poussière et faciles à comprimer

A/ Granulation humide

Les granulés sont formés par un excipient humide avec ou sans liant liquide de granulation où le fluide de granulation contient un solvant volatil afin qu'il puisse être éliminé par séchage au cours du processus

Des comprimés à matrice DOM ont été développés à base de HPMC k100M, en combinaison avec Acrypol 974P. Les formulations à base de HPMC K100M et d'Acrypol 974P ont montré une augmentation de 6% avec une dispersion uniforme du médicament[32].

B/ Granulation à l'état fondu

La granulation à l'état fondu ou granulation thermoplastique est une technique qui favorise l'agglomération des particules de poudre à l'aide de polymères fusibles et de

tensioactifs qui fondent à faible température [34]. Elle consiste à chauffer un mélange de médicament, de liant et d'autres excipients à faible température.

Des granulés de DOM ont été préparés par la technique de granulation à l'état fondu, à l'aide du PEG-6000, 4000 et Myrj-52. Un taux de dissolution de 85,77% a été obtenu en moins d'une heure, ce qui a montré une augmentation d'environ 20% [33].

I.5.9.4. Formulation de microcristaux

Les Formulation de microcristaux sont des méthodes de micronisation et de nanonisation utilisées pour augmenter le taux de dissolution des médicaments. La micronisation est effectuée par des techniques de broyages, cette méthode se base sur le changement de solvant, le changement du PH, et l'utilisation d'un stabilisateur

La solubilité du DOM a été améliorée par la préparation de particules de la taille d'un micron en utilisant un changement de solvant, en présence de Soluplus® ou le PEG6000 comme agents stabilisants. La technique a formé des microcristaux avec une taille uniforme et des taux de dissolution plus élevés par rapport aux médicaments conventionnels, ce qui a montré une efficacité de dissolution de 95.95 % [34]

I.5.9.5. Films orodispersibles

Les films orodispersibles ODFs constituent une forme pharmaceutique, innovante, pratique, polyvalente et facile à administrer. Ils sont caractérisés par des films polymères minces et flexibles développés pour l'administration orale de médicaments et peuvent surmonter les difficultés de déglutition associées aux formes posologiques solides telles que les comprimés et les gélules [35].

Des films buccaux muco-adhésifs à dissolution rapide de DOM ont été préparé en utilisant le PVP K-90. Une concentration maximale Cmax a été obtenue après seulement 30 min, avec une biodisponibilité de 131.89 % par rapport aux comprimés [36].

I.5.9.6. Complexe d'inclusion

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une, le substrat « invité » est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur « hôte » sous l'effet d'interactions faibles. Aucune liaison covalente

n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé. Il existe plusieurs types de molécules hôtes permettant de telles associations : on peut citer les éthers couronnes, les clathrates, les intercalates, les zéolithes, les cavitands, les porphyrines, les cryptates, les cyclophanes et les cyclodextrines[37].

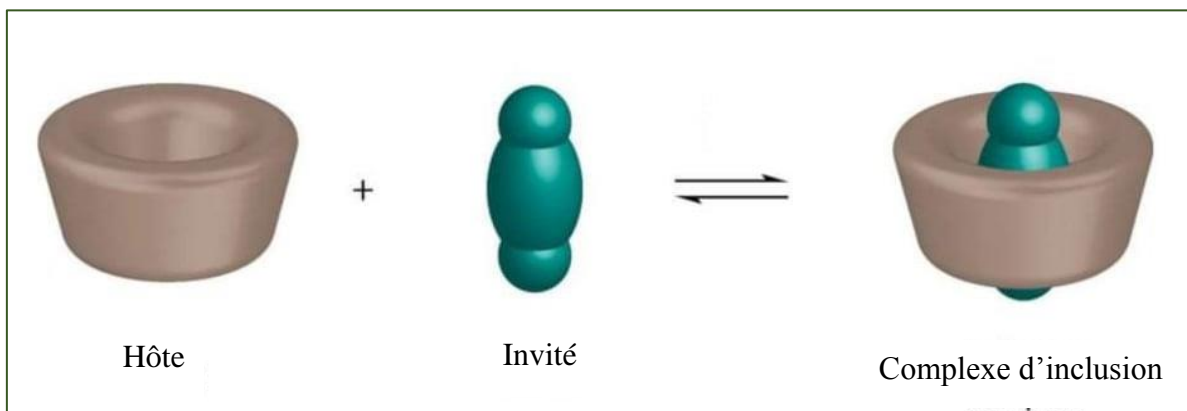


Figure I.6: Illustration schématique de la formation d'un complexe d'inclusion entre une hôte et un invité

L'amélioration de la solubilité du DOM a été réalisée par un complexe d'inclusion à base de l'Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine (HP- β -CD) par malaxage, en utilisant le SSG (Glycolate d'amidon sodique) comme superdésintégrant. Le HP- β -CD est le principal facteur pour améliorer la dissolution du médicament, la formulation optimale a montré un plus grand temps de désintégration de 19 secondes et à 30 minutes le pourcentage de libération du contenu du médicament *in vitro* a été estimé à 100,12% dans du HCL 0,1 N qui a montré une augmentation d'environ 7% par rapport au médicament commercialisé (93,06%)[38].

I.6. Les cyclodextrines

I.6.1. Historique

Les cyclodextrines CD furent découvertes il y a plus d'un siècle. En 1891, Villiers[39] rapporte l'obtention de 3 g d'une substance cristalline après digestion bactérienne de 1000 g d'amidon. Il détermine la composition de ce produit comme étant $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$ et lui donne le nom de « cellulose » car certaines de ses propriétés sont similaires à celles de la cellulose (résistance à l'hydrolyse acide et absence de propriétés réductrices). Il observe déjà deux formes cristallines différentes, probablement l' α -CD et β -CD.

En 1904, Schardinger [40] isole la souche bactérienne *Bacillus Macerans* responsable de la formation de ces produits cristallins, en 1911, il distingue les 2 formes produites, désignées « α -dextrine et β -dextrine» (les dextrines étant les produits de la dégradation partielle de l'amidon) grâce à la couleur de leurs complexes avec l'iode.

Vers 1930, Pringsheim et al, malgré des expériences entachées d'erreurs, découvrent que ces dextrines cristallines ont une forte tendance à former des complexes avec divers composés organiques.[41].

C'est à la fin des années 1930 que la structure des CDs commence à être élucidée. En effet, c'est à cette époque que Freudenberg et al arrivent à la conclusion que les « dextrines de Schardinger » sont composées d'unités maltose et qu'elles ne contiennent que des liaisons glycosidiques α -1,4 Ils décrivent le premier schéma d'isolement de fractions pures et homogènes et font l'hypothèse que ces dextrines cristallines ont une structure cyclique[42]. En 1948, ils découvrent la γ -CD et élucident sa structure[43].

En 1953, Freudenberg, Cramer et Plieninger déposent un brevet couvrant les aspects les plus importants des CDs dans la formulation pharmaceutique. Ils y démontrent que la complexation par les CDs permet la protection de substances facilement oxydables par l'oxygène de l'air, l'augmentation de la solubilité dans l'eau de composés peu solubles, la réduction des pertes de substances très volatiles, etc.[44].

En 1957, French rapporte l'existence de CDs plus grandes et publie la première revue sur les CDs. A la fin des années 1960, la préparation des CDs, leurs structures, leurs propriétés physicochimiques ainsi que leur capacité à former des complexes d'inclusion ont été élucidées. [45].

Après que des études toxicologiques aient prouvé que la toxicité attribuée initialement aux CDs provenait en fait d'impuretés complexées, de voies d'administration inadéquates ou de surdosages, le nombre de publications concernant les CDs a connu une croissance exponentielle (figure I.7) [46].

Nombre de publications

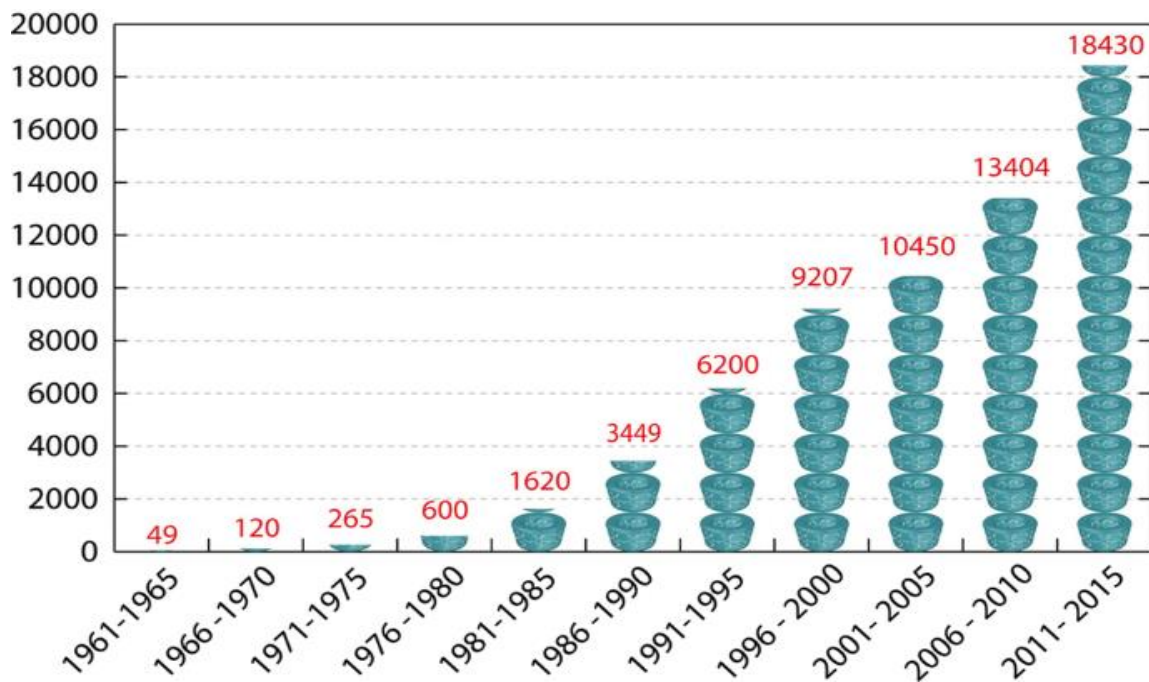


Figure I.7: Evolution du nombre de publications (articles, brevets, résumés de conférences, etc.) relatives aux CDs depuis leur découverte. [46]

En 1981 est organisé le premier symposium international sur les CDs qui a lieu tous les deux ans depuis 1984. Alors que dans les années 1970, les CDs n'étaient disponibles qu'en petites quantités et à des prix très élevés (environ 2000 \$/kg pour la β -CD), elles sont aujourd'hui produites par près d'une dizaine de fabricants à hauteur d'environ 10000 tonnes/an et ont vu leur prix nettement diminué (quelques \$/kg pour la β -CD)[47]. De nombreux dérivés sont maintenant produits industriellement et d'autres sont disponibles commercialement en plus petites quantités.

I.6.2. Synthèse

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques obtenus par dégradation enzymatique de l'amidon, ou plus précisément de l'amylose. L'enzyme impliquée est la cyclodextrineglycosyl transférase (CGTase) est produite par différents microorganismes comme *Bacillus macerans*, *Klebsiella oxytoca*, etc. [46].

L'amidon est mis en solution aqueuse à haute température et partiellement hydrolysé pour réduire la viscosité. La CGTase est ensuite ajoutée au mélange. Au cours de la réaction, la structure hélicoïdale de l'amylose est détruite au profit d'une structure cyclique. Les spires

que forme naturellement cette macromolécule en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides cycliques.[37].

Les principales CDs ainsi obtenues sont α -CD, β -CD, et γ -CD constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités glucose. Il est possible de favoriser la formation d'une CD donnée en ajoutant au milieu réactionnel un solvant formant avec elle un complexe insoluble.

La séparation des complexes faite par filtration et les solvants utilisés pour la formation de ces complexes sont éliminés par distillation ou extraction. Suivent alors plusieurs étapes de purification (traitement sur charbon actif, filtration, cristallisation) au terme desquelles les CDs sont obtenues avec une pureté généralement supérieure à 99%.

I.6.3. Structure

Les cyclodextrines ont des structures cycliques d'unités D-glucopyranose qui sont liées entre elles par des liaisons osidiques du type α -1,4 ou les formes les plus abondantes sont les α , β , et γ -cyclodextrine. La différence réside dans le nombre des unités D-glucopyranose[46].

Ces unités sont sous une forme chaise, ce qui leurs confèrent l'apparence d'un cône au lieu de celle d'un cylindre parfait (Cette structure en tronc de cône, délimitant une cavité en leur centre, présente un environnement carboné apolaire et plutôt hydrophobe (squelette carboné et oxygène en liaison éther), capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles, tandis que l'extérieur présente de nombreux groupements hydroxyles, conduisant à une bonne solubilité (mais fortement variable selon les dérivés) des cyclodextrines en milieu aqueux (Figure I.8). Grâce à cette cavité apolaire, les CDs sont capables de former des complexes d'inclusion en milieu aqueux avec une grande variété de molécules-hôtes hydrophobes.

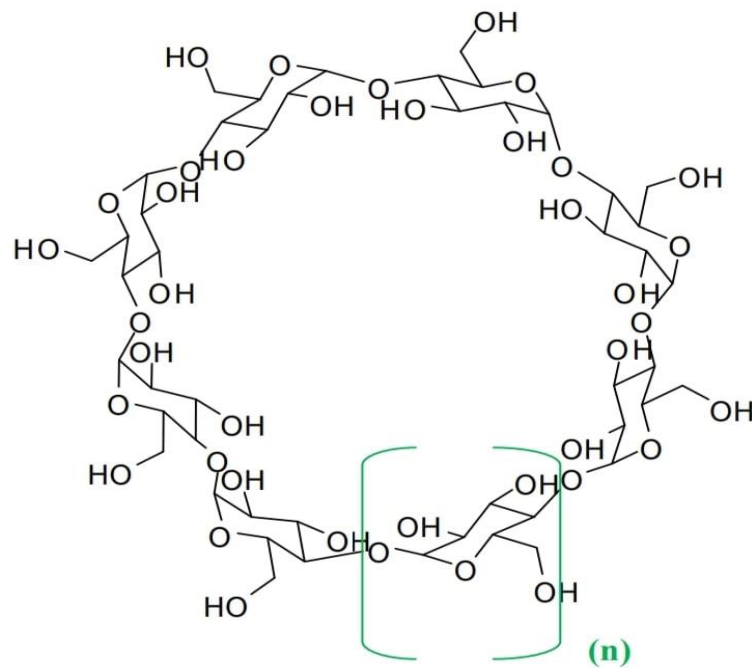


Figure I.8: Structure générale des cyclodextrines (vue de haut)

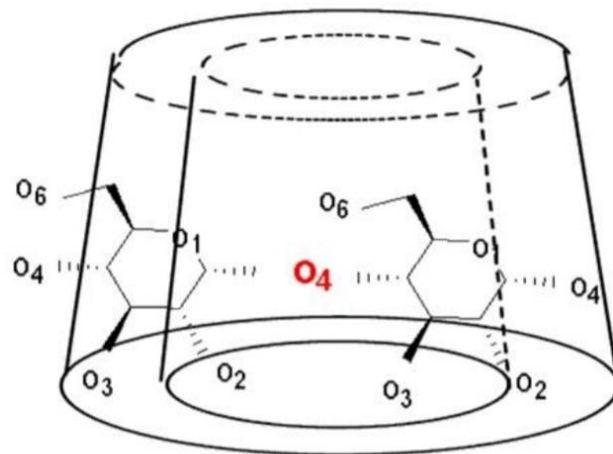


Figure I.9: Structure simplifiée montrant la forme en cône

Cette structure cyclique se présente donc avec une cavité hydrophobe, où tous les groupements hydroxyles (OH) sont localisés à l'extérieur : des groupements (OH) dit primaires et des groupements (OH) dit secondaires[46]. Ces groupements secondaires sont situés autour de l'entrée la plus large de la cavité et on parle souvent de « face secondaire».

Les groupements hydroxyles primaires, qui sont quand eux localisés autour de l'autre ouverture « face primaire », est rendue plus étroite par leur libre rotation. Ces nombreux groupements hydroxyle procurent à l'extérieure des CDs un caractère hydrophile[48].

Le positionnement de ses groupements hydroxyles qui rend les cavités des cyclodextrines : l'une hydrophobe (face secondaire) et l'autre hydrophile (face primaire)[49], sont de deux types : des hydrogènes du type (H-3) et (H-5) à l'intérieur[50], et des hydrogènes du type (H-2) et (H-4) à l'extérieur[51]. L'identification de ces hydrogènes revêt une importance capitale, du fait qu'ils peuvent par leurs études, expliquer de nombreux phénomènes qui régissent certains mécanismes d'inclusion[52]. La figure suivante montre la numérotation communément employées dans la chimie des cyclodextrines[50].

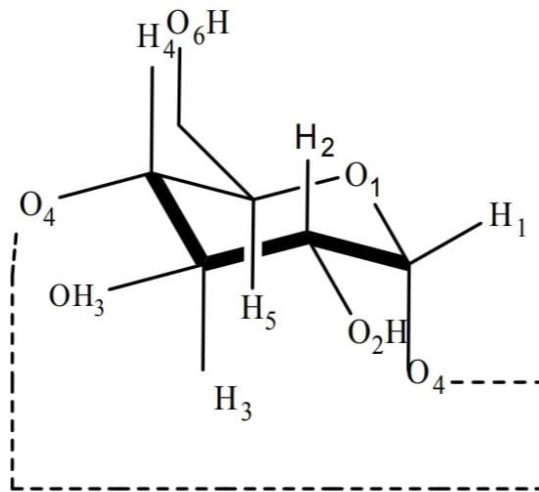


Figure I.10: Numérotation et conformation des unités D-glucopyranose en liaison α -1,4

I.6.4. Propriétés physico-chimiques

Les trois principales CDs sont des composés cristallins, homogènes et non hygroscopiques, leurs principales caractéristiques physicochimiques sont regroupées dans le tableau I.1[53]. Elles sont solubles dans l'eau et leur solubilité augmente avec la température. La β -CD est la moins soluble des cyclodextrines, à cause de l'orientation et l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles (C2-OH) et (C3-OH) des entités glucoses adjacentes car ces groupes interagissent moins avec l'eau[54]. Pour l' α -CD, les liaisons hydrogène sont incomplètes, car l'une de ces unités de

glucopyranose est distordue, par conséquent il n'y a que 4 liaisons hydrogènes formées au lieu de 6. La γ -CD est non planaire, a une structure plus flexible et se caractérise par un faible degré d'interaction entre les hydroxyles, sa solubilité dans l'eau est donc plus grande que celle de l' α -CD et la β -CD[55].

Tableau I.2: Caractéristiques des cyclodextrines[56].

Propriété	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g/100mL)	14.5	1.85	23.2
Diamètre de la cavité (Å)	4,3 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Volume approximatif de la cavité (Å ³)	174	262	427
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6-8	12	13
pKa, 25°C	12.332	12.202	12.081

I.6.5. Biodégradabilité

La biodégradation des cyclodextrines natives (α -CD, β -CD, γ -CD) est rapide et complète tandis que celle des cyclodextrines ramifiées est plus faible et dépend du degré de substitution[57]. Dans les conditions expérimentales idéales, le pourcentage de biodégradation des CD natives atteint 90% après 15 jours d'incubation tandis que seulement 5,6 % de dégradation des CD acétylées a été observé après 45 jours[58]. La substitution par des groupements méthyl ou hydroxypropyl affecte aussi la biodégradation de la β -CD. Seulement 20 % de HPCD sont dégradés après 100 jours indiquant que ce type de CD est tout de même partiellement dégradable dans ces conditions[59].

I.6.6. Toxicité

En général les cyclodextrines sont peu toxique lors d'une administration par voie orale. Ces molécules ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont

pas absorbées lors du transit intestinal. Par contre, elles se révèlent toxiques (α -, β -CD) par injections intraveineuses ou intramusculaires. En effet, l'administration parentérale de ces CDs présente des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaires[59] et une néphrotoxicité[60].

I.7.Complexe d'inclusion

La bipolarité des cyclodextrines, hydrophile à l'extérieur et hydrophobe à l'intérieur, est l'une des plus importantes caractéristiques de ses molécules. En effet, cette propriété permet aux cyclodextrines de former des complexes d'inclusion à l'état solide ou en solution avec une grande variété de substances allant des composés organiques ou inorganiques, neutres ou ioniques, polaires ou apolaires aux gaz nobles.

Le terme complexe d'inclusion introduit pour la première fois par Schlenk en 1950 désigne l'association de deux ou plusieurs composés dont l'un (la molécule invité) est entièrement ou partiellement inclus dans une cavité formée par la molécule hôte. La taille de la cavité et de la molécule invitée jouent un rôle important dans le processus de complexation. Outre la taille, des facteurs tels que l'encombrement stérique, la charge et la polarité de la molécule invitée sont importants pour la formation des complexes d'inclusion. Il existe une corrélation directe entre le caractère hydrophobe de la molécule ou de certaines parties de celle-ci et la stabilité du complexe formé [46].

D'une manière générale, les petites molécules possédant un seul noyau aromatique (dérivés du benzène) ou une chaîne aliphatique courte épousent bien la cavité de l' α -CD ; celles composées de deux noyaux (dérivés du naphthalène, du biphenyl...) se complexent à la β -CD et les pyrènes substitués s'incluent dans les cavités de la γ -CD. Des molécules plus volumineuses peuvent également se complexer aux CDs en ne pénétrant que partiellement dans la cavité ou en mobilisant deux molécules de cyclodextrines[61,62]. La faculté de complexation des CDs peut être améliorée par une modification chimique de ces dernières, notamment par substitution des atomes d'hydrogène des fonctions hydroxyle ou des groupements hydroxyles eux-mêmes.

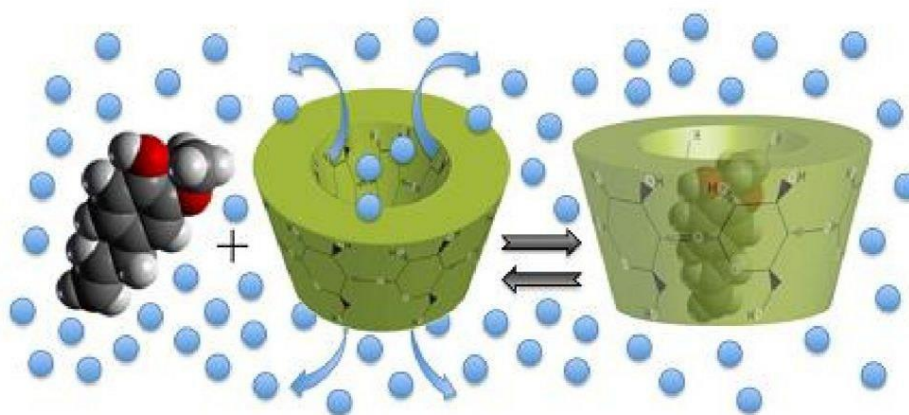


Figure I.11: Représentation schématique du modèle conventionnel pour la formation d'un complexe d'inclusion[62]

La cavité apolaire de la CD est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorables (interactions polaire – apolaire). Ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une “molécule invitée” appropriée, moins polaire que l'eau.

Aucun lien covalent n'est formé ou rompu durant la complexation. La principale force provoquant la formation des complexes est la stabilisation énergétique du système par le remplacement dans la cavité, des molécules d'eau à haute enthalpie par des molécules hydrophobes qui créent des associations apolaires-apolaires[63].

Les complexes CD - S formés sont généralement du type 1:1, comme celui décrit ci-dessus, c'est-à-dire qu'une CD complexe une molécule de soluté. Toutefois, il existe aussi des complexes du type 2:1, 1:2, 2:2 ou d'ordre supérieur[64].

I.7.1. Conséquences de la complexation et applications

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CDs constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer [46][65] :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs),

- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.),
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue,
- La diminution de sa diffusion, de sa volatilité et de sa sublimation.

La propriété des CDs à former ces complexes d'inclusion est utilisée dans différents domaines d'applications comme le montre la figure II.4

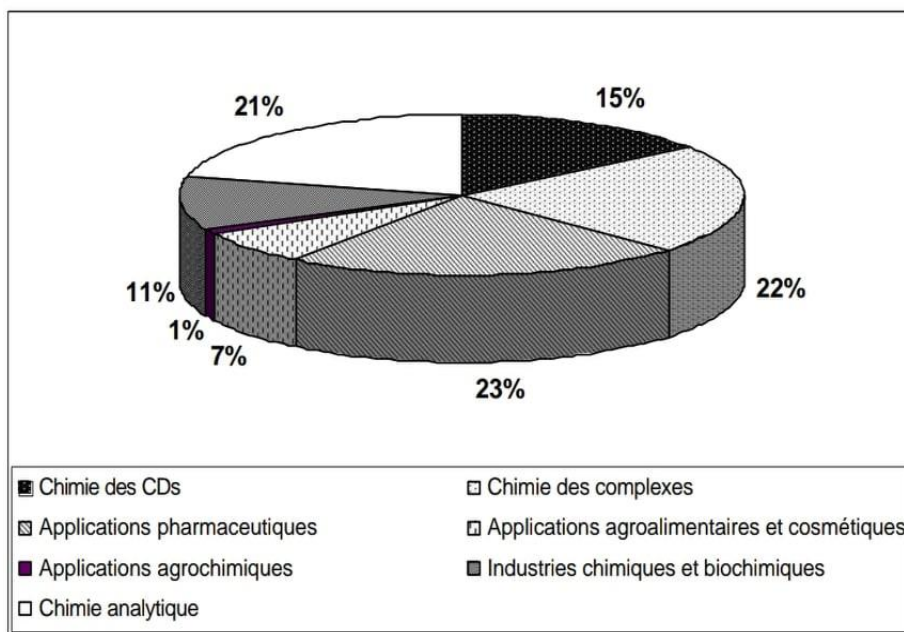


Figure I.12: Différents domaines d'applications des CDs[46].

Le tableau I.3 regroupe des exemples d'utilisation des CDs dans ces différents domaines d'applications.

Tableau I.3: Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CDs dans divers domaines d'applications.[37]

	Exemples de propriétés	Produits ou substances concernés
Application pharmaceutique	Augmentation de la solubilité	Prostaglandin, vit A,D,E,K
	Amélioration de la biodisponibilité	indométacine
	Diminution des effets secondaires	phénylbutazone
Application alimentaires	Stabilité des produits volatils	Méthanol, moutard
	Extraction de composants indésirables	cholesterol
Application cosmétologiques	Masquage d'odeurs désagréables	mercaptans
	Stabilité des parfums	Essences de citron
Application agrochimiques	Diminution de la toxicité	Herbicides, fongicides

CHAPITRE II :

NOUVEAUX SYSTEMS

D'ADMINISTRATION DE

MEDICAMENTS PAR VOIE

BUCCALE :

LES ODFS

II.1. Voie buccale : définition

La voie buccale est une voie d'administration entérale des médicaments [66], permettant une action aussi bien systémique que locale [67]. L'administration par cette voie est faite par le biais de la muqueuse bordante et la muqueuse masticatoire [68], tandis que la muqueuse sublinguale (faisant partie de la muqueuse bordante) représente le site d'administration de la voie sublinguale [69].

La voie buccale possède des caractéristiques faisant d'elle une voie d'administration intéressante. Permettant la délivrance des médicaments d'une manière plus effective tout en améliorant leurs effets thérapeutiques et leurs acceptabilité par les patients, et la réalisation de formulations pour des produits innovants issues de la biologie moléculaire [68]. Cependant, l'administration par cette voie présente des limites. Le tableau II.1 résume les points forts et les points faibles de la voie buccale [70].

Tableau. II.1: Avantages et inconvénients liés à la voie buccale [70,71,72,73]

Avantages	Inconvénients
<p>Accessibilité du site d'administration.</p> <p>Permet un retrait facile du médicament du site d'application si des signes d'effets indésirables apparaissent.</p> <p>Possibilité de l'auto administration.</p> <p>Une amélioration de la compliance du patient par rapport à la voie injectable, pulmonaire, et orale.</p> <p>Une action relativement rapide (utile en cas d'urgence).</p> <p>Utilisation de formes galéniques à libération contrôlées.</p> <p>Contournement du premier passage hépatique (PPH) et la dégradation du principe actif (PA) dans le tractus gastro-intestinal.</p> <p>Une réduction des effets indésirables dose-dépendants (l'échappement à l'effet du PPH permet la réduction des doses à administrer.).</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 diminuée en cas de tabagisme.</p> <p>Le fait de parler ou de mastiquer peut déplacer le médicament de son site d'application.</p> <p>Un masquage du goût est nécessaire.</p> <p>Le patient risque d'avaler et de s'étouffer avec le médicament.</p>

Vascularisation importante.

Une potentielle réduction des effets indésirables systémiques.

II.2. Absorption des PA dans la cavité buccale

La nature de la couche épithéliale composant la muqueuse orale dépend de la fonction que le tissu entretient [68]. Néanmoins, la totalité de la muqueuse orale a pour rôle la protection des tissus sous-jacents des endommagements mécaniques ou chimiques, de l'entrée de substances exogènes, et la perte de fluide corporel [72,74].

La perméabilité de l'épithélium de la muqueuse orale se situe entre celle de la peau et de l'intestin[74]. Cet épithélium, plus précisément ses couches superficielles (le quart le plus extérieur du tissu[79], représente la barrière principale à la diffusion des médicaments. Des organites cellulaires, les kératinosomes (MCGs), sont responsables de la présence de cette barrière de perméabilité [75]. Les MCGs fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent leur contenus lipidiques dans les espaces intercellulaires (dans le tiers le plus externe) [74]. La différence de perméabilité entre les différentes régions de la muqueuse orale dépend de l'épaisseur de l'épithélium et de la nature de la composition des MCGs, qui diffèrent entre les tissus kératinisés (acylcéramides et céramides)[74], et non kératinisés (principalement des phospholipides), les céramides sont minoritaires [72,74]. Il est à mentionné que cette barrière de perméabilité soit l'un des obstacles majeurs à l'absorption des PA lorsqu'un effet systémique est désiré, cependant elle est d'une grande utilité pour l'obtention d'une action locale puisque elle permet la rétention du PA dans le site d'action [68].

La surface importante de la membrane basale (comparé à celle de l'épithélium), peut présenter à un degré modéré une résistance au transport des médicaments[75]. Le tissu conjonctif ayant une matrice fortement hydratée favorise le passage des substances hydrophiles, et résiste à celui des substances lipophiles [72,75]. Une couche de mucus de 53 μm formé principalement de mucine tapissant la muqueuse orale, limite la diffusion de diverses substances [68].

L'absorption à travers la muqueuse orale se fait par trois mécanismes [72]:

- La diffusion passive (par la voie transcellulaire ou paracellulaire), représente le mécanisme dominant.
- L'utilisation de transporteurs membranaire.
- L'endocytose/exocytose de la substance.

La présence des deux voies de transport transcellulaire et paracellulaire est liée à l'existence de deux zones de natures différentes au sein de l'épithélium. L'une étant lipophile définie par les membranes cellulaires de l'épithélium, et l'autre hydrophile représentée par les espaces intercellulaires. Bien qu'un médicament puisse utiliser les deux voies simultanément, l'une d'elle sera préférée à l'autre selon les propriétés de la molécule [75].

La voie paracellulaire correspond au passage des molécules entre les espaces intercellulaires, dont la nature est hydrophile comme déjà mentionné mais qui contient cependant des composants de nature lipophiles. De ce fait cette voie permet principalement le passage des substances hydrophiles dont le poids moléculaire (PM) est approximativement inférieur à 500 Da [75], cependant la présence de lipide amphiphile en cette zone laisse penser à la possibilité du passage de molécules lipophiles [68]. Pour la voie transcellulaire les substances passent au travers des cellules épithéliales. Le transport des molécules hydrophiles assuré par cette voie ne se fait pas freiner par le cytoplasme, bien que ce dernier soit un milieu hydrophile les molécules le traversent avec une vitesse relativement importante, la membrane cellulaire étant alors la seule barrière au passage des molécules [75].

La voie paracellulaire est le moyen principal de l'absorption au niveau de la muqueuse buccale [79]. Pourtant, la voie transcellulaire permet un transport plus rapide des molécules lipophiles, en raison de la surface d'absorption plus importante et d'un trajet réduit comparé à la voie paracellulaire [75]. La figure II.1 illustre les principaux mécanismes de l'absorption au travers de la muqueuse orale.

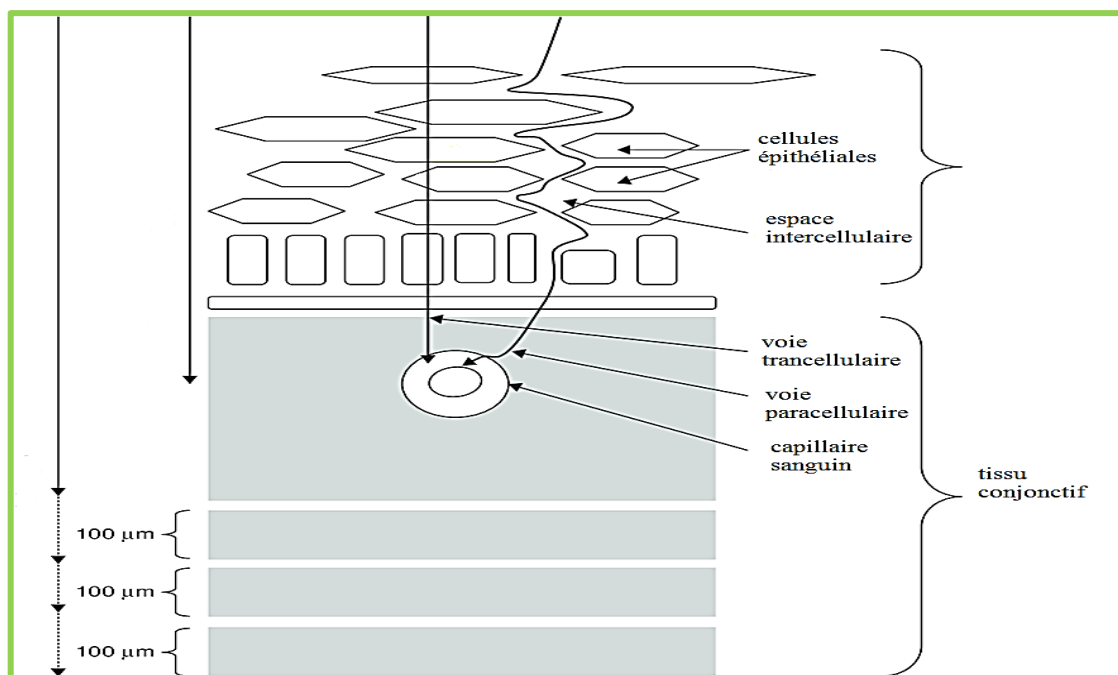


Figure II.1 : Mécanismes d'absorption à travers la muqueuse buccale.

La diffusion passive suit la loi de Fick, qui stipule que l'absorption est proportionnelle à la concentration de la substance et la surface disponible pour l'absorption. D'autres paramètres influencent le taux de diffusion, comme l'état d'ionisation qui est particulièrement important pour la voie transcellulaire, puisque l'état non ionisé permet une meilleure solubilité en milieu lipidique [75]. Tous les paramètres influençant la solubilité du médicament qu'ils soient associés à ces propres propriétés intrinsèques ou à l'environnement de l'administration doivent être pris en considération, dans le but d'obtenir une formulation optimisée.

II.3. Les systèmes d'administration buccale

Dans ces systèmes, le PA est libéré d'une forme pharmaceutique placée dans la cavité buccale ou sous la langue et la majeure partie du médicament est ensuite absorbée par la muqueuse buccale ou sublinguale [76].

Parmi ces systèmes on distingue ; Les gommes à mâcher médicamenteuses, les pastilles, les films à dissolution rapide, les patches mucoadhésives, comprimés (à dissolution rapide/mucoadhésive), les hydrogels, les microsphères ainsi que les sprays [69].

II.3.1. Les formes orodispersibles

Les systèmes d'administration orodispersibles ont 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 PA libéré dans la cavité buccale pourra avoir une action locale ou systémique en étant absorbé à travers la muqueuse buccale ou la paroi intestinale [77]. On peut rencontrer ces systèmes sous plusieurs formes telles que cité dans le tableau II.2.

Tableau II.2 : Les différentes formes orodispersibles. [78]

Formes	Définition	Mode d'administration et de libération du PA	Exemples de produits commercialisés
Lyophilisats oraux	Selon la Ph.Eur 10.0 : sont des préparations solides à dose unique obtenue par lyophilisation, ce qui implique la division en doses uniques, la congélation, la sublimation de l'eau et la dessiccation des préparations aqueuses, liquides ou semi solides qui contiennent un ou plusieurs principes actifs. C'est un procédé français des années 80 ; on les nomme « lyocs »	Destinées à être : - placées dans la bouche, où leur contenu est libérés par action de la salive et avalées ou -dissoutes dans l'eau avant leur administration.	Spasfon Lyoc®, Vogalène Lyoc®
Granulés orodispersibles	Ont une forme multiparticulaire dans laquelle une dose unique de PA est composée de plusieurs supports de dose de petite taille. Les supports sont fabriqués par des techniques de granulation	Sont directement administrés dans la bouche du patient ou saupoudrés sur des aliments mous avant l'administration orale.	
Comprimés orodispersibles	Ce sont des formes posologiques unitaires solides comme les comprimés conventionnels, mais ils sont composés de super-désintégrants, qui les aident à se dissoudre en une minute dans la bouche en présence de salive sans aucune difficulté d'ingestion.	Ils sont placés dans la bouche où ils se dispersent facilement en 3 minutes avant d'être avalés.	Imodium instant® Doliprane Orodoz®
Mini-comprimés orodispersibles	Sont obtenu en ajoutant des propriétés orodispersibles aux mini-comprimés conventionnels, Qui sont définis comme des comprimés dont le diamètre est inférieur ou égale à		

	3mm. Leur applicabilité a été récemment proposée, en particulier pour les jeunes enfants (2-5ans).		
Films orodispersibles			

II.4. Les facteurs influencent l'administration buccale des médicaments

Pour une administration efficace des médicaments par voie buccale ou sublinguale, plusieurs facteurs doivent être pris en compte dans la conception et le développement des formulations de systèmes buccaux. Ces facteurs peuvent influencer la biodisponibilité, la stabilité, l'efficacité et la sécurité des médicaments [79].

II.4.1. pH salivaire

Le pH de la salive peut affecter l'absorption des médicaments en affectant l'ionisation des molécules. L'absorption est favorisée lorsque le PA est sous la forme non ionisée, qui est beaucoup plus lipophile que la forme ionisée. Pour l'administration sublinguale et buccale, cela signifie que les médicaments ayant un pK_a élevé diffusent plus efficacement à travers la muqueuse en raison du pH relativement neutre de la salive. Il convient de noter que le pH de la salive peut être temporairement modifié par des facteurs environnementaux (par exemple, aliments et boissons) ou personnels (par exemple, maladie buccale), ce qui peut affecter l'absorption sublinguale et buccale des médicaments[79].

II.4.2. Flux de la salive

Le flux salivaire peut influencer l'administration buccale des médicaments en modifiant la vitesse de désintégration et la dissolution du médicament. Par exemple, si la bouche est sèche, cela peut affecter négativement l'absorption du médicament. A l'inverse, si le flux de salive est considérable, cela peut conduire à la déglutition prématurée du médicament avant que l'absorption buccale n'ait eu lieu. Ce phénomène est bien connu sous le concept de « *saliva wash out* ». La salive est un problème particulier lorsque les médicaments sont administrés par voie sublinguale car cette zone de la cavité buccale est constamment baignée de salive [80].

II.4.3. Activité enzymatique

La salive contient des niveaux modérés d'estérases, de carbohydrases et de phosphatases qui peuvent dégrader certains médicaments. Aussi plusieurs enzymes protéolytiques sont présentes. Les aminopeptidases sont considérées comme la principale barrière enzymatique limitant l'absorption des peptides [79].

II.4.4. Temps de séjour de la formulation

L'absorption est fortement dépendante du temps de séjour du médicament dans la zone sublinguale et buccale. Ce temps peut varier considérablement en fonction de la formulation et du patient.

Les formulations diffèrent en termes de nécessité de désintégration et de dissolution avant l'absorption du médicament. En outre, les patients doivent éviter de manger, d'avaler jusqu'à ce que le médicament soit absorbé. Le fait d'avaler le médicament diminue son efficacité. Cela peut être particulièrement difficile pour certains patients, comme les jeunes enfants [79].

Le temps de séjour est également impacté par la salive, la mastication et la parole, le lavage constant de la cavité buccale par la salive peut limiter la durée d'exposition des muqueuses à un médicament, à la fois en diluant le médicament dans la cavité buccale et en l'éliminant dans le tractus gastro-intestinal par la déglutition. La mastication, peut à la fois entraver ou améliorer l'administration de médicaments dans la cavité buccale. Elle peut entraîner la détérioration ou la perte du système mucoadhésif d'administration des médicaments, mais elle peut aussi conditionner la libération du PA comme dans le cas des gommes à mâcher [80].

II.5. Films à désintégration rapide : définitions :

Les systèmes d'administration de médicaments à dissolution rapide sont apparus comme alternative aux comprimés, gélules et sirops pour les patients pédiatriques et gériatriques qui ont des difficultés à avaler les formes orales traditionnelles [81]. Ces systèmes d'administration ont commencé à gagner en popularité et à être acceptés par les consommateurs grâce à leur désintégration, dissolution rapide et leur administration facile [82]. En fait, huit patients sur dix préfèrent les formes orodispersibles aux formes orales

solides traditionnelles. Les films orodispersibles sont l'un des nouveaux systèmes d'administration les plus développés en raison de leur confort et leur flexibilité [83].

Un film consiste en une bandelette buccale très fine, il est similaire à des timbres postaux par sa forme, sa taille et son épaisseur [84], il combine des avantages d'une forme solide orale (dosage précis, stabilité et auto-administration) avec ceux des formes liquides (déglutition facile, biodisponibilité améliorée) [81].

Les ODFs ont été développés sur la base de la technologie du patch transdermique [85]. Ils sont constitués d'un polymère filmogène qui sert de matrice porteuse pour le PA, une fois le film déposé sur la langue ou dans la cavité buccale, la matrice va se désagréger en libérant ainsi le PA pour une action locale ou systémique [66]. Il existe plusieurs méthodes pour sa fabrication, la méthode de choix est la coulée de solvant en raison de sa simplicité et son faible coût.

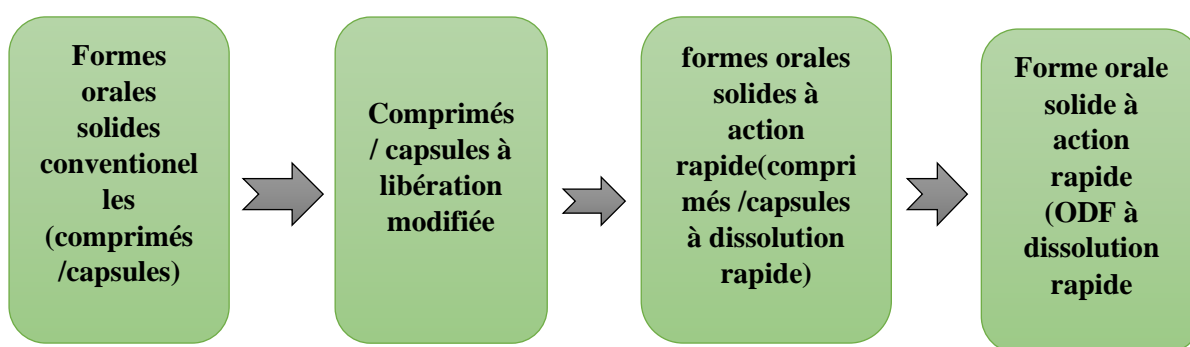


Figure II.2: Organigramme de l'évolution des formes orales solides [82].

La *Food and Drug Administration* (FDA) a 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 » [66]. Tandis que l'Agence européenne des médicaments (EMA) utilise le terme "film orodispersible" (ODF) [86].

Ces films sont également mentionnés dans la Pharmacopée Européenne 7.4. dans la monographie « préparation oromucosale » ils sont définis comme « des feuilles mono- ou multicouches de matériaux appropriés destinés à être déposés dans la bouche où ils se dispersent rapidement » [66]. Alors que, la Pharmacopée américaine (USP) utilise une terminologie différente et les appelle « films oraux » et les définit comme « des feuilles

minces qui sont placées dans la cavité buccale. Elles contiennent une ou plusieurs couches. Une couche peut contenir ou non un principe actif » [87].

II.5.1. Historique des ODF

Les films oraux sont une forme pharmaceutique innovante dont la première apparition était en 1970 en Amérique du nord sous forme de produit d'hygiène buccal, mais qui a vite évolué en une forme galénique permettant la délivrance de principes actifs offrant plusieurs avantages [88,89].

Le premier film oral a été développé par Pfizer en 2001, sous le nom de Listerine® Pocket Packs, qui était utilisé comme un rafraîchisseur d'haleine. Ensuite en 2003 InnoZen a lancé le premier ODF thérapeutique en vente libre contenant de la benzocaïne comme PA (Chloraseptic® Relief Strips), servant à traiter les maux de gorge [86]. En 2010, la FDA délivre les premières autorisations de mise sur marché pour des médicaments sous forme d'ODF (Tableau II.3).

Tableau II.3 : Exemples de films oraux commercialisés sur le marché [66,90]

Produit	PA	Indication	Fabricant	Type de formulation	Année de sortie/ autorisation
Sudafed PE quick dissolve strips®	Phényléphrine	Décongestionnant	Pfizer	ODF	2005
Gas-X® Thin Strips	Siméthicone	Flatulences	Novartis	Film sublingual	
Suboxone®	Buprénorphine –naxolone	Substitution aux opioïdes	Reckitt Benckiser	Film sublingual	FDA 2010
Setofilm®	Ondansétron	Nausées/ vomissements (chimiothérapie et radiothérapie)	BioAlliance pharma	ODF	AMM 2010

II.5.2. Mécanisme d'action et profil de libération du principe actif

Le film orodispersible est simplement placé sur la langue du patient ou sur tout autre tissu muqueux buccal comme illustré sur la figure II.2. Mouillé par la salive, le film s'hydrate rapidement et adhère sur le site d'application. Ensuite il se désintègre, se dissout [84], libérant ainsi le PA pour une action locale ou systémique[66].

Pour que le PA parvienne à pénétrer dans la membrane biologique, il doit être libéré à partir des systèmes à une vitesse optimale, la cinétique de libération du PA à partir de la matrice polymérique dépend essentiellement des propriétés physico-chimiques des matériaux utilisés ainsi que de la morphologie du système.

Lorsqu'il est en contact avec des fluides biologiques, le film commence à gonfler suite à la relaxation des chaînes polymériques, ce qui entraîne la diffusion du PA. La libération du PA est directement liée à la structure du polymère. La variation du pH ou de la température peut entraîner une augmentation ou une diminution des taux d'érosion ou de dissolution des polymères.

II.5.3. Types de films oraux

En fonction du temps de désintégration et de la conception on distingue trois types de films :

- Les films à dissolution rapide
- Les films à libération prolongée
- Les films mucoadhésifs ou les patches oraux.

Cependant, il n'existe pas de ligne de délimitation claire. Les films mucoadhésifs et les patches oraux sont couramment présents sur le marché en tant que formes pharmaceutiques buccales à libération prolongée. Tous les types permettent d'obtenir une thérapie locale ou systémique par l'absorption du PA à travers la muqueuse buccale.

Différents domaines d'application sont possibles, les ODF sont généralement placés sur la langue tandis que Les films muco-adhésifs sont placés sur les joues, l'application sur le palais ou en sublingual sont aussi envisageables[86]. Comme l'illustre la figure II.3.



Figure II.3 : Illustration des sites d'application du film sur la muqueuse buccale et sublinguale[90].

II.5.4. Caractéristiques des ODF idéales

Un film orodispersible doit être/avoir : [85]

- Mince et souple, mais stable pour assurer un bon déroulement du processus de fabrication et de conditionnement et une manipulation et administration facile.
- Un profil de libération rapide du PA.
- Désintégration rapide.
- Doit laisser un peu ou aucun résidu dans la bouche.
- Une sensation agréable en bouche.
- Transportable, non collant et préservant une forme plane sans s'enrouler.
- Disponibles en différentes tailles et formes sans être trop grandes au point d'affecter l'observance du patient.
- Il doit adhérer facilement à la cavité buccale [82].
- Dosage pratique[82].

Pour autant il reste difficile de rassembler toutes ces caractéristiques dans une seule formulation.

II.5.5. Avantages des ODF

Le film à dissolution rapide s'avère avantageux pour les raisons suivantes :

- Son caractère de stabilité amélioré, de sa durabilité et de son profil de dissolution amélioré par rapport aux autres formes de dosage conventionnelles [91].
 - La non nécessité de mâcher et d'avalier [91].
 - La possibilité d'auto-administration [91].
 - L'environnement acide de l'estomac peut être évité [85].
 - Aucun risque d'étouffement et d'obstruction [85] .
 - L'absence de besoin d'eau a conduit à une meilleure acceptation parmi les patients dysphagiques [85] .
 - Il réduit l'apparition d'effets secondaires [91].
 - Amélioration de la biodisponibilité en échappent à l'effet du premier passage hépatique PPH [85].
 - Dissolution et libération rapide du PA dans la cavité buccale en raison de la grande surface, ce qui réduit l'intervalle entre les doses, améliore l'efficacité et le profil de sécurité du traitement [85] .
 - Facile à manipuler, à stocker et à transporter [92] .
 - Il est facile à administrer et permet une meilleure observance chez les personnes âgées, les enfants, les patients non coopératifs [93].
 - Il est utile dans les cas où un début d'action rapide est nécessaire, comme dans le cas du mal des transports, d'épisodes soudains d'attaque allergique ou de toux [90].
 - Une bonne précision de la dose [83].

II.5.6. Inconvénients

- Il est impossible d'incorporer des doses élevées [85].
- L'uniformité des doses est un défi technique[85].
- Les médicaments qui irritent la muqueuse buccale et ceux qui ne sont instable au pH ne peuvent pas être administrés par cette voie[88].
 - La plupart des médicaments ont un goût amer et nécessitent un masquage du goût ce qui peut affecter les propriétés des films[88].
 - Ils nécessitent un conditionnement spécial et cher pour la stabilité et la sécurité des produits[85].
 - La nécessité d'un temps de séchage excessif pour la préparation des films. Il faut environ une journée pour le séchage complet à température ambiante (médicaments thermolabiles) [90].

- Les médicaments de nature protéique doivent être évités en raison de la présence d'enzymes protéolytiques [83].
- En ce qui concerne les films mucoadhésives, ils ne peuvent pas être recrachés facilement[86].

II.6. Composition des films

Un film se présente sous forme d'une matrice de base portant diverses autres constituants [94], tous les excipients servant à son élaboration doivent être tolérables et approuvés pour la fabrication des formes pharmaceutiques orales[95]. Ce choix d'excipients doit être encore plus prudent lorsque le médicament est dédié à des populations spécifiques, comme celle : pédiatrique ou gériatrique[86]. Le produit fini doit répondre à plusieurs exigences que ce soit vis-à-vis de ces performances (temps de désintégration, taux de dissolution ...etc.) ou de son aspect [95], pour cela sa formulation doit être étudiée et déterminée avec précision de manière à aboutir à un produit avec les propriétés voulus. Dans ce qui suit nous aborderont les constituants d'un film oral ainsi que les paramètres influençant sa formulation.

II.6.1. Principe actif

Les films peuvent comportés des vitamines, sels minéraux, et tout autres compléments alimentaires , mais aussi plusieurs molécules à effet thérapeutiques utilisées sous prescription [96,97]. Le tableau II.4 montre quelques exemples de PA convenant à la fabrication des films oraux.

Tableau II.4 : Exemples de PA et leurs dosages convenant à la fabrication des films oraux.[98].

Nom de marque	Classe thérapeutique /indication	Dosage(mg)
Nicotine	Sevrage tabagique	1 – 15
Nitroglycérine	Vasodilatateur	0.3-0.6
Maléate d'azatadine	Antihistaminique	1
Dextrométhorphane	Toux	10 – 20
Loratidine	Antihistaminique	5 – 10
Zolmitriptan	Antimigraineux	2.5
Cétrizine	Antihistaminique	5 – 10
Diphénhydramine	Antihistaminique	25

Kétoprofène	Anti inflammatoire	12.5 – 25
Famotidine	Anti acide	10
Acrivastine	Antihistaminique	8
Flurazépam	Anxiolytique, anticonvulsivant	15 – 30

Les dimensions d'un film oral étant limitées ne permettent pas une charge importante en principe actif, on préconise alors les molécules efficaces à faibles doses [86]. La charge maximale en PA dépend de sa solubilité ainsi que sa compatibilité avec les autres excipients [86], 1% à 30% (poids/poids) de PA par poids totales secs sont recommandés dans la littérature [86]. Selon la solubilité du PA il peut être dissout en solution ou dispersé [95]. Idéalement un PA choisie pour être incorporer dans un film doit avoir les caractéristiques suivantes:[99]

- Un gout acceptable.
- Une dose thérapeutique jusqu'à 40mg.
- Un faible poids moléculaire est préférable.
- Stabilité au contact du fluide de la cavité orale.
- Ne pas causer des érosions dentaires ni la coloration des dents. [100]
- Modérément ionisé en contacte du fluide de la cavité orale.
- Perméable à travers la muqueuse orale.

II.6.2. Polymères

Dans un ODF le PA est porté par une matrice polymérique qui représente son squelette , formée le plus souvent par des polymères hydrophiles et filmogènes qui permettent d'avoir un film soluble[66,84,89]. Bien qu'un large choix de polymères soit disponible la sélection reste critique et dépend des propriétés voulues dans le produit finis, à savoir le film doit posséder des propriétés mécaniques acceptables pour pouvoir le manier et doit se dissoudre le plus rapidement possible[86,89]. Un mélange de plusieurs polymères ou l'emploi du même polymère avec des poids moléculaires différents est souvent réalisé pour aboutir aux propriétés désirées.

Les polymères composent la plateforme du film et sont présent à au moins 45% du poids totale sec, néanmoins des quantités de 60% à 65% sont préférables pour aboutir aux résultats voulus[101]. Idéalement le polymère utilisé doit avoirs les propriétés suivantes [97,102]:

- Inerte, non toxique et ne doit pas contenir des impuretés.
- Non irritant pour la muqueuse orale.
- De bonnes propriétés mécaniques.
- Doit être convenable au temps de désintégration voulu.
- Une bonne mouillabilité et un bon étalement.
- Procurer une sensation agréable en bouche.
- Doit avoir une bonne durée de conservation.
- Disponible et de prix convenable.

Nous citons quelques exemples de polymères utilisés dans la fabrication de films dans le tableau II.5 :

Tableau II.5 : Exemples de polymères utilisés pour la fabrication des films oraux et leurs propriétés.[89,90]

Polymère	Propriétés intrinsèques	Caractéristiques
Hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC)	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre inodore, insipide, blanche ou blanc crème. • Polymère non ionique. • PM 10,000–1,500,000 • Soluble dans l'eau froide, insoluble dans le chloroforme et l'éthanol. • solutions stables à des PH de 3 à 11. 	<ul style="list-style-type: none"> • capacité filmogène à des concentrations de 2 à 20 %. • L'HPMC possède plusieurs degrés, L'HPMC K et E sont les plus utilisés. • l'HPMC K convient à des formulations à libération contrôlée et/ou prolongée.
Pullulane	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre blanche, insipide, et inodore. • PM 8000–2,000,000. • Soluble dans l'eau chaude et froide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Forme des films flexibles avec des solutions de 5–25% (P/P). • Donne des films stables à avec une faible perméabilité à l'oxygène. • les films du mélange d'HPMC-pullulane ont des propriétés thermiques et mécaniques améliorés. • Son mélange avec 50 à 80% d'autres polymères est possible tout en gardant ses bonnes propriétés.
Alcool polyvinylique (PVA)	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre granuleuse blanche à crème. • PM 20,000–200,000 • Soluble dans l'eau. • polymère non ionique • Mucoadhésion modérée 	<ul style="list-style-type: none"> • Films très flexible. • Un allongement à la rupture élevé.
Chitosane	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre ou flocons, inodore, blanc ou crème. • Obtenue par désacétylation partielle de la chitine. • Biocompatible et biodégradable. • Faiblement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%), insoluble dans les solvants organiques et les solutions neutres ou alcalines à PH supérieur à 6,5. • Forte mucoadhésion. 	<ul style="list-style-type: none"> • Excellente capacité filmogène. • Il améliore le transport des médicaments polaire à travers les surfaces épithéliales. • Peut se lier aux cellules grâce à sa structure de polyélectrolyte cationique qui se lie aux charges négatives des surfaces cellulaires. • possède une activité antimicrobienne. [103]
Alginate de Sodium	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre inodore, insipide, blanche ou chamois. • carbohydrate purifié, extrait par un agent alcalin dilué à partir d'algues brunes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisé comme matrice d'immobilisation pour les cellules et les enzymes, et la libération contrôlée des substances bioactives. • D'excellentes propriétés de formation de gel et de

	<ul style="list-style-type: none"> • Insoluble dans les acides dont le PH est inférieur à 3 et d'autres solvants organiques. • Nature anionique avec des propriétés mucoadhésives élevées. • Sans danger, biodégradable et non allergénique. • Gonflement et dissolution rapide dans l'eau. 	<p>film.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compatible avec la plupart des épaississants et résines hydrosolubles.
Gélatine	<ul style="list-style-type: none"> • Une poudre légèrement ambrée à jaune pâle. • PM 15,000–250,000. • Soluble dans la glycérine, dans de l'eau acidifiée, alcaline et chaude. 	<ul style="list-style-type: none"> • De très bonnes propriétés filmogènes. • Utilisé pour la préparation de films stériles, films ophtalmiques, et les éponges stériles.
Polyéthylène glycol (PEO)	<ul style="list-style-type: none"> • Polymère non ionique. • PM élevé et une mucoadhésion importante. 	<ul style="list-style-type: none"> • Donne des films avec une bonne résistance au déchirement, s'enroulent peu ou pas du tout. • procure une sensation agréable en bouche, non collant et sans formation de gel épais. • Propriété d'auto plastification due à sa température de transition vitreuse (Tg) basse (-67°C).

II.6.3. Plastifiants

À fin d'obtenir un film flexible et non cassant il est souvent essentiel d'ajouter un plastifiant, qui interagit avec le polymère réduisant sa Tg ce qui améliore la plasticité et l'élasticité du film[86]. Cependant, il peut provoquer l'effet contraire engendrant des fissures, cassures rendant le film friable s'il n'est pas utilisé convenablement. Aussi, il a été reporté que certains plastifiants peuvent affecter le taux d'absorption du PA[95]. Parmi les plastifiants les plus utilisés: le glycérol, propylène glycol, polyéthylène glycols de bas poids moléculaire, dérivés de citrate comme la triacétine, dérivés de phtalate et l'huile de ricin[95].

II.6.4. Stimulant salivaire

L'ajout de stimulant salivaire a pour but de favoriser la production de la salive, ce qui permet d'accélérer le temps de désintégration du film. Les acides utilisés dans les préparations alimentaires peuvent servir de stimulant salivaire. À titre d'exemple on cite l'acide citrique, l'acide malique, l'acide ascorbique, l'acide lactique et l'acide tartrique, l'acide citrique étant préférable aux autres. Des associations entre eux sont faisables [97].

II.6.5. Edulcorants et aromatisants

Le gout et la sensation en bouche sont des facteurs capitaux dans l'acceptation des films par les patients voir plus important que le temps de désintégration. Plusieurs PA possèdent des goûts désagréables, leur masquage devient alors indispensable. Des techniques de masquage sont utilisées selon l'état du PA dans le film (dissous ou dispersé) et suivant sa solubilité dans la salive, parmi ces techniques on a l'ajout seul ou l'association d'agent

édulcorants et aromatisants. Ces agents doivent masquer le goût initial perçu en bouche et l'arrière-gout amer du PA. [86].

Trois types d'édulcorants sont à distingués : édulcorants naturels, édulcorant de charge, et les édulcorants de synthèse. Les édulcorants de charges ont l'avantage d'être non cariogènes, et les édulcorants de synthèse eux sont dépourvus d'apport caloriques, deux avantages absents chez les édulcorants naturels[66]. Les polyalcools comme le xylitol et le sorbitol ont un effet rafraichissant améliorant d'avantages la sensation en bouche[86]. Dans le tableau ci-dessous des exemples de différents édulcorants ainsi que leurs caractéristiques.

L'usage d'arômes naturels ou synthétiques est possible, la quantité à utiliser dépendra du type d'arômes et de sa puissance. Il peut s'agir d'huiles aromatiques synthétiques, d'oléorésines, et d'extraits de différentes parties de plantes[97].le choix de l'aromes repose sur le gout à masquer et l'indication thérapeutique[66].

Tableau II.6 : Types d'édulcorant et leurs caractéristiques.[66].

Édulcorant	Pouvoir sucrant	Calorie (cal/g)	Modification de glycémie
Édulcorant Naturels			
Saccharose	1	4	Augmente
Glucose	0.7	4	Augmente
Fructose	1.5	4	Peu
Édulcorant de charge			
Mannitol	0.7	4	Peu
Xilytol	2	4	Peu
Édulcorant de synthèse			
Saccharine	300	0	Aucune
Aspartame	200	0	Aucune

II.6.6. Désintégrant

Les agents désintégrant améliorent l'efficacité des films. Ayant la capacité de provoquer la cassure en petits morceau du médicament en milieu aqueux cet excipient diminue ainsi le temps de dissolution. Leurs mécanismes d'actions sont liés à des phénomènes de

gonflement et/ou de capillarité et/ou de déformation. Une forte interaction avec les molécules d'eau est essentielle pour leurs fonctionnements. La quantité à utiliser dans les formes pharmaceutiques solides est de 1% à 10% en pourcentage massique[104]. Idéalement le désintégrant doit avoir les propriétés suivantes[104,105]:

- Une bonne capacité d'absorption d'eau.
 - Capacité de gonflement en milieu aqueux.
 - Inertie.
 - Stabilité.
 - Compatibilité.
 - Faible solubilité dans l'eau.
 - Sans odeur et sans couleur.
 - Une bonne compressibilité et un bon écoulement[104].
 - Une faible capacité à former un gel [104].
 - Procurer une bonne sensation en bouche, pour cela il est préférable que la taille des particules soit petite [104].
- Le désintégrant doit être complètement sec.
 - D'usage facile et disponible.

Les désintégrant peuvent être classé selon leurs origines en : [105].

- Désintégrant naturel comme l'acide alginique et ses dérivés,
- Désintégrant semi synthétique comme la croscarmellose,
- Désintégrant synthétique comme la crospovidone.

Les désintégrant naturels ont l'avantage d'être moins couteux comparés au désintégrants synthétiques, naturellement non irritant et non toxique, compatible, potentiellement dégradable, disponible, et écologique [104].

II.6.7. Agents tensioactifs

Leur usage permet d'améliorer la solubilisation, le mouillage, ou la dispersion de la formulation et permettre ainsi une dissolution en quelques secondes et une libération rapide du PA. Le laurylsulfate de sodium, le chlorure de benzalkonium, la tween ,et le polaxamère 407 sont certains agents des plus utilisés [83].

II.6.8. Colorants

Ajoutés à la formulation pour améliorer l'apparence du film, ils sont incorporés à des concentrations ne dépassant pas 1% (p/p). Plusieurs colorants peuvent être utilisés dont ceux approuvés par la *Federal Food Drug, and Cosmetic Act* (FD &C) et ceux autorisés dans l'Union Européenne [97,105].

II.6.9. Épaississants et stabilisants

Dans le but d'ajuster la viscosité et la consistance de la préparation du film (solution/dispersion) on a recours à l'utilisation de ces agents. Des concentrations jusqu'à 5% (p/p) de gommes naturels peuvent être utilisé comme agents épaississants et stabilisants, dont la gomme xanthane et la carraghénane[106].

II.6.10. Autres excipients

D'autres excipients peuvent être ajouté selon les besoins, à savoir : des diluants, des lubrifiants, des préservateurs, des agents antiagglomérants, des inhibiteurs enzymatiques (puromycine, aprotinine[83] ...etc). Pour améliorer l'absorption par la muqueuse buccale des agents améliorants la pénétration peuvent être ajoutés[86]. Les intervalles de concentrations à utilisés figurent dans le tableau II.6.

Tableau II.6 : Composition générale des ODF.

Ingrédients	Concentration % (p/p)
PA	1 à 30 % [86]
Polymères	45 à 65 % [101]
Plastifiants	0 à 20% [101]
Désintégrant	1 à 10% [104]
Stimulant salivaires	2 à 6% [107]
Edulcorants	3 à 6% [107]
Aromatisants	Jusqu'à 10 % [107]
Colorants	≤ à 1 % [97]

II.6.11. Excipients à effet notoire

Bien que les excipients soient dits des substances inactives, ils ne sont pas pour autant sans danger, puisque ils peuvent être associés à des problèmes de toxicité spécifique, des réactions allergiques, et des intolérances[66]. Si le film est dédié à la population pédiatrique ou gériatrique (deux catégories de patients différentes des patients adultes

normales) des précautions particulières concernant le choix des excipients doivent être prises[108]. Des exemples de certains excipients à effet notoire sont retrouvés dans le tableau ci dessous :

Tableau II.7 : Exemples d'excipients à effet notoire[66].

Excipient	Effets notoires
Éthanol	Neurotoxique, problèmes cardiovasculaires
Propylène Glycol	Neurotoxique, problèmes cardiovasculaires, problèmes respiratoires.
Acide benzoïque	Irritant, risque d'ictère chez le nouveau-né
Chlorure de Benzalkonium	Irritant, réactions cutanées, problèmes respiratoires
Alcool benzylique	Neurotoxique, acidose métabolique. Insuffisance
Polysorbate 80	Insuffisance hépatique et rénale

II.7. Méthodes de fabrication des films oraux

Les méthodes utilisées pour la fabrication des films orodispersibles comprennent des méthodes conventionnelles et d'autres méthodes dites innovantes. Ces méthodes peuvent être utilisées seules ou en combinaison, mais la méthode de coulée de solvant et l'extrusion à chaud restent les méthodes les plus largement utilisées.

Les différentes méthodes utilisées pour la fabrication des films orodispersibles sont regroupées dans l'organigramme de la figure II.

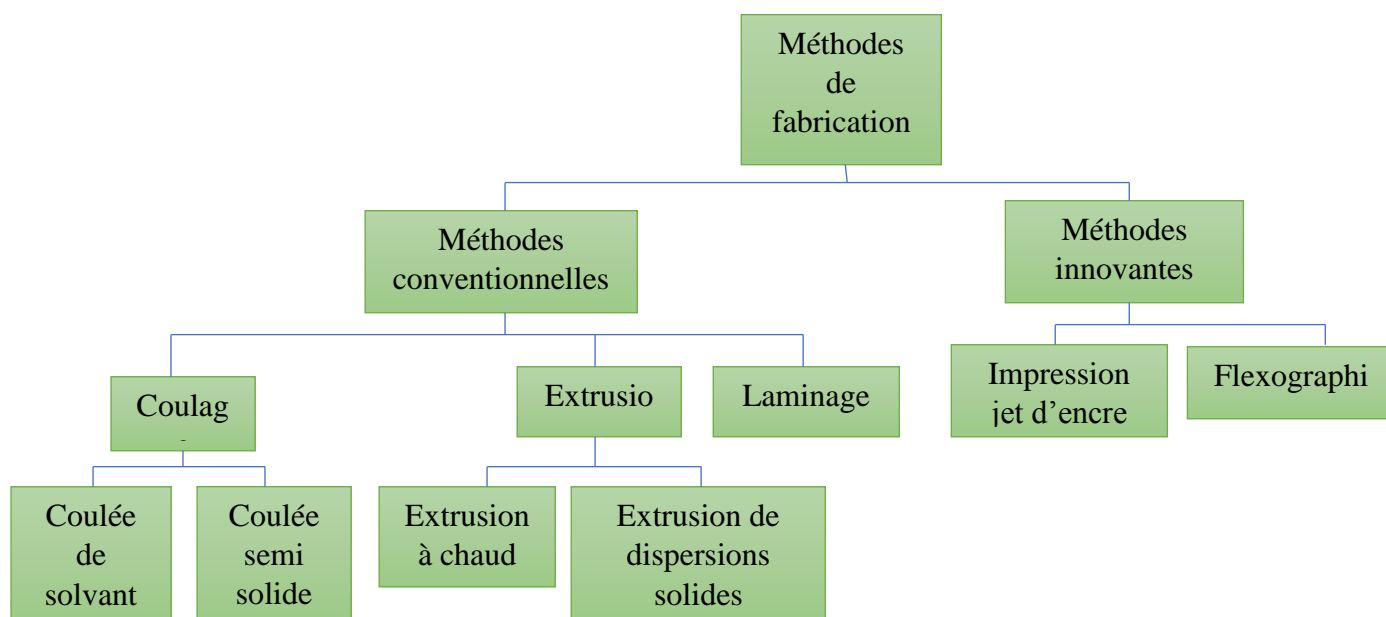


Figure II.4 : les méthodes de fabrication des films oraux.

II.7.1 Méthodes conventionnelles

II.7.1.1. La méthode de coulée de solvant

La coulée de solvant est la méthode de fabrication de choix pour les films orodispersibles, en raison de la simplicité du processus de fabrication, la facilité de sa mise en œuvre (surtout en laboratoire) et de son faible coût de traitement[90,109] . La procédure de fabrication des films par cette méthode se déroule comme suit :

En premier il faut choisir un système solvant adéquats à la dissolution ou à la dispersion du PA, polymère et excipients, où la compatibilité entre PA/polymère/solvant est déterminée par spectroscopie infrarouge[90].

Les solvants choisis pour la fabrication des films doivent faire partie de la liste des solvants de classe III de l'ICH[110].

La deuxième étapes consiste à la dissolution ou à la dispersion en suspension du polymère, PA ainsi que tous les autres excipients dans leurs solvants appropriés- de préférence dans de l'eau ou dans un solvant volatil [71,111], un mélange homogène est obtenu en appliquant des forces de d'agitation élevées générées par un processeur de agitateur [112].

La viscosité des solutions/suspensions préparées, leur température ainsi que leur % en matières solides sont des paramètres importants lors de la formulation.

A la fin la solution/suspensions de PA est versée doucement dans la solution de polymère et bien mélangé[113] avec élimination des bulles d'air. La solution résultante est coulée comme un film sur une surface plane, par exemple : une boîte de pétri, et le solvant est évaporé à l'air libre, sous hôte ou bien en étuve. Une fois le séchage terminé le film est récupéré et coupé à la taille souhaitée.

II.7.1.2. La méthode de la coulée semi-solide

Dans cette méthode, une solution de polymère filmogène soluble dans l'eau est mélangée à une solution de polymère insoluble dans l'acide pour former une solution visqueuse homogène, avec un ratio de (1 :4) entre le polymère insoluble dans l'acide et le polymère filmogène. Ensuite une quantité de plastifiant est ajoutée à fin d'obtenir un mélange ayant la consistance d'un gel. La formulation finale est coulée à l'aide de tambours à chaleur contrôlée, séchée puis coupée. L'épaisseur finale des films doit être entre 0.015 et 0.05 pouce[83,114].

II.7.1.3. La méthode de l'extrusion à chaud

L'extrusion est un procédé de fabrication thermomécanique par lequel un mélange chauffé et comprimé de polymères, de PA et d'autres excipients, est contraint de traverser un orifice (la filière) pour obtenir, en continu, un produit long et plat appelé extrudât (film). A la fin le film est découpé dans la forme et dimensions souhaitées [66,114]. La figure II.5 résume les étapes du processus.

Le choix des polymères, PA et excipients pour l'extrusion est crucial. Tous les composants doivent être stables et non toxique aux températures de l'extrusion. Les polymères utilisés pour l'extrusion doivent avoir un comportement thermoplastique avec de bonnes propriétés d'écoulement. Ils doivent avoir une température de transition vitreuse entre 50° et 180°C et une faible hygroscopie [115].

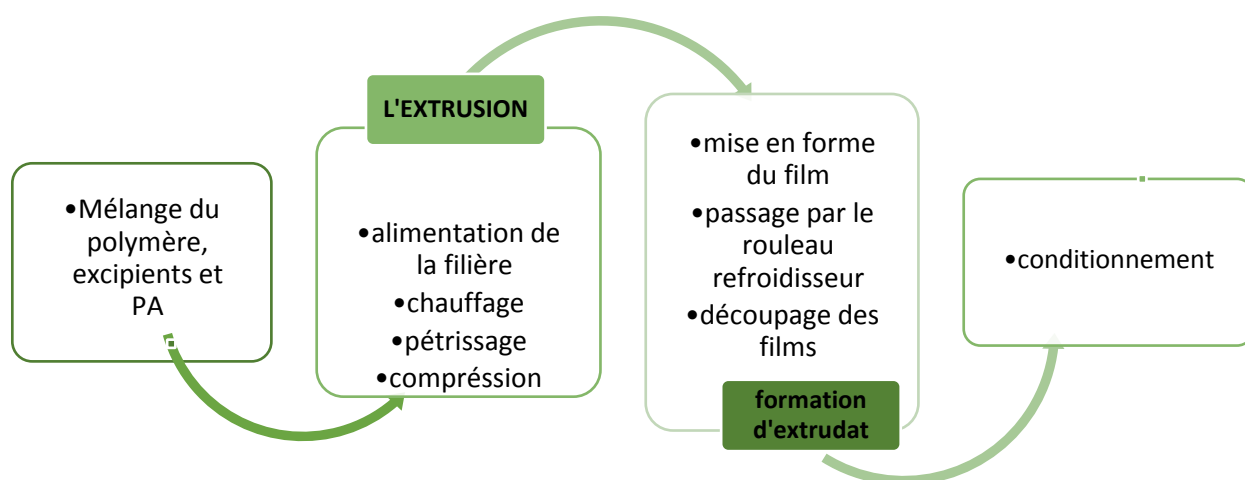


Figure II. 5 : Organigramme de la méthode de l'extrusion à chaud.

II.7.1.4. La méthode de l'extrusion de la dispersion solide

L'amélioration de la solubilité des PA de classe II et IV du système de classification biopharmaceutique est un défi dans l'industrie pharmaceutique ; à cet effet la dispersion solide est l'une des méthodes utilisées pour palier à cette faible solubilité.

La dispersion solide est définie comme un groupe de produits solides constitués d'un PA faiblement soluble dispersé dans au moins un support hydrophile, ce qui va améliorer sa mouillabilité et entraîne une augmentation dans sa solubilité ainsi sa vitesse de dissolution.

La dispersion solide peut être combinée à plusieurs méthodes à savoir l'extrusion à chaud[116]. Le PA est d'abord dissous dans un solvant approprié (à condition qu'il ne soit pas miscible avec la masse de PEG fondue), puis la solution du PA est incorporée dans le PEG fondu à une température inférieure à 70°C [98].

II.7.1.5. La méthode du laminage

Dans cette méthode, un mélange aqueux ou alcoolique de médicament et de polymères filmogènes est roulé sur un support. L'énergie thermique est utilisée pour l'évaporation du solvant afin d'obtenir des films de tailles et de formes appropriées[117].

II.7.2. Méthodes innovantes

Les techniques modernes utilisées pour la préparation des ODF sont basées sur des technologies d'impression 2D ou 3D utilisant l'impression à jet d'encre continu,

l'impression flexographique et diverses autres méthodes où des films vides (obtenus essentiellement par la méthode de coulée de solvant) passent à travers l'appareil à impression pour qu'ils soient imprégnés de PA[87,118].

II.8. Evaluation des films orodispersibles

En ce qui concerne la caractérisation des ODF, il n'existe pas de directives réglementaires claires permettant d'établir la qualité d'un ODF, il faut donc se référer aux essais sur les formes orales solides. Or, ces monographies ne sont pas adaptées aux ODF, des méthodes et directives industrielles modifiées sont instaurées afin de les rendre adéquates à la caractérisation des ODF [119]. Les seuls tests recommandés par la Ph.Eur sont le profil de libération du médicament et les études de dissolution des ODF[87].

II.8.1. Evaluation des caractères organoleptiques

La palatabilité est définie comme étant l'appréciation globale du médicament par des propriétés organoleptiques telles que l'odeur, le goût, l'arrière-gout, la texture et l'aspect physique[66,92].

II.8.1.1. Le goût

En raison du temps de séjour relativement long dans la cavité buccale les films doivent posséder les caractéristiques souhaitées de douceur et de saveur qui sont acceptables pour une grande partie de la population.

Des tests in-vivo peuvent être réalisés sur un panel constitué de volontaires sains, en revanche cette méthode est coûteuse et nécessite une autorisation d'un comité d'évaluation éthique. Les langues électroniques et les méthodes de dissolution bio-réactives sont de bonnes alternatives pour pré-tester les formulations in-vitro [66,109].

II.8.1.2. Transparence

La transparence du film peut être évaluée visuellement ou en utilisant un spectrophotomètre UV Visible [120].

II.8.1.3. Aspect

Les ODF doivent être exempts de bulles d'air et avoir un aspect lisse, doux et flexible. Ces paramètres sont évalués à l'œil nu ou au touché [109].

II.8.1.4. Texture et sensation en bouche

Pour les films orodispersibles, il faut tenir compte de la modification de la texture pendant la dissolution ou après la désintégration. Les particules qui restent après la désintégration peuvent avoir une influence négative sur la sensation en bouche et donc sur l'acceptabilité des films.

Alors que les changements de texture lors de la désintégration des films mucoadhésifs sont moins importants et c'est plutôt la mucoadhésion, la flexibilité et la taille du film qui sont prisent en compte [109].

II.8.2. Evaluation physico-chimique

II.8.2.1. PH de surface

Le pH des films est déterminé par la dissolution d'un film dans un volume d'eau distillée. Une fois le film complètement dissout le pH de la solution est mesuré à l'aide d'un pH-mètre en plaçant l'électrode dans la solution ou avec un papier à pH [121].

Une autre méthode, consiste à humidifier le film avec un petit volume d'eau distillée et laissé pour gonfler. Après gonflement, une électrode d'un pH-mètre est mise en contact avec la surface du film, une moyenne de trois mesure de pH est enregistrée [122].

Le pH du film doit être compatible avec le pH de la cavité buccale. Une modification du PH peut entrainer une irritation de la muqueuse buccale. Un pH de 6,5 et 7,0 mesuré à la surface du film est considéré comme approprié et non irritant pour la muqueuse buccale [120,123].

II.8.2.2 Uniformité de poids des films

La variation de poids des films doit être faible, afin d'assurer l'uniformité de teneur en PA et excipients dans les différents films [120].

II.8.2.3. Uniformité de l'épaisseur des films

L'épaisseur des films est directement proportionnelle avec la concentration en polymère, elle est aussi liée au type de film en question (50-150 μ m pour les films à libération rapide [90] ; 50-250 μ m pour les films à libération prolongée) mais peut varier afin de répondre aux besoins de la formulation comme la teneur en PA et la dissolution du film[83,120,124], alors que l'uniformité de l'épaisseur du film est directement liée à l'uniformité de teneur en PA[92,125].

II.8.2.4. Pourcentage d'absorption d'humidité (PAH)

L'absorption de l'humidité peut constituer un problème lors du conditionnement ou du stockage des films à base de polymères de nature hydrophile ou bien hygroscopique, ce qui entraîne une augmentation du poids du film, une augmentation de son temps de désintégration et une diminution de sa stabilité. Pour l'évaluer, le film est placé dans un dessiccateur contenant du chlorure d'aluminium, après 24h le film est retiré et pesé de nouveau. [126]

Le pourcentage d'absorption d'humidité est calculé selon la formule suivante : [120]

$$PAH = \frac{\text{poids final} - \text{poids initial}}{\text{poids initial}} \times 100$$

II.8.2.5. Angle de contact

Il peut être déterminé en plaçant une goutte d'eau sur la surface du film à température ambiante à l'aide d'un goniomètre. Les images de la goutte d'eau sont enregistrées et analysées à l'aide d'un logiciel révèlent l'angle de contact. Si l'angle de contact est inférieur à 90°, l'eau est considérée comme un bon agent mouillant. [127]

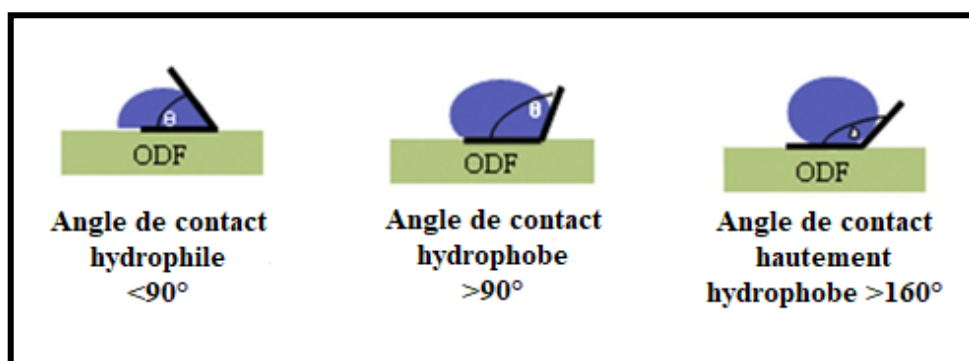


Figure II.6 : Illustration des angles de contact entre un film et une goutte d'eau. [87]

II.8.2.6. Etude de morphologie

La microscopie électronique à balayage (MEB) est l'une des méthodes d'analyse les plus largement utilisées en raison des images extrêmement détaillées qu'elle peut fournir, elle est basée sur l'interaction entre chaque point du film (par balayage) et des électrons, ce qui permet de reconstruire une image en relief détaillé de l'échantillon [128].

II.8.3. Evaluation pharmaco-technique

II.8.3.1. Etude de compatibilité

Entre le principe actif et les autres excipients, des interactions sont susceptibles de se produire en raison du contact étroit entre les différents composants du film. Ainsi la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a été utilisée pour détecter les interactions chimiques et évaluer la compatibilité du PA avec les excipients essentiellement compatibilité PA/polymère[121]

II.8.3.2. Temps de désintégration in vitro

Ce test permet de déterminer le temps nécessaire à un film pour qu'il commence à se briser, se rompre ou se déchirer une fois en contact avec un liquide (eau, solution tampon, salive artificielle...).

Bien qu'aucune directive officielle ne soit disponible pour les films oraux à désintégration rapide, une limite de temps de désintégration de 30s pour les comprimés à désintégration orale décrite dans les lignes du CDER peut être appliquée aux ODF [81]. Le temps de désintégration augmente avec l'augmentation de la concentration en polymère [120].

Plusieurs méthodes sont utilisées pour sa détermination:

- **Méthode de la goutte :** Comme le volume de la salive dans la cavité buccale est inférieur à 2ml [87], il est recommandé d'effectuer ce test dans des conditions similaires à celles dans la cavité buccale, en utilisant un petit volume de solution et une température de la solution tampon dans les 37°C.

Dans cette méthode le film est fixé horizontalement sur le dessus d'un Erlenmeyer et une goutte d'une solution tampon phosphate (PH 6,8) est placée sur la surface du film. Le temps nécessaire pour la pénétration de cette goutte à travers le film en faisant un trou correspond au temps de désintégration de ce dernier

- **Méthode de la boîte à pétri :** où le film est placé dans une boîte à pétri (ou autre verrerie) contenant 2 ml d'une solution tampon à 37°C et son temps de désintégration est calculée à l'aide d'un chronomètre (la boîte peut être secoué à fin d'imiter le mouvement de la langue dans la cavité buccale) [87].

La figure II.7 illustre d'autres méthodes utilisées pour la détermination du temps de désintégration

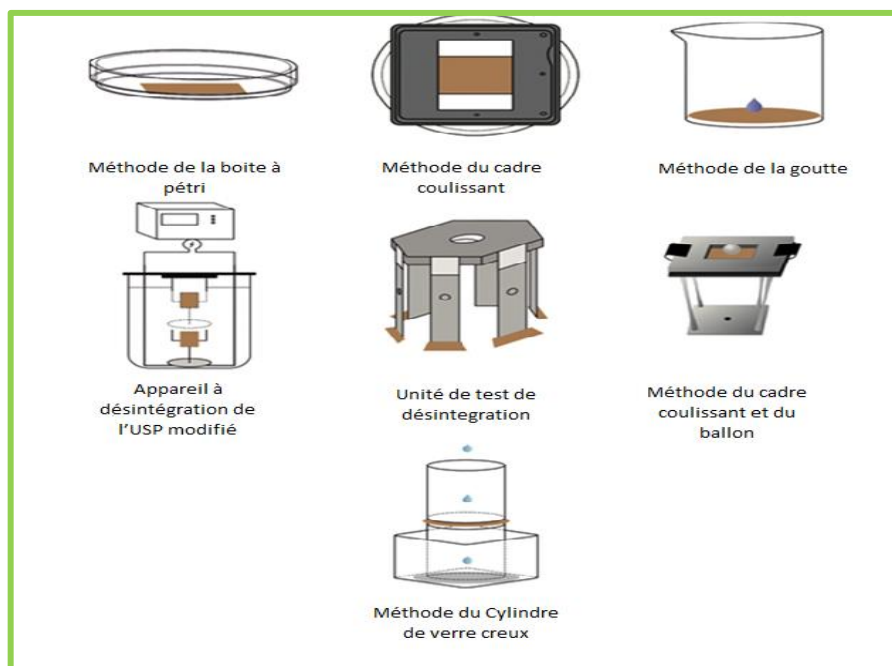


Figure II.7 : Les méthodes pour la détermination du temps de désintégration d'un ODF. [87]

II.8.3.3. Test de dissolution in-vitro

Ce test est réalisé afin de connaître la cinétique de libération du PA à partir des films, et permet à la fin de déterminer un pourcentage de libération cumulative PLC du PA qui doit excéder les 75% après 8h [123].

Une température de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ doit être réglée avant de commencer le test [120]. Les films sont placés dans un volume d'une solution tampon, salive artificielle (la condition c'est d'avoir un milieu de dissolution assimilant le pH buccale), des échantillons en quantité appropriée sont prélevés à des moments prédéfinis et sont soumis à une analyse par spectrophotomètre UV-Visible [114].

II.8.3.4. Evaluation de la teneur en PA et son uniformité

Pour l'évaluation de l'uniformité de teneur en PA le film est dissous dans une solution tampon laissé pendant environ 6h, puis la teneur en PA est déterminée par

spectrophotométrie UV-Visible, le pourcentage de teneur en PA est calculé selon la formule suivante : [129]

$$\% \text{ de teneur en PA} = \frac{\text{teneur expérimental en PA}}{\text{teneur théorique en PA}} \times 100$$

Les valeurs doivent être comprises entre 85% et 115% (100%±15). [120]

II.8.3.5. Etude de perméabilité

Cette étude consiste à l'évaluation de la pénétration du PA à travers la muqueuse buccale. La cellule de diffusion thermostatée ou appelée Cellule de Franz est la plus couramment utilisée ; La cellule est constituée d'un compartiment donneur et d'un récipient récepteur, les deux compartiments sont séparés par une membrane qui peut être artificielle ou constituée par un fragment de muqueuses (humaine ou animale).

La formulation à tester est appliquée sur la membrane dans le compartiment donneur. La cinétique de passage est déterminée en déterminant le % de libération cumulative du PA, à des intervalles réguliers, dans le compartiment récepteur qui est rempli d'une solution tampon [130,131].

II.8.3.6. Etude pharmacocinétique *in vivo*

Malgré les études réalisées *in vitro* pour l'évaluation, il est bien d'évaluer la cinétique de médicament *in vivo*. Dans ce cadre une étude sur des cas témoins vise à suivre la cinétique du PA après administration chez des lapins.

Un groupe de lapins reçoit une solution saline et est considéré comme groupe témoin négative, un autre groupe reçoit des comprimés commerciaux à une dose animale (équivalente à la dose humaine) et considéré comme groupe témoin positif et le troisième groupe reçoit un film (ou morceaux de film) à une dose animale.

Des échantillons de sang sont prélevés dans la veine oculaire des lapins à différents temps qui suivent l'administration, le sang est centrifugé et la concentration plasmatique du PA est déterminée par méthode HPLC [121].

II.8.4. Stabilité des ODF

L'objectif des tests de stabilité est de fournir des preuves de la façon dont la qualité du produit pharmaceutique varie dans le temps sous l'influence de divers facteurs tels que la température, l'humidité, la lumière et d'établir les conditions recommandées pour son stockage [132].

L'étude est réalisée conformément aux lignes directives de l'ICH Q1A(R2) comme l'a décrit S.Raza et al dans leur étude [133]. Les films sont stockés dans deux conditions de stockage différentes, à savoir : à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ / $65\% \pm 5\%$ RH pendant 6/12 mois pour l'étude de stabilité intermédiaire/ à long terme respectivement et à $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ / $75\% \pm 5\%$ RH pendant 2 mois pour l'étude de stabilité accélérée [133,134].

Les échantillons sont évalués pendant le stockage pour étudier l'effet du stockage sur l'aspect physique, le temps de désintégration *in vitro*, les propriétés mécaniques et la teneur en PA. En général les changements des différents critères sont calculés, un changement est dit significative si on note: une variation de 5 % de l'essai par rapport à sa valeur initiale, la présence de tout produit de dégradation en quantité dépassant sa valeur d'acceptation ou des changements dans les attributs physiques ou de fonctionnalité [134].

II.9. Conditionnement des ODF

De nombreuses options sont disponibles pour le conditionnement des ODF, telles que la pochette unique, la carte blister avec plusieurs unités, le distributeur à unités multiples et le distributeur à rouleaux continus.

La pochette en aluminium est le système de conditionnement le plus couramment utilisé, et le conditionnement en doses uniques est préférable que celui en doses multiples afin d'éviter le collage des films entre eux ou des surdosages accidentels.

Il existe des systèmes de conditionnement brevetés pour les films oraux. Comme exemples : la société Labtec a breveté une technologie de conditionnement appelée Rapid card et la société Amcor Flexibilities a breveté la technologie Core-peel [92].

Un bon conditionnement doit offrir une bonne protection contre les conditions environnementales, Il doit être inerte et non toxique et contenir des matériaux approuvés par la FDA, Il doit être compatible avec la forme galénique et il doit être inviolable et offrir une bonne stabilité[120,125].

II.10. les films orodispersibles à base de dompéridone

Tableau II.8 : Exemples des films orodispersibles à base de la DOM

polymers	plaiifiants	références
PVP K90	PEG 400	Gamal Mohamed Zayed [135]
HPMC E5	PEG 400	Sudhir RIIiger[136]
HPMC 15cps	glycérine	Deepak S Khobragade [137]
B-CD HPMC K15 HPMC K 4 HPMC K100 Gomme gellane FG5	glycérol	SARIPILLI RAJESWARI [138]
HPMC E15 HPMC K100	PEG 400	JAMEEL AHMED S MULLA [139]
PVP	glycérine	Navneet Kumar Verma [140]
HPMC	glycérine	Sarita Rana [141]

PARTIE
EXPERIMENTALE

CHAPITRE III :
MATERIELS ET METHODES

III.1. Objectif du travail

La voie d'administration orale est la plus préférée en raison de divers avantages, toutefois de nombreux médicaments administrés par voie orale ont une faible biodisponibilité, principalement en raison d'un important métabolisme de premier passage hépatique. Plusieurs approches ont été développées pour pallier à cet inconvénient, parmi lesquelles on cite le recours à la dissolution rapide des médicaments par voie orale[142]. Les systèmes d'administration orale à dissolution rapide sont des formes de dosage solides qui se désintègrent ou se dissolvent en une minute lorsqu'elles sont placées dans la cavité buccale sans besoin d'eau ni de mâcher.

Les films à dissolution rapide ODF sont les formes de dosage qui libère facilement le médicament en se dissolvant rapidement lorsqu'elle entre en contact avec la surface humide de la muqueuse, pour fournir une administration locale ou systémique rapide[143]. Cette technologie est également applicable pour l'administration de médicaments à faible dose et les médicaments amers comme la dompéridone, ou l'aténolol, par exemple. qui sont de classe II.

La DOM est très insoluble dans l'eau et sa biodisponibilité est faible, de l'ordre de d'environ 13 à 17 % de la dose lorsqu'elle est administrée par voie orale en raison d'un important métabolisme de premier passage hépatique et intestinal[140]. Plusieurs tentatives ont été effectuées pour améliorer la solubilité du DOM et sa biodisponibilité. Par exemple, les complexes d'inclusion utilisant la β -cyclodextrine [145]. ou la β -cyclodextrine méthylée[143]. la technique de dispersion solide utilisant le PEG 800, l'urée ou le PVP K30 [142] et les techniques de granulation par fusion en utilisant un polymère hydrophile [28].

Cette étude comporte une comparaison des caractéristiques de libération de films à désintégration rapide contenant la dompéridone seule et ceux contenant un complexe d'inclusion de la dompéridone à base de β -CD, préparés par la méthode de pétrissage. Les films sont formulés en utilisant un polymère synthétique et hydrophile qui est le HPMC, par emploi de la méthode de coulée de solvant.

III.2. Matériels :

III.2.1. Equipements

- Agitateur et plaque chauffante (2 MAG/ ROBAX).

- Balance analytique Pioneer TM (OHAUSTM).
- Etuve Memmert U15.
- PH metre HANNA.
- Spectrophotomètre UV-visible (SHIMADZU UV-1201).
- Spectrophotomètre infrarouge FT/IR BrukerVertex 70.
- Thermomètre.
- Micronmètre

III.2.2.Verrerie

- Pipettes graduées de 2ml.
- Béchers de de 20ml ,30 ml, 100ml, 200ml et de 900ml.
- Ballons de 25 ml.
- Erlenmeyers de 25 ml.
- Boites de pétri en verre (de diamètre égale à 5,7 cm)
- Tubes à essai.
- Fioles jaugées de 10 ml, 100 ml, 250 ml et d'un litre.
- Eprouvette de 10 ml.
- Entonnoir.
- Cristalliseur.
- mortiers

III.2.3.Autres

- Barreaux magnétiques.
- Spatule.
- Pince.
- Filtre seringue.
- Pissette.
- Tamis

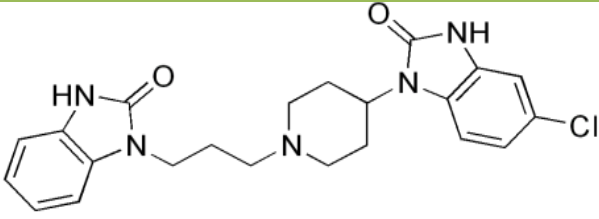
III.3.Matières premières

III.3.1. Principe actif

La dompéridone est un antagoniste des Rc D2 peu soluble dans l'eau. Elle est très active à faible dose, de faible poids moléculaire, de nature lipophile et présente une bonne

perméabilité à travers la muqueuse buccale. Toutes ces caractéristiques font d'elle un candidat intéressant pour la préparation des films à administration buccale[21]. Quelques caractéristiques physico-chimiques de la dompéridone sont rassemblées dans le tableau III.1.

Tableau III.1: Fiche produit de la dompéridone [146,147]

Structure chimique	
Nomenclature IUPAC	5-Chloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
Formule brute	C₂₂H₂₄ClN₅O₂
Masse moléculaire	425,9g/mol
Pka	7,9
Point de fusion	244 °C to 248 °C
Aspect	Poudre blanche ou presque blanche
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau Soluble dans le diméthylformamide/ Peu soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol

La dompéridone utilisée dans ce travail nous a été fourni par le groupe industriel Sidal, unité Médéa.

III.3.2. Excipients

III.3.2.1. Hydroxypropylméthylcellulose

L'HPMC fait partie des dérivés des éthers de cellulose [148], les dérivés cellulosiques sont utilisables dans le domaine pharmaceutique étant biocompatibles, reproductibles, recyclables, largement réactifs et à faible coût. Ce polymère est largement accepté comme matériau pour l'administration médicamenteuse, cela est dû aux propriétés suivantes:

- Il possède un profil de solubilité unique. Soluble dans l'eau (chaude et froide), dans les solvants organiques et dans le fluide gastro-intestinal.
- Il n'interfère pas avec la biodisponibilité du médicament ainsi que le taux de désintégration des comprimés;

- Il est stable en présence de la chaleur, de la lumière, de l'air et de l'humidité.
- Il offre la possibilité d'y incorporer plusieurs additifs sans difficultés.
- Il est inodore et insipide.
- Il passe le tractus gastro-intestinal sans être absorbé (sous forme de fibre non nutritive).

Concernant son profil de sécurité, plusieurs études suggèrent qu'il est dépourvu d'effets mutagènes/carcinogènes, sans effets toxique sur le développement et non reprotoxique[149].

La molécule d'HPMC possède un squelette cellulosique, formé d'unités de β -D-glucose liées par des liaisons (1 \rightarrow 4). Elle est partiellement étherifiée au niveau des groupements hydroxyles par des groupements méthyl éthyl hydroxy propyl. L'étherification par ces groupements peut aussi avoir lieu au niveau du groupement hydroxypropyl [150]. L'HPMC est un dérivé semi-synthétique, obtenu initialement à partir de pulpe de bois purifié traité avec une solution à 18 % d'hydroxyde de sodium. Le produit de cette alcalinisation (alcali-cellulose) réagit respectivement avec le chlorométhane et l'oxyde de propylène, introduisant ainsi les groupements méthyle éthoxy propyl à la molécule de cellulose liés par des liaisons éther[149]. Cette réaction de substitution est suivie par une purification et un lavage pour éliminer les sous-produits et atteindre la pureté désirée [151]. La figure III.1 illustre la structure de l'HPMC:

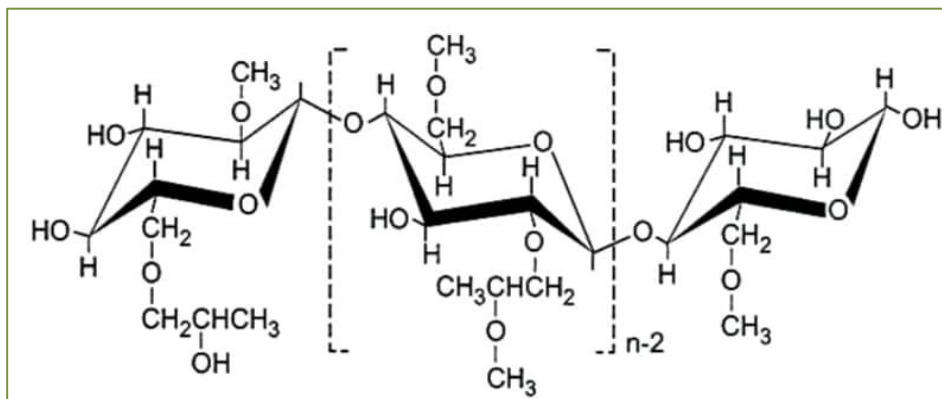


Figure III.1: Structure chimique de l'HPMC [150].

Les applications de l'HPMC dans le domaine pharmaceutique sont diverses, on peut citer d'une manière générale [148]:

- Utilisation dans la fabrication des systèmes de délivrance bioadhésifs et mucoadhésifs.

- Enrobage de diverses formes galéniques (comprimés, granules...etc.).
- Matrices polymériques à libération prolongée.
- Utilisation dans les systèmes osmotiques d'administration des médicaments.
- Agent gélifiant, épaississant et stabilisant.
- Utilisation comme diluant et comme agent liant dans les procédés de granulation humide.
- Utilisation pour le masquage du goût (enrobage).
- Entre dans la composition de formulation ophtalmique, principalement dans la fabrication de larmes artificielles.

L'HPMC (E5) utilisé dans ce travail nous a été fourni par le CRD Sidal, unité Gué de Constantine.

III.3.2.2. β -CD

Les cyclodextrines sont des molécules cycliques naturelles constituées de sous-unités glucopyranose liées en α -(1,4) (des oligosaccharides cycliques). Ces produits naturels provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon par la bactérie *Bacillus macerans*, ont été découverts en 1891 par Villiers. Les trois cyclodextrines naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 ou 8 unités α -D-glucopyranose en configuration chaise reliées entre elles par des liaisons α -1,4. Elles sont dénommées respectivement α -, β - et γ -cyclodextrine. Des familles de plusieurs dizaines de sous-unités ont été synthétisées dans des buts de recherche. [153].

Les cyclodextrines possèdent une structure en tronc de cône, délimitant une cavité en leur centre. Les cyclodextrines présentent la particularité de pouvoir héberger par inclusion réversible) d'autres molécules (solides, liquides ou gazeuses) dans la cavité qu'elles délimitent (1.5nm x 0.7 nm x 0.8 nm), conduisant à la formation de super-molécules (complexes d'association). Grâce à cette cavité apolaire, les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion en milieu aqueux avec une grande variété de molécules-hôtes hydrophobes.

Les paramètres qui prédisposent à l'inclusion sont généralement de nature hydrophobe et impliquent plusieurs types d'interaction combinées telles les interactions de Van der Waals [153].

III.3.2.3. Crospovidone

La crospovidone est un polyvinylpyrrolidone réticulé insoluble dans l'eau[154]. Il se présente sous forme d'une poudre blanche, hygroscopique, pratiquement inodore et insipide. Sa synthèse se fait par polymérisation en pop-corn (proliférante) à partir du vinylpyrrolidone [155].

L'utilisation pharmaceutique principale de la crospovidone est celle d'agent désintégrant. Son caractère hautement hydrophile, sa sorption rapide de l'humidité, ses bonnes propriétés de gonflement, et sa surface spécifique raisonnablement large lui confèrent une forte capacité à s'hydrater et une bonne capillarité [156], ce qui est en faveur de l'action désintégrante, puisque son mécanisme d'action repose principalement sur des phénomènes de gonflement et de capillarité[154]. De plus, la crospovidone peut être utilisée comme agent liant pour les comprimés, comme elle sert à améliorer la solubilité des PA en l'utilisant dans des procédés de co-évaporation, ainsi que divers applications médicales à titres d'exemples son utilisation comme anti-diarrhéique[155,156].

III.3.2.4. Choix des excipients pour les films à désintégration rapide

Pour la préparation des films à désintégration rapide contenant la dompéridone, le polymère hydrophile l'HPMC (E5) a été choisi car il possède de bonnes propriétés filmogènes. La crospovidone un super désintégrant d'usage courant pour les comprimés a dissolution rapide, a été sélectionnée comme agent promoteur de la désintégration[154]. Dans le but d'améliorer les propriétés mécaniques des films on ajoute le PEG 400, l'acide citrique qui servira de stimulant salivaire dans nos formulations, il a été mentionné dans la littérature comme étant l'acide alimentaire le plus préféré pour cette application[95]. Le mannitol un édulcorant de charge a été choisi pour nos formulations étant non cariogènes et ayant une faible influence sur la glycémie [157]. Les solvants ont été sélectionnés de manière à avoir une solubilité convenable du soluté en question. À cet effet, nous avons utilisé l'eau distillée chaude pour la solution d'HPMC(E5) [149]. Pour les films l'éthanol a été utilisé comme solvant pour la solution de PA, dont l'usage est mentionné dans la Pharmacopée Européenne.

En ce qui concerne les films préparés, nous avons choisis de dissoudre le principe actif dans une solution hydro-alcoolique tout en ajoutant un agent surfactant, la tween 80, par référence au travail de *Joshi.Pet al* [158].

III.3.2.5. Etude de compatibilité entre le PA et les autres excipients

La spectroscopie Infrarouge est une spectroscopie moléculaire vibrationnelle. Basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques d'identifier les fonctions chimiques présentes. La comparaison entre rayonnement incident et transmis à travers l'échantillon suffit par conséquent à déterminer les principales fonctions chimiques présentes dans l'échantillon.

Les études d'interaction entre le PA et les excipients utilisés ont été étudiées à l'aide du spectrophotomètre Bruker Vertex 70 (Figure III.2), pour confirmer une éventuelle interaction entre le polymère et le médicament. Les spectres IR du principe actif, du film placebo (sans principe actif) ainsi que celui d'une des formulations de films ont été enregistrés. Des disques de KBr (qualité spectroscopique), ont été réalisés pour l'analyse des poudres, à l'aide d'une presse à granulés hydraulique à une pression de sept à dix tonnes. Pour chaque spectre, la moyenne de 100 balayages successifs, dans la gamme de $600-4000\text{ cm}^{-1}$ avec une résolution de 2 cm^{-1} a été enregistrée. Le logiciel Essential FTIR v3.50.114 a été utilisé pour le traitement des données.



Figure III.2: Photo du spectrophotomètre Infrarouge à Transformée de Fourier utilisé.

III.4. Méthodes

III.4.1. Détermination du spectre d'absorption de la DOM par spectroscopie UV-visible

La solution standard de travail de la dompéridone a été préparée en pesant avec précision

1,2mg de dompéridone et la faire dissoudre dans une fiole jaugée de 100 ml contenant une solution tampon phosphate (pH 6,8), simulant le pH buccal, on obtient ainsi une solution avec une concentration de 12 $\mu\text{g/ml}$.

Un volume de 4 ml de la solution précédente a été placé dans la cuve en quartz du spectrophotomètre UV- visible type *SHIMADZU. UV-1201*, la mesure de son absorbance a été faite dans l'intervalle des longueurs d'onde de 200-500nm, après correction de la ligne de base par un blanc contenant la solution tampon phosphate. A partir des données spectrales on a déterminé la longueur d'onde d'absorbance maximale a été qui est de 284 nm.



Figure III.3: appareil UV-VISIBLE

III.4.2. Préparation de la solution tampon

Une solution tampon phosphate 0,1M à pH6,8 a été préparée par dissolution dans de l'eau distillée, de 2,789g du phosphate monosodique (NaH_2PO_4) avec 1,26 g du phosphate disodique (Na_2HPO_4) dans une fiole jaugée de 250ml l'eau distillée, le mélange est ensuite mis sous agitation. Le pH de la solution est déterminé à l'aide d'un pH-mètre et ajusté à la valeur cible 6,8 par ajout de HCl.



Figure III.4: la solution tampon

III.4.3. Elaboration de la courbe d'étalonnage du dosage par UV de la dompéridone dans la solution tampon phosphate (6,8pH)

A partir de la solution standard de dompéridone a 12 $\mu\text{g/ml}$ dans une solution tampon phosphate (pH 6,8). Différentes aliquotes ont été prélevées et diluées avec la solution tampon phosphate séparément dans des fioles de 10ml pour préparer des solutions de 2 $\mu\text{g/mL}$, 4 $\mu\text{g/mL}$, 6 $\mu\text{g/mL}$, 8 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$ respectivement. L'absorbance de chaque solution a été mesurée à 284 nm. La courbe d'étalonnage a été tracée en portant l'absorbance en fonction des concentrations. Le coefficient de corrélation a été calculé par une analyse de régression linéaire.



Figure III.5: Présentation des dilutions effectuées

III.4.4. Préparation du complexe d'inclusion

Les complexes d'inclusion de la DOM, nommés CI1, CI2 et CI3 contenant respectivement des rapports DOM/ β -CD (1 :1, 1 :2, et 1 :3) ont été préparés par la méthode de pétrissage. Le mélange de (DOM / β -CD) a été met dans un mortier (A) et malaxé pendant 30 min en utilisant un mélange alcool-eau dans un rapport 1:1 (B), suffisamment de solvant a été ajouté pour maintenir une consistance pâteuse (C). La pâte a été séchée dans une étuve à 40°C pendant 48h. Ensuite le complexe séché a été réduit en poudre par le broyage et passé à travers un tamis de 63 microns (E), puis stocké dans un récipient hermétique.



Figure III.6: Les étapes de préparation d'un complexe d'inclusion

III.4.4.1. Estimation de la teneur en PA des différents CI

Une quantité équivalente à 10 mg de DOM, des différents CI, ont été pesés avec précision et mis dans une fiole jaugée de 50ml de méthanol. La solution résultante a été agitée pendant 20min, jusqu'au ce que la totalité du médicament soit solubilisée. La solution a ensuite été diluée avec de l'eau distillée, et la teneur en PA a été estimée par spectrophotométrie UV à une longueur d'onde de 284 nm.



Figure III.7: les solutions diluées des complexes d'inclusion

III.4.4.2. Détermination du rendement de l'inclusion

Le rendement de l'inclusion des CI préparés a été déterminé à l'aide de la formule donnée dans l'équation ci-dessous, en utilisant le poids final total récupérable du CI et les poids initiaux totaux du médicament et des supports utilisés [159].

$$\text{Rendement en pourcentage} = \frac{m \text{ CI obtenue}}{m \text{ DOM} + m \beta - \text{CD}} \times 100$$

III.4.4.3. Etudes de dissolution *in vitro* des CI

La libération du médicament à partir du CI préparé a été étudiée, des quantités de complexes d'inclusion équivalentes à 10 mg de DOM sont introduites dans 900 ml de tampon phosphate pH 6,8 à une température de 37°C sous une vitesse d'agitation de 50 tr/min, des prélèvements ont été fait chaque (5 min, 10 min, 15 min, 25 min, 35 min, 45 min, 60 min). Les échantillons prélevés ont été analysés par spectrophotomètre UV/visible à 284nm.

III.4.5. Préparation des films à désintégration rapide à base de CI de DOM

Deux solutions ont été préparées :

Solution01: La quantité nécessaire d'HPMC(E5) est versée graduellement dans 5ml d'eau distillée chauffée à 50°C, sous agitation jusqu'à dissolution (pendant 1h), ensuite la quantité nécessaire de plastifiant est ajoutée, après homogénéisation, on laisse la solution refroidir puis on ajoute la crospovidone toujours sous agitation.

Solution 02 : dans 5ml d'éthanol et 2ml d'eau distillée ont a solubilisé l'acide citrique, le complexe d'inclusion sous agitation jusqu'à dissolution totale. A la fin, la solution du principe actif a été versée doucement dans la solution visqueuse polymérique sous agitation.

La préparation finale est coulée dans une boîte à pétri d'un diamètre de 5,7cm, et est placée dans l'étuve à 50°C pendant 24h.



Figure III.8: le film avant et après le séchage

Trois formulations ont été préparées, la quantité de CI intégrée est calculée de telle sorte qu'un film d'une dimension 4 cm² contiendrait 9 mg de DOM. Le tableau IV.2 montre la composition des différents films. cette composition a été déduite des travaux réalisés précédemment avec la dompéridone seule et qui ont fait l'objet d'une thèse d'exercices soutenu en 2021 au département de pharmacie [160].

Tableau III.2: Composition des films a base des complexes d'inclusion.

Composition	F1	F2	F3
Complexed'inclusion(mg)	210	363	517
HPMC(E5)(mg)	125	125	125
Dompéridone(mg)	57.38	57.38	57.38
Acideacétique(ml)	20	20	20
PEG(mg)	39	39	39
Acidecitrique(mg)	20	20	20
Ethanol(ml)	5	5	5
Crospovidone(mg)	02	02	02
Eau(ml)	7	7	7
Tween80	30	30	30

III.5.Caractérisation des films préparés

III.5.1. Evaluation organoleptique

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 [161].

III.5.2.Uniformité de poids

Le poids de 3 échantillons de chaque formulation a été mesuré, une moyenne de poids et l'écart type ont été calculés.

III.5.3. Uniformité d'épaisseur

L'épaisseur des patches de chaque formulation a été déterminée à l'aide d'un micromètre
Figure III.9.



Figure III.9: Détermination de l'épaisseur par un micromètre.

III.5.4. 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 d'endurance au pliage [162].

III.5.5. Détermination du pH

Un film a été mouillé par l'eau distillée, puis le pH a été mesuré à l'aide d'un papier tournesol mis en contact avec la surface mouillée du film. Trois mesures de pH ont été effectuées.

III.5.6. 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 cm² 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*. Généralement, le temps de désintégration est fonction de la composition du film et il varie de 5 à 30 s [162].

III.5.7. 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 cm² de chaque formulation est trempé 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 284 nm par un spectrophotomètre UV- visible (*SHIMADZU. UV-1201*). (Figure III.3)

CHAPITRE IV :

RESULTAS ET DISCUSION

IV.1. Etude de compatibilité principe actif /excipients

L'examen de la compatibilité de la dompéridone avec la β -cyclodextrine ainsi qu'avec les excipients de la formulation des films, a été faite par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).

Le spectre FTIR de la dompéridone pure est représenté sur la figure IV.1. Montrant des pics caractéristiques nettes à $3025,17\text{ cm}^{-1}$ correspondant à l'étirement de la liaison N-H et à $2819,06\text{ cm}^{-1}$ celle de l'étirement asymétrique de la liaison C-H, ceux à $1712,75\text{ cm}^{-1}$ et $1692,72\text{ cm}^{-1}$ relative à l'étirement de la liaison C=O [1], le spectre présente également des bandes à $1488,55\text{ cm}^{-1}$ due à l'étirement de la liaison C=N, ainsi qu'à $1380,86\text{ cm}^{-1}$ et $1149,57\text{ cm}^{-1}$ correspondant à l'étirement de la liaison C-O et l'étirement C-Cl à $732,35\text{ cm}^{-1}$ dénotant la présence d'un halogénure d'alkyle [3].

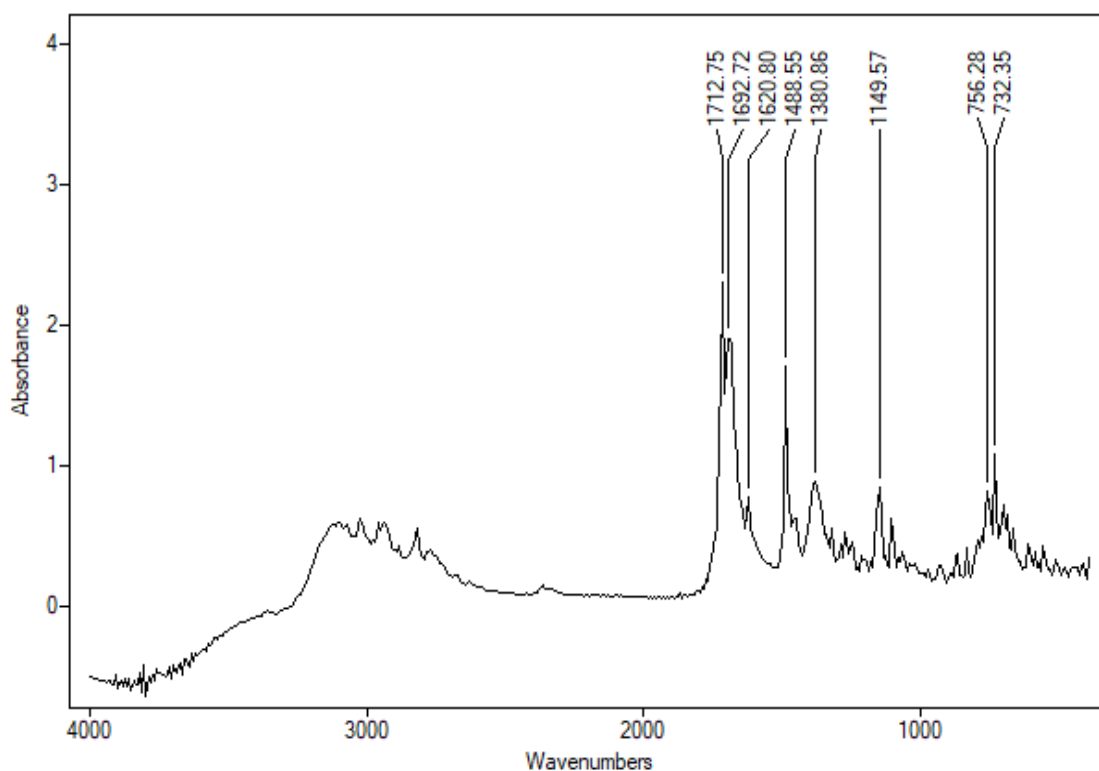


Figure IV.1: Spectre FTIR de la dompéridone pure

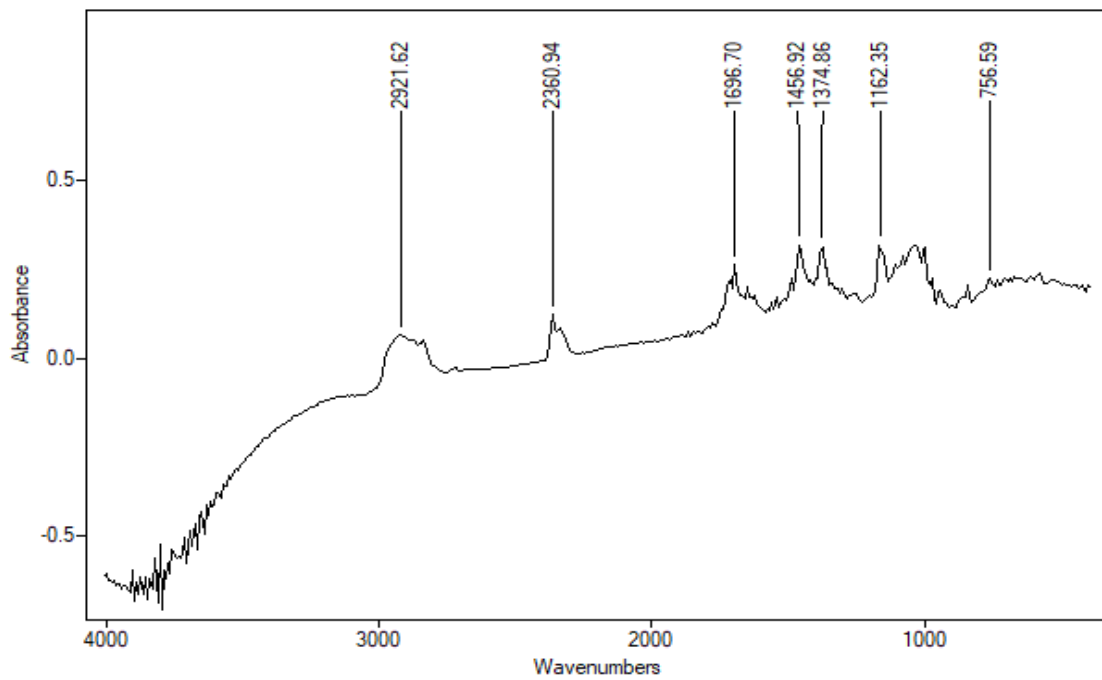


Figure IV.2: Spectre FTIR du CI2

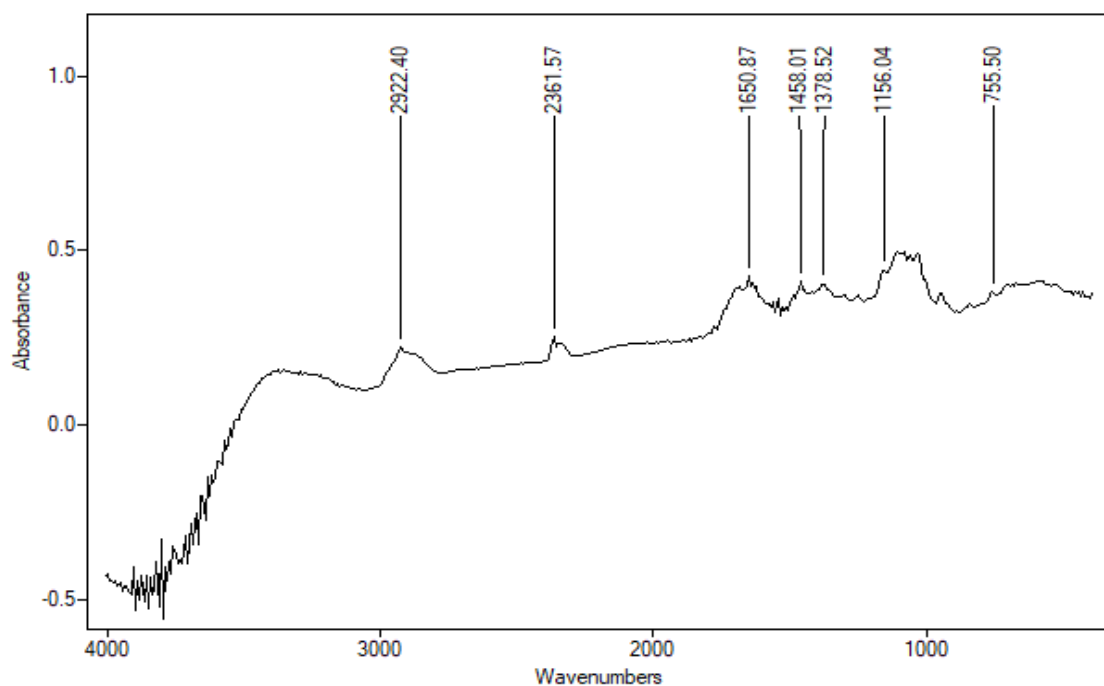


Figure IV.3: Spectre FTIR du film F2

Les pics caractéristiques du CI ainsi que ceux des films ont montré des décalages négligeables par rapport au spectre de la DOM pure, cependant, le spectre n'a pas montré de pics supplémentaires indiquant l'absence de toute réaction chimique entre la dompéridone et la β -cyclodextrine ou avec les autres excipients [163,164].

IV.2. Analyse par spectrophotométrie UV

IV.2.1. Spectre UV de la dompéridone

La longueur d'onde d'absorbance maximale de la dompéridone (λ_{\max}) a été observée à 284 nm, ce qui est en concordance avec la littérature [138], son spectre d'absorption UV est illustré dans la figure IV.4.

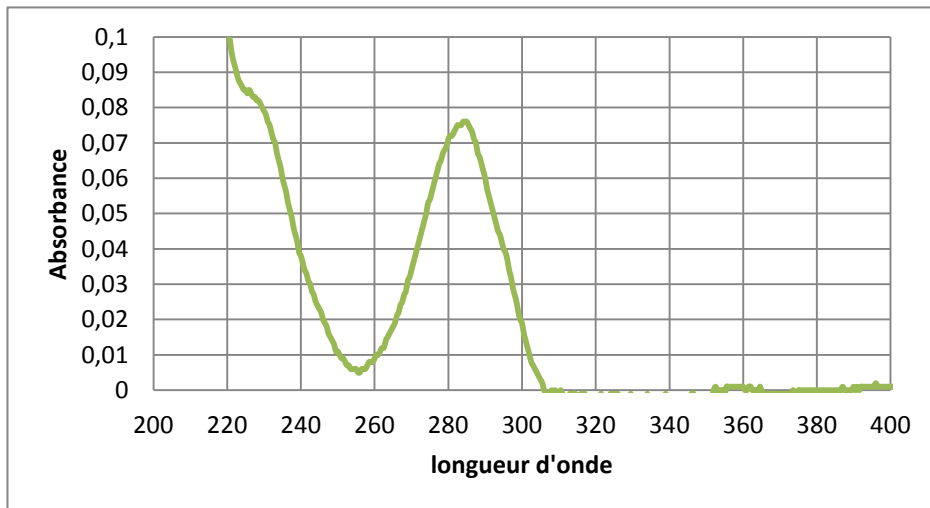


Figure IV.4: Spectre UV de la dompéridone.

IV.2.2. Droite d'étalonnage de la solution du PA à pH = 6,8

La courbe représentant la variation de l'absorbance de la DOM, mesurée par spectroscopie UV à pH= 6,8, en fonction de sa concentration, est une droite représentée ci-dessous Figure IV.5. et dont l'équation est la suivante :

$$Y = 0,003X + 0,022$$

Où : Y est l'absorbance, X la concentration. Avec coefficient de corrélation $R^2 = 0,976$.

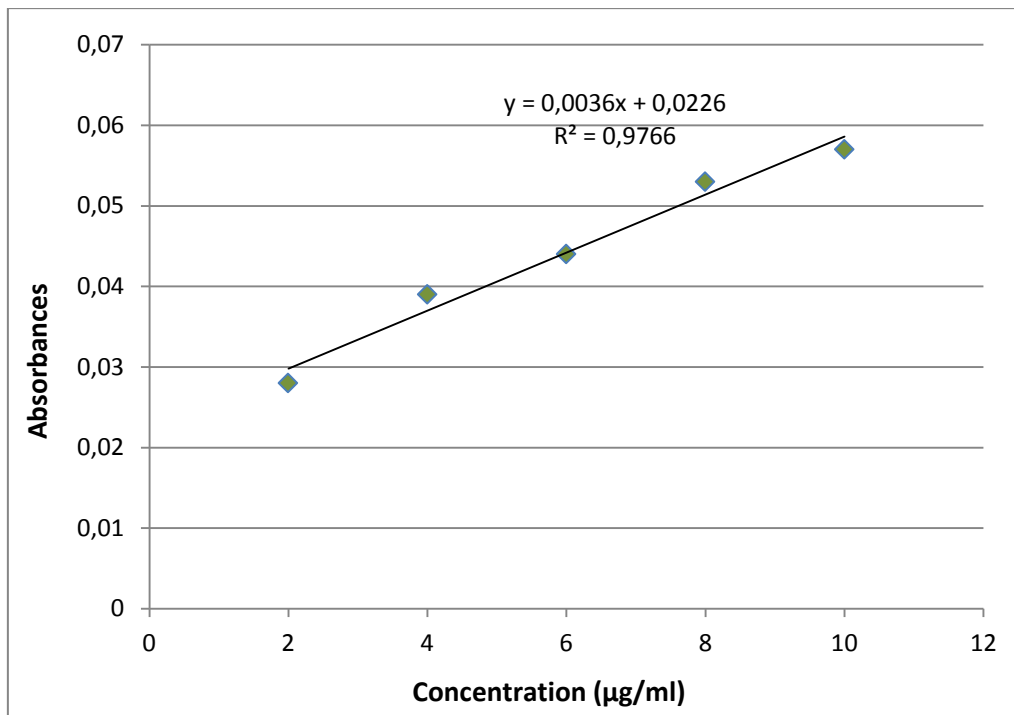


Figure IV.5: Courbe d'étalonnage de la dompéridone dans le milieu à pH = 6,8.

IV.3. Caractérisation des complexes d'inclusion

IV.3.1. Teneur en principe actif

La teneur en PA a été calculée à l'aide de l'équation ci-dessous.

$$Teneur\ en\ PA\ \% = \frac{Teneur\ réelle\ en\ PA}{Teneur\ théorique\ en\ PA} \times 100$$

Les valeurs de la teneur en médicament et du rendement en % sont données dans le tableau IV.1

Tableau IV.1 : Teneurs en PA dans chaque complexe

Complexe d'inclusion	CI1	CI2	CI3
Teneur en PA en %	80,12	83,77	87,36

L'analyse de la teneur en médicament a indiqué que la dompéridone était distribuée uniformément dans les CI.

IV.3.2. Détermination du rendement en pourcentage

Le rendement en pourcentage des CI préparés a été déterminé à l'aide de la formule donnée dans l'équation III.4.4.2, en utilisant le poids final total récupéré du CI les masses initiales du médicament et des supports utilisés [159].

Les valeurs montrent un bon rendement d'inclusion.

Tableau IV.2 : Rendement de l'inclusion

Complexe d'inclusion	CI1	CI2	CI3
Rendement (%)	70,5	89,05	99,00

IV.3.3. Etude des profils de dissolution des différents complexes ainsi que celui de la DOM pure

Figure IV.6 montre des comparaisons des profils de dissolution du DOM pur avec différents complexes d'inclusion. Les profils sont exprimés en concentration de DOM libéré en fonction du temps. Le complexe CI 3 a montré un taux de dissolution plus élevé comparé aux autres complexes, on remarque également une nette amélioration de la dissolution par rapport au DOM seul. La solubilité de la dompéridone a été améliorée en augmentant la concentration de β -cyclodextrines [138].

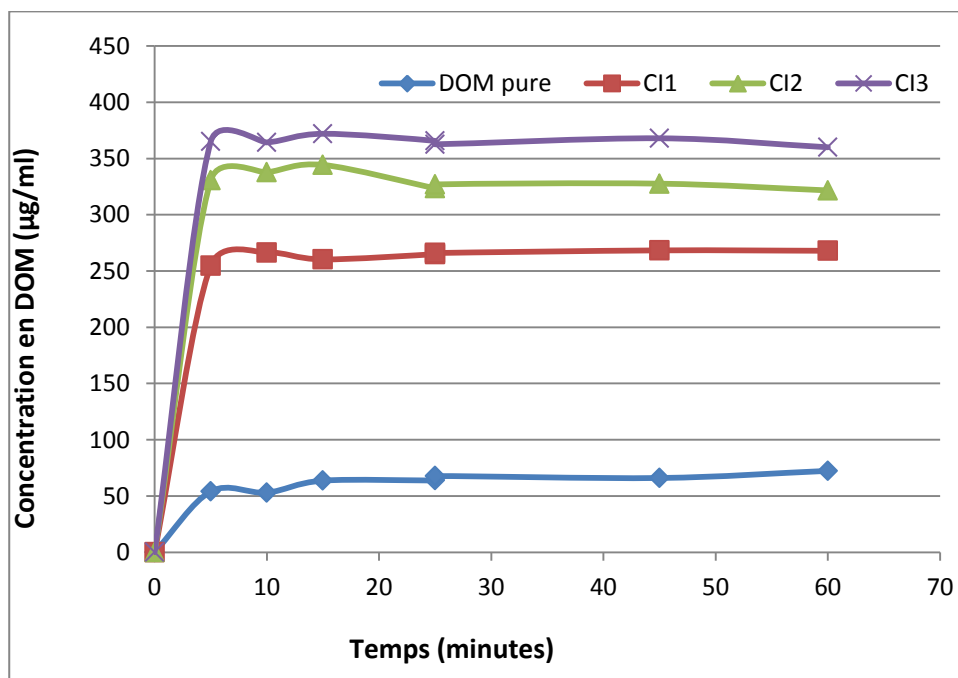


Figure IV.6: profil de dissolution des différents complexes d'inclusion et de la DOM pur

IV.4. Caractérisation des films élaborés

IV.4.1. Apparence physique et texture de la surface

On a préparé 3 formulations avec la même quantité d'HPMC, le choix de cette formulation a été fait sur la base d'optimisation par les plans d'expériences réalisée l'année dernière dans le cadre d'une thèse d'exercices. Les films obtenus étaient transparentes avec des nuances blanches, ils étaient brillants, avec une surface lisse avec la présence de quelques fissures, tels qu'on le voit sur la Figure IV.7

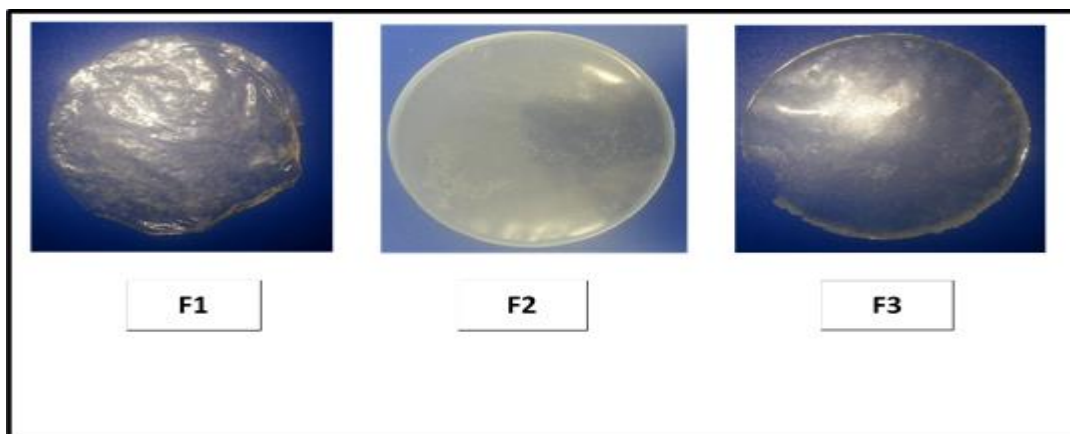


Figure IV.7: Images des films obtenues

IV.4.2. Mesure des épaisseurs et du poids

Le poids ainsi que l'épaisseur de chaque films ont été évalués, une moyenne et l'écart type du poids et de l'épaisseur a également été calculées, les résultats sont regroupés dans le tableau IV.3

Tableau IV.3 : Le poids et l'épaisseur des films obtenus

Formulations	F1	F2	F3
Poids (mg) ($\pm S$), n=3	45 \pm 2	48 \pm 4	50 \pm 4
Epaisseurs (μm)($\pm S$), n=5	124 \pm 40	129 \pm 12	136 \pm 23

IV.3.3. Résistance au pliage :

La résistance au pliage donne une idée sur la flexibilité des films. Les films fragiles donnent une valeur moindre de résistance au pliage et les films avec une bonne flexibilité donnent une valeur élevée.

Les films buccaux qui présentent une résistance au pliage supérieure à 300 fois représentent de bonnes caractéristiques mécaniques. D'après les résultats obtenus, tous les films n'ont pas montré une résistance au pliage puisqu'ils se fissurent et se coupe après 30 plis.

IV.4.4. Détermination du pH de surface des films

Le pH de surface pour les trois films a été dans l'intervalle (6,0-7,0) Figure IV.8_ Etant inclus dans les intervalles d'acceptations potentiellement non érritant pour la muqueuse buccale, assurant ainsi la compliance des patients.



Figure IV.8: Résultats de mesure du pH de surface des films.

IV.4.5. Temps de désintégration

Le temps de désintégration est un paramètre important dans l'évaluation des films à désintégration rapide, pour les trois formulations ont remarque une légère différence dans leur temps de désintégration qui varie entre 45 et 52 sec (Figure IV.9)

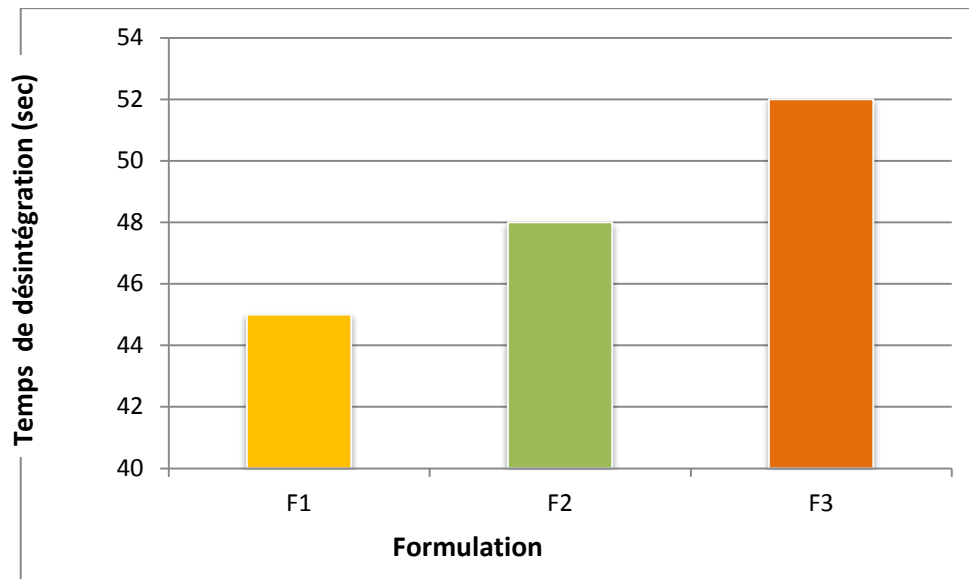


Figure IV.9: Temps de désintégration des films préparés.



Figure IV.10: Image montrant la désintégration du film dans la solution tampon à pH 6,8

IV.4.6. Etude de dissolution du Principe actif PA

Les études de dissolution in vitro pour les 3 formulations ont été réalisées dans un tampon phosphate (pH 6,8). A 37°C. Les profils de dissolution de toutes les formulations sont présentés dans Figure IV.11.

Nous avons réalisé une comparaison entre le profil de dissolution d'un films contenant la DOM pur (FP) avec ceux contenant les complexes d'inclusion F1, F2 et F3, contenant respectivement les complexes CI1, CI2 et CI3.

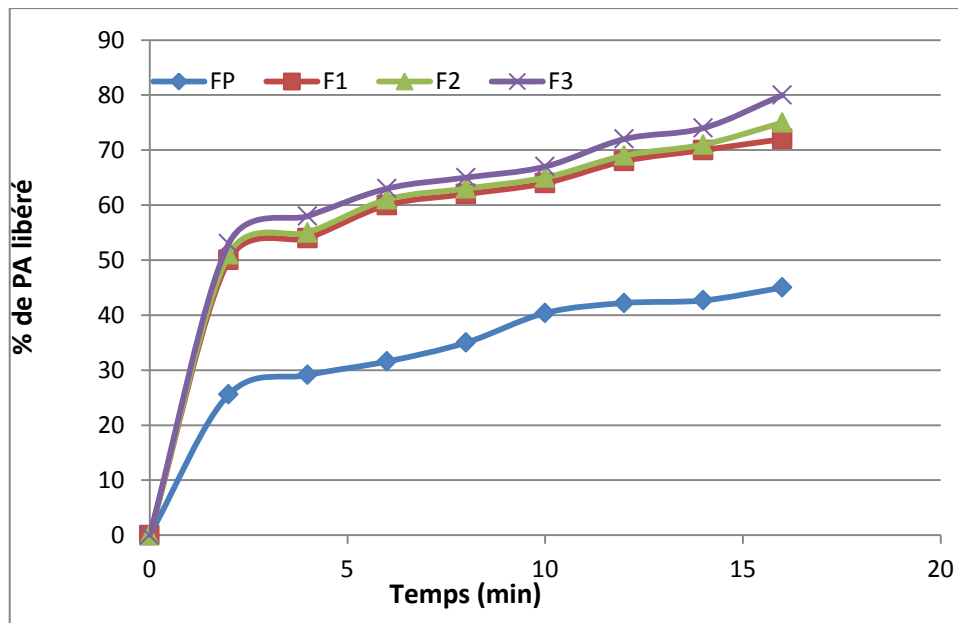


Figure IV.11: Profil de dissolution in vitro des différentes formulations

La formulation F3 a montré le plus haut % de libération du PA (80 % en 16 minutes).

Le taux de libération de toutes les formulations s'est avérée significativement plus élevée que la formulation contenant la DOM seul.

CONCLUSION
GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les formes posologique solides qui peuvent être dissoutes facilement dans la bouche sont hautement souhaitables pour les enfants et les personnes âgées ainsi pour d'autres patients qui préfèrent la commodité et la forme posologique facile à administrer.

La DOM est un antiémétique qui agit sur les RC-D2 est pratiquement insoluble dans l'eau, l'absorption orale de la DOM est également limitée par le métabolisme de premier passage hépatique. Il existe différents approches pour améliorer la solubilité des médicaments peu soluble, la complexation s'est souvent avérée très efficace, un support hydrophile (β -CD) est généralement utilisé dans la préparation de complexes d'inclusion connus pour leur efficacité prouvée à augmenter la vitesse de dissolution de la DOM.

Des CI DOM/ β -CD ont été préparés par la méthode de pétrissage et incorporés dans des formulations de films à désintégration rapide. Des études de compatibilité de la dompéridone avec la β -cyclodextrine ainsi qu'avec les excipients de la formulation des films a été faite par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR). Qui a montré l'absence de toute réaction chimique entre la dompéridone et la β -cyclodextrine ou avec les autres excipients. Les CI ont été soumis à une analyse de leur teneur en médicament qui a indiqué que la dompéridone était distribuée uniformément dans les CI.

Une comparaison entre les profils de dissolution des différents complexes ainsi que celui de la DOM pure a été faite, le complexe CI 3 a montré un taux de dissolution plus élevé comparé aux autres complexes (99 %).

Des ODFs à base des trois CI ont été préparés par la méthode de la coulée de solvant. L'aspect des films après leur séchage était satisfaisant (transparent et brillant) cependant certaines formulations présentaient des fissurations. Le pH de surface mesuré ne présente aucun risque d'irritation pour la muqueuse buccale, étant dans les intervalles convenant à cette voie d'administration.

La formulation F3 atteint un pourcentage significatif le plus élevé de médicaments dissout (80 % en 16 minutes) par rapport à la formulation de la DOM seul, cette étude a montrée que le taux de dissolution a été amélioré dans une large mesure.

REFERENCES
BIBILOGIQUES

- [1] K. K. Peh and C. F. Wong, "Polymeric Films as Vehicle for Buccal Delivery : Swelling , Mechanical , and Bioadhesive Properties .," vol. 2, no. 2, pp. 53–61, 1999.
- [2] A. Ismail, K. Kerdpol, T. Rungrotmongkol, and K. Tananuwong, "Solubility enhancement of poorly water soluble domperidone by complexation with the large ring cyclodextrin," *Int. J. Pharm.*, vol. 606, no. May, p. 120909, 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120909.
- [3] Richard P, "La prise en charge alternative des nausées et vomissements chimio-induits.," Université de Picardie Jules Verne, 2017.
- [4] Richard.D *et al.*, "médicaments," 2013.
- [5] Djellouli . S, "cours pharmacie clinique: nausées et vomissements," Université Saad Dahleb -Blida, 2020.
- [6] A. C. L. A, "Nausea and vomiting in palliative care," vol. 19, no. 4, pp. 299–301, 2019.
- [7] P. Singh, S. S. Yoon, and B. Kuo, "Nausea : a review of pathophysiology and therapeutics," pp. 98–112, 2016, doi: 10.1177/1756283X15618131.
- [8] G. R. Talbert M, Willoquet G, *CPG- guide pharmaco-clinique*. 2013.
- [9] J. Shaw, "Evaluation of Nausea and Vomiting," 2007.
- [10] Flake ZA, L. BS, and H. JR, "Practical selection of antiemetics in the ambulatory setting. *Am Fam Physician*," 2015.
- [11] L. Denholm, "Physiology and pharmacology of nausea and vomiting," *Anaesth. Intensive Care Med.*, 2018, doi: 10.1016/j.mpaic.2018.06.010.
- [12] D. J. Cangemi and B. Kuo, "Practical Perspectives in the Treatment of Nausea and Vomiting," vol. 53, no. 3, pp. 170–178, 2019, doi: 10.1097/MCG.0000000000001164.
- [13] C. J. Nauman, D. E. Morganstern, and P. J. Hesketh, "Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting," 2003.
- [14] Vidal, "SUBSTANCE ACTIVE DOMPÉRIDONE."
[https://www.vidal.fr/medicaments/substances/domperidone-1308.html#:~:text=Dompéridone %3A Mécanisme d'action&text=Son effet antiémétique semble dû,%2C dans l'area postrema.](https://www.vidal.fr/medicaments/substances/domperidone-1308.html#:~:text=Dompéridone%3A%20Mécanisme%20d%27action&text=Son%20effet%20antiémétique%20semble%20dû,%2C%20dans%20l%27area%20postrema.)
- [15] D. E. Becker, "Nausea , Vomiting , and Hiccups : A Review of Mechanisms and Treatment," vol. 3006, no. 000, pp. 150–157.
- [16] D. E. Becker, "Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and

- treatment.,” *Anesth. Prog.*, vol. 57, no. 4, pp. 150–157, 2010, doi: 10.2344/0003-3006-57.4.150.
- [17] S. C. Reddymasu, I. Soykan, and R. W. Mccallum, “Domperidone : Review of Pharmacology and Clinical Applications in Gastroenterology,” pp. 2036–2045, 2007, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x.
- [18] Gilles Aulagner, J. louis Cazin, B. Demoré, A. Dupuis, P. Fagnoni, and C. F. SL, *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 5th ed. 2018.
- [19] P. N. Biheterocycles, “Piperidine-Based Nonfused Biheterocycles With C À N and C À C Coupling,” vol. 1, 2017, doi: 10.1016/B978-0-12-805157-3.00007-7.
- [20] O. R. V.Fattorusso, *Vademecum clinique du diagnostic au traitement*, 16th ed. 2001.
- [21] C. R. Palem *et al.*, “Development , optimization and in vivo characterization of domperidone-controlled release hot-melt-extruded films for buccal delivery domperidone-controlled release hot-melt-extruded films for,” vol. 9045, no. December, 2015, doi: 10.3109/03639045.2015.1104346.
- [22] “Monographie de Produit : Domperidone,” 2015. <http://pi.lilly.com/ca/fr/humalog-ca-pm-fr.pdf>.
- [23] “Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques a usage de la medecine humaine.” <https://www.sante.gov.dz/nomenclature-au-16-juillet-2020.html>.
- [24] G. Swami, M. K. Koshy, M. Pandey, and S. A. Saraf, “Preparation and characterization of Domperidone- β -cyclodextrin complexes prepared by kneading method,” no. March, 2010, doi: 10.5138/ijaps.2010.0976.1055.01008.
- [25] K. Dhirendra, K., Lewis, S., Udupa, N., & Atin, “No TitleSolid dispersions: a review. Pakistan 46 journal of pharmaceutical sciences,” 2009.
- [26] A. E. Aboutaleb, S. I. Abdel-rahman, M. O. Ahmed, and M. A. Younis, “Improvement of Domperidone Solubility and Dissolution Rate by Dispersion in Various Hydrophilic Carriers,” vol. 6, no. 07, pp. 133–139, 2016, doi: 10.7324/JAPS.2016.60720.
- [27] M. Nagpal, L. Kaur, and J. Chander, “Dissolution Enhancement of Domperidone Fast Disintegrating Tablet Using Modified Locust Bean Gum by Solid Dispersion Technique,” vol. 4, no. 1, pp. 1–11, 2016, doi: 10.15415/jptrm.2016.41001.
- [28] and C. N. P. Dasharath M. Patel, Sweeti P. Patel, “Formulation and evaluation of fast dissolving tablet containing domperidone ternary solid dispersion,” 2014, [Online].

Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241622/>.

- [29] P. Development, C. R. Palem, S. K. Battu, R. Gannu, and M. A. Repka, “ral transmucosal delivery of domperidone from immediate,” no. May 2014, 2012, doi: 10.3109/10837450.2012.693505.
- [30] R. B. Parmar, A. H. Baria, H. M. Tank, and S. D. Faldu, “Formulation and Evaluation of Domperidone Fast Dissolving Tablets .,” vol. 1, no. 3, pp. 483–487, 2009.
- [31] A. Michael, “Article Formulation and development of orodispersible sustained release tablet of domperidone,” 2016.
- [32] W. Khan, P. D. Lucknow, N. F. Siddique, and J. Siddiqui, “Formulation and Evaluation of Domperidone Sustained Release Tablet Formulation and Evaluation of Domperidone Sustained Release Tablet,” no. December, 2018, doi: 10.5958/0974-360X.2018.01018.1.
- [33] R. K. Prasad and M. Bajpai, “Enhancement of Dissolution Rate of Domperidone Using Melt Granulation Scholars Research Library Enhancement of Dissolution Rate of Domperidone Using Melt Granulation Technique,” no. June 2019, 2011.
- [34] S. E. and J. Varshosaz, “Solubility Enhancement of Domperidone by Solvent Change In situ Micronization Technique,” 2018, [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6050975/>.
- [35] S. Karki, H. Kim, S. Na, D. Shin, K. Jo, and J. Lee, “Thin films as an emerging platform for,” *Asian J. Pharm. Sci.*, vol. 11, no. 5, pp. 559–574, 2016, doi: 10.1016/j.ajps.2016.05.004.
- [36] B. Parhi, D. Bharatiya, and S. K. Swain, “Application of quercetin flavonoid based hybrid nanocomposites : A review,” *Saudi Pharm. J.*, vol. 28, no. 12, pp. 1719–1732, 2020, doi: 10.1016/j.jsps.2020.10.017.
- [37] M. G. Grini, Morcellete, “L’actualité chimique,” 2001.
- [38] P. & Pharmacy and P. T. Vol.5 No.3(2014), Article ID:43744, 12 pages DOI:10.4236/pp.2014.53031 Solubility Enhancement of Domperidone Fast Disintegrating Tablet Using Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin by Inclusion Complexation Technique Prakash Thapa1#, Ritu Thapa2#, Uttam Budhathoki1†, “Solubility Enhancement of Domperidone Fast Disintegrating Tablet Using Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin by Inclusion Complexation Technique,” 2014, [Online]. Available:

https://www.scirp.org/html/3-2500405_43744.htm.

- [39] A. C. V. R. Acad, "sci," 1891, doi: 112,536.
- [40] GaoShixiangWangLianshengHuangQingguoHanSukui, "Solubilization of polycyclic aromatic hydrocarbons by β -cyclodextrin and carboxymethyl- β -cyclodextrin," 1998.
- [41] H.Pringsheim, "A comprehensive survey of starch," *Chem. Cat. Rwalt. Newyork*, 1928.
- [42] K. S. Karl Freudenberg, Gunnar Blomqvist, Lisa Ewald, "Hydrolyse und Acetolyse der Stärke und der Schardinger-Dextrine," 1936.
- [43] "Die Konstitution der Schardinger-Dextrine," 1949.
- [44] T. Loftsson and D. Duch[^], "Development and evaluation of an artificial membrane for determination of drug availability Cyclodextrins and their pharmaceutical applications," no. January, 2007, doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.07.009.
- [45] T. S. Dextrins, *Advances in Carbohydrate Chemistry Volume 12, 1957, Pages 189-260*.
.
- [46] "ChemInform Abstract : Introduction and General Overview of Cyclodextrin Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry," no. October, 2021, doi: 10.1002/chin.199839312.
- [47] P. Appl and C. Cyclodextrin, "Past , present , and future of cyclodextrin research *," vol. 76, no. 10, pp. 1825–1845, 2004.
- [48] T. Loftsson, "Cyclodextrins in topical drug formulations : Theory and practice."
- [49] K. A. Connors, "The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution," *Chem. Rev.*, 1967, [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/cr960371r>.
- [50] U. E. De Campinas and U. Auto, "a - and b -cyclodextrin complexes with," vol. 0, 2002.
- [51] Y. Tezuka and H. Oike, "Article in press."
- [52] A. AyoubAbdel-Shafi, "Effect of β -cyclodextrin on the excited state proton transfer in 1-naphthol-2-sulfonate," 2001, [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386142501004036>.
- [53] A. S. & P.-A. S. Sylvie Duchêne, J. Reto Strasser, "Cyclodextrins as a Tool for Studying the Role of Glycerolipids in Spinach Thylakoid Membranes," 1988, [Online]. Available: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-3953-3_421.

- [54] J. S. By Karl-Heinz Frömring, *Cyclodextrins in Pharmacy*. 1993.
- [55] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, and V. T. D. Souza, "Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins," vol. 2665, no. 97, 1998, doi: 10.1021/cr970012b.
- [56] K. Djamel-eddine, H. Dalila, and B. Lotfi, "Thèse de Doctorat Spécialité : Sciences Chimiques Etude des Complexes d' inclusion par la méthode ONIOM," 2015.
- [57] R. Sharma and D. Valle, "Biotechnological applications of cyclodextrins."
- [58] S. Verstichel, B. De Wilde, E. Fenyvesi, and J. Szejtli, "Investigation of the Aerobic Biodegradability of Several Types of Cyclodextrins in a Laboratory-Controlled Composting Test," no. April, 2004, doi: 10.1023/B.
- [59] L. M. & E. F. S. Fava, D. Di Gioia, "Randomly Methylated β -Cyclodextrins (RAMEB) Enhance the Aerobic Biodegradation of Polychlorinated Biphenyl in Aged-Contaminated Soils," *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. Vol. 44*, pages417–421, [Online]. Available: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1023019903194>.
- [60] M.-Q. Z. & David C. Rees, "A review of recent applications of cyclodextrins for drug discovery," [Online]. Available: <https://doi.org/10.1517/13543776.9.12.1697>.
- [61] K. B. Lipkowitz, "Applications of Computational Chemistry to the Study of Cyclodextrins," 1998.
- [62] PaolaMura, "Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review," 2014, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.02.022>.
- [63] D. Valle, T. Perchyonok, and E. M. M. Del Valle, "Cyclodextrins and their uses : a review," doi: 10.1016/S0032-9592(03)00258-9.
- [64] D. Hw.-B. Es. ProoijsaABär, "Embryotoxicity and teratogenicity study with α -cyclodextrin in rabbits," 2004.
- [65] T. Irie, "Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological," 1997, [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9040088/>.
- [66] S. A. B. Khazaeni., "Acetaminophen Toxicity," *StatPearls [Internet]*., 2022, [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>.
- [67] V. D. C. & F. M. S. Libero Italo Giannola, "Buccal drug delivery: what's new and what does the future hold?," 2014, [Online]. Available: <https://doi.org/10.4155/tde.14.64>.

- [68] J. O. H. N. D. S. Mart, "Buccal drug delivery systems," pp. 169–184, 2010.
- [69] A. R. On, B. Mucosal, and R. Of, "A REVIEW ON BUCCAL MUCOSAL ROUTE OF DRUG," vol. 5, no. 6, pp. 868–890, 2016, doi: 10.20959/wjpr20166-6421.
- [70] "Collaboration CIFRE," 2015.
- [71] P. I. Rathbone MJ, Senel S, "Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy. Advances in Delivery Science and Technology.," 2015.
- [72] V. Hearnden *et al.*, "New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease," vol. 64, pp. 16–28, 2012, doi: 10.1016/j.addr.2011.02.008.
- [73] M. J. Rathbone, I. Pather, and S. Şenel, "Overview of Oral Mucosal Delivery," 2015, doi: 10.1007/978-1-4899-7558-4.
- [74] M. Sattar and M. E. Lane, "Oral transmucosal drug delivery – Current status and future prospects," *Elsevier B.V.*, 2014, doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.05.043.
- [75] T. P. Johnston, "Anatomy and Physiology of the Oral Mucosa," pp. 1–15, 2015, doi: 10.1007/978-1-4899-7558-4.
- [76] M. J. Rathbone, S. Şenel, and I. Pather, "Design and Development of Systemic Oral Mucosal Drug Delivery Systems," 2015, doi: 10.1007/978-1-4899-7558-4.
- [77] U. :UNIVERSITE C. B.-L. 1) Z(, "Films orodispersibles de tétrabénazine pour l'administration pédiatrique .," 2016.
- [78] 5 and Gy. Schneider J. K. Kovács, 1 P. Felső, 1 Gy. Horváth, 2 J. Schmidt, 3 Á. Dorn, 1 H. Ábrahám, 4 A. Cox, 5 L. Márk, 3 L. Emődy, 1, 6 T. Kovács, "Stress Response and Virulence Potential Modulating Effect of Peppermint Essential Oil in *Campylobacter jejuni*," 2019, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1155/2019/2971741>.
- [79] K. K. Peh and C. F. Wong, "Polymeric Films as Vehicle for Buccal Delivery : Swelling , Mechanical , and Bioadhesive Properties .," vol. 2, no. 2, pp. 53–61, 1999.
- [80] M. T. V Sankar, V Hearnden, K Hull, D Vidovic Juras, MS Greenberg, AR Kerr, PB Lockhart, LL Patton, S Porter, "Local drug delivery for oral mucosal diseases: challenges and opportunities."
- [81] Reddy usha kiran, Reddy sunil kumar, Katta M, Thyagaraju K. a Detailed Review on Fast Dissolving Oral Films. *Indo Am J Pharm reserch.* 2018;8(06):1315–1326.

- [82] Bala R, Khanna S, Pawar P, Arora S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharm Investig.* 2013;3(2):67–76. Doi: 10.4103/2230-973x.114897
- [83] Siddiqui MDN, Garg G, Sharma PK. A Short Review on “ A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents .” *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2011;5(6):291–303.
- [84] Bhyan B, Jangra S, Kaur M, Singh H. Orally fast dissolving films: Innovations in formulation and technology. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2011;9(2):50–57.
- [85] Prasanth Y. , Dhana Subrahmanyeswari CH. SR and PJ. REVIEW ON MOUTH DISSOLVING FILMS. *World J Pharm Res.* 2019;8(2):1714–1730. Doi: 10.20959/wjpr20192-14245
- [86] Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8(3):299–316. Doi: 10.1517/17425247.2011.553217
- [87] Gupta MS, Kumar TP. Characterization of Orodispersible Films: An Overview of Methods and Introduction to a New Disintegration Test Apparatus Using LDR - LED Sensors. *J Pharm Sci [Internet].* 2020;109(10):2925–2942. Doi: 10.1016/j.xphs.2020.06.012
- [88] Mohammed A, Khaleel E, B GA, Ahmed N, Ismail S, Mohammed A, et al. A Review on Quick Release mouth Dissolving film as a Convenient Dosage form for Oral delivery. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2020;63(01):25–31.
- [89] Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives: I-Galenical development and quality attributes. *J Control Release [Internet].* 2015;206:1–19. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.006
- [90] Karki S, Kim H, Na SJ, Shin D, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian J Pharm Sci [Internet].* 2016;11(5):559–574. Doi: 10.1016/j.ajps.2016.05.004
- [91] Abhishek Saini. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Film of Tramadol Hydrochloride. *World J Pharm Res.* 2020;9(5):2090– 2104. Doi: 10.20959/wjpr20205-17440
- [92] Shubhangi Darekar DVB and DAB, Shankarrao. Buccal Film Drug Delivery System :

- an Innovative & emerging technology. *world J Pharm Res.* 2020;9(1):857–881. Doi: 10.20959/wjpr20201-16510
- [93] Bhatt M, Bhatt ganesh kumar. Overview on fast dissolving films. *World J Pharm Res.* 2017;6(6):397–403. Doi: 10.20959/wjpr20176-8556
- [94] Scarpa M, Stegemann S, Hsiao W, Pichler H, Gaisford S, Bresciani M, et al. Orodispersible films : Towards drug delivery in special populations. *Int J Pharm [Internet].* 2010;523(1):327–335. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.018
- [95] Patel AR, Prajapati DS, Raval JA. Fast dissolving films (FDFs) as a newer venture in fast dissolving dosage forms. *Int J Drug Dev Res.* 2010;2(2):232–246.
- [96] Gupta M, Gupta R, Khunteta A, Swarnkar S. An Overview of Mouth Dissolving Films: Formulation Aspects. *Int J Pharm Biol Sci Arch.* 2017;5(5):01–18.
- [97] Bhattarai M, Gupta AK. Review Article "Fast Dissolving Oral Films: A Novel Trend to Oral Drug Delivery " . *Sunsari Tech Coll J.* 2015;2(1):58– 68.
- [98] Mahboob MBH, Riaz T, Jamshaid M, Bashir I, Zulfiqar S. Oral Films: A Comprehensive Review. *Int Curr Pharm J.* 2016;5(12):111–117. Doi: 10.3329/icpj.v5i12.30413
- [99] Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives: I-Galenical development and quality attributes. Vol. 206, *Journal of Controlled Release.* Elsevier; 2015. p. 1–19. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.006
- [100] Dahiya M, Saha S, Shahiwala AF. A Review on Mouth Dissolving Films. 2009;6(5):469–476.
- [101] Galgatte UC, Khanchandani SS, Jadhav YG, Chaudhari PD. Investigation Of Different Polymers, Plasticizers And Superdisintegrating Agents Alone And In Combination For Use In The Formulation Of Fast Dissolving Oral Films. Vol. 5, *International Journal of PharmTech Research.* 2013.
- [102] Meghana R, Velraj M. An overview on mouth dissolving film. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(Special Issue 4):44–47. Doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11s4.31712
- [103] Zhao D, Yu S, Sun B, Gao S, Guo S, Zhao K. Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. *Polymers (Basel).* 2018;10(4). Doi: 10.3390/polym10040462
- [104] Gholve S, Giram P. Role of Superdisintegrating in Fast Dissolving Tablets. *Int J*

- Pharm Pharm Reaserch. 2015;4(2):263–281.
- [105] Hanif M, Zaman M, Chaurasiya V. Polymers used in buccal film: A review. Des Monomers Polym. 2015 Feb 17;18(2):105–111. Doi: 10.1080/15685551.2014.971389
- [106] Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: Overview and future potential. J Control Release [Internet]. 2009 Oct 15;139(2):94–107. Doi: 10.1016/j.jconrel.2009.06.014
- [107] Patil PC, Shrivastava SK, Vaidehi S, Ashwini P. Oral Fast Dissolving Drug Delivery System: a Modern Approach for Patient Compliance. Int J Drug Regul Aff. 2014;2(2):49–60. Doi: 10.22270/ijdra.v2i2.131
- [108] Breikreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2007;4(1):37–45. Doi: 10.1517/17425247.4.1.37
- [109] Krampe R, Visser JC, Frijlink HW, Breikreutz J, Woerdenbag HJ, Preis M. Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. Expert Opin Drug Deliv. 2015 Apr 2;13(4):493–506. Doi: 10.1517/17425247.2016.1118048
- [110] Kathpalia H, Gupte A. An Introduction to Fast Dissolving Oral Thin Film Drug Delivery Systems: A Review. Vol. 10, Current Drug Delivery. 2013. p. 667–684. Doi: 10.2174/156720181006131125150249
- [111] Siemann U. Solvent cast technology - A versatile tool for thin film production. Prog Colloid Polym Sci [Internet]. 2005;130:1–14. Doi: 10.1007/b107336
- [112] Sharma DM, Kohad P. Update review on oral disintegrating film. Int J Creat Res thoughts. 2018;6(1):91–102.
- [113] Singh MC., Andhale GK. Formulation, Development and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Patch of Carvedilol. Int J Drug Formul Res. 2011;11(4):1906–1916. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(4).1906-16
- [114] Singh A, Tiwari P, Saxena P, Sagar Singh Jough. Formulation and Evaluation of Pantoprazole Buccal Patches:- a Review. World J Pharm Res. 2017;6(5):1471–1486. Doi: 10.20959/wjpr20175-8478
- [115] Jani R, Patel D. Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film. Asian J Pharm Sci [Internet]. 2015 Dec;10(4):292–305. Doi: 10.1016/j.ajps.2015.03.002
- [116] Tran P, Pyo YC, Kim DH, Lee SE, Kim JK, Park JS. Overview of the manufacturing

- methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly watersoluble drugs and application to anticancer drugs. *Pharmaceutics*. 2019;11(132):1–26. Doi: 10.3390/pharmaceutics11030132
- [117] Adil P. An Overview of Formulation and Evaluation aspects of fast dissolving oral films. *World J Pharm Res*. 2018;7(9):1610–1622. Doi: 10.20959/wjpr20189-12177
- [118] Janßen EM, Schliephacke R, Breitenbach A, Breitzkreutz J. Drug-printing by flexographic printing technology - A new manufacturing process for orodispersible films. *Int J Pharm* [Internet]. 2013 Jan 30;441(2013):818–825. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.12.023
- [119] Wasilewska K, Winnicka K. How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications. *Acta Pharm*. 2019;69(2019):155–176. Doi: 10.2478/acph-2019-0018
- [120] Haque SE, Sudheer S. Significance of Fast Dissolving Oral Films and Its Novel Approach Towards Drug Delivery—a Review. *World J Pharm Res*. 2017;6(6):237–252. Doi: 10.20959/wjpr20176-8441
- [121] Zayed GM, Rasoul SA El, Ibrahim MA, Saddik MS, Alshora DH. In vitro and in vivo characterization of domperidone-loaded fast dissolving buccal films. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2020;28(2020):266–273. Doi: 10.1016/j.jsps.2020.01.005
- [122] Abouhoussein DMN, El-Bary AA, Shalaby SH, El Nabarawi MA. Chitosan mucoadhesive buccal films: Effect of different casting solvents on their physicochemical properties. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2016;8(9):206–213. Doi: 10.22159/ijpps.2016.v8i9.12999
- [123] Khairnar A, Jain P, Baviskar D, Jain D. Development of mucoadhesive buccal patch containing Aceclofenac: in vitro evaluations. Vol. 1, *International Journal of PharmTech Research*. 2009.
- [124] Shinde A j., Waghmare D s., Dalvi RS, More HN. Formulation, Design and Characterization of Mucoadhesive Buccal Film of Nebivolol Using Factorial Design. *Int J Pharm Sci Res*. 2018;9(5):1797–1805. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(5).1797-05
- [125] Chaitanya M, Reddy CS, Babu G. Formulation and Evaluation of Oral Fast Dissolving Films of Meloxicam. *World J Pharm Res*. 2017;6(11):578–608. Doi: 10.20959/wjpr201711-9513

- [126] Muthukumar S, Ganapathy RS. Formulation and evaluation of hydralazine hydrochloride buccal films by solvent casting method using different polymers for the management of hypertension. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2018;9(8):3328–3333. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(8).3328-33
- [127] Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jabeen F, Khan A. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2016;24(5):537–546. Doi: 10.1016/j.jsps.2015.02.024
- [128] Microscope électronique à balayage - MEB - SEM. Available from: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-microscope-electroniquebalayage-7783>.
- [129] Rani AP, Madhavi BR. Formulation and evaluation of sustained release mucoadhesive buccal films of valsartan using natural mucoadhesive polymers. *World J Pharm Res*. 2018;7(1):1637–1661. Doi: 10.20959/wjpr20181-10686
- [130] M. Sunitha Reddy NM. Formulation Development and Evaluation of Buccal Drug Delivery of Dapoxetine Hydrochloride. 2020;11(8):3725–3733. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(8).3725-33
- [131] Cellule de Franz, cellule de diffusion thermostatée, fabricant. Available from: <https://www.verre-equipements.fr/cellule-de-franz.html>
- [132] Vyas Murthy A, Usha Ayalashomayajula L, Rani Earle R, Jyotsna P. Formulation and Evaluation of Tramadol Hydrochloride Oral Thin Films. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2018;9(4):1692. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(4).1692-98
- [133] Raza SN, Kar AH, Wani TU, Khan NA. Formulation and evaluation of mouth dissolving films of losartan potassium using 32 Factorial design. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2019;10(3):1402–1411. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(3).1402-11
- [134] ICH. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A (R2). In 2003. p. 24
- [135] G. M. Zayed *et al.*, “In Vitro and In Vivo Characterization of Domperidone-Loaded Fast Dissolving Buccal Films,” *Saudi Pharm. J.* 28(3), doi: 10.1016/j.jsps.2020.01.005.
- [136] K. et al. Iliger, Sudhir R; Alur, Ashwini; Hendre, Lakshmi; Kulkarni, V H; Yadawad, “Formulation and evaluation of oral dispersible films of domperidone for rapid release,” *Manipal J. Pharm. Sci. Manipal*, [Online]. Available: <https://www.proquest.com/docview/2135967905>.
- [137] D. S. Khobragade, U. B. G. G, J. S. V Prakash, P. K. A. V R, and G. R. Sreenivas, “Formulation and evaluation of polymer based , rapid onset , patient friendly , oral film

- of domperidone maleate Formulation and evaluation of polymer based , rapid onset , patient friendly , oral film of,” no. January, 2016.
- [138] “View of APPLICATION OF SYNTHETIC AND NATURAL POLYMERS IN PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF DOMPERIDONE FAST-DISSOLVING FILMS.” .
- [139] priyankav ware jameel ahmed, S mulla , utkarsh Achopade, suraj B kumbhar, pallavi s marathe, “formulation and evaluation of fast dissolving oral films of domperidone,” 2018.
- [140] N. K. Verma and A. P. Singh, “Journal of Drug Discovery and Therapeutics FORMULATION , OPTIMIZATION AND EVALUATION OF FAST DISSOLVING ORAL FILM OF DOMPERIDONE FORMULATION , OPTIMIZATION AND EVALUATION OF FAST DISSOLVING ORAL FILM OF,” no. October 2015, 2016.
- [141] E. Of, F. Dissolving, M. Film, and O. F. Domperdone, “World Journal of Pharmaceutical Research,” vol. 10, no. 12, pp. 2104–2121, 2021, doi: 10.20959/wjpr202112-21853.
- [142] A. Ismail, K. Kerdpol, T. Rungrotmongkol, and K. Tananuwong, “Solubility enhancement of poorly water soluble domperidone by complexation with the large ring cyclodextrin,” *Int. J. Pharm.*, vol. 606, no. May, p. 120909, 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120909.
- [143] G. Swami, M. K. Koshy, M. Pandey, and S. A. Saraf, “Preparation and characterization of Domperidone- β -cyclodextrin complexes prepared by kneading method,” no. March, 2010, doi: 10.5138/ijaps.2010.0976.1055.01008.
- [144] D. M. Abd-alaziz, O. A. Sammour, A. A. Elshamy, and D. I. Nesseem, “Formulation of Multicomponent Solid Dispersions Using Solvent Evaporation Method,” no. October, 2016.
- [145] V. S. Ghorpade, D. Remeth, and H. Vijay, “Preparation and Evaluation of Domperidone/ β -Cyclodextrin/Citric Acid/ Mannitol Quaternary Inclusion Complex: An,” vol. 2016, no. 3, pp. 375–385, 2016.
- [146] European Pharmacopoeia 10.0. 10th ed. Vol. 1. 2019. 4312 p
- [147] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3151, Domperidone. Available from: www.Pub Chem.ncbi.nlm.nih.gov
- [148] Shokri J, Adibkia K. Application of Cellulose and Cellulose Derivatives in Pharmaceutical Industries. In: Theo van de Ven, Godbout L, editors. Cellulose - Medical, Pharmaceutical and Electronic Applications. 2013. Doi: 10.5772/55178
- [149] Maiti S, Jana S, editors. Polysaccharide Carriers for Drug Delivery. Matthew Deans;
- [150] Pacheco-Torgal F, Ivanov V, Karak N, Jonkers H. Biopolymers and biotech admixtures for eco-efficient construction materials. Biopolymers and Biotech Admixtures for EcoEfficient Construction Materials. 2016. 1–465 p. Doi: 10.1016/C2014-0-02075-8

- [151] Publishing W, Hall A, Park G. Handbook of hydrocolloids Second edition Edited by. 2nd ed. Phillips GO, Williams PA, editors. Woodhead Publishing Limited;
- [152] Development of a matrix-in-cylinder system for sustained zero-order drug release - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-hydroxypropylmethylcellulose_fig16_292349668
- [153] M. K. Facult, "Cyclodextrines," 2016.
- [154] NARANG AS, BADAWY SIF, editors. HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL WET GRANULATION. Andre G.Wolff; 2019.
- [155] Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G. Z. Zhang LY and RVM. Developing Solid Oral Dosage Forms 2nd Edition. 2017. 1160 p.
- [156] Barabas ES. Analytical profiles. 1996;24(1):87–163.
- [157] SENTA-LOYS Z. Films orodispersibles de tétrabénazine pour l'administration pédiatrique . université de Lyon; 2016.
- [158] Joshi P, Patel H, Patel V, Panchal R. Formulation development and evaluation of mouth dissolving film of domperidone. J Pharm Bioallied Sci. 2012;4(SUPPL.):108–109. Doi: 10.4103/0975-7406.94159
- [159] P. shah. T, Amin. A, "optimisation du processus et caractérisation des dispersions solides de poloxamer d'un médicament peu soluble dans l'eau," *Pharm Sci Tech*, 2007.
- [160] R. Algerienne, D. Et, E. T. D. E. La, R. Scientifique, F. D. E. Medecine, and D. D. E. Pharmacie, "ELABORATION D'UN FILM A D'ÉSINTEGRATION."
- [161] Dipak RajaramMalpure, SharadaLaxmanDeore, « Development and Characterization of Buccal Film of Candesartan », *Pharm Methods*, 2016; 7(2): 75-88.
- [162] Gowri R, Narayanan N, Revathy S, Prabhavatly P, Preetly MG, Rekha G, « Melt in mouth films – an effective alternative drug delivery system », 2014; pp: 2666-2680.
- [163] Ghodkea D, Nakhat P, Yeole P, Naikwade N, Magdum S, Shah R. Preparation and characterization of domperidone inclusion complexes with cyclodextrin: Influence of preparation method. *Int J Pharm Res* 2009;8:145-51.
- [164] Essa E, Balata G. Preparation and characterization of domperidone solid dispersions. *Pak J Pharm Sci* 2012;25:783-91.

RESUME :

Les films à dissolution buccale sont apparus comme une alternative nouvelles aux systèmes traditionnels d'administration orale de médicaments solides. Généralement, les films sont préparés à l'aide de polymères hydrophiles qui se dissolvent ou s'hydratent sur la langue ou la cavité buccale, libérant le médicament pour une meilleure absorption.

Ce travail a été fait dans le but de formuler des films à dissolution buccale de dompéridone, un médicament antiémétique, pour conférer une action immédiate et améliorer la commodité et l'observance par les patients. La solubilité de la dompéridone a été améliorée par la formation de complexes d'inclusion en utilisant la β -CD, avec différents rapports (1 :1 , 1 :2 , 1 :3).

Les films ont été formulés par la méthode de coulée au solvant, utilisant l'HPMC comme polymères filmogènes et le PEG 400 comme plastifiant, ainsi que la crospovidone un super désintégrant.

Les films préparés ont été évalués pour leur dissolution, leur désintégration, leurs propriétés physico-chimiques. La formulation F3 a montrée de meilleurs résultats tels qu'un taux dissolution élevée du médicament, (80 % en 16 minutes), et un temps de désintégration *in vitro* satisfaisant (52 s).

ABSTRACT :

Buccal dissolving films have emerged as a novel alternative to traditional solid oral drug delivery systems. Typically, the films are prepared using hydrophilic polymers that dissolve or hydrate on the tongue or oral cavity, releasing the drug for better absorption.

This work was done to formulate buccal dissolving films of domperidone, an antiemetic drug, to confer immediate action and improve patient convenience and compliance. The solubility of domperidone was improved by the formation of inclusion complexes using β -CD, with different ratios (1:1 , 1:2 , 1:3).

The films were formulated by the solvent casting method, using HPMC as film-forming polymers and PEG 400 as plasticizer, and crospovidone a super disintegrant.

The prepared films were evaluated for their dissolution, disintegration, physicochemical properties. The F3 formulation showed better results such as a high dissolution rate of the drug, (80% in 16 minutes), and a satisfactory *in vitro* disintegration time (52 s).