

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 PROCEDES

Spécialité : PHARMACIE INDUSTRIELLE

Intitulé du mémoire

**Formulation et optimisation des films orodispersibles
(ODF) pour le traitement de l'hypertension artérielle
et de l'inflammation.**

Présenté par :

BOUBEKRI Nada Hanaa.

ZOUAD Lynda.

Encadré par :

Pr. HADJ ZIANE Amel.

M^{me}. MAKAOUI Nassima.

Année universitaire 2022/2023

Liste des figures.

Figure 1.1	Dessin représentatif des principales complications de l'hypertension.	7
Figure 1.2	Illustration représentative de la réaction de défense.....	11
Figure 2.1	Schéma représentatif du mode d'administration du film orodispersible.....	14
Figure 2.2	Dessin représentatif de la composition d'un film orodispersible..	14
Figure 2.3	Schéma démonstratif de la chaîne de fabrication des ODF par moulage.....	18
Figure 3.1	Formule chimique développée de l'acébutolol chlorhydrate.	24
Figure 3.2	Formule chimique développée du diclofénac sodique.	25
Figure 3.3	Formule chimique développée d'alginat de sodium.....	26
Figure 3.4	Formule chimique développée d'hypermellose.	26
Figure 3.5	Formule chimique développée d'acide citrique.	26
Figure 3.6	Formule chimique développée de polyvinylpyrrolidone.....	27
Figure 3.7	Formule chimique développée de la glycérine.	27
Figure 3.8	Formule chimique développée d'acide sorbique.	16
Figure 3.9	Formule chimique développée du tween 80.	28
Figure 3.10	Formule chimique développée de l'aspartame.....	28
Figure 3.11	Formule chimique développée du saccharose.	29
Figure 3.12	Formule chimique développée de polyéthylène glycol.	29
Figure 3.13	Formule chimique développée d'alcool polyvinylique.....	30
Figure 3.14	Schéma récapitulatif de la chaîne de formulation d'un film orodispersible. ...	34
Figure 4.1	Photographies des films orodispersibles non-conformes.	37
Figure 4.2	Photographies des films orodispersibles réussis.....	38
Figure 4.3	Photographies du test de solubilité.....	41
Figure 4.4	Procédé permettant de caractériser le point de rupture des films.	43
Figure 4.5	Illustration représentative des trois films orodispersibles anti-inflammatoires et leurs temps de désintégration.....	44
Figure 4.6	Représente le spectre d'adsorption de chlorhydrate d'acébutolol par IR.	48
Figure 4.7	Représente la différence entre les spectres d'absorption de l'ODF 10 placebo (I) et à effet thérapeutique (II).	49
Figure 4.8	Représente la différence entre les spectres d'absorption de l'ODF 15 placebo (I) et à effet thérapeutique (II).	50
Figure 4.9	Représente la différence entre les spectres d'absorption de l'ODF 16 placebo (I) et à effet thérapeutique (II).	50

Figure 4.10 Spectres d'absorption IR des trois formulations et de la référence d'acébutolol : I) F10 ; II) F15 ; III) F16 et IV) Réf.	52
Figure 4.11 Spectres d'absorption IR des trois formulations et de la référence du diclofénac : I) F10 ; II) F15 ; III) F16 et IV) Réf.	53
Figure 4.12 Représente le spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol en UV-Visible.	55
Figure 4.13 Représente le spectre d'absorption de l'ODF d'acébutolol chlorhydrate en UV-Visible.....	55
Figure 4.14 Représente le spectre d'absorption du diclofénac sodique en UV-Visible	57
Figure 4.15 Représente le spectre d'absorption de l'ODF du diclofénac sodique en UV-Visible (S-ODF).....	57
Figure 4.16 Représente les résultats de l'étude de stabilité des trois formulations F10, F15 et F16.	59

Liste des tableaux.

Tableau 1.1 Définition et classification des niveaux de pression artérielle.....5

Tableau 2.1 Les caractéristiques du film orodispersible à libération rapide et retardée.... 15

Tableau 2.2 Rôle de chaque composant de la formulation. 17

Tableau 3.1 Compositions des 16 Formulations des films orodispersibles ODF..... 32

Tableau 4.1 Résultat du contrôle organoleptique des 13 formulations de films orodispersibles non réussies.....36

Tableau 4.2 Résultat du contrôle organoleptique des 3 formulations de films orodispersibles réussies. 38

Tableau 4.3 Les degrés de gonflement des ODF 10, 15 et 16.42

Tableau 4.4 Représente le temps moyen de rupture pour chaque formulation d'acébutolol HCl 200mg..... 43

Tableau 4.5 Représente le pourcentage d'allongement des films orodispersibles.45

Tableau 4.6 Représente la capacité d'adsorption des films orodispersibles.47

Liste des graphes.

Grphe 4.1 Histogramme reprsentatif d'valuation du goût des ODF. 40

Liste des équations.

Eq 4.1 L'équation de calcul de la transparence des ODF.	40
Eq 4.2 L'équation de calcul du degré de gonflement des ODF.....	42
Eq 4.3 L'équation de calcul du pourcentage d'allongement des ODF.....	45
Eq 4.4 L'équation de calcul du capacité d'absorption d'humidité des ODF.	46

Liste des abréviations.

AINS	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
AVC	Accident Vasculaire Cérébral.
ESC	La Société Européenne de Cardiologie.
ESH	La Société Européenne d'Hypertension.
FOD	Films orodispersibles.
HTA	Hyper Tension Artérielle.
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de conversion.
JNC 7	Le septième rapport du Comité national mixte sur la prévention, la détection, l'évaluation et le traitement de l'hypertension artérielle.
mmHg	Millimètres de mercure.
ODF	Orally Disintegrating Films.
OMS	Organisation Mondial de la Santé.
PAD	Pression Artérielle Diastolique.
PAS	Pression Artérielle Systolique.
SOD	Système orodispersible.

REMERCIEMENTS

Nous adressons, en premier lieu, nos sincères remerciements au bon dieu le tout puissant qui nous a donné la force et la patience, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés et d'accomplir ce modeste travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements à notre chère Professeure, Madame HADJ-ZIAN AMEL, qui est à la fois notre encadreuse et chef d'option de notre spécialité Pharmacie Industrielle à l'université de SAAD DAHLEB BLIDA 1. Nous tenons à profiter de cette occasion pour témoigner notre profond respect et notre gratitude sincère pour toute l'aide et le travail que vous nous avez fournis. Votre soutien inestimable a été d'une grande valeur pour notre parcours et nous sommes extrêmement reconnaissantes envers vous.

Le travail présenté dans ce mémoire de projet de fin d'étude a été réalisé au Centre de Recherche et de Développement SAIDAL, sous la direction de Madame MAKAOUI NASSIMA notre co-encadreuse, nous tenons à exprimer notre sincère reconnaissance pour sa disponibilité et la confiance qu'elle nous a accordée. On a profité pendant longtemps du savoir et du savoir-faire dont on a pu bénéficier au cours de nombreuses discussions. On aimerait aussi la remercier pour l'autonomie qu'elle nous a accordée, et ses précieux conseils qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

À messieurs IMOUDACHE Hicham, maitre-assistant pharmacien, SLIMANI Rabeh, BOULAHLIB Nabil et à toute l'équipe du laboratoire de chimie analytique SAIDAL, votre disponibilité et vos conseils nous ont été d'une grande aide dans la réalisation de ce travail.

À Madame CHENNOUF ZOHRA, Chef de département de Génie Des Procédés à l'université de SAAD DAHLEB BLIDA 1, nous sommes infiniment reconnaissantes pour votre travaille. Veuillez agréer notre profond respect.

À messieurs RACHID, TAHER et Madame Karima, ainsi qu'à tous ceux et celles qui ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci à tous.

RÉSUMÉ

L'hypertension ou la pression artérielle élevée est un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires. L'abaissement rapide de la pression artérielle à des niveaux normaux peut aider à réduire le risque de ces troubles. Par conséquent, l'administration de médicaments via un film mince dispersible par voie orale est une meilleure alternative dans de tels cas. Cette méthode peut également être utilisée comme alternative aux traitements anti-inflammatoires classiques car elle offre une excellente biodisponibilité et une administration plus facile.

Dans cette étude, la mise au point d'ODF à l'aide d'une matrice de polymère, a été explorée par la méthode de coulée/évaporation de solvant afin d'administrer un principe actif antihypertenseur, "l'acébutolol chlorhydrate", ainsi que des ODF anti-inflammatoires, "diclofénac sodique". Les caractérisations physicochimiques des ODF ont mis en évidence une augmentation de la vitesse et du taux de dissolution de l'acébutolol et du diclofénac.

Ces films orodispersibles sont évalués pour les dimensions, la désintégration, la résistance à la traction et l'endurance au pliage et leur stabilité. Ils ont de nombreuses applications comme le masquage du goût et la libération immédiate, de plus, ces systèmes peuvent être facilement appliqués seuls.

Mots-clés : hypertension artérielle, inflammation, film mince orodispersible (ODF), libération immédiate.

ABSTRACT

Hypertension, is a major risk factor for cardiovascular diseases. Rapidly lowering blood pressure to normal levels is effective in reducing the risks of these diseases. Therefore, the oral administration of drugs through thin films is a better alternative in such cases. This method also offers an alternative to conventional treatments for inflammation, providing improved bioavailability and easier administration.

In this study, the development of Oral Dissolving Films (ODF) using the solvent casting/evaporation method was explored for administering acebutolol hydrochloride, an antihypertensive drug, and diclofenac sodium, an anti-inflammatory drug. Physicochemical characterizations of the ODFs revealed an increase in the dissolution rate and extent of acebutolol and diclofenac.

The oral films are evaluated for dimensions, disintegration, tensile strength, stability and folding endurance. These ODFs have numerous applications, such as taste masking and immediate release. Additionally, these systems can be easily applied on their own.

Key-words: Hypertension, Inflammation, Oral Dissolving Films (ODF), Immediate release.

ملخص

يعتبر ارتفاع ضغط الدم عاملاً رئيسياً يزيد من خطر الإصابة بالأمراض القلبية والوعائية، ما يدفعنا لتفكير في سبل جديدة وسريعة لخفضه إلى مستويات طبيعية وبالتالي تقليل مخاطر هذه الأمراض المزمنة. تُعتبر الإدارة الفموية للأدوية باستخدام أغشية رقيقة واحدة من الحلول المقترحة. وبالإضافة إلى ذلك، فإنها بديل فعال لعلاجات التهابات التقييدية، حيث تعزز من امتصاص الدواء وتسهل عملية الإدارة.

تم في هذه الدراسة العمل على تطوير أغشية الذوبان الفموي باستخدام طريقة صب/تبخير المذيبات لتسهيل إدارة وإفراج "هيدروكلوريد الاسيبوتولول" الذي ينتمي إلى عائلة الأدوية المضادة لارتفاع ضغط الدم، و "ديكلوفيناك الصوديوم" الذي ينتمي إلى الأدوية المضادة للالتهابات. وقد كشفت التحاليل الفيزيو-كيميائية لأغشية الذوبان الفموي عن زيادة في سرعة الذوبان للأسيبوتولول والديكلوفيناك. تم تقييم هذه الأغشية الفموية من حيث الأبعاد وسرعة الانحلال والذوبان وقوة الشد ومقاومة الطي.

تجدر الإشارة إلى أن أغشية الذوبان الفموي هذه لها العديد من الميزات كإخفاء الطعم والانحلال الفوري، بالإضافة إلى أنه يمكن استخدامها بكل بسهولة.

الكلمات المفتاحية: ضغط الدم، الالتهابات، أغشية الذوبان الفموي، الإفراج الفوري.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans le domaine pharmaceutique, la recherche continue de nouvelles formulations pour améliorer l'administration et l'efficacité des médicaments est essentielle pour répondre aux besoins médicaux croissants. L'optimisation et la caractérisation des films orodispersibles émergent comme une voie prometteuse pour le traitement de l'hypertension et de l'inflammation, deux affections de santé courantes nécessitant une prise en charge efficace. [1]

L'hypertension artérielle est un problème de santé majeur dans le monde entier, augmentant les risques de maladies cardiovasculaires graves. [2] De même, l'inflammation est une réponse immunitaire complexe qui peut causer des douleurs, des maladies auto-immunes et des dommages tissulaires. Les traitements actuels pour ces affections nécessitent souvent une administration régulière de médicaments, mais ils peuvent être associés à des difficultés d'observance thérapeutique et à des effets indésirables. [3]

Les films orodispersibles se présentent comme une alternative prometteuse pour surmonter ces problèmes. Leur formulation permet une administration facile et précise, en se dissolvant rapidement dans la bouche et en offrant une absorption efficace des principes actifs. Cependant, leur optimisation et leur caractérisation sont cruciales pour garantir une libération adéquate du médicament, une stabilité optimale et une efficacité thérapeutique. [4]

Ce projet de fin d'étude se concentre sur l'optimisation et la caractérisation des films orodispersibles pour le traitement de l'hypertension en utilisant l'acébutolol comme ingrédient actif et le diclofénac sodique pour le traitement de l'inflammation. L'objectif principal est de développer des formulations novatrices qui améliorent l'observance thérapeutique, permettent une libération immédiate des principes actifs et offrent des résultats thérapeutiques efficaces.

Pour atteindre cet objectif, ce projet impliquera plusieurs étapes clés. Tout d'abord, une revue approfondie de la littérature sera réalisée pour comprendre les avancées récentes dans le domaine des films orodispersibles et de leur utilisation dans le traitement de l'hypertension et de l'inflammation.

Introduction générale

Ensuite, des expérimentations seront menées pour optimiser les formulations de films orodispersibles en termes de choix de la composition du film, des agents de désintégration, des agents de libération et des techniques de fabrication. Des méthodes d'analyses seront utilisées pour caractériser les films, évaluer leur stabilité, leur dissolution et leur libération des principes actifs.

Enfin, une évaluation *in vitro* des formulations optimisées sera réalisée pour évaluer leur efficacité, leur biodisponibilité et leur stabilité. Les résultats obtenus serviront de base pour discuter des avantages, des limites et des perspectives futures des films orodispersibles dans le traitement de l'hypertension et de l'inflammation.

CHAPITRE 01

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET L'INFLAMMATION.

INTRODUCTION.

L'hypertension artérielle et l'inflammation sont deux problèmes de santé courants et graves qui touchent un grand nombre de personnes à travers le monde. Ce chapitre se concentre sur les généralités de l'hypertension et de l'inflammation, en examinant les mécanismes sous-jacents, les facteurs de risque et les conséquences pour la santé.

L'hypertension artérielle est une condition dans laquelle la pression du sang dans les artères est élevée. Elle peut entraîner des complications cardiovasculaires, cérébrovasculaires et neurodégénératives, telles que les crises cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et la maladie d'Alzheimer. [5] Les mesures hygiéno-diététiques et les médicaments peuvent aider à contrôler la pression artérielle, mais certains patients ne répondent pas de manière adéquate aux traitements disponibles. [6]

L'inflammation est une réponse naturelle du corps à une blessure ou à une infection. Elle peut être aiguë, de courte durée, ou chronique, de longue durée. L'inflammation aiguë aide à éliminer la cause de la blessure ou de l'infection, tandis que l'inflammation chronique peut entraîner des dommages tissulaires et des maladies. Les anti-inflammatoires, tels que les stéroïdes et les médicaments non stéroïdiens, sont couramment utilisés pour réduire l'inflammation, mais ils peuvent avoir des effets indésirables à long terme. [7]

Ce chapitre fournira une vue d'ensemble des concepts clés liés à l'hypertension et à l'inflammation, y compris les mécanismes, les facteurs de risque, les complications potentielles et les stratégies de prévention et de traitement. Une compréhension approfondie de ces conditions jettera les bases nécessaires pour explorer l'optimisation des films orodispersibles dans les chapitres suivants, en tant qu'approche thérapeutique novatrice pour l'hypertension et l'inflammation.

1.1 Hypertension artérielle.

1.1.1 Définition de l'hypertension.

L'hypertension artérielle (HTA) est une maladie chronique, elle est caractérisée par une pression artérielle trop élevée. La pression artérielle est la résultante physique de l'éjection du sang par le cœur dans les vaisseaux sanguins. Elle s'exerce sur les parois vasculaires. [8] Elle est caractérisée par deux valeurs extrêmes :

- La valeur haute qui est mesurée lors de la contraction du cœur (systole) et qui permet de propulser le sang par l'aorte vers les artères périphériques.
- La valeur basse mesurée lors de la relaxation du cœur (diastole), qui permet aux ventricules cardiaques de recevoir le sang arrivant dans les oreillettes par les veines caves et les veines pulmonaires. On parle d'hypertension artérielle lorsque l'une et/ou l'autre de ces valeurs, mesurée au repos, est supérieure aux valeurs normales : 140mmHg (millimètres de mercure) pour la pression systolique et 90mmHg pour la pression diastolique. [9]

La pression sanguine est la force exercée par le sang en circulation sur la paroi des artères, c'est-à-dire les principaux vaisseaux qui permettent la circulation du sang dans l'organisme. On parle d'hypertension lorsque cette pression est trop élevée. La tension artérielle est indiquée par deux chiffres. Le premier chiffre (qui indique la tension systolique) correspond à la pression dans les artères lorsque le cœur se contracte ou bat. Le deuxième chiffre (qui indique la tension diastolique) correspond à la pression dans les artères au moment du relâchement du cœur. [10]

1.1.2 Mécanisme de l'hypertension.

L'excès de tension retentit sur les organes, plus exactement sur les vaisseaux qui irriguent ces organes. En effet, elle altère la paroi des petites artères et favorise la formation des plaques d'athérome. Tout se passe un peu comme les stalagmites : la goutte d'eau en tombant entraîne avec elle du calcaire qui se fixe sur le calcaire déposé lors de la couche précédente. Au long des années, cela forme un dépôt. Dans les artères c'est le même principe : la paroi altérée par l'excès de pression forme une sorte de relief sur lequel vont s'accrocher les plaquettes du sang. Sur ce petit amas de plaquettes vont venir se fixer des graisses comme le cholestérol et du calcium. La plaque se forme. Et cette formation est accélérée par l'excès de pression, notamment au niveau des coudes des vaisseaux où les phénomènes de turbulence sont plus importants. L'hypertension intervient donc à la fois dans le processus de départ et dans son entretien. Cela explique que ce soit un facteur de risque très important. [11]

Les organes vont donc être moins bien vascularisés, ce qui provoque leur mauvais fonctionnement, et donc des complications locales.

1.1.3 Définition et classification des niveaux de pression artérielle.

L'HTA est dans près de 95 % de cause inconnue et elle est désignée sous le nom d'HTA essentielle. Lorsque la cause est connue, l'HTA est dite secondaire et représente environ 5 % des cas. Dans ce dernier cas les causes généralement incriminées sont les médicaments (amphétamines, corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens), des hormones endocriniennes (taux d'aldostérone élevé dans le cas de la maladie de Conn ou d'une hyperplasie bilatérale des surrénales), de maladies cardiaques (coarctation de l'Aorte) ou es atteintes rénales (insuffisance rénale chronique). [12]

Tableau 1.1 Définition et classification des niveaux de pression artérielle.

	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Classes du JNC7		
Normal	<120	<80
Pré hypertension	120-139	80-89
Hypertension stade 1	140-159	90-99
Hypertension stade 2	≥160	≥100
Classes de ESH/ESC		
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal élevé	130-139	85-89
Hypertension stade 1	140-159	90-99
Hypertension stade 2	160-179	100-109
Hypertension stade 3	≥180	≥110

PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique.

1.1.4 Les facteurs de risque d'hypertension.

Les facteurs de risque modifiables sont l'alimentation déséquilibrée (consommation excessive de sel ou de graisses saturées et d'acides gras trans, et consommation insuffisante de fruits et de légumes), la sédentarité, la consommation de tabac et d'alcool, et le surpoids ou l'obésité.

Les facteurs de risque non modifiables sont les antécédents familiaux d'hypertension, le vieillissement (personnes âgées de plus de 65 ans) et la coexistence d'autres pathologies telles que le diabète ou une maladie rénale. [13]

- L'Âge : L'HTA est toujours ressorti une association positive avec l'âge. Plus l'âge augmente, la prévalence de l'HTA croît. Pour les sujets jeunes (18-29 ans) la prévalence varie autour de 10 % et pour les sujets âgés (70 ans et plus), la prévalence moyenne atteint 40 %. [14]
- La consommation du sel : La quantité de sel consommée est le plus souvent évaluée par le ratio des ions sodium et des ions potassium (Na^+/K^+) dosés dans les urines. Ces ions sodium et potassium sont cités dans plusieurs études comme un facteur de risque de l'HTA.
- L'histoire familiale d'hypertension : De nombreux auteurs reconnaissent que l'existence d'une histoire familiale d'HTA constitue un facteur de risque pour le sujet.¹⁵
- La détresse psychologique : C'est un état mental qui se caractérise par la présence de symptômes le plus souvent dépressifs ou anxieux, mais aussi de symptômes de dysfonctionnement social ou de détresse somatique.
- Les habitudes de vie : La consommation de la cigarette ; La cigarette ne peut être considérée comme un facteur de risque de l'HTA, mais elle est importante à prendre en considération dans les études d'HTA, car étant aussi un facteur de risque cardiovasculaire. [14]
- L'Activité physique ; est considérée comme une source de bien-être. Elle apparaît dans les études de prévalence de l'HTA comme un facteur de prévention. [14]

1.1.5 Les symptômes courants de l'hypertension.

On dit de l'hypertension qu'elle tue en silence. En effet, la plupart des personnes qui en souffrent l'ignorent car elle ne s'accompagne pas toujours de symptômes ou de signes avant-coureurs. S'ils apparaissent, les symptômes peuvent prendre la forme de maux de tête matinaux, de saignements de nez, de battements de cœur irréguliers, d'altérations de la vue et de bourdonnements d'oreille. Les symptômes de l'hypertension sévère sont la fatigue, les nausées et vomissements, la confusion, l'anxiété, les douleurs à la poitrine et les tremblements musculaires. [38]

L'hypertension peut entraîner de nombreuses complications et notamment de graves lésions cardiaques. Elle peut provoquer un durcissement des artères diminuant le flux sanguin et l'apport d'oxygène au cœur. L'hypertension et la réduction du flux sanguin peuvent entraîner

- Des douleurs thoraciques (angine de poitrine ou angor).
- Un infarctus du myocarde, qui se produit lorsque la circulation sanguine vers le cœur est interrompue et que les cellules du muscle cardiaque se nécrosent par manque d'oxygène. Plus l'interruption est longue, plus les lésions cardiaques seront importantes.
- Une insuffisance cardiaque, qui survient lorsque le cœur n'est plus en mesure de pomper suffisamment de sang et d'oxygène à destination des organes vitaux.
- Un trouble du rythme cardiaque, qui peut conduire à une mort subite.

L'hypertension peut également provoquer l'éclatement ou l'obstruction d'une artère qui irrigue le cerveau et l'alimente en oxygène, et entraîner un accident vasculaire cérébral. De plus, l'hypertension peut entraîner des lésions et une insuffisance rénale. [38]

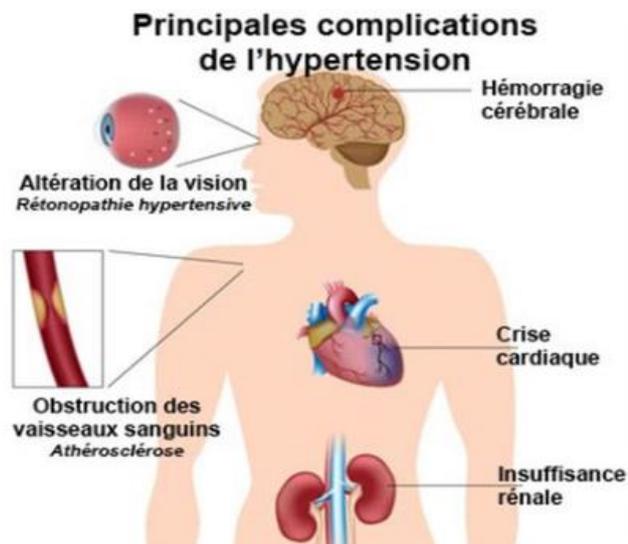


Figure 1.1 Dessin représentatif des principales complications de l'hypertension.

Les conséquences de l'HTA sont graves, car l'affection, si elle est mal suivie ou n'est pas du tout prise en charge, occasionne des maladies qui sont invalidantes et même mortelles

parfois. Certes les conséquences de l'HTA sont redoutables, mais il est démontré que des moyens existent pour prévenir l'HTA ou pour sa prise en charge médicale. De nombreux auteurs ont montré que la prévention de l'HTA reste possible à travers un mode de vie saine comprenant entre autres la pratique de l'exercice physique, une alimentation saine, la non-consommation de la cigarette et de l'alcool ¹⁶. Aussi, des traitements médicamenteux existent pour équilibrer la pression artérielle et réduire l'incidence des complications telles que les accidents vasculaires cérébraux, les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque et les maladies du rein.¹⁷ Des auteurs ont montré dans une étude sur la prise en charge de personnes hypertendues une réduction d'environ 40 % du risque d'accident vasculaire cérébral, une baisse de près de 29 % des maladies coronariennes et une réduction de 20 % de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires. [18]

1.1.6 Les antihypertenseurs.

Les antihypertenseurs sont un groupe de médicaments utilisés pour normaliser une tension artérielle trop élevée. Les antihypertenseurs ont des mécanismes d'action très variés et appartiennent à cinq familles de médicaments : les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine II (ARA-II) ou également appelés sartans. Le traitement doit être suivi sur le long terme. Une surveillance régulière de la tension est nécessaire afin de vérifier l'efficacité du traitement. [15]

1.1.7 Les médicaments antihypertenseurs.

L'efficacité des médicaments varient en fonction des patients, en fonction de leur niveau de tension et des caractéristiques physio-pharmacologiques qui leur sont propres". Il existe cinq classes de médicaments antihypertenseurs. L'hypertension artérielle étant une maladie qui contracte les artères, ces médicaments agissent selon leurs propriétés, sur la relaxation des artères. [39]

1. Les diurétiques thiazidiques : ce sont les médicaments antihypertenseurs les plus anciens. Ils favorisent l'élimination d'eau et de sel par les reins et diminuent ainsi le volume de liquide qui circule dans les artères. Cette action diminue la tension sur les parois des artères. Actuellement, ils sont utilisés à des dosages faibles qui

limitent leurs effets indésirables. La surveillance régulière de leur effet sur les reins doit être effectuée par prise de sang.

2. Les bêtabloquants : "Ces médicaments soignent l'hypertension artérielle mais aussi l'angine de poitrine, l'insuffisance cardiaque et les troubles du rythme cardiaque", **Xavier Girerd**. Ils bloquent l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline et diminuent la sécrétion de la rénine, des hormones qui entraînent une augmentation de la pression artérielle. Les bêtabloquants en se fixant sur des récepteurs bloquent l'effet de ces substances ce qui provoque la baisse de la pression artérielle.
3. Les antagonistes calciques : "Ces médicaments s'opposent à la libération de calcium intracellulaire responsable de la contraction des artères. Ainsi, ils favorisent la relaxation des artères, une cause primordiale dans l'élévation de la tension. Ces médicaments fonctionnent chez la quasi-totalité des patients hypertendus".
4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : ces médicaments bloquent la production de l'angiotensine II, une hormone qui augmente la pression artérielle.
"Les IEC ont été une véritable révolution en cardiologie. Ils soignent deux grandes maladies, l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque", **Xavier Girerd**.
5. Les sartans ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA- 2) bloquent l'action de l'angiotensine II. "Ces médicaments sont de très efficaces antihypertenseurs et ont une action de protection des reins en particulier en cas de diabète. Ils n'ont pas d'effets indésirables spécifiques et leur association avec un diurétique ou un antagoniste calcique augmente leur effet sur la tension. Ils sont en France disponibles dans plusieurs 'combinaison fixes."

1.1.8 Action de l'OMS.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) aide les pays à combattre l'hypertension en tant que problème de santé publique. En 2021, l'OMS a publié de nouvelles lignes directrices sur le traitement pharmacologique de l'hypertension chez les adultes. Cette publication fournit des recommandations reposant sur des données factuelles sur la mise en place d'un traitement de l'hypertension, et les intervalles de suivi recommandés. Le document indique aussi la tension artérielle à atteindre pour maîtriser l'hypertension, et comporte des

informations sur le personnel qui, dans le système de santé, peut mettre en place le traitement. L'OMS et les **Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique** (U.S. CDC) ont lancé en septembre 2016 la Global Hearts Initiative, qui comprend l'ensemble HEARTS. Les six modules de l'ensemble HEARTS (conseils en matière d'hygiène de vie, protocoles de traitement élaborés sur des bases factuelles, accès aux médicaments et aux technologies essentiels, soins dispensés en équipe et systèmes de suivi) constituent une approche stratégique pour améliorer la santé cardiovasculaire dans le monde.

Depuis la mise en œuvre du programme dans 18 pays à revenu faible ou intermédiaire en 2017, trois millions de personnes ont été traitées pour une hypertension sur la base d'un protocole suivant des modèles de soins centrés sur la personne. Ces programmes montrent que les programmes standardisés de lutte contre l'hypertension peuvent être mis en œuvre et sont efficaces. [38]

1.2 Inflammation.

1.2.1 Définition de l'inflammation.

L'inflammation est un processus de défense de l'organisme dont le but est de neutraliser, de combattre ou d'éliminer l'agent pathogène (endogène ou exogène) et de préparer la réparation des tissus. Les signes de ce processus sont : chaleur, rougeur, douleur, gonflement. [19]

L'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé. Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation. [20]

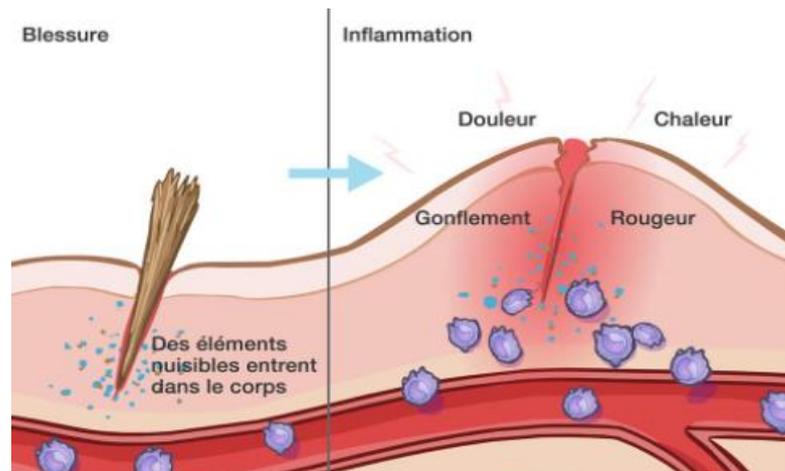


Figure 1.2 Illustration représentative de la réaction de défense.

1.2.2 Les causes de l'inflammation.

L'inflammation peut être causée par des agressions physiques (comme le chaud, le froid, les radiations ionisantes), chimiques (occasionnées par des composés acides ou basiques, des toxines bactériennes). Elle peut être la conséquence d'une infection (en rapport avec la présence dans l'organisme d'organismes vivants pathogènes tels que bactéries, virus, parasites ou champignons). Elle peut être provoquée par une réaction immunitaire secondaire à la réintroduction dans l'organisme d'un antigène (allergie) tel qu'un antibiotique. Elle est enfin souvent la conséquence d'une nécrose tissulaire, elle-même secondaire à de nombreuses causes, par exemple une occlusion artérielle. [21]

1.2.3 Thérapeutiques de l'inflammation.

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires. A côté des analgésiques antipyrétiques tels que l'acide acétylsalicylique (Aspirine), doués à forte dose ou à doses continues, de propriétés anti-inflammatoires. [22]

Les anti-inflammatoires sont répartis en deux grands groupes :

1.2.3.1 Anti-inflammatoires stéroïdiens.

Un anti-inflammatoire stéroïdien est connu sous d'autres appellations : corticoïdes, corticostéroïdes, glucocorticoïdes et cortisone. La cortisone est une hormone stéroïdienne naturelle. Elle est sécrétée par les glandes surrénales de l'organisme. Elle contribue à la régulation des fonctions essentielles du corps. Elle participe à la transformation et à

l'exploitation du sucre. Elle booste les défenses immunitaires et permet de combattre les allergies, le stress physique et les troubles du système immunitaire. Mais encore, la cortisone possède des propriétés glucocorticoïdes lui permettant de soulager une inflammation. Elle dispose aussi de vertus minéral corticoïdes c'est-à-dire antidiurétique, kaliurétique et anti-natriurétique. Un anti-inflammatoire stéroïdien est un glucocorticoïde de synthèse. C'est un produit pharmaceutique dérivant de la cortisone naturelle. Il a pour action de booster les propriétés glucocorticoïdes de cette même cortisone. [23]

1.2.3.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont définis par opposition aux corticoïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens). Les AINS sont des médicaments destinés à prévenir ou à contenir les manifestations inflammatoires. Ils ont une action uniquement symptomatique en agissant sur la physiopathologie de l'inflammation, sans agir sur son étiologie qui devra être traitée à part.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments qui bloquent la formation des prostaglandines, les substances responsables de l'inflammation. Ce sont des médicaments efficaces, mais ils ont parfois une image faussement rassurante. En réalité, ce ne sont pas des médicaments anodins. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une classe de médicaments étendue, comprenant de nombreuses molécules telles que l'ibuprofène. Ils agissent en bloquant la formation des prostaglandines, les substances responsables de l'inflammation. Ils ont des propriétés antalgiques (contre la douleur), antipyrétiques (contre la fièvre) et, à doses plus élevées, anti-inflammatoires. Par ailleurs, les AINS sont responsables de très nombreux effets secondaires qui entraînent de nombreux effets indésirables souvent graves. [24]

CHAPITRE 02

LES FILMS ORODISPERSIBLES FOD.

INTRODUCTION

La muqueuse buccale est composée d'un épithélium qui recouvre la bouche, la langue et les gencives. Elle est constituée de plusieurs couches cellulaires contenant des glucides et des protéines. Sous la muqueuse se trouve une couche appelée sous-muqueuse qui sécrète un liquide semblable à un gel appelé mucus. Les glandes salivaires produisent la salive, qui est principalement composée d'eau, de protéines, d'enzymes, de sels minéraux et d'autres composants. La muqueuse buccale agit comme une barrière et permet l'absorption de substances, avec une perméabilité estimée entre celle de la muqueuse intestinale et celle de la peau. L'épithélium muqueux offre différentes voies d'absorption des médicaments, notamment la voie para-cellulaire et la voie trans-cellulaire. La nature hydrophobe ou hydrophile des molécules médicamenteuses, ainsi que leur poids moléculaire et leur degré d'ionisation, influencent leur absorption à travers la muqueuse buccale. Les films orodispersibles sont une forme d'administration buccale qui se dissolvent rapidement lorsqu'ils sont placés sur la langue, permettant ainsi l'absorption des médicaments par la muqueuse buccale. Ils sont conçus pour être sûrs et pratiques à utiliser. [25]

2.1 Les films orodispersibles (ODF).

Les films orodispersibles (ODF) font partis de ces nouvelles formes galéniques améliorant la compliance aux traitements médicamenteux.²⁵ La FDA introduit les films oraux dans la catégorie « film soluble » défini comme « une mince couche ou revêtement susceptible d'être dissous lorsqu'il est en contact avec un liquide » (**FDA, Center For Drug Evaluation and Research**). Ces films ont aussi fait leur entrée dans **la Pharmacopée Européenne** 7.4 dans la monographie « préparation oromucosale ». Ils sont alors définis comme « des feuilles mono- ou multicouches de matériaux appropriés destinées à être déposées dans la bouche où ils se dispersent rapidement ». Les ODF sont constitués d'une matrice de polymère hydrophile dans laquelle un ou plusieurs principe(s) actif(s) seront dissous ou dispersés. Une fois le film déposé sur la langue ou dans la cavité buccale, la matrice va se désagréger libérant ainsi le PA pour une action locale ou systémique Ce type de mécanisme pharmacocinétique lui permet d'éviter le métabolisme de premier passage, offrant ainsi un début d'action rapide avec une biodisponibilité améliorée. [26]



Figure 2.1 Schéma représentatif du mode d'administration du film orodispersible.

Donc le FOD est une forme posologique solide qui se dissout ou se désintègre rapidement dans la cavité buccale, donnant une solution ou une suspension sans qu'il soit nécessaire d'administrer de l'eau, connue sous la forme d'une forme posologique orale à dispersion rapide. [27]

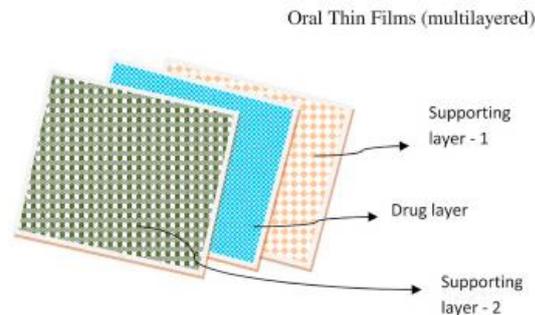


Figure 2.2 Dessin représentatif de la composition d'un film orodispersible.

1/couche adhésive : Contient uniquement le produit adhésif.

2/couche intermédiaire : Contient le PA (blindé entre les couches).

3/couche de support : soluble.

Plusieurs types de films considérés comme orodispersibles peuvent être décrits :

- A dissolution rapide : ODF forme une solution de PA une fois dissous.
- A désintégration rapide : ODF forme une suspension de PA une fois désintégré.
- A désintégration prolongée : ODF adhère à la partie gingivale.

2.1.1 Caractéristiques des films orodispersibles.

Le tableau ci-dessous présentent toutes les caractéristiques des films orodispersibles à libération rapide et à libération retardé. [25]

Tableau 2.1 Les caractéristiques du film orodispersible à libération rapide et retardée.

Propriétés	Film à libération rapide	Film à libération retardée
Air (cm ²)	2-8	2-7
Epaisseur (µm)	20-70	50-500
Structure	Une seule couche	Une ou plusieurs couches
Excipients	Polymères hydrophiles solubles	Polymères hydrophiles solubles
Etat de PA	Solution solide	Solution solide ou suspension
Application	Langue	Gencive ou région buccale
Temps dissolution	<60 secondes	Formation d'un gel en quelques minutes
Mode d'action	Systémique ou local	Systémique ou local

2.2 Considérations relatives à la formulation.

La fabrication ou la préparation des ODF nécessitent une sélection rigoureuse des matières premières car elles ciblent des populations particulières (gériatrie et pédiatrie). [28]

2.2.1 Ingrédient pharmaceutique actif (IPA) - 30 % :

Le principe actif doit être dissous pour que l'absorption se produise. Si la substance active est très lipophile, elle est insoluble dans le milieu aqueux, et l'absorption peut ne pas être au niveau souhaité. Par conséquent, il existe un équilibre délicat entre la lipophilie et la solubilité du médicament. Le principal mécanisme d'absorption des médicaments est la diffusion passive. [29]

- L'ingrédient principal à effet thérapeutique. Il est incorporé dans le film par dispersion particulaire ou moléculaire.
- La taille des particules, la distribution et le polymorphisme de l'IPA sont des attributs critiques du film car ils peuvent affecter la solubilité, le taux de dissolution et la biodisponibilité.
- Il y a une quantité limitée de médicament qui peut être chargée dans le film, par conséquent, les médicaments à faible dose et à haute puissance sont préférés ; la

quantité maximale de charge médicamenteuse dépend de la solubilité et de la compatibilité de l'IPA avec les excipients.

2.2.2 Polymères filmogènes hydrosolubles - 40-50% :

Les polymères filmogènes sont des ingrédients essentiels des ODF (les brevets des ODF sont basés sur les divers polymères, IPA et méthodes de préparation). Les propriétés des polymères dépendent de leurs masses moléculaires : les polymères à faible masse moléculaire se dissolvent plus rapidement, mais les polymères à masse plus élevée ont de meilleures propriétés mécaniques.

Selon le poids total du film sec, au moins 45 % de polymère en poids doivent être présents, mais 60 % à 65 % en poids du polymère sont choisis pour obtenir les propriétés souhaitées. Les polymères peuvent être utilisés seuls ou en combinaison pour obtenir les propriétés de film souhaitées. [29]

2.2.3 Plastifiants - 0-20% :

Les plastifiants aident à augmenter la flexibilité et à abaisser la température de transition vitreuse du polymère, réduisant la friabilité du film. Augmentent également la résistance à la traction. Les plastifiants doivent être compatibles avec le médicament, le solvant et le polymère utilisés.

Le sorbitol, le mannitol, la glycérine, le phtalate de diéthyle, le citrate de triéthyle, le citrate de tributyle, le macrogol, le propylène glycol et les esters d'acide citrique sont les plus couramment utilisés. [29]

- Indispensable pour obtenir un FOD souple et non cassant.
- Améliore la plasticité et l'élasticité des films résultants.

2.2.4 Les arômes, colorants, etc. - 0-40 % :

Arômes : masque le goût désagréable des IPA. Les autres :

Les agents stimulant la salive peuvent raccourcir le temps de désintégration. Ajout d'inhibiteurs d'enzymes pour empêcher la dégradation des médicaments ; Les tensioactifs améliorent l'étalement de la masse de revêtement ; Les stabilisants empêchent la sédimentation ; Les gommes naturelles améliorent la viscosité et la capacité filmogène. [29]

Le tableau suivant présente le rôle de chaque composant du film orodispersible. [25]

Tableau 2.2 Rôle de chaque composant de la formulation.

Ingrédient	Rôle	Teneur (% m/m)
Principe Actif	Agent responsable de l'effet thérapeutique	5-30
Polymère hydrophile	Constituant principale des films. Détermine la structure et les propriétés mécaniques mais influence aussi le temps de désintégration et de dissolution.	40-50
Plastifiants	Amélioration de la robustesse, la résistance à la déchirure, la flexibilité des films.	0-20
Désintégrant	Augmente la vitesse de désintégration des films	0-10
Édulcorant	Amélioration du goût.	0-20
Stimulant salivaire	Augmentation de la salivation entraînant une augmentation de la vitesse de désintégration du film.	2-6
Arôme	Amélioration du goût.	0-10

Les deux principales méthodes de fabrication des ODF sont l'enrobage de comprimés et le moulage au solvant ou l'extrusion à chaud. La préparation ODF est flexible, et actuellement la coulée au solvant (casting) est la méthode de choix. [30]

Le moulage au solvant fait référence au processus de mise en suspension de l'IPA dans un mélange de polymères, de plastifiants et d'autres excipients qui ont subi une dissolution par des solvants volatils (eau ou éthanol). Le matériau résultant est appelé film dope, qui sera ensuite étalé sur un rouleau de support antiadhésif (papier imprégné de plastique). Plus tard, le support enduit passera par un appareil de séchage, soit un four, soit une chambre de convection, pour faciliter l'élimination du solvant. Enfin, le film séché sera découpé en bandes et sera emballé individuellement dans des sachets scellés. [31]

Cette méthode est idéale lors de la fabrication d'un film avec un PA thermosensible, car la température requise est relativement basse par rapport à celles utilisées dans l'extrusion à chaud. [30] La figure ci-dessous présentent la chaîne de préparation des ODF par moulage.

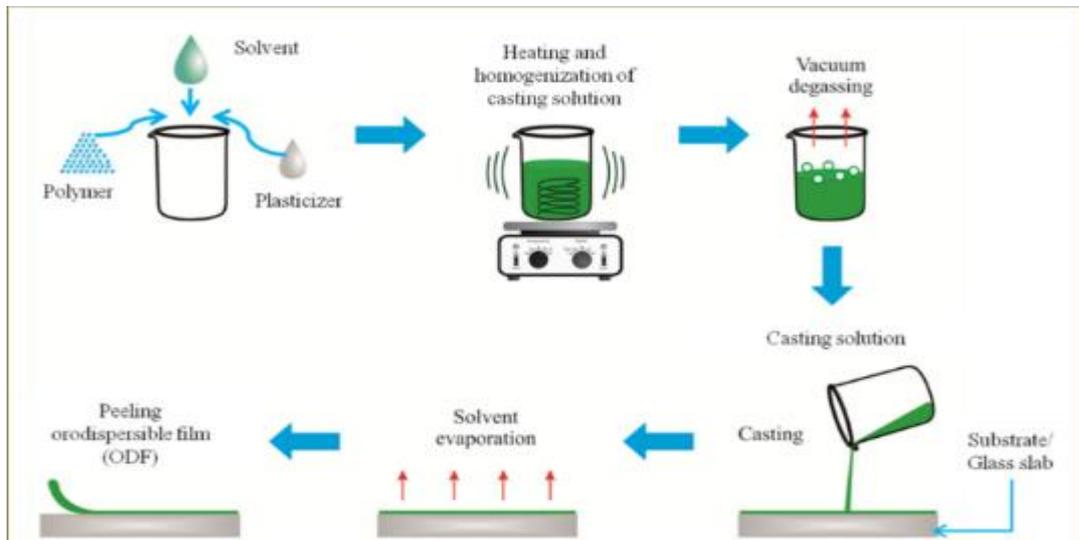


Figure 2.3 Schéma démonstratif de la chaîne de fabrication des ODF par moulage.

D'autre part, la méthode d'extrusion à chaud utilise des ingrédients secs qui seront chauffés, fondus et mélangés via une vis d'extrudeuse jusqu'à ce qu'ils s'homogénéisent. Le matériau fondu sera ensuite soumis à une filière d'extrusion plate qui pressera l'extrudât dans la forme de film souhaitée. Des rouleaux d'allongement pour améliorer l'épaisseur et la résistance du film seront utilisés pendant que le matériau est encore chaud et malléable. Enfin, le film extrudé sera refroidi, coupé puis emballé. [31]

De plus, comme ce processus implique l'utilisation de températures élevées, tous les ingrédients utilisés doivent être dépourvus d'eau et de solvants volatils pour éviter la présence de vides dans le film qui pourraient affecter l'uniformité, la résistance et l'apparence du produit.

Le problème avec l'extrusion thermo fusible est qu'elle expose les ingrédients du film à une température très élevée ; ce qui peut entraîner une dégradation des matières premières. [31]

2.3 Caractérisation des films orodispersibles.

2.3.1 Contrôle morphologique et organoleptique.

Le contrôle morphologique et organoleptique des ODF est essentiel pour évaluer leur apparence, leur texture, leur couleur, leur odeur et leur goût.[32]

2.3.2 Détermination des degrés de gonflement.

Le degré de gonflement des ODF fait référence à la mesure de l'augmentation de volume ou de l'expansion des films lorsqu'ils sont exposés à un milieu liquide, généralement la salive.

Lorsque les ODF entrent en contact avec la salive ou un autre liquide buccal, ils commencent à se dissoudre ou à se disperser. Pendant ce processus, les films peuvent se gorger de liquide et augmenter de volume. Le degré de gonflement des ODF peut être quantifié en mesurant les changements de dimensions (épaisseur, surface, etc.) ou de poids des films avant et après l'exposition au liquide. La mesure du degré de gonflement peut fournir des informations sur la capacité d'absorption et de rétention du liquide par les films. [33]

2.3.3 Capacité d'absorption d'humidité.

La capacité d'absorption d'humidité est généralement déterminée en soumettant les ODF à des conditions contrôlées d'humidité élevée et en mesurant la quantité d'humidité absorbée au fil du temps. [33]

2.3.4 Transparence.

La transparence des films à dissolution orale fait référence à leur capacité à laisser passer la lumière sans diffusion ou absorption significative. Cette propriété est généralement évaluée par inspection visuelle ou par des techniques instrumentales telles que la spectrophotométrie. Lors d'une inspection visuelle, le film est examiné pour détecter tout trouble, turbidité ou opacité visible pouvant indiquer un manque de transparence. [33]

2.3.5 Pourcentage d'allongement.

Le pourcentage d'allongement des ODF mesure la capacité des films à s'étirer sans se rompre lorsqu'une force de traction est appliquée. Cette mesure est importante pour évaluer la flexibilité et la résistance des films. [29]

2.3.6 Caractérisation des interactions.

Les interactions excipient-excipient et/ou excipient-PA ont un rôle déterminant dans les formes galéniques. Des techniques spectroscopiques telles que l'Infra-Rouge à Transformée de Fourier (FT-IR) permettent d'observer ces interactions d'associations.

L'utilisation d'un spectrophotomètre IR est mesurée et examinée les spectres infrarouges que tous les composants entrant les formulations pour détecter les interactions indésirables entre composants de formulation et le PA pur. [25]

2.3.7 Morphologie superficielle.

Une étude de la morphologie de surface de l'ODF est réalisée à l'aide de la méthode de microscopie électronique à balayage (MEB). L'uniformité du film et l'absence de pores et de stries indiquent la bonne qualité de l'ODF. [25]

2.3.8 Caractérisation de l'état physique du PA.

L'état physique du PA (amorphe ou cristallin) dans la matrice de polymère peut être caractérisé à l'aide de deux techniques, la diffraction des rayons X (DRX) et l'analyse calorimétrique différentielle (Differential Scanning Calorimetry - DSC). [25]

2.3.9 Détermination de la valeur du pH.

La détermination du pH des ODF est importante en termes de solubilité/dispersion dans la cavité buccale, de propriétés gustatives et de libération rapide des médicaments. Elle est aussi importante pour évaluer l'acidité ou l'alcalinité du produit. [25]

2.3.10 Test de désintégration in vitro.

Le temps de désintégration correspond au moment où le film mince commence à se désintégrer ou à se disperser. Le poids et l'épaisseur du film jouent un rôle important dans la détermination des propriétés physiques des films solubles dans l'eau. [34]

2.3.11 Test de dissolution in vitro.

Des études de dissolution in vitro peuvent être réalisées en utilisant les modifications apportées à l'appareil à panier ou à palette standard décrit dans l'une quelconque des pharmacopées car un appareil à palette conventionnel peut entraîner le flottement du film. Le milieu de dissolution sera sélectionné en fonction des conditions de puits et de la dose la plus élevée du PA. [34]

2.4 Stabilité des ODF.

L'étude de stabilité des films orodispersibles est d'une importance primordiale pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments. L'objectif principal de l'étude de stabilité des films orodispersibles est de déterminer leur durée de conservation, c'est-à-dire la période pendant laquelle le médicament conserve ses propriétés physiques, chimiques et thérapeutiques spécifiées. Cette étude implique une évaluation approfondie de divers paramètres, tels que la dégradation chimique, les changements physiques, la teneur en principes actifs, l'apparence et la performance du film. [35]

2.5 Avantages et inconvénients des ODF.

2.5.1 Les avantages. [36]

- ✓ Les ODF sont formulés pour se dissoudre rapidement une fois placés sur la langue et en contact avec la salive, éliminant ainsi le besoin d'avaler. Cette conception d'administration de médicaments augmente l'observance chez les populations pédiatriques et gériatriques, ainsi que chez les patients alités souffrant de dysphagie, de la maladie de Parkinson ou même de vomissements.
- ✓ De plus, étant donné que les médicaments sont destinés à être libérés et absorbés dans la muqueuse buccale, ils contournent complètement le métabolisme de premier passage ; dans lequel la concentration d'un médicament peut être considérablement réduite avant qu'il n'atteigne le système circulatoire, car il est d'abord absorbé et métabolisé dans le tractus gastro-intestinal et le foie.
- ✓ Les ODF offrent également un dosage précis puisque chaque film contiendra une teneur précise en médicament ; ce qui les rend supérieures aux suspensions buvables conventionnelles qui doivent être versées et dosées pour obtenir une dose unique.
- ✓ Contrairement aux comprimés, les problèmes de fragilité lors de la fabrication, du stockage, de la et de l'administration sont inexistantes avec les ODF ; au lieu de cela, ils présentent une flexibilité et une robustesse aux forces mécaniques.
- ✓ Application facile aux patients mentaux et incompatibles.
- ✓ Il y a peu ou pas de résidus dans la bouche après application.

- ✓ Pas besoin de mesurer, ce qui est un inconvénient important dans formes posologiques liquides.
- ✓ Une apparition rapide des effets dans les conditions nécessitant une intervention urgente, par exemple, l'hypertension et les crises allergiques telles que l'asthme et les maladies.

2.5.2 Les inconvénients. [36]

- ✓ L'inconvénient majeur d'un ODF est sa capacité limitée de chargement de médicament ; la raison pour laquelle ces films sont aptes à manipuler des médicaments très puissants à faible dose. Se pose également le problème du masquage du goût, car l'ajout de ce type d'excipient peut fortement diminuer la concentration de l'IPA ; pour les drogues extrêmement amères, le masquage du goût peut même être impossible.
- ✓ Ne convient pas aux médicaments qui provoquent une irritation du pH oral et ne sont pas durables.
- ✓ L'ODF est hygroscopique par nature. Pour cette raison, il entraîne des difficultés pour la protection à long terme.
- ✓ Seuls les médicaments absorbés par diffusion passive peuvent être appliqués de cette manière.
- ✓ Étant donné que les ODF sont résolus rapidement, l'arrêt de la dose n'est pas possible
- ✓ La méthode de préparation est coûteuse par rapport aux comprimés à dissolution orale.

CHAPITRE 03

MISE EN ŒUVRE EXPERIMENTALE ET FORMULATION DES
FILMS ORODISPERSIBLES POUR LE TRAITEMENT
D'HYPERTENSION ET DE L'INFLAMMATION.

INTRODUCTION

Les films orodispersibles (ODF) à base de substances médicamenteuses représentent une avancée significative dans le domaine pharmaceutique. Cependant, pour tirer pleinement parti de leur potentiel, il est crucial d'optimiser la formule qualitative et quantitative de ces ODF afin d'améliorer leur stabilité, leur dissolution, leur biodisponibilité et leurs propriétés physicochimiques.

Dans notre stage de fin d'étude on a visé sur le développement et l'optimisation des films orodispersibles pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'inflammation, cette étude est basée sur des recherches et des essais approfondis afin d'améliorer nos connaissances et de donner plus de détails et d'informations sur les films orodispersibles.

Dans le cadre de notre étude, nous avons réalisé une série de tests physicochimiques approfondis pour évaluer les différentes caractéristiques des ODF, telles que leur épaisseur, leur résistance mécanique, leur uniformité de dosage, leur dissolution et leur stabilité.

Les tests physicochimiques comprennent des analyses du dosage (teneur en principe actif) du film, de la compatibilité des substances actives avec les excipients, et de la désintégration du film, ainsi que de sa flexibilité. Nous avons utilisé des méthodes telles que la spectrophotométrie INFRAROUGE et UV-Visible pour évaluer ces paramètres.

Ces tests physicochimiques nous permettent de caractériser les propriétés des ODF, d'optimiser leur formulation en fonction des objectifs thérapeutiques et de garantir leur qualité et leur performance. Les résultats de ces tests nous permettent de prendre des décisions éclairées concernant les ajustements nécessaires dans la formulation des films, les procédés de fabrication et les conditions de stockage pour optimiser l'efficacité et la stabilité des ODF destinés au traitement de l'hypertension artérielle.

3.1 Matières premières et réactifs.

3.1.1 Les substances actives utilisées.

➤ L'acébutolol chlorhydrate : (Dictionnaire Vidal)

Le chlorhydrate d'acébutolol est la forme de sel chlorhydrique de l'acébutolol, un dérivé synthétique du butyranilide ayant une activité hypotensive et antiarythmique. Il agit

comme un antagoniste bêta-adrénergique cardiosélectif avec peu d'effet sur les récepteurs bronchiques et possède des propriétés sympathomimétiques intrinsèques.

- Formule moléculaire : $C_{18}H_{28}N_2O_4$
- Teneur_: de 99,0 à 101,0 % (substance desséchée)
- Masse moléculaire : 372.9 g/mol
- pH : entre 4,5 et 7,0 en solution (1 sur 100).
- Formule développée :

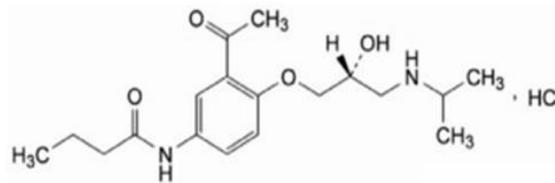


Figure 3.1 Formule chimique développée de l'acébutolol chlorhydrate.

- Propriétés physicochimiques :

Poudre cristalline blanche ou quasi blanche, très soluble dans l'eau et l'éthanol (96 %), très légèrement soluble dans l'acétone et le dichlorométhane. Le point de fusion est d'environ 143°C.

- Mécanisme d'action :

L'acébutolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques : une activité bêtabloquante bêta-1 sélective, un effet anti arythmique et un pouvoir agoniste partiel (activité sympathomimétique intrinsèque modérée).

- Cas d'usage :

L'acébutolol est utilisé dans la prise en charge de : angors, extrasystoles ventriculaires, fibrillations auriculaires, flutters auriculaires, hypertensions artérielles, infarctus du myocarde, tachycardies.

➤ **Le diclofénac sodique :**

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dont l'efficacité a été avérée suite à de nombreux essais cliniques, préconisé dans le traitement des rhumatismes douloureux et inflammatoires et de certaines affections non rhumatismales. Le premier agent anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) approuvé qui est un dérivé de l'acide phénylacétique.

- Formule moléculaire : $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
- Masse moléculaire : 318.13g/mol
- Solubilité (15 c° à 25 C°) :
 - 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)
- pKa : $4,0 \pm 0,2$ à 25°C dans l'eau.
- Formule développée :

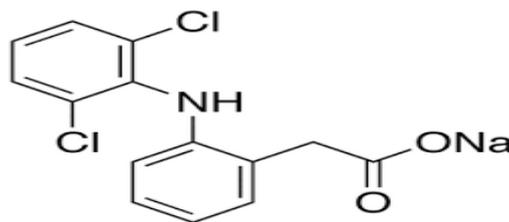


Figure 3.2 Formule chimique développée du diclofénac sodique.

3.1.2 Les excipients utilisés. [37]

➤ **Alginate de sodium**

- Formule empirique et poids moléculaire : $C_6H_7NaO_6$ / 198,105 g/mol
- Formule structurelle

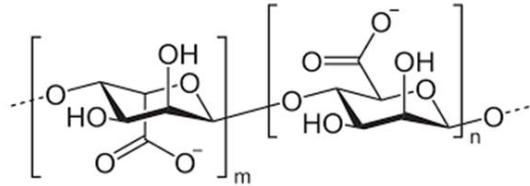


Figure 3.3 Formule chimique développée d'alginate de sodium.

- Catégorie fonctionnelle : Conservateur microbien ; Co solvant ; émollient ; humectant ; plastifiant ; solvant ; édulcorant ; agent de tonicité.

➤ Hypromellose

- Nom chimique et Poids moléculaire : Éther hydroxypropylméthylique de cellulose 10 000 à 1 500 000 g/mol.
- Formule structurelle

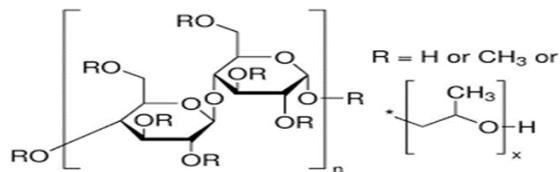


Figure 3.4 Formule chimique développée d'hypermellose.

- Catégorie fonctionnelle : Matériau bio adhésif ; agent de revêtement ; agent de libération contrôlée ; agent de dispersion ; activateur de dissolution ; agent émulsifiant ; émulsion stabilisateur ; agent filmogène.

➤ Acide citrique 1-hydrate

- Formule empirique et poids moléculaire : $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ / 210.14 g/mol
- Formule structurelle

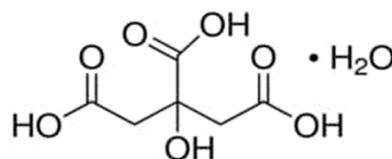


Figure 3.5 Formule chimique développée d'acide citrique.

- Catégorie fonctionnelle : Agent acidifiant ; antioxydant ; agent tampon ; agent chélates ; exhausteur de goût ; conservateur.

➤ **Polyvinylpyrrolidone**

- Formule empirique et poids moléculaire : $(C_6H_9NO)_n$ / 2500–3 000 000
- Formule structurelle

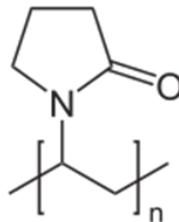


Figure 3.6 Formule chimique développée de polyvinylpyrrolidone.

- Catégorie fonctionnelle : Désintégrant ; activateur de dissolution ; agent de suspension.

➤ **Glycérine**

- Formule empirique et poids moléculaire : $C_3H_8O_3$ / 92.09 g/mol
- Formule structurelle

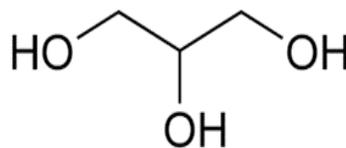


Figure 3.7 Formule chimique développée de la glycérine.

- Catégorie fonctionnelle : Plastifiant, conservateur microbien ; Co solvant ; émoullient ; humectant ; solvant ; édulcorant ; agent de tonicité.

➤ **Acide sorbique**

- Formule empirique et poids moléculaire : $C_6H_8O_2$ / 112.13g/mol
- Formule structurelle

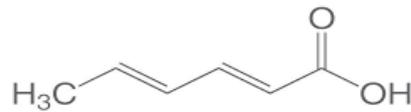


Figure 3.8 Formule chimique développée d'acide sorbique.

- Catégorie fonctionnelle : Conservateur antimicrobien.

➤ **Tween 80**

- Formule empirique et poids moléculaire : $C_{64}H_{124}O_{26}$ / 1 310 g/mol
- Formule structurale

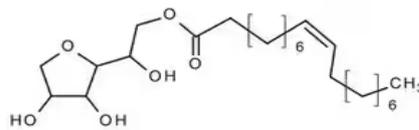


Figure 3.9 Formule chimique développée du tween 80.

- Catégorie fonctionnelle : tension actif ; émulsifiant et stabilisant. Il stabilise, conserve ou intensifie la couleur de l'aliment dans lequel il est utilisé.

➤ **Aspartame**

- Formule empirique et poids moléculaire : $C_{14}H_{18}N_2O_5$ / 294,3 g/mol
- Formule structurale

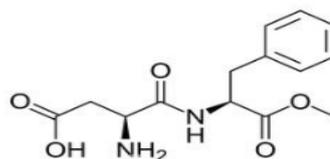


Figure 3.10 Formule chimique développée de l'aspartame.

- Catégorie fonctionnelle : édulcorant artificiel puissant et faible en calories.

➤ **Saccharose**

- Formule empirique et poids moléculaire : $C_{12}H_{22}O_{11}$ / 342,3 g/mol
- Formule structurale

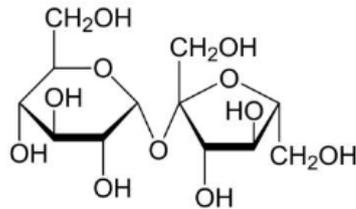


Figure 3.11 Formule chimique développée du saccharose.

- Catégorie fonctionnelle : sucre à la saveur douce, utilisé comme excipient.

➤ **Polyéthylène glycol (PEG)**

- Formule empirique et poids moléculaire : $(C_2H_4)_n$ / 0,91–0,96 g·cm⁻³
- Formule structurale

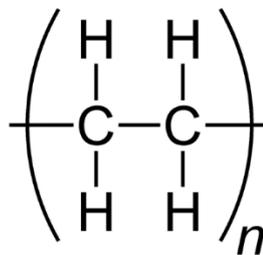


Figure 3.12 Formule chimique développée de polyéthylène glycol.

- Catégorie fonctionnelle : utilisé comme plastifiant ou comme matière première dans plusieurs domaines d'application.

➤ **Alcool polyvinylique (PVA)**

- Formule empirique et poids moléculaire : $(C_2H_4O)_n$ / 44,052 6 g·mol⁻¹
- Formule structurale

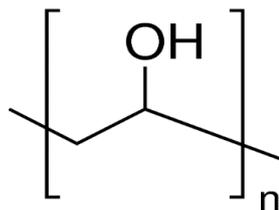


Figure 3.13 Formule chimique développée d'alcool polyvinylique.

- Catégorie fonctionnelle : L'alcool polyvinylique est un polymère bien établi dans l'industrie pharmaceutique. En raison de ses propriétés uniques, il est utilisé dans diverses applications. Les applications les plus utilisées sont l'enrobage de comprimés et la granulation humide.

➤ **Arôme d'orange.**

- Catégorie fonctionnelle : L'arôme d'orange est un arôme alimentaire naturel d'origine végétale, obtenu par extraction, concentration, distillation, torréfaction ou fermentation conformément à la législation européenne. Utiliser dans les préparations médicamenteuses afin de masquer le goût amer des substances actifs utilisées.

3.2 Appareillages et équipements.

- Balance analytique (METTLER TOLEDO).
- Micro tamiseur.
- Agitateur chauffant (MAG ISO LAB).
- Agitateur à hélice (IKA RW16 basic).
- Homogénéisateur (Ultra-Turrax ; Wise TIS).
- Bain à ultrasons (AGROLAB).
- Étuve (Mettmert).

3.3 Verreries et autres

- Béchers.
- Spatules.
- Barreau magnétique.
- Eprouvettes : 50ml et 100ml.
- Verre de montre.
- Fioles jaugées : 100ml, 200 ml, 250 ml.
- Pipettes graduées : 10ml et 20 ml.
- Pissettes à eau.

3.4 Processus de fabrication des films orodispersibles ODF.

La méthode de fabrication par coulée/évaporation est l'une des techniques couramment utilisées pour produire des films orodispersibles (ODF) à base de substances médicamenteuses. Cette méthode permet d'obtenir des films minces, uniformes et de qualité en utilisant des solutions polymériques liquides qui sont ensuite solidifiées par évaporation du solvant.

Le processus de fabrication par coulée/évaporation commence par la préparation d'une solution polymérique contenant la substance active et les excipients nécessaires. La solution est généralement préparée en dissolvant le polymère dans un solvant approprié, à une concentration précise. Le choix du polymère dépend des propriétés recherchées, telles que la biodisponibilité, la dissolution et la stabilité du médicament.

Une fois la solution polymérique préparée, elle est coulée uniformément sur une surface plane et non adhésive, telle qu'une plaque en verre ou un moule spécialement conçu. La couche de solution est étalée à l'aide d'une spatule ou d'un dispositif de revêtement pour obtenir une épaisseur homogène du film. Il est important de contrôler l'épaisseur du film, car elle affecte la vitesse de dissolution et l'efficacité de libération du médicament.

3.5 Optimisation des films orodispersibles ODF.

Dans le cadre de notre recherche et pour l'optimisation des ODF on a effectué 16 formules différentes des ODF dans le but d'atteindre l'optimum. Le tableau [3.1] Représente les 16 formulations des ODF.

Tableau 3.1 Composition qualitative des 16 formulations des films orodispersibles ODF.

Formule	Polymère filmogène	Plastifiant	Conservateur	Édulcorant	Stimulant salivaire	Arôme
1	Alginate de sodium PVA.	Glycérine PEG	0%	0%	Acide citrique	0%
2	Alginate HPMC PVA	PEG	0%	0%	Acide citrique	0%
3	Alginate de sodium HPMC	Glycérine	0%	0%	Acide citrique	0%
4	Alginate de sodium HPMC	Glycérine	0%	0%	0%	0%
5	PVA HPMC PVP	0%	0%	Aspartame Saccharose		Arôme orange
6	PVA HPMC Alginate de sodium	0%	Acide sorbique	Aspartame	0%	Arôme orange
7	Alginate de sodium Gomme xanthane	Glycérine	0%	Tween 80	Acide citrique	0%
8	Alginate de sodium Gomme xanthane	Glycérine	0%	Aspartame	Acide citrique	Arôme orange

9	Alginate de sodium HPMC PVP	PEG	0%	Aspartame	Acide citrique	Arôme orange
10	Alginate de sodium HPMC	Glycérine PEG	0%	0%	0%	Arôme orange
*11	Alginate de sodium HPMC	Glycérine PEG	0%	0%	Acide citrique	0%
12	Alginate de sodium HPMC	Glycérine	Acide sorbique	Aspartame	0%	Arôme orange
13	Alginate de sodium HPMC	Glycérine PEG	0%	0%	0%	0%
*14	Alginate de sodium	Glycérine	Acide sorbique	Aspartame	Acide citrique	0%
15	HPMC	Glycérine PEG	0%	Aspartame	Acide citrique	Arôme orange
16	Alginate de sodium	Glycérine PEG	0%	0%	0%	Arôme orange

*Le solvant utilisé est l'éthanol à 35%

3.6 Exemple de procédé de formulation d'un film orodispersible.

- Le film a été formulé en utilisant la méthode de coulée/évaporation. Tout d'abord, une solution aqueuse a été préparée en mélangeant, le composant polymère (l'alginate de sodium et le PVA) dans l'eau distillée à une température bien contrôlée sous agitation continue à l'aide d'un agitateur magnétique jusqu'à ce qu'il soit bien mélangé.
- Ensuite une quantité déterminée de glycérine et de PEG a été ajoutée, suivie de quelques gouttes d'arôme d'orange.
- L'acide citrique a été ajouté à la solution après un temps déterminé, dans le but d'augmenter la production de la salive, favorisant ainsi une désintégration plus rapide du film.

- La solution a été agitée pendant quelques heures pour former un gel. Ensuite, ce dernier a été homogénéisé pendant 30 minutes par un homogénéisateur.
- La deuxième étape du processus consistait à couler uniformément la solution filmogène sur une surface plane après avoir éliminé toutes les bulles d'air à l'aide d'un appareil à ultrason.
- Ensuite, la préparation a été évaporée et séchée dans une étuve à une température bien déterminée pendant 20 minutes afin d'obtenir un film facilement démoulable.

Ci-dessous la figure [3.14], schéma représentatif de la chaîne de formulation d'un film orodispersible.

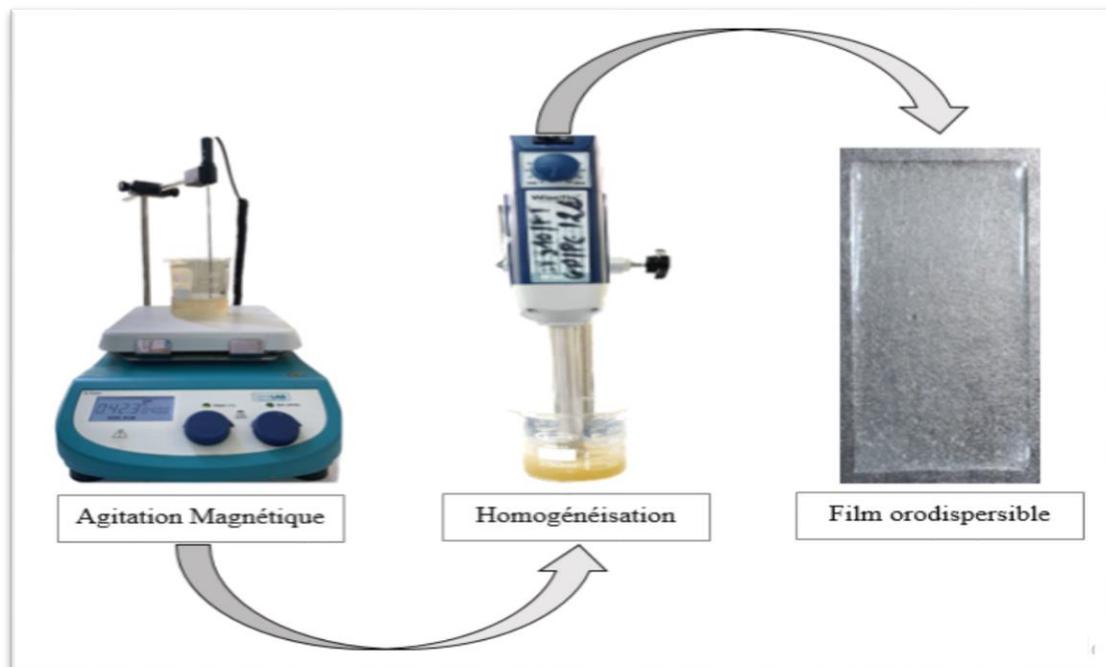


Figure 3.14 Schéma récapitulatif de la chaîne de formulation d'un film orodispersible.

Conclusion

En conclusion de ce chapitre, nous avons discuté en détail des produits et équipements utilisés, ainsi que du procédé de formulation des films orodispersibles (ODF) et de son optimisation. Nous avons identifié les produits nécessaires à la réalisation des ODF, tels que les polymères filmogènes, les plastifiants et les édulcorants. L'utilisation de ces produits a été soigneusement sélectionnée en fonction de leurs propriétés et de leur compatibilité avec la substance active, afin de garantir la qualité et l'efficacité des ODF.

Nous avons également examiné le procédé de formulation des ODF, qui comprend des étapes telles que la préparation de la solution aqueuse, le mélange des ingrédients, la coulée de la solution sur des moules, et le séchage des films. L'optimisation de ce procédé a été réalisée par le biais d'essais répétés, en ajustant les variables de formulation et en évaluant les propriétés des ODF obtenus.

L'étape d'optimisation a été cruciale pour obtenir des ODF de haute qualité. En réalisant un total de 16 essais, nous avons pu identifier les combinaisons optimales de matières premières, de concentrations et de procédés de formulation pour obtenir des ODF conformes aux critères organoleptiques et fonctionnels souhaités.

CHAPITRE 04

ANALYSES ET DISCUSSIONS DES RÉSULTATS

4.1 Étude de caractérisation et évaluation des ODF.

Les ODF doivent répondre aux exigences habituelles des formes galéniques à savoir l'uniformité de masse et l'uniformité de teneur en PA selon les essais décrits à la Pharmacopée Européenne. La monographie de la Pharmacopée Européenne sur la caractérisation des ODF n'étant pas encore établie, il faut se référer aux essais réalisés sur les formes orales solides ou uni doses.

Dans le cadre des études de caractérisation des ODF préparés, diverses analyses et mesures sont réalisées.

4.2 Évaluation des propriétés organoleptique, pharmaco techniques et caractérisation in vitro.

4.2.1 Contrôle organoleptique des ODF formulés.

Lors de l'optimisation on a obtenus des films orodispersibles hors normes. Afin de démontrer cette anomalie, le tableau [4.1] présente les caractéristiques organoleptiques des 13 formules non conformes.

Tableau 4.1 Résultats du contrôle organoleptique des 13 formulations des films orodispersibles non réussies.

Formule	Couleur	Odeur	Homogénéité	Flexibilité
1	Transparent	Sans odeur	Non homogène (présence des cristaux)	Flexible
2	Transparent	Sans odeur	Non homogène (présence des petites particules blanc et des cristaux)	Flexible
3	Transparent	Sans odeur	Non homogène (présence des petites particules blanches)	Flexible
4	Transparent	Sans odeur	Contient des bulles d'air	Flexible

5	Blanc	Odeur désagréable	Non homogène	Rigide
6	Marron	Odeur désagréable	Homogène	Non flexible
7	Transparent	Odeur désagréable	Homogène	Très fragile
8	Jaune	Odeur désagréable	Homogène	Flexible
9	Marron clair	Sans odeur	Non homogène	Rigide
11	Blanc	Sans odeur	Non homogène	Un peu flexible
12	Transparent	Sans odeur	Non homogène	Flexible
13	Transparent	Sans odeur	Contient des bulles d'air	Un peu flexible
14	Blanc crémeux	Odeur désagréable de l'alcool	Non homogène	Très rigide

La figure [4.1] ci-dessous présente quelques photographies des films orodispersibles qui sont hors les normes.

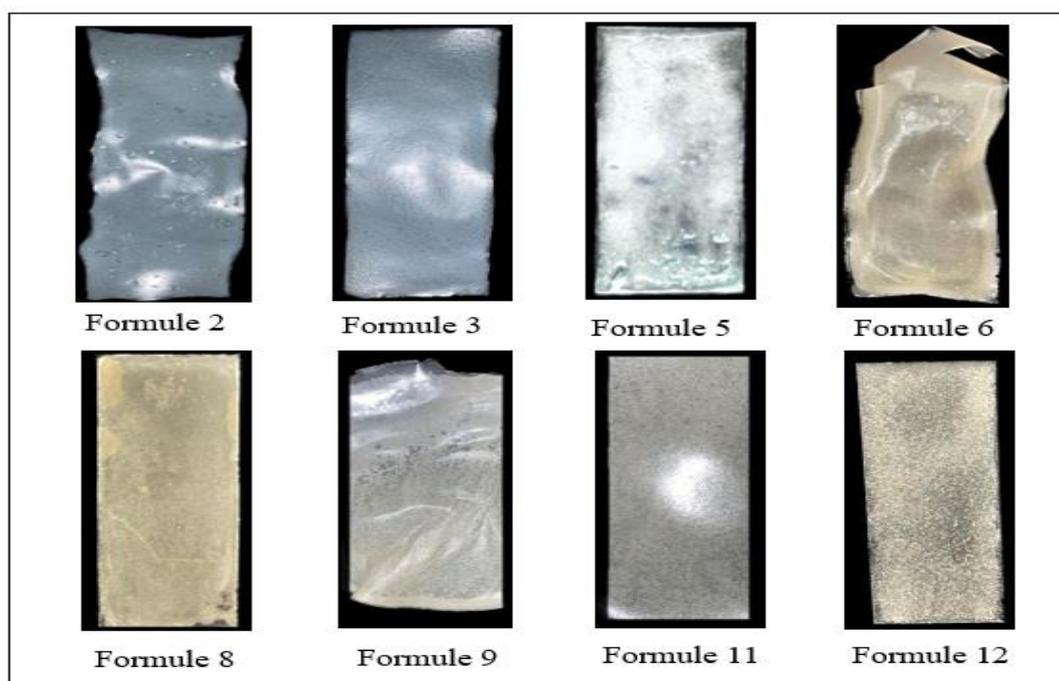


Figure 4.1 Photographies des films orodispersibles non-conformes.

Les formulations réalisées ont abouti à la réussite de trois films orodispersibles qui sont conformes aux normes spécifiques en terme de caractéristiques organoleptiques. Les résultats du contrôle organoleptique de ces trois ODF réussis sont présentés dans le tableau [4.2].

Tableau 4.2 Résultats du contrôle organoleptique des 3 formulations des films orodispersibles réussis.

Formule	Couleur	Odeur	Homogénéité	Flexibilité
10	Transparent	Sans odeur	Homogène	Flexible
15	Transparent	Sans odeur	Homogène	Flexible
16	Transparent	Sans odeur	Homogène	Flexible

La figure [4.2] ci-dessous présente 3 photographies des films orodispersibles réussis.

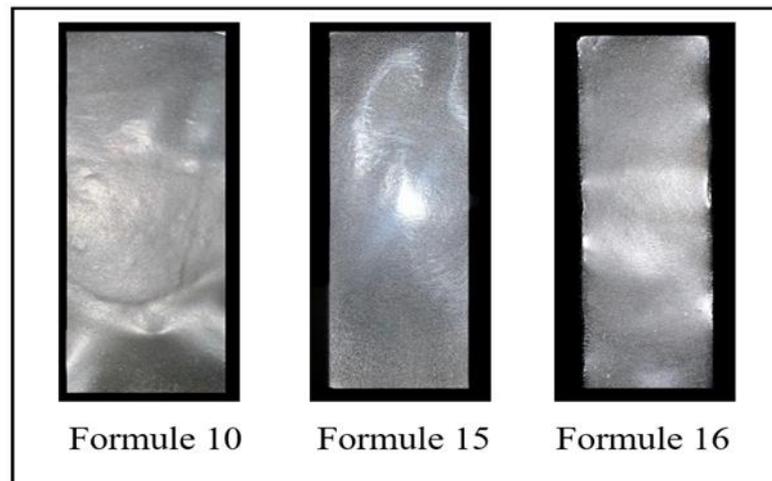


Figure 4.2 Photographies des films orodispersibles réussis.

❖ Discussion des résultats de l'optimisation.

Après avoir réalisé un total de 16 essais. Parmi ces essais, nous avons réussi à obtenir trois films qui sont conformes aux critères organoleptiques souhaités, à savoir qu'ils sont flexibles et homogènes. Cependant, il est important de noter que les autres films présentaient des défauts tels que des cristaux, des grumeaux et une flexibilité insuffisante.

Cette observation suggère que le choix des matières premières, des concentrations et des procédés de formulation a joué un rôle crucial dans la qualité des films ODF obtenus. Les

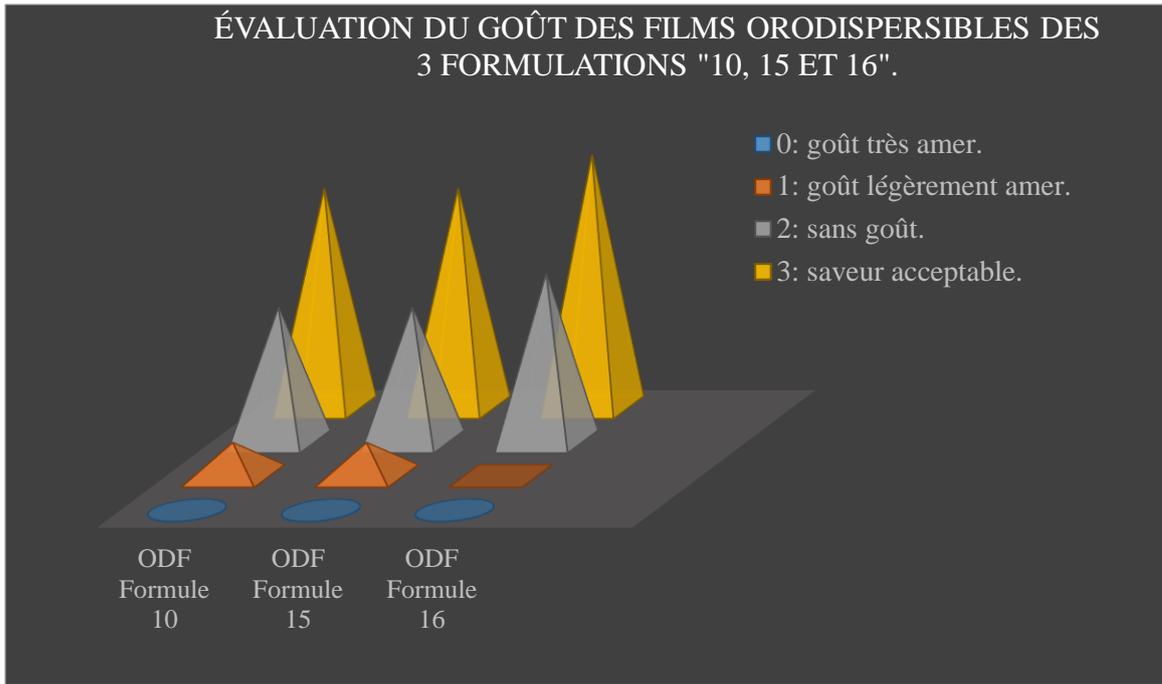
films conformes démontrent que nous avons réussi à identifier les combinaisons optimales de polymère filmogène, de plastifiant et d'autres agents pour obtenir des propriétés souhaitables.

4.2.2 Évaluation du goût.

Grâce à des conditions d'hygiène excellentes, à l'utilisation de produits de qualité et à une manipulation appropriée, nous avons réussi à mener à bien notre stage au Centre de Recherche et de Développement de SAIDAL sans aucun incident. Dans le cadre de notre étude, une évaluation du goût a été réalisée en utilisant un panel de volontaires humains. Cette évaluation gustative in vivo a été effectuée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour assurer l'absence de contamination et de risques pour la santé humaine. L'ODF de chaque formulation doit posséder la douceur souhaitée et la saveur acceptable pour le patient. Spécimen contenant la même quantité de substance active à leur langue pendant 30 s. Ensuite, les volontaires crachent et se rincent la bouche avec de l'eau. Ils sont ensuite soumis à un processus de notation numéroté de 0 à 3 pour l'évaluation du goût :

- ❖ 0 : goût très amer.
- ❖ 1 : goût légèrement amer.
- ❖ 2 : sans goût.
- ❖ 3 : saveur acceptable.

Le graphe ci-dessous représente l'évaluation du goût d'ODF par un panel de volontaires après avoir effectué la moyenne d'évaluation des trois formulations, à savoir N° 10, 15 et 16.



Graphe 4.1 Histogramme représentatif d'évaluation du goût des ODF.

❖ **Interprétation.**

Sur la base des résultats obtenus, plus de 50% des volontaires ont évalué le goût des films comme étant acceptable, Par conséquent, il peut être conclu que ces films oraux ont un goût acceptable et peuvent être administrés sans laisser d'arrière-goût.

4.2.3 Épaisseur du film :

L'épaisseur était presque uniforme dans toutes les formulations et les valeurs variaient de $0,2 \pm 0,057$ mm à $0,8 \pm 0,100$ mm

4.2.4 Test de transparence

La transparence des ODF a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre ultraviolet (UV). Les spécimens d'ODF sont coupés rectangulairement et placés à l'intérieur de l'UV cuvette du spectrophotomètre. La perméabilité du film est réalisée à une longueur d'onde de 600 nm. L'équation suivante est utilisée pour les résultats obtenus :

$$\text{La transparence} = \log \frac{\text{la transmittance à } 600\text{nm}}{\text{l'épaisseur du film(mm)}} = \log \frac{83.635}{0.5} = 2.22 \text{ . Eq 4.1}$$

La transmittance d'ODF est 83.635 qui correspond à une transmission de la lumière de 99.94 % à travers le film. Cela indique que le film est relativement transparent, permettant à la lumière de passer à travers lui.

Il n'y a pas de valeur idéale universellement définie pour la transparence, car elle peut dépendre de facteurs tels que les ingrédients actifs, la formulation du film et l'aspect visuel souhaité. Cependant, les ODF avec une transparence de 90% ou plus sont généralement considérés comme étant de bonne qualité car ils garantissent que les films sont visuellement attrayant et qu'ils se dissolvent rapidement et uniformément dans la bouche.

4.2.5 Test de solubilité.

Dans le cadre de confirmation de la solubilité des films orodispersibles, un test de solubilité a été effectué.

Le film a été mis dans 20 ml d'eau distillée, sous agitation et à une température ambiante. Après 10 secondes le film commence à se solubiliser et au bout de 40 secondes on remarque la disparition complète du film.

La figure 4.3 ci-dessous représente des photographies du test de solubilité.



Figure 4.3 Photographies du test de solubilité.

❖ Interprétation.

Le temps de solubilité de ces films orodispersibles est de 30 à 50 secondes. On peut donc dire qu'il s'agit d'un film à libération immédiate car la solubilité ne dépasse pas 1 minute.

4.2.6 Détermination des degrés de gonflement.

Les ODF sélectionnés au hasard pour chaque formulation ont été pesés individuellement et conservés dans un liquide physiologique pendant une période spécifiée. Chaque film a ensuite été pesé et mesuré à divers intervalles de temps, en enregistrant le gain de poids du film à des intervalles de temps réguliers prédéterminés jusqu'à ce que le poids cesse d'augmenter. Le degré de gonflement est calculé comme suit :

$$\text{Degré de gonflement} = \frac{\text{poids final} - \text{poids initial}}{\text{poids initial}} \times 100 . \text{ Eq 4.2}$$

Tableau 4.3 Les degrés de gonflement des ODF 10, 15 et 16.

Formulation	Poids initial (mg)	Poids final (mg)	Degré de gonflement
ODF 10	352.8	1225	247.22
ODF 15	473.1	925.1	94.92
ODF 16	467.2	1325.12	183.63

❖ Interprétation.

Une fois le degré de gonflement optimal atteint pour chaque formulation, il est observé que ces films sont efficaces, vu que leur efficacité dépend en grande partie de leur degré de gonflement, qui est déterminé par la quantité d'eau qu'ils absorbent.

Plus un film orodispersible gonfle, plus il est susceptible de se dissoudre complètement et d'offrir une libération rapide du médicament.

4.2.7 Test de désintégration in vitro.

Ce test permet de caractériser le temps au bout duquel le film se dissout dans la cavité buccale. Aucune indication officielle n'est spécifiée pour donner le temps limite de désintégration pour les ODF. En se référant aux lignes directrices données par la FDA, le temps de désintégration inférieur à 60 secondes indique que la libération est rapide.

Si la désintégration prend quelques minutes on peut dire que la libération est retardée.

Pour cette étude, nous avons simultanément placé chacun des trois films d'acébutolol 200mg de la formulation 10 dans un panier d'un appareil de test de délitement contenant des

treillis métalliques en acier inoxydable. Les paniers ont ensuite été plongés dans un liquide simulant la salive. Nous avons enregistré le temps de désintégration individuel de chaque film et calculé la moyenne de ces temps. Par la suite, nous avons répété la même procédure avec trois films de la formulation 15 et de la formulation 16. La vitesse de désintégration des films a été mesurée en fonction du temps écoulé depuis le début du test.

Nous avons suivi une procédure similaire pour les films de diclofénac/50mg, mais cette fois en plaçant un seul film de chaque formulation simultanément dans l'appareil de test.

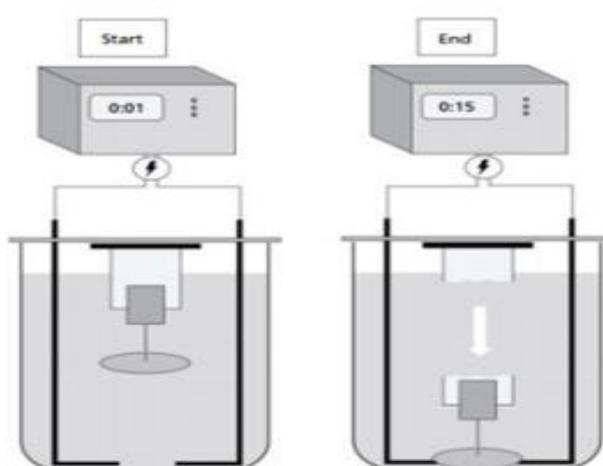


Figure 4.4 Procédé permettant de caractériser le point de rupture des films.

A. Résultats des films d'acébutolol HCl 200mg et interprétation.

Le temps de rupture de chaque film a été noté dans le tableau ci-dessous comme temps de désintégration in vitro des films antihypertenseurs :

Tableau 4.4 Représente le temps moyen de rupture pour chaque formulation d'acébutolol HCl 200mg.

Formulation	Temps de délitement (s)			Moyenne (s)
	Film 1	Film 2	Film 3	
10	25	20	20	22
15	50	44	46	46
16	20	20	20	20

❖ **Interprétation.**

Après avoir calculé le temps moyen de délitement pour chaque formulation, il a été conclu que la libération et la désintégration de ces films n'excédaient pas une minute. Cela indique que ces films orodispersibles présentent un taux d'absorption très élevé dans l'organisme et une biodisponibilité ultérieure rapide de l'acébutolol.

B. Résultats des films du diclofénac sodique 50mg et interprétation.

La figure 4.5 ci-dessous représente le temps de désintégration des trois ODF de chaque formulation 10, 15 et 16.

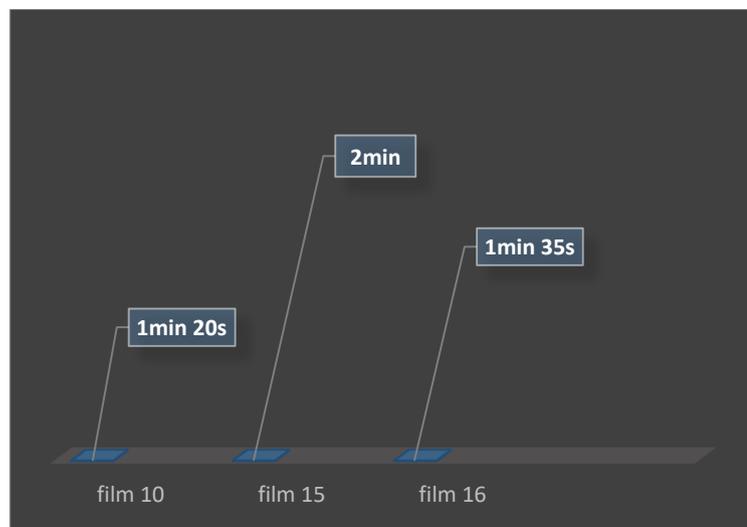


Figure 4.5 Illustration représentative des trois films orodispersibles anti-inflammatoires et leurs temps de désintégration.

❖ **Interprétation.**

Les résultats du test de délitement ont démontré que les films anti-inflammatoires prennent entre 80 à 120 secondes pour se dissoudre. Cela revient au milieu utilisé qui est l'eau distillée, dont le diclofénac sodique est assez soluble dans l'eau.

Malgré cette libération qui dépasse les 60 secondes, les films anti-inflammatoires formulés présentent une biodisponibilité supérieure à celle des comprimés de diclofénac.

4.3 Caractérisations mécaniques.

4.3.1 Endurance au pliage.

L'endurance au pliage est une autre procédure pour estimer les propriétés mécaniques d'un film.

L'endurance au pliage a été déterminée en pliant à plusieurs reprises le film de chaque formulation à un angle de 180° au même emplacement jusqu'à ce que le film se brise. Le nombre de fois que le film a été plié sans se casser est de 85 fois pour la formulation 16, 77 fois pour la formulation 15 et 62 fois pour la formulation 10, et c'est la valeur d'endurance au pliage qui peut être considérée comme une valeur très acceptable pour les trois formulations car le film qui présente 50 fois ou plus d'endurance au pliage est considéré comme ayant une excellente flexibilité.

Cette valeur d'endurance au pliage élevée représente une grande résistance mécanique des films. Une relation directe existe entre la résistance mécanique et l'endurance au pliage des films. Comme la résistance mécanique est régie par la concentration de plastifiant, il est donc clairement évident que la concentration de plastifiant affecte également indirectement la valeur d'endurance au pliage.

4.3.2 Pourcentage d'allongement.

Une contrainte a été appliquée sur le film puis un échantillon de film s'étire et cette contrainte est appelée déformation. C'est essentiellement la déformation du film divisée par la dimension d'origine de l'échantillon.

$$\text{Pourcentage d'allongement} = \frac{\text{augmentation de la longueur du film}}{\text{la longueur initiale du film}} \times 100. \text{ Eq 4.3}$$

Tableau 4.5 Représente le pourcentage d'allongement des films orodispersibles.

Formulation	Pourcentage d'allongement (%)
ODF 10	6.38
ODF 15	0
ODF 16	14.58

❖ **Interprétation.**

A partir des résultats obtenus dans le tableau 4.3 précédent, on remarque que le film de formulation 16 présente le plus grand pourcentage d'allongement 14.58% puis le film de formulation 10 avec un pourcentage de 6.38%, alors que le film de formulation 15 ne présente aucun allongement.

Vu que le pourcentage d'allongement des films orodispersibles est un indicateur clé de la qualité de ces médicaments on peut dire que les films des formulations 16 et 10 ont une bonne qualité, flexibilité et résistance car plus le pourcentage est élevé, plus le film est flexible et résistant. Cela permet au médicament de mieux supporter les conditions de stockage et de transport, ainsi que les manipulations lors de l'administration. De plus, un film avec un pourcentage d'allongement élevé sera plus confortable pour le patient et moins susceptible de se rompre pendant l'utilisation.

Cependant, il est important de noter que le pourcentage d'allongement ne doit pas être trop élevé non plus. Un film trop souple peut être difficile à manipuler et à administrer correctement, ce qui peut compromettre l'efficacité et la sécurité du médicament. Il est donc essentiel de trouver le bon équilibre entre flexibilité et résistance pour garantir la qualité optimale des films orodispersibles. On peut aussi conclure que lorsque la teneur en plastifiant augmente, l'allongement du film est observé.

4.4 Caractérisations physico-chimiques.

4.4.1 Capacité d'absorption d'humidité.

Ce test a été effectué dans des conditions d'humidité élevée pour contrôler la stabilité physique et l'intégrité des films.

Après avoir pesé les échantillons individuellement, ils sont placés dans des dessiccateurs contenant de gel de silice et exposés à l'humidité pendant 5 jours. Ensuite, les films sont pesés et leurs % de capacité d'absorption d'humidité sont calculés avec la formule ci-dessous :

$$\text{capacité d'absorption \%} = \frac{\text{Poids initial du film} - \text{poids final du film}}{\text{poids initial du film}} \times 100. \text{ Eq 4.4}$$

Tableau 4.6 Représente la capacité d'adsorption des films orodispersibles.

Film formule 10		Film formule 15		Film formule 16	
Aspect initial	Aspect final	Aspect initial	Aspect final	Aspect initial	Aspect final
					
Poids = 189.2mg	Poids = 173.9mg	Poids = 255.02mg	Poids = 239.8mg	Poids = 142.7mg	Poids = 138.03mg
Capacité d'absorption : 8.08%		Capacité d'absorption : 5.96%		Capacité d'absorption : 3.27%	

❖ **Interprétation.**

Généralement, il est souhaitable que les ODF aient une faible absorption d'humidité pour maintenir leur stabilité, leur intégrité et leur durée de conservation. C'est pourquoi on peut conclure des résultats de capacité d'absorption obtenus que les films formulés sont protégés contre la dégradation, la perte d'intégrité structurelle ou les modifications des propriétés de libération des médicaments, car ils ont une capacité d'absorption d'humidité inférieure à 10%.

Les ODF ayant des capacités d'absorption d'humidité inférieures à 5 % sont considérés comme étant de bonne qualité et présentent une stabilité acceptable, d'où on peut considérer que le film de formulation 16 présente une très bonne résistance à l'humidité et une bonne stabilité.

4.4.2 Détermination du pH.

La détermination du pH de surface est essentielle, elle doit être comprise entre 5.8 à 8 car un pH acide ou basique est susceptible de provoquer une irritation de la muqueuse buccale.

Le pH du film a été mesuré en plaçant le film préparé dans une boîte de Pétri, puis le film est humidifié en utilisant de l'eau distillée et en notant le pH en touchant la surface du film avec une électrode de pH-mètre.

Les films formulés ayant un pH de 7, ces films orodispersibles ont un pH neutre qui ne provoque aucune irritation de la muqueuse buccale.

4.5 Caractérisation de l'état physique des substances actives et les trois formules d'ODF.

4.5.1 Caractérisation des interactions Infra Rouge.

➤ Chlorhydrate d'acébutolol

Le spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol par IR est représenté dans la figure 4.6 suivante :

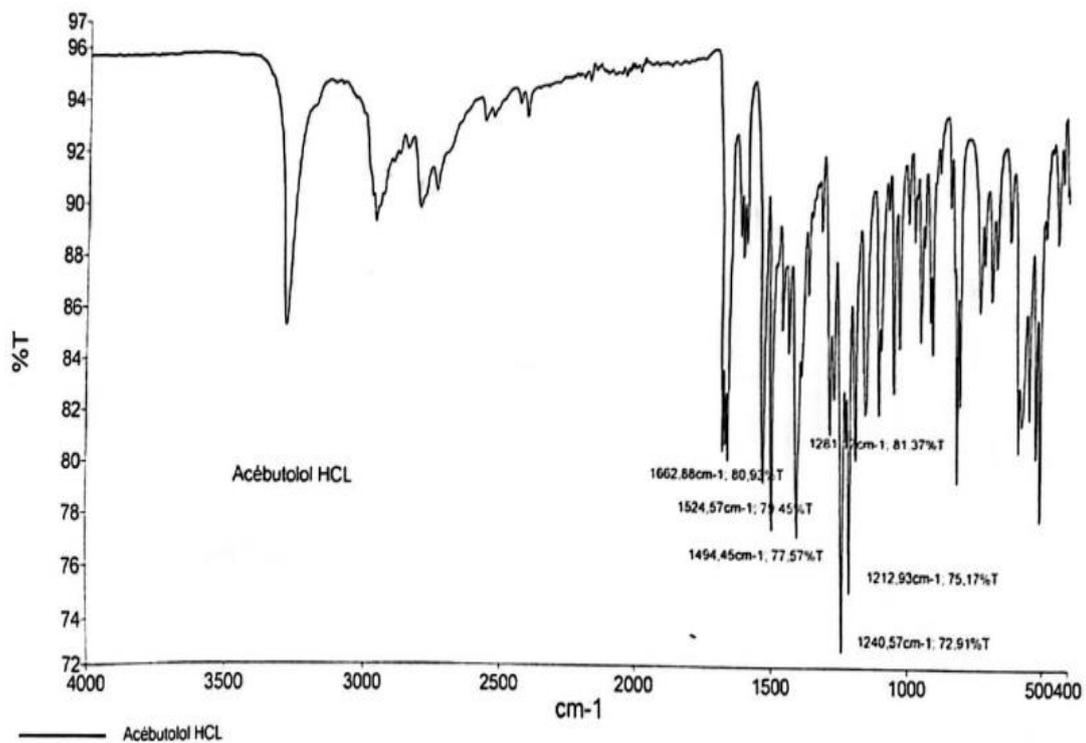


Figure 4.6 Représente le spectre d'adsorption de chlorhydrate d'acébutolol par IR.

1662.94 cm⁻¹ : l'élongation de C=C

1528.44 cm⁻¹ : l'élongation de C=O

1496.81 cm⁻¹ : l'élongation de C-N

1282.18 cm⁻¹ : l'élongation de C-O

1242.08-1214.01 cm⁻¹ : l'élongation de C_{tet}-C_{tet}

❖ **Interprétation.**

L'attribution de l'ensemble des bandes d'absorption IR aux liaisons des groupements fonctionnels et la comparaison avec celles relevés dans la littérature, a permis de confirmer la structure de chlorhydrate d'acébutolol avec une bonne pureté.

➤ **Interactions excipient-excipient et excipient-PA de la dixième formulation.**

La figure 4.7 ci-dessous montre la différence entre les spectres d'absorption de l'ODF placebo (I) et à effet thérapeutique (II).

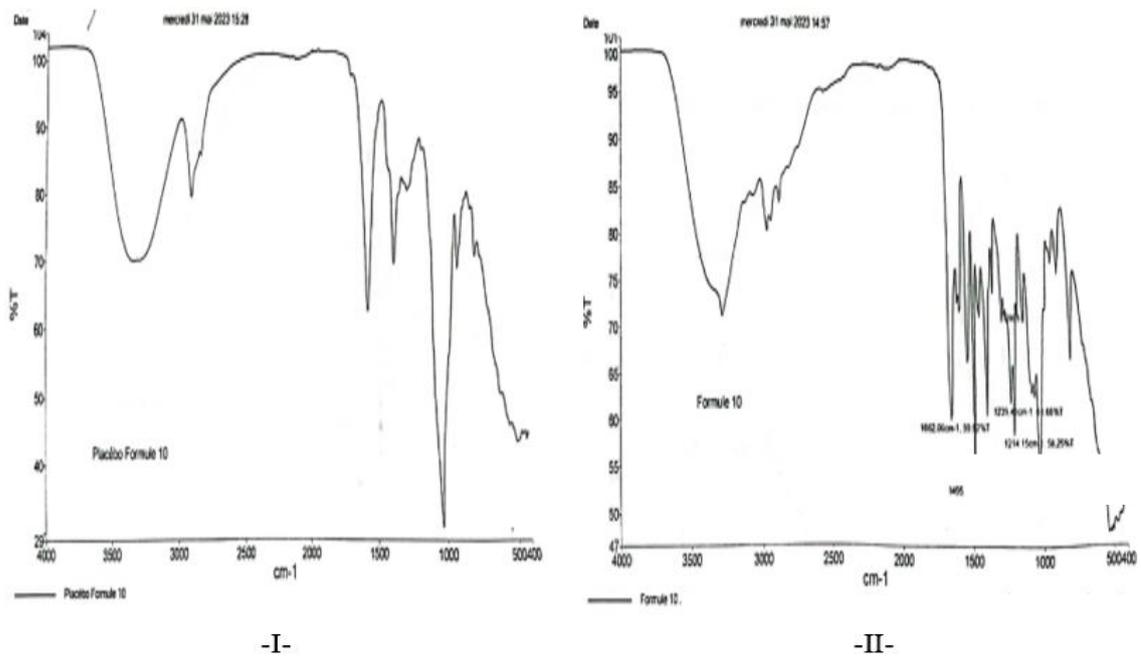


Figure 4.7 Représente la différence entre les spectres d'absorption de l'ODF 10 placebo (I) et à effet thérapeutique (II).

❖ **Interprétation.**

D'après la comparaison des deux spectres d'absorption d'ODF à effet placebo et à effet thérapeutique, nous observons la présence de toutes les bandes d'absorption de l'acébutolol de très fortes intensités dues à la présence d'une teneur très élevée de l'acébutolol.

➤ **Interactions excipient-excipient et excipient-PA de la quinzième formulation.**

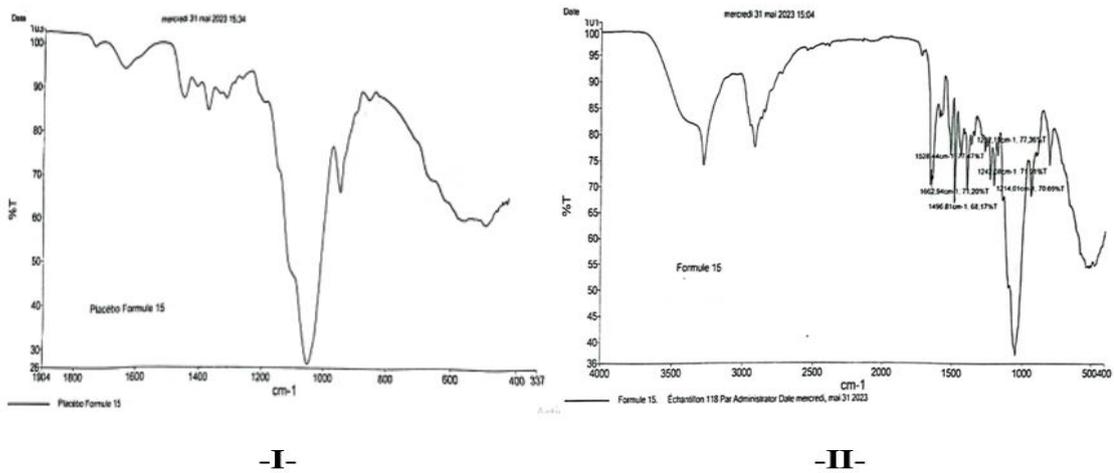


Figure 4.8 Représente la différence entre les spectres d'absorption de l'ODF 15 placebo (I) et à effet thérapeutique (II).

❖ **Interprétation.**

On remarque l'apparition des six bandes de vibration caractéristique des liaisons C=C, C=O, C-N, C-O, C-C respectivement aux nombres d'ondes 1662.94 cm⁻¹, 1528.44 cm⁻¹, 1496.81 cm⁻¹, 1282.18 cm⁻¹ et 1242.08-1214.01 cm⁻¹ qui montrent qu'il s'agit bien de la structure développée de l'acébutolol.

➤ **Interactions excipient-excipient et excipient-PA de la seizième formulation.**

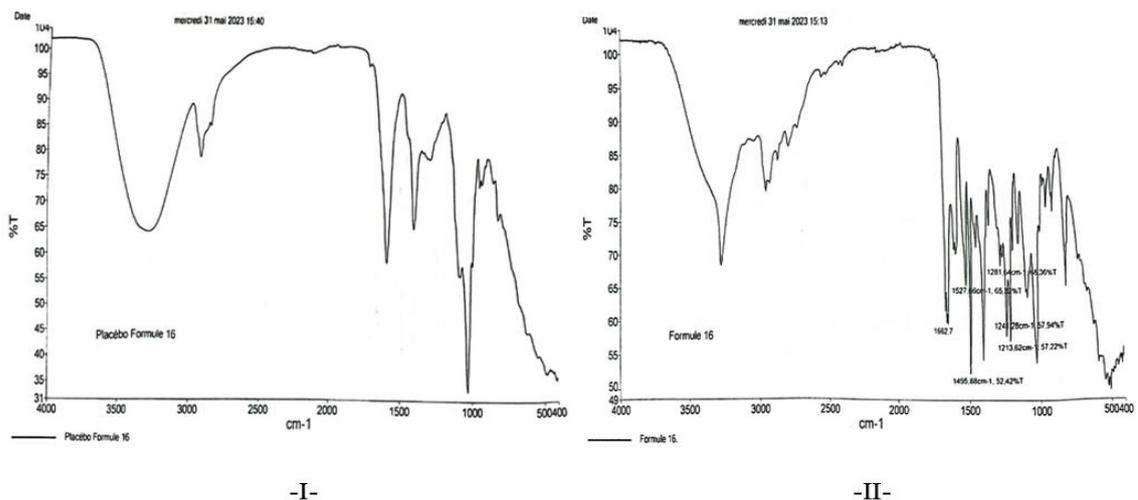


Figure 4.9 Représente la différence entre les spectres d'absorption de l'ODF 16 placebo (I) et à effet thérapeutique (II).

❖ **Interprétation.**

En examinant les bandes d'absorption IR du spectre (II), qui sont situées aux nombres d'onde 1528.44 cm^{-1} , 1662.94 cm^{-1} , 1496.81 cm^{-1} , 1282.18 cm^{-1} , 1242.08 cm^{-1} et 1214.01 cm^{-1} . Sont attribuées aux groupement fonctionnels de la formule chimique développée de l'acébutolol chlorhydrate.

➤ **Les formulations F10, F15, F16 et la Réf.**

Les spectres de la figure 4.7 ci-dessous représentent respectivement la 10^{ème} formulation F10 (I), la 15^{ème} formulation F15 (II), la 16^{ème} formulation (III) et la Réf (IV).

❖ **Interprétation.**

D'après les études de compatibilité IR, il est clair que le médicament n'a subi aucun type de changement structurel ni aucune réaction chimique avec les polymères et autres excipients utilisés. Par conséquent, il a été conclu que dans la présente formulation, il n'y avait pas d'interaction du médicament avec les polymères ou les excipients utilisés.

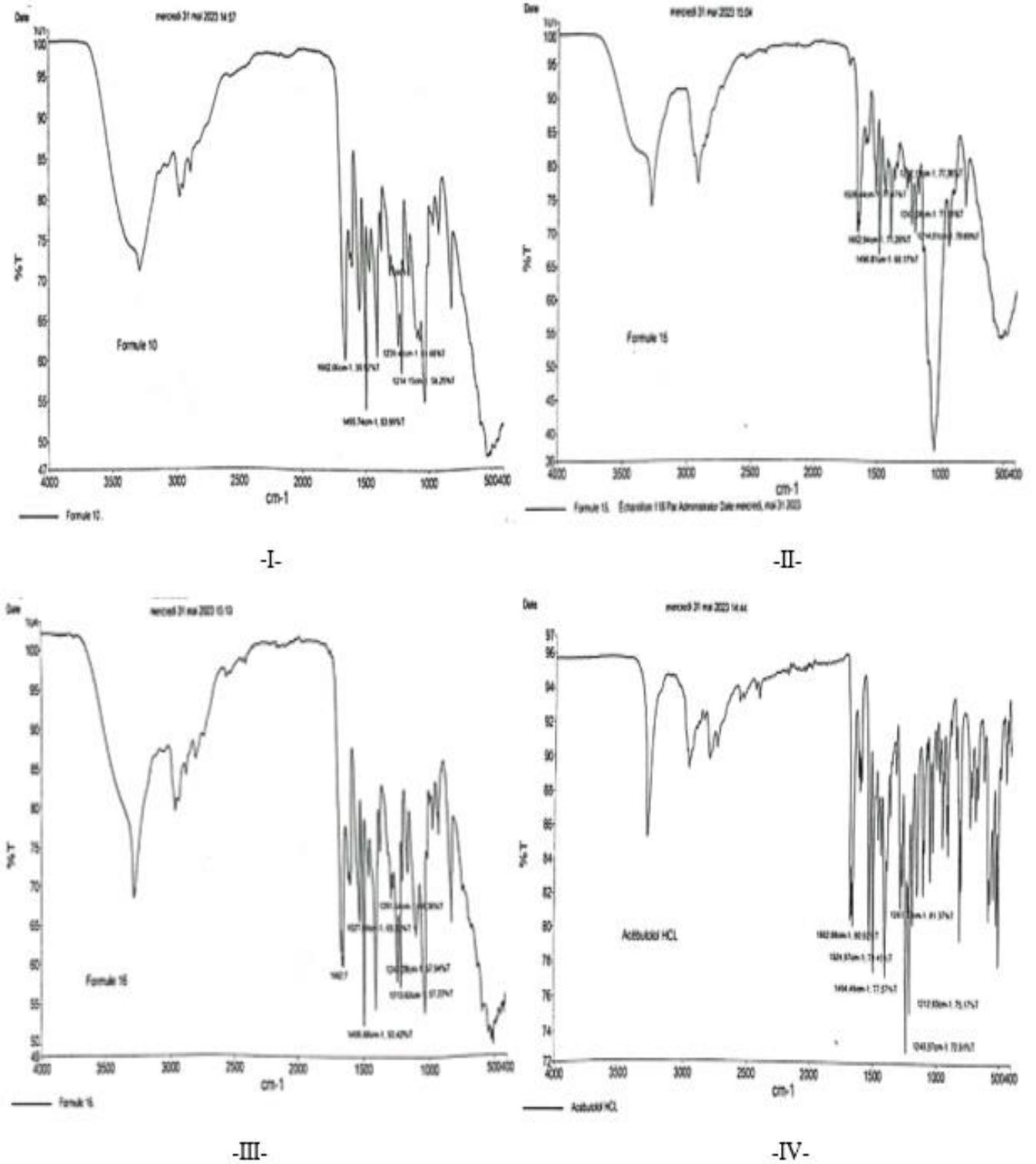


Figure 4.10 Spectres d'absorption IR des trois formulations et de la référence d'acébutolol : I) F10 ; II) F15 ; III) F16 et IV) Réf.

➤ **Diclofénac sodique (PA).**

Les spectres de la figure 4.11 ci-dessous représentent respectivement la 10^{ème} formulation F10 (I), la 15^{ème} formulation F15 (II), la 16^{ème} formulation (III) et la Réf du diclofénac (IV).

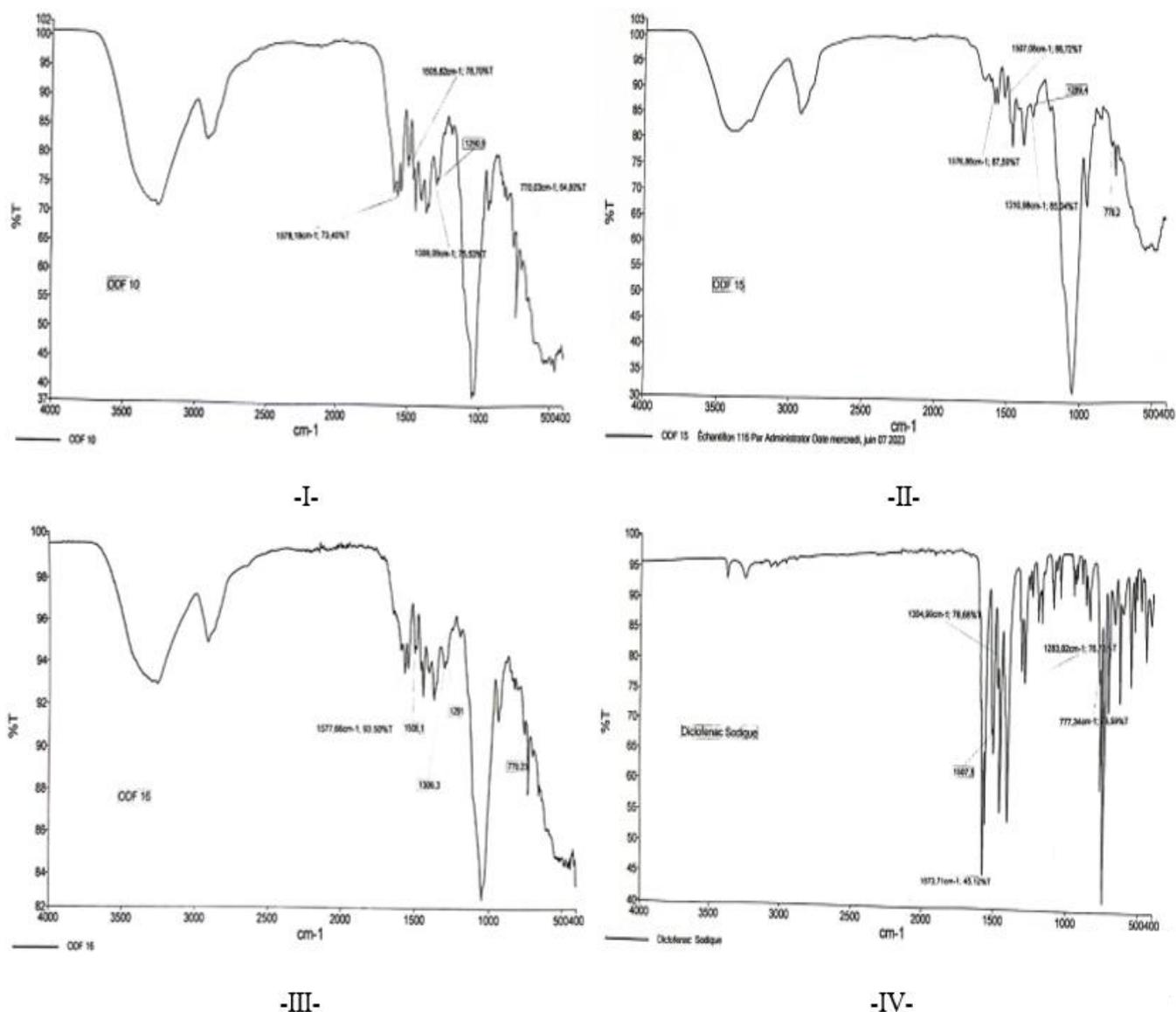


Figure 4.11 Spectres d'absorption IR des trois formulations et de la référence du diclofénac : I) F10 ; II) F15 ; III) F16 et IV) Réf.

❖ **Interprétation.**

Nous observons en plus des bandes caractéristiques des excipients, la présence des cinq principales bandes d'absorption du diclofénac sodique 1577.66cm^{-1} , 1508.1cm^{-1} , $1306.3-1291\text{cm}^{-1}$, 770.23cm^{-1} qui représente respectivement les liaisons caractéristiques de la formule développée du diclofénac $\text{C}=\text{C}$, $-\text{COO}$, $\text{C}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$ et $\text{C}-\text{Cl}$.

4.5.2 Caractérisation par spectroscopie UV-Visible.

Ce test a pour but de déterminer si le produit possède la quantité nominale du principe actif dans les limites d'acceptation.

4.5.2.1 Dosage par spectroscopie UV-Visible du Chlorhydrate d'acébutolol.

- Dans l'eau distillée

Analyse qualitatif par spectroscopie UV-Visible de la solution étalon dans l'eau distillée. La figure 4.12 ci-dessous représente le spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol en UV-Visible dans l'eau distillée à une longueur d'onde $\lambda=233$ nm .

✓ Protocole expérimental.

La méthode d'analyse a été inspirée de la pharmacopée britannique.

1. Préparation de la solution à examiner :
 - Prendre une fiole de 1000 ml.
 - Introduire 1 ODF (Orally Disintegrating Film) du produit à base d'acébutolol chlorhydrate dans la fiole.
 - Ajouter 250 ml d'eau distillée dans la fiole.
 - Agiter jusqu'à ce que l'ODF soit complètement dissous.
 - Compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée (solution 1).
 - Prélever 10 ml de la solution 1 et transférer dans une fiole de 250 ml.
 - Compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.
 - Prélever 10 ml de la solution précédente et transférer dans une fiole de 200 ml.
 - Ajouter 20 ml d'acide chlorhydrique (réactif) 0,1 M dans la fiole.
 - Compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

❖ Remarque

Nous avons procédé de la même manière pour les trois formulations F10, F15 et F16 et pour la référence.

La solution témoin a été préparée dans les mêmes conditions décrites pour la solution à examiner.

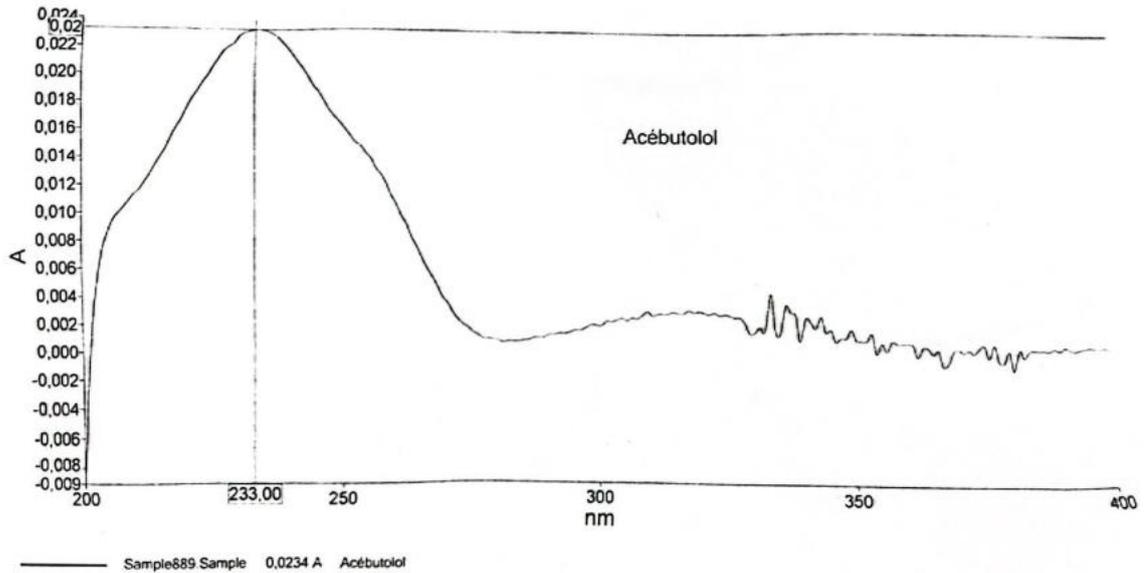


Figure 4.12 Représente le spectre d'absorption de chlorhydrate d'acébutolol en UV-Visible (S-Réf).

La figure ci-dessous représente le spectre d'adsorption de l'ODF antihypertenseurs.

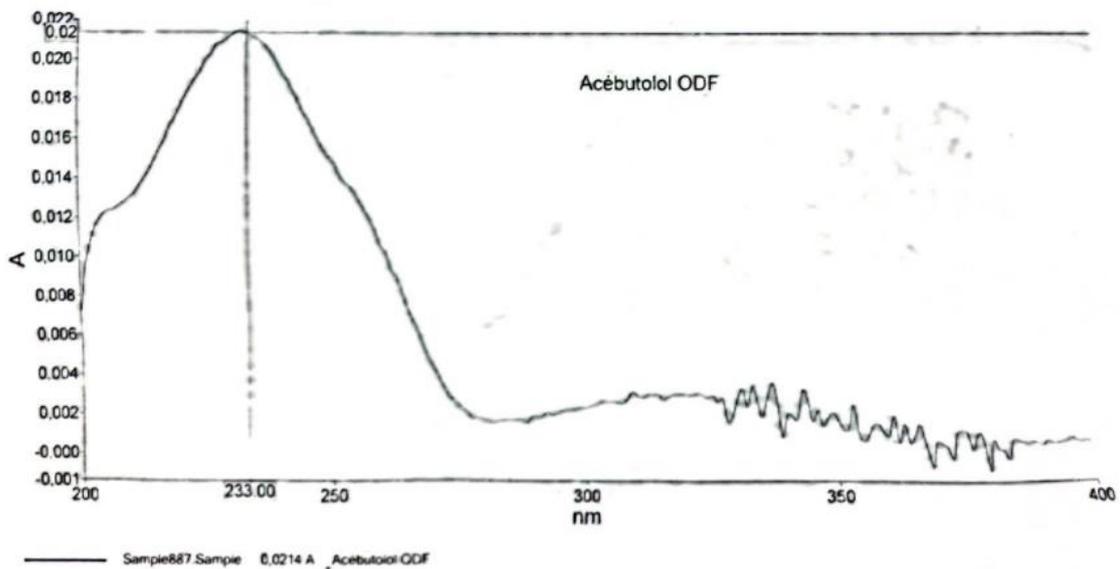


Figure 4.13 Représente le spectre d'absorption de l'ODF d'acébutolol chlorhydrate en UV-Visible (S-ODF).

❖ **Interprétation.**

En comparant les spectres d'adsorption (S-Réf) et (S-ODF), on peut conclure qu'ils sont similaires. L'absorption dans le spectre de l'ODF d'acébutolol à une longueur d'onde maximale (λ_{max}) de 233 nm est de 0,02 A, ce qui correspond également à l'absorption dans

le spectre de référence d'acébutolol. Donc, on peut conclure que la teneur en acébutolol est de 100%, ce qui correspond à 200mg/film.

4.5.2.2 Dosage par spectroscopie UV-Visible du diclofénac sodique.

Pour commencer, nous avons effectué un scanning entre 200 à 400 nm, afin de déterminer la longueur d'onde maximale du diclofénac sodique (λ_{\max}) dans l'eau distillée. La figure ci-dessous illustre que le diclofénac présente une absorption maximale à une longueur d'onde spécifique : $\lambda_{\max} = 276$ nm.

✓ **Protocole expérimental.**

1. Préparation de la solution à examiner :
 - Dans une fiole de 100ml, introduire un ODF à base du diclofénac sodique.
 - Ajouter 50 ml d'eau distillée.
 - Agiter jusqu'à ce que l'ODF soit complètement dissous.
 - Compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée (solution 1).
 - Prélever 1 ml de la solution 1 et transférer dans une fiole de 50 ml.
 - Compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.
2. Préparation de la solution référence :
 - Dans une fiole de 100ml, introduire 50 mg de diclofénac sodique.
 - Ajouter 50 ml d'eau distillée.
 - Agiter jusqu'à ce que le diclofénac sodique soit dissous.
 - Compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée (solution 2).
 - Prélever 1 ml de la solution 2 et transférer dans une fiole de 50 ml.
 - Compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

❖ **Remarque**

Nous avons procédé de la même manière pour les trois formulations F10, F15 et F16 et pour la référence.

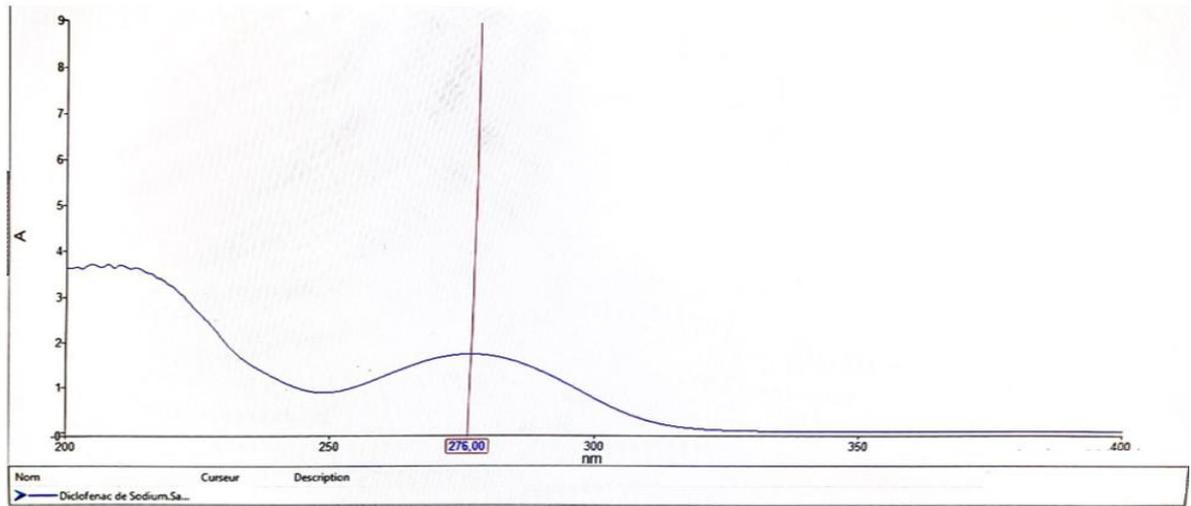


Figure 4.14 Représente le spectre d'absorption du diclofénac sodique en UV-Visible (S-Réf).

La figure 4.15 ci-dessous représente le spectre d'adsorption de l'ODF antiinflammatoire.

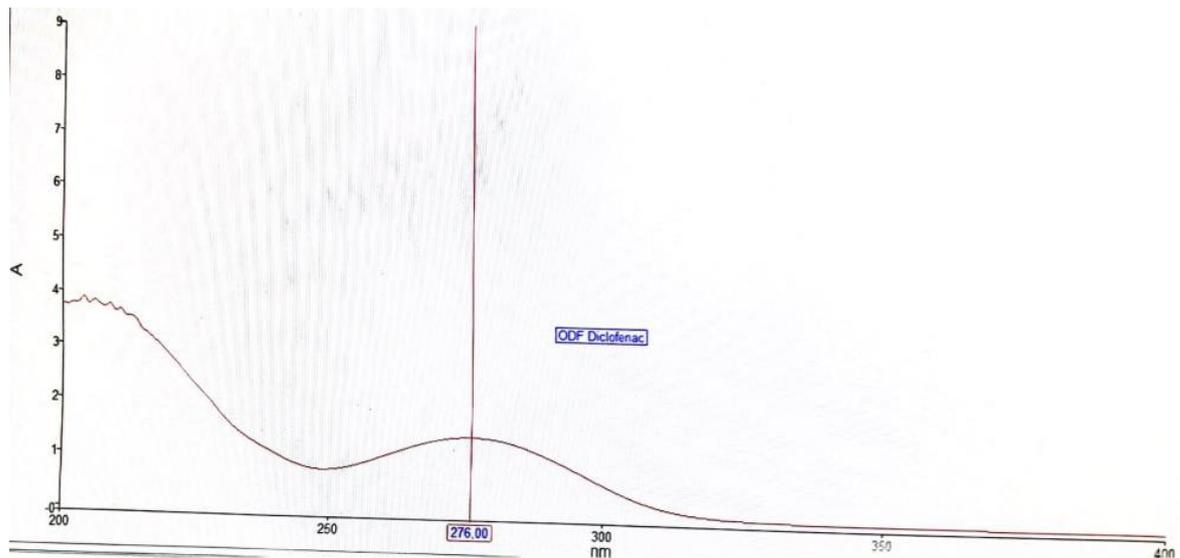


Figure 4.15 Représente le spectre d'absorption de l'ODF du diclofénac sodique en UV-Visible (S-ODF).

❖ **Interprétation.**

Les spectres obtenus lors de l'analyse par UV-visible (S-Réf) et (S-ODF) semblent être identiques, ce qui signifie que l'absorbance des deux spectres est de 0,286 A à la longueur d'onde maximale de 276 nm. Donc, on peut conclure que la teneur en diclofénac sodique est de 100%, ce qui correspond à 50mg/film.

4.5.3 Étude de stabilité.

La stabilité des ODF a été maintenue sous contrôle dans des conditions spécifiques (température 25°C/60% d'humidité relative et à température 40°C/75% d'humidité relative) pendant une durée de 25 jours.

Pendant stockage, les ODF doivent être contrôlés pour l'uniformité du poids, propriétés organoleptiques, épaisseur du film, propriétés de traction, teneur en eau et tests de solubilité à certains intervalles de temps.

La figure 4.16 ci-dessous représente les résultats de l'étude de stabilité des trois formulations 10, 15 et 16.

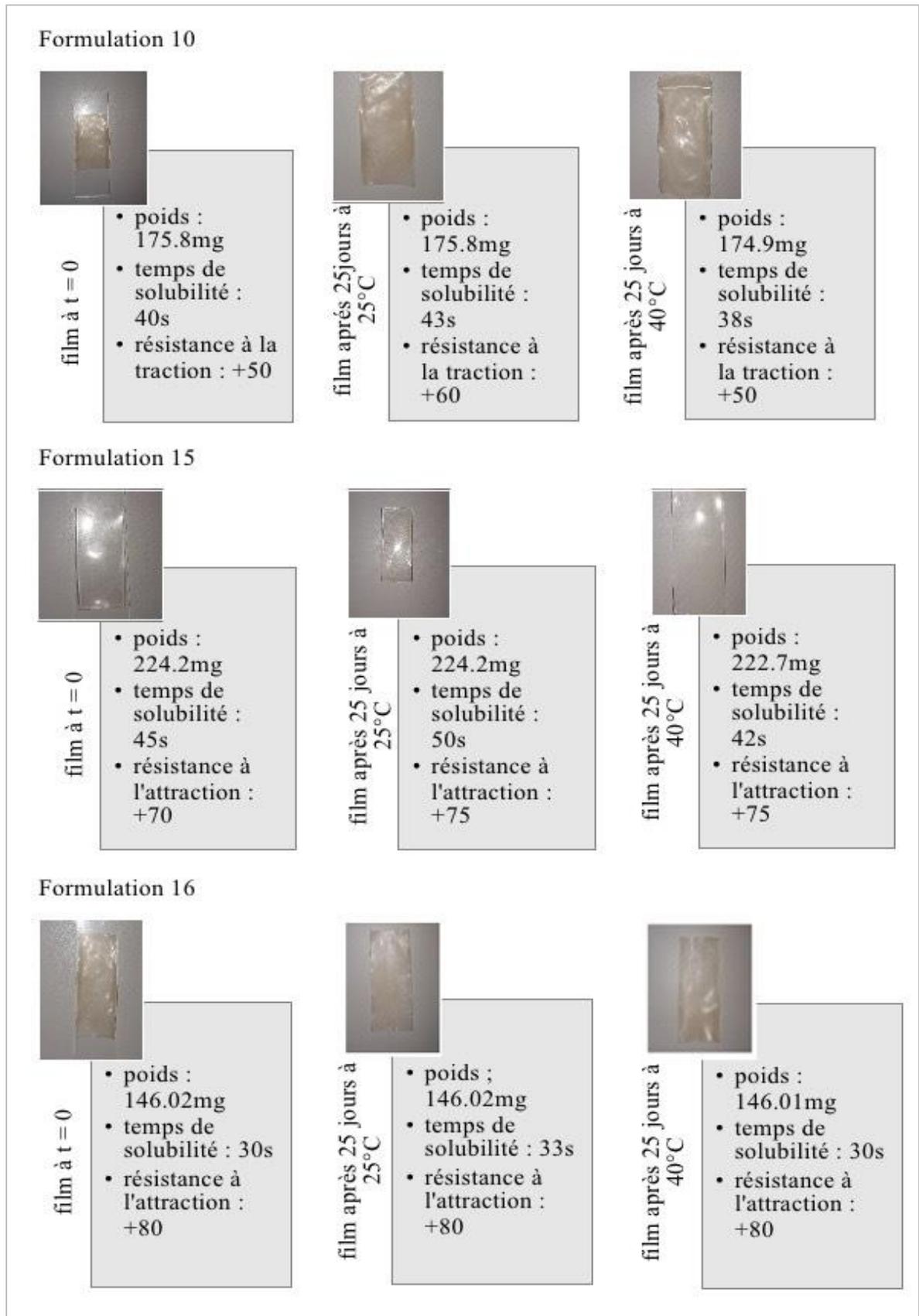


Figure 4.16 Représente les résultats de l'étude de stabilité des trois formulations F10, F15 et F16.

❖ **Interprétation.**

Lors de cette étude de stabilité il a été conclu que les ODF ont maintenus stable pendant la durée spécifié sous différent conditions. Aucun changement visible n'a été observé dans les produits après stockage, plusieurs éléments ont été pris en compte pour considérer que ces films sont relativement stable :

Intégrité physique : Le film orodispersible a maintenu son intégrité physique, c'est-à-dire qu'il n'a pas fissuré, casser ou se déformer pendant toute la durée de conservation spécifiée. Ainsi que l'absence de tout changement physique visible est un indicateur de stabilité pour les trois formulations.

Propriétés physicochimiques : Les propriétés physicochimiques des films à savoir ; solubilité et la stabilité chimique, a été resté inchangées.

Microbiologie : Les films ont été exempts de toute contamination microbiologique pendant leur durée de conservation.

Ainsi que des tests de résistance à l'attraction et l'uniformité de masse on assurer la stabilité de ces films orodispersibles.

Conclusion.

En conclusion, Les résultats obtenus dans ce chapitre ont démontré l'efficacité et le potentiel prometteur de cette formulation dans la délivrance des médicaments. En ce qui concerne la caractérisation des films orodispersibles, divers tests ont été effectués pour évaluer leurs propriétés physicochimiques, telles que l'épaisseur et la teneur en médicament. Les résultats ont démontré que les films orodispersibles étaient uniformes en termes de composition, de morphologie et de contenu en médicament. De plus, ils ont montré une dissolution rapide et complète du médicament, ce qui suggère une biodisponibilité élevée et une action thérapeutique rapide.

Les discussions sur les résultats ont souligné l'importance de ces formulations pour le traitement de l'hypertension et de l'inflammation. Les ODF formulés présentent des résultats prometteurs pour les trois formulations proposées. Cependant, après une analyse approfondie, il semble que la formulation numéro 16 se démarque comme l'option optimale.

Les trois formulations testées ont démontré une bonne efficacité en termes de délivrance des antihypertenseurs et des anti-inflammatoires. Cependant, la formulation numéro 16 a montré les meilleurs résultats en termes de biodisponibilité, de temps de désintégration, d'absorption et de stabilité. Ces caractéristiques en font une option optimale pour l'administration des médicaments étudiés. Ainsi que la formulation 16 présente des caractéristiques physico-chimiques favorables, telles qu'une meilleure solubilité, une dispersion homogène des ingrédients actifs, une résistance adéquate à l'humidité et une texture agréable en bouche. Ces propriétés sont essentielles pour assurer une administration aisée et une absorption efficace des médicaments. Aussi pour l'étude de stabilité les résultats ont montré que la formulation 16 conserve son efficacité et ses caractéristiques physico-chimiques pendant une période prolongée, ce qui est crucial pour assurer la qualité et la sécurité des médicaments administrés.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

Dans le cadre de ce projet de fin d'étude axé sur l'optimisation et la caractérisation des films orodispersibles pour le traitement de l'hypertension et de l'inflammation, nous avons exploré les possibilités offertes par cette forme innovante de médicaments. Notre objectif principal était de développer des films orodispersibles efficaces et pratiques, capables de fournir une administration précise, une dissolution rapide et une absorption optimale des principes actifs.

En étudiant différents excipients, dosages et méthodes de fabrication, nous avons cherché à trouver la combinaison optimale pour garantir la qualité et l'efficacité des films orodispersibles. En caractérisant les propriétés physicochimiques des films, tels que leur stabilité, leur solubilité et leur biodisponibilité, nous avons pu évaluer leur performance et leur aptitude à répondre aux exigences thérapeutiques.

Les résultats de ce projet ont démontré que les films orodispersibles offrent une solution prometteuse pour le traitement de l'hypertension et de l'inflammation. Leur administration facile et leur dissolution rapide permettent une absorption rapide des principes actifs, ce qui peut conduire à une action thérapeutique plus rapide et efficace par rapport aux formulations traditionnelles. L'optimisation des formulations de films orodispersibles a également montré des résultats encourageants en termes de contrôle de la libération des principes actifs, offrant ainsi la possibilité d'une action prolongée et d'une meilleure stabilité du médicament dans l'organisme. Cela pourrait améliorer l'observance thérapeutique, réduire les effets secondaires indésirables et permettre une meilleure gestion de l'hypertension et de l'inflammation.

Cependant, il convient de noter que ce projet de fin d'étude représente une étape initiale dans l'exploration des films orodispersibles pour ces applications spécifiques. Des recherches supplémentaires seront nécessaires pour approfondir la compréhension de ces formulations et évaluer leur efficacité à plus grande échelle, notamment par le biais d'études cliniques et de tests de biodisponibilité et de stabilité pendant une longue durée.

Conclusion générale

En conclusion, ce projet a contribué à l'avancement des connaissances dans le domaine de l'optimisation et de la caractérisation des films orodispersibles pour le traitement de l'hypertension et de l'inflammation. Les résultats obtenus ouvrent la voie à de nouvelles possibilités de développement de traitements plus pratiques et efficaces, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour l'amélioration de la prise en charge de ces conditions de santé courantes et potentiellement graves.

Références bibliographiques

- 1 : MORATH, B., SAUER, S., ZARADZKI, M., et al. Orodispersible films—recent developments and new applications in drug delivery and therapy. *Biochemical Pharmacology*, 2022.
- 2 : Benyaich, A. (2017) Maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, dyslipidémie, diabète sucré, pression artérielle, cancer, maladies neurodégénératives et obésité.
- 3 : EL BÈZE, N., VALLÉE, A., et BLACHER, J. Observance des traitements cardiovasculaires. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2018, vol. 12.
- 4 : Salawi, A. (2022). An insight into preparatory methods and characterization of orodispersible film—A review. *Pharmaceutical*.
- 5 : Lloyd-Jones, D., Adams, R. J., Brown, T. M., Carnethon, M., Dai & Wylie-Rosett, J. (2010). Heart disease and stroke statistics.
- 6 : Joint National Committee on Detection, and Treatment of High Blood Pressure. The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. US Department of Health and Human Services.
- 7 : PAHWA, Roma, GOYAL, Amandeep, BANSAL, Pankaj, et al. Chronic inflammation. 2018.
- 8 : Howell, Joel D. "NH Naqvi and MD Blafox." *Blood Pressure Measurement: An Illustrated History* (Book Review)." *Bulletin of the History of Medicine* Vol. 74, N° 1, (Spring 2000).
- 9 : MESSERLI, Franz H., WILLIAMS, Bryan, et RITZ, Eberhard. Essential hypertension. *The Lancet*, 2007.
- 10 : Wen, Shi Wu, et al. "Terminal digit preference, random error, and bias in routine clinical measurement of blood pressure." *Journal of clinical epidemiology* 46.10 (1993).
- 11 : SACKETT, David L. HYPERTENSION : LES MÉCANISMES DE L'HYPERTENSION. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Santé Publique*, 1980.

- 12 : Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003.
- 13 : LÓPEZ-JARAMILLO, Patricio, COCA, Antonio, SÁNCHEZ, Ramiro, et al. Hypertension guidelines: is it time to reappraise blood pressure thresholds and targets? Position statement of the Latin American Society of Hypertension. Hypertension, 2016.
- 14 : Macia E, Duboz P, Gueye L. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among adults 50 years and older. Cardiovascular journal 2011.
- 15 : Beevers DG, Lip GYH, O'Brien E. ABC of Hypertension Malden, ed. Fifth: Blackwell; 2007.
- 16 : Jordan CO, Slater M, Kottke TE. Preventing chronic disease risk factors: rationale and feasibility. Medicina (Kaunas) 2008.
- 17 : Gnakamene J-B, Safar M, Blacher J. Traitement médical de l'hypertension artérielle, in Encyclopedie Médico-Chirurgicale (EMC)2009.
- 18 : Doulogou, B. (2015). Hypertension artérielle dans la population adulte : prévalence, détection, traitement et contrôle.
- 19 : Majno G. et Joris I. (2004). Cellules, tissus et maladies. Oxford Univ. Press
- 20 : Girre, L. (1991). Journal de Pharmacie de Belgique.
- 21 : Charles Duyckaerts, pièrrefourret et jean_jacqueshauw ;(2003). Anatomie pathologique, niveau PCEM2.
- 22 : Pillon, F. (2014). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Actualités Pharmaceutiques.
- 23 : Barnes Peter J (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids ; molecularmechanisms. Clinical Science.
- 24 : Blain, Jouzeau, Netter and Jeandel (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. RevMéd Interne.
- 25 : ÖZAKAR, Rukiye Sevinç et ÖZAKAR, Emrah. Current overview of oral thin films. Turkish journal of pharmaceutical sciences, 2021.

- 26 : Nagaraju T, Gowthami R, Rajashekar M, Sandeep S, Mallesham M, Sathish D, et al. Comprehensive review on oral disintegrating films. *Curr Drug Deliv.* 2013.
- 27 : KARKI, Sandeep, KIM, Hyeongmin, NA, Seon-Jeong, et al. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *asian journal of pharmaceutical sciences*, 2016.
- 28 : Sharma D, Kaur D, Verma S, Singh D, Singh M, Singh G, Garg R. Fast dissolving oral films technology: A recent trend for an innovative oral drug delivery system. *Int. J. Drug Deliv.* 2015.
- 29 : Khadra I, Obeid MA, Dunn C, Watts S, Halbert G, Ford S, Mullen A. Characterisation and optimisation of diclofenac sodium orodispersible thin film formulation. *International Journal of Pharmaceutics.* 2019.
- 30 : Reddy, M. R. (2020). An Introduction to Fast Dissolving Oral Thin Film Drug Delivery Systems: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.*
- 31 : Malke S, Shidhaye S, Desai J, Kadam V. Oral films: Patient compliant dosage form for pediatrics. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology.* 2009.
- 32 : Senthilkumar K, Vijaya C. Formulation development of mouth dissolving film of etoricoxib for pain management. *Advances in Pharmaceutics* 2015.
- 33 : Karki S, Kim H, Na SJ, Shin D, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2016.
- 34 : Barnhart, S., Thin film oral dosage forms, in: *Modified release drug delivery technology*, Rathborne M, Hadgraft J, Roberts M, Lane M, 2nd edition, *Drugs and the Pharmaceutical Sci.*
- 35 : Mahboob MBH, Riaz T, Jamshaid M, Bashir I, Zulfiqar S. Oral Films: A Comprehensive Review. *International Current Pharmaceutical Journal.* 2016.
- 36 : Siddiqui MDN, Garg G, Sharma PK. A Short Review on “A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents”. *Advan Biol Res.* 2011.
- 37 : *Handbook of Pharmaceutical Excipients.*
- 38 : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (OMS).
- 39 : <https://www.vidal.fr/>

SOMMAIRE

Remerciement.

Résumé.

Listes des figures.

Listes des tableaux.

Listes des graphes.

Listes des équations.

Listes des abréviations.

Chapitre 01 : Hypertension artérielle HTA et l'inflammation.

Introduction	1
1.1 Hypertension artérielle	3
1.1.1 Définition de l'hypertension.....	3
1.1.2 Mécanismes de l'hypertension	3
1.1.3 Définition et classification des niveaux de pression artérielle	4
1.1.4 Les facteurs de risque d'hypertension	5
1.1.5 Les symptômes courants de l'hypertension.....	5
1.1.6 Les antihypertenseurs	6
1.1.7 Les médicaments antihypertenseurs	8
1.1.8 Action de l'OMS	8
1.2 Inflammation	9
1.2.1 Définition de l'inflammation	10
1.2.2 Les causes de l'inflammation	10
1.2.3 Thérapeutiques de l'inflammation.....	11

Chapitre 02 : Les films orodispersibles FOD.

Introduction	13
--------------------	----

SOMMAIRE

2.1	Les films orodispersibles.....	13
2.1.1	Caractéristiques des films orodispersibles.....	14
2.2	Considérations relatives à la formulation.....	15
2.2.1	Ingrédient pharmaceutique actif (IPA)	15
2.2.2	Polymères filmogènes hydrosolubles	16
2.2.3	Plastifiants	16
2.2.4	Les arômes, Colorants et autres	16
2.3	Caractérisation des films orodispersibles.....	19
2.3.1	Contrôles morphologique et organoleptique	19
2.3.2	Détermination des degrés de gonflement	19
2.3.3	Capacité d'adsorption d'humidité	19
2.3.4	Transparence.....	19
2.3.5	Pourcentage d'allongement	19
2.3.6	Caractérisation des interactions	20
2.3.7	Morphologie superficielle	20
2.3.8	Caractérisation de l'état physique du PA	20
2.3.9	Détermination de la valeur du pH	20
2.3.10	Test de désintégration.....	20
2.3.11	Test de dissolution in vitro	20
2.4	Stabilité des ODF	21
2.5	Avantages et inconvénients des ODF	21
2.5.1	Les avantages.....	21
2.5.2	Les inconvénients	22

SOMMAIRE

Chapitre 03 : Mise en œuvre expérimentale et formulation des films orodispersibles pour le traitement d’hypertension et de l’inflammation.

Introduction	23
3.1 Matière premières et réactifs	23
3.1.1 Les substances actifs utilisées	23
3.1.2 Les excipients utilisés	25
3.2 Appareillages et équipements	30
3.3 Verriers et autres	31
3.4 Principe du procédé de fabrication des films orodispersibles ODF	31
3.5 Optimisation des films orodispersibles ODF	32
3.6 Exemple de procédé de formulation	33
Conclusion.....	35

Chapitre 04 : Analyses et discussions des résultats.

4.1 Étude de caractérisation et évaluation des ODF	36
4.2 Évaluation des propriétés organoleptique, pharmaco techniques et Caractérisation in vitro	36
4.2.1 Contrôles organoleptique des ODF formulés	36
4.2.2 Évaluation du gout.....	39
4.2.3 Épaisseur du film.....	40
4.2.4 Test de transparence	40
4.2.5 Test de solubilité.....	41
4.2.6 Détermination des degrés de gonflement	42
4.2.7 Test de désintégration in vitro	42
4.3 Caractérisations mécaniques	45
4.3.1 Endurance au pilage	45
4.3.2 Pourcentage d’allongement	45

SOMMAIRE

4.4	Caractérisations physico-chimiques.....	46
4.4.1	Capacité d'absorption d'humidité	46
4.4.2	Détermination du pH	47
4.5	Caractérisation de l'état physiques des substances actives et les trois formules d'ODF	48
4.5.1	Caractérisation des interactions Infra-Rouge	48
4.5.2	Caractérisation par spectroscopie UV-Visibles.....	54
4.5.3	Étude de stabilité	58
	Conclusion.....	60
	Conclusion général.....	62

Références.

Appendices.

SOMMAIRE
