

*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

*Effet de la Polyvinylpyrrolidone K30 et l'Hydroxypropylmethylecellulose
sur la cinétique de dissolution *in vitro* de l'Amlodipine Besilate*

Réalisé par

HAREDJ Imene

<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>HENTALBI Mohamed</i>	<i>Invité</i>	<i>Groupe Saïdal</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 : 2023 - 2024

Remerciements

Nous exprimons notre gratitude à Dieu, le Tout-Puissant, pour nous avoir accordé la santé, la volonté, le courage et la patience nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à notre promotrice, Madame BOUCHAL Fatiha et notre co-encadrant Monsieur TOUAG Koceila, pour leurs conseils pertinents, leurs orientations précieuses et leur disponibilité tout au long de ce projet.

Nous remercions également :

Tous les professeurs qui nous ont aidés à atteindre ce niveau.

Tout le personnel du laboratoire de recherche LMO

*Tout le personnel du laboratoire de contrôle qualité de l'usine de Medea
(groupe Sidal)*

*Les membres du jury pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger
Ce modeste travail et de participer à la soutenance.*

Tous nos amis de l'université de A/MIRA pour leur aide précieuse.

Enfin, nous adressons nos remerciements à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

À ma mère Salîha et mon père Mourad, qui m'ont toujours offert le meilleur de tout, ainsi que leur aide, leur compréhension et leur soutien. Je prie Dieu Tout-Puissant de les protéger du mal et de les récompenser pour toutes les peines et sacrifices qu'ils ont endurés, auxquels je ne pourrai jamais rendre assez hommage.

À mon cher frère : Tahar

À ma chère azizou, mon grand père et ma grande mère

À ma mes oncles Ahcene, Abdellah et Mourad

À ma chère tante et mon cousin Khaled

À mes chères amies Celena, Lilia, Kahina, Hakima et Mandy

À mes collègues au travail, équipe Hollywood

Table de matières

Remerciements

Dédicaces

Table de matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

Chapitre I : Les antihypertenseurs

I.1.introduction.....	1
I.2. Généralités sur l’hypertension artérielle.....	1
1.2.1. Définition de l’hypertension artérielle.....	2
1.2.2. Symptômes de l’hypertension artérielle.....	2
1.2.3. Facteurs contributifs à l’hypertension artérielle.....	2
1.2.4. Complications de l’hypertension artérielle.....	3
1.2.5. Approches thérapeutiques et traitement.....	3
I.3. Classement des antihypertenseurs.....	3
1.3.1. Bêtabloquants.....	4
1.3.2. Diurétiques.....	5
1.3.3. Inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC).....	5
1.3.4. Antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II.....	6
1.3.5. Inhibiteurs calciques.....	6
I.4. Besilate d’amlodipine.....	7
1.4.1. Mode d’action de besilate d’amlodipine.....	7
1.4.2. Propriétés pharmacodynamiques.....	7
1.4.3. Propriétés pharmacologiques.....	7
1.4.4. Propriétés pharmacocinétiques.....	8

Chapitre II : Les patchs transdermiques

II.1. Introduction.....	9
II.2. Anatomie de la peau.....	9
II.3. Les différentes voies de pénétration à travers la peau.....	10

Table de matières

II.4. Structure et fonctionnement des patchs transdermiques.....	10
II.4.1. Le type réservoir	11
II.4.1. Le type réservoir.....	12
II.4.2. Différence entre le type matriciel et le type réservoir.....	13
II.5. La diffusion à travers la peau.....	14
II.6. Les facteurs influençant l'absorption du dispositif transdermique.....	15
II.7. Avantages et inconvénients de l'absorption transdermique	16

Chapitre III : Méthodes de préparation des patchs

III.1. Introduction.....	17
III.2. Modes de préparation des patchs.....	17
III.2.1. La méthode de coulée et le séchage.....	17
III.2.2. La méthode de coulée semi solide.....	18
III.2.3. La technique d'extrusion.....	18
III.2.4. La méthode de laminage.....	18
III.3. Les composants des patchs transdermiques.....	19
III.3.1. Les principes actifs	19
III.3.2. Les excipients	19
III.3.2.1. Les polymères adhésifs.....	19
III.3.2.2. Les activateurs de pénétration.....	20
III.3.2.3. Les polymères à utiliser dans la couche de support.....	20
III.3.2.5. Les solvants.....	21
III.3.2.6. Les plastifiants.....	21
III.3.2.7. Les tensioactifs.....	21

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

IV.1. Objectif de l'étude.....	22
IV.2. Produits de référence à base de Bésilate d'Amlodipine.....	22
IV.3. Propriétés physico-chimiques des matières premières utilisées.....	23
IV.4. Méthodes d'identification des matières premières utilisées.....	31
IV.4.1. La spectroscopie infrarouge (RT-TF).....	31
IV.4.2. La spectrophotométrie UV-Visible.....	32
IV.5. Appareils et verrerie utilisés.....	33

Table de matières

IV.6. Méthode de préparation des patchs médicamenteux.....	33
IV.7. Méthodes de caractérisation des patchs.....	35
IV.7.1. Uniformité de masse des patchs.....	35
IV.7.2. Uniformité d'épaisseur des patchs.....	35
IV.7.3. Endurance au pliage du patch.....	35
IV.7.4. pH des patchs.....	35
IV.7.5. Test de gonflement du patch.....	35
IV.7.6. Dosage du principe actif.....	36
IV.7.7. Test de dissolution <i>in vitro</i>	37

Chapitre V : Résultats et discussion

V.1. Caractérisation des matières premières	38
V.1.1. Point de fusion	38
V.2. Caractérisation physico- chimique du patch	38
V.2.1 Aspect physique et texture de surface du patch	38
V.2.2. Uniformité de masse du patch	39
V.2.3. Uniformité d'épaisseur des patchs	39
V.2.4. Endurance au pliage du patch.....	39
V.2.5. Mesure du pH du patch.....	39
V.2.6. Test de gonflement	40
V.3. Dosage du PA et courbes d'étalonnage.....	41
V.4. Test de dissolution <i>in vitro</i>.....	44
V.5. Caractérisation des patchs par spectroscopie infrarouge.....	45

Conclusion générale

Annexes

Annexe 01

Annexe 02.

Annexe 03

Références bibliographiques

Résumé

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1 : l'évolution de l'HTA

Figure I.2: résume les principales classes d'antihypertenseurs, leurs principaux sites d'action et leurs mécanismes d'action.

Chapitre II

Figure II.1 : anatomie de la peau

Figure II.2 : les différentes voies de pénétration à travers la peau

Figure II.3.patch transdermique

Figure II.4 : type réservoir

Figure II.5.type matriciel

FigureII.6: la différence entre le type réservoir et matriciel

Chapitre IV

Figure IV.1.Amlopres®, comprimé à 2,5 mg

Chapitre V

Figure V.1.mini patchs de 1cm²

Figure V.2.Patch d'Amlodipine Besilate

Figure V.3. Taux de gonflement des différentes formulations du patch

Figure V.4 : Longueur d'onde maximale d'absorption d'Amlodipine (tampon 6.8)

Figure V.5: Longueur d'onde maximale d'absorption d'Amlodipine (Milieu HCL)

Figure V.6 : Courbe d'étalonnage de de Bésilate d'Amlodipine par UV-Visible dans le milieu tampon 6,8

Figure V.7 : Courbe d'étalonnage de de Bésilate d'Amlodipine par UV-Visible

Figure V.8 : Profils de libération du Bésilate d'Amlodipine dans le milieu tampon pH 6,8 (Durée du test de dissolution 5min à 8 heures)

Figure V.9 : Spectre IR du Bésilate d'amlodipine

Figure V.10 : Spectre IR du PCL

Figure V.11: Spectre IR du PVP K30

Figure V.12 : Spectre IR du HPMC

Figure V.13 : Spectre IR de la formulation F3

Liste des tableaux

Chapitre II

Tableau II.1 : la différence entre le type réservoir et matriciel

Tableau II.2 : avantages et inconvénients des patches transdermiques

Chapitre IV

Tableau IV.1 : Propriétés physicochimiques de l'Amlodipine Bésilate

Tableau IV.2 : Propriétés physicochimiques de la HPMC

Tableau IV.3 : Propriétés physicochimiques du polycaprolactone (PCL)

Tableau IV.4 : Propriétés physicochimiques de la PVPK30

Tableau IV.5 : Propriétés physicochimiques du PEG

Tableau IV.6 : Propriétés physicochimiques de l'eau distillée (H₂O)

Tableau IV.7 : Propriétés physicochimiques de l'éthanol

Tableau IV.9 : Propriétés physicochimiques du dichlorométhane

Tableau IV.10 : Propriétés physicochimiques du chlorure d'hydrogène

Tableau IV.11 : Concentrations des polymères utilisés dans les essais de formulation

Chapitre V

Tableau V.1 : Courbe d'étalonnage dans le milieu tampon 6.8

Tableau V.2: Courbe d'étalonnage dans le milieu HCl

Tableau V.3: Bandes caractéristiques du spectre IR du Bésilate d'amlodipine

Tableau V.4: Bandes caractéristiques du spectre IR de PCL

Tableau V.5: Bandes caractéristiques du spectre IR de PVP K30

Tableau V.6: Bandes caractéristiques du spectre IR de HPMC

Liste des abréviations

HTA	Hypertension artérielle
AHT	ANTIHYPERTENSEURS
AVC	Accidents vasculaires cérébraux
MM HG	Millimètres de mercure
ARA2	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
IEC	inhibiteurs de l'enzyme de conversion
PA	Principe actif
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
PEG 400	polyéthylène glycol
PVP K30	Poly vinyl pyrrolidone
PCL	Polycaprolactone
DCM	Dichlorométhane
IR TF	Infra-rouge à transformée de Fourier
Tr/min	Tours/ minute
UV	Ultra-violet
USP	United States Pharmacopeia (Pharmacopée des États-Unis)
PH	Potentiel Hydrogène

Introduction

L'hypertension est un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, touchant des milliards de personnes et contribuant de manière significative à la morbidité et à la mortalité. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 1,13 milliard de personnes dans le monde sont atteintes d'hypertension, et près de deux tiers de ces personnes vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire [1].

Bien que nous disposions de nombreux médicaments pour traiter l'hypertension artérielle (HTA), la plupart sont administrés par voie orale, une méthode préférée pour son faible coût, sa facilité et sa sécurité. Cependant, cette voie présente des inconvénients, notamment le métabolisme de premier passage hépatique et la dégradation enzymatique dans le tractus gastro-intestinal, ce qui réduit la biodisponibilité et l'efficacité des médicaments.

A cet effet, le choix de la forme pharmaceutique ainsi que sa voie d'administration comptent beaucoup autant que la substance active afin de répondre aux exigences imposées et assurer la libération et la distribution du principe actif à son site d'action au bon moment, et à la bonne dose [2].

Notre travail de recherche consiste à développer un patch transdermique à base d'Amlodipine Besilate en utilisant des polymères bioadhésifs pour une libération prolongée. Cette formulation permet de réduire les effets secondaires, le nombre de prises et d'améliorer la gestion des principes actifs à faible demi-vie, en contrôlant le relargage du principe actif au fil du temps [3].

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire est organisé en deux parties :

- Une partie bibliographique divisée en trois chapitres :
 - 1^{er} chapitre contenant des généralités sur la maladie de l'hypertension artérielle ;
 - 2^{ème} chapitre présente le fonctionnement du système transdermique ;
 - 3^{ème} chapitre portant sur les différentes techniques de fabrication et constituant d'un patch transdermique.
- Une partie expérimentale présentant en 1^{er} lieu, les méthodes appliquées ainsi que le matériel utilisé et en 2^{ème} lieu à montrer les résultats établis à l'issue de ce travail.

Enfin, une conclusion générale sur l'ensemble des résultats obtenus à l'issue de ce travail de recherche

I.1.Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) est une condition où la pression sanguine dans les artères est constamment élevée, constituant ainsi un problème de santé mondial majeur. Souvent asymptomatique mais potentiellement dévastatrice, elle affecte des millions de personnes à travers le monde et est un facteur de risque majeur pour de graves complications cardiovasculaires et rénales. Comprendre les mécanismes, les causes et les implications de l'HTA est crucial non seulement pour son traitement efficace, mais aussi pour prévenir ses effets néfastes sur la santé publique. Et examiner en profondeur différents aspects de l'hypertension artérielle, de sa définition à ses implications cliniques, en abordant également les stratégies de gestion et les avancées dans la recherche médicale [4].

I.2. Généralités sur l'hypertension artérielle

1.2.1. Définition

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg

La pression artérielle résulte de la force exercée par le sang sur la paroi des artères. Elle constitue le principal facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et un facteur de risque important de morbi-mortalité cardiovasculaire, avec une relation linéaire entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire quel que soit l'âge. [5].

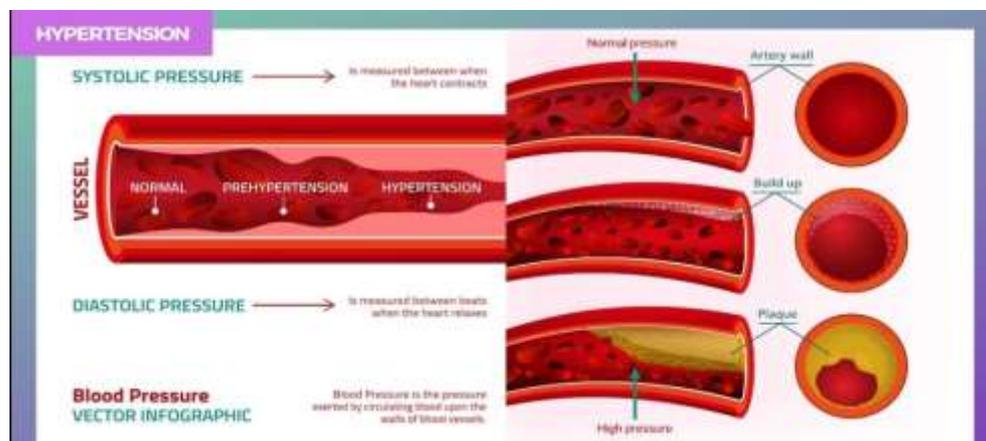


Figure I.1 : l'évolution de l'HTA

Chapitre I : Les antihypertenseurs

I.2.2. Les symptômes

Les symptômes de l'hypertension artérielle peuvent varier d'une personne à l'autre, et beaucoup de gens ne présentent aucun symptôme évident. L'hypertension est appelée « tueur silencieux », les symptômes en relation avec l'hypertension qui se répète chez les patients [6] :

- Maux de tête fréquents, en particulier au niveau de la nuque. ;
- Vertiges ou étourdissements ;
- Essoufflement ;
- Fatigue excessive ;
- Palpitations cardiaques ;
- Vision floue ;
- Saignements de nez fréquents ;

I.2.3. Les facteurs

Dans plus de 95 % des cas, l'origine de l'hypertension n'est pas identifiée. Le traitement consiste alors à faire baisser la tension sans s'attaquer aux causes.

Dans les autres cas, elle est secondaire à une maladie : un mauvais fonctionnement des reins, des glandes surrénales ou de la thyroïde, par exemple. Les facteurs qui aggravent l'hypertension artérielle sont connus : le stress, le tabac, l'obésité, l'inactivité physique [6].

I.2.4. Les complications

L'hypertension artérielle peut entraîner des complications graves à long terme au niveau cardiovasculaire et de certains organes comme le cerveau, les reins et la rétine. Bien que l'évolution vers ces complications soit généralement lente, elle peut être accélérée par la présence d'autres facteurs de risque. Les principales complications pour les personnes hypertendues comprennent :

- Accident vasculaire cérébral (AVC)
- Douleurs thoraciques (angine de poitrine ou angor) ;

Chapitre I : Les antihypertenseurs

- Infarctus du myocarde, qui se produit lorsque la circulation sanguine vers le cœur est interrompue, entraînant la nécrose des cellules du muscle cardiaque par manque d'oxygène
- Insuffisance cardiaque, où le cœur ne peut plus pomper suffisamment de sang et d'oxygène aux organes vitaux
- Trouble du rythme cardiaque, pouvant conduire à une mort subite.

I.2.5.Traitement

Il est essentiel de changer de mode de vie, en adoptant une alimentation équilibrée avec une diminution du sel, une perte de poids et une activité physique, afin d'améliorer la santé du patient hypertendu. Ces mesures d'hygiène et de nutrition peuvent avoir un effet bénéfique. Par ailleurs, il est possible que le patient soit soumis à un traitement antihypertenseur avec des médicaments tels que des diurétiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECAs) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA2). Si la prise de certains médicaments est associée à l'hypertension, le traitement devra être adapté ou modifié par le médecin. [7].

I.3.classement des antihypertenseurs

Les antihypertenseurs sont des médicaments spécifiquement conçus pour lutter contre l'hypertension artérielle. Ils agissent en réduisant la pression sanguine dans les artères, favorisant ainsi la vasodilatation et le retour des artères à un calibre normal. [8].

Les antihypertenseurs sont classés en différentes catégories thérapeutiques, chacune agissant de manière spécifique pour contrôler la pression artérielle. Voici les principales classes des antihypertenseurs :

- Les bêtabloquants ;
- Les diurétiques ;
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ;
- Les inhibiteurs calciques.

Chapitre I : Les antihypertenseurs

	Antihypertenseurs d'action centrale	Stimule les récepteurs α_2 dans le tronc cérébral, réduisant ainsi le tonus sympathique du système nerveux végétatif => vasodilatation
	Beta bloquants	Bloque les récepteurs β_1 cardiaques, diminuant ainsi le rythme et la force de contraction cardiaque => diminution du volume d'éjection systolique
	IEC	Bloque la conversion de l'angiotensine 1 en angiotensine 2, qui est un puissant vasoconstricteur => vasodilatation
	ARA2	Bloque compétitivement des récepteurs de l'angiotensine 2, empêchant son effet => vasodilatation
	Inhibiteurs calciques	Se lie à la sous-unité α_1 les canaux calciques de type L sur la membrane des cellules musculaires lisses en diminuant leur contractilité => vasodilatation
	Dérivés nitrés	Donneur de NO, qui lui-même stimule la production de GMP cyclique dans les cellules musculaires lisses => vasodilatation
	Diurétiques thiazidiques	Inhibe le co-transporteur Na-Cl dans le tube contourné distal du néphron, favorisant l'excrétion de Na => diminution du volume d'éjection systolique
	Antagoniste de l'aldostérone	Inhibe compétitivement l'aldostérone au niveau de son récepteur, favorisant l'excrétion de Na => diminution du volume d'éjection systolique
	Inhibiteurs de la néprilysine	Inhibe la néprilysine, qui dégrade les peptides natriurétiques, favorisant ainsi l'excrétion de Na => diminution du volume d'éjection systolique

Figure I.2: Résumé des principales classes d'antihypertenseurs, leurs principaux sites d'action et leurs mécanismes d'action.

1.3.1. Les bêtabloquants

L'objectif des bêtabloquants est de ralentir la fréquence cardiaque, de faire baisser la pression artérielle, de diminuer la consommation en oxygène du cœur et de ralentir certains troubles de rythme cardiaques.

Ils agissent en bloquant les récepteurs bêta, empêchant ainsi l'action des catécholamines (adrénaline). Il existe deux types de récepteurs bêta : les bêta 1 présents essentiellement dans le cœur, les récepteurs bêta 2 situés dans les vaisseaux, les bronches etc.

Les récepteurs adrénergiques bêta 1 sont principalement présents dans le cœur. Lorsqu'ils sont stimulés par l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine, les récepteurs adrénergiques bêta 1 induisent notamment une augmentation de la fréquence cardiaque et de la force des contractions cardiaques, et une vasodilatation.

Les médicaments bêtabloquants les plus récents (sélectifs) ciblent ces récepteurs adrénergiques bêta 1 et les inhibent, pour prévenir les troubles du cœur.

Chapitre I : Les antihypertenseurs

Le blocage des récepteurs adrénergiques bêta 1 par les bêtabloquants provoque ainsi une diminution de la fréquence, de la contractilité et de l'excitabilité cardiaque.

Les bêta bloquants non sélectifs sont de moins en moins utilisés, ils entraînent des effets non souhaités : spasme bronchique, phénomènes de refroidissement des extrémités (blocage des récepteurs Bêta 1 et Bêta 2). [9].

I.3.2. Les diurétiques

Ils diminuent la pression artérielle via une action sur l'élimination d'une partie du sodium sérique. Considérés comme le traitement idéal pour les personnes sans diabète et sans atteinte cardiovasculaire. Plusieurs diurétiques sont disponibles :

- Les diurétiques thiazidiques :

Ils agissent en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Ils augmentent l'excrétion urinaire des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse. Ils ont un effet artériel direct en améliorant la compliance artérielle et en diminuant les résistances périphériques totales et artériolaires.

- Les diurétiques de l'anse :

Inhibent la réabsorption du chlore et, par suite, du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et augmentent le flux sanguin rénal.

- Les diurétiques épargneurs de potassium :

Dont les anti-aldostérones, possèdent également une activité natriurétique, diurétique et anti hypertensive modérée. [10]

I.3.3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC bloquent l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone en inhibant l'enzyme de conversion et diminuent la formation de l'angiotensine ce qui entraîne un effet vasodilatateur direct, entraînant une diminution des résistances périphériques et une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

Chapitre I : Les antihypertenseurs

Les IEC sont reconnues pour une prescription en première intention et leur association avec toutes les autres familles d'antihypertenseur est possible, mais une action hypotensive sera plus importante en combinaison avec les diurétiques et les antagonistes calciques. [11].

I.3.4. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) sont la dernière classe d'antihypertenseurs à être arrivée sur le marché et sont de plus en plus utilisés en raison de leur excellente tolérance. Contrairement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les ARA2 n'empêchent pas la synthèse de l'angiotensine II mais inhibent compétitivement son action en ayant une plus grande affinité pour le récepteur AT1. Ce récepteur, présent principalement dans les cellules musculaires lisses du cœur, de l'aorte et des reins, reste lié aux ARA2 de manière durable, expliquant leur effet antihypertenseur prolongé. Leur intensité d'effet antihypertenseur est similaire à celle des IEC et ils possèdent également une capacité de régulation du baroréflexe.

L'activation du récepteur AT1 par l'angiotensine II est responsable de la croissance, de la prolifération et de la contraction des cellules musculaires lisses des petites et grandes artères, ainsi que des myocytes cardiaques et des fibroblastes. En bloquant ce récepteur, les ARA2 offrent une protection supplémentaire au cœur, aux reins et aux artères. [12].

I.3.5. Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques bloquent les canaux calciques lents et empêchent donc l'entrée de calcium dans les cellules. On distingue deux types d'inhibiteurs calciques:

- Le diltiazem et le verapamil qui agissent à la fois sur les Vaisseaux et sur le myocarde. Ils sont utilisés dans l'angor et dans la prévention de certains troubles du rythme.
- Les dihydropyridines qui agissent préférentiellement sur les vaisseaux et qui sont utilisés dans le traitement de l'HTA et de l'angor. Les dihydropyridines sont mieux tolérées que les autres inhibiteurs calciques. [13].

I.4.Besilate d'amlodipine

Le Besilate d'Amlodipine est un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et fait partie des inhibiteurs calciques.

1.4.1. Mode d'action de besilate d'amlodipine

L'amlodipine inhibe de façon sélective le passage des ions calcium à travers la membrane cellulaire, plus particulièrement celle du muscle lisse vasculaire plutôt que celle du muscle cardiaque. L'amlodipine n'altère pas la concentration plasmatique du calcium. A pH physiologique, l'amlodipine est un composé ionisé ; son interaction cinétique avec les récepteurs des canaux calciques se caractérise par sa fixation graduelle aux récepteurs suivie de la dissociation de ces derniers. Les données expérimentales nous permettent de croire que l'amlodipine se fixe à la fois aux récepteurs spécifiques des dihydropyridines et aux autres récepteurs.

- **Effet sur l'hypertension** : L'amlodipine abaisse la tension artérielle en entraînant une vasodilatation artérielle périphérique et en réduisant la résistance vasculaire.
- **Angine de poitrine** : Le mode d'action de l'amlodipine n'a pas été entièrement élucidé pour soulager l'angine de poitrine. L'amlodipine est un vasodilatateur des artères et des artérioles périphériques. Elle abaisse donc la résistance vasculaire totale, réduisant ainsi le travail du cœur (postcharge). On croit que cette réduction de la postcharge atténue l'ischémie et soulage l'angine d'effort en diminuant les besoins en oxygène du myocarde ainsi que sa consommation d'oxygène. [14].

I.4.2. Propriétés pharmacodynamiques

Chez les patients angoreux, l'administration d'amlodipine augmente la durée de l'effort, comme les autres antagonistes du calcium, l'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Chez les patients transplantés rénaux hypertendus, l'amlodipine administrée à la posologie usuelle, diminue la pression artérielle, augmente le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire et diminue les résistances vasculaires rénales [15].

I.4.3. Propriétés pharmacologiques

Le Bésilate d'Amlodipine agit en tant qu'Inhibiteur calcique, Vasodilatateur, Antihypertenseur et Anti-angoreux [16].

I.4.4. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

- L'amlodipine est absorbé graduellement après administration orale.
- La concentration plasmatique maximale est atteinte en 6 à 12 heures.
- La biodisponibilité absolue est estimée entre 64 et 90 %.
- L'absorption n'est pas altérée par les aliments.

Biotransformation

- L'amlodipine est principalement transformée en métabolites inactifs dans le foie.
- 90 % de la molécule-mère est transformée en métabolites inactifs.
- 10 % de la molécule-mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans l'urine.

Excrétion

- L'élimination plasmatique se déroule en 2 phases.
- La demi-vie d'élimination terminale est de 35 à 50 heures.
- La concentration plasmatique atteint l'état d'équilibre après 7 à 8 jours de traitement quotidien [17]

Chapitre II : Les patchs transdermiques

II.1.Introduction

Les systèmes thérapeutiques transdermiques, ou patchs transdermiques, sont des dispositifs médicaux utilisés pour administrer des médicaments de manière continue à travers la peau, sans nécessiter d'injections ou de comprimés à avaler. Cette méthode permet d'éviter le passage par le système digestif et le foie, ce qui peut aider à réduire certains effets secondaires associés à l'administration orale des médicaments.

Les patchs transdermiques fonctionnent en délivrant une petite quantité de médicament directement à travers la peau. Cette diffusion est lente et contrôlée, ce qui permet de maintenir des niveaux constants de médicament dans le sang sur une période prolongée. Cela peut améliorer l'efficacité du traitement et minimiser les variations des concentrations de médicament dans le corps, offrant ainsi une méthode d'administration stable et fiable [18].

II.2.L'anatomie de la peau

La peau est l'enveloppe protectrice du corps. Elle est l'organe le plus grand du corps humain. Elle a une épaisseur qui varie de 0,5 à 5 mm selon sa localisation dans le corps, sa surface est d'environ 1,75 à 2 m², son poids atteint 3,5 à 4 kg et elle renferme 20 % de la totalité de l'eau du corps humain. La peau a une structure en mille-feuilles qui comprend trois principales couches superposées de tissus qui sont, de la surface vers la profondeur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure) [19].

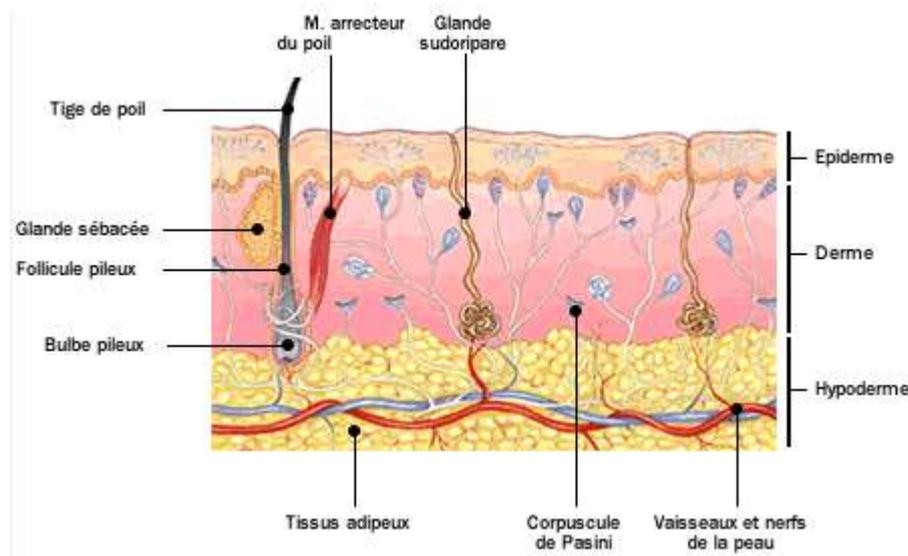


Figure II.1 : Anatomie de la peau

II.3. Les différentes voies de pénétration à travers la peau

- **Voie intracellulaire**

Cette voie est également appelée voie Trans cellulaire, soit considérée comme la plus rapide, les molécules médicamenteuses se heurtent à des obstacles importants car elles doivent dépasser les structures hydrophiles et hydrophobes. De petites molécules lipophiles, après répartition dans les membranes cellulaires, peuvent pénétrer par cette voie. La répartition des molécules hydrophiles est limitée dans la membrane cellulaire ; cependant, ces types de molécules peuvent pénétrer via cette voie si leur taille est petite et/ou si des transporteurs médités par les récepteurs sont utilisés. [20]

- **Voie intercellulaire**

Cette voie est également connue sous le nom de voie para cellulaire. Les médicaments hydrophiles peuvent diffuser par cette voie ; cependant, une taille de particule plus petite est préférée pour cette voie. La diffusion des médicaments est limitée en raison de la présence de jonctions serrées.

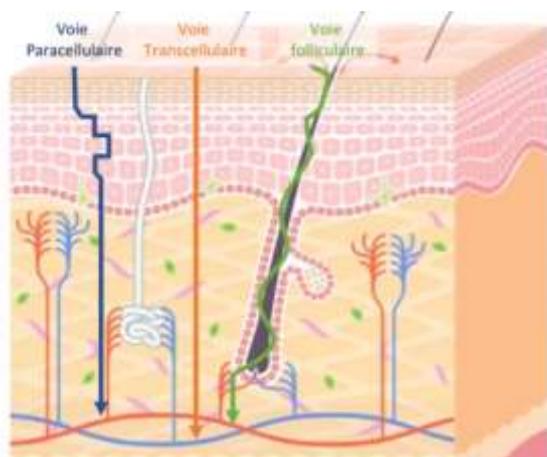


Figure II.2 : les différentes voies de pénétration à travers la peau

II.4. Structure et fonctionnement des patchs transdermiques

Les systèmes transdermiques actuels sont constitués d'une couche externe imperméable, d'un compartiment avec le principe actif, d'un élément de contrôle de libération, d'un élément adhésif permettant le maintien au site d'application et d'un support protecteur à retirer avant l'emploi. On distingue deux types fondamentaux de systèmes transdermiques [21].



Figure II.3. patch transdermique

II.4.1. Le type réservoir :

Les patchs de type réservoir sont constitués d'un réservoir contenant une solution ou une suspension de principe actif, et d'une couche polymérique semi-perméable. Le principe actif est libéré à vitesse constante à travers cette membrane semi-perméable, créant ainsi un système à libération contrôlée.

Dans ces patchs, la quantité de médicament qui passe dans la circulation sanguine est régulée par la membrane. La concentration plasmatique du médicament est proportionnelle à la taille du patch. Lors de l'application du premier patch, le taux de principe actif augmente progressivement et se stabilise après 12 à 24 heures. Un réservoir sous-cutané de principe actif se forme lentement sous la peau, et c'est de ce dépôt que le médicament passe dans le sang pour atteindre son site d'action. L'effet du médicament reste stable après chaque changement de patch, à condition que l'intervalle recommandé par le fabricant soit respecté [22][23].

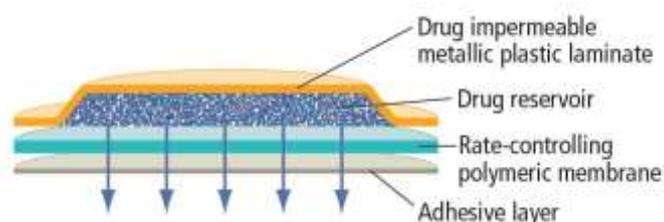


Figure II.4 : type reservoir

II.4.2. Le type matriciel :

Ce type de patch est constitué d'une masse polymérique dans laquelle le principe actif est dissous ou dispersé. La diffusion du principe actif à travers les chaînes de polymères contrôle sa libération, qui n'est généralement pas constante. Pour obtenir une libération constante, il faut créer un gradient de concentration au sein de la matrice, avec plusieurs couches contenant des concentrations différentes du principe actif.

Dans ce système à libération modifiée, c'est la peau elle-même qui limite la pénétration et la résorption du principe actif. Lorsque l'adhésif recouvre toute la surface de libération et fait partie intégrante de la matrice, on parle de système adhésif actif. Ce type de patch présente l'avantage d'une technologie simplifiée, avec une faible épaisseur et une grande souplesse, le rendant plus confortable pour le patient. Il existe également en version multicouche [24].

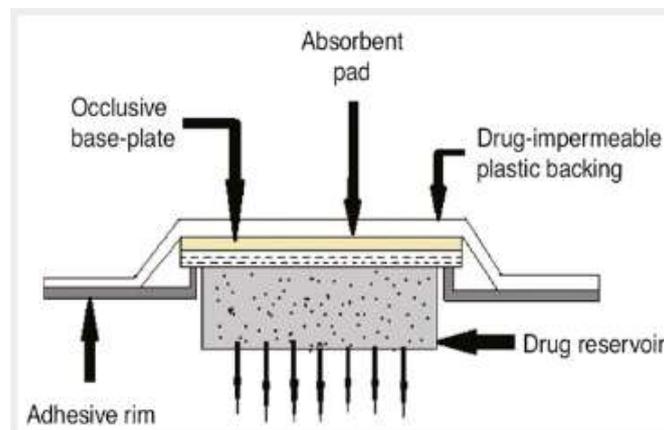


Figure II.5. type matriciel

II.4.3. La différence entre le type matriciel et le type réservoir [25]

Voici un tableau comparatif mettant en évidence les différences entre les deux types de patchs transdermiques : patchs réservoir et patchs matriciels.

Chapitre II : Les patchs transdermiques

Tableau II.1 : la différence entre le type réservoir et matriciel

Type de patch	Type matriciel	Type réservoir
Caractéristiques	<p>Les patchs matriciels sont composés d'une matrice solide ou semi-solide où le médicament est uniformément dispersé.</p> <p>Le médicament est incorporé directement dans une matrice polymérique ou un gel.</p> <p>La diffusion du médicament à travers la peau se fait principalement par diffusion à travers cette matrice.</p> <p>Ils sont généralement plus faciles à fabriquer que les patchs réservoirs.</p> <p>Offrent une libération plus contrôlée et souvent plus lente du médicament.</p>	<p>Les patchs réservoirs sont composés d'un réservoir central contenant le médicament, recouvert d'une membrane perméable à la diffusion</p> <p>Le médicament est stocké dans un réservoir distinct à l'intérieur du patch.</p> <p>La libération du médicament est régulée par une membrane perméable qui contrôle le passage du médicament à travers la peau.</p> <p>Permet une libération plus rapide et plus précise du médicament par rapport aux patchs matriciels.</p> <p>Peut être conçu pour libérer des médicaments à des taux différents selon les besoins thérapeutiques spécifiques.</p>

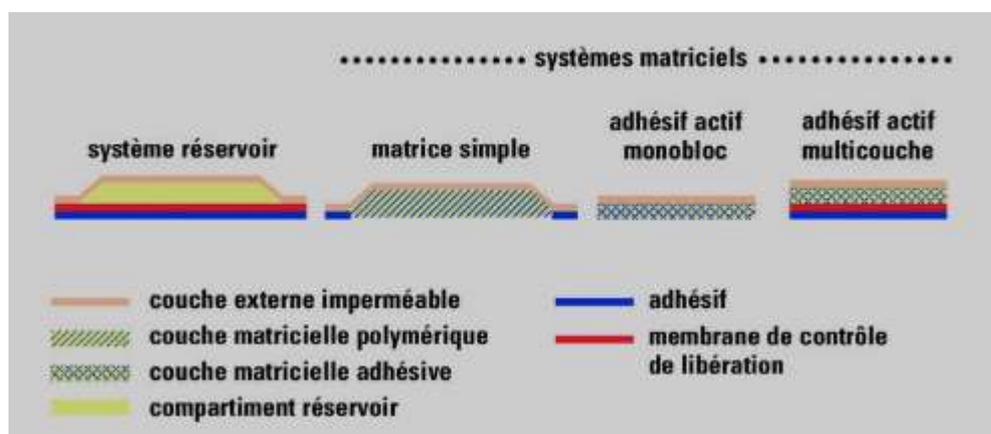


Figure II.5: Différence entre les types réservoir et matriciel

Chapitre II : Les patchs transdermiques

II.5. La diffusion à travers la peau

La diffusion est un processus cinétique passif qui détermine le mouvement de molécules sous l'effet d'un gradient de concentration ; d'une région de concentration élevée vers une région moins concentrée. La diffusion du médicament se fait alors de la surface de la peau vers les couches profondes jusqu'à ce que les concentrations soient à l'équilibre. La diffusion en régime permanent est décrite par la première loi de Fick :

$$J = -AD\left(\frac{dC}{dx}\right)$$

Cette équation décrit le taux de transfert (flux J) d'une substance par unité de surface A de la membrane, qui est proportionnel au coefficient de diffusion du milieu et au gradient de concentration mesurée à travers une membrane ($\frac{dC}{dx}$)

. D'autres éléments sur le transport des molécules vont être abordés dans le chapitre III. A ce stade, il est important de rappeler la relation entre la température, les caractéristiques de la molécule et de la membrane avec le coefficient de diffusion, cette relation est décrite par l'équation de Stokes-Einstein [26].

$$D = \frac{RT}{6\pi N_0 \gamma A}$$

- J : Flux de diffusion
- D : Coefficient de diffusion des médicaments
- dC/dx : Gradient de concentration sur une distance x
- R : Constante de gaz
- T : Température absolue N_0 : Nombre d'Avogadro
- γA : $0.657 \cdot M^{1/3}$ (avec M: la masse molaire de la molécule)
- η : Viscosité de la solution

Le processus de diffusion est influencé par plusieurs facteurs qui peuvent être groupés en deux parties : des facteurs qui jouent sur l'efficacité de la barrière cutanée qui est liée au patient et des facteurs qui jouent sur le comportement des molécules vis-à-vis de cette barrière qui est liée au Principe actif.[27].

II.6. Les facteurs influençant l'absorption du dispositif transdermique

La pénétration transcutanée n'est pas seulement influencée par le gradient de concentration, les coefficients de diffusion et de partage. Elle dépend aussi de facteurs intrinsèques à l'individu, de la physico-chimie de la substance concernée ainsi que du milieu dans lequel se trouve cette dernière.

- **La peau**

La peau joue un rôle déterminant dans la pénétration transdermique des médicaments en raison de sa structure complexe et de ses propriétés physiologiques. En tant que principale barrière physique entre le corps et l'environnement, la peau est composée de couches stratifiées, notamment la couche cornée, qui agit comme une barrière imperméable. Sa composition chimique, sa perméabilité variable selon les zones du corps et les conditions physiologiques comme la circulation sanguine et l'hydratation influencent la capacité des médicaments à traverser la peau. Les facteurs pathologiques, tels que les maladies de la peau, peuvent également altérer sa fonction barrière. Comprendre ces aspects est essentiel pour développer des systèmes d'administration transdermique efficaces et sûrs. [28].

- **La température de la surface**

Les variations de température peuvent provoquer des changements minimes. La température est également un facteur déterminant concernant l'évaporation des substances. Elle conditionne le taux d'évaporation des solvants dans lesquels se trouvent les substances exogènes. Ainsi, une variation de température trop importante peut porter atteinte au fonctionnement physiologique de la peau. Un dérèglement de la synthèse des composants cutanés peut entraîner une fonction barrière diminuée. [29].

- **L'hydratation**

La peau peut contrôler sa balance hydrique soit en augmentant la perte insensible en eau pour en diminuer la teneur ou bien en faisant migrer l'eau des couches profondes vers la surface cutanée en cas de sécheresse. Une bonne hydratation permet notamment de maintenir l'homéostasie du tissu, de contrôler son aspect, son toucher, sa souplesse. [30]

Chapitre II : Les patchs transdermiques

• Durée d'exposition

Dès qu'une substance est appliquée à la surface de la peau, le taux de pénétration devient rapidement très important. Puis elle s'accumule dans le stratum corneum qui se sature et le flux diminue. Même si l'exposition à une substance est relativement courte (de l'ordre de quelques minutes), la pénétration en elle-même peut durer une journée voire plus [31].

II.7. Avantages et inconvénients de l'absorption transdermique

Ce tableau résume les principaux avantages et inconvénients associés à l'utilisation des patchs transdermiques dans l'administration des médicaments

Tableau II.2 : avantages et inconvénients des patchs transdermiques

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Auto-administration non invasive et indolore par le patient.• Évitement du premier passage hépatique, réduisant la métabolisation rapide.• Réduction des effets secondaires.• Maintien d'un taux constant de principe actif libéré.• Réduction de la fréquence d'administration.• Facilité de retrait du dispositif pour ajuster rapidement les niveaux sanguins.• Amélioration de la sécurité d'utilisation et de l'uniformité de la pénétration cutanée comparée aux méthodes classiques [32].	<ul style="list-style-type: none">• Variabilité interindividuelle plus marquée des réponses, influencée par la composition cutanée.• Influence de divers facteurs (altération de la peau, fièvre, activité sportive, chaleur, site d'application, hydratation) sur les niveaux plasmatiques atteints.• Possibilité de réactions d'hypersensibilité aux composants des adhésifs (irritation, exanthème, prurit, dermatite).• Temps de latence prolongé au début et à l'arrêt de l'application du patch.[33]

Chapitre III : Les patchs transdermiques

III.1 Introduction

La fabrication des patchs transdermiques fait appel à différentes techniques permettant d'incorporer un principe actif dans une matrice polymère qui contrôlera sa libération à travers la peau. Leur conception fait appel à différents constituants qui, assemblés de façon spécifique, permettent d'obtenir les caractéristiques souhaitées en termes de libération du principe actif et de tolérance cutanée

Le choix de la méthode de formulation dépend des propriétés physico-chimiques du principe actif, des excipients utilisés et des caractéristiques souhaitées pour le patch final[34].

III.2.Modes de préparation des patchs

Les principales méthodes de préparations d'un patch médicamenteux sont la méthode de coulée et séchage, la méthode de coulée semi solide, la technique d'extrusion et la méthode de laminage.

III.2.1.La méthode de coulée et le séchage

La coulée au solvant est une méthode courante pour préparer des patchs en raison de sa facilité d'exécution et de son faible coût. Elle consiste à mélanger des excipients et un principe actif (PA) dans un solvant commun (aqueux, organique ou hydro-alcoolique). Les solvants organiques améliorent la solubilité du PA et réduisent le temps de séchage. Un mélange homogène est obtenu en appliquant des forces de cisaillement élevées. Si des émulsions ou suspensions sont ajoutées, l'homogénéité doit être maintenue tout au long du processus. La solution homogène est ensuite coulée sur une surface plane pour former un film après évaporation du solvant. Dans cette technique, le polymère filmogène est souvent trempé dans un solvant adéquat pendant une nuit. Le choix du solvant dépend des propriétés physico-chimiques du PA, telles que le point de fusion, la sensibilité au cisaillement et la forme polymorphe. La compatibilité du médicament avec le solvant et les excipients est également prise en compte. Pendant la formulation, les bulles d'air peuvent affecter l'uniformité des films produits. [35]

III.2.2. La méthode de coulée semi solide

Cette méthode est généralement préférée lorsque l'ingrédient du film implique un polymère insoluble dans l'eau tel que l'acétophtalate de cellulose et l'acétate butyrate de cellulose. Dans ce premier cas les polymères hydrosolubles sont dissous dans l'eau.

Chapitre III : Les patchs transdermiques

La solution obtenue est ajoutée à la solution de polymères insolubles dans l'acide qui est formée séparément, les deux solutions sont correctement mélangées. Après mélange des deux solutions une quantité appropriée de plastifiant est ajoutée à la solution finale obtenue de sorte qu'une masse de gel puisse être obtenue. Enfin; la masse de gel est coulée sur les films en utilisant des tambours à commande thermiques [36]

III.2.3.La technique d'extrusion

L'extrusion permet de créer un nouveau matériau en forçant un composé ou un mélange comprimé à passer à travers un orifice, sous différentes conditions de température, débit et pression. Ce procédé mécanique produit en continu un extrudât, un produit long et plat.

Extrusion à chaud : Cette technique, aussi appelée extrusion par thermo fusion, consiste à extruder à haute température un mélange de médicament, polymère et excipients pour former une masse homogène qui est ensuite coulée en films lisses. Bien que ce procédé soit sans solvant, il est problématique pour les substances thermolabiles à cause des températures élevées utilisées. [37].

Extrusion de dispersion solide : Cette méthode consiste à disperser solidement le médicament dans une solution de polymère fondu, permettant ainsi de charger le médicament est dissous dans un solvant liquide, puis ajouté à la masse fondue de polymère à une température inférieure à 70°C sans éliminer le solvant, pour obtenir la dispersion solide. Ces dispersions sont ensuite façonnées en films à l'aide de colorants. [38].

III.2.4.La méthode de laminage

Dans ce procédé, la fabrication du patch débute par la préparation d'un pré-mélange, suivi de l'ajout du principe actif (PA) et se termine par la formation du patch. Le pré-mélange contient un polymère filmogène, un solvant polaire et d'autres ingrédients, à l'exception du PA, qui sont ajoutés ultérieurement dans un réservoir.

Ensuite, la quantité programmée du pré-mélange est introduite dans un mélangeur à l'aide de la première pompe doseuse et d'une vanne de régulation. Le PA est ajouté dans le mélangeur, où il est mélangé pendant une durée suffisante pour former une matrice homogène.

Chapitre III : Les patchs transdermiques

Une quantité spécifique de cette matrice est ensuite transférée dans un plateau via la seconde pompe doseuse. Le patch est formé sur un substrat et transporté par un rouleau de support, puis la préparation est séchée par un procédé de séchage contrôlé [39].

III.3.Les composants des patchs transdermiques

III.3.1.Les Principes actifs

Le système transdermique est un choix préférable pour les Principes actifs qui présentent un métabolisme de premier passage élevé et la plus forte dégradation dans le tractus gastro-intestinal, qui ont une fenêtre thérapeutique étroite, et pour les PA ayant une demi-vie courte (< 2 heures) qui entraînent des administrations fréquentes. et provoque finalement une non-observance de la part du patient. [40]

III.3.2.Les excipients

III.3.2.1.les polymères adhésives

Les polymères bioadhésifs sont des matériaux utilisés dans les formulations pharmaceutiques pour adhérer efficacement aux tissus biologiques comme la peau ou les muqueuses. Leur adhérence repose sur des mécanismes variés tels que les liaisons électrostatiques, les interactions hydrogène et les enchevêtrements physiques avec les surfaces biologiques. Ces polymères peuvent être d'origine naturelle (cellulose, amidon, gélatine) ou synthétique (acrylates, méthacrylates) et sont utilisés dans diverses applications comme les patchs transdermiques, les formulations buccales, oculaires et nasales.

Les propriétés adhésives des polymères dépendent de facteurs tels que leur concentration, leur masse molaire, leur degré de réticulation et les caractéristiques du tissu cible. Des études in vitro et in vivo sont nécessaires pour évaluer leur efficacité bioadhésive, leur capacité à maintenir une libération contrôlée des médicaments et à minimiser les réactions indésirables. En résumé, les polymères bioadhésifs jouent un rôle crucial en améliorant l'efficacité et la sécurité des formulations pharmaceutiques tout en assurant un confort optimal pour les patients. [41]

III.3.2.2. Les activateurs de pénétration

Les activateurs de pénétration transdermique sont des agents utilisés pour améliorer l'absorption des substances actives à travers la peau, augmentant ainsi l'efficacité des produits pharmaceutiques et cosmétiques appliqués par voie topique. Ils se divisent en plusieurs classes, chacune agissant différemment pour faciliter la pénétration :

- **Solvants et Cosolvants** comme l'éthanol, le propylène glycol et le diméthylsulfoxyde (DMSO), augmentent la solubilité et la diffusion des principes actifs.
- **Agents tensioactifs** tels que le laurylsulfate de sodium et les polysorbates, modifient la structure du stratum corneum pour faciliter la pénétration.
- **Terpènes et dérivés** comme le limonène, le menthol et l'eugénol, altèrent temporairement la structure lipidique du stratum corneum.
- **Acides gras et esters** comme l'acide oléique et l'acide linoléique, influencent également la structure lipidique de la peau.
- **Cyclodextrines** forment des complexes avec les molécules actives, améliorant leur solubilité et leur pénétration.
- **Microémulsions et nanoparticules** encapsulent les substances actives, les dirigeant efficacement vers les couches profondes de la peau. [42]

III.3.2.3. Les polymères à utiliser dans la couche de support

Lors de l'utilisation du système et du dispositif transdermique, les films de support sont essentiels. Le rôle du film est de maintenir la stabilité du système, de protéger la couche active et de réguler la perméation et la tolérance cutanées en fonction de la respirabilité ou de l'occlusion. Lors de la préparation des supports stratifiés, les caractéristiques suivantes doivent être prises en compte :

- Le matériau doit être chimiquement résistant.
- Il doit être compatible avec les excipients, les médicaments et les exhausteurs pour éviter le lessivage.
- Il doit avoir une flexibilité élevée ou un faible module.
- Il doit s'agir d'une substance imperméable qui doit protéger le produit lors de son utilisation sur la peau.

- Il doit avoir un bon transfert d'oxygène et un taux de transmission d'humidité élevé, par exemple les films de vinyle, de polyéthylène, de polyester, d'aluminium et de polyoléfine. [43]

III.3.2.5. Les solvants

L'incorporation de solvants dans les patchs transdermiques doit être soigneusement évaluée en raison du risque potentiel de favoriser la pénétration de substances indésirables ou irritantes pour la peau. Il est crucial de trouver un équilibre entre l'amélioration de l'absorption des médicaments et la tolérance cutanée lors du développement de ces formulations. Cela nécessite des tests approfondis pour assurer l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les risques pour la santé des utilisateurs les solvants souvent utilisés sont : Éthanol, Propylène glycol, Acétone et PEG [44].

III.3.2.6. Les plastifiants

Ils confèrent de la flexibilité et améliorent la résistance à la traction du film. Ils influencent également la libération du médicament, la perméabilité, la stabilité, l'élasticité (empêchant la fissuration du film) et les propriétés de port du système transdermique. L'un des avantages les plus importants est de contrôler la vitesse de libération du médicament, ce qui pourrait être obtenu en sélectionnant un type particulier de plastifiant et en optimisant sa concentration dans la préparation.

Les plastifiants courants dans les dispositifs transdermiques sont les esters de phtalates (le diisononyl phtalate (DINP), les esters d'acides gras (le trioctyl trimellitate (TOTM)) et Polymères végétaux (le polyéthylène glycol (PEG) [45].

III.3.2.7. Les tensioactifs

Les tensioactifs utilisés dans les patchs transdermiques modifient temporairement la structure du stratum corneum, la couche extérieure de la peau, pour augmenter la perméabilité aux principes actifs. Ils améliorent la solubilité et la diffusion des médicaments à travers la peau en perturbant ses lipides. Cependant, certains tensioactifs peuvent être irritants et nécessitent une évaluation minutieuse pour éviter tout impact négatif sur la peau. [46]

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

IV.1. Objectif de l'étude

Notre travail de recherche vise principalement à développer des patchs médicamenteux contenant du Bésilate d'Amlodipine, un antihypertenseur, en utilisant des polymères bio adhésifs par la technique de coulée au solvant.

Nous avons étudié l'impact de la concentration de deux polymères Poly vinyl pyrrolidone (PVP K30) et Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) sur la libération du principe actif lors de la préparation des différentes formulations de patchs dans une approche matricielle.

Cette étude a été réalisée au Laboratoire de recherche des Matériaux Organiques (LMO/Université Bejaia) et au Laboratoire de Contrôle Qualité du site de production Antibiotical du groupe Sidal à Médéa lors d'un stage pratique. Notre présence au cœur de cette unité industrielle nous a donné l'opportunité de mettre en œuvre et d'évaluer les différents essais de formulation d'un patch médicamenteux. Les formulations élaborées ont été analysées à l'aide d'un test de dissolution *in vitro* et diverses techniques physico-chimiques incluant la spectroscopie UV-Visible et la spectroscopie infrarouge.

IV.2. Produits de référence à base de Bésilate d'Amlodipine

Un produit de référence à base de Bésilate d'Amlodipone ; Amlopres®, comprimé à 2,5 mg (fabricant : Frater Razes) a été utilisé lors de notre étude expérimentale (**Figure IV.1**).



Figure IV.1 : Amlopres®, comprimé à 2,5 mg

IV.3. Propriétés physico-chimiques des matières premières utilisées

Les matières premières utilisées dans notre étude expérimentale lors de la formulation des patchs médicamenteux se présentent comme suit :

- Le principe actif : Amlodipine Besilale



- Les polymères :
 - » Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)



- » Polycaprolactone (PCL)



Chapitre IV : Matériel et Méthodes

» Polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30)



» Polyéthylène glycol 400 (PEG 400)



- Les solvants
 - » Eau distillée (H₂O) ;
 - » Ethanol ;
 - » Dichlorométhane ;
 - » Chlorure d'hydrogène.

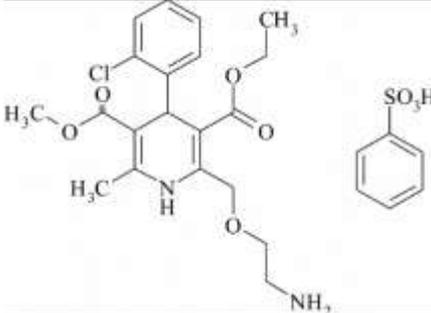
Les propriétés physico-chimiques de chaque matière se présentent comme suit (cf. Tableaux IV.1 - IV.10).

- **Amlodipine besilate**

Les propriétés physico-chimiques de l'amlodipine bésilate sont regroupées dans le tableau IV.1 ci-dessous.

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Tableau IV.1 : Propriétés physicochimiques de l'Amlodipine Bésilate [47]

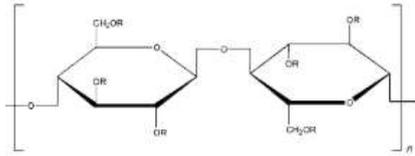
Formule chimique	$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$
Nom chimique	Benzosulfonate de 3-éthyl-5-méthyl-2-(2-aminoéthoxyméthyl)-4-(2-chlorophényl)-1,4-dihydro-6- méthyl-3,5-pyridinedicarboxylate
Masse moléculaire	567,1
Structure chimique	
Point de fusion	203°C
Solubilité	Légèrement soluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol, très soluble dans le méthanol
Aspect	Poudre cristalline blanche

- **Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)**

Les propriétés physico-chimiques de l'Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) sont regroupées dans le tableau **IV.2** ci-dessous.

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Tableau IV.2 : Propriétés physicochimiques de la HPMC [48]

Formule chimique	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$
Masse moléculaire	10 000–1 500 000
Structure chimique	
Point de fusion	190–200°C
pH	5.5 – 8
Solubilité	Soluble dans l'eau froide en formant une solution visqueuse, insoluble dans le chloroforme et l'éthanol (95%), mais soluble dans les mélanges d'éthanol et de dichlorométhane, de méthanol et de dichlorométhane, ainsi que dans les mélanges d'eau et d'alcool.
Aspect	Poudre blanche

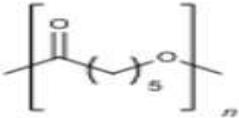
- **Polycaprolactone (PCL)**

Les propriétés physico-chimiques du PCL sont regroupées dans le tableau **IV.3** ci-dessous.

Tableau IV.3 : Propriétés physicochimiques du polycaprolactone (PCL) [49]

Formule chimique	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$
-------------------------	-------------------------------------

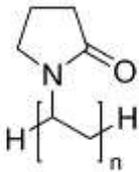
Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Masse moléculaire	20 000 – 100 000
Structure chimique	
Point de fusion	55 – 60 °C
Point d'ébullition	235°C
Solubilité	Soluble dans le chloroforme, dichlorométhane... Peu soluble dans l'acétone, acétate éthyle Insoluble dans les alcools et les huiles.
Aspect	Cristaux blancs

- Polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30)

Les propriétés physico-chimiques de la Polyvinylpyrrolidone (PVPK30) sont regroupées dans le tableau **IV.4** ci-dessous.

Tableau IV.4 : Propriétés physicochimiques de la PVPK30 [50]

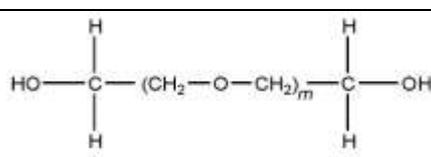
Formule chimique	(C ₆ H ₉ NO) _n
Masse moléculaire	2500 – 25000 000
Structure chimique	
Point de fusion	150 – 180 °C
Densité	1.2
Solubilité	Soluble dans l'eau
Aspect	Poudre blanche à jaune clair

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

- Polyéthylène glycol (PEG)

Les propriétés physico-chimiques du polyéthylène glycol (PEG) sont regroupées dans le tableau IV.5 ci-dessous.

Tableau IV.5 : Propriétés physicochimiques du PEG [50]

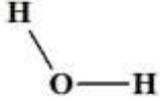
Formule chimique	HOCH ₂ (CH ₂ OCH ₂) _m CH ₂ OH
Masse moléculaire	380–420
Structure chimique	
Point de fusion	5°C
pH	4 – 7
Densité	1.120
Solubilité	Soluble dans l'eau PEG liquides sont solubles dans l'acétone, les alcools, le benzène, la glycérine et les glycols. PEG solides sont solubles dans l'acétone, le dichlorométhane, l'éthanol (95%)
Aspect	Liquide incolore ou poudre

- Eau distillé H₂O

Les propriétés physico-chimiques de l'eau distillée sont regroupées dans le tableau IV.6 ci-dessous.

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

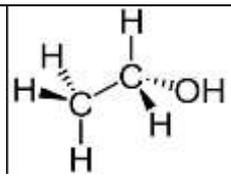
Tableau IV.6 : Propriétés physicochimiques de l'eau distillée (H₂O) [50]

Formule chimique	H ₂ O
Masse moléculaire	18.015
Structure chimique	
Point de fusion	0°C
Point d'ébullition	100 °C
Solubilité	miscible avec la plupart des solvants
Aspect	Liquide incolore

- **Ethanol**

Les propriétés physico-chimiques de l'éthanol sont regroupées dans le tableau IV.7 ci-dessous.

Tableau IV.7 : Propriétés physicochimiques de l'éthanol [50]

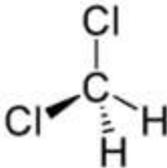
Formule chimique	C ₂ H ₆ O
Masse moléculaire	46.07
Structure chimique	
Point de fusion	-114°C
Point d'ébullition	78 – 78.5°C
Densité	0.789
Solubilité	Miscible dans l'eau et la plupart des solvants usuels
Aspect	Liquide incolore

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

- **Dichlorométhane**

Les propriétés physico-chimiques du dichlorométhane sont regroupées dans le tableau **IV.9** ci-dessous.

Tableau IV.9 : Propriétés physicochimiques du dichlorométhane [51]

Formule chimique	CH ₂ Cl ₂
Masse moléculaire	84.93
Structure chimique	
Point de fusion	-90°C
Point d'ébullition	40°C
Densité	1.33
Solubilité	peu soluble dans l'eau, mais miscible avec la plupart des solvants organiques. En outre, le dichlorométhane dissout de nombreux produits tels que graisses, huiles, résines...
Aspect	Liquide incolore

- **Chlorure d'hydrogène (HCl)**

Les propriétés physico-chimiques du chlorure d'hydrogène sont regroupées dans le tableau **IV.10** ci-dessous.

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Tableau IV.10 : Propriétés physicochimiques du chlorure d'hydrogène [52]

Formule chimique	HCl
Masse moléculaire	36,46
Structure chimique	H—Cl
Point de fusion	- 114,2 °C
Point d'ébullition	- 84,9 °C
Densité	1,045 g/cm à - 55 °C
Aspect	Liquide incolore

IV.4. Méthodes d'identification des matières premières utilisées

La caractérisation physicochimique des matières premières est réalisée à l'aide de diverses techniques d'analyse, notamment la spectroscopie infrarouge et la spectrophotométrie UV-Visible.

VI.4.1. La spectroscopie infrarouge (RT-TF)

La spectrophotométrie infrarouge est une technique qualitative qui permet d'identifier la nature et les groupes des composés liquides, des solides, des gaz, des poudres, des fibres.

Principe

L'analyse du faisceau infrarouge permet de détecter un certain nombre de bandes d'absorption qui correspond aux modes de vibrations caractéristiques des divers groupements contenus dans les substances analysés. Le spectre infrarouge constitué par l'ensemble de ces bandes représente alors l'empreinte digitale de la molécule.

IV.4.2. La spectrophotométrie UV-Visible

La spectrophotométrie UV-Visible est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une structure chimique donnée en solution. Plus cette espèce est concentrée, plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncée par la loi de B er-Lambert $A = \epsilon \cdot l \cdot C$.

A: L'absorbance d'une solution

ϵ : coefficient d'absorption molaire ($\text{cm}^2/\text{mol}/\text{cm}^1$)

C: concentration de la solution (mol/L)

l: longueur de la cuve (cm).

Principe

Le principe repose sur l'absorption d'énergie est quantifiée et résulte du passage des électrons orbitaux de l'état fondamental vers des orbitales d'un état excité d'énergie supérieur.

La structure particulière des molécules est liée à une absorption plus au moins importante à chaque longueur d'onde observable (UV de 200 à 400 nm; Visible de 400 à 800 nm) ce qui peut traduire par l'établissement d'un spectre d'absorption. L'absorption dans le domaine du visible est courante et se traduit par une coloration de l'échantillon. La spectrométrie UV se limite généralement aux systèmes conjugués.

IV.5. Appareils et verrerie utilisés

Pour la réalisation de cette étude, plusieurs équipements et matériels sont utilisés pour l'ensemble des essais de formulation et de contrôle.

Appareils utilisés

- Balance analytique de précision ;
- Plaque chauffante avec agitateur magnétique ;
- Agitateur type shaker multi-reax ;
- Bain ultrason ;
- Appareil de dissolution ;

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

- Spectrophotomètre UV Visible ;
- Appareil de fusion;
- Spectrophotomètre Infrarouge ;
- pH-mètre ;;
- Étuve de séchage ;
- Pied à coulisse ;

Verreries et matériel de laboratoire

- Bécher 20ml, 25ml et 50 ml ;
- Eprouvettes 50 ml, 100ml et 1000ml ;
- Burette graduée 25ml ;
- Tubes à essais ;
- Spatules, pissettes ;
- Fioles jaugées de 10ml ,20ml ;
- Pipettes 1ml, 2ml et 5ml ;
- Seringue de 5ml ;
- Boîtes à pétri ;
- Papier filtre, spatules, papier absorbant, papier aluminium, para film, barreaux magnétiques, cutter, pince.

IV.6. Méthode de préparation des patchs médicamenteux

Nous avons préparé neuf (09) formulations (F1 à F9) selon la matrice des essais de formulation des patchs, indiquée sur le **tableauIV.11** suivant :

Tableau IV.11 : Concentrations des polymères utilisés dans les essais de formulation

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
HPMC	100	200	300	100	200	300	100	200	300
PVP K30	50	50	50	100	100	100	150	150	150

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Le protocole opératoire suivi pour chaque formulation du patch médicamenteux est décrit ci-dessous :

- Dissoudre une quantité de PCL dans du DCM ;
- Après dissolution totale, la solution résultante est versée dans une boîte de pétri puis séchée dans une étuve ;
- Dissoudre l'amlodipine besilate dans l'éthanol ;
- Ajouter le polymère HPMC progressivement dans l'eau distillée ;
- Après dissolution complète de la HPMC, ajouter le polymère PVP K30 et agiter sous une vitesse constante jusqu'à la formation d'une solution visqueuse ;
- Verser la solution médicamenteuse sur la solution polymérique ;
- Après homogénéisation des deux solutions, ajouter le PEG 400 sous agitation constante;
- Verser le mélange obtenu sur la couche de support.
- Après séchage, les patchs sont retirés de la boîte de pétri ;
- Les patchs obtenus sont ensuite emballés dans un papier d'aluminium puis stockés.

IV.7. Méthodes de caractérisation des patchs

IV.7.1. Uniformité de masse des patchs

Le test de l'uniformité de masse du patch préparé a été réalisé selon la méthode d'analyse recommandée par la Pharmacopée Européenne pour les formes galéniques sèches. Pour chaque essai de formulation, une série de pesées des mini patchs a été réalisée à l'aide d'une balance analytique présentée en **Annexe 1**.

IV.7.2. Uniformité d'épaisseur des patchs

L'épaisseur du patch a été mesurée sur dix (10) mini patchs de chaque formulation (F1 à F9) à l'aide d'un pied à coulisse (**Annexe 1**).

IV.7.3. Endurance au pliage du patch

L'endurance au pliage a été déterminée en pliant plusieurs fois et au même endroit, le patch jusqu'à la fracture ou bien jusqu'à ce que le nombre de plis atteigne 360 fois. C'est une condition permettant d'indiquer que le film possède une bonne endurance au pliage.

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

IV.7.4. pH des patches

Le pH des patches a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre en introduisant l'électrode dans un petit flacon en verre contenant le patch puis on verse 5 ml de solution tampon phosphate pH=6,8 sur l'échantillon à analyser.

IV.7.5. Test de gonflement du patch

Le test de gonflement est une méthode utilisée pour évaluer la capacité d'un matériau à absorber et à retenir des liquides. Le test de gonflement est réalisé de la manière suivante :

- Peser chaque échantillon de patch (1cm^2) pour obtenir sa masse initiale ;
- Placer les échantillons des différentes formulations (F1 à F9) dans la solution tampon ;
- Laisser les échantillons immergés dans le milieu liquide pendant une période de temps spécifiée (30min, 01h, 01h 30min et 02h) ;
- Peser les patches après chaque 30 min pour obtenir la masse finale.

IV.7.6. Dosage du principe actif

Le dosage de l'Amlodipine Bésilate dans le patch préparé a été effectué par analyse UV-visible. Pour cela, nous avons réalisé un balayage de longueur d'onde dans l'UV, entre 200 et 400 nm, à l'aide d'une solution d'Amlodipine Bésilate à une concentration de 0,25 mg/ml dans HCl 0.01N et dans un milieu tampon à pH 6,8. Cette analyse permet de déterminer l'absorbance maximale du principe actif étudié.

Pour déterminer le dosage du principe actif Amlodipine Bésilate dans les patches préparés, des essais de dosage ont été réalisés dans une solution HCl 0.01N, préparée à partir d'une solution concentrée HCl 2N, diluée dans de l'eau distillée à $(2/0.01)=1\text{ml}/200\text{ml}$.

Pour établir les courbes d'étalonnage, 02 courbes ont été réalisées en utilisant cinq solutions standards, préparées dans 02 milieux distincts : HCl 0.01N et une solution tampon à pH 6,8. Les solutions standards ont été obtenues par dilution à partir de la solution mère.

IV.7.7. Test de dissolution *in vitro*

a. Préparation du milieu tampon à pH 6,8

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Le milieu tampon 6,8 a été préparé à l'aide du phosphate monopotassique (KH_2PO_4) et du phosphate di sodique (Na_2HPO_4) comme suit :

- Peser avec précision 6,80 g de KH_2PO_4 et faire dissoudre cette quantité dans 700ml de l'eau distillée sous agitation magnétique ;
- Peser avec précision 7,10 g de Na_2HPO_4 et introduire cette quantité par portion dans la solution de KH_2PO_4 sous agitation magnétique ;
- Mélanger la solution finale jusqu'à dissolution totale ;
- Ajuster le pH à 6,8 ;
- Ajuster le volume total souhaité du mélange final, soit 1 L avec de l'eau distillée.

b. Réalisation du test de dissolution

Le test de dissolution *in vitro* d'Amlodipine Bésilate a été effectué dans un milieu tampon phosphate à pH 6,8, selon l'ouvrage pharmaceutique «USP40-NF35». Pour chaque formulation de patch (F1 à F9), le test a été réalisé sur une période de 08 heures, avec des prélèvements effectués à différents intervalles de temps.

Protocole du test de dissolution

- Préparer 09 bacs et les remplir avec 500 ml de la solution tampon à pH 6.8 ;
- Régler l'agitation à 75 tr/min ;
- Introduire les patches pesés dans les bacs à dissolution puis démarrer l'agitation ;
- Effectuer des prélèvements à l'aide d'une seringue de 5ml à intervalles spécifiques (de 5 min à 8 h) ;
- Après chaque prélèvement, remplacer le volume prélevé par le même volume du milieu de dissolution ;

Analyser les échantillons prélevés par Spectrophotométrie UV-Visible à $\lambda_{\text{max}} = 239$

V.1. Caractérisation des matières premières

V.1.1. Point de fusion :

La température de fusion d'amlodipine besilate a été mesurée à l'aide d'un appareil de fusion. Elle est égale à 204°C. Selon l'USP, le point de fusion est environ de 203 °C. Ceci montre que le point de fusion de notre principe actif est conforme aux normes bibliographiques [53].

V.2. Caractérisation physico- chimique du patch

V.2.1. Aspect physique et texture de surface du patch

L'aspect physique des différents patchs médicamenteux préparés lors de notre expérimentation sont minces, quasi transparents, homogènes, flexibles et adhésifs. La taille des patchs formulés est de 63,61 cm². Chaque patch a été découpé sous forme de mini patchs rectangulaires de 1cm² (**Figure V.1**). Quant à la texture de surface de notre patch, ce dernier présente une surface lisse et uniforme (**Figure V.2**). Ceci est du probablement aux excipients utilisés dans notre formulation tels que la HPMC et la PVPk30, ainsi que la technique de formulation adoptée; à savoir l'utilisation de bonnes conditions opératoires (vitesse d'agitation, mode et température de séchage).

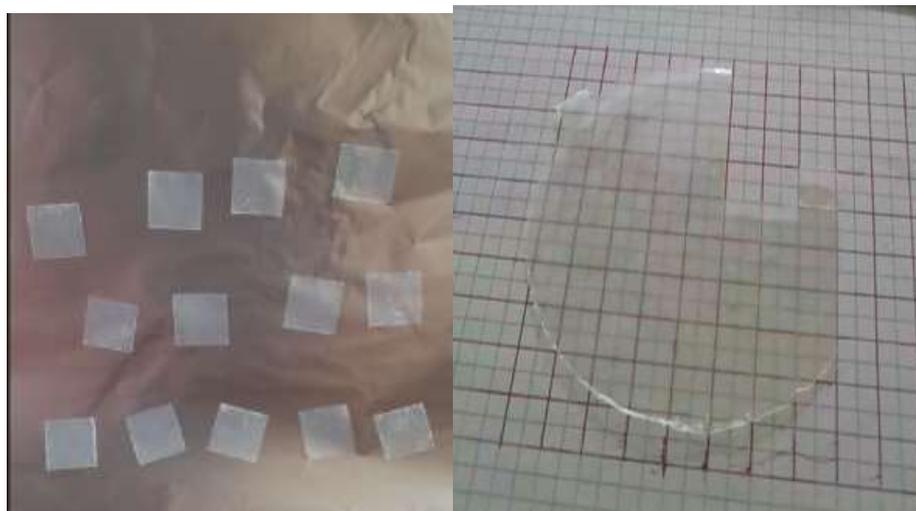


Figure V.1 : Mini patchs de 1cm² **Figure V.2** : Patch d'Amlodipine Besilate

V.2.2. Uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse des patchs a été conduit selon les directives de la Pharmacopée Européenne pour les formes galéniques sèches. La méthode implique le calcul des moyennes et des écarts types des pesées pour chaque formulation indiquée dans le **tableau V.1 (Annexe2)**, ainsi que le pourcentage de déviation standard (%RSD) pour évaluer la cohérence relative. Les résultats révèlent une similitude marquée des masses moyennes entre les formulations préparées (F1 à F9). De plus, les mini patchs présentent une masse uniforme avec un écart type très faible (entre 0,0011 et 0,0016), ce qui témoigne d'une distribution homogène des composants du patch.

V.2.3. Uniformité d'épaisseur des patchs

L'épaisseur du patch a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisse numérique. Les valeurs mesurées et les épaisseurs moyennes calculées pour chaque mini patch sont présentées dans le **tableau V.2 (Annexe 2)**. Selon ces résultats, l'épaisseur moyenne est uniforme pour chaque formulation (F1 à F9). Une variation de l'épaisseur moyenne, allant de 0,0763 mm à 0,1255 mm avec un écart-type allant de 0.0059 à 0,0397, a été observée entre les différentes formulations. Cette variation peut s'expliquer par les différences dans la composition quantitative (**Tableau IV.11**) des différents essais de la formulation galénique du patch.

V.2.4. Endurance au pliage du patch

L'endurance au pliage du patch a été évaluée en pliant un patch de 1 cm² plusieurs fois au même endroit. Aucun pli ni fracture n'a été observé, indiquant que le patch possède une excellente endurance au pliage.

V.2.5. Mesure du pH du patch

Le pH a été mesuré sur les 09 formulations du patch. Chaque formulation étant testée trois fois dans un milieu tampon à pH 6,8 à différents intervalles de temps pendant 02 heures. Les valeurs moyennes du pH ont été enregistrées pour chaque essai dans le **tableau V.3 (Annexe 2)**. Les résultats obtenus pour le pH moyen des différentes formulations sont très proches

Chapitre V : Résultats et discussions

(6.82 à 6.85). Ce qui indique que le pH du patch préparé, est très stable pendant la période du temps étudiée.

V.2.6. Test de gonflement du patch

Les résultats du test de gonflement ont été obtenus pour les neuf formulations du patch, Chaque formulation étant testée trois fois dans un milieu tampon à pH 6,8 à différents intervalles de temps pendant 02 heures. Les résultats sont présentés dans le **tableau V.4(Annexe2)** et le graphique suivant (**Figure V.3**).

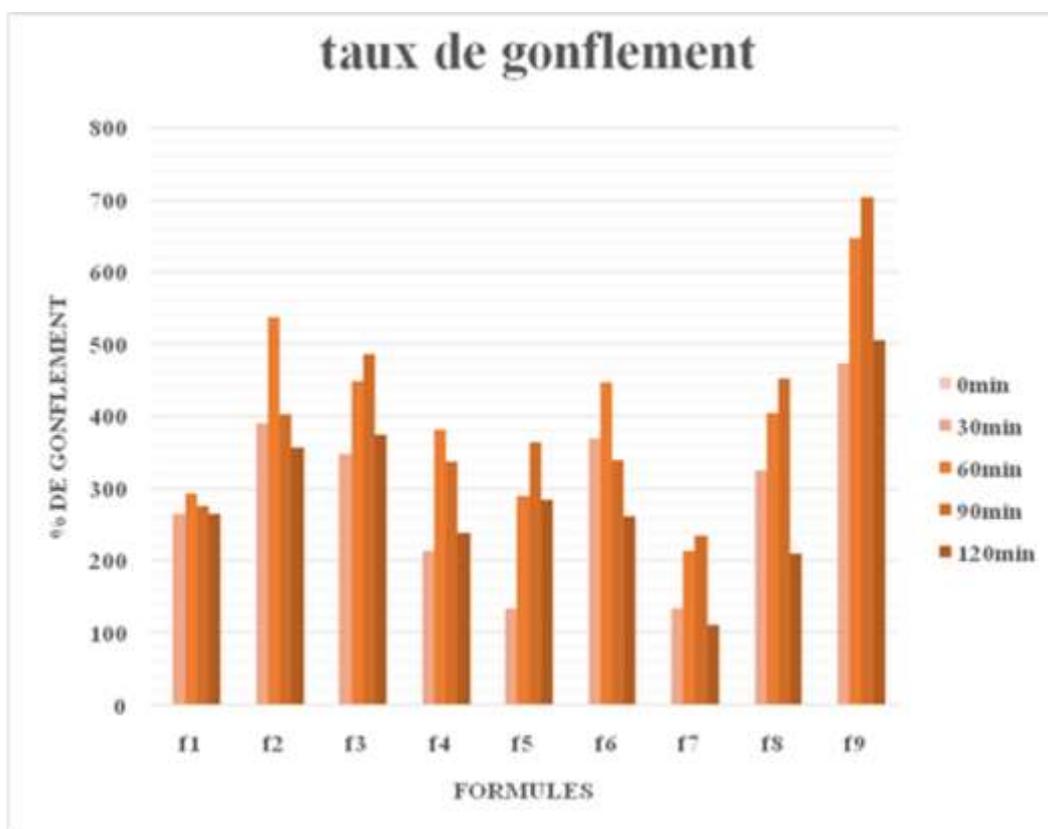


Figure V.3 : Taux de gonflement des différentes formulations du patch

Interprétation les résultats :

Les résultats montrent que le processus de gonflement des patches commence immédiatement après l'exposition au milieu tampon et atteint son maximum au bout de 1h30 min pour la plupart des formulations testées. Parmi celles-ci, la formulation F9, contenant les concentrations les plus élevées de HPMC et de PVP K30 présente un gonflement nettement supérieur par rapport aux autres formulations.

Chapitre V : Résultats et discussions

Ces observations indiquent que la concentration de ces polymères dans les patchs joue un rôle crucial dans le processus de gonflement. En effet, des quantités plus importantes de HPMC et de PVP K30 permettent une meilleure absorption de liquide, entraînant un gonflement plus prononcé. Il est donc clair que la composition en polymères des patchs influence de manière significative leur capacité à gonfler, ce qui pourrait être un facteur déterminant pour leur efficacité et leur performance.

V.3. Méthode de dosage du PA et courbes d'étalonnage

Le dosage d'amlodipine besilate 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. Il a été effectué sur le principe actif seul dans un milieu tampon à pH 6.8 et un milieu acide HCl. Le balayage entre 200 et 400nm nous a permis de déterminer la valeur de l'absorbance du principe actif à une longueur d'onde aux alentours de 239 nm (λ_{max}) (Figures V.4 et V.5).

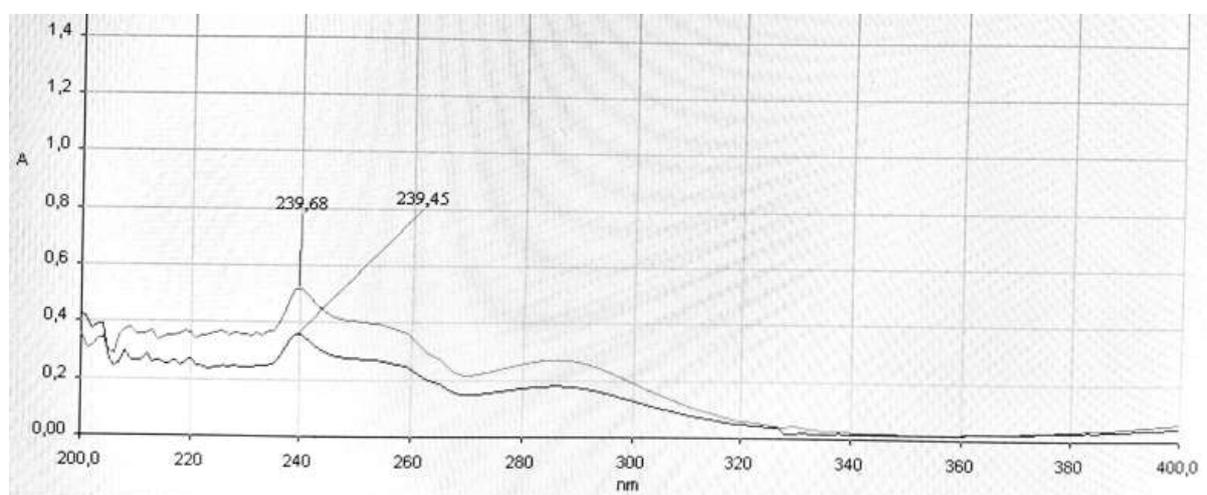


Figure V.4 : Longueur d'onde maximale d'absorption d'Amlodipine (Milieu tampon 6,8)

Chapitre V : Résultats et discussions

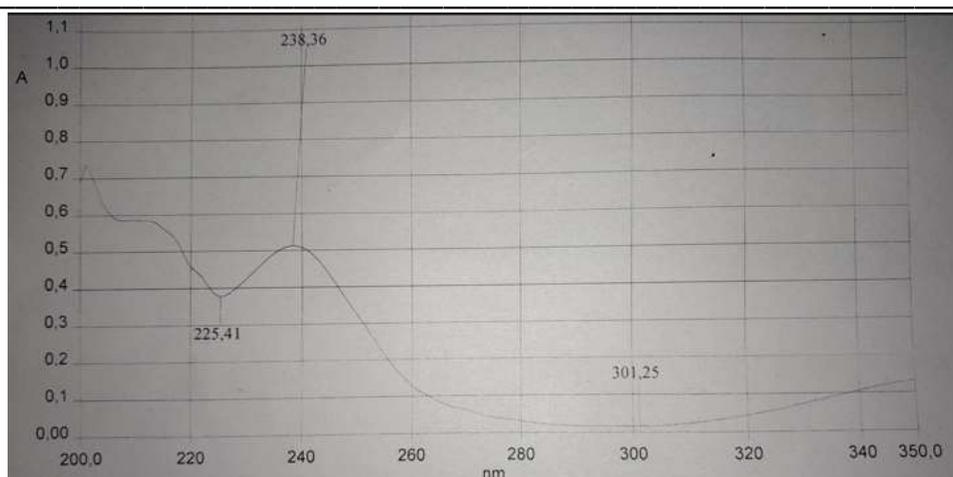


Figure V.5: Longueur d'onde maximale d'absorption d'Amlodipine (Milieu HCl)

Courbes d'étalonnage dans le milieu tampon à pH 6,8 :

Les résultats de l'absorbance des solutions standards préparés sont regroupés dans le **tableau V.5** suivant :

Tableau V.5 : Courbe d'étalonnage dans le milieu tampon 6.8

Concentration mg/ml	0	0.001	0.005	0.010	0.020	0.025
Absorbance	0	0.032	0.1602	0.318	0.6339	0.8041

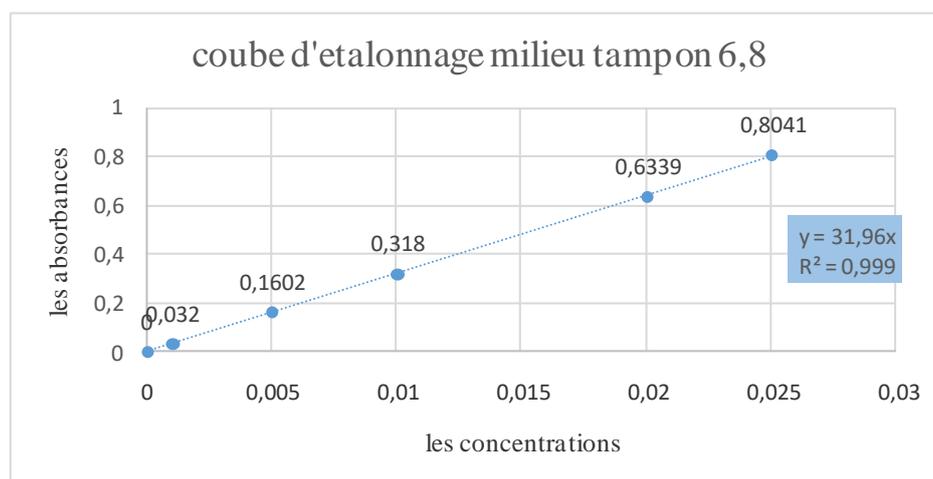


Figure V.6: Courbe d'étalonnage d'Amlodipine Bésilate par UV-Visible dans le milieu tampon 6,8

Chapitre V : Résultats et discussions

Tableau V.6 : Courbe d'étalonnage dans le milieu HCl

Concentration mg/ml	0	0.005	0.010	0.025	0.050
Absorbance	0	0.1499	0.292	0.7766	1.6465

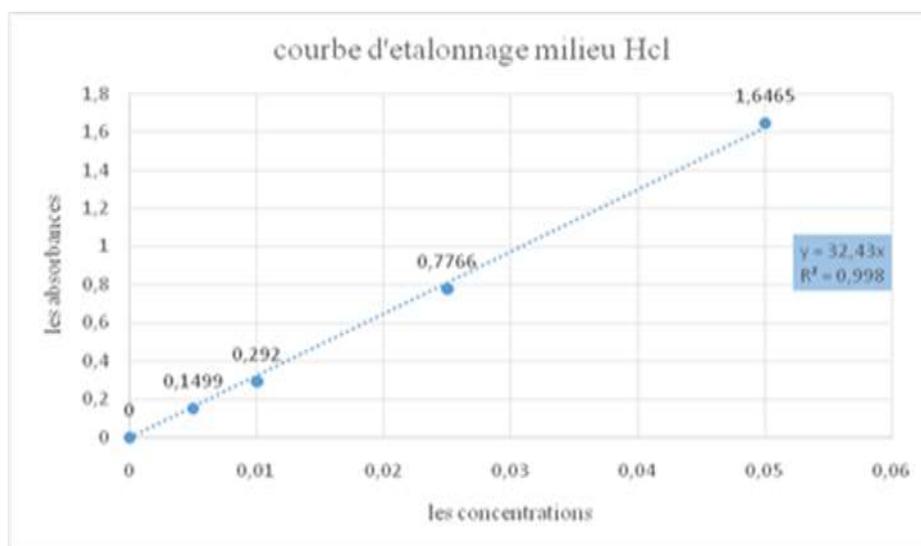


Figure V.7. Courbe d'étalonnage d'Amlodipine Besilate par UV-Visible dans le milieu HCl

Les résultats obtenus pour le dosage du principe actif d'amlodipine bésilate dans les patchs préparés sont présentés dans le **Tableau V.5 (Annexe 2)**. Les essais du dosage ont été réalisés 03 fois pour calculer la moyenne des valeurs de la dose du PA pour chaque formulation.

D'après les résultats obtenus, les valeurs d'amlodipine besilate dans les patchs sont très proches de la quantité estimée (2.5mg), une moyenne qui varie entre 2.2mg et 2.5mg et un écart type entre (0.02et 0.13).

V.4. Test de dissolution *in-vitro*

Les profils de dissolution *in vitro* à pH 6,8 des patchs obtenus pour les différentes formulations sont présentés graphiquement sur la figure **V.15** ci-dessous.

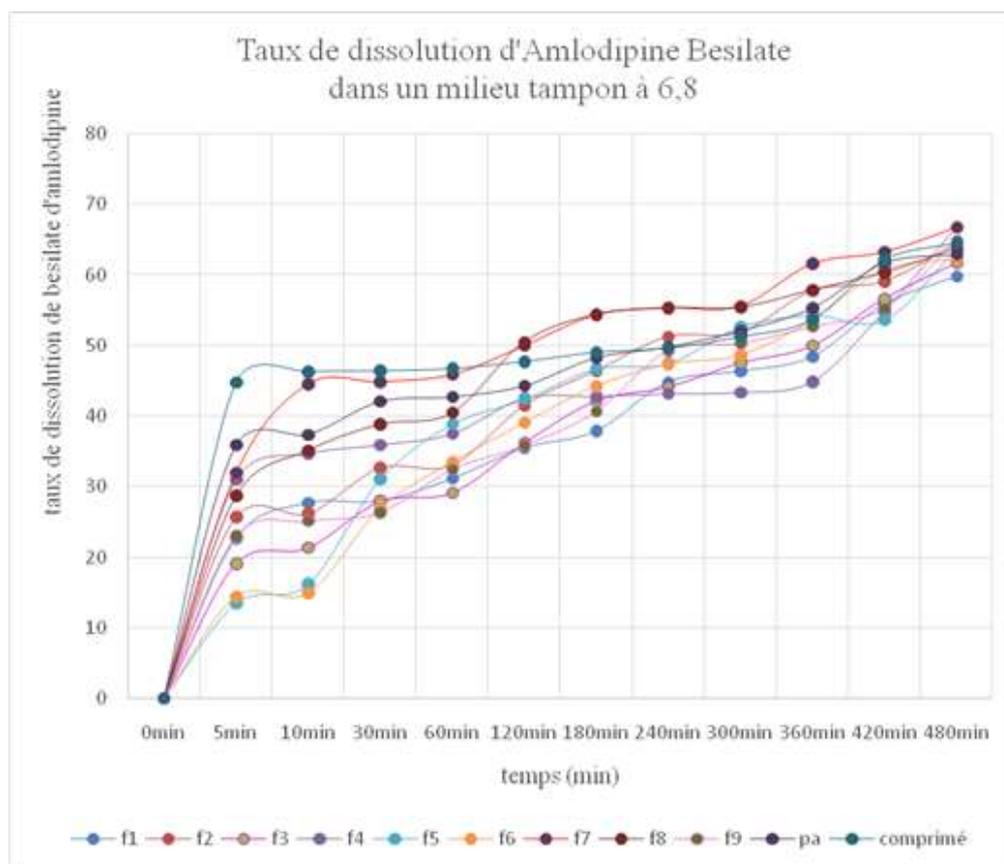


Figure V.8: Profils de libération d'Amlodipine Bésilate dans le milieu tampon pH 6,8
(Durée du test de dissolution = 08 heures)

Interprétation des résultats :

D'après la cinétique de dissolution des différentes formulations préparées (F1 à F9), nous observons ce qui suit :

En comparaison avec le profil de dissolution du principe actif seul, pour toutes les formulations préparées, l'influence de la présence des deux polymères HPMC et PVP K30 a été bien observée se traduisant par un abaissement du taux de dissolution de l'Amlodipine Bésilate durant la période de dissolution étudiée. Ceci à l'exception de la formulation F7 (100 mg de HPMC et 150 mg de PVPK30) et du produit de référence (Amlopres®, comprimé à 2,5 mg) qui montrent une amélioration du taux de dissolution de l'Amlodipine jusqu'à 50% d'Amlodipine dissout durant les 02 heures de dissolution par rapport au principe actif seul qui n'excède pas 45% à la même période de dissolution.

Chapitre V : Résultats et discussions

A noter que le profil de dissolution de la formulation F8 (200 mg de HPMC et 150 mg de PVPK30) devient presque superposé avec celui de F7 à partir de 02 heures de dissolution où le taux de dissolution atteint les 66,7% d'Amlodipine dissout au bout de 08 heures.

Globalement, la formulation F3 (300 mg de HPMC et 50 mg de PVPK30) contenant la quantité maximale en HPMC et la quantité minimale en PVPK30, montre le profil de dissolution le plus ralenti par rapport aux autres formulations avec un taux de dissolution ne dépassant pas les 60% au bout de 08 heures.

V.5. Caractérisation des patchs par spectroscopie infrarouge

L'analyse IR-TF a été utilisée pour confirmer la présence des bandes caractéristiques d'amlodipine Bésilate dans le patch et pour étudier les interactions potentielles entre les différents constituants de la formulation. Les spectres IR-TF des matières premières, à savoir le Bésilate d'amlodipine, HPMC, PVP K30, ainsi que celui de la formulation F3, sont présentés dans les figures (V.9 à V.13) suivantes.

- Principe actif :

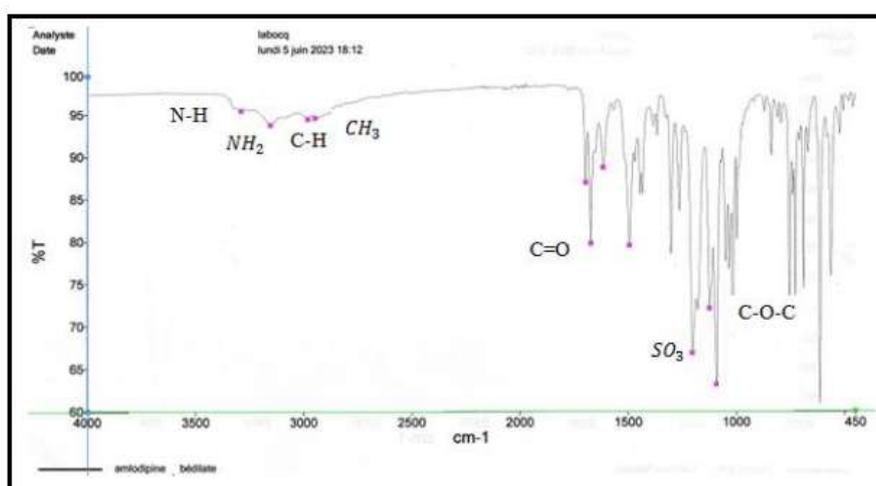


Figure V.9 : Spectre IR du Bésilate d'amlodipine

Chapitre V : Résultats et discussions

Tableau V.1: Bandes caractéristiques du spectre IR du Bésilate d'amlodipine

Groupes fonctionnels	Nombre d'onde (cm ⁻¹)
N-H	3292,82
NH ₂	3156,44
C-H	2980,69
CH ₃	2948,36
C=O	1740,40
SO ₃	1203,74
C-O-C	1124,85

- Les polymères

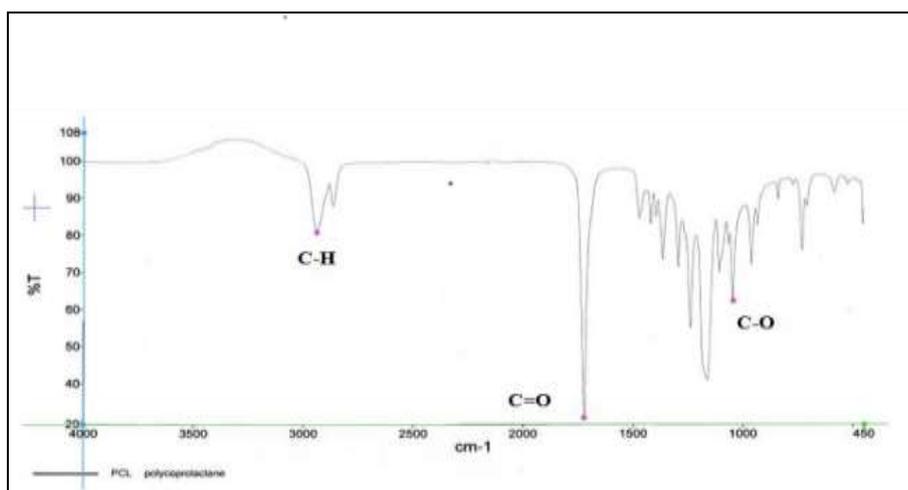


Figure V.10: Spectre IR du PCL

Tableau V.2: Bandes caractéristiques du spectre IR de PCL

Groupes fonctionnels	Nombre d'onde (cm ⁻¹)
C-H	2942,13
C=O	1722,87
C-O	1048,9

Chapitre V : Résultats et discussions

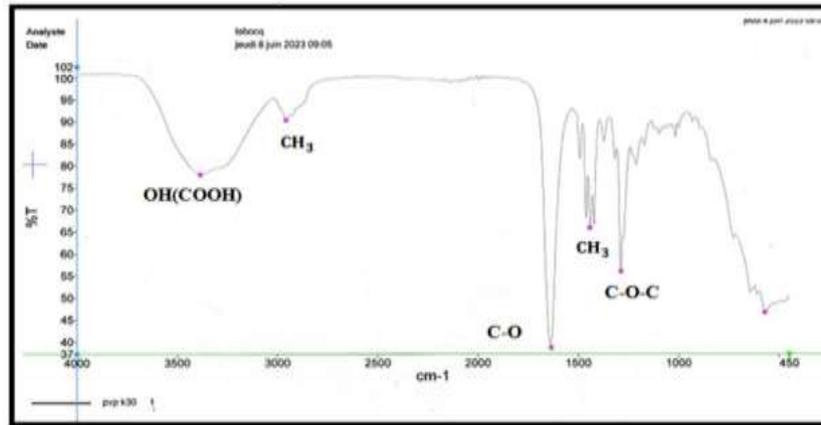


Figure V.11. Spectre IR du PVP K30

Tableau V.3: Bandes caractéristiques du spectre IR de PVP K30

Groupes fonctionnels	Nombre d'onde (cm ⁻¹)
OH(COOH)	3383,71
CH ₃	2957,37
C-O	1637,55
C-O-C	1288,6

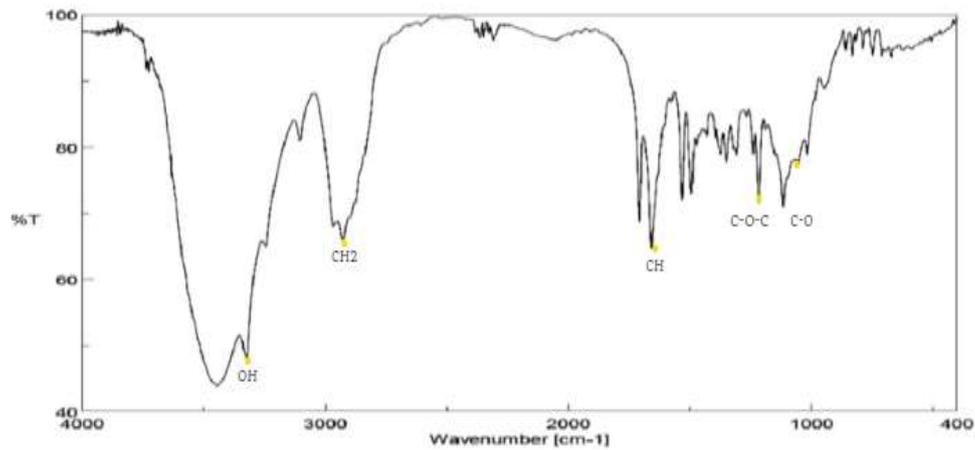


Figure V.12 .Spectre IR du HPMC

Chapitre V : Résultats et discussions

Tableau V.4: Bandes caractéristiques du spectre IR de HPMC

Groupe fonctionnels	Nombre d'onde (cm ⁻¹)
OH	3450
CH ₂	2883
CH	1624
C-O-C	1120
C-O	1080

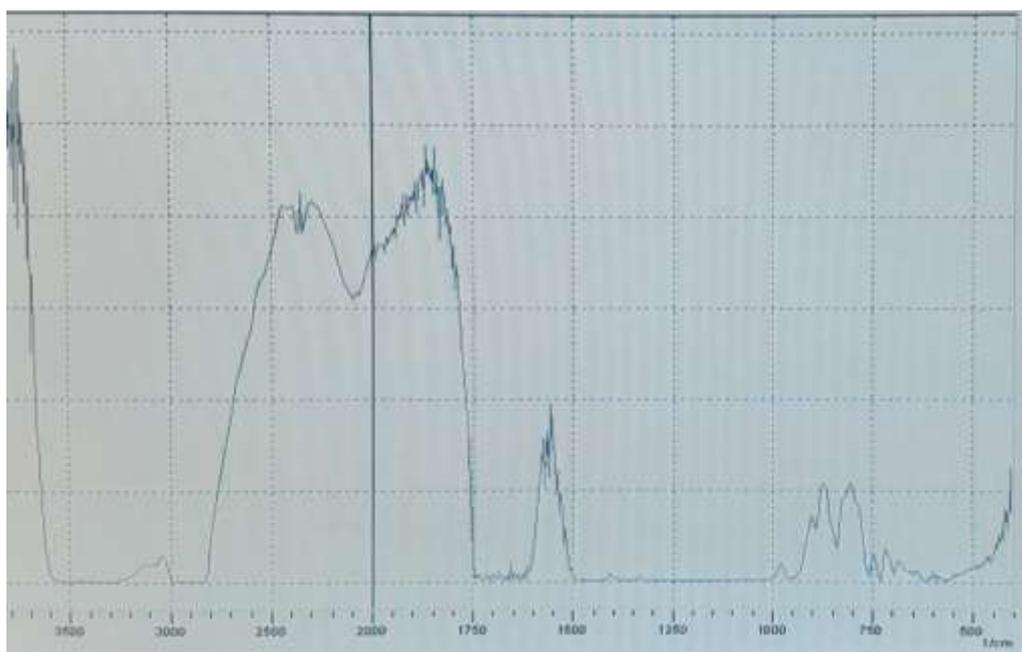


Figure V.13. Spectre IR de la formulation F3

Interprétation des résultats IR

D'après l'analyse IR des matières premières et de la formulation F3, nous observons ce qui suit :

- Pic à 3455,6 cm⁻¹ correspond au groupement fonctionnel -OH de HPMC (3450cm⁻¹) et PVPK30 (3383,71 cm⁻¹) légèrement décalé ;
- Pic à 2880,9 cm⁻¹ correspond au groupement fonctionnel -CH₂ de HPMC (2883 cm⁻¹) ;

Chapitre V : Résultats et discussions

- Pic à 2970.1 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel $-\text{CH}_3$ de PVP K30 (2957,37 cm^{-1});
- Pic à 1049.3 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel $-\text{C}-\text{O}$ de PCL (1048.9 cm^{-1});
- Pic à 1122.57 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel $-\text{C}-\text{O}-\text{C}$ de HPMC (1120 cm^{-1}) et de l'amlodipine besilate (1124.85 cm^{-1});
- Pic à 1065.81 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel $-\text{C}-\text{O}$ de HPMC (1080 cm^{-1});
- Pic à 1752.7 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel $-\text{C}=\text{O}$ de l'amlodipine besilate (1740.4 cm^{-1});
- Pic à 1106.9 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel $-\text{SO}_3$ de l'amlodipine besilate (1091,11 cm^{-1});

Les observations mentionnées ci-dessus supposent l'absence d'interactions entre les différents constituants de la formulation F3.

Conclusion générale

L'objectif de notre étude est de développer un patch transdermique antihypertenseur à base d'une substance médicamenteuse l'Amlodipine Besilate.

Cet étude a été réalisée en formulant un patch à base d'Amlodipine Besilate mélangé avec deux (02) bio polymères PVP K30 et HPMC. Nous avons pu réaliser plusieurs tests de caractérisation physico chimique et biopharmaceutique sur les premières matières et les formulations préparées.

En comparant les profils de libération du principe actif entre les différentes formulations, l'Amlodipine Besilate seul et le produit de référence Amlopres®, comprimé à 2,5 mg, l'étude de la cinétique de libération de l'Amlodipine Besilate, réalisée à l'aide d'un test de dissolution *in vitro*, permet de déduire que la formule galénique élaborée pour le patch avec une quantité maximale en HPMC (300mg) et une quantité minimale en PVP K30 (50mg) conduit à une libération prolongée de l'Amlodipine Besilate (Formulation F3) dont le taux de dissolution ne dépasse pas 60% au bout de 08 heures.

Les résultats obtenus pour le dosage du principe actif Amlodipine Besilate permettent de conclure que taux de dosage est presque 100%, donc la dose de l'Amlodipine Besilate présente dans les différentes formulations est proche de la dose thérapeutique estimée à 2.5 mg

Concernant l'analyse infrarouge (FT-IR) réalisée sur le patch et les matières premières utilisées, les résultats obtenus supposent l'absence d'interactions entre les différents constituants de la formulation du patch.

Pour continuer et réussir cette étude, d'autres tests d'analyses peuvent être réalisés comme le test *in vivo* pour compléter et confirmer les résultats de notre étude expérimentale.

Annexe 1 : Equipements de préparation et de caractérisation des patches

Balance analytique de précision



Pied à coulisse



Plaque chauffante avec agitateur magnétique



Agitateur type shaker multi-reax



Annexe 1 : Equipements de préparation et de caractérisation des patches

Bain ultrason



pH mètre



Etuve de séchage



Spectrophotomètre UV Visible



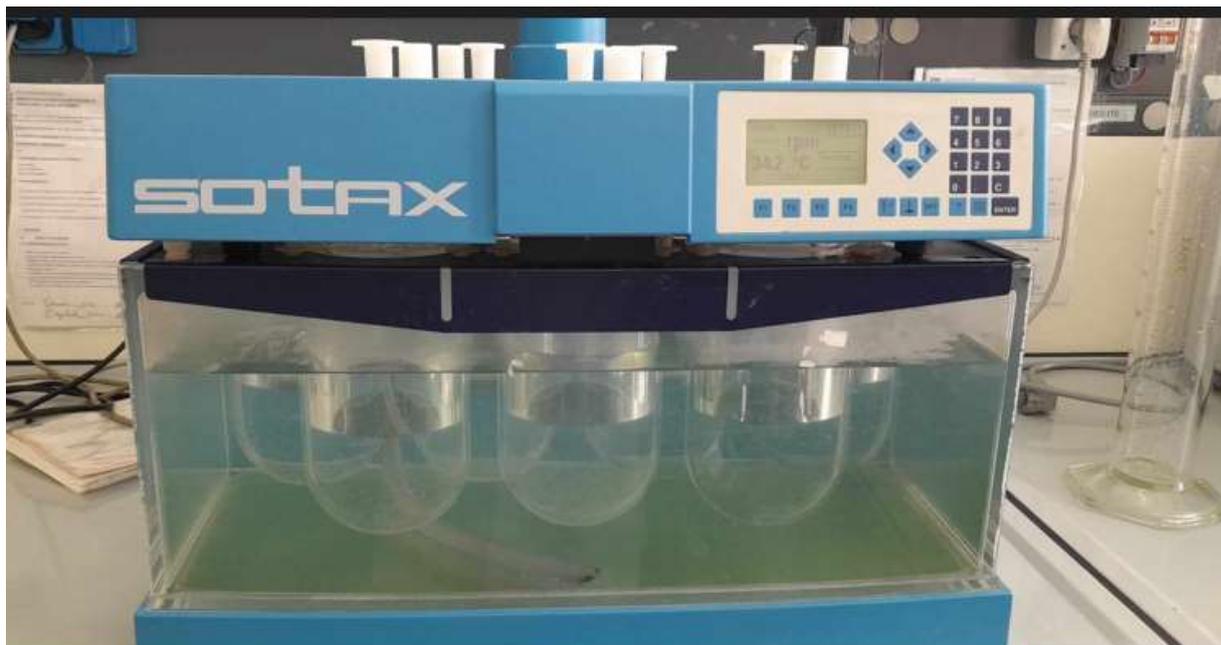
Appareil de fusion



Spectrophotomètre Infrarouge



Appareil de dissolution



Annexe 2 : Tableaux des valeurs des résultats d'analyse du patch

Tableau V.1 : Résultats de l'uniformité de masse des patches

pesée	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
pesée1	0,0079	0,01	0,0105	0,0091	0,0078	0,008	0,0082	0,0081	0,009
pesée2	0,0072	0,007	0,008	0,0074	0,0082	0,0083	0,0087	0,0095	0,0104
pesée3	0,0062	0,0104	0,0094	0,0074	0,012	0,0081	0,0095	0,0086	0,01
pesée4	0,0064	0,009	0,009	0,0091	0,0085	0,0094	0,011	0,0082	0,0097
pesée5	0,0088	0,0099	0,008	0,009	0,009	0,011	0,0098	0,0104	0,0106
pesée6	0,0071	0,007	0,0105	0,0108	0,0104	0,01	0,0112	0,0103	0,012
pesée7	0,0068	0,0092	0,0128	0,0104	0,0075	0,0112	0,0095	0,0094	0,0115
pesée8	0,0055	0,0085	0,0107	0,0103	0,011	0,0089	0,008	0,012	0,0075
pesée9	0,008	0,0078	0,0114	0,0091	0,0099	0,01	0,0081	0,0083	0,012
pesée10	0,0098	0,0068	0,0083	0,011	0,0095	0,0108	0,0098	0,0117	0,011
la moyenne	0,00737	0,00856	0,00986	0,00936	0,00938	0,00957	0,00938	0,00965	0,01037
ecart type	0,001285	0,00135006	0,00159318	0,00127993	0,00145892	0,00121568	0,00114095	0,00142302	0,001404
RDS %	17,4355349	15,7717491	16,1580112	13,6744717	15,5535067	12,7030777	12,1636969	14,7463725	13,5390763

Tableau V.2 : Résultats de l'épaisseur des patches (F1 au F9)

épaisseur	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
1	0,069	0,084	0,095	0,133	0,1	0,093	0,08	0,173	0,134
2	0,07	0,089	0,101	0,08	0,145	0,087	0,104	0,084	0,071
3	0,093	0,15	0,126	0,077	0,051	0,097	0,072	0,108	0,072
4	0,101	0,128	0,077	0,066	0,133	0,1	0,092	0,077	0,068
5	0,086	0,148	0,09	0,083	0,199	0,098	0,071	0,095	0,095
6	0,064	0,117	0,109	0,08	0,146	0,091	0,078	0,09	0,137
7	0,062	0,094	0,07	0,068	0,092	0,101	0,075	0,1	0,073
8	0,078	0,08	0,077	0,125	0,111	0,096	0,085	0,096	0,093
9	0,08	0,093	0,096	0,105	0,133	0,093	0,071	0,097	0,153
10	0,06	0,102	0,09	0,076	0,145	0,082	0,08	0,105	0,107
moyenne	0,0763	0,1085	0,0931	0,0893	0,1255	0,0938	0,0808	0,1025	0,1003
ecart type	0,01380056	0,02586396	0,01660288	0,02349492	0,03976109	0,00594045	0,01050714	0,02643756	0,03132996

Annexe 2 : Tableaux des valeurs des résultats d'analyse du patch

Tableau V.3 : Résultats du pH des patches

	temps	f1	f2	f3	f4	f5	f6	f7	f8	f9
essai1	0min	6,81	6,81	6,8	6,82	6,81	6,8	6,81	6,8	6,81
	5min	6,8	6,82	6,82	6,81	6,8	6,82	6,81	6,82	6,83
	10min	6,82	6,82	6,83	6,83	6,82	6,83	6,83	6,83	6,84
	20min	6,83	6,81	6,83	6,82	6,84	6,84	6,85	6,84	6,86
	30min	6,82	6,83	6,84	6,84	6,85	6,84	6,87	6,85	6,88
	1h	6,83	6,84	6,85	6,85	6,86	6,86	6,86	6,86	6,87
	2h	6,84	6,84	6,86	6,87	6,86	6,87	6,87	6,88	6,88
moyenne		6,82142857	6,82428571	6,83285714	6,83428571	6,83428571	6,83714286	6,84285714	6,84	6,85285714
essai2	0min	6,81	6,81	6,79	6,82	6,81	6,8	6,81	6,8	6,81
	5min	6,81	6,82	6,81	6,82	6,81	6,83	6,81	6,84	6,85
	10min	6,82	6,82	6,82	6,83	6,82	6,83	6,83	6,83	6,85
	20min	6,83	6,82	6,81	6,83	6,84	6,84	6,85	6,85	6,86
	30min	6,83	6,83	6,81	6,85	6,84	6,85	6,87	6,85	6,86
	1h	6,82	6,83	6,84	6,85	6,86	6,86	6,86	6,86	6,87
	2h	6,84	6,85	6,85	6,86	6,86	6,86	6,87	6,89	6,88
moyenne		6,82285714	6,82571429	6,81857143	6,83714286	6,83428571	6,83857143	6,84285714	6,84571429	6,85428571
essai3	0min	6,81	6,81	6,79	6,81	6,81	6,81	6,81	6,8	6,81
	5min	6,81	6,82	6,82	6,81	6,8	6,82	6,81	6,82	6,83
	10min	6,82	6,82	6,83	6,83	6,82	6,83	6,83	6,83	6,84
	20min	6,83	6,81	6,83	6,82	6,84	6,84	6,85	6,84	6,86
	30min	6,83	6,83	6,84	6,84	6,85	6,84	6,87	6,85	6,88
	1h	6,83	6,84	6,85	6,85	6,86	6,86	6,86	6,86	6,87
	2h	6,84	6,84	6,86	6,87	6,86	6,87	6,87	6,88	6,88
moyenne		6,82428571	6,82428571	6,83142857	6,83285714	6,83428571	6,83857143	6,84285714	6,84	6,85285714

Tableau V.4 : Résultats du taux de gonflement des patches

formulation	0min	30min	1h	1h30	2h	moyenne	ecart type	rsd %		%gonflemer	%gonflemer	%gonflemer	%gonflemer
f1	0,0093	0,015	0,02	0,013	0,011	0,03936	0,0117607	29,8798272		61,2903226	115,053763	39,7849462	18,2795699
	0,008	0,012	0,019	0,015	0,012					50	137,5	87,5	50
	0,008	0,0135	0,017	0,014	0,01					68,75	112,5	75	25
									moyenne%	60,0134409	121,684588	67,4283154	31,09319
f2	0,01	0,04	0,0498	0,0445	0,0417	0,12536	0,06180553	49,302433		300	398	345	317
	0,009	0,045	0,0634	0,0432	0,0395					400	604,444444	380	338,888889
	0,0105	0,06	0,0747	0,0615	0,054					471,428571	611,428571	485,714286	414,285714
									moyenne%	390,47619	537,957672	403,571429	356,724868
f3	0,0118	0,0606	0,061	0,0542	0,0515	0,1384	0,063735	46,0513006		413,559322	416,949153	359,322034	336,440678
	0,0073	0,0315	0,0411	0,048	0,033					331,506849	463,013699	557,534247	352,054795
	0,013	0,0521	0,0736	0,0833	0,07					300,769231	466,153846	540,769231	438,461538
									moyenne%	348,611801	448,705566	485,87517	375,652337
f4	0,011	0,0352	0,0475	0,043	0,0351	0,1028	0,04604306	44,7889689		220	331,818182	290,909091	219,090909
	0,0093	0,0267	0,0527	0,052	0,0358					187,096774	466,666667	459,139785	284,946237
	0,0106	0,0356	0,0475	0,0387	0,0333					235,849057	348,113208	265,09434	214,150943
									moyenne%	214,315277	382,199352	338,381072	239,39603
f5	0,009	0,0212	0,0413	0,0425	0,0303	0,08994	0,04265035	47,4208917		135,555556	358,888889	372,222222	236,666667
	0,01	0,0253	0,0331	0,0461	0,042					153	231	361	320
	0,0096	0,0208	0,0364	0,044	0,0381					116,666667	279,166667	358,333333	296,875
									moyenne%	135,074074	289,685185	363,851852	284,513889
f6	0,011	0,0389	0,0494	0,0416	0,0341	0,1167	0,05233648	44,8470266		253,636364	349,090909	278,181818	210
	0,0095	0,055	0,0652	0,05	0,0388					478,947368	586,315789	426,315789	308,421053
	0,0102	0,0485	0,0516	0,0421	0,0376					375,490196	405,882353	312,745098	268,627451
									moyenne%	369,357976	447,096351	339,080902	262,349501
f7	0,0105	0,0213	0,0307	0,0355	0,0202	0,07524	0,02975072	39,5410952		102,857143	192,380952	238,095238	92,3809524
	0,0112	0,0318	0,0388	0,0402	0,0274					183,928571	246,428571	258,928571	144,642857
	0,0096	0,0208	0,0293	0,0298	0,0191					116,666667	205,208333	210,416667	98,9583333
									moyenne%	134,484127	214,672619	235,813492	111,994048
f8	0,0125	0,0515	0,0592	0,0608	0,0345	0,12044	0,05793154	48,099917		312	373,6	386,4	176
	0,0095	0,0405	0,051	0,0532	0,0251					326,315789	436,842105	460	164,210526
	0,01	0,0437	0,0504	0,0612	0,0391					337	404	512	291
									moyenne%	325,105263	404,814035	452,8	210,403509
f9	0,0135	0,0748	0,0887	0,095	0,0757	0,20796	0,10220052	49,1443162		454,074074	557,037037	603,703704	460,740741
	0,012	0,0731	0,1043	0,1165	0,0824					509,166667	769,166667	870,833333	586,666667
	0,0113	0,0633	0,0812	0,0836	0,0644					460,176991	618,584071	639,823009	469,911504
									moyenne%	474,472577	648,262592	704,786682	505,772971

Annexe 2 : Tableaux des valeurs des résultats d'analyse du patch

Tableau V.5 : Résultats du dosage du principe actif obtenus par l'UV

essai1	absorbance	masse du PA	taux du PA	essai2	absorbance	masse du PA	taux du PA	essai3	absorbance	masse du PA	taux du PA	moyenne	ecart type	RDS%
f1	0,8812	2,26665609	90,5574441	f1	0,82	2,10923513	84,2681618	f1	0,8451	2,1737983	86,8475897	2,18322984	0,07913315	3,62459088
f2	0,899	2,31244193	92,3866798	f2	0,881	2,26614164	90,5368909	f2	0,8615	2,215983	88,5329529	2,26485552	0,04824232	2,13003967
f3	0,9065	2,33173371	93,1574252	f3	0,8197	2,10846346	84,237332	f3	0,8024	2,06396374	82,4594793	2,16805364	0,14348669	6,61822624
f4	0,812	2,08865722	83,4460334	f4	0,7985	2,05393201	82,0586917	f4	0,836	2,15039093	85,9124186	2,09766006	0,0488556	2,3290521
f5	0,8614	2,21572578	88,5226763	f5	0,862	2,21726912	88,584336	f5	0,8435	2,16968272	86,683164	2,20089254	0,02703951	1,22857025
f6	0,901	2,3175864	92,5922119	f6	0,9235	2,37546176	94,9044481	f6	0,8962	2,30523966	92,0989349	2,33276261	0,03749031	1,6071208
f7	0,9198	2,36594448	94,5242137	f7	0,899	2,31244193	92,3866798	f7	0,9215	2,37031728	94,698916	2,34956789	0,03222629	1,3715835
f8	0,9451	2,4310221	97,1241948	f8	0,9321	2,397583	95,7882361	f8	0,934	2,40247025	95,9834916	2,41035845	0,01806131	0,74932056
f9	0,9701	2,49532805	99,6933461	f9	0,9689	2,49224136	99,5700268	f9	0,983	2,52850992	101,019028	2,50535977	0,02010793	0,80259647

Tableau V.6 : Résultats des absorbances obtenus pour le test de dissolution *in vitro*
(Dosage PA par UV)

temps	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	PA	comprimé
0min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5min	0,1828	0,2064	0,1532	0,2492	0,108	0,116	0,257	0,231	0,185	0,289	0,3607
10min	0,223	0,2104	0,1714	0,2788	0,13	0,12	0,3588	0,2826	0,202	0,301	0,3724
30min	0,2251	0,2625	0,2244	0,2888	0,2496	0,2169	0,3614	0,3125	0,212	0,3389	0,3737
60min	0,2508	0,2658	0,234	0,3015	0,3128	0,2696	0,4292	0,3255	0,2611	0,3442	0,3761
120min	0,2859	0,3339	0,291	0,342	0,3408	0,3144	0,359	0,4063	0,2883	0,3569	0,3842
180min	0,3051	0,3735	0,339	0,3441	0,376	0,3564	0,4378	0,4379	0,3274	0,389	0,3948
240min	0,3609	0,4125	0,3549	0,3471	0,382	0,3816	0,4455	0,4455	0,3967	0,4012	0,3995
300min	0,3735	0,417	0,3825	0,3486	0,4236	0,3919	0,4476	0,446	0,405	0,4196	0,4123
360min	0,39	0,4647	0,402	0,3609	0,4372	0,432	0,4961	0,4658	0,424	0,4457	0,4321
420min	0,4502	0,4755	0,456	0,4411	0,4314	0,4891	0,5094	0,4857	0,4447	0,4971	0,5002
480min	0,4815	0,519	0,4963	0,5369	0,5124	0,5019	0,5375	0,5127	0,522	0,5692	0,5194

Annexe 2 : Tableaux des valeurs des résultats d'analyse du patch

Tableau V.7 : Résultats du taux de dissolution obtenu pour les différentes formulations

temps	f1	f2	f3	f4	f5	f6	f7	f8	f9	PA seul	Prd de référence
0min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5min	22,7062107	25,6376471	19,0294938	30,9539808	13,4150479	14,4087551	31,9228454	28,6932969	22,9794802	35,8976744	44,8037756
10min	27,6995896	26,1345007	21,2901778	34,6306977	16,1477428	14,9056088	44,5677702	35,1027086	25,0911081	37,3882353	46,2570725
30min	27,9604378	32,6060192	27,8734884	35,8728317	31,0036662	26,9418878	44,890725	38,8166895	26,3332421	42,0959234	46,4185499
60min	31,1527223	33,0159234	29,0659371	37,450342	38,8539535	33,4879343	47,5	40,4314637	32,4321204	42,7542544	46,7166621
120min	35,5126129	41,4748564	36,1461012	42,480985	42,3319289	39,0526949	49,98	50,467907	35,810725	44,3317647	47,7227907
180min	37,8975103	46,3937073	42,1083447	42,7418331	46,7042408	44,269658	54,3806293	54,3930506	40,6674692	48,319015	49,0394528
240min	44,8286183	51,2380301	44,0833379	43,1144733	47,4495212	47,3998358	55,3370725	55,3370725	49,2754583	49,8344186	49,6232558
300min	46,3937073	51,7969904	47,5116279	43,3007934	52,6167989	48,6792339	55,5979207	55,3991792	50,3064295	52,1199453	51,2131874
360min	48,4432285	57,7219699	49,9337893	44,8286183	54,3061012	53,6601915	61,6222709	57,8586047	52,6664843	55,3619152	53,6726129
420min	55,9208755	59,0634747	56,6413133	54,7905335	53,5856635	60,752777	63,2743092	60,3304514	55,2377018	61,7464843	62,1315458
480min	59,8087551	64,4667579	61,6471135	66,6901778	63,6469494	62,3427086	66,7647059	63,6842134	64,8393981	64,1	64,5164432

Produit de référence : Amlopres®, comprimé à 2,5 mg

Annexe 3 : Tableaux des valeurs des résultats d'analyse du patch

- **Test de gonflement :**

% de gonflement : $(\text{masse finale du patch} - \text{masse initiale du patch avant gonflement}) / \text{masse initiale avant gonflement} \times 100$.

- **Taux de dissolution**

% de dissolution : $(\text{abs échantillon} / \text{abs standard}) \times \text{la pureté}$

- Pureté de besilate amlodipine : 99.88%

- **RDS %**

RDS% = $\text{écart type} / \text{la moyenne}$

Les références bibliographiques

- [1] :S/MERSELLAB, H/ANGOUD. Contrôle physico-chimique, microbiologie et toxicologique d'une solution injectable Clofenal 75mg/3ml. Mémoire de master. Université de Djilali Bounama, 2015.
- [2] :BOUCHAL, Fatiha. Les formes galéniques. Maître de conférences. 2019-2020. Page 29.
- [3] :H. BOUZERA, M. HADDADI. Contribution à l'élaboration d'un patch transdermique à base d'un antihypertenseur Bésilate d'Amlodipine. Mémoire de master. Université de Bejaia, 2023.
- [4] : AMERICAN HEART ASSOCIATION, et al. Understand your risk for high blood pressure. Version current, 2014, vol. 12
- [5] : KEARNEY, P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet, 2005, vol. 365, p. 217-223.
- [6] :CHAMONTIN, B. L'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus fréquent chez les consultants de médecine générale. Arch. Maladies du cœur et des vaisseaux, 2001
- [7] : TARABEIH, Nader, KALINKOVICH, Alexander, ASHKENAZI, Shai, et al. Analysis of the Associations of Measurements of Body Composition and Inflammatory Factors with Cardiovascular Disease and Its Comorbidities in a Community-Based Study. Biomedicines, 2024, vol. 12, no 5, p. 1066
- [8] : FLORIAN, Mr RAMETTE. Accidents vasculaires cérébraux: de la prise en charge au conseil officinal. Thèse de doctorat. Université de Lille, 2023
- [9] : Girerd, X., et al. Guide Pratique de l'Hypertension Artérielle. édition Masson, 2004
- [10] : BRIET, M., BOUTOUYRIE, P. Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques. EMC - Cardiologie, 2009, 1-10 [Article 11-905-A-10].
- [11] : AOUBA, Albertine, EB, Mireille, REY, Grégoire, et al. Données sur la mortalité en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. Transport, 2011, vol. 1, no V99, p. Y85.

Les références bibliographiques

[12] : DE PLAEN, J. F. Les Antagonistes Des Recepteurs De L'Angiotensine II. LOUVAIN MEDICAL, 1998, vol. 117, p. S371-S376.

[13] : Internat pharmacie. Les médicaments tome 6, 2e édition.

[14] : ABERNETHY, Darrell R., GUTKOWSKA, Jolanta, LAMBERT, Mary D. Amlodipine in elderly hypertensive patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Journal of cardiovascular pharmacology, 1988, vol. 12, p. S67-S71.

[15] : HARIA, Malini, WAGSTAFF, Antona J. Amlodipine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. Drugs, 1995, vol. 50, p. 560-586.

[16] : Vidal 2008.

[17] : MEREDITH, Peter A., ELLIOTT, Henry L. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. Clinical pharmacokinetics, 1992, vol. 22, no 1, p. 22-31

[18] : WASILEWSKI-RASCA, A. F., BONNABRY, P. Systèmes thérapeutiques transdermiques: aspects pratiques chez le patient âgé. Médecine et hygiène, 2004, p. 2320-2325.

[19] : TRAN, Hung-Viet. Caractérisation des propriétés mécaniques de la peau humaine in vivo via l'IRM. Thèse de doctorat. Université de Technologie de Compiègne, 2007.

[20] : AKRAM, M.W., JAMSHAD, H., REHMAN, F.U., ZAEEM, M., KHAN, J.Z., ZEB, A. Transfersomes : un nanosystème révolutionnaire pour une administration transdermique efficace de médicaments. AAPS PharmSciTech, 2021

[21] : WOKOVICH, A.M., STRASINGER, C., KESSLER, J., CAI, B., WESTENBERGER, B., RHEE, M.J., et al. Mesure du flux froid des systèmes d'administration transdermique de médicaments (TDDS). International Journal of Adhesion and Adhesives, 2015.

[22] : FALSON-RIEG, F. Présent et futur des systèmes transdermiques passifs. 7e Rencontre Pharmapeptides, Archamps, 2001.

Les références bibliographiques

[23] : TAN, H.S., PFISTER, W.R. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. *PharmSci Technol Today*, 1999.

[24] :HUPFELD, Stefan et GRAVEM, Hilde. Transdermal therapeutic systems for drug administration. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke*, 2009, vol. 129, no 6, p. 532-533.

[25] : BRODIN, B., STEFFANSEN, B., NIELSEN, C.U. Passive diffusion of drug substances: the concepts of flux and permeability. *Molecular Biopharmaceutics*, 2010, pp. 135-151

[26] : TANWAR, Himanshi, SACHDEVA, Ruchika. Système d'administration transdermique de médicaments : une revue. *Revue internationale des sciences pharmaceutiques et de la recherche*, 2016, vol. 7, no 6, p. 2274.

[27] : PATEL, N., CLARKE, J.F., SALEM, F., ABDULLA, T., MARTINS, F., ARORA, S., et al. Multi-phase multi-layer mechanistic dermal absorption (MPML MechDermA) model to predict local and systemic exposure of drug products applied on skin. *CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, août 2022.

[28] : MARIEB, Elaine, HOEHN, Katja. Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois. Pearson Education France, 2014.

[29] : DRAGICEVIC, Nina, MAIBACH, Howard. Percutaneous Absorption : Drugs, Cosmetics, Mechanisms, Methods. 5e édition. USA; 2022. 989 p. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences).

[30] : Croissance physique des nourrissons et des enfants - Pédiatrie. Édition professionnelle du Manuel MSD. [En ligne]. Disponible sur : URL. [Consulté le 19 janvier 2023].

[31] : SCHAEFER, Thomas, REDELMEIER, Thomas E. Skin Barrier: Principles of Percutaneous Absorption. Bâle : Karger, 1996. 310 p.

[32] : FEURTET, Aude. Des formes topiques classiques aux formes transdermiques : formulation et procédés. Sciences pharmaceutiques, Joseph Fourier, Grenoble, 2006.

Les références bibliographiques

- [33] : Nature Biotechnology. Nature Biotechnology, 2008.
- [34] : FALSON-RIEG, F., PIROT, F. Nouvelles formes médicamenteuses. 2004, p. 259-262.
- [35] : Cutrín-Gómez, E., Angulo, M., Brea, J., Gómez-Amoza, J.L. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Current Drug Delivery*, 2017, vol. 14, no 3, p. 289-301.
- [36] : MALI, Audumbar Digambar. An updated review on transdermal drug delivery systems. *skin*, 2015, vol. 8, no 9, p. 244-254.
- [37] : CHOUDHARY, D.R., PATEL, V.A., CHHALOTIYA, U.K., PATEL, H.V., KUNDAWALA, A.J. Development and characterization of pharmacokinetic parameters of fast dissolving films containing levocetirizine. *Sci. Pharm.*, 2012, vol. 80, no 3, p. 779-787.
- [38] : KHAIRNAR, A., JAIN, P., BHAVISKAR, D., JAIN, D. Développement de patches muqueux buccaux contenant de l'acéclofénac : évaluation in vitro. *Int J PharmSci*, 2009.
- [39] : THAKUR, R.R., RATHORE, D.S., NARWAL, S. Orally Disintegrating Preparations: Recent Advancement in Formulation And Technology. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2012.
- [40] : PANDA, B.P., DEY, N.S., RAO, M.E.B.
- [41] : OSI, Barzan, KHODER, Mouhamad, AL-KINANI, Ali A., et al. Pharmaceutical, biomedical and ophthalmic applications of biodegradable polymers (BDPs): literature and patent review. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2022, vol. 27, no 3, p. 341-356.
- [42] : Dubois, M., Tremblay, L. Enhancing Transdermal Drug Delivery: Mechanisms and Applications of Penetration Enhancers. *Journal of Dermatological Sciences*, 2021, vol. 30, no 4, pp. 215-230.
- [43] : RASTOGI, V., YADAV, P. Système d'administration transdermique de médicaments : un aperçu. *Asiatique J Pharm*, 2012.
- [44] : BHATIA, Chakshu, SACHDEVA, Monika, BAJPAI, Meenakshi. Formulation and evaluation of transdermal patch of pregabalin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2012, vol. 3, no 2, p. 569.

Les références bibliographiques

- [45] : KATHE, K., KATHPALIA, H. Film Forming Systems for Topical and Transdermal Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, vol. 12, no 6, pp. 487-497.
- [46] : SONG, Yunmei, DAY, Candace M., AFINJUOMO, Franklin, et al. Advanced strategies of drug delivery via oral, topical, and parenteral administration routes: Where do equine medications stand?. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, no 1, p. 186.
- [47] : Pharmacopée Européenne. 01 /07 / 2014.
- [48] :Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (Eds.). (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5th ed.). Pharmaceutical Press.
- [49] : Makuuchi, Keizo, Yashii, Fumio, Haxegawa, Shin, Mitonmo, Hiroshi. Process for producing crosslinked polycaprolactone. Vol 19, no 5, p. 977-203, 1999.
- [50] : Hand book of pharmaceutical excipients. 6ème édition. 2009.
- [51] : SEIDEL, A. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. 26 volumes. New-York : John Wiley and Sons, 2007.
- [52] : Hydrogen chloride. In: Documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. Cincinnati : ACGIH, 2017. CD-ROM.
- [53] : The United States Pharmacopeia 43, The National Formulary 38. Rockville

Annexe 1

Annexe 1

Annexe 1
