

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCÉDES

Spécialité : PHARMACIE INDUSTRIELLE

Intitulé du mémoire

***L'ETUDE DE LA BIODEGRADATION ET LA
LIBERATION DE PA A PARTIR D'UN
BIOMATERIAU IMPLANTABLE***

Présenté par :

M^{elle} YKHLEF Ilham Iméne

M^{elle} TLIDJANI Nada Yasmine

Encadré par :

M^{me} NADJIL (promotrice)

M^{me} AYACHIN (Co-promotrice)

Année universitaire 2022/2023

ملخص :

الهدف من هذا العمل هو تركيب مصفوفة مائية الفيلة بناءً على البوليمر الحيوي، الكايتوسان، لاستخدامها كزرعة قابلة للتحلل. تم اختيار هذه المصفوفة بناءً على الاهتمام والأهمية اللتين توليهما الأبحاث المعنية بها، ولكن بشكل خاص بسبب إمكانية استخدام تقنية بسيطة لتصنيع أقراص صغيرة عن طريق الضغط المباشر، بهدف تحقيق تحرر مُمتد للمكون النشط. تم اختيار المُكوّن النشط المحدد وهو ديكلوفيناك الصوديوم، وهو مُضاد للالتهابات يُستخدم على نطاق واسع في العلاجات الطبية. تم استخلاص الكايتوسان المستخدم من عظام الحبار ثم تم توصيفه فيما يتعلق بالخواص الفيزيوكيميائية، وبلغت نسبة الحصول على 50.6%. بالنسبة لتركيب مصفوفة الكايتوسان، تم استخدام طريقتين: الأولى تستند إلى خلط بسيط مادي بين البوليمر والمكون النشط، في حين تستند الطريقة الثانية إلى احتواء المكون النشط داخل البوليمر. تم توصيف كلا النوعين من المصفوفات فيما يتعلق بالخواص الفيزيوكيميائية والبيوفارماسوتيكية، مع تحقيق تحرر مُمتد للمُكوّن النشط على مدار 8 ساعات.

الكلمات المفتاحية :

قابلية التحلل الحيوية، ديكلوفيناك، الكايتوسان، المصفوفات المائية الفيلة، صيغة ذات تحرر ممتد.

Résumé :

L'objectif de ce travail repose sur la formulation d'une matrice hydrophile à base d'un biopolymère : le chitosane, en vue de son utilisation comme implant biodégradable. Le choix de telle matrice a été fait en raison de l'intérêt et de l'importance des travaux qui lui sont consacrés, mais surtout en raison de la possibilité d'utilisation d'une technologie simple de fabrication de minicomprimés par compression directe, en vue d'obtenir une libération prolongée de l'ingrédient actif. Le principe actif choisi est le Diclofénac de sodium, un anti-inflammatoire largement utilisé dans l'arsenal thérapeutique. Le chitosane utilisé a été extrait à partir des os de sépia, puis caractérisé sur le plan physico-chimique, le rendement obtenu est de 50.6%. Pour la formulation de matrice de chitosane nous avons procédé selon deux méthodes : la première repose sur un mélange physique simple entre polymère et PA et la deuxième sur le piégeage du Pa dans le polymère. Les deux types de matrice ont été caractérisés sur le plan physicochimique et biopharmaceutique, avec une libération de PA sur 8 heures.

Mot clés :

Libération prolongée, matrices hydrophiles, le diclofénac, le chitosane, biodégradation.

Abstract:

The objective of this work is the formulation of a hydrophilic matrix based on a biopolymer, chitosan, for its use as a biodegradable implant. The choice of such a matrix was made due to the interest and importance of the research dedicated to it, but especially because of the possibility of using a simple technology for the fabrication of mini-tablets through direct compression, aiming to achieve a sustained release of the active substance. The selected active substance is Sodium Diclofenac, a widely used anti-inflammatory agent in the therapeutic arsenal. The chitosan used was extracted from cuttlefish bones and then characterized physiochemically, yielding a percentage of 50.6%. For the formulation of the chitosan matrix, two methods were employed: the first involved a simple physical mixture between the polymer and the active substance, while the second method involved the entrapment of the active substance within the polymer. Both types of matrices were characterized physiochemically and biopharmaceutically, demonstrating a sustained release of the active substance over 8 hours.

Keywords:

extended-release dosage forms, hydrophilic matrices, diclofenac, chitosan, biodegradability.

REMERCIEMENTS

On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous souhaitons exprimer nos sincères remerciements à **M^{me} NADJI Lamia**, notre encadrante, pour sa contribution précieuse à ce travail. Sa compétence, sa rigueur scientifique et son dévouement exceptionnel ont été des atouts majeurs tout au long de notre parcours de recherche. Nous tenons à souligner la qualité de son encadrement, sa disponibilité constante et sa patience infinie qui ont grandement contribué à l'enrichissement de notre mémoire. Ses conseils éclairés et ses orientations judicieuses ont été d'une importance capitale pour la réussite de ce projet.

Notre remerciement s'adresse à **M^{me} AYACHI Nabila** pour son aide pratique et son soutien moral et ses encouragements.

Notre remerciement s'adresse également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

DEDICACE

Aujourd'hui, je souhaite prendre un moment pour exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers vous tous.

Papa, tu as été toujours un modèle de persévérance et de détermination pour moi. Ton soutien inconditionnel et tes conseils précieux ont été la clé de ma réussite. Tu as été là à chaque étape de ce parcours, m'encourageant à donner le meilleur de moi-même et à poursuivre mes rêves.

Maman, ta tendresse et ton amour infini ont été ma source d'inspiration. Tu as sacrifié tant de choses pour me voir réussir, et je suis profondément reconnaissant pour tout ce que tu as fait pour moi. Tes encouragements et tes mots réconfortants ont été ma force lorsque les défis semblaient insurmontables.

À la mémoire de **mon oncle**, même s'il n'est plus physiquement parmi nous, son souvenir et son influence sur moi restent gravés dans mon cœur. Il était une source d'inspiration et un modèle de persévérance.

À **ma chère épouse de mon oncle**, tu as été présente à chaque étape de mon parcours scolaire. Ton soutien inébranlable, ta confiance et ton amour ont été des éléments essentiels de ma réussite. Je suis profondément reconnaissante pour ta présence et ton engagement à mes côtés.

À **mes sœurs et mes frères**, vous êtes mes compagnons de vie et mes meilleurs amis. Votre soutien, vos encouragements et vos rires ont illuminé mon chemin tout au long de cette aventure.

À ma merveilleuse **famille Ykhlef**, vous êtes ma force et ma source de bonheur. Votre soutien constant et votre amour inconditionnel m'ont donné la confiance nécessaire pour persévérer et poursuivre mes objectifs.

À mon amie **Aya**, ton amour, ton soutien et ta compréhension inébranlables ont été une source d'inspiration pour moi. Ta présence dans ma vie a rendu ce voyage encore plus spécial, et je suis reconnaissante de t'avoir à mes côtés.

Enfin, à mon **binôme**, nous avons parcouru ce chemin ensemble, affrontant les défis et les succès. Je suis fier de ce que nous avons accompli ensemble.

ILHAM

DEDICACE

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

À l'être le plus cher de ma vie, **ma mère**.

À mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect, **mon père**.

À Mes chers **Frères et Sœurs**.

À **mon fiancé** qui n'a pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études.

À tous les membres de **ma famille**, je dédie ce travail à tous ceux qui ont participé à ma réussite

Sans oublier mon binôme **Ilham** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet

Nada Yasmine

TABLE DES MATIERES

RESUME

REMERCIEMENT

DEDICACE

INTRODUCTION.....	1
1. GENERALITE.....	2
1.1. DEFINITION D'UN MEDICAMENT	2
1.2. ORIGINE DES MEDICAMENTS	2
1.3. COMPOSITION DES MEDICAMENTS.....	3
1.4. LE DEVENIR DU MEDICAMENT	3
1.5. LES FOEMES ET LES VOIX D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS	5
1.5.1. Les formes des médicaments.....	5
1.5.2. Les voix d'administration des médicaments	5
1.6. DIFFERENTS FORMES DE DELIVRANCE DES MEDICAMENTS	6
1.7. MEDICAMENT A LIBERATION PROLONGEE.....	7
1.7.1. Définition	7
1.7.2. Avantages et inconvénients.....	8
1.7.3. Classification des formes à libération prolongée	9
1.7.4. Les matrices	10
1.7.5. LES MATRICES HYDROPHILES.....	14
1.8. LE SYSTEME BIODEGRADABLE.....	18
2. INTRODUCTION	20
2.1. CHITOSANE.....	21
2.1.1. CHITINE.....	21
2.1.2. ORIGINE	21
2.1.3. SIPIA OFFICINALIS	21
2.1.4. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU CHITOSANE	22
2.1.5. COMPORTEMENT EN MILIEU ACIDE	22
2.1.6. UTILISATION DU CHITOSANE DANS UNE FORMULATION	22
2.1.7. EXTRACTION DU CHITOSANE À PARTIR DE LA SIPIA	22
2.1.8. APPLICATIONS DU CHITOSANE.....	23
2.1.9. TESTS RÉALISÉS	23
2.2. DICLOFINAC	24
2.2.1. Propriétés physicochimiques.....	24
2.2.2. Propriétés pharmacologiques	24

2.2.3.	Indications thérapeutiques	26
2.2.4.	Effets indésirables	26
3.	PARTIE EXPERIMENTALE.....	28
3.1.	INTRODUCTION	28
3.2.	MATERIELS ET METHODES.....	30
3.2.1.	EXTRACTION DU CHITOSANE.....	30
3.2.2.	FORMULATION DES MATRICES	35
3.3.	RESULTATS ET DESCUSION.....	43
3.3.1.	Extraction de chitine et production de chitosane	43
3.3.2.	Caracterisations de la matière premiere	43
3.3.3.	Résultats de la Caractérisation physico-chimique des formulations	49
	CONCLUSION.....	64
	REFERANCES	66

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE 1

Tableau 1.1 Origines des médicaments.....	2
Tableau 1.2. Les formes pharmaceutiques et leurs voix d'administration	5
Tableau 1.3. Les avantages et les inconvénients de la libération prolongée	8

CHAPITRE 2

Tableau 2.1. Propriétés physicochimiques du diclofénac sodique	24
---	----

CHAPITRE 3

Tableau 3.1. Produits utilisés lors de l'extraction du chitosane.....	30
Tableau 3.2 Description des matières premier utilisées.....	35
Tableau 3.3 : teneur en eau du chitosane extrait.....	44
Tableau 3.4 : La solubilité du chitosane dans différents milieux.....	45
Tableau 3.5 : Résultats de solubilité de chitosane extrait dans différentes concentrations d'acide acétique.....	46
Tableau 3.6 : degré de désacétylation du chitosane extrait.....	46
Tableau 3.7 : Dosages et masses des comprimés.....	50
Tableau 3.8 : absorption maximale de diclofénac.....	54
Tableau 3.9 : Données de la courbe d'étalonnage du Diclofénac Sodique.....	54
Tableau3. 10 : Resultats de test de dissolution dans le milieu basique pH 6,8.....	56
Tableau 3.11 : Resultats de test de dissolution dans le milieu acide pH 1,2.....	58
Tableau 3.12 : Résultats de test de désagrégation dans le milieu pH=1,2.....	60
Tableau3.13. Résultats de test de désagrégation dans le milieu pH=6,8.....	62

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1

Figure 1.1 : première vie de médicament.....	3
Figure 1.2 : deuxième vie de médicament.....	4
Figure 1.3 : Représentation de différentes formes de libération immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.....	6
Figure 1.4 : Présentation des profils de libération prolongé et immédiate.....	7
Figure 1.5 : Mécanisme de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec système réservoir.....	9
Figure 1.6 : Mécanismes de la libération d'un principe actif par le système matriciel.....	10
Figure 1.7 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.....	12
Figure 1.8 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile.....	13
Figure 1.9 : Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.....	13
Figure 1.10 : Représentation des différentes méthodes de préparation des comprimés.....	16
Figure 1.11 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système biodégradable.....	19

CHAPITRE 2

Figure 2.1 : Structure chimique du chitosane.....	21
--	----

CHAPITRE 3

Figure 3.1 : La poudre des os sépia.....	32
Figure 3.2 : Gel obtenu après la déminéralisation.....	32
Figure 3.3 : la chitine obtenue.....	32
Figure 3.4 : le chitosane désacétylé séché avant et après le broyage.....	32
Figure 3.5 : schéma descriptive de la procédé d'extraction de chitosane.....	32

Figure 3.6 : diclofénac dispersé dans le mélange HCl-chitosane.....	36
Figure 3.7 : la formation de la matrice à base de chitosane.....	37
Figure 3.8 : résultat de la centrifugation.....	37
Figure 3.9 : matrice de chitosane étalée.....	38
Figure 3.10 : poudre de la matrice après le séchage.....	38
Figure 3.11 : matrice comprimée a l'aide d'une pastilleuse.....	38
Figure 3.12 :Image d'un dissolutes USP à palette tournante.....	40
Figure 3.13 : poudre de chitosane extrait.....	43
Figure 3.14 : spectre FTIR de chitosane extrait.....	48
Figure 3.15 : les matrice de chitosane/diclofinac finals.....	49
Figure 3.16 : Spectre de chitosane extrait.....	51
Figure 3.17 : Spectre de PA.....	51
Figure 3.18 : Spectre de PA + chitosane extrait (matrice).....	52
Figure 3.19 : courbe de balayage de PA.....	54
Figure 3.20 : Courbe d'etalonage de PA.....	55
Figure 3.21 : libération de PA de procédé 1 dans le pH=6,8.....	56
Figure 3.22 : libération de PA de procédé 2 dans pH=6,8.....	57
Figure 3.23 : libération de PA de procédé 1 dans le pH=1,2.....	58
Figure 3.24 : libération de PA de procédé 2 dans le pH=1,2.....	59
Figure 3.25 : désagrégation des matrices dans le pH=1,2.....	61
Figure 3.26 : désagrégation des matrices dans le pH=6,8.....	62

INTRODUCTION

Il existe une très grande diversité de bio-polymères issus des produits marins, parmi lesquels on trouve la famille des polysaccharides tels que le chitosane. Ces bio-polymères constituent une alternative intéressante dans le cadre de la fabrication des matrices, car ils possèdent des propriétés physicochimiques importantes [1].

Ces matrices polymères modifient la libération, la pharmacocinétique et la distribution de principes actifs dans l'organisme. En effet, ces progrès vont sans doute changer le développement des médicaments. Au lieu de chercher de nouvelles molécules, il sera possible de modifier les propriétés pharmacocinétique des médicaments existants en manipulant différents systèmes de vecteurs [2].

A ce jour, le terme biodégradable est donné aux polymères d'origine naturelle c'est-à-dire réservé aux biopolymères qui ont la capacité de se dégrader sous l'action de microorganismes. Leurs décompositions moléculaire et chimique conduisent à la formation de CO₂ et d'H₂O en présence d'oxygène [3].

Les anti-inflammatoires occupent une place centrale dans l'arsenal thérapeutique. Parmi ces médicaments, le diclofénac de sodium se distingue en tant que principe actif largement utilisé et reconnu pour son efficacité. En effet, le diclofénac de sodium fait partie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et constitue une option privilégiée dans le traitement de diverses affections inflammatoires.

Le travail est scindé en trois chapitres.

Dans le premier chapitre, on a effectué une généralité sur les médicaments, leurs origines, leur composition, leurs modes de libération et leurs systèmes de délivrance.

Ensuite, le deuxième chapitre est consacré à l'identification des matières premières utilisées et à l'examen de leurs caractéristiques et de leurs effets.

Dans le troisième chapitre, on présente les résultats expérimentaux, de la formulation des implants et les différents tests effectués.

Enfin, on termine notre travail par une conclusion générale.

CHAPITRE 1

GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS ET LES SYSTEMES DE DELIVRANCES

1. GENERALITE

1.1. DEFINITION D'UN MEDICAMENT

Selon OMS « l'Organisation Mondiale de la Santé » :

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament ».

1.2. ORIGINE DES MEDICAMENTS

L'origine des médicaments est présentée dans le tableau 1 avec des exemples.

Tableau 1.1 Origines des médicaments (Delamare, 2002).

Origines	Définitions	Exemples
Origine végétale	L'utilisation des plantes en thérapeutique (Phytothérapie) est très ancienne. On utilise soit la plante entière, soit les produits d'extraction qu'elles fournissent.	Morphine : extraite de la capsule du pavot à opium
Origine animale	L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique est aussi ancienne que les plantes	Hormones polypeptidiques extractives, l'insuline
Origine minérale	Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de Médicaments	Argiles, Bicarbonate de sodium, Sulfate de magnésium,
Origine microbiologiques	Il s'agit essentiellement de : vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus	Antibiotiques
Origine synthétique hémisynthétique	Principale source de production des médicaments modernes. Molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique,	Acide Acétyle salicylique
Origine biotechnologique.	Biogénétique : En utilisant les méthodes de "génie génétique ", on peut fabriquer des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain.	Hormones (hormone de croissance, l'insuline).

1.3. COMPOSITION DES MEDICAMENTS

A. Principe actif (substance active)

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs. Terme équivalent : substance active [4].

B. Excipient

Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au (x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients [4].

1.4. LE DEVENIR DU MEDICAMENT

Le médicament possède deux vies distinctes :

La première est bien connue des pharmaciens. Elle correspond, après vérification de l'activité pharmacologique de la substance active, à sa mise en forme pharmaceutique, après formulation, fabrication et conditionnement en milieu industriel en vue de sa délivrance au public (Figure I.1) [5].

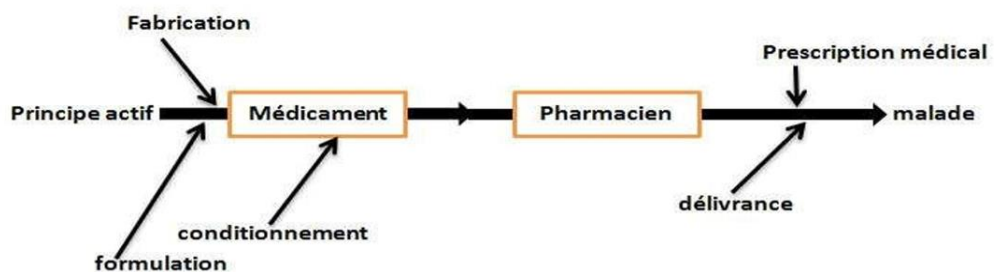


Figure 1.1 : première vie de médicament [5]

La seconde vie du médicament débute lorsque le malade ouvre le conditionnement et applique ou ingère le médicament (s'il s'agit d'un médicament destiné à la voie orale). Les

phénomènes qui vont se succéder dans l'organisme, après son introduction, sont classiquement désignés sous le nom de devenir il s'agit d'un processus dynamique qui conduit à l'effet thérapeutique de la substance active. Le devenir du médicament dans l'organisme comporte lui-même trois phases distinctes : (Figure I.2)

- la phase pharmaceutique,
- la phase pharmacocinétique,
- la phase pharmacodynamique [5].

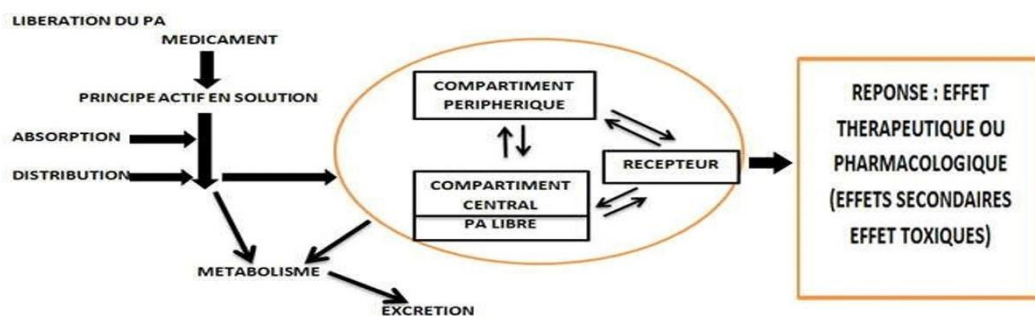


Figure 1.2 : deuxième vie de médicament [5].

1. La phase pharmaceutique : concerne le choix de la voie d'administration (voie orale, percutanée, intramusculaire, rectale, etc.) et de la forme pharmaceutique (comprimés, gélules, ampoules injectables, crèmes, suppositoires, aérosols, etc.). Par de légères variations de la structure chimique, on peut moduler les propriétés physicochimiques du principe actif (telles que la solubilité dans l'eau ou dans les lipides, sa polarité, son caractère acide ou basique) afin d'optimiser sa dissolution dans les fluides biologiques et son passage à travers les toutes premières membranes (exemple : la peau, la paroi intestinale), c'est-à-dire, en fin de compte, sa pénétration dans l'organisme [6].

2. Dans la phase pharmacocinétique : on étudie l'ensemble des facteurs qui font que le médicament accède au site de son action. Certaines modifications structurales vont affecter le sort du médicament dans l'organisme : son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion. Les modulations peuvent porter sur la distribution du médicament dans l'espace, c'est-à-dire dans les différentes parties de l'organisme, ou sur l'étalement de son action dans le temps [6].

3. La phase pharmacodynamique : est régie par la qualité de l'interaction du médicament avec son site récepteur (interaction ligand-récepteur). L'interaction entre le médicament et

son récepteur déclenche toute une série d'événements physiques, chimiques et biologiques. L'effet global induit par le médicament constitue la réponse biologique. Lorsque la complémentarité entre médicament et récepteur est parfaite, l'action est maximale ; cette troisième phase englobe ainsi l'étude des relations entre la structure et l'activité des médicaments [6].

1.5. LES FORMES ET LES VOIES D'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS

1.5.1. Les formes des médicaments

L'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité [7].

Il existe 3 formes : Forme solide, liquide et semi-solide

1.5.2. Les voies d'administration des médicaments

La forme sous laquelle se présente le médicament est différente selon le mode d'administration : voie orale, rectale ou parentérale (par injection) [8].

On peut les résumer dans le tableau suivant :

Tableau 1.2. Les formes pharmaceutiques et leurs voies d'administration

Forme pharmaceutique	La préparation	Voie d'administration
Solide	Comprimés, gélules, pilules, capsules, granulés, pastilles.	Orale
Liquide	Solution buvable, sirop	Orale
	Solution aqueuse pulvérisé ou non.	ORL
	Solution aqueuse	Ophthalmique, Parentérale
Semi-solide	Suppositoire	Rectale
	Pommade, crème dermique, gels, lotions	Percutanée

1.6. DIFFERENTS FORMES DE DELIVRANCE DES MEDICAMENTS

En accord avec la Pharmacopée Européenne [9], on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. »

Elles font partie des systèmes de délivrance des médicaments (SDM) qui englobent toute forme ou dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme de la substance pharmacologiquement active [10].

Les SDM comprennent :

- pratiquement toutes les formes pharmaceutiques sauf, notamment, les comprimés simples, les gélules simples et les solutions injectables, formes dites parfois conventionnelles,

- un certain nombre de dispositifs médicaux tels, par exemple, les stylos injecteurs programmés pour un mode de délivrance appropriée, les ciments osseux conçus pour libérer un antibiotique selon une cinétique donnée, les endoprothèses pharmaco-actives, etc [10].

Sous l'expression « forme à libération modifiée » (modifie release dosage formes), on distingue les formes à libération retardée (délaye release dosage formes) qui retardent la libération et les formes à libération ralentie (entende release dosage formes) qui prolongent ou ralentissent la libération (Figure I.3) [11].

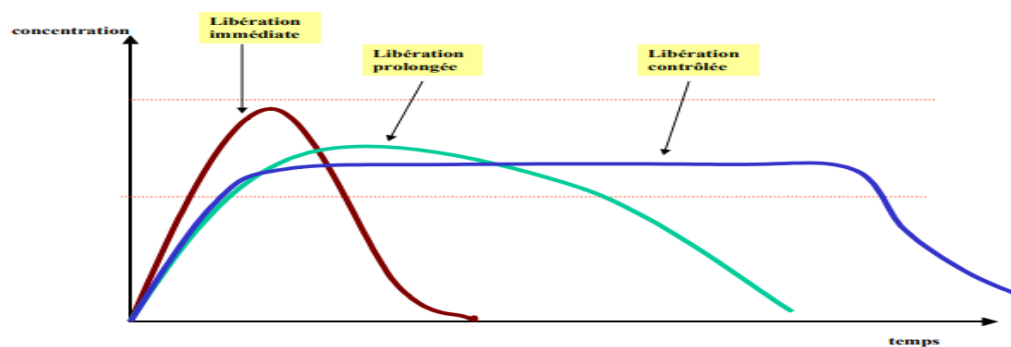


Figure I.3 : Représentation de différentes formes de libération immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif [11]

1.7. MEDICAMENT A LIBERATION PROLONGE

1.7.1. Définition

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement [12].

La libération prolongée est basée sur deux principes :

- La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption,
- La durée de cette libération augmente avec le temps [12].

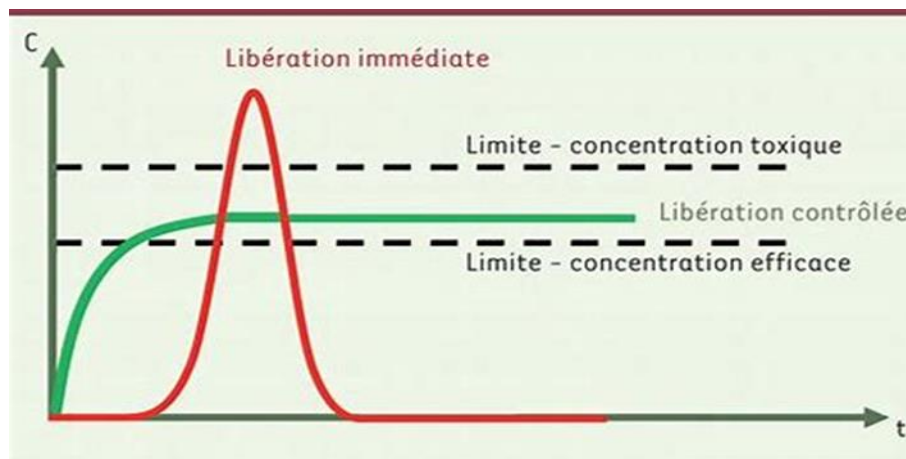


Figure.1.4 : Présentation des profils de libération prolongé et immédiate [12]

Le profil de la libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants.

1.7.2. Avantages et inconvénients

Les avantages et les inconvénients de la libération prolongée sont nombreux et résumés dans le tableau ci-dessous [13] :

Tableau 1.3. Les avantages et les inconvénients de la libération prolongée [13]

Avantage	Inconvénient
<ul style="list-style-type: none">• La réduction des prises journalières : diminution du nombre de prises quotidiennes d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure compliance chez le patient.• Accroissement du confort du malade : maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficaces pour des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, la libération continuant pendant la période nocturne.• Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.• Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics faisant suite à chaque dose administrée. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées.	<ul style="list-style-type: none">• Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.• Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.• Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site.• D'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.• Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique.• Risque de toxicité dû au relâche de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.

1.7.3. Classification des formes à libération prolongée

Une des classifications proposées pour les systèmes à action prolongée est basée sur les mécanismes contrôlant la libération du principe actif [14].

Généralement, la libération à partir de ces systèmes sera basée sur les principes simples de dissolution et/ou de diffusion ; l'osmose et, plus rarement, l'échange ionique étant des mécanismes plus complexes à mettre en œuvre [14, 15].

Les comprimés et certaines capsules constituent les formes monolithiques à action prolongée [16].

Ces formes solides sont classées en deux familles :

- Les systèmes réservoirs :

Le principe actif compacté est situé au centre du système (noyau), entouré d'une membrane polymérique perméable (Figure 1.5). La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse. L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif, Ces systèmes ont le grand avantage d'approcher une cinétique de libération d'ordre zéro, où la vitesse de diffusion est constante. [13]



Figure 1.5 : Mécanisme de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec système réservoir. [13]

- Les systèmes matriciels (monolithiques) :

Le principe actif est distribué de manière uniforme à travers la masse du polymère (Figure I.6). Comme pour le système réservoir, la diffusion du principe actif à travers le polymère est le facteur limitant.

Cette distribution uniforme du principe actif par rapport au polymère est simple de conception, rendant ainsi ces systèmes peu onéreux à fabriquer [13].

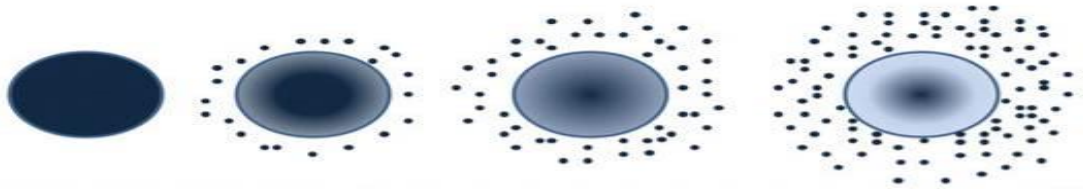


Figure I.6 : Mécanismes de la libération d'un principe actif par le système matriciel. [13]

1.7.4. Les matrices

a. Historique

Le terme matrice a été utilisé la première fois par WIEGAND et TAYLOR [17], pour désigner un système décrit par CAMBELL et THEIVAGT [18].

C'est T. HIGUCHI [19] qui a mis l'accent sur cette forme en 1963 en faisant référence à une revue antérieure de LAZARUS et COOPER [20].

b. Définition

En première approche, une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient. On l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices [21].

Notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral.

Le mode de libération du principe actif à partir de la matrice dépend de sa nature :

Il peut intervenir par diffusion, par érosion ou par gonflement. Il arrive aussi que deux mécanismes interviennent simultanément. « Les matrices sont donc des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes et formant un réseau destiné à piéger le principe actif d'une manière uniforme et résistant à la désagrégation ». Elles sont surtout monolithiques (comprimés, capsules), mais aussi multi-particulaires (granulés, minigranules, microsphères et mini-comprimés).

c. La classification des matrices

La classification des matrices peut se baser sur différents critères tels que :

Leurs structures, On peut distinguer deux types [22] :

- Les matrices homogènes formées d'une phase continue non poreuse dans laquelle le principe actif diffuse,

- Les matrices hétérogènes dont les particules du polymère sont entourées d'un réseau de canalicules. La libération a lieu par dissolution du principe actif dans le liquide baignant les pores.

Leurs comportements dans les milieux ou liquides digestifs, selon, D. LEFORT DES YLOUSES et C. BROSSARD [23], les matrices à libération prolongée sont des formes qui permettent une diffusion lente et continue des principes actifs tout au long du tube digestif, ils ont été classés en cinq catégories :

- Les matrices minérales ;
- Les matrices hydrophobes ;
- Les matrices hydrophiles ;
- Les matrices plastiques inertes ;
- Les matrices plastiques à base d'agents d'enrobage.

La nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés, P. Burie [24], a proposé une classification basée sur la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés dans la préparation des matrices en prenant en considération des informations sur le processus de contrôle de la libération. Il donne la classification suivante :

- Les matrices minérales,
- Les matrices hydrophiles,
- Les matrices inertes,
- Les matrices lipidiques,
- Les matrices biodégradables non lipidiques.

La classification qui a été le plus souvent citée par plusieurs auteurs, est celle qui est basée sur la nature de l'agent matriciel. Selon la nature de l'agent matriciel, les matrices sont classées en trois catégories :

- les matrices inertes ;
- les matrices hydrophiles ;
- les matrices lipidiques.

Enfin, la classification qui est retenue ici, est celle rapporté par C. Brossard [25] ; elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs.

Selon cette classification on peut distinguer trois grandes catégories de matrices :

Les matrices inertes : - matrices minérales

- matrices plastiques

Les matrices hydrophiles

Les matrices érodables : - matrices lipidiques

- matrices polymériques

Les matrices inertes :

Les matrices inertes, appelées également insolubles sont constituées d'un support insoluble formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif (voir figure I.7). Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse qui est un élément structural de la forme galénique et à un mécanisme de libération du principe actif indépendant des conditions extérieures et donc très peu influencé par les variables physiologiques [13].

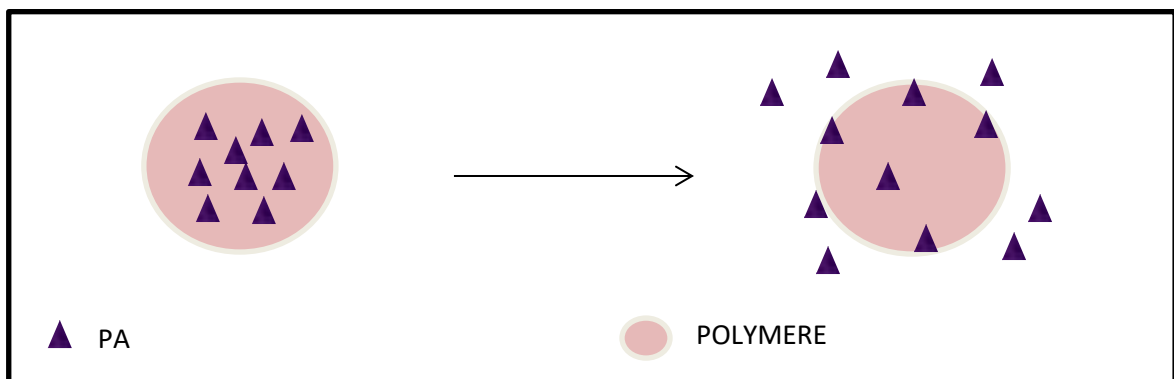


Figure 1.7 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.

- Les matrices hydrophiles :

Les matrices hydrophiles sont des comprimés à libération prolongée constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Elles se distinguent donc des précédentes par le fait qu'elles gonflent après hydratation par les liquides digestifs en raison de la présence du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes [26].

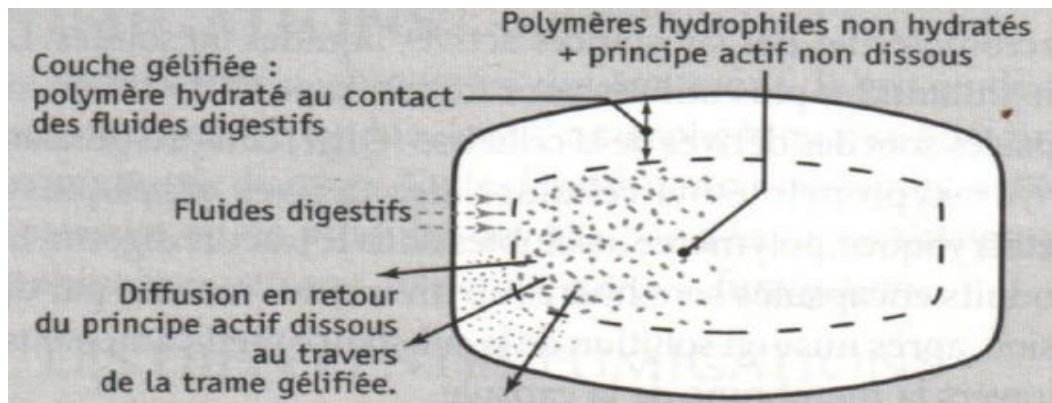


Figure 1.8 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile. [26]

- Les matrices érables

Les matrices érables se différencient des matrices inertes et hydrophiles par le simple fait qu'elles subissent une certaine érosion lors de leur transit gastro-intestinal. Cette érosion est due à la composition de la matrice, c'est-à-dire la nature de l'agent matriciel qui subit l'action des enzymes et/ou du pH des sucs digestifs [26].

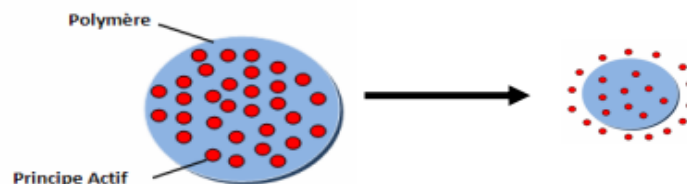


Figure 1.9 : Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable. [13]

On distingue :

- Les matrices lipidiques :

Improprement appelées matrices hydrophobes ou encore cireuses, sont des matrices constituées de corps gras qui subissent une érosion lente due à l'action de la lipase pancréatique. La libération du principe actif à partir de la matrice dépend de la composition enzymatique des liquides digestifs. La nature des corps gras constituant la matrice, peut aussi avoir une influence sur la vitesse et le lieu de l'érosion [26].

- Les matrices polymériques :

Les matrices érables polymériques sont en général composées de polymères de solubilité pH- dépendante tels que les polymères gastro-résistants utilisés en enrobage par film. Ils permettent d'obtenir des matrices à érosion lente et peu sensibles aux variations de pH des liquides digestifs. Les principaux polymères gastro-résistants sont l'acétylphtalate de cellulose, les phtalates de l'hydroxypropylméthylcellulose, les copolymères méthacryliques... des polymères solubles peuvent également réaliser des matrices érodables (tels que polyvinylpyrrolidone ou le copolymère de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle)[26] .

1.7.5. LES MATRICES HYDROPHILES

Les comprimés à matrices hydrophiles sont des formes à libération prolongée et sont constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Ils ont la propriété de se gonfler au contact de l'eau ou des liquides digestifs. Ils sont encore appelés matrices hydrophiles comprimées, matrices hydro-colloïdales, systèmes de libération contrôlée par gonflement ou encore comprimés matriciels gonflables [27, 28].

Les matrices hydrophiles se distinguent par le fait qu'elles gonflent après hydratation par le milieu ou les liquides digestifs en raison du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. Dans un premier temps, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension par gonflement et elle traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif. Le principe actif est libéré par diffusion au fur et à mesure après sa dissolution par le milieu au sein de la matrice. Plusieurs principes actifs ont fait l'objet de formulation de type matrices hydrophiles [29-35].

Le procédé des matrices hydrophiles est intéressant en raison de la technologie simple de fabrication, celle de la fabrication des comprimés conventionnels donc qui ne demande pas de nouveaux investissements et de leur coût peu élevé.

1.7.5.1. PREPARATION

Les matrices hydrophiles sont fabriquées par compression. La figure I.10 représente le schéma expliquant les différentes méthodes de préparation des comprimés : compression directe, compression par voie sèche et compression par granulation humide.

Dans notre cas, c'est la compression directe qui nous intéresse. Elle met en œuvre un nombre minimal d'étapes (mélange, compression), sans passer par l'étape intermédiaire de granulation [36,37]. C'est une méthode économique (par sa simplicité) qui évite l'utilisation de l'humidité et la chaleur, permet une optimisation de la désintégration et présente une bonne stabilité pour le comprimé sur le plan physique et chimique. Il est possible de distinguer deux types de formulations pour compression directe en fonction de la dose en principe actif :

- Formulation dont le principe actif représente une proportion élevée : elle nécessite des principes actifs pour compression directe qui sont spécialement traités au niveau physique.
- Formulation à faible proportion en principe actif (inférieur à 10% du poids du comprimé) : Elle nécessite l'utilisation d'excipients spéciaux pour compression directe.

Les principes actifs et excipients pour compression directe sont chers. Ils doivent présenter des propriétés physiques permettant leur compression directe et une excellente qualité reproductible surtout sur le plan de l'écoulement et de l'aptitude à la compression. Mais c'est ce qui permet de réduire les étapes de préparation et d'utiliser la technologie simple de préparation des comprimés.

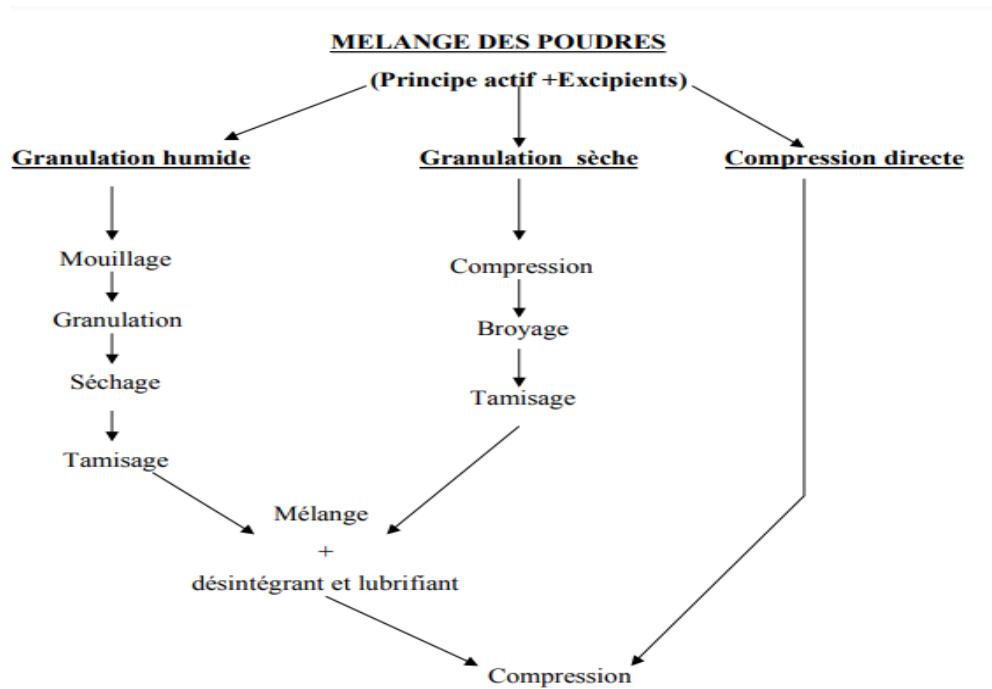


Figure 1.10 : Représentation des différentes méthodes de préparation des comprimés [26]

1.7.5.2. LES MATIERES PREMIERES

Les matières premières utilisées dans la fabrication des matrices hydrophiles sont surtout des polymères hydrophiles ou agents gélifiants, mais aussi des adjuvants de compression qu'on retrouve dans la fabrication des comprimés conventionnels tels que des diluants et des lubrifiants d'écoulement et de compression. L'élément essentiel de la composition est le polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes qu'on considère comme l'excipient fonctionnel de la formulation. Son choix est donc important pour aboutir à un contrôle de la libération du principe actif à partir de la matrice hydrophile.

Les différents polymères pouvant entrer dans la composition de la matrice hydrophile sont de différents types [38, 39] ; ce sont surtout :

- Des dérivés cellulosiques tels que méthylcelluloses, hydroxypropylcelluloses, carboxyméthylcellulose sodique, hydroxypropyméthylcelluloses.
- Des polysaccharides non cellulosiques tels que gommés végétales (guar, caroube, sterculia, arabique), des produits provenant d'algues (agar-agar, carraghénates,..).
- Des amidons modifiés et des polymères hydrophiles divers (xanthane, chitosane, ...) et autres, des polymères de l'acide acrylique (Carbopoles).

1.7.5.3. FORMULATION

Différents facteurs de formulation peuvent influencer la libération du principe actif incorporé dans la matrice hydrophile, on peut citer notamment

- La nature de l'agent gélifiant,
- Le pourcentage du gélifiant,
- La dimension des particules de principe actif,
- L'acidification de la matrice.

Nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de l'influence de ces facteurs [40-43] sur la formulation. L'un des choix importants à faire est celui de l'agent gélifiant adéquat. Ce choix dépend de plusieurs critères qui permettront d'orienter les choix, on peut noter :

- La viscosité,
- La vitesse de gonflement et de pénétration de l'eau,
- La compatibilité,
- Les possibilités de compression directe,
- La reproductibilité des paramètres physicochimiques.

1.7.5.4. LIBERATION DU PRINCIPE ACTIF

La libération du principe actif à partir de la matrice hydrophile, peut être décomposée en plusieurs étapes consécutives ou simultanées :

- 1- Dès le contact avec le milieu de dissolution, une partie du principe actif est dissoute avant même la gélification de la matrice ; l'importance de cette dose initiale dépend de la solubilité du principe actif, des conditions de pénétration de l'eau et la vitesse de gélification et de la force de compression.
- 2- La pénétration de l'eau dans la matrice, se fait au début par les pores du comprimé puis à travers la couche gélifiée qui se forme peu à peu ce qui entraîne la dissolution du principe actif.

- 3- Après sa dissolution, le principe actif est libéré par diffusion à travers la couche gélifiée.

Tous les constituants solubles du comprimé, contribuent à modifier la porosité du comprimé qui est faible dans le comprimé sec. Cette porosité devient très élevée non seulement grâce à l'espace laissé libre par les constituants solubles mais par la modification de la structure du réseau formé pouvant ainsi influencer le processus de gélification de la matrice.

En plus du gonflement, de la gélification il peut y avoir un phénomène d'érosion de la matrice comme cela a été rapporté dans de nombreuses études [43-49].

Enfin, le mécanisme de libération a fait l'objet de modélisation en vue d'une libération d'ordre zéro, du premier ordre ou du second ordre pour mieux comprendre les phénomènes en présence [48, 50-54]. L'ordre zéro étant le plus souvent l'objectif recherché.

1.8. LE SYSTEME BIODEGRADABLE

Tout comme dans le système matriciel, le principe actif est idéalement distribué de façon uniforme au sein du polymère. Cependant, le polymère disparaît avec le temps par le phénomène de dégradation – érosion (Figure 1.11) et le principe actif est libéré. La dégradation peut s'effectuer selon trois mécanismes principaux qui sont le plus souvent combinés ensemble [55,58] :

- Polymères hydrosolubles insolubilisés par des réticulations dégradables (Exemple : polysaccharides). Ce mécanisme est très utile pour un principe actif peu hydrosoluble ou macromoléculaire.
- Polymères non hydrosolubles solubilisés par hydrolyse, ionisation ou protonation des groupements fonctionnels greffés sur les chaînes macromoléculaires. Ce mécanisme est principalement utilisé dans les formes orales et topiques.
- Polymères non hydrosolubles solubilisés par clivage des chaînes macromoléculaires en petites molécules hydrosolubles (exemples : PLGA, PCL, POE). Ce mécanisme est le plus utile pour l'implantation. Un système biodégradable a l'avantage majeur d'éviter une seconde chirurgie pour son retrait, augmentant ainsi l'observance thérapeutique [56, 57, 59, 60]. Par contre, il existe toujours le risque d'avoir des produits de dégradation toxiques, immunogènes ou carcinogènes. De plus, le développement d'un système biodégradable est plus compliqué et plus coûteux [56]

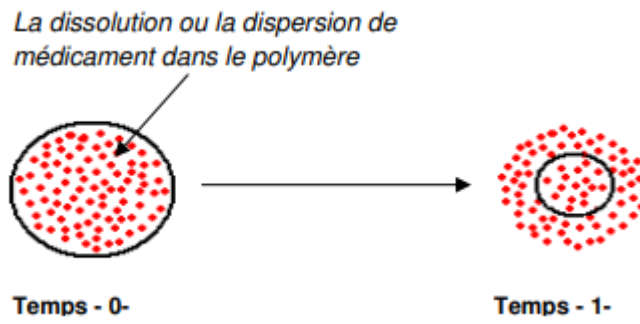


Figure 1.11 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système biodégradable [13]

- Dans le présent travail nous nous sommes intéressés par l'utilisation de chitosane comme matière première et le diclofénac comme principe actif, une description bien détaillée est présentée dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 2

CHITINE, CHITOSANE ET DICLOFINAC

2. INTRODUCTION

Les biopolymères sont des polymères d'origine naturelle qui se distinguent par leurs caractéristiques renouvelables, biodégradables et biocompatibles. Ils sont dérivés de sources biologiques telles que les plantes, les animaux et les micro-organismes. Parmi les nombreux types de biopolymères, le chitosane est un exemple couramment étudié et utilisé [61].

Le chitosane est un biopolymère dérivé de la chitine, qui est un polysaccharide naturellement présent dans les carapaces des crustacés, tels que les crevettes et les crabes. L'extraction du chitosane à partir de la chitine se fait par un processus de désacétylation, qui consiste à retirer les groupes acétyl de la chitine, donnant ainsi naissance à une molécule de chitosane. Le degré de désacétylation du chitosane, c'est-à-dire la quantité de groupes acétyl retirés, influence ses propriétés physiques et chimiques [62,63].

Le chitosane présente des propriétés intéressantes, telles que sa biocompatibilité, sa biodégradabilité et sa capacité à former des gels. Ces caractéristiques en font un matériau attractif pour de nombreuses applications. Dans le domaine biomédical, le chitosane est utilisé pour la fabrication de pansements, de supports de régénération tissulaire et de revêtements d'implants en raison de sa capacité à favoriser la cicatrisation des plaies et la régénération des tissus. Il est également utilisé dans la formulation de dispositifs de libération de médicaments, où il permet un contrôle précis de la libération du principe actif [62,63].

En plus de ses applications biomédicales, le chitosane trouve des utilisations dans d'autres domaines. Dans l'industrie alimentaire, il est utilisé comme agent de clarification, d'encapsulation et de conservation. Dans le domaine environnemental, le chitosane est employé pour la dépollution des eaux, l'élimination des métaux lourds et la purification des effluents industriels. En cosmétique il est utilisé dans les produits de soins de la peau, les crèmes anti-âges et les produits capillaires pour ses propriétés hydratantes, filmogènes et protectrices [62,63].

2.1. CHITOSANE

Le chitosane est un biomatériau polyvalent qui présente plusieurs propriétés intéressantes pour les applications biomédicales. Il possède une biocompatibilité élevée, une capacité de dégradation contrôlée, des propriétés antimicrobiennes, une capacité de cicatrisation des plaies et une capacité d'adsorption des métaux lourds [64,65].

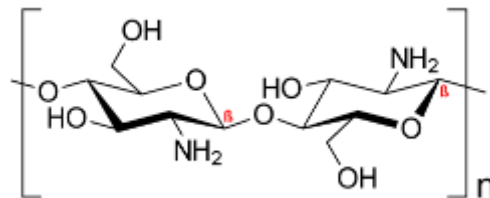


Figure 2.1 : Structure chimique du chitosane [67].

2.1.1. CHITINE

La chitine est le principal composant structurel de la chitosane, qui est un polymère linéaire répétitif de N-acétylglucosamine. Elle est abondamment présente dans le règne animal et végétal, en particulier dans les exosquelettes des crustacés et les parois cellulaires des champignons [66,67].

2.1.2. ORIGINE

Le chitosane peut être extrait à partir de différentes sources riches en chitine. Les principales sources de chitine incluent les crustacés, tels que les crevettes, les crabes et les langoustines, ainsi que les calmars et les champignons. Chaque source peut avoir des caractéristiques spécifiques qui influent sur les propriétés du chitosane extrait [68,69].

2.1.3. SIPIA OFFICINALIS

Sépias officinaux, également connue sous le nom de seiche commune, est une espèce de seiche appartenant à la famille des Sepiidae. Elle est réputée pour sa teneur élevée en chitine, ce qui en fait une source intéressante pour l'extraction de chitosane [70,71].

2.1.4. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU CHITOSANE

Le chitosane possède plusieurs propriétés physico-chimiques qui lui confèrent ses caractéristiques uniques. Parmi ces propriétés, on peut citer sa solubilité, sa viscosité, sa charge et son degré de désacétylation [72,73].

2.1.5. COMPORTEMENT EN MILIEU ACIDE

Le chitosane présente un comportement particulier en milieu acide en raison de sa capacité à se protoner, ce qui entraîne une charge positive sur le polymère. Cette caractéristique de charge positive confère au chitosane des propriétés d'interaction avec les charges négatives présentes dans les tissus biologiques, tels que les membranes cellulaires. Cela peut favoriser son adhérence et son interaction avec les tissus biologiques, ce qui est bénéfique pour les applications biomédicales [74,75].

2.1.6. UTILISATION DU CHITOSANE DANS UNE FORMULATION

Le chitosane est couramment utilisé comme matrice dans les formulations pour la libération contrôlée de médicaments. En raison de ses propriétés physico-chimiques et de sa biocompatibilité, il offre de nombreux avantages dans le domaine pharmaceutique. Il peut être utilisé pour encapsuler des principes actifs, comme vous l'avez fait avec le diclofénac, afin de contrôler leur libération dans le temps et d'améliorer leur stabilité [76,77].

2.1.7. EXTRACTION DU CHITOSANE À PARTIR DE LA SIPIA

L'extraction du chitosane à partir de sépia officinal peut être réalisée en plusieurs étapes, comprenant la déminéralisation, la déprotéinisation et la désacétylation [78].

La déprotéinisation permet d'éliminer les protéines associées à la chitine. Cette étape est essentielle pour obtenir un chitosane purifié et de qualité [78].

2.1.8. APPLICATIONS DU CHITOSANE

Le chitosane trouve de nombreuses applications dans différents domaines en raison de ses propriétés uniques. Voici quelques exemples d'applications du chitosane [79,80] :

- Dans le domaine biomédical : Le chitosane est utilisé pour la fabrication de pansements, de supports de régénération tissulaire, de revêtements d'implants et de dispositifs de libération de médicaments. Il est également utilisé dans la régénération osseuse, la cicatrisation des plaies et la thérapie génique.
- Dans le domaine pharmaceutique : Le chitosane est utilisé pour améliorer la biodisponibilité et la stabilité des médicaments, pour contrôler la libération des principes actifs et pour cibler spécifiquement certains tissus ou cellules.
- Dans le domaine cosmétique : Le chitosane est utilisé dans les produits de soins de la peau, les crèmes anti-âges, les shampooings et les gels coiffants en raison de ses propriétés hydratantes, filmogènes et protectrices.
- Dans le domaine environnemental : Le chitosane est utilisé pour la dépollution des eaux, l'élimination des métaux lourds et la purification des effluents industriels.

2.1.9. TESTS RÉALISÉS

- Détermination du degré de désacétylation du chitosane extrait [81,82].
- Caractérisation de la solubilité et de la viscosité du chitosane dans différentes solutions et conditions [83,84].
- Évaluation de la biocompatibilité du chitosane en effectuant des tests de cytotoxicité et de viabilité cellulaire [85,86].
- Étude de la dégradation du chitosane dans des conditions physiologiques simulées [87,88].
- Évaluation de la libération contrôlée du principe actif (diclofénac) à partir de la matrice formulée à base de chitosane [89,90].

Dans ce travail, nous étudions la libération du diclofénac en présentant les propriétés de ce principe actif.

2.2. DICLOFINAC

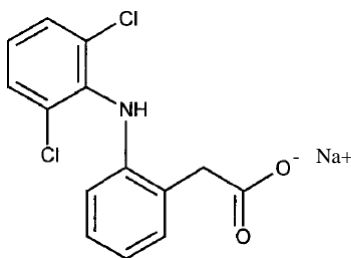
Le diclofénac est un médicament de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il agit en inhibant l'enzyme cyclooxygénase (COX), ce qui entraîne une diminution de la production de prostaglandines responsables de la douleur et de l'inflammation [91].

Le diclofénac présente des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Il est largement utilisé dans le traitement de diverses affections, notamment l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde, les douleurs musculaires, les entorses et les tendinites [91].

2.2.1. Propriétés physicochimiques

Les propriétés physicochimiques sont résumées dans le tableau 2.1

Tableau 2.1. Propriétés physicochimiques du diclofénac sodique [92]

DCI	Diclofénac de sodium
IUPAC	[2-[(2,6-dichlorophényl) amino] phényl] acétate de sodium.
Formule chimique Brute	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂
Pka	4,0 ± 0,2 à 25°C dans l'eau
Formule chimique développée	
Masse molaire	318,1 g /mole
Point de fusion	280°C, avec decomposition
Solubilité pour une température de 15°C à 25°C	<ul style="list-style-type: none">• Facilement soluble dans le méthanol (1 à 10 ml / 1g du Diclofénac)• Soluble dans l'éthanol à 96% (10 à 30 ml / 1g du Diclofénac)• Assez soluble dans l'eau (30 à 100 ml / 1g du Diclofénac)• Peu soluble dans l'acétone (100 à 1000 ml / 1g du Diclofénac)
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.

2.2.2. Propriétés pharmacologiques

2.2.2.1. Propriétés pharmacocinétiques

a) Absorption

Le diclofénac est absorbé à 100% après une administration orale. Toutefois, en raison du premier passage hépatique, seulement 50% de la dose absorbée est systémiquement disponible. Les aliments n'ont pas d'effet significatif sur l'ampleur de l'absorption du diclofénac [93].

b) Distribution

Le volume de distribution du diclofénac est de 1,4 l/kg. Il se lie à plus de 99% aux protéines plasmatiques (albumine).

Le diclofénac diffuse dans et en dehors du liquide synovial selon le gradient de concentration, mais on ne sait pas si cette diffusion joue un rôle dans l'efficacité du Diclofénac [93].

c) Métabolisme

Cinq métabolites ont été identifiés dans le plasma et les urines. Le Diclofénac est hydroxylé au niveau hépatique avant qu'il subisse une glucuroconjugaison et une sulfonoconjugaison suivi d'une excrétion biliaire. Il n'y a qu'un seul métabolite qui est le 4'hydroxy-diclofénac dont persiste l'activité pharmacologique, mais elle reste très faible [93].

d) Excrétion

L'infime quantité de la forme inchangée est éliminée dans les urines ainsi que 65% des métabolites, le reste est éliminé dans les fèces. La demi-vie du Diclofénac inchangé dans le plasma est entre 1,2 et 2 heures, sachant que 35% de la dose rentre dans le cycle entéro- hépatique [93].

2.2.2.2. Propriétés pharmacodynamiques et mécanisme d'action

L'action d'une dose unique est beaucoup plus longue que sa demi-vie, cela s'explique en partie par les concentrations élevées présentes dans le liquide synovial. Le mécanisme d'action exact n'est pas connu mais il est assimilé aux autres AINS, en bloquant la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX).

L'inhibition de la COX engendre la diminution de la prostaglandine au niveau de l'épithélium de l'estomac la rendant très sensible à la corrosion par l'acidité gastrique, sachant que le Diclofénac a une petite préférence à bloquer les COX2 ce qui le rend moins agressif par rapport à l'Aspirine et l'Indométacine. Le Diclofénac est le seul AINS qui apparemment inhibe aussi la lipo-oxygénase (LOX)

diminuant ainsi la synthèse des leucotriènes (médiateurs pro- inflammatoires).

Il est aussi soupçonné qu'une action sur la phospholipase A2 est ajoutée à l'ensemble des mécanismes provoquant ainsi des actions antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire [93].

2.2.3. Indications thérapeutiques

Ce médicament est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il lutte contre l'inflammation et la douleur, fait baisser la fièvre et fluidifie le sang.

Il est utilisé chez l'adulte dans :

- Le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques (notamment de la polyarthrite et de la spondylarthrite ankylosante) et de certaines arthroses invalidantes ;
- Le traitement de courte durée des douleurs aiguës d'arthrose, des arthrites (dont la goutte), des tendinites, des bursites, des lombalgies, des sciaticques et des cruralgies ;
- Les règles douloureuses (comprimés à 25 et à 50 mg).
- Il est utilisé chez l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement des rhumatismes inflammatoires (dosages à 25 et 50 mg) [94].

2.2.4. Effets indésirables

- Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, ballonnements, constipation, douleurs abdominales, gastrite, aggravation d'une maladie inflammatoire chronique des intestins (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Ulcère de l'estomac ou du duodénum, notamment en cas de traitement à dose élevée, de prise prolongée et chez la personne âgée. Exceptionnellement : hémorragie du tube digestif (vomissements sanglants, selles noires ou plus souvent pertes de sang imperceptibles, responsables de l'apparition d'une anémie).
- Réaction allergique : crise d'asthme, choc anaphylactique.
- Eruption cutanée, urticaire, démangeaisons. Exceptionnellement : photosensibilisation, allergie cutanée gravissime (éruptions bulleuses), complication infectieuse en cas de varicelle.
- Hypertension artérielle, œdèmes.
- Rétention d'eau pouvant aggraver une insuffisance cardiaque.

- Insuffisance rénale, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque, de déshydratation ou de traitement par diurétique.
- Maux de tête, étourdissements. Plus rarement : somnolence ou au contraire insomnie, irritabilité, tremblements. Exceptionnellement : troubles de la vue, bourdonnements d'oreille.
- Augmentation des transaminases, hépatite (rare)
- Très rares anomalies de la numération formule sanguine.
- Les AINS en général sont susceptibles de diminuer la fertilité chez les femmes, notamment en cas de traitement chronique [94].

CHAPITRE 3

PARTIE EXPERIMENTALE

3. PARTIE EXPERIMENTALE

3.1. INTRODUCTION

➤ DESCRIPTION

La section expérimentale de cette étude vise à fournir une description complète des procédures et des expériences menées pour extraire le chitosane à partir de sépia, caractériser ses propriétés, formuler et incorporer le diclofénac dans le chitosane, et à la fin analyser ses performances.

Cette section présente la mise en œuvre pratique des concepts théoriques discutés dans les chapitres précédents, permettant d'acquérir des données empiriques pour répondre à la question de recherche.

➤ OBJECTIF :

Les objectifs spécifiques de la section expérimentale sont les suivants :

1. Déterminer le rendement d'extraction du chitosane à partir de sépia et évaluer sa pureté.
2. Caractériser les propriétés physico-chimiques du chitosane extrait en utilisant des techniques telles que le degré de désacétylation (DDA) et la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).
3. Développer une formulation contenant du chitosane et du diclofénac pour des applications biomédicales potentielles.
4. Évaluer la libération contrôlée du diclofénac et en évaluer l'efficacité.

➤ JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

Le choix de sépia comme matière première pour l'extraction du chitosane était basé sur son abondance et son potentiel en tant que source durable et renouvelable. Les tests de caractérisation choisis, le DDA, le FTIR, la solubilité et le poids moléculaire, sont bien établis et largement reconnus pour évaluer la qualité et la composition du chitosane.

De plus, le diclofénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien, a été sélectionné pour être incorporé dans la formulation en raison de son utilisation courante et de sa pertinence dans les applications pharmaceutiques. La justification derrière ces choix repose sur la nécessité de développer une formulation à base de chitosane efficace avec des avantages thérapeutiques potentiels.

Dans les sections suivantes, les procédures détaillées, les résultats expérimentaux et les analyses interprétatives seront présentés, fournissant un compte rendu complet des investigations expérimentales menées dans cette étude.

3.2. MATERIELS ET METHODES

3.2.1. EXTRACTION DU CHITOSANE

3.2.1.1. Produits utilisés pour l'obtention du chitosane :

1. Matériaux :

Tableau 3.1. Produits utilisés lors de l'extraction du chitosane

		Description
Réactifs	Acide chlorhydrique	Une solution d'acide chlorhydrique de concentration 1M a été utilisée pour la déminéralisation de l'échantillon de Sépia officinal.
	Hydroxy de sodium	Une solution de NaOH de concentration 1M a été préparée pour la désacétylation du chitosane.
	Éthanol	L'éthanol de concentration 96% a été utilisé pour éliminer les impuretés dans la dernière étape d'extraction.
	Eau distillée	L'eau distillée a été utilisée pour préparer les différentes solutions et pour les rinçages.
Matières premières	Les os de sépia	L'échantillon de Sépia officinal a été obtenu auprès d'une source fiable. Les os de Sépia ont été soigneusement nettoyés, séchés et broyés en poudre fine. Cette poudre a été ensuite utilisée pour la déprotéinisation.

3.2.1.2. Méthodes d'obtention du chitosane (par extraction) :

- a) D'abord, on prend les os de sépia, on les rince, puis on les broie finement, ensuite on passe à l'étape d'extraction.
- b) Déminéralisation :
 2. Les échantillons d'os de Sépia ont été placés dans une solution d'acide chlorhydrique de concentration 1M pendant 24 heures, à une température de 25°C.

3. Après la déminéralisation, les échantillons ont été soigneusement rincés avec de l'eau distillée pour éliminer les résidus d'acide.

c) Déprotéinisations :

1. La poudre d'os de Sépia obtenue a été mélangée à une solution NaOH de concentration 1M et agitée pendant 3 heures à une température de 25°C.
2. La solution a été ensuite filtrée pour séparer les protéines et obtenir la chitine déprotéinisée.

d) Désacétylation :

1. Le chitosane déprotéinisé a été traité avec une solution d'hydroxyde de sodium de concentration 50% pendant 24 heures à une température de 25 degrés Celsius.
2. Après la désacétylation, le chitosane a été soigneusement rincé avec de l'eau distillée et séché pour obtenir le chitosane désacétylé.
3. Après la filtration le chitosane a été rincé avec de l'éthanol pour éliminer toutes les impuretés résiduelles.
4. Le filtrat a été séché à 60°C pendant 24 heures et broyé jusqu'à l'obtention d'une fine poudre

Les étapes décrites sont schématisées dans le schéma suivant :

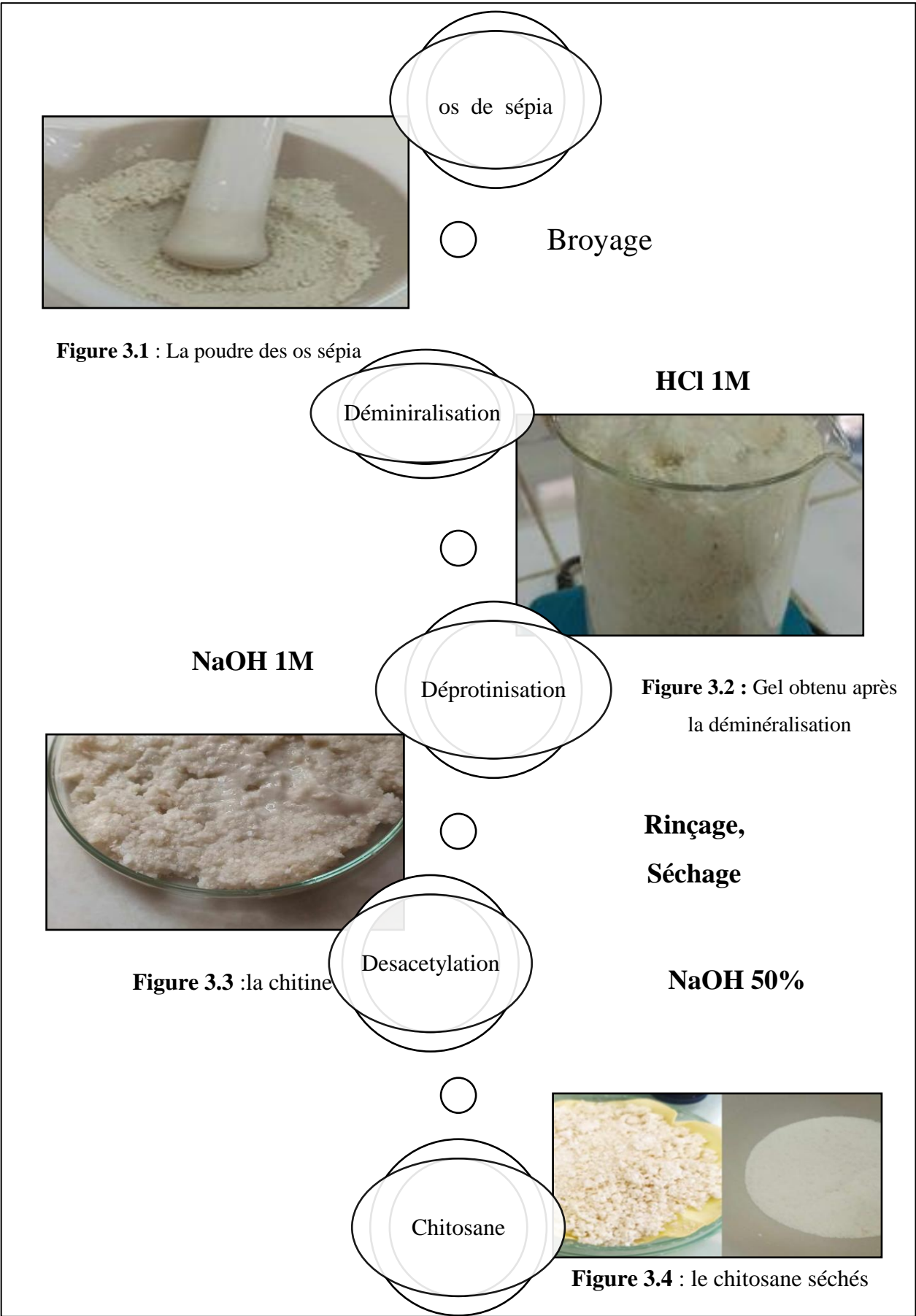


Figure 3.5 : schéma descriptive de la procédé d'extraction de chitosane

3.2.1.3. Caractérisations du chitosane :

1. Teneur en eau :

Pour estimer la part d'eau dans le produit, 1 à 2 g d'échantillon sont prélevés et pesés dans une coupelle de poids connu, la coupelle est placée 24 h dans une étuve à 105 °C. Puis pesée après 30 min de refroidissement.

La teneur en eau est évaluée selon la formule suivante :

$$\text{humidité}\% = \frac{\text{Poids humide (g)} - \text{Poids de l'échantillon sec (g)}}{\text{Poids de l'échantillon humide (g)}} * 100$$

2. Mesure du degré d'acétylation :

Le degré d'acétylation de la chitine correspond à la fraction molaire moyenne des unités de N acétyl D-glucosamine par rapport au nombre total d'unités, de nombreuses méthodes ont été développées pour déterminer le DA.

- Par titrage potentiométrique :

La détermination potentiométrique du degré d'acétylation était suivant un titrage acido-basique comme décrit par Tolimate, avec un pH mètre muni d'une électrode sensible. Cela consiste à dissoudre 0.1 g de chitosane dans 10 mL d'HCl (0.1M) et 25 mL d'eau distillée sous agitation 30 min, puis, ajouter encore 12 ML d'eau distillée pendant 15min sous agitation jusqu'à la dissolution totale du chitosane.

Titrer avec la solution NaOH (0.1M) tout en introduisant la sonde du pH mètre dans la solution. On détermine le DD du chitosane par la méthode de titrage potentiométrique, qui a été calculé à partir de la formule Czechowska –Biskup[10] :

$$DDA\% = 2.03 * \frac{V_2 - V_1}{m + 0.0042(V_2 - V_1)}$$

Avec :

m : masse du chitosane (g).

V1 et V2 : volume de NaOH ajouté correspondants aux deux points d'inflexion (mL).

2.03 : Coefficients résultats du poids moléculaire de l'unité de monomère de chitosane.

0.0042 : Coefficient résultats de la différence entre le poids moléculaire du monomère acétylé et la masse moléculaire désacétylé [10].

Le test été réalisé comme suit :

Introduire 0.1 g de chitosane sèche dans 10 mL de la solution concentré sous agitation magnétique a 100 tpm (tour par minute) jusqu'à la solubilité totale de produit avec la notation de temps.

3. Analyse FTIR :

L'analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a été utilisée pour caractériser le chitosane extrait à partir des déchets de sépia. Le FTIR est une technique couramment utilisée pour étudier la structure chimique des polymères.

- Le spectre FTIR du chitosane a été enregistré en utilisant un spectromètre FTIR de haute résolution.
- Les données obtenues ont été analysées pour identifier les groupes fonctionnels présents dans la structure du chitosane.

Dans la présente étude, le spectre infrarouge a été obtenu à l'aide d'un spectrophotomètre FTIR -8900 associé à un logiciel IRSolution.

Le mode opératoire consiste à broyer 3 à 4 mg de chaque échantillon de chitine désacétylée avec 145 mg de KBr. Le mélange est compacté sous presse pour former des pastilles qui vont être placées dans le spectromètre infrarouge (domaine de nombre d'ondes allant de 400 cm^{-1} à 4000 cm^{-1})

3.2.2. FORMULATION DES MATRICES

3.2.2.1. Matières premier utilisées

Les matières premières utilisés dans la formulation sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 3.2 Description des matières premier utilisées

Constituant	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Rôle
Chitosane	$C_8H_{13}NO_5$	Poudre blanche amorphe	Insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques Soluble dans le milieu acide	Agent de conservation Stabilisateur Antimicrobien Immunostimulant Anti tumoraux Anticoagulants Bactériostatique Libération contrôlées
Diclofenac	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	Poudre Cristalline Blanche	Facilement soluble dans le méthanol Soluble dans l'éthanol à 96% Assez soluble dans l'eau Peu soluble dans l'acétone	Principe actif

3.2.2.2. Procédés de formulation

Pour la préparation de notre matrice à base de chitosane, on a suivi deux procédés :

a. Procédé 1 :

La formulation de la matrice à base de chitosane a été réalisée selon la procédure suivante :

1. Pesée du chitosane : Une quantité précise de 1g de chitosane en poudre a été prélevée et placée dans un récipient propre et sec.
2. Ajout de l'acide acétique : Sous agitation sur un agitateur magnétique à 400 TPM, 50mL d'acide acétique a été ajouté au chitosane avec une concentration de 5% (v/v). Le mélange a été agité pendant 24 heures, jusqu'à ce que le chitosane soit complètement soluble dans l'acide acétique.
3. Dispersion le principe actif : Une quantité de 0.1g de principe actif, le diclofénac, a été ajoutée au mélange de chitosane et d'acide acétique. Le mélange a été agité vigoureusement pour assurer une dispersion homogène du principe actif.



Figure 3.6 : diclofénac dispersé dans le mélange HCl-chitosane

4. Dosage avec la solution de NaOH : Sous agitation mécanique, une solution de NaOH de concentration 5M a été ajoutée progressivement au mélange chitosane-acide acétique jusqu'à ce que la couleur du mélange devienne blanche, comparable à celle du lait. Cela indique la formation de la matrice de chitosane.

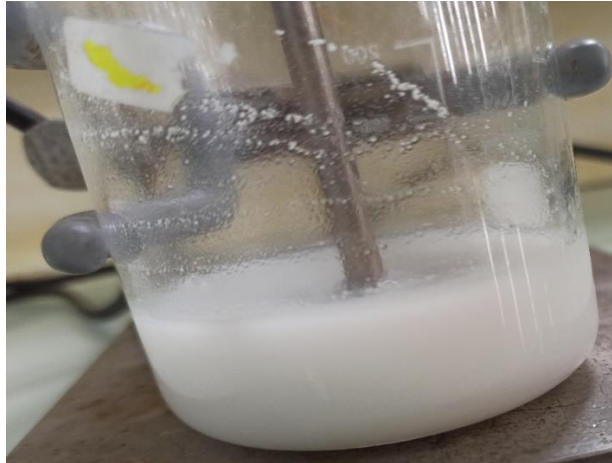


Figure 3.7 : la formation de la matrice à base de chitosane

5. Centrifugation et récupération de la partie sédimentée : Le mélange a été centrifugé pendant 45 minutes à une vitesse de 60000 tpm. Après la centrifugation, la partie sédimentée contenant la matrice de chitosane a été soigneusement récupérée, tandis que la partie liquide a été éliminée.

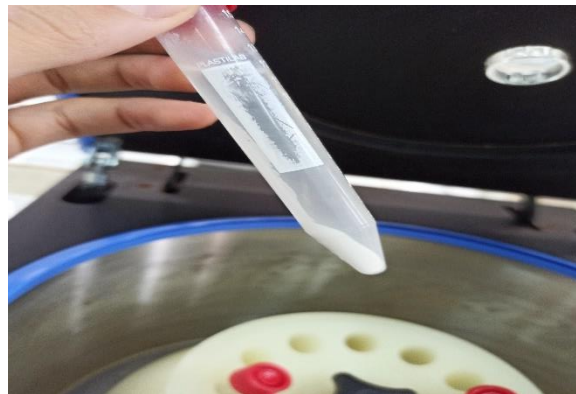


Figure 3.8 : résultat de la centrifugation

6. Étalement et séchage : La matrice de chitosane récupérée a été étalée sur une boîte de Petri, formant une fine couche uniforme. Ensuite, elle a été séchée à l'air libre pendant une semaine. Cette durée de séchage a été choisie en raison de la sensibilité thermique du principe actif, le diclofénac.

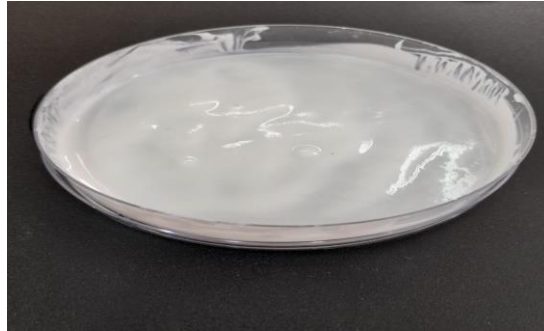


Figure 3.9 : matrice de chitosane étalée

7. Concassage et dosage : Une fois le séchage complet, la matrice de chitosane a été concassée pour obtenir une fine poudre blanche. La quantité obtenue a été pesée pour déterminer le dosage. Si nécessaire, la quantité a été complétée pour atteindre un dosage précis de 0.1g de principe actif dans chaque matrice.

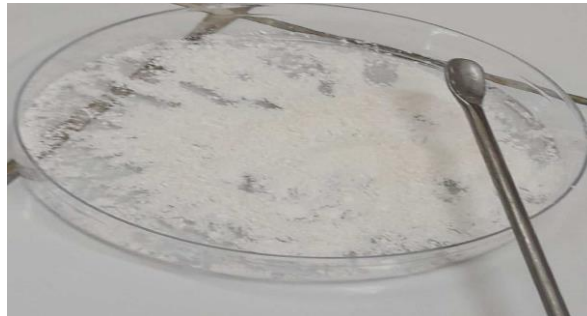


Figure 3.10 : poudre de la matrice après le séchage

8. Compression de la matrice : À l'aide d'une pastilleuse de diamètre 1 cm, la matrice de chitosane a été comprimée pour obtenir des comprimés uniformes et de taille standardisée.

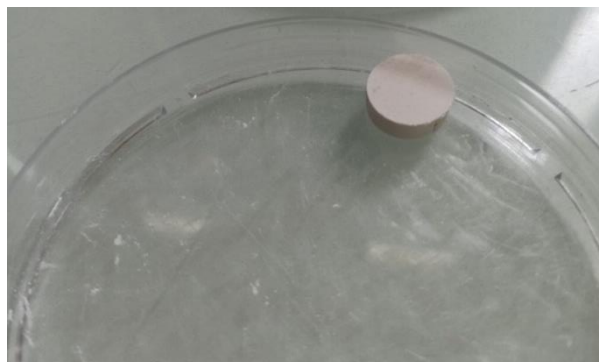


Figure 3.11 : matrice comprimée à l'aide d'une pastilleuse

Il est important de noter que toutes les étapes ont été réalisées en respectant les bonnes pratiques de laboratoire et en utilisant des instruments et des récipients propres et adaptés.

b. Procédé 2

La formulation de la matrice à base de chitosane (sèche/sèche) a été réalisée selon la procédure suivante :

1. Pesée des ingrédients : Une quantité précise de 0.3g de chitosane en poudre et 0.1g du principe actif, le diclofénac, ont été pesés avec précision. Les ingrédients ont été placés dans un mortier propre et sec.
2. Mélange des ingrédients : À l'aide d'un pilon, les ingrédients ont été soigneusement mélangés dans le mortier jusqu'à l'obtention d'une distribution homogène. Cette étape garantit une dispersion uniforme du principe actif dans la matrice.
3. Compression de la matrice : Le mélange obtenu a été transféré dans une pastilleuse de diamètre de 1 cm. En appliquant une pression appropriée, les comprimés de matrice ont été formés. Une attention particulière a été portée pour assurer une compression uniforme afin d'obtenir des comprimés de taille et de densité cohérentes.
4. Vérification du dosage : Après la compression, les comprimés de matrice ont été pesés individuellement pour vérifier le dosage du principe actif. Si nécessaire, des ajustements ont été effectués pour atteindre une concentration spécifique de 0.1g de principe actif dans chaque matrice.

Il est important de noter que toutes les étapes de la méthode ont été réalisées en respectant les normes de sécurité et les bonnes pratiques de laboratoire pour garantir la reproductibilité et la fiabilité des résultats. Des précautions ont été prises pour maintenir la propreté des équipements et des récipients utilisés, ainsi que pour éviter toute contamination croisée entre les échantillons.

3.2.2.3. Caractérisation physico-chimique de la formulation :

Pour la caractérisation physico-chimique de la formulation, les tests organoleptiques, de dissolution et de désagrégation ont été réalisés afin d'évaluer différentes propriétés du produit.

- a) Tests organoleptiques : Les tests organoleptiques ont été effectués pour évaluer les caractéristiques sensorielles de la formulation, telles que l'apparence, l'odeur et le goût. L'observation visuelle a été réalisée pour évaluer l'aspect physique de la matrice de chitosane et des comprimés obtenus, en notant la couleur, la texture et toute autre caractéristique visible. L'odeur a été évaluée pour détecter toute présence d'odeur anormale ou d'altération.
- b) Test de dissolution : Le test de dissolution a été effectué pour évaluer la vitesse de libération du principe actif à partir de la matrice de chitosane. Des comprimés de la formulation ont été placés dans un milieu de dissolution approprié et agités à une vitesse et une température spécifiée. Des échantillons du milieu de dissolution ont été prélevés à intervalles réguliers, et la quantité de principe actif libéré a été mesurée à l'aide d'une méthode analytique appropriée. Ce test permet de déterminer la cinétique de libération du principe actif et d'évaluer la performance de la formulation en termes de biodisponibilité.

Le test se fait dans un dissolu-test de 8 bacs de 900mL



Figure 3.12 :Image d'un dissolutest USP à palette tournante

- 1: Palette tournante ;
- 2: Vase de dissolution ;
- 3: Bain remplie d'eau ;
- 4: Panneau de commande du dissolutest ;
- 5: Afficheur.

L'essai est réalisé dans des conditions définies, sur un échantillon de 6 comprimés, les conditions de l'essai sont les suivantes :

- milieu de dissolution : pH 1,2 / pH 6,8
- volume du milieu de dissolution : 900ml
- bain à 37°C
- vitesse d'agitation : 50 rpm
- prélèvement : 5ml (compensé par le milieu)
- le dosage du principe actif est réalisé par spectrophotométrie UV à 276nm.

MILIEUX SIMULES

1) pH= 6,8

préparation de milieu :

-Tampon Phosphate pH 6,8 :

La préparation préalable des solutions intermédiaires entrant dans la composition du tampon :

- **Phosphate monopotassique 0.2M** : dissoudre 27.22g de phosphate Monopotassique (KH_2PO_4) dans 1000mL d'eau distillée.
- **Hydroxyde de sodium 0.2M** : dissoudre 8g d'hydroxyde de sodium ($NaOH$) dans 1000mL d'eau distillée.

Mélanger 250mL d'une solution de phosphate monopotassique 0.2M avec 112mL d'une solution d'hydroxyde de sodium 0.2M, puis compléter à 1000mL avec l'eau distillée.

c) Test de désagrégation : Le test de désagrégation a été réalisé pour évaluer la capacité des comprimés à se désagréger rapidement lorsqu'ils sont exposés à un milieu de dissolution. Les comprimés ont été placés dans un appareil de désagrégation approprié, qui simule les conditions de l'estomac. Le temps nécessaire à la désintégration complète des comprimés a été enregistré. Ce test permet d'évaluer la facilité avec laquelle les comprimés se désintègrent et se dispersent dans le système digestif, ce qui peut avoir un impact sur la biodisponibilité et l'efficacité du principe actif.

Il convient de noter que ces tests ont été réalisés conformément aux protocoles et méthodes standardisés, en respectant les bonnes pratiques de laboratoire. Les résultats obtenus à partir de ces tests ont fourni des informations essentielles sur les caractéristiques physico-chimiques de la formulation, sa stabilité, sa biodisponibilité et sa performance en tant que système de libération du principe actif.

2) pH= 1,2

Tampon HCl pH 1,2 :

La préparation préalable des solutions intermédiaires entrant dans la composition du tampon :

Acide chlorhydrique 0.2M : diluer 16.42mL d'acide chlorhydrique 37% dans 600mL d'eau distillée, puis compléter à 1000 mL avec le même solvant.

Chlorure de sodium 0.2M : dissoudre 11.69g de chlorure de sodium dans l'eau distillée et compléter à 1000ml avec le même solvant. Mélanger 250mL d'une solution de chlorure de sodium 0.2M avec 425mL d'une solution d'acide chlorhydrique 0.2M, et compléter à 1000mL avec de l'eau distillée.

3.3. RESULTATS ET DESCUSION

3.3.1. Extraction de chitine et production de chitosane

La première étape de notre étude consistait à préparer la matière première, le sépia, pour obtenir du chitosane. Les résultats obtenus sont les suivants :

1. Après le séchage des os de sépia, la teneur en eau était de 7.69%, quel que soit la granulométrie des fragments, ces résultats sont en accord avec les résultats trouvés par Guérira et Bourkaib [13].
2. Le chitosane obtenu avait une couleur blanche.

3.3.2. Caracterisations de la matière premiere

Après l'étape de l'extraction, il est important de déterminer les paramètres physicochimiques du chitosane obtenu.

3.3.2.1. Détermination de rendement massique



Figure 3.13 : poudre de chitosane extrait

Le rendement massique est obtenu d'après la formule suivante :

$$R_m = \frac{m_f}{m_i} * 100$$

Avec :

R_m : Rendement massique.

m_f : masse finale.

m_i : masse initial.

Le rendement massique finale est de

$$R_m = \frac{25.3}{50} * 100 = 50.6\%$$

Les résultats obtenus dans cette partie :

1. Efficacité de l'extraction : Le rendement massique obtenu 50,6% indique une efficacité d'extraction modérée. Cela suggère qu'il est possible d'améliorer le processus d'extraction afin d'augmenter le rendement et d'optimiser l'utilisation des ressources.
2. Comparaison avec des études antérieures : Si on compare nos résultats avec des études similaires, on trouve que le rendement trouvé dans le présent travail est plus important 50,6% par rapport au rendement '13,84%' trouvé par Guérira et Bourkaib [13].

3.3.2.2. Détermination de teneur en eau

Tableau 3.3 : teneur en eau du chitosane extrait

Caractérisation	Chitosane extrait
Teneur en eau	7.69%

Le CHITOSANE extrait est caractérisée par une faible humidité liée à sa structure rigide.

3.3.2.3. Détermination de la solubilité

L'intérêt porté à la solubilité du chitosane est justifié par la nécessité de dissoudre la substance dans une phase aqueuse afin d'assurer une multitude d'application.

Tableau 3.4 : La solubilité du chitosane dans différents milieux

Solution	Chitosane extrait	Chitosane commercial
Acide acétique 0.01M	Soluble	Soluble
Eau	Insoluble	Insoluble
NaOH 1M	Insoluble	Insoluble

Nous avons déterminé la solubilité du diclofénac sodique dans différentes conditions : eau distillée, tampon phosphate pH 6,8 et solution HCl à pH 1,2.

Le diclofenac est insoluble à pH acide et soluble à pH basique ou neutre.

- Commentaire :

1. Formation de liaisons hydrogène :

L'insolubilité du chitosane dans l'eau et dans les solvants alcalins est due à la formation de liaisons hydrogène entre les groupes fonctionnels hydroxyle des résidus de glucosamine et les molécules d'eau ou d'ions hydroxyde. Cette formation de liaisons hydrogène entraîne une agrégation du chitosane, le rendant insoluble dans ces solvants [95].

2. Protonation des groupes amine :

Lorsqu'il est exposé à un milieu aqueux acide, le chitosane se dissout grâce à la protonation des groupes amine présents sur les résidus de glucosamine. L'acide acétique est un solvant couramment utilisé pour dissoudre le chitosane en raison de sa capacité à protoner les groupes amine, permettant ainsi la formation de liaisons hydrogène avec les molécules d'eau [96].

La solubilité du chitosane est un facteur crucial à considérer dans son utilisation. Bien qu'il soit insoluble dans l'eau et les solvants alcalins tels que NaOH, sa solubilité dans l'acide acétique offre des possibilités d'application dans des environnements acides spécifiques [97].

On a vérifié la solubilité de chitosane extrait à différentes concentrations d'acide acétique, les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 3.5 :. Résultats de solubilité de chitosane extrait dans différentes concentrations d'acide acétique

Concentration (M)	Temps (min)
0.1	15
0.05	20
0.04	21
0.03	26
0.02	32
0.01	40

La différence liée à la solubilité de chitosane est liée au degré de désacétylation, lorsque le DDA est peu élevé, le chitosane est peu soluble, cette différence nous permet de déduire que le DDA du chitosane extrait est plus élevé.

3.3.2.4. Résultats du degré de désacétylation

Le DDA est un paramètre essentiel pour caractériser le chitosane, car il indique le degré de substitution des groupes acétyle par des groupes amine. Il joue un rôle clé dans les propriétés physicochimiques et fonctionnelles du chitosane, notamment sa solubilité, sa réactivité chimique et ses interactions avec d'autres substances.

$$DDA = 2.03 * \frac{12 - 6}{0.1 + 0.0042(12 - 6)} = 97.28\%$$

Tableau 3.6 : Degré de désacétylation du chitosane extrait

Caractérisation	Chitosane extrait
Degré de désacétylation	97.28%

Dans notre cas, le DDA du chitosane extrait a été déterminé par une méthode de titrage potentiométrique trouvant un pourcentage de 97.28%. Cela signifie qu'environ 97.28% des groupes acétyle ont été désacétylés, laissant les groupes amine libres. Un DDA de cette valeur indique un chitosane hautement désacétylé.

Le chitosane extrait avec un DDA de 97.28% est hautement désacétylé, ce qui confère une solubilité accrue dans certains solvants et une réactivité chimique améliorée. Cela peut le rendre adapté à certaines applications spécifiques.

3.3.2.5. L'analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

Les spectres FTIR ont été enregistrés dans la plage de longueurs d'onde de l'infrarouge moyen, généralement entre 4000 et 400 cm^{-1} . Les résultats de l'analyse FTIR ont révélé les principales bandes de vibration et les groupes fonctionnels présents dans le chitosane extrait.

Les principales bandes observées dans le spectre FTIR du chitosane sont les suivantes :

- Bande d'absorption à environ 3300 cm^{-1} : elle est associée à la vibration des groupes hydroxyle (-OH), indiquant la présence de groupes hydroxyle dans la structure du chitosane [98]
- Bande d'absorption à environ 1650 cm^{-1} : cette bande est attribuée à la vibration de la liaison amide (C=O), caractéristique des liaisons amides présentes dans la structure du chitosane [99].
- Bande d'absorption à environ 1550 cm^{-1} : cette bande est associée à la vibration de la liaison amide (N-H), indiquant la présence des groupes amino dans le chitosane [100].
- Bande d'absorption à environ 1150 cm^{-1} : cette bande est liée à la vibration des liaisons glycosidiques (C-O-C), caractéristique des unités de glucosamine dans le chitosane [101].

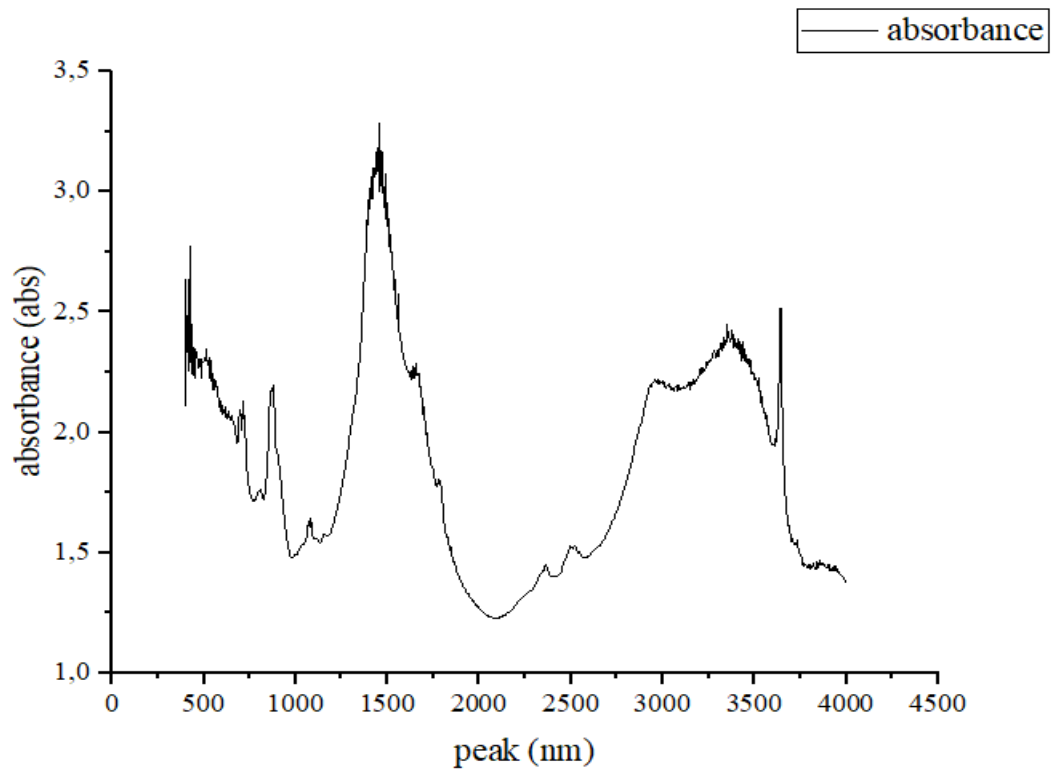


Figure 3.14 : spectre FTIR de chitosane extrait.

L'analyse FTIR permet de confirmer la présence des groupes fonctionnels caractéristiques du chitosane dans l'échantillon extrait à partir des déchets de sépia. Ces résultats confirment la structure chimique du chitosane et sa conformité avec les attentes.

3.3.3. Résultats de la Caractérisation physico-chimique des formulations

Dans la caractérisation physico-chimique de la formulation, on a étudié les propriétés de la formulation contenant du chitosane extrait à partir des os de sépia. Ces études ont été réalisées en utilisant le diclofénac comme principe actif, on a préparé un total de 16 comprimés pour mener nos essais.

Parmi ces comprimés, on a réalisé 6 essais pour évaluer différentes caractéristiques de la formulation. Ces essais comprenaient des tests de dissolution et de désagrégation, qui sont des indicateurs importants de la capacité de la formulation à se dissoudre et à se désagréger dans un milieu approprié.

3.3.3.1. Contrôles organoleptiques

Aspect : Comprimé rond de couleur blanche.

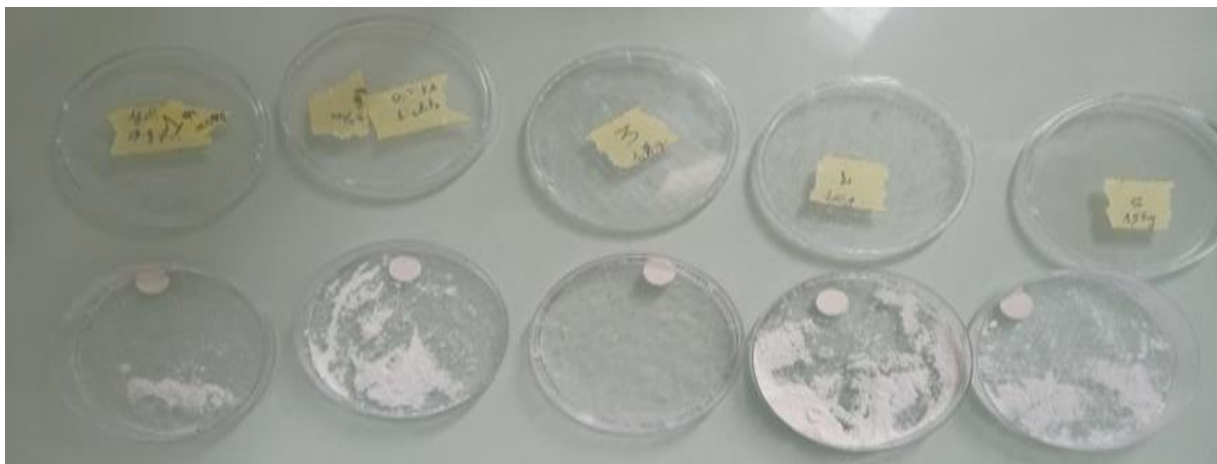


Figure 3.15 : les matrice de chitosane/diclofinac finals

Dosage de PA = $100_{mg}/cp$

Les propriétés physiques des comprimés

Des propriétés tel que la masse, l'épaisseur et le poids sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 3.7 : Dosages et masses des comprimés.

Essai	Dosage (PA/Poly) (g/g)	Poids (mg)	Epaisseur (mm)	Diamètre (cm)
1	0.1/0.5	600	5	1
2	0.1/0.333	433	3	
3	0.1/1	1380	8	
4	0.1/0.25	400	3	
5	0.1/0.75	1180	7	
Procédé 2	0.1/0.3	400	3	

3.3.3.2. FTIR

Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé la spectroscopie FTIR pour analyser les échantillons de formulation à base de chitosane extrait des os de sepie associé au diclofénac. Cela nous permet d'obtenir des informations précieuses sur la composition chimique de l'échantillon et de confirmer la présence du chitosane et du diclofénac.

Les spectres FTIR de chitosane, de principe actif (diclofenac) et de la matrice (chitosane-diclofenac) sont présentés dans la figure 3.15, la figure 3.16 et la figure 3.17 respectivement.

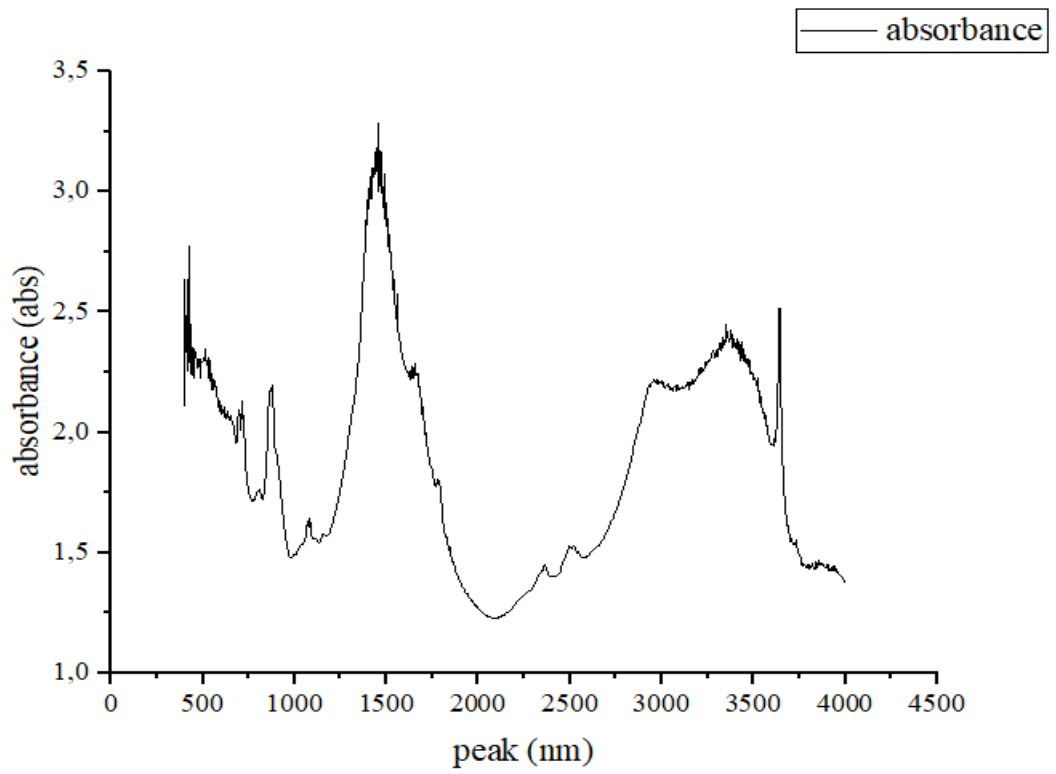


Figure 3.16 : Spectre de chitosane extrait

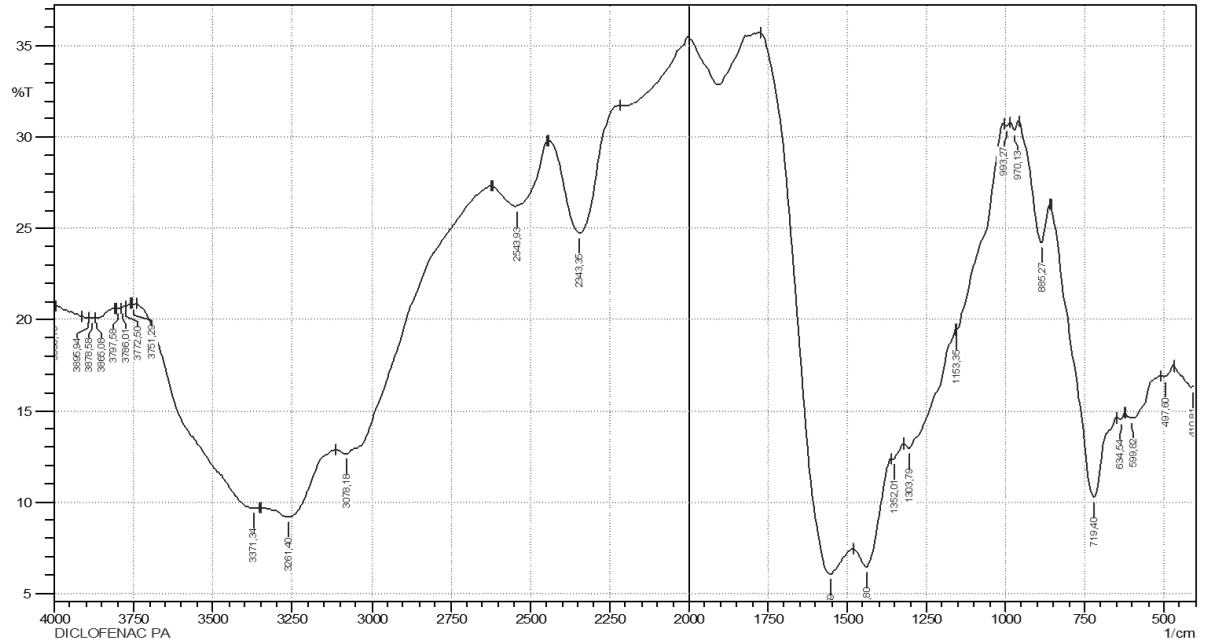


Figure 3.17 : Spectre de PA

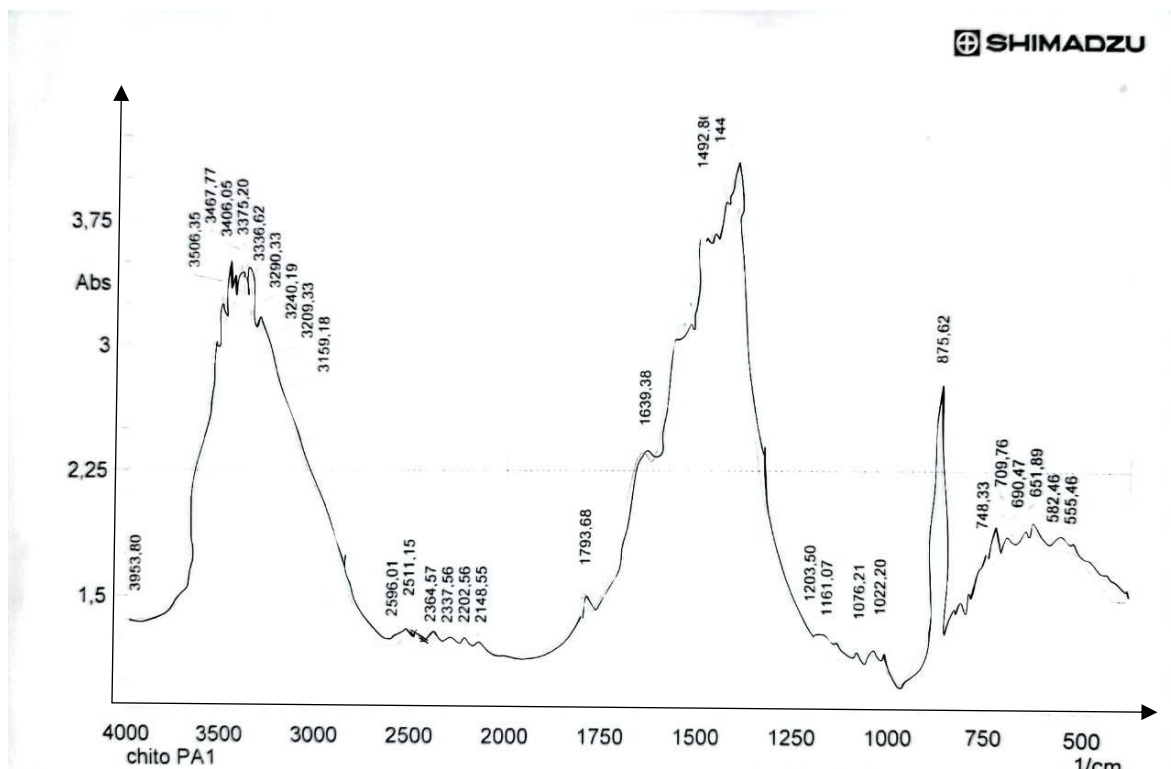


Figure 3.18 : Spectre de PA + chitosane extrait (matrice)

Les résultats de l'analyse FTIR ont révélé des informations importantes sur la composition chimique de la formulation à base de chitosane extrait des os de sepie associé au diclofénac.

Dans le spectre FTIR, plusieurs bandes caractéristiques ont été identifiées. Les pics observés à une longueur d'onde de 1150, 1550, 1650 et 3300 cm^{-1} correspondent aux vibrations spécifiques du chitosane, confirmant ainsi sa présence dans la formulation. Ces vibrations sont associées aux groupes fonctionnels caractéristiques du chitosane, tels que les groupes amino (NH_2) et les groupes hydroxyle (OH). Ces résultats sont en accord avec les propriétés chimiques bien connues du chitosane.

De plus, les vibrations spécifiques du diclofénac ont été détectées dans le spectre FTIR. Les pics observés à 1602, 3200 et 3387 cm^{-1} correspondent aux groupes fonctionnels caractéristiques du diclofénac, notamment le groupe carboxyle (COOH) et le groupe phényle. Ces résultats confirment la présence du diclofénac dans la formulation étudiée.

Il convient de noter que les spectres FTIR des échantillons préparés avec différentes concentrations de chitosane et de diclofénac ont montré des variations subtiles dans

l'intensité des pics. Cela suggère une dépendance de la composition chimique de la formulation sur les concentrations des deux composants.

Ces résultats confirment la présence du chitosane et du diclofénac dans la formulation et démontrent l'utilité de la spectroscopie FTIR dans la caractérisation physico-chimique des échantillons étudiés. Ils fournissent également une base solide pour la discussion ultérieure sur les propriétés et les performances de la formulation en termes de dissolution, de désagrégation et de libération contrôlée du principe actif.

3.3.3.3. Teste de dissolution

Les essais de la dissolution ont été réalisés selon les conditions décrites précédemment, dans l'appareil à palettes tournantes de la Pharmacopée Européenne 6ème édition.

- BALAYAGE DE PRINCIPE ACTIF

Tout d'abord on a fait un balayage de principe actif pour déterminer la bande d'absorption max

Tableau 3.8 : absorption maximale de diclofénac

Abscisses	ABS
700.0	0.008
276.0	0.491

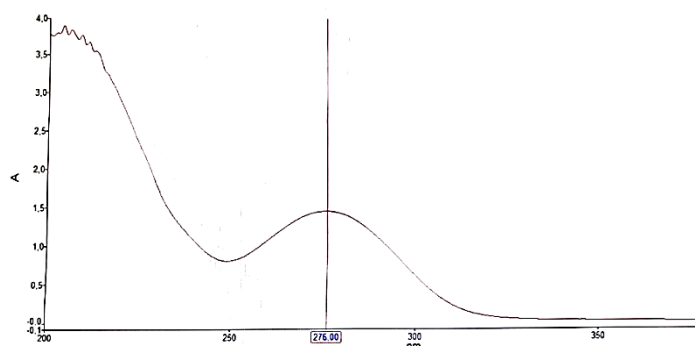


Figure 3.19 : courbe de balayage de PA

D'après la courbe de balayage de principe actif

$$\lambda_{max} = 276 \text{ nm}$$

Les résultats de l'absorbance de principe actif à différentes concentrations sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 3.9 : Données de la courbe d'étalonnage du Diclofénac Sodique.

[C] (µg/mL)	Abs (λ_{max})
0	0
10	0,259
20	0,484
30	0,687
40	0,953
50	1,182
60	1,405

La courbe d'étalonnage de principe actif (Diclofenac) est présentée dans la figure ci-dessous :

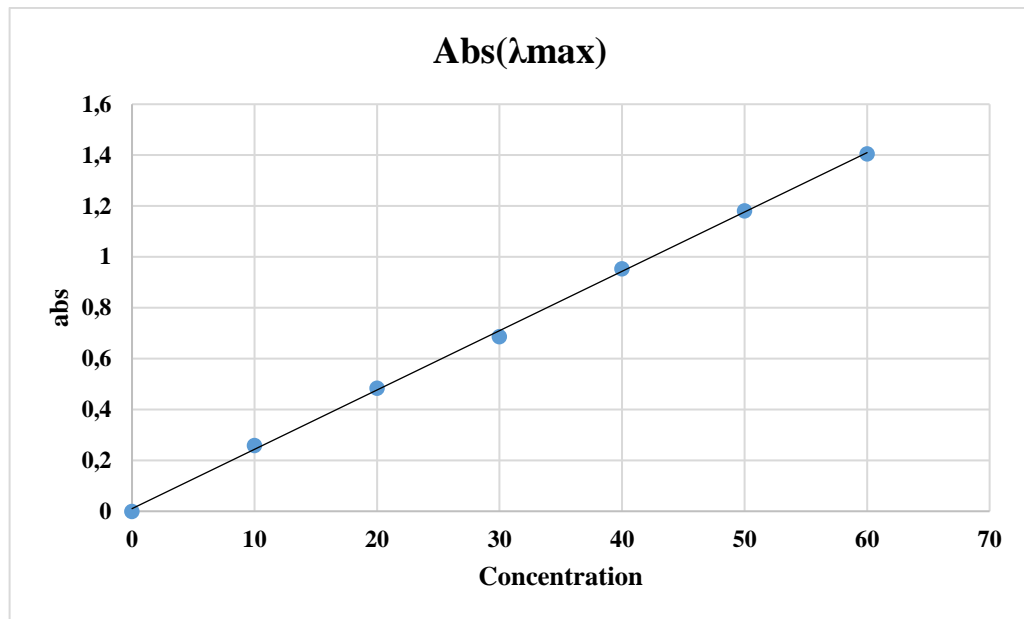


Figure 3.20 : Courbe d'étalonnage de PA

Les résultats obtenus montrent un bon coefficient de corrélation, cette courbe d'étalonnage sera utilisée pour les calculs dans les essais ultérieurs. Le coefficient de corrélation égal à 0.9993 .L'équation de la droite est sous la forme :

$$Y = a X + b$$

$$y = 0,0233x + 0,0104$$

- **TEST DE DISSOLUTION**

A) **Pour le milieu de pH= 6,8**

Les resultats sont presentés dans le tableau suivant

Tableau3. 10 : Resultats de test de dissolution dans le milieu basique pH 6,8.

Temps(h)	S1(%)	S2(%)	S3(%)	S4(%)	S5(%)	SP2(%)	Abs PA
0,5	5,7681406	5,8142007	3,589144	2,0620748	8,531746	14,63648	2,8224
1	8,9640023	9,332483	7,1889172	5,194161	11,858702	21,743906	2,8224
1,5	19,008645	20,510913	19,026361	18,062642	22,906037	35,313917	2,6794
2	21,92106	23,072562	19,079507	16,850907	27,508503	41,369048	2,6934
3	23,24263	23,405612	17,478033	16,167092	34,130527	49,231151	2,7186
4	24,606718	25,864512	21,283305	9,6761621	35,115505	49,812217	2,6287
5	24,695295	26,04521	23,15051	10,427296	45,213294	55,484694	2,71185

Les courbes obtenus sont illustrés dans la figure 3.20 :

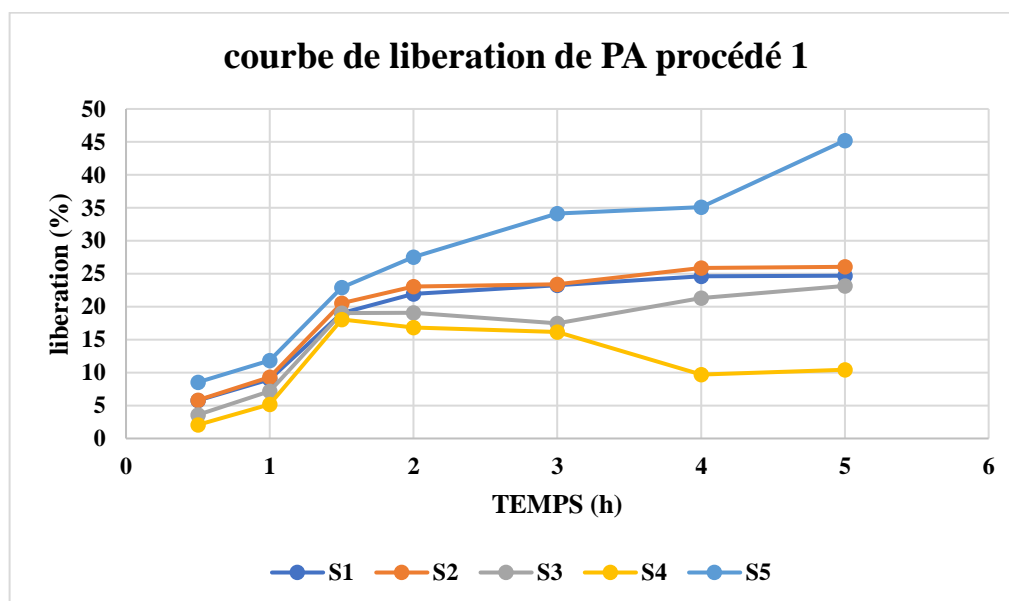


Figure 3.21 : libération de PA de procédé 1 dans le pH=6,8

D'après les différents profils de la figure 3.20 on remarque que la libération de principe actif augmente en fonction de temps, une libération identique est observée après une heure et demi 'aux alentours de 20%' pour les cinq essais, elle atteint le maximum après quatre heures pour l'échantillon S1 et S2, et cinq heures pour l'échantillon S3 avec un pourcentage 25%.

La libération maximale est obtenue avec l'échantillon S5(0,1PA /0,75) après cinq heures avec un pourcentage de 45%. Le profil de dissolution du procédé 2 est présenté sur la figure 3.21 , on remarque une libération plus importante par rapport au procédé 1 , elle atteint le maximum après cinq heures avec un pourcentage de 58%.

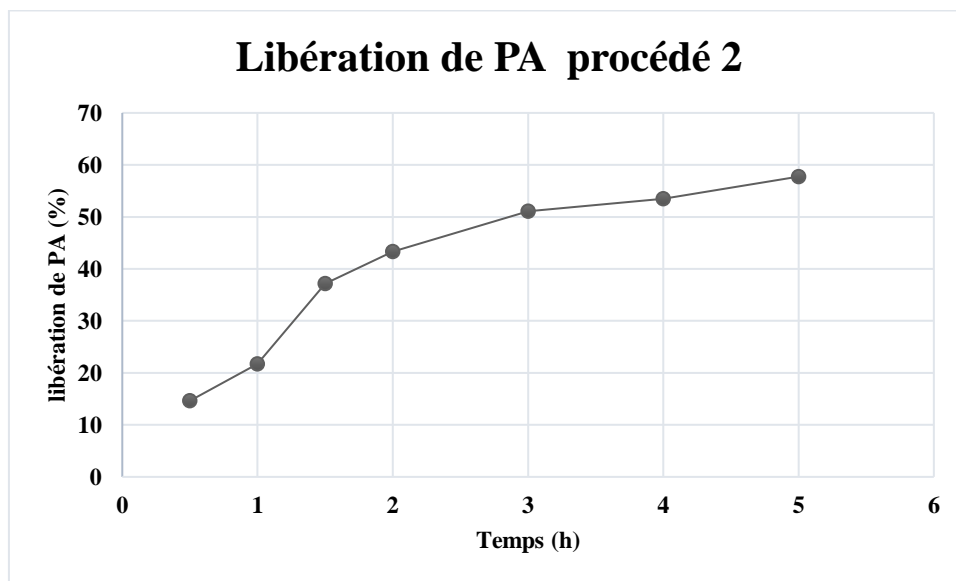


Figure 3.22: libération de PA de procédé 2 dans pH=6,8

Les profils de dissolution dans le milieu basique sont comparables mais ne sont pas identiques. On remarque que pour le procédé 2 correspondant à la composition 0.1PA et 0.3 chitosane, les vitesses de dissolution sont plus grandes.

Pour tous les échantillons, on n'a pas pu atteindre la libération complète du principe actif après les 6 heures.

B) Pour le milieu de pH= 1,2

Les résultats de la libération du principe actif en fonction de rapport du chitosane sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 3.11 : Résultats de test de dissolution dans le milieu acide pH 1,2.

Temps (h)	S1(%)	S2(%)	S3(%)	S4(%)	S5(%)	P2(%)	S PA
0,5	21,6388616	50,5888126	46,1236506	34,4455348	43,9156035	26,4965653	0,1375
1	41,0696762	50,6378803	64,0824338	53,6310108	59,6172718	31,8940137	0,1519
1,5	42,296369	50,7850834	73,7487733	53,5328754	62,7576055	32,3356232	0,156
2	45,9273798	53,8763494	78,4592738	84,4455348	63,6898921	34,4455348	0,1868
3	54,5632974	53,7782139	94,4062807	85,1324828	68,155054	35,9175662	0,2038
4	56,7222767	94,7988224	95,7801766	86,8989205	68,498528	37,1933268	0,2012
5	63,4445535	97,4484789	96,9578018	87,4386654	91,6584887	39,0578999	0,1781
6	63,6898921	97,4975466	97,0068695	87,7330716	94,5044161	39,205103	0,1526

Les courbes obtenues sont :

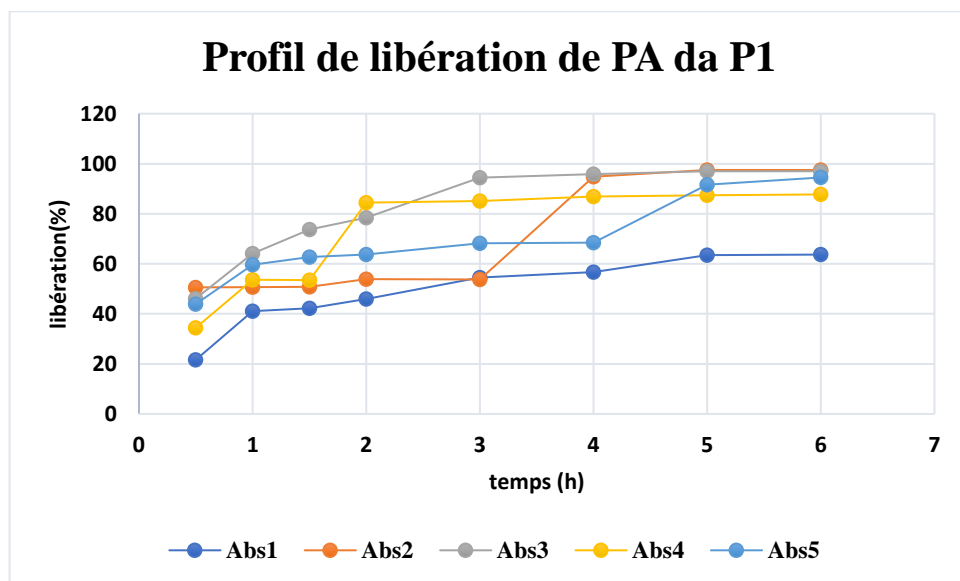


Figure 3.23 : libération de PA de procédé 1 dans le pH=1,2

D'après les différents profils de la figure 3.22 on remarque que la libération de principe actif augmente en fonction de temps, une libération maximale est observée après deux heures avec un pourcentage de 80% pour l'échantillon S4 qui présente le rapport minimal en chitosane (0.1/0.25). L'échantillon S1 atteint le maximum à 63% après cinq

heures, une libération importante est observée après 6 heures avec un pourcentage de 96% pour les autres échantillons : S2,S3 et S5 .

Le profil de dissolution du procédé 2 est présenté sur la figure 3.23, on remarque une libération plus faible de 40% par rapport au procédé 1 '96%' .

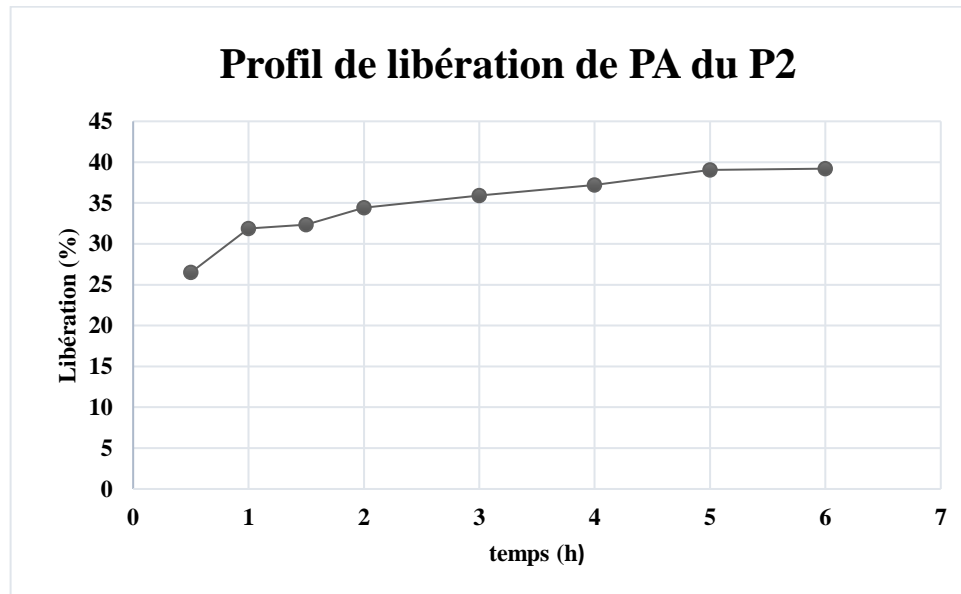


Figure 3.24 : libération de PA de procédé 2 dans le pH=1,2.

Comparaison entre les deux milieux de pH 1,2 et pH 6,8 en termes de dissolution :

- ✓ À chaque intervalle de temps, les pourcentages de dissolution dans le milieu de pH 6,8 sont généralement plus élevés que ceux dans le milieu de pH 1,2. Cela indique une libération plus importante du principe actif (PA) dans le milieu de pH 6,8.
- ✓ Les échantillons dans le milieu de pH 6,8 (S1, S2, S3, S4, S5 et P2) présentent des pourcentages de dissolution plus élevés par rapport à ceux dans le milieu de pH 1,2. Cela peut être dû aux conditions physiologiques du milieu intestinal, qui favorisent la dissolution du principe actif.
- ✓ L'évolution des pourcentages de dissolution dans les deux milieux diffère également. Dans le milieu de pH 6,8, les pourcentages de dissolution augmentent progressivement avec le temps, tandis que dans le milieu de pH 1,2, les pourcentages de dissolution atteignent un plateau plus rapidement.
- ✓ La différence de pH des deux milieux peut avoir un impact sur la solubilité et la stabilité du principe actif, ce qui peut influencer la vitesse et l'efficacité de dissolution.

Test de biodégradation

On a réalisé des tests de désagrégation pour évaluer la capacité de la formulation à se désagréger en petites particules dans un milieu aqueux. Les résultats ont montré une désagrégation adéquate de la formulation, ce qui facilite son absorption et son action pharmacologique.

L'essai de désagrégation est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à résister à la désagrégation. Il est réalisé sur quatre comprimés selon la monographie de la Pharmacopée Européenne 6ème édition

Pour ce test, nous avons choisi deux comprimés le premier de procédé 1 (0.1/0.25) et le deuxième de procédé 2 (0.1/0.3) chacun pèse 400mg, et on les met dans deux milieux différents (pH 1,2 et pH 6,8) et on les pèse chaque 15min.

Le but est de juger la résistance à la désagrégation des matrices, étant par définition des comprimés qui ne se désagrègent pas.

Les résultats obtenus sont mentionnés dans les tableaux suivants :

Tableau 3.12 : Résultats de test de désagrégation dans le milieu pH=1,2

pH= 1,2		
Temps (h)	Masse de Cp Procédé 1 (%)	Masse de Cp Procédé 2(%)
0.25	96,25	100
0.5	95,25	97,75
0.75	89,5	96,5
1	87,5	9,05
1.25	86,25	82,75
1.5	65,5	71,25
1.75	56,25	65
2	45,75	48,5
2.15	25,5	14,5
2.5	20	12,5
2.75	20	10
3	0	5

Les résultats de désagrégation dans un pH de 1,2 sont présentés dans la figure 3.24 :

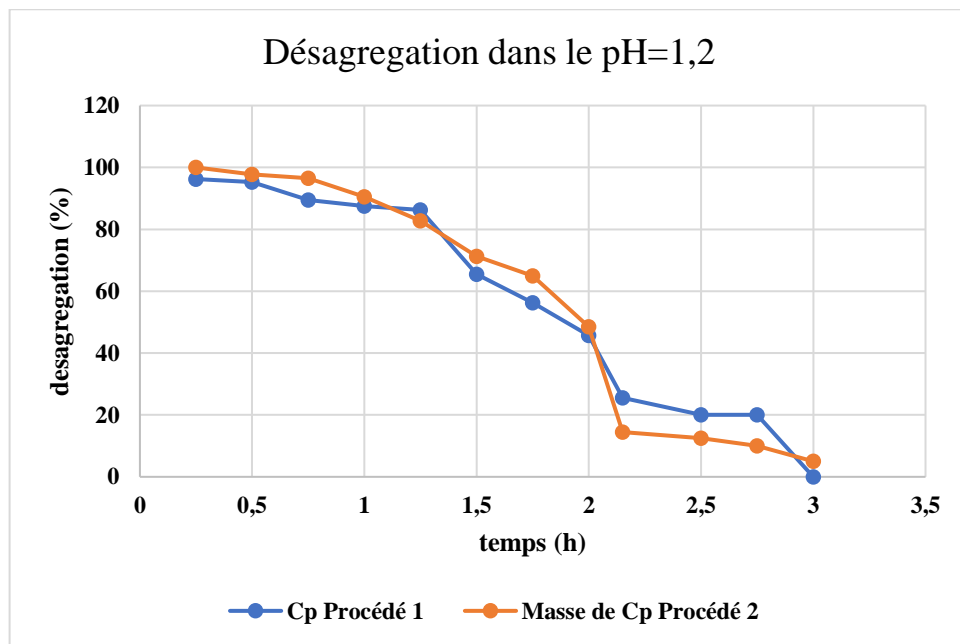


Figure 3.25 : désagrégation des matrices dans le pH=1,2

Dans le milieu de pH 1,2, les comprimés des deux procédés se sont totalement désagrégés après environ 3 heures. Cela indique que la formulation présente une bonne aptitude à se désagréger rapidement dans un environnement acide simulant l'estomac. La désagrégation complète des comprimés permet une libération rapide du principe actif, favorisant ainsi son absorption et son action pharmacologique.

D'autre part les résultats de désagrégation dans un pH de 6,8 sont présentés dans le tableau 3.13.

Tableau3.13. Résultats de test de désagrégation dans le milieu pH=6,8

pH=6,8		
Temps (h)	Masse de Cp procédé 1	Masse de Cp procédé 2
0,15	100	100
0,5	100	100
0,75	100	95,25
1	97,5	93,75
1,25	95	92
1,5	90	90,5
1,75	82,5	81,5
2	80	79,75
2,15	79,5	77,75
2,5	77,5	72,75
2,75	70,25	69,75
3	62,5	65,5

Les résultats de désagrégation dans un pH de 6,8 sont présentés dans la figure 3.25 :

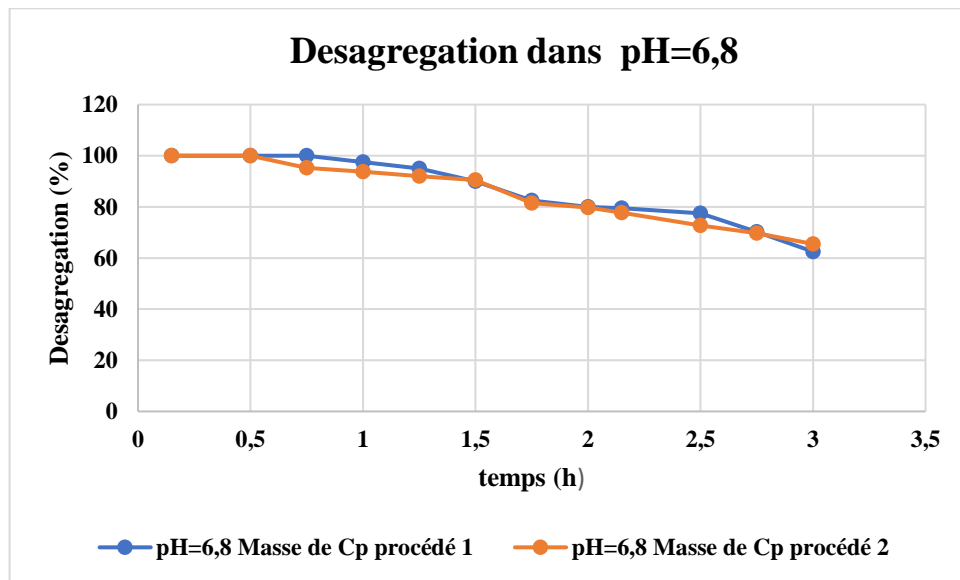


Figure 3.26 : désagrégation des matrices dans le pH=6,8.

Dans le milieu de pH 6,8, les comprimés des deux procédés ont montré une désagrégation plus lente par rapport au milieu de pH 1,2. Cela peut être attribué aux conditions plus alcalines du milieu, qui peuvent retarder la désagrégation des comprimés. La désagrégation plus lente dans cet environnement peut être bénéfique pour une libération plus prolongée du

principe actif dans l'intestin, favorisant ainsi une absorption continue sur une période plus longue.

Pour le procédé 1, dans les deux milieux, la désagrégation des comprimés a été plus rapide que pour le procédé 2. Cela suggère que le procédé 1 permet une désagrégation plus efficace des comprimés dans les deux environnements. Les paramètres spécifiques du procédé 1, tels que les proportions des ingrédients, les techniques de fabrication ou les caractéristiques du polymère utilisé, peuvent favoriser une désagrégation plus rapide et complète.

La différence de désagrégation entre les deux procédés peut être due à des variations dans les ingrédients, les proportions ou les techniques de fabrication utilisées. Des paramètres tels que la solubilité du principe actif, les propriétés du polymère ou les interactions entre les ingrédients peuvent influencer la désagrégation des comprimés.

Les résultats suggèrent que la formulation peut être plus adaptée à une libération rapide du principe actif dans l'estomac plutôt qu'à une libération prolongée dans l'intestin.

CONCLUSION

Le présent travail a eu pour objectif de faire une extraction de chitosane à partir de sources naturelles (les os de sépia) et sur la formulation de matrices à base de chitosane pour la libération contrôlée d'un principe actif, en l'occurrence le diclofénac. Les principales étapes comprenaient l'extraction du chitosane, la caractérisation du polymère, ainsi que la formulation et l'évaluation des matrices de chitosane contenant le principe actif.

Les résultats de l'extraction du chitosane ont démontré une méthodologie efficace permettant d'obtenir un polymère de haute qualité à partir de sources renouvelables. La caractérisation du chitosane a confirmé ses propriétés physico-chimiques, notamment sa solubilité, son degré de désacétylation (97%) et son rendement de 50%, qui sont essentielles pour la formulation des matrices.

La formulation des matrices à base de chitosane a été réalisée en utilisant deux procédés différents : la première repose sur le piégeage du Pa dans le polymère et la deuxième sur un mélange physique simple entre polymère et PA. Les matrices obtenues ont été évaluées à travers différentes caractéristiques, telles que la désagrégation et la libération du principe actif. Les résultats ont montré une bonne aptitude de la formulation à se désagréger en petites particules dans un milieu aqueux, ce qui facilite son absorption et son action pharmacologique.

L'évaluation de la libération du principe actif a révélé que les matrices formulées ont présenté des profils de libération différents dans des milieux de pH 1,2 et pH 6,8. Dans un environnement acide simulant l'estomac (pH 1,2), une désagrégation rapide des matrices a été observée, favorisant ainsi une libération rapide du principe actif. Dans un environnement plus alcalin simulant l'intestin (pH 6,8), la désagrégation était plus lente, permettant une libération plus prolongée du principe actif.

La comparaison entre les deux procédés de formulation a montré des différences significatives en termes de désagrégation et de libération du principe actif. Le procédé 1 a démontré une désagrégation plus rapide et une libération plus efficace par rapport au procédé 2. Ces résultats mettent en évidence l'importance des paramètres de formulation dans l'obtention de matrices avec les caractéristiques désirées.

En conclusion, ce projet a réussi à extraire du chitosane à partir de sources naturelles et à formuler des matrices à base de chitosane pour la libération contrôlée du diclofénac. Les résultats obtenus ont démontré l'aptitude du chitosane à se désagréger dans un milieu aqueux, ainsi que sa capacité à libérer le principe actif de manière contrôlée. Cela ouvre la voie à de futures applications dans le domaine des formulations pharmaceutiques à libération contrôlée.

Cependant, il convient de noter que des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir la caractérisation des matrices, évaluer leur stabilité à long terme, étudier leur biodisponibilité et les optimiser pour des applications spécifiques. Ces avancées pourraient contribuer au développement de nouvelles formulations pharmaceutiques plus efficaces et mieux adaptées aux besoins cliniques.

En somme, ce projet a apporté des connaissances précieuses sur l'extraction du chitosane et la formulation de matrices à base de chitosane, ouvrant ainsi des perspectives prometteuses dans le domaine de la pharmacotechnie et de la libération contrôlée des médicaments.

REFERENCES

- [1]. Rinaudo, M., Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in polymer science*, 2006. 31(7): p. 603-632.
- [2]. O.Hung. Drug transformation: Advances in drug delivery systems. *CAN. J. ANESTH.* 53(11) (2006) 1074-1077.
- [3]. JD. Gu, Microbiological deterioration and degradation of synthetic polymeric materials: recent research advances, *Int. Biodeter. Biodegr.* 52, p. 69–91, (2003).
- [4]. Jean-Marc Aiache, Eric Beyssac, Jean-Michel Cardot, Valérie Hoffart, Robert Renoux, *Initiation à la connaissance du médicament*, Elsevier Masson, 2008, 5^{ème} édition, page 12,13.
- [5]. Jean-Marc Aiache, Jean-Michel Cardot, Valérie Hoffart, Elsevier Health Sciences France ,30/01/2012
- [6]. Thierry F. VANDAMME, Yveline RIVAL, Jean-Yves PABST, HEITZ, Lavoisier, 10/05/2010
- [7]. *Les formes pharmaceutiques*, Dr Liguori, 10/2016
- [8]. Allen, L.V., & Ansel, H.C. (2013). *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [9]. PHARMACOPEE EUROPEENNE 6^{ème} édition. 2010(Conseil de l'Europe (Strasbourg)).
- [10]. JFV V. *Arthropod Struct Dev* 33. 2004:187.
- [11]. Langer, R. (1990). New methods of drug delivery. *Science*, 249(4976), 1527-1533.
- [12]. Robinson, J.R., & Lee, V.H. (1997). *Controlled drug delivery: Fundamentals and applications*. CRC Press.
- [13]. Guérira. S Bourkaib. C, « Formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée », *Mémoire de genie chimique*. Faculté de science et technologie, Université de Saad Dahleb Blida, Algérie, 2015/2016.

- [14]. Lynne Whitehead JHC, John T. Fell Amoxycillin release from a floating dosage form based on alginates. *internationnal journal of pharmaceutics* 2000.
- [15]. Shozo Miyazaki WK, Kunihiko Itoh, Yasuhiro Konno, Mariko Fujiwaraa, Masatake Dairaku, Mitsuo Togashi, Ryoza Mikami, David Attwood. The effect of taste masking agents on in situ gelling pectin formulations for oral sustained delivery of paracetamol and ambroxol. *INTERNational journal of pharmaceutics*. 2005.
- [16]. Piyasi Mukhopadhyaya SC, Sourav Bhattacharya. pH-sensitive chitosan/alginate core-shell nanoparticles for efficient and safe oral insulin delivery. *International journal of Biological Macromélécule* 2015.
- [17]. G. WIEGAND JT. 1959. An exponential expression for in vitro release from sustained release preparations., in *Drugs standarts*.
- [18]. DJ. CAMPBEL JT. Determination of drug release from gradual release preparations., in *Drugs standarts*. 1958.
- [19]. HIGUCHI T. Mechanisme of sustained-action medication; theoritical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices *pharmaceutical science*. 1963.
- [20]. J. LAZARUS JC. Mechanisme of sustained-action medication; theoritical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *pharmaceutical science*. 1961.
- [21]. Buri P. Définition et classification des systèmes matriciels. 1987 :193-9.
- [22]. BURI P. Emploi des Polymères Pour la Fabrication des Matrices Hydrophiles et insolubles. 1981 :1-30.
- [23]. BROSSARD, D.L.D.Y.e.C., Matrices à action prolongée in *R Science et techniques Pharmaceutiques*. 1976. p. 341-345.
- [24]. P. Buri, Définition et classification des systèmes matriciels., in *S. T. P. PHARMA*. 1987. p. 193- 199.
- [25]. BROSSARD, C., les formes galéniques orales matricielles in *Actualités Pharmaceutiques*. 2000. p. 46-48.

- [26]. Boudendouna Abdel Hakim, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », Thèse de doctorat de l'Université de Toulouse, 05 novembre (2010).
- [27]. Sai Cheong Wan, L., P. Wan Sia Heng, and L. Fun Wong, Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995. 116(2): p. 159-168.
- [28]. Paolo Colombo, P.S., Ruggero Bettini, Christopher S. Brazel and Nicholas A. Peppas, Drug Release from Swelling-Controlled Systems in *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, D.L. Wise, Editor. 2000, Marcel Dekker, Inc.: New York. Basel. p. 183-209.
- [29]. Chaibva, F.A., S.M.M. Khamanga, and R.B. Walker, Swelling, erosion and drug release characteristics of salbutamol sulfate from hydroxypropyl methylcellulose-based matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 0(0): p. 1-14.
- [30]. Chattaraj, S.C. and S.K. Das, Effect of Formulation Variables on Dissolution Profile of Diclofenac Sodium from Ethyl- and Hydroxypropylmethyl Cellulose Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1996. 22(7): p. 555-559.
- [31]. Gil, E.C., et al., Development and optimization of a novel sustained-release dextran tablet formulation for propranolol hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006. 317(1): p. 32-39.
- [32]. Katzhendler, I., R. Azoury, and M. Friedman, Crystalline properties of carbamazepine in sustained release hydrophilic matrix tablets based on hydroxypropyl methylcellulose. *Journal of Controlled Release*, 1998. 54(1): p. 69-85.
- [33]. Lee, B.-J., S.-G. Ryu, and J.-H. Cui, Formulation and Release Characteristics of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablet Containing Melatonin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1999. 25(4): p. 493-501.
- [34]. Traconis, N., et al., Influence of admixed polymers on the metronidazole release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 1997. 72(3): p. 131-138.
- [35]. Roberts, M., et al., Influence of ethanol on aspirin release from hypromellose matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007. 332(1-2): p. 31-37.

- [36]. J. L. AVAN and C. BROSSARD, Mise au point et développement technologiques de matrices hydrophiles par compression direct sur machine rotative, in S.T.P. PHARMA. 1985. p. 516-522.
- [37]. Carlin Brian, A.C., Direct Compression and the Role of Filler-binders, in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 2: Rational Design and Formulation. p. 173-216.
- [38]. BURI, P., Emploi des Polymères Pour la Fabrication des Matrices Hydrophiles et insolubles 1981: GENEVE. p. 1-30.
- [39]. P. Buri and E. DOELKER, Formulation des comprimés à libération prolongée : II. Matrices hydrophiles, in PHARM. ACTA HELV. 1980. p. 189-197.
- [40]. Aditya, S.T. and W.H. Stephen, Microenvironmental pH modulation based release enhancement of a weakly basic drug from hydrophilic matrices. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006. 95(7): p. 1459-1468.
- [41]. Fu, X.C., et al., Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration. Journal of Controlled Release, 2004. 95(2): p. 209-216.
- [42]. Heng, P.W.S., et al., Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets. Journal of Controlled Release, 2001. 76(1-2): p. 39-49.
- [43]. Velasco, M.V., et al., Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. Journal of Controlled Release, 1999. 57(1): p. 75-85.
- [44]. Colombo, P., et al., Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. Pharmaceutical Science & Technology Today, 2000. 3(6): p. 198-204.
- [45]. Sriamornsak, P., et al., Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007. 67(1): p. 211- 219.

- [46]. Sai Cheong Wan, L., P. Wan Sia Heng, and L. Fun Wong, Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995. 116(2): p. 159-168.
- [47]. Borgquist, P., et al., A model for the drug release from a polymer matrix tablet--effects of swelling and dissolution. *Journal of Controlled Release*, 2006. 113(3): p. 216-225.
- [48]. Chirico, S., et al., Analysis and modeling of swelling and erosion behavior for pure HPMC tablet. *Journal of Controlled Release*, 2007. 122(2): p. 181-188.
- [49]. Siepmann, J., et al., HPMC-Matrices for Controlled Drug Delivery: A New Model Combining Diffusion, Swelling, and Dissolution Mechanisms and Predicting the Release Kinetics. *Pharmaceutical Research*, 1999. 16(11): p. 1748-1756.
- [50]. Costa, P. and J.M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001. 13(2): p. 123-133.
- [51]. Siepmann, F., et al., Modeling drug release from PVAc/PVP matrix tablets. *Journal of Controlled Release*. 141(2): p. 216-222.
- [52]. Siepmann, J. and N.A. Peppas, Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001. 48(2-3): p. 139-157.
- [53]. Siepmann, J. and F. Siepmann, Mathematical modeling of drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008. 364(2): p. 328-343.
- [54]. Z. WANG and R.A. SHMEIS, Dissolution Controlled Drug Delivery Systems, in *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. 2006, McGraw-Hill. p. 139-172.
- [55]. R. Langer et N.A. Peppas, "Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems". *Biomaterials*, (1981), 2 pp. 201-214.
- [56]. M. Danckwerts et A. Fassihi, "Implantable controlled release drug delivery systems": a review, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, (1991). 17 pp.1465-1502.
- [57]. W.R. Gombotz et D.K. Pettit, "Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery", *Bioconjugate Chemistry*, (1995), 6 pp. 332-351.

- [58]. L.A. Orloff et al., "Biodegradable implant strategies for inhibition of restenosis", *Advanced Drug Delivery Reviews*, (1997), 24 pp. 3-9.
- [59]. A.K. Dash et G.C. Cudworth, "Therapeutic applications of implantable drug delivery systems", *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, (1998), 40 pp. 1-12.
- [60]. R. Langer, "New methods of drug delivery", *Science*, (1990), 249 pp. 1527-1533
- [61]. Sharma, S., et al. (2019). Biopolymères à base de chitosane : Aperçu des systèmes de libération de médicaments et des applications en ingénierie tissulaire. *International Journal of Biological Macromolecules*, 130, 515-527.
- [62]. Riva, R., et al. (2019). Chitosan-based materials for advanced applications in medicine. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 30(10), 114.
- [63]. Rodrigues, S., et al. (2012). Chitosan/collagen membranes: Biocompatibility and potential applications in regenerative medicine. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 23(10), 2649-2661.
- [64]. Jayakumar, R., et al. (2010). Chitosan conjugated DNA nanoparticles in gene therapy. *International journal of biological macromolecules*, 47(4), 514-520.
- [65]. Liu, X., et al. (2013). Chitosan-based biomaterials for tissue repair and regeneration. *Advanced polymer science and engineering*, 2(1), 1-17.
- [66]. No, H. K., et al. (2002). Chitosan—an update. *Chemistry and technology of biodegradable polymers*, 2, 1-48.
- [67]. Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science*, 31(7), 603-632.
- [68]. Zhang, Y., et al. (2010). Extraction and characterization of α -chitin and chitosan from silkworm pupa. *International journal of molecular sciences*, 11(12), 4780-4790.
- [69]. Goy, R. C., et al. (2009). Extraction methods for chitosan from crustaceans shells: a review. *Food chemistry*, 111(4), 631-636.
- [70]. Jeon, Y. J., et al. (2001). Antitumor activity of chitosan oligosaccharides produced in ultrafiltration membrane reactor system. *Journal of microbiology and biotechnology*, 11(5), 871-875.

- [71]. Cheung, R. C., et al. (2009). Antioxidant activity and total phenolics of edible mushroom extracts. *Food chemistry*, 113(1), 276-282.
- [72]. Ravi Kumar, M. N. V. (2000). A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers*, 46(1), 1-27.
- [73]. Pillai, C. K. S., et al. (2010). Recent advances in chitosan-based micro-and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 146(2), 175-181.
- [74]. Dutta, P. K., et al. (2009). Chitosan-based multifunctional nanoplatforms for cancer diagnosis and therapy. *Pharmaceutical research*, 26(6), 1732-1746.
- [75]. Muzzarelli, R. A. (2009). Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydrate polymers*, 76(2), 167-182.
- [76]. Calvo, P., et al. (1997). Improved ocular bioavailability of indomethacin by novel ocular drug carriers. *Journal of pharmaceutical sciences*, 86(12), 1464-1470.
- [77]. Illum, L., et al. (2001). Chitosan as a nonviral gene delivery system. Structure–property relationships and characteristics compared with polyethylenimine in vitro and after lung administration in vivo. *Gene therapy*, 8(13), 1108-1121.
- [78]. Ma, Y., et al. (2011). Preparation and characterization of chitosan from cuttlebone powder. *Food chemistry*, 126(2), 595-600.
- [79]. Riva, R., et al. (2019). Chitosan-based materials for advanced applications in medicine. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 30(10), 114.
- [80]. Rodrigues, S., et al. (2012). Chitosan/collagen membranes: Biocompatibility and potential applications in regenerative medicine. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 23(10), 2649-2661.
- [81]. Knorr, D. (1984). Use of chitinous polymers in food—A challenge for food research and development. *Food technology*, 38(2), 85-97.
- [82]. Zhang, H., et al. (2017). Analysis of chitosan structure and degree of deacetylation by diffuse reflectance Fourier transform infrared spectroscopy. *International journal of biological macromolecules*, 94, 112-118.

- [83]. Zhang, X., et al. (2019). Viscosity determination of chitosan solutions and its correlation with molecular weight. *International journal of biological macromolecules*, 138, 596-601.
- [84]. Fernandes, J. C., et al. (2009). Influence of chitosan characteristics on their antibacterial activity. *Journal of Microencapsulation*, 26(6), 609-618
- [85]. Liu, Q., et al. (2014). Cytotoxicity and biocompatibility of chitosan-sodium alginate hydrogel and its application in myocardial infarction. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 102(5), 1437-1447.
- [86]. Anitha, A., et al. (2011). Chitosan–alginate biopolymer/nano clay microcomposites for diabetic wound management. *International journal of biological macromolecules*, 49(2), 247-254.
- [87]. Karimi, A., et al. (2015). Degradation behavior of chitosan-based scaffolds: a review. *Journal of biomedical materials research Part B: Applied biomaterials*, 103(5), 1141-1159.
- [88]. Liu, S., et al. (2019). In vitro degradation of a chitosan-based hydrogel for drug delivery. *Carbohydrate polymers*, 211, 94-102.
- [89]. Saranya, R., et al. (2014). Development and in vitro evaluation of diclofenac sodium-loaded chitosan nanoparticles. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(5), 251-258.
- [90]. Singh, B. N., et al. (2017). Chitosan nanoparticles for prolonged delivery of gentamicin sulphate. *International journal of biological macromolecules*, 102, 1191-1200.
- [91]. Delebasse, S., et al. (2021). Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens. EMC - Pharmacologie -Thérapeutique, 1(1), 1-11.

- [92]. Direction de la qualité du médicament. Pharmacopée européenne publiée selon la Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne (Série des traités européens, n° 50). Strasbourg: Conseil de l'Europe; 2007.
- [93]. S. Swarnalata, « NSAIDs Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; An Overview ». PharmaMed Press, 2008; P.63-64.
- [94]. VOLTARÈNE comprimé et suppositoire - EurekaSanté par VIDAL . EurekaSanté. [cité 4 févr 2017]. <http://eukasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-jvolor01 VOLTARENE-comprime-et-suppositoire.html>.
- [95]. Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: properties and applications. *Progress in Polymer Science*, 31(7), 603-632
- [96]. RéféreKean, T., & Thanou, M. (2010). Biodegradation, biodistribution, and toxicity of chitosan. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(1), 3-11
- [97]. Roberts, G.A.F. (1997). *Chitin Chemistry*. Macmillan Press.
- [98]. Popa, L., & Albu, M.G. (2015). *Chitosan for Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Elsevier.
- [99]. Rinaudo, M., & Milas, M. (1996). Characterization of chitosan. Influence of ionic strength and degree of acetylation on chain expansion. *International Journal of Biological Macromolecules*, 19(1), 21-28.
- [100]. Kurita, K., Kamide, K., & Okumura, N. (1992). Characterization of chitin and chitosan by X-ray diffraction and FT-IR spectroscopy. *Macromolecular Symposia*, 125(1), 7-16.
- [101]. Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., & Vyvyan, J.R. (2008). *Introduction to Spectroscopy* (4th ed.). Cengage Learning.