

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane MIRA-BEJAJIA
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés*



Mémoire de fin de Cycle

*Pour l'obtention du diplôme de Master en Génie des Procédés
Option : Génie Pharmaceutique*

Thème

*Etude de l'effet du CarboxylMéthylCellulose de sodium
sur les propriétés physicochimiques et biopharmaceutiques
d'un patch transdermique à base du Diclofénac de sodium*

Réalisé par

IMLOUL Tinhinane & BOUAZIZ Yasmine

<i>REZGUI Farouk</i>	<i>Président du jury</i>	<i>Université Bejaïa</i>
<i>CHABANE Ahmed</i>	<i>Examineur</i>	<i>Groupe Saïdal</i>
<i>HENTABLI Mohamed</i>	<i>Invité</i>	<i>Groupe Saïdal</i>
<i>BENADJAOUD Ali</i>	<i>Invité</i>	<i>Université Bejaïa</i>
<i>BOUCHAL Fatîha</i>	<i>Promotrice</i>	<i>Université Bejaïa</i>
<i>TOUAG Koceïla</i>	<i>Co-promoteur</i>	<i>Université Bejaïa</i>

Année Universitaire : 2022 - 2023

Remerciements

Nous tenons d'abord à exprimer notre profonde gratitude au Miséricordieux et le tout puissant «ALLAH», de nous avoir donné la force, le courage et la patience pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à remercier profondément notre Promotrice M^{me}BOUCHALF. Nous lui sommes très reconnaissantes de nous avoir permis d'obtenir un stage pratique au niveau de l'industrie pharmaceutique Saïdal Médéa et d'avoir partagé avec nous ses connaissances scientifiques, sa sagesse et son expérience professionnelle.

Nous tenons également à remercier notre Co-promoteur M^rTOUAGK. Pour ses commentaires constructifs et suggestions qui ont été d'une grande valeur, dans la contribution et le renforcement de la qualité de notre travail.

Nous remercions chaleureusement les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger notre modeste travail.

Merci à M^{me}BEKHTI Directrice du Département Contrôle de Qualité de nous avoir accueilli et mis à notre disposition tous les moyens nécessaires pour la réalisation de nos essais au sein du laboratoire.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tout le personnel du Département Contrôle Qualité de l'usine Saïdal / Medéa Pour leur accueil chaleureux, leur générosité et leur altruisme.

Nous remercions plus particulièrement M^rCHABANE et M^rHENTABLI

Nos remerciements les plus vifs et les plus sincères à toutes les personnes qui nous ont aidées de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.

Vous resterez gravés dans nos mémoires !

Dédicaces

Je dédie ce mémoire de fin d'étude

*A mes parents qui n'ont cessé de formuler des prières à mon
égard , de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse
atteindre mes objectifs, je prie Dieu le tout puissant de les
protéger et de leurs accorder une longue vie.*

*A mes chères sœurs et mes chers frères, pour leurs soutiens
et leurs conseils précieux tout longs de mes études.*

A tous mes cher(e)s ami(e)s qui m'ont toujours encouragé

*A ma chère binôme Bouaziz Yasmine pour tous les moments que on a
vécus ensemble*

A toute la promotion de Génie Pharmaceutique (2023)

Tinhinane

Dédicaces

A mes chers parents

A toi papa je te remercie de m'avoir poussé à avancer et à ne jamais abandonner tous au long de mes étude. J'espère de là ou tu es, tu es fier de moi

A toi maman ma vie aucune dédicace, aucun remerciement ne saurait exprimer, mon amour éternel, et ma gratitude pour les innombrables sacrifices que tu as pu faire pour mon bien être et ma réussite

A toi mon frère pour ton soutien

A ma cher binôme Imloul Tinhinane pour tous se que on a partagé ensemble

A tous ceux qui mon aider de prés ou de loin

A tous mes amis et tous ceux qui me sont chère

Que dieux vous protèges et vous garde au prés de moi.

Yasmine

Sommaire

Remerciments.....	I
Sommaire.....	II
Liste des abréviations.....	III
Liste de figures.....	IV
Liste des tableaux.....	V
<i>Introduction générale</i>	1

Partie théorique

Chapitre I : Les anti inflammatoires

I.1. Introduction.....	2
I.2. Les anti inflammatoires	2
I.2.1. Les anti inflammatoires stéroïdiens.....	2
I.2.2 Les anti inflammatoires non stéroïdiens.....	3
I.3. Diclofenac de sodium.....	3
I.3.1. Définition	3
I.3.2. Propriétés physicochimiques	4
I.3.3. Propriétés pharmacologiques	4
I.3.4. Effets indésirables.....	7

CHAPITRE II : Polymères bioadhésifs et biodégradables

II.1. Historique :	8
II.2. Définition et généralités	8
II.2.1. Polymères bioadhésifs	8
II.2.2. La mucoadhésion.....	9
II.3. Polymères bioadhésifs:.....	10
II.3.1.Carboxyméthylcellulose de Sodium (NaCMC).....	10
II.3.2. Hydroxyéthylcellulose (HEC).....	11
II.3.3.Polyvinylpyrrolidone (PVP).....	11
II.4. Polymères biodégradables:.....	12
II.4.1.Polycaprolactone (PCL) :	13

Sommaire

Chapitre III : Patches transdermiques

III.1. Historique.....	15
III.2. Structure de la peau	15
III.2.1. L'épiderme	15
III.2.2. Le derme.....	15
III.2.3. Hypoderme (tissu sous cutané)	16
III.3. Administration de médicaments à travers la peau :	16
III.3.1. Voie cutanée :.....	16
III.3.2. Voie transdermique :.....	16
III.4. Les patches transdermiques :	17
III.5. Les différents passages :.....	17
III.5.1. Passage intercellulaire :.....	17
III.5.2. Passage transcellulaire :	17
III.6. Site d'application des patches transdermiques :	18
III.7. Structure et fonctionnement des systèmes transdermiques	18
III.7.1. Système de type réservoir	19
III.7.2. Système de type matriciel.	19
III.8. Avantages et inconvénients des patches :	20

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

IV.1. Objectif de l'étude.....	21
IV.2. Matières premières et matériel utilisés.....	22
IV.2.1. Matières premières.....	22
IV.2.2. Appareillages.....	24
IV.2.3. Verrerie et petit matériel de laboratoire:	18
IV.3. Méthodes de formulation	18
IV.4. Méthode de caractérisation physicochimique	30
IV.4.1. pH de surface	30
IV.4.2. Uniformité de masse	30

Sommaire

IV.4.3. Uniformité d'épaisseur	30
IV.4.4. Spectroscopie Infrarouge	30
IV.5. Dosage du principe actif et caractérisation biopharmaceutique	31
IV.5.1. Dosage du principe actif	31
IV.5.2. Test de dissolution	31

Chapitre V : Résultats et discussion

V.1. Caractérisations physicochimiques	33
1- Points de fusion.....	33
2- Uniformité de masse	33
3- Uniformité d'épaisseur	34
4- Mesure du pH.....	35
V.2. Caractérisation des patchs par IR-FT	35
V.3. Dosage du principe actif et caractérisation biopharmaceutique.....	42
V.3.1. Dosage du principe actif.....	42
V.3.2. Test de dissolution <i>in-vitro</i> du diclofenac de sodium	44
Conclusion générale.....	47

Références bibliographiques

Annexes

Annexe I: Equipements de préparation et de caractérisation du patch transdermique

Annexe II: Résultats de la cinétique de libération du diclofenac de sodium.

Annexe III: Rendement de la formulation galénique du patch transdermique

Liste des abréviations

AINS : Anti inflammatoires non steroïdiens

COX : Cyclo-oxygénase

DS : Diclofenac sodique

FT-IR : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

GI : gastro-intestinal

HEC : Hydroxy Ethyl Cellulose

NaCMC : Carboxyl Methyl Cellulose de Sodium

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PCL : Polycaprolactone

pH : Potentiel hydrogène

PGG2 : Endoperoxides

PVP : Polyvinylpyrrolidone

SNC : Système Nerveux Central

UV-visible : Ultraviolet-Visible.

Liste des figures

Chapitre I : Les anti-inflammatoires

Figure I.2 : Synthèses des prostaglandines et inhibition par AINS.....	6
---	---

Chapitre II: Polymères bioadhésifs et biodégradables

Figure II. 1 : Classification des polymères biodégradables	13
---	----

Figure II. 2: Synthèse de polycaprolactone.....	13
--	----

Chapitre III : Patchs transdermiques

Figure III. 1: Structure de la peau humain	16
---	----

Figure III. 2: Passage des molécules à travers de la peau	17
--	----

Figure III. 3: Fonctionnement du patch transdermique (exemple nicotine)	18
--	----

Figure III. 4: Types de patchs transdermique	19
---	----

Chapitre V: Résultats et Discussion

Figure V. 1: Spectre infrarouge Diclofenac de Sodium	36
---	----

Figure V. 2: Spectre infrarouge CarboxymethylCellulose.de Sodium.....	37
--	----

Figure V. 3: Spectre infrarouge Hydroxy EthylCellulose.....	38
--	----

Figure V. 4: Spectre infrarouge de la PVP K30	39
--	----

Figure V. 5: Spectre IR-FT de Polycaprolactone (PCL)	40
---	----

Figure V. 6: Spectre IR-FT de la formulation F3	41
--	----

Figure V. 7: Spectre d'absorption du principe actif Diclofénac de Sodium.	42
---	----

Figure V. 8: Spectre d'absorption du patch (F1).	43
--	----

Figure V. 9: Courbe d'étalonnage du Diclofenac de sodium.....	44
--	----

Figure V.10: Profil de cinétique de libération du DS à partir des formulation.....	45
---	----

Chapitre I : Les anti-inflammatoires

Tableau I. 1: Propriétés physico-chimique de Diclofénac de sodium..... 4

Chapitre II : Polymères bioadhésifs et biodégradables

Tableau II. 1: Propriétés du carboxyméthylcellulose de sodium. 10

Tableau II. 2: Propriétés d'Hydroxyéthylcellulose. 11

Tableau II. 3: Propriétés du Poly vinyle pyrrolidon..... 12

Tableau II. 4: Propriétés physico-chimiques et mécaniques de la PCL 14

Chapitre III : Patchs transdermique

Tableau III. 1: Avantages et inconvénients des patchs.....20

Chapitre IV: Matériels et Méthodes

Tableau IV. 1: Caractéristiques physico-chimiques de l'éthanol..... 23

Tableau IV. 2: Caractéristiques physico-chimiques du glycérol..... 23

Tableau IV. 3: Caractéristiques physico chimiques dichlorométhane. 24

Tableau IV. 4: Matrice des essais de formulation des patchs..... 28

Chapitre V : Résultats et Discussion

Tableau V. 1: Résultats de l'uniformité de masse du patch entier 33

Tableau V. 2:Résultats de l'uniformité de masse du mini patch 33

Tableau V. 3: Uniformité d'épaisseur du mini-patch..... 34

Tableau V. 4: Résultats du pH du mini patch..... 35

Tableau V. 5: Principales bandes d'absorption IR-FT du Diclofenac de Sodium 36

Introduction générale

Tableau V. 6: Principales bandes d'absorption IR-FT de NaCMC.....	37
Tableau V. 7: Bandes caractéristiques d'absorption FT-IR HEC	38
Tableau V. 8: Bandes caractéristiques d'absorption FT-IR PVP K30.	39
Tableau V. 9: Bandes caractéristiques d'absorption FT-IR de la PCL.	40
Tableau V. 10: Résultats de la courbe d'étalonnage.	43
Tableau V. 11: Résultats du dosage du Diclofenac de sodium dans le patch.....	44

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique se concentre principalement sur la recherche et le développement (R & D) de médicaments destinés à prévenir, traiter ou guérir des affections ou des troubles. Ces médicaments sont conçus pour agir sur le corps humain à travers des mécanismes pharmacologiques spécifiques [1]. Toute forme galénique possède une vitesse de libération du principe actif que ce soit accéléré, ralenti ou prolongé. Différentes techniques sont utilisées pour modifier la libération du principe actif afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique du médicament [2]. Les patchs transdermiques permettent une administration prolongée des principes actifs mal absorbés par d'autres voies ou subissent une dégradation lors de premier passage hépatique [3].

L'objectif de notre travail de recherche est de préparer un patch transdermique à base d'un anti-inflammatoire ; le Diclofenac de Sodium à l'aide d'une matrice polymériques composée de la Carboxymethylcellulose de sodium (NaCMC), l'Hydroxyethylcellulose (HEC), la Polyvinylpyrrolidone (PVPK30) » et de la Polycaprolactone (PCL).

Pour cela le contenu de notre mémoire de fin d'étude est constitué de cinq (05) chapitres :

1^{er} chapitre comportant les notions théoriques sur les anti-inflammatoires ;

2^{eme} chapitre définissant la notion de la mucoadhésion et les caractéristiques des polymères bioadhésifs ;

3^{eme} chapitre traitant la voie d'administration d'un patch et décrivant sa structure et son mode de fonctionnement ;

4^{eme} chapitre portant sur le matériel et les techniques expérimentales utilisées pour réaliser la formulation galénique d'un patch transdermique ;

5^{eme} chapitre récapitulant les résultats expérimentaux obtenus ainsi que leurs interprétations.

Enfin, une conclusion générale résumant les résultats essentiels obtenus lors la réalisation de notre travail expérimental.

Chapitre I : Les anti-inflammatoires

I.1. Introduction :

L'inflammation est un processus naturel et protecteur résultant d'une agression et qui peut parfois devenir délétère lorsqu'il est victime d'un dysfonctionnement. Cette réponse immunitaire est déclenchée par diverses agressions, telles que les infections causées par des agents pathogènes, les bactéries ou les virus, des réactions allergiques, ainsi que dans les cas de maladies auto-inflammatoires ou auto-immunes [1].

Les anti-inflammatoires comme leur nom l'indique sont des médicaments utilisés pour lutter contre l'inflammation [2], la découverte de cette classe thérapeutique a été reconnue en 1899, par le chimiste allemand Felix Hoffmann qui a synthétisé une forme modifiée de l'acide salicylique, connue sous le nom d'acide acétylsalicylique. Cette nouvelle substance est devenue l'ingrédient actif de l'aspirine, qui est aujourd'hui l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) les plus couramment utilisés [3]. La découverte des AINS s'est poursuivie au fil des décennies, avec des améliorations constantes.

I.2. Les anti-inflammatoires :

Il existe deux types d'anti-inflammatoires d'une part, les anti-inflammatoires stéroïdiens, également connus sous le nom de corticoïdes, et d'autre part, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (en abrégés AINS) [2].

I.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes) sont recommandés pour traiter certaines douleurs et inflammations, ainsi que pour soulager certaines réactions allergiques. Ils agissent en augmentant l'effet du cortisol, une hormone naturellement produite par l'organisme via les glandes surrénales pour soulager la douleur. Lorsque l'organisme est attaqué par des infections, la production de cortisol naturel peut ne pas être suffisante, c'est là que les anti-inflammatoires stéroïdiens interviennent en imitant l'effet du cortisol. Tout comme les AINS, les anti-inflammatoires stéroïdiens peuvent provoquer des effets secondaires, bien qu'ils diffèrent de ceux des AINS.

L'utilisation prolongée d'anti-inflammatoires stéroïdiens entraîne une inhibition de la production de cortisol. Les glandes surrénales se reposent lorsque les anti-inflammatoires stéroïdiens sont présents en quantité dans l'organisme. Dans ce cas, il est recommandé d'arrêter progressivement leur utilisation afin de stimuler à nouveau la sécrétion de cortisol. Ces derniers sont couramment utilisés dans le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde. Ils ont également un effet antihistaminique, ce qui les rend utiles dans le traitement des réactions allergiques [2].

I.2.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale, ou de l'automédication [4]. En effet, près de 51.3 % des AINS sont disponibles sur le marché national, qui provient de 23 pays en plus de la production nationale qui fournit à elle seule 183 spécialités d'ANIS [5].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent en bloquant l'action de la cyclo-oxygénase (COX), une protéine qui intervient dans d'une cascade de réactions aboutissant à la formation de prostaglandines, la COX existe sous deux formes dont chacune a ses spécificités : les prostanoïdes produits par la COX-1 semblent jouer un rôle physiologique ils sont impliqués dans l'agrégation des plaquettes, protection de la muqueuse gastrique tandis que ceux produits par COX-2 est spécifique de l'inflammation et de la fièvre. Ils sont appelés "non stéroïdiens" car leur mode d'action ne concerne pas les corticoïdes [6].

I.3. Diclofenac de sodium :

I.3.1. Définition :

Le principe actif « Diclofenacum-natricum » nommé Diclofénac Sodique appartient à la classe des médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) il est le plus fréquemment prescrit dans le monde. Le diclofénac sodique (DS) est un composé d'acide phénylacétique qui présente une solubilité partielle dans les milieux hydrophobes à cause de sa nature d'acide faible.

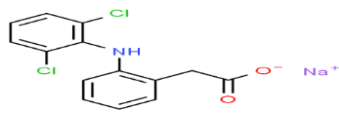
Chapitre I : Les anti-inflammatoires

La molécule est constituée d'un groupe d'acide phénylacétique et d'un cycle phényle contenant deux atomes de chlore. Il est majoritairement utilisé sous forme de sel de sodium pour traiter la douleur, la fièvre et les gonflements associés à différentes maladies, inflammations articulaires et des tissus non articulaires, des douleurs au niveau de la colonne vertébrale, des inflammations ou des gonflements (œdèmes) après une blessure, une intervention chirurgicale ou dentaire, des douleurs gynécologiques telles que les règles douloureuses, les douleurs postopératoires pendant l'hospitalisation ou leur prévention (par injection intramusculaire ou perfusion intraveineuse lente). De plus, ce médicament est efficace dans le traitement d'autres maladies, notamment la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, et la dysménorrhée [7].

I.3.2. Propriétés physicochimiques :

Les principales caractéristiques physicochimiques du Diclofénac de Sodium sont résumées dans le **Tableau I.1** suivant :

Tableau I. 1: Propriétés physico-chimiques de Diclofénac de sodium [8, 9]

Désignation	Propriétés
Caractères organoleptiques	Poudre cristalline à faiblement jaunâtre
Dénomination chimique	(2-[2,6-dichlorophenyl] amino] acétate de sodium
Formule brute	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂ Na
Solubilité	Faiblement soluble dans l'eau et très légèrement soluble dans un tampon de phosphate à un pH de 6,8
Structure chimique	

I.3.3. Propriétés pharmacologiques :

A. Propriétés pharmacocinétiques :

Les principales propriétés pharmacocinétiques du Diclofénac de sodium sont comme suit :

- **Absorption** : Par voie orale, l'absorption du diclofénac chez l'Homme est rapide et totale [10]

- **Distribution** : Le volume de distribution du Diclofénac est de 1,4 l/kg. Il se lie à plus de 99% aux protéines plasmatiques (albumine). Le Diclofénac diffuse dans et en dehors du liquide synovial selon le gradient de concentration, mais on ne sait pas si cette diffusion joue un rôle dans l'efficacité du Diclofénac [10].
- **Métabolisme** : Cinq métabolites ont été identifiés dans le plasma et les urines. Le Diclofénac est hydroxylé au niveau hépatique avant qu'il subisse une glucuroconjugaison et une sulfonoconjugaison suivi d'une excrétion biliaire. Il n'y a qu'un seul métabolite qui est le 4'hydroxy-diclofénac dont persiste l'activité pharmacologique, mais elle reste très faible [10].
- **Excrétion** : Seule une petite quantité du diclofénac sous sa forme inchangée est excrétée dans les urines ainsi que 65% des métabolites, le reste est éliminé dans les fécès. La demi-vie du Diclofénac inchangé dans le plasma est entre 1,2 et 2 heures, sachant que 35% de la dose rentre dans le cycle entérohépatique [10].

B. Propriétés pharmacodynamiques :

Les médicaments qui font parties de la classe des AINS, dont le DS on a mécanismes communs, ils agissent en inhibant la cyclo-oxygénase (COX), une enzyme importante dans la production de prostaglandines. Les prostaglandines sont présentes dans tout le corps et jouent un rôle dans de nombreuses fonctions, y compris la genèse de la douleur, les syndromes inflammatoires et le contrôle de la température corporelle. Elles ont également des effets bénéfiques tels que la protection de la muqueuse gastrique, la perfusion rénale et la stimulation de l'agrégation des plaquettes sanguines pour favoriser l'hémostase.

L'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines, est présent sous forme estérifiée dans les membranes cellulaires. Sous l'effet de divers stimuli, il est mobilisé par l'action de la phospholipase A2, puis il est oxydé par la cyclo-oxygénase pour former des endoperoxydes (PGG2).

Chapitre I : Les anti-inflammatoires

Ensuite, il est converti en PGH₂, qui peut être isomérisé ou transformé en divers types de prostanoides en fonction des enzymes de synthèse spécifiques présentes dans différentes cellules et tissus (**Figure I.1**). [11]

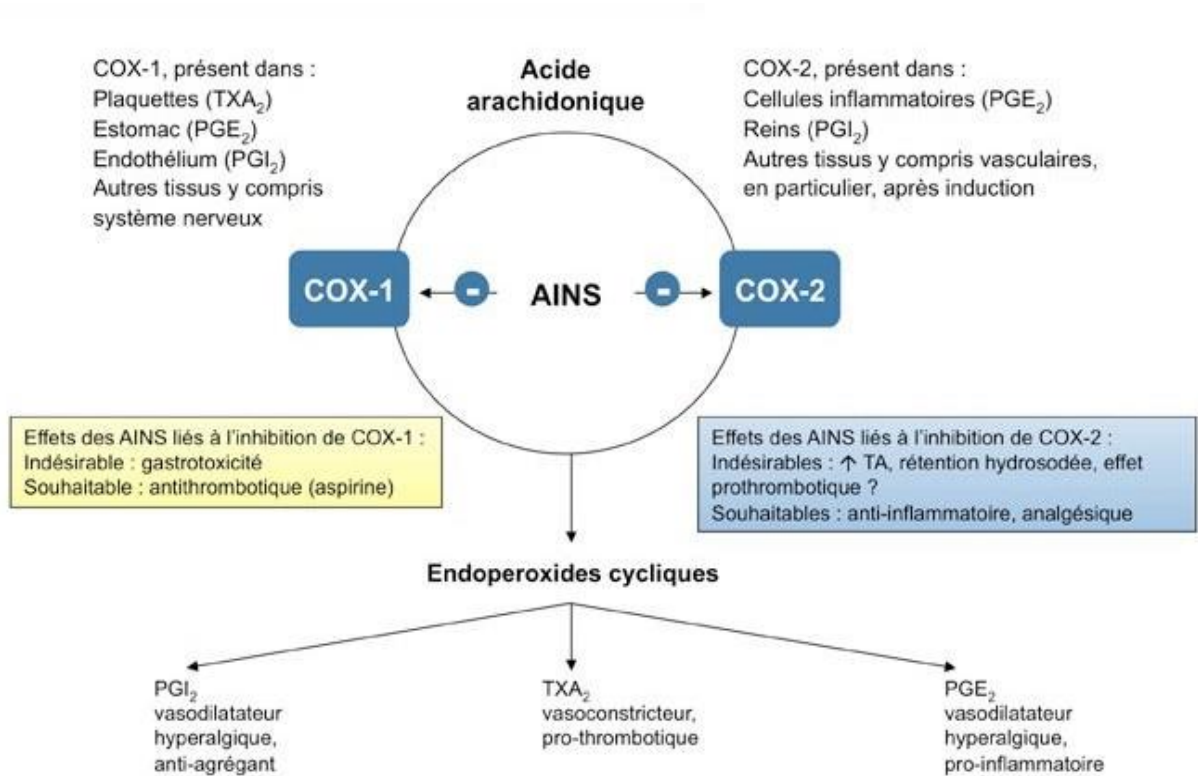


Figure I. 1: Synthèse des prostaglandines et inhibition par AINS [11]

Il existe deux formes de cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) qui contribuent à la production de prostaglandines. La COX-1 est présente dans les plaquettes (TXA₂), l'estomac (PGE₂), l'endothélium (PGI₂) et d'autres tissus tels que le système nerveux. La COX-2 est présente dans les cellules inflammatoires (PGE₂), le rein (PGI₂) et d'autres tissus, notamment vasculaires, lorsqu'elle est induite. [11]

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent les deux isoformes de manière variable, ce qui explique leur profil pharmacologique spécifique. Bien que les AINS inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2, leur sélectivité diffère, ce qui entraîne des conséquences spécifiques. [11]

Chapitre I : Les anti-inflammatoires

L'inhibition de la COX-1 par les AINS peut entraîner une toxicité gastrique et un effet antithrombotique. L'effet recherché de l'inhibition de la COX-2 est l'effet antalgique et anti-inflammatoire. Cependant, l'inhibition sélective de la COX-2 peut avoir des conséquences néfastes telles qu'une élévation de la tension artérielle, une rétention de liquides et de sodium, ainsi qu'une tendance prothrombotique [11].

I.3.4. Effets indésirables du diclofenac sodique :

Les anti-inflammatoires sont couramment utilisés pour traiter les symptômes de l'arthrite rhumatoïde et de l'arthrose. Cependant, leur utilisation est limitée en raison des effets indésirables qu'ils peuvent avoir sur le tractus gastro-intestinal (GI) et le système nerveux central (SNC). Ces effets secondaires comprennent des problèmes tels que l'agressivité, les ulcères gastriques, une diminution de la résistance du tube digestif, ainsi que des effets sur le système nerveux central. Ces effets indésirables peuvent également se traduire par des modifications du nombre de globules blancs et une augmentation des niveaux d'aminotransférase dans le sang [9].

Afin de réduire les effets secondaires nocifs de ces médicaments il serait extrêmement bénéfique de contrôler leurs vitesses de libération par différents moyens comme l'encapsulation [9].

Chapitre II : Les polymères bioadhésifs et biodégradables

II.1. Historique :

Au début du XXe siècle, le chimiste allemand Hermann Staudinger a apporté une contribution majeure en introduisant le concept de macromolécule. Dans les années 1920, Staudinger a mené des recherches approfondies sur la structure et les propriétés de ces molécules, en se concentrant notamment sur la science des polymères et la polymérisation [1].

En outre, dans les années 1930, les études du chercheur Mark et Meyer ont confirmé le concept de macromolécule, en étudiant la structure des biopolymères.

Les travaux de Staudinger ont ouvert la voie à une compréhension plus approfondie des polymères et de leurs propriétés. Ses recherches ont permis de mettre en évidence la nature macromoléculaire des polymères, c'est-à-dire leur composition de longues chaînes de molécules répétitives [1].

En reconnaissance de leurs contributions considérables à la science des polymères, Paul Flory a reçu le prix Nobel de chimie en 1974.

Au cours du dernier quart du siècle le développement de la science des polymères ne cesse d'évoluer grâce aux concepts physiques, mathématiques et nouvelles méthodes de caractérisations [1].

II.2. Définition et Généralités

II.2.1. Polymères bioadhésifs

Différentes familles de polymères, qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique, ont démontré de bonnes propriétés mucoadhésives. Ces polymères peuvent être classés en trois grandes catégories [2]:

❖ Polymères qui développent des propriétés adhésives au contact de l'eau :

Ces polymères, une fois en contact avec l'eau, acquièrent des propriétés adhésives responsables de la bioadhésion. Ils sont capables de se lier au tissu biologique [2].

❖ **Polymères qui adhèrent au tissu biologique grâce à des liaisons physiques** : Ces polymères adhèrent au tissu biologique en utilisant des liaisons physiques telles que des liaisons électrostatiques, des interactions hydrophobes ou des liaisons hydrogène [2].

❖ **Polymères se liant à des sites spécifiques** : Cette catégorie de polymères se lie de manière sélective à des sites spécifiques présents sur le tissu biologique.

Les deux premières catégories regroupent les polymères bioadhésifs de première génération, qui sont des systèmes non spécifiques. La dernière catégorie, quant à elle, constitue la deuxième génération de polymères bioadhésifs et permet d'améliorer la vectorisation de la forme pharmaceutique sur un tissu spécifique [2].

Ces différentes catégories de polymères mucoadhésifs offrent des opportunités pour le développement de systèmes d'administration de médicaments plus ciblés et efficaces, en améliorant l'adhésion aux muqueuses et la rétention des médicaments au site d'action souhaité [2].

II.2.2. La mucoadhésion :

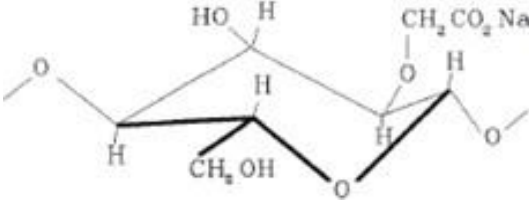
La mucoadhésion comme l'état dans lequel deux matériaux, dont l'un au moins est de nature biologique, sont maintenus ensemble pendant une période prolongée par des forces interfaciales. Elle est également définie comme la capacité d'un matériau (synthétique ou biologique) à adhérer à un tissu biologique pendant une période prolongée. Dans le cas de la mucoadhésion, le tissu biologique est la membrane muqueuse. Pour qu'il y ait mucoadhésion, une succession de phénomènes est nécessaire. La première étape implique un contact intime entre un polymère mucoadhésif et une membrane, soit par un bon mouillage de la surface mucoadhésive, soit par le gonflement du mucoadhésif. Dans un deuxième temps, une fois le contact établi, il y a pénétration du mucoadhésif dans la fissure de la surface du tissu ou interpénétration des chaînes du mucoadhésif avec celles du mucus [3].

II.3. Polymères bioadhésifs :

II.3.1. Carboxyméthylcellulose de Sodium (NaCMC) :

NaCMC est l'un des produits les plus importants des éthers de cellulose, qui sont obtenus par des modifications naturelles de la cellulose utilisé comme émulsifiant et agent épaississant. Du fait que la forme acide de la CMC à une faible solubilité dans l'eau, elle est généralement conservée sous forme de NaCMC [4]. Utilisé dans les formulations orale, ophtalmique, injectable, topique [5]. Les propriétés physico-chimiques de ce polymère sont montrées dans le **Tableau II.1** ci-dessous.

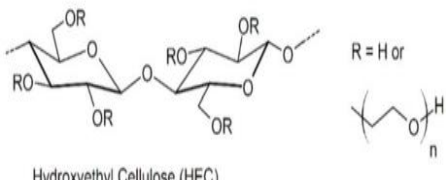
Tableau II. 1: Propriétés physicochimiques du carboxyméthylcellulose de sodium [6,7]

Propriétés	Spécifications
Solubilité	Très soluble dans l'eau à toutes les températures formant des solutions claires
Densité	0.75 (g/cm ³)
Point de fusion	227 -2 52(°C)
Teneur en eau	<10%
pH (solution aqueuse de 1% en masse)	6-8
pKa	4.3
Structure chimique	

II.3.2. Hydroxyéthylcellulose (HEC) :

HEC est une dérivée de la cellulose qui a été modifiée pour avoir une solubilité dans l'eau, et former une solution claire et visqueuse. Elle se présente sous forme de poudre blanche inodore et non toxique. HEC est utilisée comme agent épaississant, agent de dispersion, agent stabilisant, et suspension [8]. Les propriétés physico-chimiques de ce polymère sont montrées dans le **Tableau II.2** ci-dessous.

Tableau II. 2: Propriétés physicochimiques d'Hydroxyethylcellulose [9]

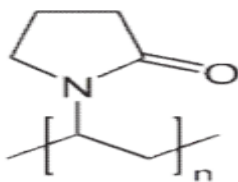
Propriétés	Spécifications
Solubilité	Soluble dans l'eau
Masse moléculaire	90.000 g/mol
Viscosité	75-150 centpoises (cP)
Densité	0.6 g/ml à 25°C
Structure chimique	 <p style="text-align: center;">Hydroxyethyl Cellulose (HEC)</p>

II.3.3. Polyvinylpyrrolidone (PVP):

Le PVP est un polymère synthétique, de groupes linéaires constitué de monomère N-vinyl-2 pyrrolidone, reconnu comme un excipient polyvalent devient collant lorsqu'il est mouillé par l'eau et utilisé comme liant pour les comprimés, agent complexant, agent filmogène, agent de suspension, solubilisant [4].

Le PVP entre dans la composition des formes galéniques adhésives telles que les patches transdermiques. Peut être utilisé dans les bioadhésifs pour améliorer la biodisponibilité de la substance active à travers la peau. Il est également utilisé comme mucoadhésifs par exemple pour les comprimés sublinguaux à la nicotine [10]. Les propriétés physico-chimiques de ce polymère sont montrées dans le **Tableau II.3** ci-dessous.

Tableau II. 3: Propriétés physicochimiques du Poly vinyle pyrrolidone [11]

Propriétés	Spécifications
Formule moléculaire	(C ₆ H ₉ NO)
Masse molaire	2 500 - 2 500 000 g/mol
Température de transition vitreuse	110 à 180 °C
Solubilité	Soluble dans l'eau, l'acide acétique, l'acide formique, l'éthanol, le chloroforme, le dichlorométhane et le glycérol
Masse volumique	1,2 g/cm ³
Aspect	Poudre blanche
Formule chimique	

II.4. Polymères biodégradables :

Les polymères biodégradables se dégradent et se décomposent sous l'action de différents types de microorganismes tels que les champignons, les bactéries, les levures qui conduisent à des modifications de la structure chimique [12].

La classification des polymères a également été faite selon la méthode de production ou leur source [13] :

- ❖ Les polymères directement issus de la biomasse végétale ou animale comme les polysaccharides et les protéines .

- ❖ Les polymères produits par synthèse chimique classique utilisant des monomères biosourcés renouvelables tels que l'acide polylactique (PLA).
- ❖ Les polymères synthétisés par des microorganismes tels que les polyhydroxyalcanoates (PHA) et la cellulose. [13]

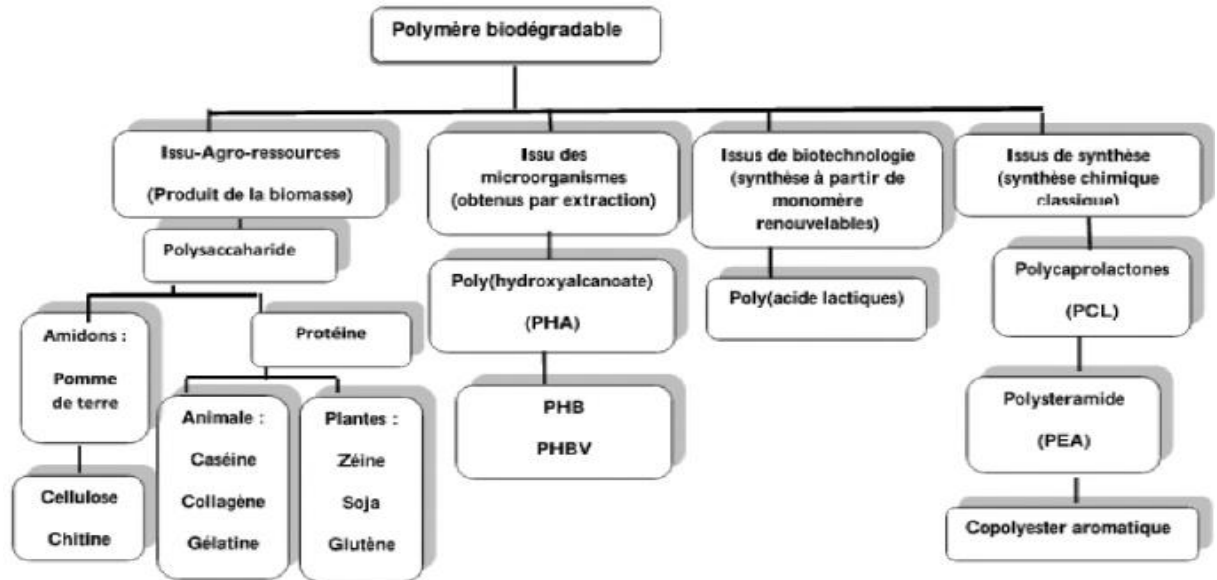


Figure II. 1 : Classification des polymères biodégradables [14]

II.4.1. Polycaprolactone (PCL) :

La polycaprolactone est un polymère synthétique partiellement cristallin, fabriqué par polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone (**Figure II.2**). Il peut être facilement dégradé par les lipases et les estérases des microorganismes [13].

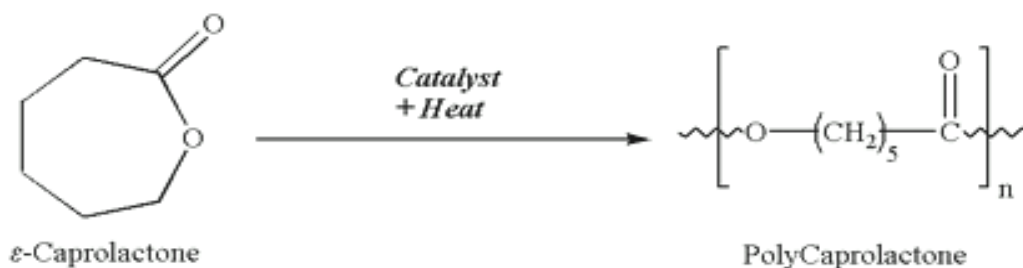


Figure II. 2: Synthèse du polycaprolactone [12]

❖ Applications pharmaceutiques du PCL :

Le système d'administration de médicament a été développé dans le but d'amener, absorber et de libérer les médicaments au bon moment à la bonne période pour la bonne dose. Le polymère biodégradable peut largement contribuer à cette technologie en ajoutant ses propres caractères aux médicaments. PCL convient à la libération contrôlée de médicaments grâce à la perméabilité élevée pour plusieurs médicaments et une excellente biocompatibilité, et bio-résorption complète [12].

a. Propriétés physico-chimiques et mécaniques de la polycaprolactone :

Les principales propriétés physico-chimiques et mécaniques de la polycaprolactone sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau II. 4: Propriétés physico-chimiques et mécaniques de la PCL [15]

Propriétés	PCL
Masse moléculaire (g/mol)	20 000 jusqu'à 100 000
Masse volumique (g/cm³)	1,11
Température de transition vitreuse (°C)	-55, -60
Température de fusion (°C)	55-65
Température de décomposition (°C)	300-350
Solubilité	<ul style="list-style-type: none">➤ Soluble dans le chloroforme, dichlorométhane, toluène, benzène.➤ Peu soluble dans l'acétone, 2-butanone, acétate d'éthyle et insoluble dans les alcools, les huiles, et éther diéthylique

Chapitre III : Patches transdermiques

III.1. Historique :

L'emplâtre a été la forme galénique la plus ancienne. Avant la production des patchs, certains de ces emplâtres ont même obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) jusqu'en 1980, les patchs transdermiques ont été sous forme de réservoir contenant un gel hydroalcoolique pour que le principe actif ait la capacité de traverser la couche cutanée. Plusieurs améliorations ont été faites pour les patchs tels que la réduction de la taille, la durée de l'application plus longue, et la combinaison de deux principes actifs dans un même patch [1].

III.2. Structure de la peau :

La peau est le plus grand et large organe du corps humain, joue un rôle essentiel dans la protection, grâce à sa résistance contre les attaques du milieu externe, que ce soient les radiations UV, ou les microorganismes ou allergènes. Elle régularise la température corporelle et la pression artérielle, et grâce à ses terminaisons nerveuses de la peau permettent de recevoir et de transmettre des sensations (douleur, thermiques) pour être en contact avec le milieu externe. Les principales couches de la peau sont l'épiderme, le derme et l'hypoderme (**Figure III.1**). [3].

III.2.1. L'épiderme :

C'est la couche externe de la peau composée de « stratum corneum », la couche cornée composée de 15 à 25 couches de cellules hexagonales, aplaties et empilées noyées dans une matrice de lipides intercellulaires qui sont riches en kératine, c'est une molécule résistante, qui empêche la pénétration de la plupart des substances dans l'organisme [3].

III.2.2. Le derme :

D'une épaisseur de 1,1 mm elle se situe sous l'épiderme, il est composé de fibroblastes et fibres de collagène et d'élastine qui donnent à la peau sa résistance et son élasticité. Contient un vaste réseau vasculaire assure la nutrition de la peau et les échanges thermiques et réparation [3].

III.2.3. Hypoderme (tissu sous cutané) :

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau, avec une épaisseur de 1.2 mm, un tissu élastique qui sert réservoir de l'énergie et d'isolant thermique. Egalement elle sépare la peau des systèmes nerveux et vasculaires [3].

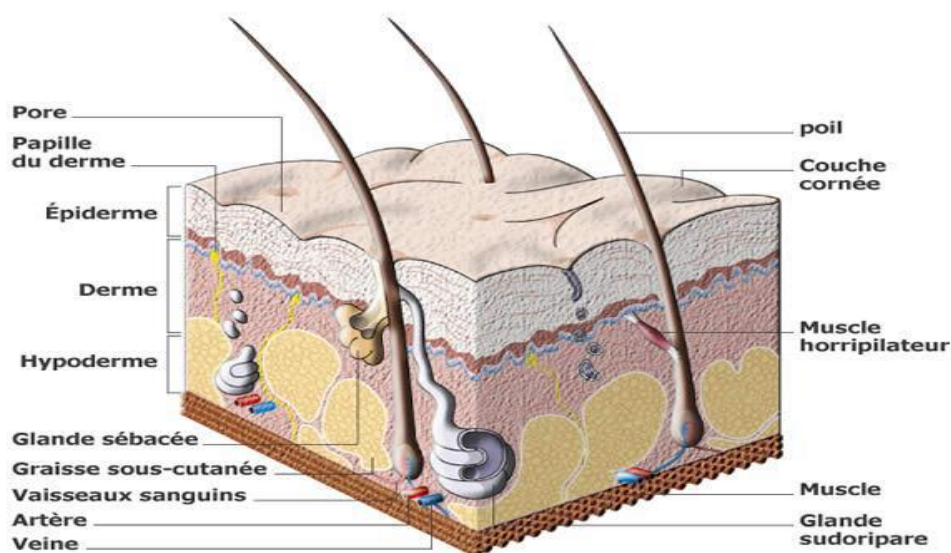


Figure III. 1: Structure de la peau humaine [4]

III.3. Administration de médicaments à travers la peau :

III.3.1. La voie cutanée :

Fait référence à l'application des médicaments sur la peau, généralement sous la forme des gels, pommade, lotions, poudre, mousses, solutions. Cela peut être utilisé pour des médicaments topiques destinés à traiter des affections cutanées spécifiques, telles que des infections, des irritations ou des inflammations localisées [5].

III.3.2. Voie transdermique :

Fait référence à la diffusion des substances ou les médicaments à travers la peau, selon un gradient de concentration ce qui signifie le passage d'un milieu de concentration élevée vers un milieu moins concentré. Alors la diffusion ou le passage des molécules ce fait à la surface de la peau vers la couche profonde de la peau (hypoderme) [2].

III.4. Les patches transdermiques :

Le patch conçu pour libérer progressivement le médicament en longue durée à travers la peau et dans la circulation sanguine permet au médicament d'éviter le métabolisme hépatique qui sera maintenue plus stable dans une période prolongée. L'utilisation des patches transdermiques est également limitée par la vitesse à laquelle le médicament peut pénétrer dans la peau. Ces patches ne conviennent généralement qu'aux médicaments qui peuvent être absorbés efficacement par cette voie. En conséquence, ils sont principalement utilisés pour des médicaments nécessitant des doses quotidiennes relativement faibles [6].

III.5. Les différents passages :

Les patches transdermiques permettent de délivrer la substance active dans deux voies de passage à travers la couche externe de la peau « stratum corneum » : le passage intercellulaire et le passage transcellulaire (Figure III. 2) [7].

III.5.1. Passage intercellulaire :

Dont les molécules passent à travers les espaces entre les cellules, la composition de la couche cornée (lipidique) favorise les petites molécules non chargées de traverser.

III.5.2. Passage transcellulaire :

Ce mécanisme implique le passage direct des cellules stratum corneum, les molécules hydrophiles diffusent rapidement grâce à la présence des kératines tandis que les lipides et des obstacles peuvent ralentir de traverser la couche. Cette voie aussi comporte des poils et des pores qui favorisent le passage [2].

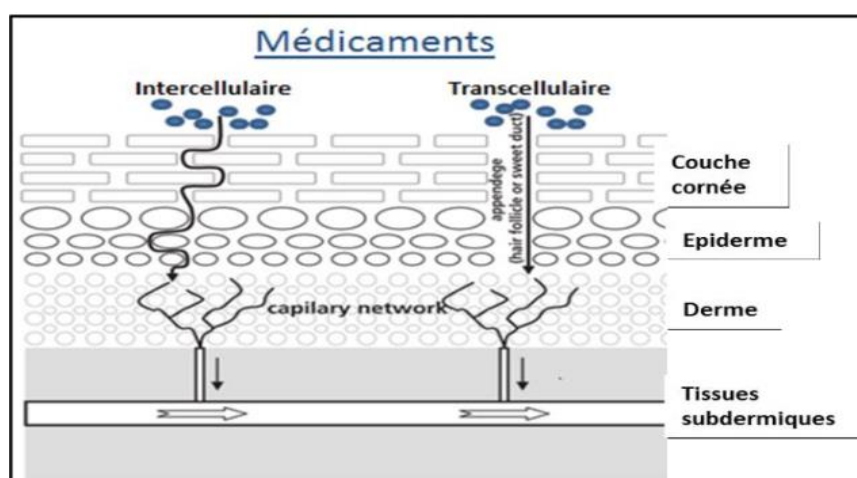


Figure III. 2 : Passage des molécules à travers de la peau [7]

III.6. Site d'application des patches transdermiques :

Il est recommandé de toujours alterner les sites d'application du patch afin de prévenir les irritations locales. Dans un système thérapeutique transdermique, la cinétique de libération du médicament est indépendante de l'emplacement spécifique du patch. Que ce soit grâce à une membrane semi-perméable (pour les patches réservoirs) ou à l'interaction entre la matrice et le principe actif (pour les patches matriciels), la régulation de l'absorption se fait à travers la peau. Il est généralement préférable de choisir un emplacement sans plis cutanés importants pour l'application du patch. Il convient de noter que certains sites ne doivent pas être utilisés. Lors de l'application du patch, il est important de le coller sur une peau saine. La peau doit être propre et sèche avant l'application du patch. Il est recommandé d'exercer une pression pendant environ 30 secondes pour assurer une adhérence optimale [8].

III.7. Structure et fonctionnement des systèmes transdermiques :

Les systèmes transdermiques actuels sont composés de plusieurs éléments. Tout d'abord, il y a un support externe imperméable qui protège le système de l'environnement extérieur. Ensuite, il y a un compartiment contenant le principe actif et un élément de contrôle de libération. Cet élément de contrôle est généralement en polymère et régule la vitesse de transfert du principe actif, contrôlant ainsi sa résorption dans la peau et la circulation sanguine (**Figure III.3**). [8]

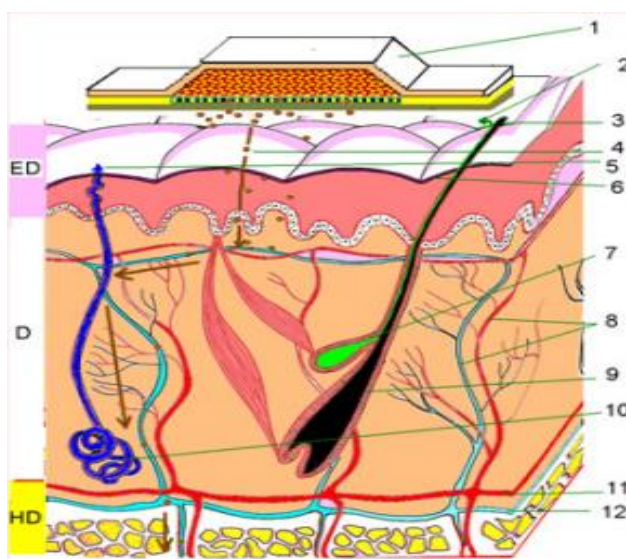


Figure III. 3 : Fonctionnement d'un patch transdermique (exemple nicotine) [9]

ED : épiderme, D : derme, HD : Hypoderme

1 : Patch nicotine, 2 : Sébum, 3 : Poil, 4 : Nicotine, 5 : sueur, 6 : stratum corneum, 7 : glande sébacé, 8 : capillaire sanguine, 9 : follicule pileux, 10 : glande sudoripare, 11 : artère, 12 : veine.

Il existe deux types de systèmes transdermiques en fonction du positionnement de l'élément de contrôle (**Figure III.4**) : le système réservoir et le système matriciel.

III.7.1. Système de type réservoir :

Associé à une membrane polymère. Dans ce cas, le réservoir contient une solution ou une suspension du principe actif dans un véhicule liquide. La vitesse de transfert du principe actif à travers la membrane semi-perméable régule sa libération. Ce type de système suit une cinétique d'ordre zéro, ce qui signifie que le principe actif est libéré de manière constante dans le temps. Il s'agit donc d'un système à libération contrôlée. [8]

III.7.2. Système de type matriciel :

Qui est constitué d'une masse polymérique dans laquelle le principe actif est dissous ou dispersé, en association avec un excipient liquide. Le pouvoir de diffusion du principe actif à travers les chaînes polymères contrôle sa libération. La libération dans ce type de système n'est généralement pas linéaire, à moins de créer un gradient de concentration au sein de la matrice en utilisant différentes couches avec des concentrations différentes de principe actif. Ce type de patch est considéré comme un système à libération modifiée, et la peau elle-même devient le facteur limitant la pénétration et la résorption du principe actif. [8]

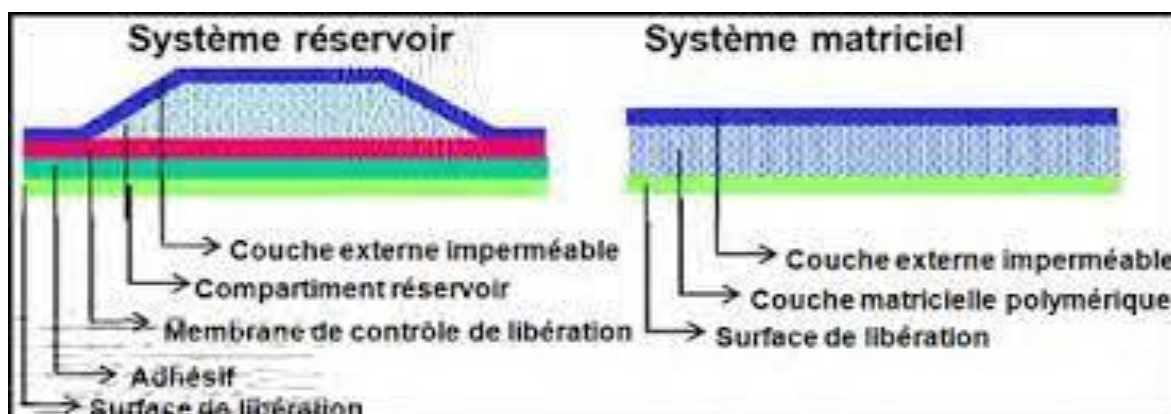


Figure III. 4 : Types de patchs transdermiques [10]

III.8. Avantages et inconvénients des patchs :

L'utilisation du patch en tant que technique d'administration médicamenteuse présente des avantages et inconvénients (**Tableau III.1**) : [9]

Tableau III. 1: Avantages et inconvénients des patchs

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Délivrance régulière et prolongée.- Confort et facilité d'administration.- Le patch renforce la prise régulière du traitement.- Arrêt rapide du traitement.- Nouvelles possibilités thérapeutiques.	<ul style="list-style-type: none">- Irritation cutanée.- Allergie à certains composants des adhésifs utilisés dans les patchs.- Décollement du patch.

Chapitre IV : Matériels et Méthodes

IV.1. Objectif de l'étude :

Notre travail a pour objectif la réalisation d'un patch à base d'un principe actif, le diclofénac de sodium en utilisant trois polymères ; le CarboxylMethylCellulose de sodium (NaCMC), la Povidone (PVPK30), Hydroxy Ethyl de cellulose (HEC) selon un protocole élaboré et bien défini.

Pour cela, l'effet de la concentration du polymère (NaCMC) sur la cinétique de libération de notre principe actif a été étudié lors de la réalisation des différentes formulations du patch préparé selon une matrice d'essais.

L'évaluation du patch préparé a été réalisée par différentes caractérisations, telles que la mesure de l'épaisseur, l'uniformité de masse, la spectroscopie infrarouge (teneur en drogue) et le test de dissolution pour le contrôle de libération du médicament.

Pour la réalisation de notre expérimentation, l'industrie pharmaceutique du groupe Saïdal nous a donné l'opportunité d'effectuer un stage pratique au niveau de ses laboratoires de recherche & développement et d'analyse à l'usine de production Antibiotical Médéa.

IV.2. Matières premières et matériel utilisés :

Lors de cette partie expérimentale nous avons utilisés diverses matières premières.

IV.2.1. Matières premières :

Les matières premières utilisées pour la réalisation des essais de formulation d'un patch à base de diclofenac de sodium sont :

- Diclofenac de sodium
- Ethanol
- CarboxylMethyl Cellulose de sodium (NaCMC)
- Povidone (PVPK30)
- Hydroxy Ethyle de cellulose (HEC)
- Eau distillée
- Glycérol
- Polycaprolactone (PCL)
- Dichlorométhane

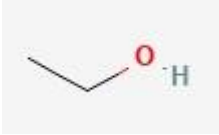
Les propriétés physicochimiques du Diclofenac de sodium ont été cités dans le chapitre I qui traite les généralités sur les anti-inflammatoires. Les caractéristiques des polymères NaCMC, PVPK30 et HEC sont également abordés dans le chapitre II évoquant les polymères adhésifs et biodégradables.

Solvants

Les propriétés physicochimiques des solvants utilisés lors de notre formulation sont présentées ci-dessous.

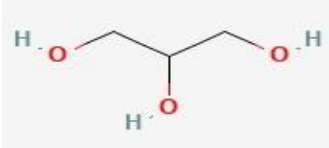
- **L'éthanol** est un composé chimique organique, appartenant à la famille des alcools. Il s'agit d'un liquide, volatil et inflammable. Ses caractéristiques sont présentées dans le **Tableau IV.1.**

Tableau IV. 1: Caractéristiques physico-chimiques de l'éthanol [1]

Forme brute	C_2H_6O CH_3CH_2OH
Synonyme	Éthanol Alcool éthyl
Aspect	Liquide incolore
Odeur	Forte
Masse molaire	46.07 g/mol
Structure chimique	

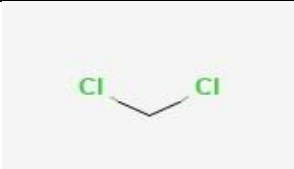
- Le **Glycérol** est un alcool polyvalent, ce qui signifie qu'il possède trois groupes hydroxyle (-OH) dans sa structure moléculaire, les caractéristiques principales de ce solvant sont résumées dans **Tableau IV.2** ci-dessous.

Tableau IV. 2: Caractéristiques physico-chimiques du glycérol.

Formule brute	$C_3H_8O_3$ $CH_2OH-CHOH-CH_2OH$
Synonyme	Glycérol Glycérine
Aspect	Liquide épais, incolore, visqueux
Odeur	Non toxique et inodore
Masse molaire	92.09g/mol
Structure	

- **Le chlorure de méthylène**, ou dichlorométhane (DCM), est un dérivé 2 fois chloré du méthane, C'est un liquide extrêmement volatil, dès 40 degrés, il passe de l'état liquide à l'état de vapeur. Les caractéristiques physico chimiques de ce solvant sont présentées dans le **Tableau IV.3**.

Tableau IV. 3: Caractéristiques physico chimiques dichlorométhane. [1]

Formule brute	CH_2Cl_2
Synonyme	Dichloromethane Methylenechloride Methylenedichloride Methane, dichloro
Aspect	Liquide incolore
Odeur	Forte odeur désagréable
Masse molaire	84.93 g/mol
Structure chimique	

IV.2.2. Appareillage :

Les appareils utilisés pour la réalisation de notre partie expérimentale sont décrits ci-dessous.

a. Balance analytique :

Une balance analytique est un instrument de mesure utilisé au laboratoire pour mesurer avec précision la masse d'un échantillon. Elle est conçue pour fournir des mesures extrêmement précises et fiables, avec une sensibilité élevée. Une balance analytique est équipée d'un plateau de pesée généralement en verre ou en acier inoxydable. Ce plateau est conçu pour accueillir l'échantillon à peser de manière stable et précise, Elle est dotée d'une précision élevée, généralement jusqu'à la quatrième ou cinquième décimale [2]. La balance utilisée pour la réalisation de nos essais de formulation et de caractérisation est présentée dans la **Figure 2 (Annexes I)**.

b. Agitateur magnétique

L'agitateur magnétique est un appareil permettant de mélanger des composants de façon homogène. Il consiste à mettre en place un barreau magnétique recouvert d'un revêtement interne dans le mélange à agiter. Le barreau magnétique présent dans le milieu est entraîné par un aimant tournant, situé sous le récipient. Il existe différentes formes et tailles de barreaux. Les barreaux simples pour les récipients à fond plat, sont les plus souvent utilisés. Il existe d'autres en forme d'olive pour les ballons et en forme de croix pour les tubes à essai. Les agitateurs magnétiques chauffant, sont les plus courants dans les laboratoires car ils permettent comme leur nom l'indique très clairement, de coupler l'agitation et le chauffage. [3]. L'agitateur magnétique offre plusieurs avantages par rapport aux autres méthodes de mélange. Il permet un mélange homogène et régulier, évitant ainsi la formation de grumeaux ou de zones de concentration lors de la préparation des formulations. De plus, il peut être utilisé pour des volumes variables, allant de quelques millilitres à plusieurs litres, en fonction de la taille du barreau d'agitation utilisé. Grâce à son fonctionnement basé sur l'interaction magnétique, il offre un mélange efficace, reproductible et contrôlable, facilitant ainsi les expériences à effectuer au niveau du laboratoire. L'appareil d'agitation magnétique utilisé pour la préparation des solutions nécessaires à la formulation galénique des patchs transdermiques est présenté dans la **Figure 3 (Annexes I)**.

c. Etuve de séchage par convection

L'étuve de séchage par convection est équipée d'un thermostat ou d'un contrôleur de température qui permet de régler et de maintenir une température constante à l'intérieur de l'enceinte. Il s'agit du procédé de séchage couramment utilisé dans la plupart des installations de l'industrie chimique. Le transfert de chaleur est réalisé par le contact direct entre le matériau solide humide et des gaz chauds tels que l'air, qui agissent comme un moyen de transport pour évacuer les liquides volatils [4].

L'utilisation d'une étuve de séchage par convection offre plusieurs avantages. Elle permet un séchage rapide et uniforme des échantillons réduisant ainsi le temps de traitement. De plus, la circulation d'air chaud favorise l'élimination de l'humidité de manière efficace, ce qui évite la formation de moisissures ou de bactéries.

Enfin, l'étuve de séchage par convection offre un contrôle précis de la température, ce qui est essentiel pour certaines applications sensibles où des conditions spécifiques sont requises. Cet appareil est bien adapté au séchage des patchs transdermiques préparés lors de notre expérimentation la **Figure 4 (Annexe I)** montre l'étuve utilisée pour le séchage des patchs transdermiques préparés.

d. pH-mètre :

La mesure du pH est basée sur une méthode potentiométrique dont le principe repose sur la variation de la différence de potentiel entre deux électrodes. Le pH-mètre est ainsi constitué de deux électrodes : l'une a un potentiel connu (ou de référence) et l'autre (électrode indicatrice). L'échelle numérique d'un pH-mètre varie de 1 à 14[5]. La **Figure 5 (Annexe I)** montre le pH-mètre utilisé pour l'analyse des patchs transdermiques préparés.

e. Micromètre :

Un micromètre est un outil qui mesure la taille d'une cible en l'enserrant. Certains modèles sont capables de réaliser des mesures en unités de $1\mu\text{m}$ [6]. La **Figure 1 (Annexe I)** montre le micromètre utilisé pour la mesure de l'épaisseur des patchs transdermiques préparés.

f. Spectroscopie infrarouge :

La spectroscopie infrarouge est une technique qui permet d'obtenir des informations sur la matière en étudiant son interaction avec le rayonnement infrarouge en fonction de sa fréquence (ou énergie). L'interaction entre la matière et le rayonnement concerne différents niveaux d'énergie de la matière. Les informations obtenues dépendent de la sensibilité de l'appareil utilisé et de la nature de l'échantillon, y compris son état physique [7]. La **Figure 6 (Annexe I)** montre l'appareil utilisé pour l'analyse spectroscopique infrarouge des patchs transdermiques préparés.

g. Spectrophotomètre UV - Visible :

La spectrophotométrie d'absorption UV - Visible est une méthode utilisée pour analyser les substances par absorption la lumière à des longueurs d'ondes spécifiques dans le spectre UV-visible [8]. Le principe de la spectroscopie UV-Visible repose sur le mécanisme de transition électronique, où un électron passe d'un état fondamental à un état excité par l'interaction avec une onde électromagnétique. Cette transition électronique vers un état d'énergie supérieure nécessite l'absorption d'énergie sous forme de photons [9]. Cette technique permet d'effectuer des dosages en utilisant la loi de Beer-Lambert, qui établit une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration de la substance étudiée [10]. La **Figure 7 (Annexe I)** montre l'appareil utilisé pour l'analyse spectroscopique UV-Visible des patchs transdermiques préparés.

h. Dissolutest:

Le test de dissolution *in vitro* est une méthode couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour la caractérisation biopharmaceutique d'un médicament. En termes simples, il s'agit d'un processus physico-chimique dans lequel un soluté est mélangé à un solvant pour former une solution homogène. Cette technique revêt une importance cruciale dans la fabrication et la qualification des médicaments, car elle détermine la performance pharmaceutique et la biodisponibilité des principes actifs [11]. Néanmoins, elle n'est pas un facteur prédictif de l'efficacité thérapeutique, mais c'est une étape primordiale pour qu'un médicament atteigne son effet. Il s'agit plutôt d'un outil qualitatif et quantitatif qui peut apporter une précieuse information sur la disponibilité biologique d'un médicament [12].

L'appareil utilisé pour le test de dissolution *in vitro* des patchs transdermiques préparés est donné par La **Figure 8 (Annexe I)** Il comprend un bain de dissolution, sous forme d'un réservoir contenant le milieu liquide dans lequel l'échantillon sera dissous. Les échantillons à tester sont placés dans des paniers, Ce sont des petites cages en filet qui permettent au milieu de dissolution de circuler librement autour de l'échantillon. Le système d'agitation tourne à une vitesse programmée grâce à un système de rotation. La lecture de la température se fait à l'aide d'un thermomètre incorporé.

IV.2.3.Verrerie et petit matériel de laboratoire :

Chapitre IV : Matériels et Méthodes

La verrerie et les accessoires utilisés pour notre expérimentation sont comme suit :

- Bêchers de 25 ml et 50ml.
- Barreaux magnétiques.
- Fioles jaugées 50ml, 100ml, 1000ml.
- Boîtes à pétries 9cm.
- Spatule, pissettes.
- Pipettes graduées de 1ml, 2ml, 10ml.
- Seringue de 5ml.
- Tubes à essais.
- Poire.
- Papier absorbant.
- Para film.

IV.3. Méthodes de formulation

Pour une bonne caractérisation physico-chimique et biopharmaceutique, il est obligatoire que le processus de formulation soit respecté à la lettre.

Le procédé de formulation galénique utilisé pour préparer des patchs à base du diclofénac de sodium est décrit comme suit :

Etape 1 : Pesée des matières premières

Les matières premières sont pesées selon la matrice des essais donnée par le **Tableau IV.4.**

Tableau IV. 4: Matrice des essais de formulation des patchs.

Polymères	F1	F2	F3	F4	F5
NaCMC (mg)	400	600	800	1000	1200
HEC (mg)	200	200	200	200	200
PVPK30 (mg)	200	200	200	200	200

Etape 2 : Préparation de la solution polymérique

- Introduire le polymère NaCMC dans 30 ml d'eau distillée ;
- Après dissolution complète, ajouter les polymères HEC puis PVPK30 sous agitation magnétique constante. Ceci jusqu'à l'obtention d'une solution transparente sans grumeaux ;
- Ajouter 1ml de glycérol au mélange de la solution polymérique ;
- Homogénéiser bien le mélange final jusqu'à l'obtention d'une solution transparente et visqueuse.

Etape 3 : Préparation de la solution médicamenteuse

A l'aide d'un agitateur magnétique, faire dissoudre la quantité du Diclofénac de Sodium dans 10 ml d'éthanol.

Etape 4 : Homogénéisation des deux solutions

La solution médicamenteuse est additionnée à la solution polymérique sous une agitation constante jusqu'à l'obtention d'une solution complètement homogène sans bulle d'air.

Etape 5 : Préparation de la couche de support

- Dissoudre 0,2 g de PCL dans 10ml de dichlorométhane ;
- Après dissolution complète du PCL, verser la solution dans une boîte pétri ;
- Laisser sécher dans une étuve à 40°C pendant 20 min.

Etape 6 : Séchage de la couche bio adhésive

- Après séchage de la couche de support, faire couler la solution obtenue à l'étape 4 ;
- Laisser sécher dans l'étuve à 40°C pendant une nuit ;
- Procéder au démoulage des patches à l'aide d'un couteau, d'une spatule et d'une pince. Les patches sont découpés aux dimensions souhaités (5 cm²) ;
- Les patches obtenus sont ensuite emballés dans une feuille d'aluminium et stockés dans un dessiccateur.

IV.4. Méthodes de caractérisation physicochimique

Les méthodes analytiques offrent des capacités de mesure précises et rapides, mais leur efficacité dépend largement de la méthode de préparation de l'échantillon. La préparation de l'échantillon vise à traiter la matrice de l'échantillon afin d'extraire les composés d'intérêt qui seront ensuite analysés.

a. pH de surface :

Le pH de surface du patch a été mesuré dans un milieu tampon à 6,8 en introduisant le mini patch dans 5ml de solution. La lecture des valeurs du pH a été réalisée à différents intervalles de temps (1H, 2H et 3H).

b. Uniformité de masse :

Après découpage des patchs, réaliser le test d'uniformité de masse sur 06 mini patchs de chaque formulation en les pesants séparément à l'aide d'une balance analytique.

c. Uniformité de l'épaisseur :

Le test d'uniformité d'épaisseur est réalisé à l'aide d'un micromètre en mesurant l'épaisseur de plusieurs mini patchs de la même formulation.

d. Uniformité de teneur :

La teneur en DS a été déterminée pour chaque patch formulé et ce après extraction de ce principe actif par gonflement dans un volume de solution tampon pH= 6,8.

e. Spectroscopie infrarouge

Le patch préparé est directement déposé sur le cristal de réflexion ATR

- Les spectres sont enregistrés entre 4000 et 600 cm^{-1}
- Grâce un logiciel, lire les valeurs de la transmittance en fonction de la longueur d'onde

IV.5. Test biopharmaceutique :

Le test biopharmaceutique a été réalisé en utilisant un milieu de dissolution de pH égal à 6,8. La préparation d'une solution tampon est comme suit :

Dans une fiole de 1000 ml, introduire 1 litre d'eau distillée puis faire dissoudre 6,8 g de dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4) sous agitation magnétique. Ajouter 7,1 g de hydrogenephostphate de sodium (Na_2HPO_4) sous agitation magnétique jusqu'à dissolution totale des deux constituants. Ajuster le pH du mélange final à 6,8 à l'aide d'un pH-mètre.

IV.5.1. Dosage du principe actif :

Afin de déterminer le dosage du principe actif on suit, le protocole suivant :

- **Solution standard :**

- Dissoudre 68mg du Diclofenac Sodique dans 100ml de NaOH (0.01N) sous agitation constante.
- Prélever 2ml de la solution obtenue, faire diluer avec 20ml de la solution tampon pH=6.8.
- A partir de cette solution diluer, prélever à nouveau 5ml et diluer dans 20ml de solution tampon, celle-ci deviendra alors la solution standard.
- Lire la valeur de l'absorbance à 276 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

$$T\% = \frac{Q(mg)}{Q_i(mg)} \times 0.9978 \times 100$$

Q (mg) : quantité de principe actif dans le mini patch

Q_i (mg) : quantité initiale de principe actif

0.9978 : pureté du Diclofenac Sodique

- **Préparation de la solution d'échantillon :**

- Introduire un patch de chaque formulation dans une fiole contenant 100ml de solution tampon pH=6.8, laisser sous agitation constante jusqu'à séparation des deux (02) couches (couche médicamenteuse et couche de support)
- Prélever 5ml de la solution, diluer dans 50 ml de la solution tampon.
- Analyser l'échantillon à l'aide d'un spectrophotomètre UV visible à 276 nm dans le but de déterminer l'absorbance.

IV.5.2. Test de dissolution :

Le protocole test de dissolution est comme suit :

- Remplir les bacs de dissolution avec 900 ml de solution tampon pH=6,8 ;
- Régler le dissolu teste à une température de 37 °C et a une agitation de 50 tour / min ;
- Après que la température atteint les 37°C, introduire les différentes formulations des patchs de diclofénac de sodium dans les six paniers ;
- Prélever 5 ml de la solution a des temps différents (Annexes II) puis remplacer par la solution tampon ;
- Mesurer l'absorbance des solutions prélevées à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible à 276nm.

Chapitre V : Résultats et Discussion

V.1. Caractérisations physico-chimiques :

1. Point de fusion :

La température de fusion du diclofenac de sodium a été mesurée à l'aide d'un appareil de fusion. Elle est égale à 278°C.

❖ Observation et interprétation des résultats obtenus :

Selon USP 40-NF35, la température de fusion du diclofenac de sodium est environ 280 °C [1]. Le point de fusion de notre principe actif obtenue est donc conforme aux normes bibliographiques.

2. Uniformité de masse :

L'uniformité de masse du patch a été mesuré pour chaque essai de formulation préparé. Les résultats obtenus sont regroupés dans les **Tableau V.1** et **Tableau V.2** ci-dessous.

Tableau V. 1: Résultats de l'uniformité de masse du patch entier

Patchs	(g)
F1	2,1360
F2	2,2326
F3	2,3206
F4	2,3865
F5	2,3955

Tableau V. 2: Résultats de l'uniformité de masse du mini patch

	Poids (g)						Moyenne	Ecart type
F1	0,2041	0,2043	0,1798	0,165	0,1606	0,1707	0,1807	0,0192
F2	0,2048	0,2302	0,1966	0,2099	0,1971	0,204	0,2071	0,0113
F3	0,1963	0,2418	0,1955	0,2232	0,1851	0,2119	0,2089	0,0209
F4	0,2318	0,2315	0,2003	0,2152	0,2198	0,2086	0,2178	0,0125
F5	0,2191	0,269	0,2317	0,2126	0,2424	0,2411	0,2359	0,0200

❖ **Observations et interprétation des résultats obtenus :**

Les valeurs des résultats obtenus pour l'uniformité de masse des différentes formulations du patch préparé (F1 à F5) montrent une légère variation de la masse du médicament (**Tableau V.1**) due à la variation de la composition quantitative des différentes formulations.

Quant à la masse des mini patches des différentes formulations (**Tableau V.2**), nous pouvons dire qu'elle est uniforme puisque l'écart type calculé est très faible (0,01 à 0,02). Ce qui signifie qu'il y a une répartition homogène des différents constituants du patch préparé.

3. Uniformité d'épaisseur :

L'épaisseur de chaque patch a été mesuré à l'aide d'un pied à coulisse. Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau V.3** suivant :

Tableau V. 3: Uniformité d'épaisseur du mini-patch

	Uniformité (µm)						Moyenne	Ecart
F1	0,387	0,412	0,379	0,405	0,434	0,376	0,3988	0,0223
F2	0,415	0,418	0,373	0,439	0,403	0,429	0,4128	0,0230
F3	0,455	0,467	0,443	0,453	0,422	0,439	0,4465	0,0155
F4	0,46	0,446	0,466	0,462	0,511	0,506	0,4751	0,0267
F5	0,466	0,497	0,455	0,477	0,502	0,476	0,4788	0,0179

❖ **Observations et interprétation des résultats obtenus :**

D'après les résultats d'analyse obtenus (**Tableau V.1**), l'épaisseur de notre patch préparé à base du Diclofénac de Sodium est conforme pour toutes les formulations puisque l'écart type calculé est très faible (0,015 à 0,026). Ce qui signifie qu'il y a une uniformité de l'épaisseur sur toute la surface du patch préparé.

4. Mesure du pH :

Les patchs préparés ont été soumis à une mesure du pH en surface. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le **Tableau V.4**.

Tableau V. 4: Résultats du pH du mini patch

	X₁	X₂	X₃	Moyenne	Ecart type
F1	6,90	6,87	6,86	6,87	0,02
F2	6,88	6,78	6,86	6,84	0,05
F3	6,86	6,78	6,87	6,83	0,04
F4	6,88	6,76	6,86	6,83	0,06
F5	6,90	6,77	6,86	6,84	0,06

X₁, X₂ et X₃ : valeurs de pH mesurées à 1h, 2 h et 3h respectivement.

❖ **Observations et interprétation des résultats obtenus :**

Les résultats d'analyse du pH obtenus pour nos essais de formulation (F1 à F5) montrent que sa valeur reste relativement stable au cours du temps pour l'ensemble des mini patchs formulés (**Tableau V.4**).

V.2. Caractérisation des patchs par spectroscopie IR-FT :

L'analyse IR-FT à été réalisée sur les matières premières (Diclofenac de Sodium, NaCMC, PVP K30, HEC et PCL) et sur la formulation du patch F3. Ceci afin d'étudier les interactions éventuelles entre les différents constituants mise en jeu. Les pics caractéristiques des polymères sont représentés dans les **Figures V.1 à V.6**.

❖ Spectre IR-TF du Diclofenac de Sodium :

Les pics caractéristiques du Diclofenac de Sodium sont représentés sur la **Figure V.1**. Les principales bandes d'absorption de ce principe actif sont récapitulées dans le **Tableau V.5**

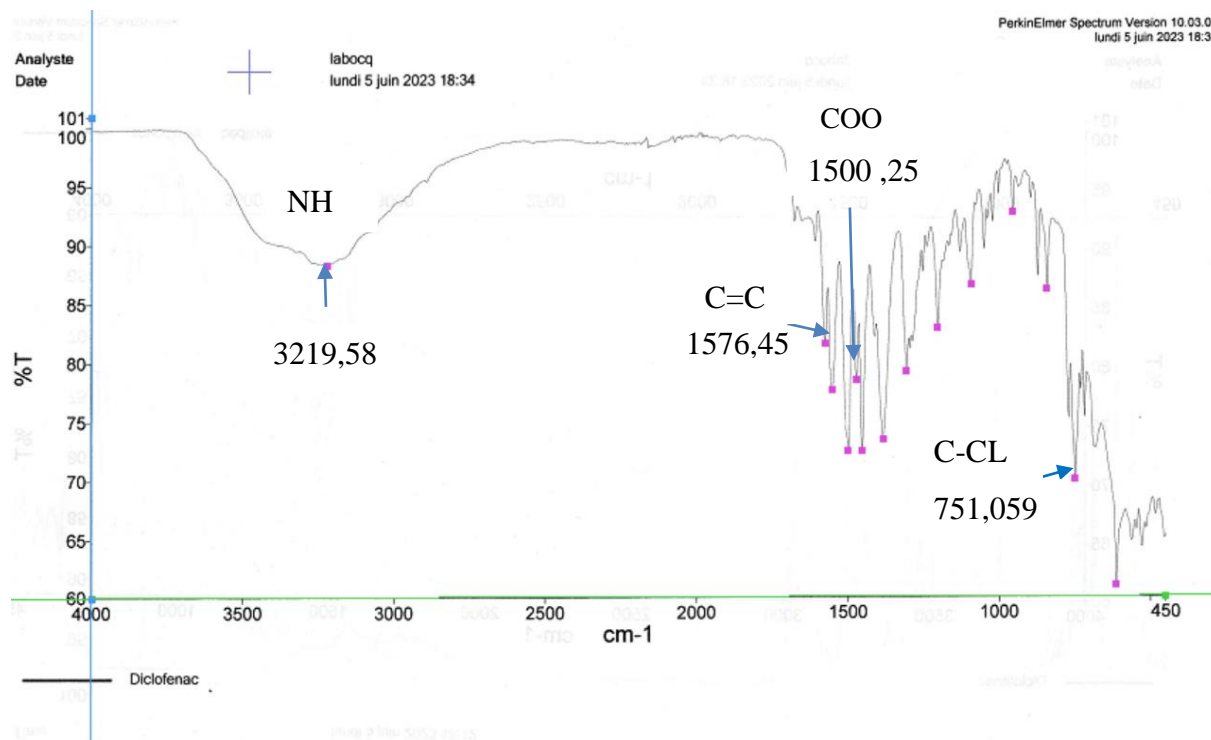


Figure V. 1: Spectre infrarouge Diclofenac de Sodium

Tableau V. 5: Bandes caractéristiques d'absorption IR-FT du Diclofenac de Sodium [2]

Nombre d'onde (cm^{-1})	Groupe ment fonctionnel
3219,58	N-H
1576,45	C=C
1500,25	COO
751,06	C-Cl

❖ **Spectre IR-TF du NaCMC :**

Les pics caractéristiques du NaCMC sont représentés sur la **Figure V.2**. Les principales bandes d'absorption de ce polymère sont récapitulées dans le **Tableau V.6**.

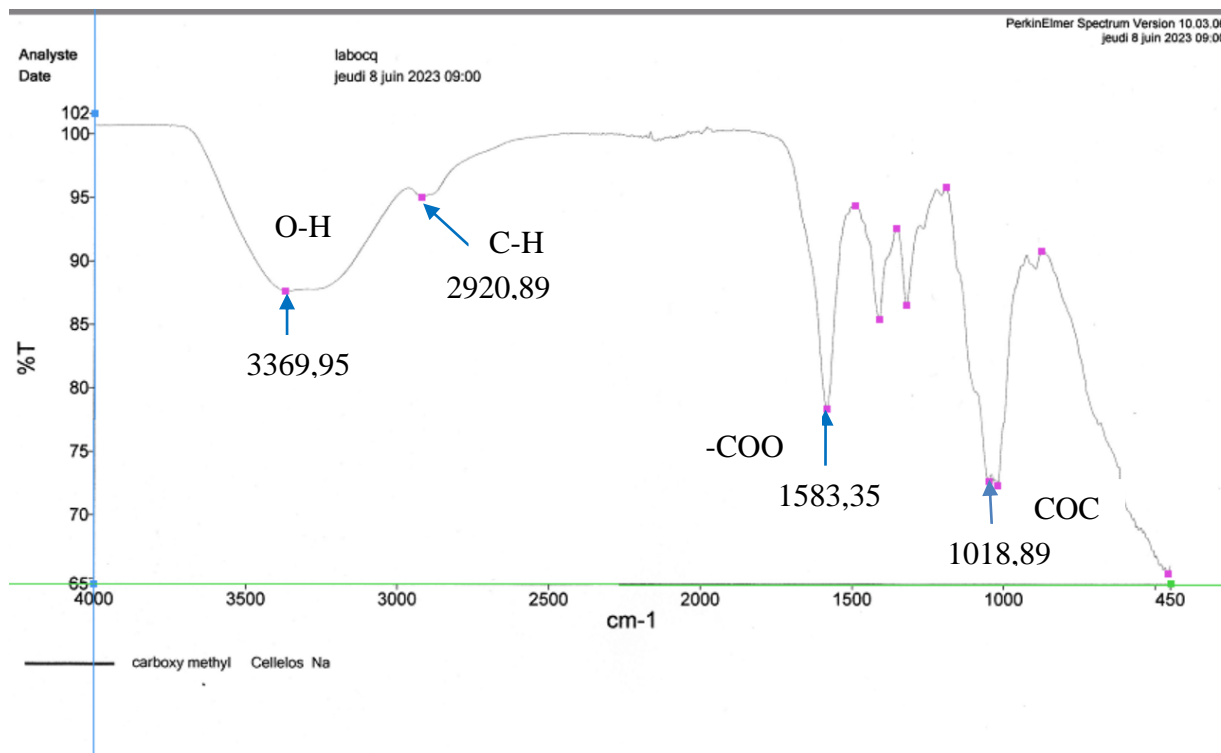


Figure V. 2: Spectre infrarouge CarboxymethylCellulose.de Sodium

Tableau V. 6: Bandes caractéristiques d'absorption IR-FT de NaCMC [3.4.5]

Nombre d'onde cm^{-1}	Attribution
$3369,95\text{cm}^{-1}$	O-H
$2920,89\text{cm}^{-1}$	CH
$1583,35\text{ cm}^{-1}$	-COO
$1018,89\text{ cm}^{-1}$	COC

❖ Spectre IR-TF du HEC :

Les pics caractéristiques du HEC sont représentés sur la **Figure V.3**. Les principales bandes d'absorption de ce polymère sont récapitulées dans le **Tableau V.7**.

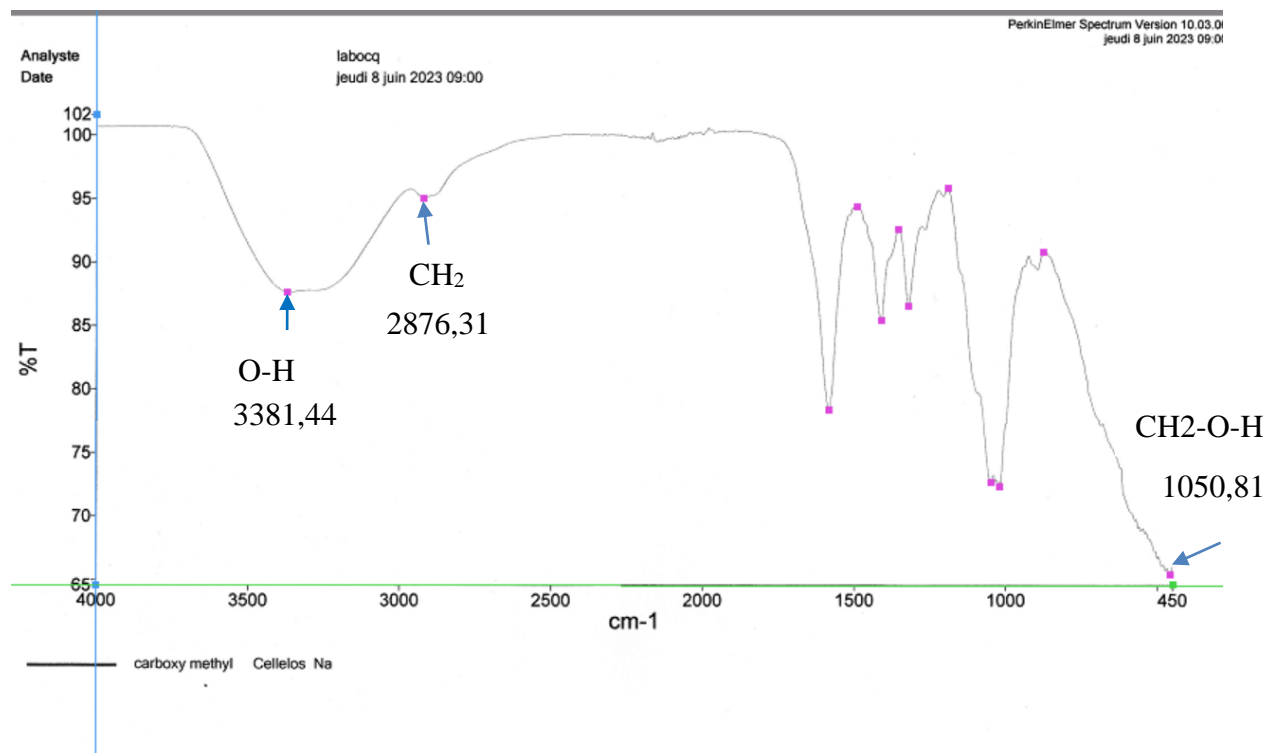


Figure V. 3: Spectre infrarouge Hydroxy EthylCellulose.

Tableau V.7: Bandes caractéristiques d'absorption IR-FT d'HEC [6]

Nombre d'onde	Groupement fonctionnel
3381,44	O-H
2876,31	CH ₂
1050,81	C-O

❖ **Spectre IR-TF du PVP K30 :**

Les pics caractéristiques du PVP K30 sont représentés sur la **Figure V.4** Les principales bandes d'absorption de ce polymère sont récapitulées dans le **Tableau V.8**.

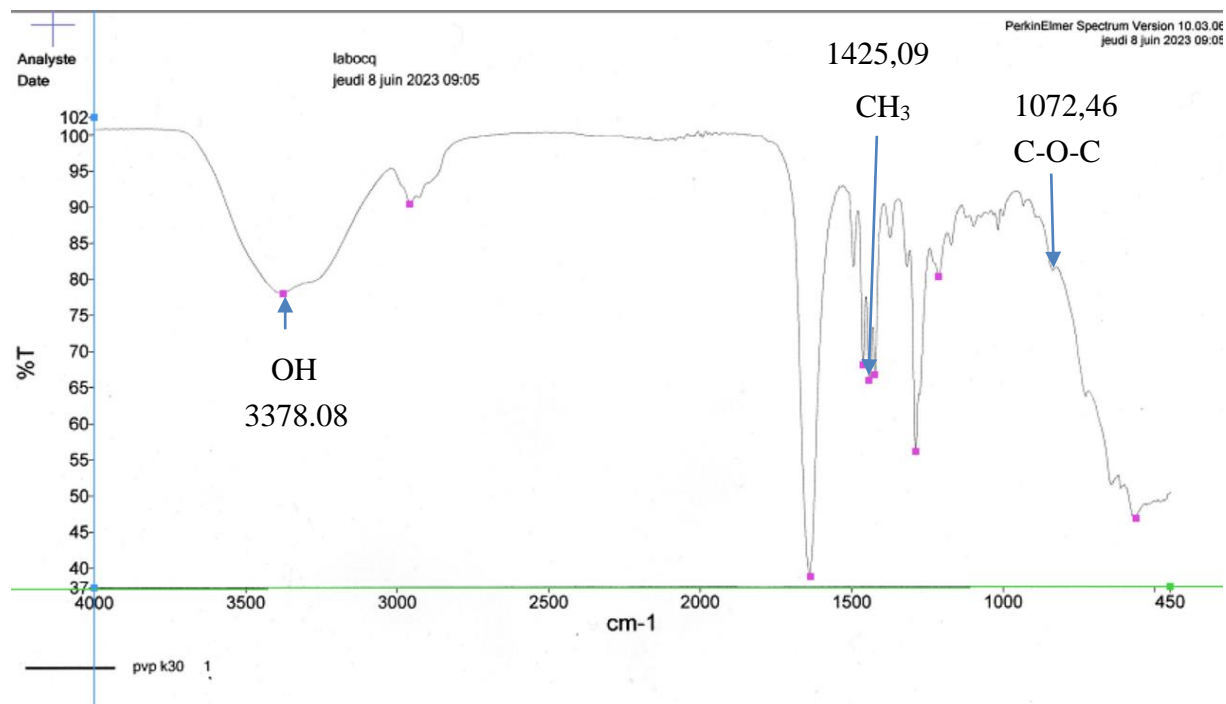


Figure V. 4: Spectre infrarouge de la PVP K30

Tableau V.8: Bandes caractéristiques d'absorption IR-FT PVP K30 [7,8]

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Groupement fonctionnel
3378,08	OH (COOH)
1425,09	CH ₃
1072.46	C-O-C

❖ Spectre IR-TF du PCL :

Les pics caractéristiques du PCL sont représentés sur la **Figure V.5**. Les principales bandes d'absorption de ce polymère sont récapitulées dans le **Tableau V.9**.

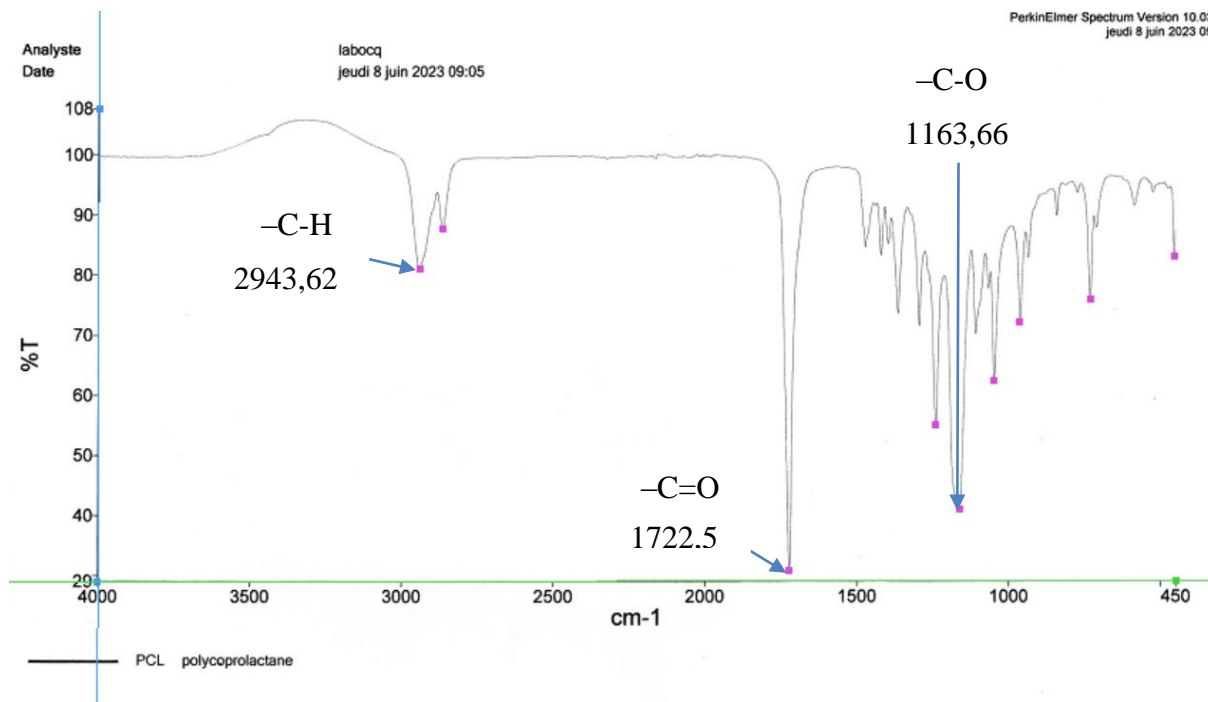


Figure V. 5: Spectre IR-FT de Polycaprolactone (PCL)

Tableau V.9: Principales bandes d'absorption IR-FT de la PCL [9]

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Groupe fonctionnel
2943,62	-C-H
1722,5	-C=O ester
1163,66	-C-O ester

❖ Spectre IR-FT du patch formulé :

La caractérisation par Spectroscopie IR-FT de la formulation F3 est présentée sur la **Figure V.6**.

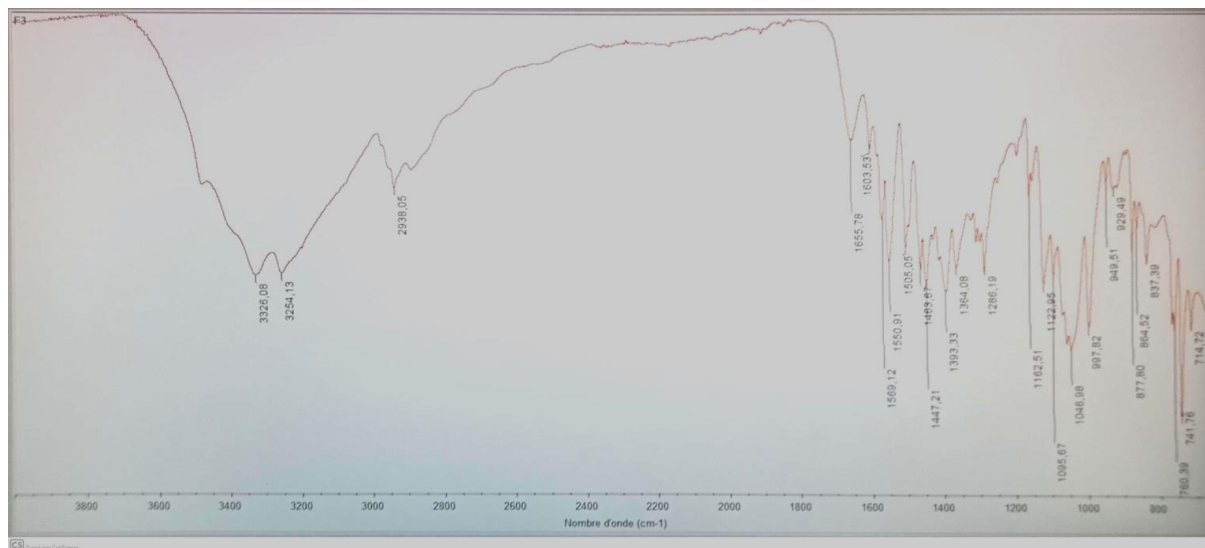


Figure V. 6: Spectre IR-FT de la formulation F3

❖ Observations et Interprétation des résultats obtenus :

D'après l'analyse IR des matières premières, les principaux pics caractéristiques de chaque excipient apparaissent bien sur les spectres des **figures V.13** à **V.16**. Ce qui confirme l'identification des polymères utilisés pour notre formulation galénique. Le spectre de la formulation F3 (**Figure V.17**) montre plusieurs pics caractéristiques des différents constituants de la formulation ; à savoir :

- * Pic à 3326.08 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel -OH des 03 polymères NaCMC (3369.95 cm^{-1}), PVP ($3378,08\text{ cm}^{-1}$) et HEC (3381.44 cm^{-1}) légèrement décalés ;
- * Pic à 3254.13 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel N-H du Diclofénac de Sodium ($3219,58\text{ cm}^{-1}$) légèrement décalé d'environ 24 cm^{-1} ;
- * Pic à 2938.05 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel -CH de NaCMC ($2920,89\text{ cm}^{-1}$) décalé d'environ 17 cm^{-1} ;

* Pic à 1505.05 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel COO du Diclofénac de Sodium ($1500,25\text{ cm}^{-1}$) légèrement décalé (5 cm^{-1}) ;

* Pic à 1447.21 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel CH_3 de PVP ($1425,09\text{ cm}^{-1}$) décalé d'environ 22 cm^{-1} ;

* Pic à 1005.7 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel COC de NaCMC ($1018,89\text{ cm}^{-1}$) décalé d'environ 13 cm^{-1} ;

* Pic à 741.76 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel C-Cl du Diclofénac de Sodium ($751,06\text{ cm}^{-1}$) décalé d'environ 10 cm^{-1} .

L'ensemble des observations mentionnées ci-dessus permet de déduire que nous pouvons supposer qu'il existe une légère interaction physique entre les différents constituants de la formulation.

V.3. Dosage du principe actif et caractérisation biopharmaceutique :

V.3.1. Dosage du principe actif

Le dosage du Diclofénac de Sodium dans le patch préparé à été réalisé à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible. Pour cela, nous avons procédé au préalable, à la réalisation d'un balayage de la longueur d'onde sur l'échantillon puis à l'établissement d'une courbe d'étalonnage à l'aide cinq (05) standards. Le balayage représente l'évolution de la densité optique (absorbance) en fonction de la longueur d'onde. Il a été effectué sur le principe actif seul et un échantillon de patch (F1) entre 200 et 350 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre UV. L'optimum est obtenu à 276nm (**Figure V.7, Figure V.8**).

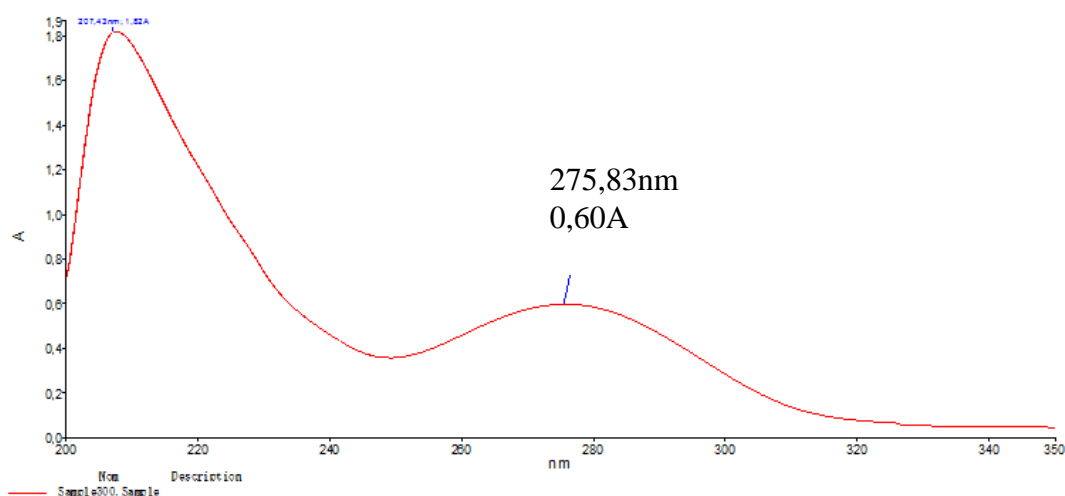


Figure V.7: Spectre d'absorption du principe actif Diclofénac de Sodium

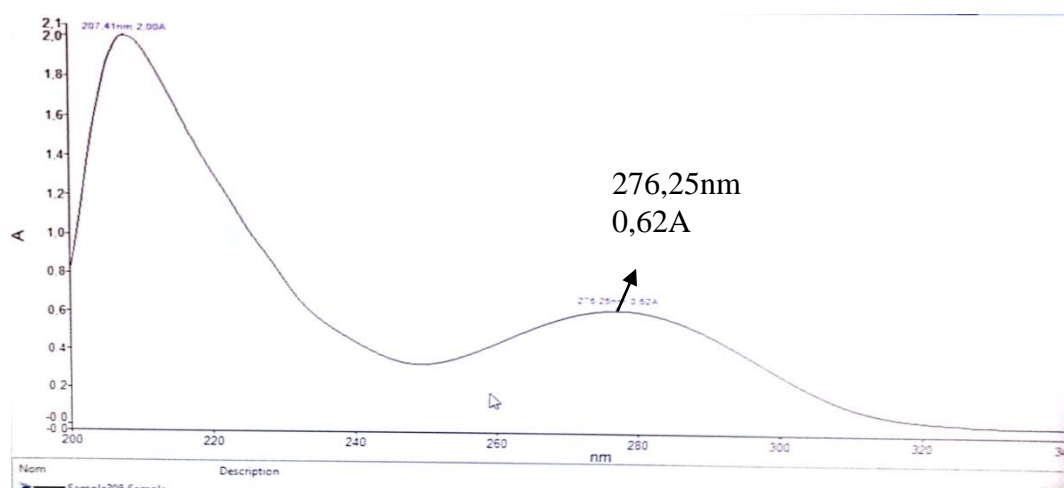


Figure V.8: Spectre d'absorption du patch (F1)

Les résultats de l'absorbance mesurée sur les différents standards à 276 nm sont récapitulés sur le **Tableau V.10** suivant.

Tableau V.10 : Résultats de la courbe d'étalonnage

Absorbance	0,1580	0,3240	0,4040	0,6987	0,8480
Concentration (mg/ml)	0,0051	0,0102	0,015	0,020	0,0255

La courbe d'étalonnage obtenue est représentée sur la **Figure V.9**.

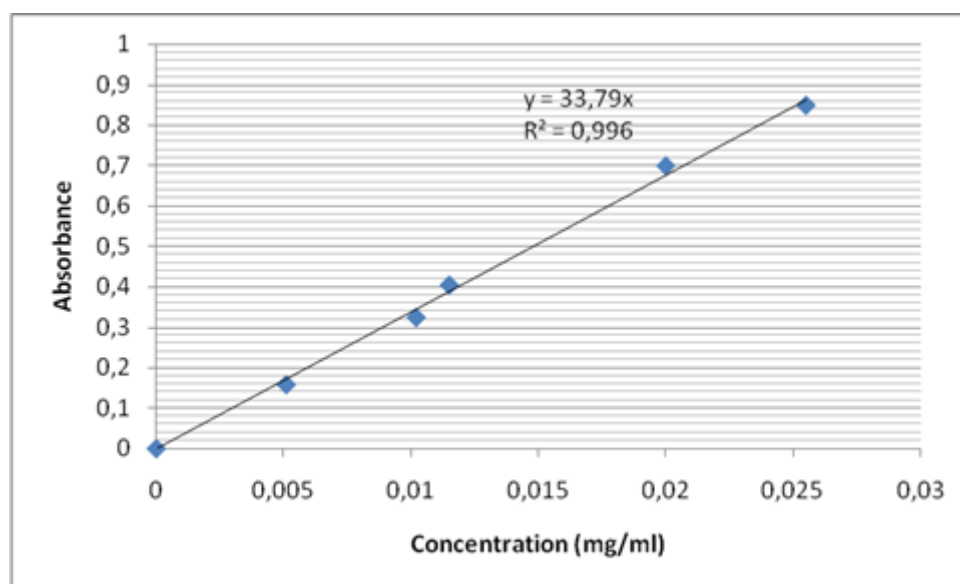


Figure V.9: Courbe d'étalonnage du Diclofenac de sodium

-Teneur en drogue :

Après extraction du Principe actif du patch, la teneur en diclofenac de sodium dans ce patch a été déterminée à l'aide de la courbe d'étalonnage réalisée par spectrophotométrie UV (**Figure V.9**). Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau V.11** ci-dessous.

Tableau V. 11: Résultats du dosage du Diclofenac de sodium dans le patch

Essais	F1	F2	F3	F4	F5
Absorbance s	0,654	0,609	0,632	0,746	0,748
Concentration (mg/ml) Echantillon dilué à 1/10	0,019	0,0177	0,0184	0,0217	0,0218
Concentration finale (mg/ml)	0,190	0,177	0,184	0,217	0,218
Dosage PA (%)	75,83	70,80	73,60	86,80	87,20

❖ Observations et interprétation des résultats obtenus :

D'après le **Tableau V.11**, la teneur en principe actif des formulations préparées varie entre 70,80 et 87,20%. A noter que la valeur maximale est obtenue pour les formulations F4 et F5 (87%). Les résultats de la teneur en diclofenac de sodium sont plutôt concluants.

V.3.2. Test de dissolution *in-vitro* du diclofénac de sodium

Les profils de dissolution *in-vitro* du DS obtenus pour les différentes formulations (F1, F2, F3, F4 et F5) sont présentés graphiquement sur la **Figure V.10** ci-dessous.

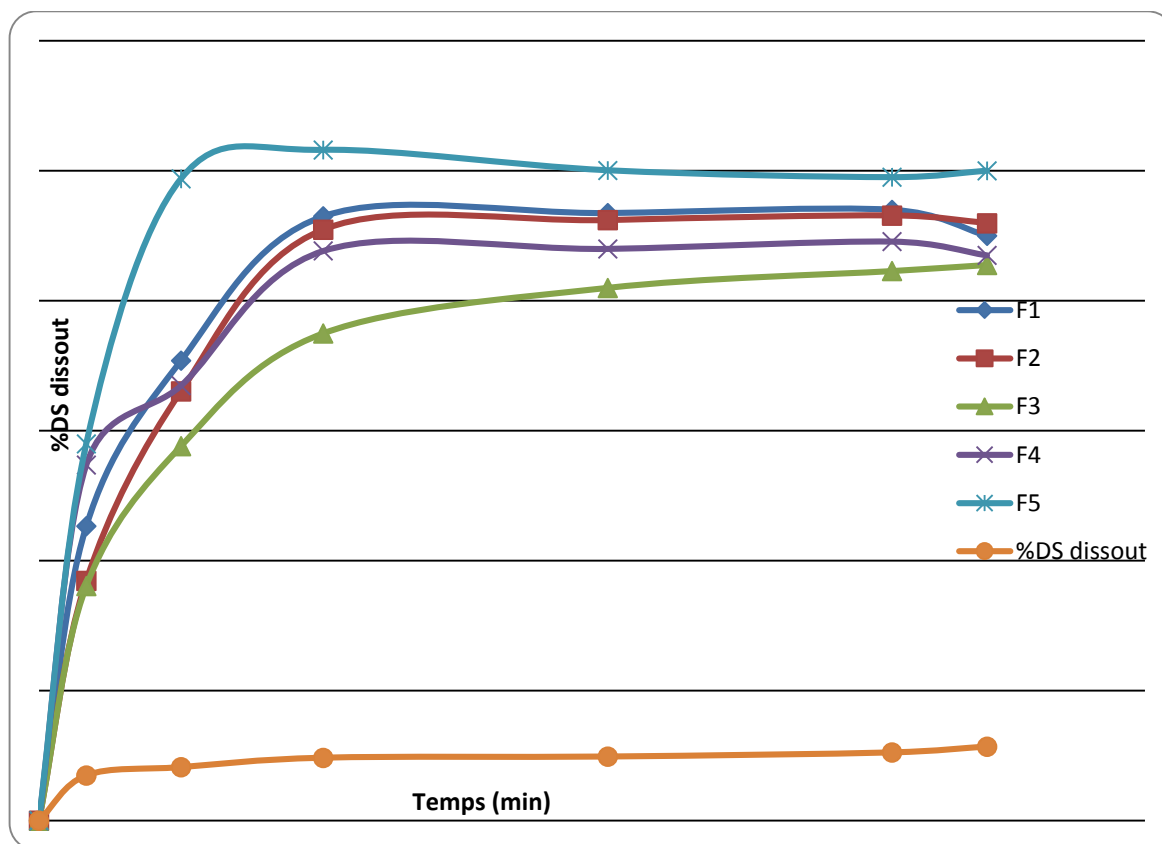


Figure V.10 : Profil de cinétique de libération du DS à partir des formulations F1, F2, F3, F4 et F5

❖ **Observation et interprétation des résultats du test de dissolution à pH=6,8 :**

Dans notre étude cinétique de dissolution *in vitro* (Figure V.10), le DS seul à montrer une cinétique très lente par rapport à l'ensemble des formulations préparées. Son taux de dissolution ne dépasse pas 11,4% au bout de 05 heures. La comparaison du profil de dissolution du DS seul avec les profils de dissolution des différents essais de formulation préparées permet de déduire que l'introduction des polymères NaCMC, HEC, PVPK30 et PCL dans la formulation galénique du patch ont un effet significatif sur la cinétique de dissolution du principe actif étudié.

Chapitre V : Résultats et Discussion

L'étude de la cinétique de libération réalisée sur les patchs du DS dans un milieu tampon à pH=6,8 montre un profil de libération relativement rapide pour la formulation F5 qui atteint 58% au bout de 15min et une dissolution totale à partir de 90min.

Pour les trois (03) formulations F1, F2 et F4, nous observons un profil de libération plus ou moins prolongée jusqu'à 90min qui atteint un palier de 88 à 93% selon la formulation analysée.

Quant à la formulation F3 qui fait exception par rapport aux autres formulations (F1, F2, F4 et F5), celle-ci présente un profil de libération prolongée jusqu'à 05 heures avec un taux de dissolution DS initial de 36% à 15min et maximal de 85,5% au bout de 300min.

Aussi, nous observons que le taux de libération du DS des essais (F1, F2, F4) est inversement proportionnel à la quantité de NaCMC introduite dans la formulation galénique du patch. Autrement dit, plus la quantité de NaCMC augmente, plus le taux de dissolution du DS diminue. L'ordre du taux de dissolution de ces formulations est comme suit : F1 (NaCMC=400mg) > F2 (NaCMC=600mg) > F4 (NaCMC=1000mg). On déduit alors que F4 présente une libération plus ralentie que celles de F1 et F2.

Par contre, pour les deux (02) formulations F3 et F5, le taux de libération est directement proportionnel à la quantité de NaCMC utilisée. L'ordre du taux de dissolution de ces formulations est comme suit : F5 (NaCMC=1200mg) > F3 (NaCMC=800mg). On déduit alors que F3 présente une libération plus ralentie que celle de F5

Enfin, l'ensemble des observations mentionnées ci-dessus montrent bien l'effet significatif du polymère NaCMC sur le profil de libération à pH=6,8 des différentes formulations galéniques du patch préparé à base du diclofénac de sodium.

Les travaux de recherche de Fergany A. Mohammed (2001) [10] réalisées sur une formulation topique d'un gel de diclofenac de sodium en utilisant de la carboxyméthylcellulose sodique (NaCMC) montrent que l'influence de la concentration de NaCMC sur les caractéristiques de libération du diclofénac sodique des gels préparés en comparaison avec quatre formulations de gel de diclofénac sodique disponibles dans le commerce. En effet, les quantités cumulées libérées sont plus élevées pour les gels préparés par rapport aux formulations commerciales.

Chapitre V : Résultats et Discussion

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de ce travail est l'élaboration d'un patch transdermique à base d'un anti-inflammatoire le Diclofenac de Sodium. Cette étude est focalisée sur l'influence du polymère NaCMC sur la pharmacocinétique de libération du principe actif.

Dans notre mémoire, nous avons préparé des formulations galéniques puis nous avons réalisé des caractérisations physicochimiques et biopharmaceutiques sur les différents essais.

Les résultats obtenus ont démontré que l'incorporation de NaCMC dans la formulation galénique du patch transdermique a eu un impact significatif sur les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétique du Diclofénac de Sodium.

L'étude de cinétique de dissolution *in vitro* des patches préparés à base du Diclofenac de Sodium, réalisée dans un milieu tampon à pH=6,8, nous a permis de conclure que le polymère NaCMC présente un effet significatif sur la cinétique de libération du Diclofénac de Sodium.

Enfin, les résultats obtenus par l'analyse infrarouge (FT-IR) supposent la présence d'une légère interaction physique entre les constituants mis en jeu dans la formulation galénique du patch transdermique.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Références bibliographiques de l'introduction :

[1]: **Hardman, J.G, Limberd , L.E** , « Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics , New York, McGraw-Hill Inc , (1996)

[2]: **Reynolds, J.**, « Martindale's: The Extra Pharmacopoeias », 29e édition (Londres, Pharmaceutical Press), (1989).

[3]: **Pharmacie des HUG** , « Formes galéniques orale particulières », créé le: (11.2005)
dernière révision le: (19.06.23).

Références bibliographique du chapitre I :

[1]:**Gaubert, C.Article**, Inflammation: définition, causes, traitements, Article, Mis à jour le 2022, décembre 21 à 14h13(2018, janvier 19)

[2]:**Lafont, O**,Revue d'histoire de la pharmacie Du saule à l'aspirine, 354, 209-216.(2007).

[3]: **Silvestre, L**.Qu'est-ce qu'un anti-inflammatoire ?. Pharmashopi, (2020, octobre 15).

[4]:**Blain, H, et al.** Revue de médecine interne, 21, 978-988.Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénases 2, Intérêt et perspectives. (2000)

[5]:**Keddad, A.** Dossier des anti-inflammatoires non stéroïdiens : quelques chiffres. Javiver.(2020).

[6]:**Wirth, H. P., Hürlimann, R., et al.**Forum Médical Suisse, 6, 284-290.Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2 : principaux effets indésirables. (2006).

[7]:**Berrehal, M**, « Evaluation de l'effet protecteur d'un extrait de lichen contre l'hépatotoxicité induite par le diclofénac de sodium chez le rat ».Thèse,Université de Batna(2018, juillet 4).

[8]: National Center for Biotechnology Information. (s.d.). Compound summary for Diclofenac sodium. PubChem.

Références bibliographiques

[9]: **Amamra, S**, « Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinées hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans des structures cationiques et anioniques. Application à des biomolécules », Mémoire de magister Université de Tlemcen (2009).

[10]: **Tamazirt, B**, « Mise au point et validation d'une méthode de dosage du Diclofénac sodique dans des comprimés gastro-résistants de 50 mg par HPLC, en vue d'une étude du profil de dissolution ». Mémoire de fin d'études. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou (2017, juillet 18).

[11]: **Hermans, C**, *Louvain Médical*, 136(5), 292-298. Bénéfices, risques et indications des anti-inflammatoires COX-2 sélectifs revisités : focus sur le Célécoxib, Article. (2017, mai).

Références bibliographiques du chapitre II :

[1]: **P. Combette, I. Ernoult**,: « I Structure, fabrication, emploi », *Physique des polymères*, (2005).

[2]: **G. Bresson**, « Collage fiable pour l'espace : influence de la qualité des procédés et dimensionnement des assemblages » Thèse de doctorat, ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES PHYSIQUES ET DE L'INGÉNIEUR, (2011).

[3]: *Caractéristiques des matériaux adhésifs. Manuel de technologie des adhésifs*, (2009).

[4]: **Dürig, T., & Karan, K**. *Binders in Wet Granulation. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation*, (2019).

[5]: **Ainley Wade and Paul J Weller**, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 2nd Ed. (1994).

[6]: **J. Kôtz et al.**, Peculiarities in the physico-chemical behavior of nonstatistically substituted carboxymethylcelluloses. *Colloids Surf. A: Physicochem. Engng. Aspects* 183–185, pp. 621–633, (2001).

Références bibliographiques

[7]: **Joubert, F., et al.**, Preparation of an antibacterial poly (ionic liquid) graft copolymer of hydroxyethyl cellulose. *Biomacromolecules*, 16(12): p. 3970-3979, (2015).

[8]: **B. Djazia** , Mémoire Master : Réticulation d'un mélange Chitosane-hydroxyéthyl cellulose, (2021).

[9]: **D. Juliette**, La povidone : découverte et utilisations THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE, (2016).

[10]: Pharmacopée européenne, 6eme édition, (2008).

[11]: **A.Bahareh, R.Mouhamed, A.Chahram**, Article dans *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, (Septembre 2014).

[12]: **Nair, NR, Sekhar, VC**, Nampoothiri, KM et Pandey, A. Biodégradation des biopolymères. *Développements actuels en biotechnologie et en bio-ingénierie*,(2017).

[13]: **Z.Saadi**, « Etude de la dégradation fongique des polymères : cinétique de dégradation des polymères et caractérisation des sous-produits de dégradation-Etude de l'écotoxicité de ces polymères », thèse doctorat, université du Maine, (2008).

[14]: **Chang R.K., Price, J.C., Whitworth, C**, « Dissolution characteristics of poly (epsilon-caprolactone) - polylactide microspheres of chlorpromazine », *Drug Dev Ind Pharm.* 12(14), 2355-2380, (1986).

Références bibliographiques

Références bibliographique du Chapitre III :

[1]: **A.FEURTET**, « Des formes topiques classiques aux formes transdermique : formulation et procédés » Thèse de doctorat, université Joseph Fourier Faculté de pharmacie de Grenoble, (2006).

[2]: **Y.TALBI**, « conception d'un patch transdermique intelligent pour le monitoring et l'aide à la prise de médicament » Thèse de doctorat, université de Toulouse, (2018).

[3]: **K. A. Walters, W. K. A, R. M. S.**, Dermatological and Transdermal Formulations. (2002).

[4]: “Définition Peau Futura Santé.” [Online]. Available: <http://www.futurasciences.com/sante/definitions/biologie-peau-7189/>. Accessed: (24-Jul-2017).

[5]: **Jonette E. Keri**, « Traitement des troubles cutanées » , Manuel, MD, PhD, University of Miami, Miller School of Medicine, revue : (mai 2021).

[6]: **J.Le**, « Administration des médicaments et pharmacocinétique » chapitre de manuel, revue : (juin 2022).

[7]: **A. Herman and A. P.** «Herman, Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review», J. Pharm. Pharmacol., vol. 67, pp. 473–485, 2015.

[8] **CAPP-INFO**, « Système transdermique (patches) », N° 18, Avril (2002).

[9]: **M.Sournac et H.Belhadj-Tahar**, « Les dispositifs transdermiques dans l'arsenal thérapeutique »,)- n° 284 (mars 2005).

[10]: **V.Amos Aegerter, M.Jordan, A-L, Sidler_moix**, « Patches transdermiques de médicaments », aspects pratiques et de sécurité Publication de l'institut central des hôpitaux, hôpital du volais, Sion, (2015).

Références bibliographiques

Références bibliographiques du chapitre IV :

[1]:PubChem National Center for Biotechnology InformationU.S. National Library of Medicine

[2] Fisher scientific part of thermo fisherscientific <https://www.fishersci.fr/>

[3]:**Mr. R. Moussa**« Prédiction numérique des caractéristiques hydrodynamique d'un agitateur à pales cylindriques »,Mémoire de magister en Génie Mécanique Option : Conversion de l'énergie Présenté et soutenus publiquement par : Le 26. 06.2014

[4]:**Mr. M.HENTABLI**« Expérimentale et Modélisation des Phénomènes des Procédés de Déshydratation et d'Adsorption des Produits Pharmacologiques » THÈSE DE DOCTORAT Pharmaceutiques Spécialité: Génie de l'Environnement et Pharmaceutique Thème Etude, Université Yahia Fares de Médéa, Médéa 26000, Algérie (2023).

[5]:**A.Djoughaina ,D.Amdjed**« Etude et modélisation d'un capteur de pH à base de transistor à effet de champ» Master en Sciences et Technologie Filière : Electronique Spécialité : Instrumentation, Université 8Mai 1945 – Guelma, Septembre(2020).

[6]:Principes fondamentaux de la mesure Types et caractéristiques des systèmes de mesureMicromètres <https://www.keyence.f>

[7]: **Mi. DALIBART, SERVANT**; Techniques de l'ingénieur : traite analyse et caractérisation,Doc (2845) 1-25,Article, Bordeaux, 10 déc, (2000)

[8]: **N.Lévy**, introduction a la spectroscopies uv-visible, Aticle science chimie culture 15.09.(2012).

[9]:**GROSS.J.** «Caractérisation de surfaces biofonctionnalisées pour l'étude de protéines de la chaîne respiratoire par spectroscopie infrarouge couplée à l'électrochimie ». Thèse Doctorat. Université de Strasbourg2011.

[10]:**Talsky G., Mayring L. and Kreuzer H.**, Angelv. Chem., 90,840 (1978).

Références bibliographiques

[11]:interchimi.comJuin 2019. [https://blog_fr.interchim.com/dissolution-echantillon-laboratoire/aspect du dissoluteste](https://blog_fr.interchim.com/dissolution-echantillon-laboratoire/aspect-du-dissoluteste)

[12]:**A.Collignon., R.Farinotti., M.beljean-leymarie.,Christiandoutremepuich.**
« Medicaments. 3^{ème} édition », 2007., p66

Références bibliographiques du chapitre V :

[1]: Ouvrage de référence USP 40-NF35.

[2]: **Megherbi Mhidi & Kaddouri Kheireddine Amazigh**, «Etude de l'effet des facteurs physico-chimiques sur l'adsorption de Diclofénac sur un Smecta», mémoire de master, 2017.

[3]: **Muzzarelli R A A, Tanfani F, Emanuelli M & Mariotti S**, «N-(carboxymethylidene)chitosans and N-(carboxymethyl)chitosans: Novel chelating polyampholytes obtained from chitosan glyoxylate. Carbohydrate», Research 107:199–214,(1982).

[4]: **Roshan K R, Mathai G, Kim J, Tharun J, Park G A & Park D W**, «A biopolymer mediated efficient synthesis of cyclic carbonates from epoxides and carbon dioxide. Green Chemistry», 14(10):2933-2940, (2012).

[5]: **Ren J L, Sun R C & Peng F**, «Carboxymethylation of hemicelluloses isolated from sugarcane bagasse. Polymer Degradation and Stability», 93:786–793, (2008).

[6]: **Plisko, E., P. EA, et P. GA**, « Etude de la réaction de réticulation en phase solide des éthers a base d'Hydroxyethylcellulose », (1982).

[7]: **Nugraha E.S**, « DEVELOPPEMENT DE FILMS BIODEGRADABLES A BASE DE CHITOSANE: Etudes du Mélange Chitosane/PLA, de la Plastification et de la Compatibilisation », thèse de Doctorat, Université de Reims, (2006).

[8]: **Zhong-cheng Z, Ruan J.M, Huang B.Y, Li Y.J, Zou J.P, Zhang H.B**,
«Preparation and characterization of poly (D,L-lactide) and its porous biomaterials ». J. Cent.South Univ. Technol. 12 (1) 1-4,(2005).

Références bibliographiques

[9]: B.Nadjat; H.Manal, « Application de la technique d'évaporation de solvant à l'encapsulation d'une substance médicamenteuse à base d'un antalgique», mémoire de master, université de Béjaia, (2020).


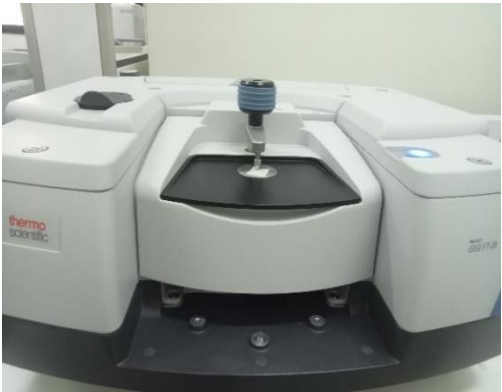


[10]: Fergany A. Mohammed, « Caractéristiques de perméation topique du diclofénac sodique à partir de gels de NaCMC par rapport aux gels conventionnels (Formules de gel)», article de recherche , (2001).

Annexes

Annexes I : Equipements de préparation et de caractérisation du patch transdermique

Matériel	Marque	Illustrations
Micromètre	IP 54 Mitutoyo 0- 30 mm 0,001 mm	
Balance analytique	SARTORIUS METTLER TOLEDO	
Agitateur magnétique chauffant	VELP	
Etuve de séchage	Termostabil K f	

Annexes I : Equipements de préparation et de caractérisation du patch transdermique

<p>pH-mètre</p>	<p>METROHM</p>	
<p>Appareil infrarouge</p>	<p>Thermo scientific iS50 FT-IR</p>	
<p>Spectrophotomètre UV - Visible</p>	<p>Perkin Elmer Lambda 25</p>	
<p>Dissolutest</p>	<p>SOTAX</p>	

Annexes II : Résultats de la cinétique de libération du diclofenac de sodium

1. Les valeurs d'absorbance du Diclofenac de Sodium dans milieu tampon pH=6.8

	15min	45min	90min	180min	270min	300min
F1	0,3851	0,6017	0,7904	0,9550	0,7976	0,7648
F2	0,3139	0,5617	0,7713	0,7853	0,7897	0,7815
F3	0,3069	0,4900	0,684	0,6793	0,7189	0,7268
F4	0,4654	0,5692	0,7452	0,7091	0,7574	0,7002
F5	0,4930	0,8395	0,8771	0,8504	0,7535	0,8971
PA	0,2372	0,2808	0,3132	0,3292	0,3557	0,3869

2- Taux de libération du Diclofenac de sodium dans un milieu tampon pH= 6.8 :

	15min	45min	90min	180min	270min	300min
F1	45,31	70,8	93	112,37	94	90
F2	36,93	66,09	90,95	92,4	93,12	91,95
F3	36,1	57,65	80,48	79,93	84,59	85,52
F4	54,76	66,97	87,68	83,44	89,12	82,39
F5	58,01	98,78	103,2	100,06	88,66	105,56
PA	6.96	8.23	9.68	9.86	10.49	11.4

Annexes III : Rendement de la formulation galénique du patch transdermique.

Patchs	Masse expérimental (g)	Masse théorique (g)	Rendement (%)
F1	2,1360	1,1179	52,33
F2	2,2326	1,3179	59,02
F3	2,3206	1,5179	65.40
F4	2,3865	1,7179	72
F5	2,3955	1,9179	80

Résumé :

Le mémoire décrit la méthodologie utilisée pour préparer les patchs transdermiques a pour but d'une libération prolongé du diclofenac de sodium, y compris la préparation des polymères polyvinylpyrrolidone (PVP K30) et hydroxyéthylcellulose (HEC) en utilisant un polymère biodégradable polycaprolactone (PCL). Il explique également comment la CarboxylMéthylCellulose de sodium (NaCMC) a été intégrée dans les patchs et les différentes concentrations testées. Les patchs obtenus ont été caractérisés par des différentes techniques d'analyse. Etudié de la cinétique de libération de principes actifs réaliser sur le patch diclofenac de sodium dans un milieu tampon à pH= 6.8, le diclofénac de sodium, met en évidence l'importance de la NaCMC dans l'amélioration des propriétés des patchs transdermiques, notamment en termes de libération prolongée du médicament.

Mots clés : Diclofenac de sodium, CarboxylMéthylCellulose de sodium, libération prolongée.