

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

*Contribution à l'élaboration d'un patch transdermique
à base d'un antihypertenseur Bésilate d'Amlodipine*

Réalisé par

BOUZERA Sarah & HADDADI Meriem

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

Année Universitaire : 2022 - 2023

Remerciements

Avant tout, nous remercions le bon dieu, le tout puissant pour nous avoir donné la patience, le courage, la volonté et le savoir pour accomplir et réaliser ce modeste travail.

Nous avons l'honneur et le grand plaisir d'exprimer notre profonde gratitude à notre Promotrice Mme BOUCHAL F., pour avoir accepté de nous encadrer, pour sa confiance, pour ses judicieux conseils, pour l'aide qu'elle nous a apporté et pour ses encouragements continuels.

Nous tenons à lui exprimer notre grand respect et notre admiration pour sa personnalité et sa générosité.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à notre Copromoteur Mr Touag .K, doctorant à l'université de Bejaïa pour ses judicieux conseils et son aide tout au long de notre travail.

Nous adressons nos vifs et chaleureux remerciements à tous les membres de jury qui feront l'honneur de juger notre travail de recherche.

Un grand remerciement à tous le personnel du Laboratoire Contrôle Qualité (DCQ) du groupe Sidal sans exception, spécialement

à Mr Chabane pour ses encouragements et sa disponibilité.

À Mr Hentabli, Mme Karima et Mme Faïza ...merci infiniment.

Nos remerciements vont également au Directeur de l'usine de production de groupe Sidal Médéa qui nous a permis d'effectuer notre stage pratique au sein de leurs laboratoires.

B. Sarah & H. Meriem

Table de matières

Remerciements

Dédicaces

Table de matières

<i>Liste des figures.....</i>	<i>I</i>
<i>Liste des tableaux.....</i>	<i>II</i>
<i>Liste des abréviations.....</i>	<i>III</i>
<i>Glossaire.....</i>	<i>IV</i>

Introduction générale..... 1

Chapitre I : Les antihypertenseurs 4

I.1 Introduction 4

I.2. Classement des antihypertenseurs 5

I.2.1. Les diurétiques 5

I.2.2. Les bêta-bloquants 6

I.2.3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)..... 7

I.2.4. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II..... 7

I.2.5. Les inhibiteurs calciques 7

I.3. Bésilate d'Amlodipine 7

I.3.1 Définition et mécanisme d'action de Bésilate d'Amlodipine : 7

I.3.2. Propriétés pharmacologiques 8

I.3.3. Propriétés pharmacodynamiques 8

I.3.4. Propriétés pharmacocinétiques 8

I.3.5. Propriétés physico-chimiques 9

Table de matières

Chapitre II :Techniques de préparation des patchs adhésifs	11
II.1. Introduction	11
II.2. Les patchs buccaux	11
II.3. Les patchs transdermiques	12
II.4. Structure des patchs médicamenteux	13
II.4.1. Les systèmes réservoir	13
II.4.2. Les systèmes matriciels	14
II.5. Méthodes de préparation des patchs médicamenteux	14
II.5.1. La méthode de coulée et le séchage.....	14
II.5.2. La technique d'extrusion	15
II.5.3. La méthode de laminage.....	16
II.6. Formulation des patchs médicamenteux :.....	17
II.6.1. Les principes actifs	17
II.6.2. Les biopolymères utilisés dans la formulation des patchs.....	18
II.6.3. Les polymères utilisés pour la préparation de la membrane de support.....	19
II.6.4. Les plastifiants	19
II.6.5. Les solvants	20
II.6.6. Les édulcorants, les agents aromatisants et les agents masquant le goût	20
Chapitre III :Voies d'administration des patchs médicamenteux	24
III.1. Introduction :	24
III.2. Voie d'administration transmuqueuse buccale :.....	24
III.2.1. Anatomie et physiologie de la muqueuse buccale :	25
III.2.2. Mécanisme d'absorption de médicament à travers la muqueuse buccale :.....	27
III.2.3 Devenir de médicament absorbé par voie buccale :.....	28
III.2.4. Avantages et inconvénients de l'absorption buccale :.....	29
III.3. Voie d'administration transdermique :	31
II.3.1. Anatomie de la peau	32
II.3.2. Voies de pénétration du médicament à travers la peau	32
II.3.3. Diffusion à travers la peau.....	32
II.3.4. Avantages et désavantages de l'absorption transdermique	33

Table de matières

Chapitre IV : Matériel et Méthodes	36
IV.1. Objectif de l'étude	36
IV.2. Produits de référence	36
IV.3. Matières premières et matériel utilisés :	37
IV.3.1. Matières premières :	37
VI.3.2. Equipements et appareillage utilisés :	43
VI.3.3. Verrerie et matériel de laboratoire :	44
VI.4. Méthode de préparation du patch médicamenteux :	44
VI.5. Méthodes d'identification des matières premières :	46
VI.5.1. Spectrophotométrie UV-Visible :	46
VI.5.2. Spectroscopie Infra-Rouge (RT-TF)	47
VI.5.3. Point de fusion	47
IV.5.4. Teneur en eau :	48
IV.5.5. Cendres sulfuriques	48
IV.6. Méthodes de caractérisation des patches	49
IV.6.1. Uniformité de masse des patches :	49
IV.6.2. Uniformité d'épaisseur des patches	49
IV.6.3. Endurance au pliage	49
IV.6.4. pH des patches	49
IV.6.5. Test de gonflement	49
IV.6.6. Dosage du principe actif et étude de dissolution <i>in vitro</i> :	50
Chapitre V Résultats et discussion	53
V.1 Caractérisation des matières premières :	53
V.1.1 Teneur en eau	53
V.1.2. Point de fusion :	53
V.1.3. Cendres sulfuriques :	53
V.2. Caractérisation physico- chimique du patch :	53
V.2.1 Aspect physique et texture de surface du patch :	53
V.2.2. Uniformité de masse du patch :	54
V.2.3. Uniformité d'épaisseur des patches :	55
V.2.4. Endurance au pliage du patch :	55
V.2.5. Mesure du pH du patch:	56

Table de matières

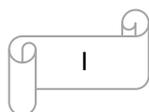
V.2.6. Test de gonflement	56
V.2.7. Dosage du PA et étude de la dissolution <i>in vitro</i>	57
V.2.8. Caractérisation des patchs par spectroscopie infrarouge.....	63
Conclusion générale.....	71

ANNEXES

Annexe 01	72
Annexe 02	76
Annexe 03	80
Résumé	81

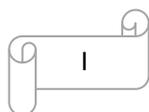
Liste des figures

Figure I.1. L'évolution de l'HTA	4
Figure I.2 : Mécanisme d'action de bêtabloquants	6
Figure I.3 : Structure chimique de Bésilate d'amlopidine.....	9
Figure II.1 : Patch transdermique.....	12
Figure II.2 : Patch transdermique réservoir	12
Figure II.3. Schémas explicatif des types de patches	13
Figure III.1 : Distribution de différents types de muqueuse buccale	25
Figure III.2 : Structure de la muqueuse buccale	27
Figure III.3 : Différentes voies potentielles de pénétration transmuqueuse	28
Figure III.4 : Représentation schématique de la cinétique d'absorption du médicament administré par voie buccale	29
Figure III.5 : anatomie de la peau	31
Figure III.6 : Voie possible pour la pénétration des médicaments à travers la peau	32
Figure IV.1 : Amlopres®, comprimé à 2,5 mg et Tensodipine®, gélule à 5 mg.....	37
Figure IV.2 : Tube capillaire rempli par la poudre de Bésilate d'Amlodipine ..	47
Figure IV.3 : Préparation de la solution tampon à pH 6,8.....	50
Figure V.1 : Aspect microscopique et macroscopique de patch F5.....	54
Figure V.2 : Mini patches de 1 cm ² (F5).....	54
Figure V.3 : Taux de gonflement des différentes formulations du patch.....	56
Figure V.4 : Longueur d'onde maximale d'absorption d'Amlodipine (milieu méthanol). 57	
Figure V.5 : Longueur d'onde maximale d'absorption d'Amlodipine (Milieu tampon 6,8) 57	
Figure V.6 : Longueur d'onde maximale du polymère NaCMC	58
Figure V.7 : Longueur d'onde maximale du polymère HEC	58
Figure V.8 : Longueur d'onde maximale du polymère PVP K30.....	58
Figure V.9 : Courbe d'étalonnage de Bésilate d'Amlodipine dosé par UV-Visible (Milieu méthanol).....	59
Figure V.10 : Courbe d'étalonnage de Bésilate d'Amlodipine dosé par UV-Visible (Milieu tampon phosphate à pH 6,8).....	59
Figure V.11 : Profils de libération du Bésilate d'Amlodipine dans le milieu tampon pH 6,8 (Durée du test de dissolution = 6 heures).....	60



Liste des figures

Figure V.12 : Profils de libération du Bésilate d’Amlodipine dans le milieu tampon pH 6,8 (Durée du test de dissolution = 24 heures).....	61
Figure V.13 : Spectre IR du HEC.....	63
Figure V.14 : Spectre IR du NaCMC	64
Figure V.15 : Spectre IR du PVP K30	65
Figure V.16 : Spectre IR du PCL	66
Figure V.17 : Spectre IR du Bésilate d’amlodipine	67
Figure V.18 : Spectre IR du F3	68



Liste des tableaux

Tableau III.1. Avantages et inconvénients de l'absorption buccale.....	30
Tableau III.2 : Avantages et désavantages de l'absorption transdermique .	33
Tableau IV.1 : Propriétés physicochimiques du Bésilate d'Amlodipine.....	38
Tableau IV.2 : Propriétés physicochimiques de la Polyvinylpyrrolidone (PVPK30)	39
Tableau IV.3 : Propriétés physicochimiques d'hydroxyéthylcellulose.....	39
Tableau IV.4 : Propriétés physicochimiques du polycaprolactone (PCL)	40
Tableau IV.5 : Propriétés physicochimiques du dichlorométhane	40
Tableau IV.6 : Propriétés physicochimiques de carboxyméthylcellulose de sodium (NaCMC).....	41
Tableau IV.7 : Propriétés physicochimiques du glycérol	42
Tableau IV.8 : Propriétés physicochimiques de l'éthanol	42
Tableau IV.9 : Caractéristiques physicochimiques du méthanol.....	43
Tableau IV.10 : Matrice des essais de formulation du patch médicamenteux.....	45
Tableau V.1: Bandes caractéristiques du spectre IR du HEC.....	63
Tableau V. 2: Bandes caractéristiques du spectre IR du NaCMC	64
Tableau V.3: Bandes caractéristiques du spectre IR du PVP K30.....	65
Tableau V.4: Bandes caractéristiques du spectre IR du PCL	66
Tableau V.5: Bandes caractéristiques du spectre IR du Bésilate d'amlodipine.....	67

Liste des abréviations

AHT : Antihypertenseurs

AVC : Accidents vasculaires cérébraux

DCM : Dichlorométhane

g : Gramme

HEC : Hydroxyéthylcellulose

HTA : Hypertensions artérielle

Mg : Milligramme

Mm Hg : Millimètres de mercure

IR TF : Infra-rouge à transformée de Fourier

NaCMC : Carboxyméthylcellulose

OMS : L'organisation mondiale de la santé

PA : Principe actif

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PCL : Polycaprolactone

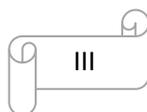
PVP K30 : Poly vinyl pyrrolidone

RMQ : Remarque

tr/min : Tours/minute

UV : Ultra-violet

µg : Microgramme



Premier passage hépatique : Transformation du médicament lors de son premier passage hépatique par le foie, avant d'avoir atteint la circulation systémique, lors de d'une administration par voie orale. Cet effet de premier passage conduit à diminuer la fraction de la substance active à atteindre la circulation sanguine générale.

Epiderme : Couche superficielle de la peau qui recouvre le derme.

Epithélium kératinisé : Tissu compose de kératinocytes qui représentent le type cellulaire principal du tissu.

Glande salivaire : Glande exocrines, qui excrètent liquide appelé salive qui baigne la bouche. Permettent l'humidification des muqueuses.

Pharmacopée européenne : Recueil de normes communes du conseil de l'Europe, qui se veulent à l'échelle des 47 états membres, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leurs composition.

Pression artérielle : Correspond à la pression exercée par le sang, pompé par le cœur, contre les parois des artères. La pression artérielle est définie comme une force qui permet de faire circuler le sang à travers tous les organes.

Pression artérielle diastolique (PAD) : Indique la pression résiduelle au moment de la phase de relâchement du cœur.

Pression artérielle systolique (PAS) : Est enregistrée lorsque la tension artérielle est à son maximum au cours de la contraction du ventricule gauche.

L'écart-type : est une mesure importante pour évaluer la précision des mesures et la fiabilité des résultats. Les écart-types faibles indiquent une plus grande précision et une plus grande cohérence, tandis que des écart-types élevés peuvent indiquer une variabilité accrue et des résultats moins fiables.

Introduction générale

Les maladies chroniques sont des affections non transmissibles de longue durée, parfois permanentes, qui évoluent avec le temps. L'hypertension artérielle (HTA) est l'une de ces maladies [1,2]. Elle présente un problème majeur de santé publique dans presque toutes les régions du globe, et l'Algérie n'échappe pas à ce fléau [3].

D'une part, les conséquences de l'HTA sont graves, car l'affection, si elle est mal suivie ou n'est pas du tout prise en charge, occasionne des maladies qui sont invalidantes et même mortelles parfois. L'HTA est la principale porte d'entrée des maladies cardiovasculaires et des atteintes rénales. En Algérie, environ 30% des adultes en sont atteints. L'incidence de l'hypertension est de 5% chez les sujets âgés de 30 ans et de 20% pour les sujets âgés de 60 ans [4].

D'autre part, nous disposons aujourd'hui de nombreux médicaments des différents types pour lutter contre l'HTA [5], mais généralement d'une voie d'administration commune ; la voie orale. Cette voie est la plus appréciée par le patient et le clinicien ; en raison de son faible coût, de la grande acceptabilité des patients, ainsi que de la facilité et de la sécurité de cette voie d'administration. Cependant, cette voie présente des problèmes, tels que le métabolisme de premier passage hépatique, il a de multiples fonctions tels que la transformation et le stockage de substances absorbées par le tube digestif dont les médicaments. Un autre problème : la dégradation enzymatique dans le tractus gastro-intestinal, qui induit une faible biodisponibilité.

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 [6].

Dans ce contexte, nous avons réalisé un travail de recherche qui consiste à élaborer un patch médicamenteux à base d'un Antihypertenseur ; le Bésilate d'Amlodipine en utilisant des polymères bioadhésifs.

Introduction générale

Le plan de notre étude est comme suit :

- Une recherche bibliographique divisée en trois chapitres :
 - le premier chapitre portant sur les différents Antihypertenseurs de la pathologie de l'hypertension artérielle ;
 - le second chapitre présentant les principales caractéristiques des patchs médicamenteux ;
 - le troisième chapitre a été consacré aux différentes voies d'administration des patchs médicamenteux ;
- Une partie expérimentale, composée de deux chapitres Matériel et Méthodes et Résultats et Discussion.

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

- [1].Doulache, N., & Boudjaoui, W. Synthèse Bibliographique sur les maladies chroniques, cas du diabète. Mémoire de Master, Université de Bouira (2020).
- [2].Doulougou, B. Hypertension artérielle dans la population adulte du Burkina Faso: prévalence, détection, traitement et contrôle(2015).
- [3].ABBES, M. A. Etude de l'impact du poids corporel sur l'hypertension artérielle cas des hypertendus de Tiaret. Thèse de Doctorat, Université de Sidi Bel-Abbès. (2017).
- [4].Ali Belhadj, O. Enquête sur les plantes anti hypertensives de la région de Tlemcen. Thèse de Doctorat, Université de Tlemcen. (2016)
- [5].Mourad, J.-J., Cremer, A., Azernour-Bonnefoy, L. Le grand livre de l'hypertension artérielle page 91. Editions Eyrolles. (2016).
- [6].Pr Bouchal Fatiha, Maitre de conférence, Cours les formes galéniques,Page 29 (2019-2020).

I.1.Introduction :

Selon les critères de l'OMS, l'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mm Hg. Cette définition comprend certaines réserves qui tiennent d'abord à certaines situations physiologiques ou pathologiques :

- Au cours de grossesse : on parle de l'HTA lorsque la PAS \geq 120 mm Hg et/ou la PAD \geq 80 mm Hg
- Au cours du diabète, et l'insuffisance rénale, l'HTA se définit par une pression artérielle supérieure à 130 /80 mm Hg

La répétition des mesures est en effet indispensable en raison de la variabilité spontanée des chiffres de la tension. Ainsi, selon l'OMS, il faut réaliser trois consultations (deux mesures à chaque consultation) avant de déterminer une prise en charge [1]. L'évolution de l'HTA est schématisée sur la **Figure I.1** ci-dessous [2]

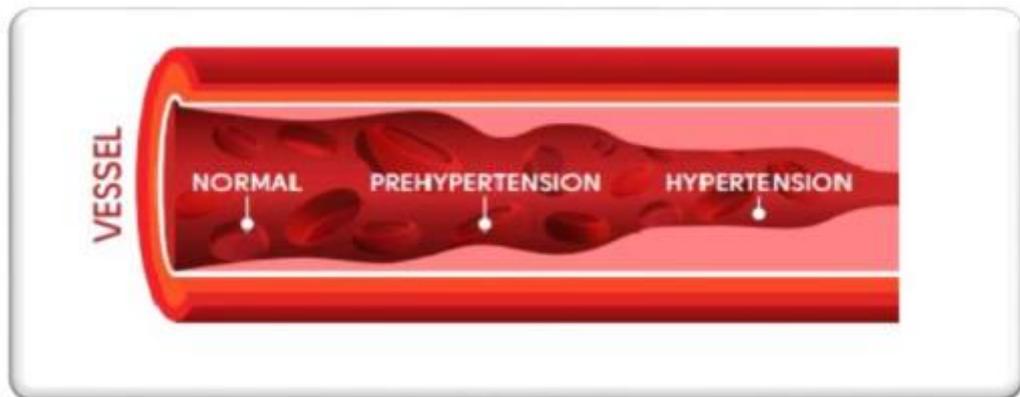


Figure I.1. L'évolution de l'HTA [2]

Symptômes de l'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est souvent appelé le tueur silencieux [3]. Si l'hypertension artérielle ne provoque généralement pas de symptômes, certains troubles peuvent néanmoins vous alerter ; à savoir les maux de tête, les difficultés de concentration, les vertiges ; les douleurs dans la poitrine, l'essoufflement, les troubles visuels (papillons devant les yeux), les bourdonnements d'oreille et la fatigue [4].

Complications de l'hypertension artérielle :

Les atteintes les plus graves de l'hypertension artérielle sont celles qui affectent les organes vitaux (cœur, cerveau et rein), exposés à plusieurs types de problème artériel grave comme [5] :

- les accidents vasculaires cérébraux (AVC ou attaques) ;
- les infarctus du myocarde ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- les hémorragies intracrâniennes ;
- les lésions des reins pouvant provoquer une insuffisance rénale ;
- les lésions de la rétine entraînant parfois la perte de la vue.

I.2. Classement des antihypertenseurs :

Les antihypertenseurs sont des médicaments qui font baisser la tension artérielle sans atteindre la cause de la maladie et qui doivent être administrés à long terme à doses suffisantes pour rapporter les chiffres de la tension à la normale.

Le traitement de l'hypertension artérielle fait appel à plusieurs familles de médicaments et dont quelques classes d'antihypertenseurs ont montré leur efficacité dans la prévention contre les accidents cardiovasculaires. On distingue cinq (05) classes d'antihypertenseurs ; les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les inhibiteurs calciques [6, 7].

I.2.1. Les diurétiques :

Les diurétiques ou les thiazidiques sont considérés comme les plus anciens médicaments contre l'hypertension sont des médicaments natriurétiques, c'est-à-dire qui accélèrent l'élimination rénale du sodium (généralement en inhibant la réabsorption de cet ion) et entraînent à sa suite celle de l'eau par un mécanisme osmotique. Considérés comme le traitement idéal pour les personnes sans diabète et sans atteinte cardiovasculaire, il existe différents types de diurétiques, la différenciation repose sur leurs sites d'action respectifs. Ainsi on distingue les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et les diurétiques épargneurs de potassium [6].

I.2.2. Les bêtabloquants :

Les bêtabloquants sont des médicaments qui s'opposent à la stimulation du système sympathique en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques [6]. Au niveau cardiaque, le blocage des récepteurs β entraîne une baisse de la fréquence cardiaque, donc de la pression artérielle. Au niveau rénal, le blocage des récepteurs β de l'appareil juxtaglomérulaire entraîne une diminution de la sécrétion de rénine; il s'ensuit une baisse du taux d'angiotensine II et d'aldostérone, ce qui amène une baisse de la pression artérielle. Généralement prescrits aux personnes hypertendues ayant déjà subi un infarctus du myocarde, souffrant d'angine de poitrine ou dont la fréquence cardiaque de repos est rapide. Le mécanisme d'action de ces médicaments est résumé par le schéma de la **Figure I.2** ci-dessous [6].

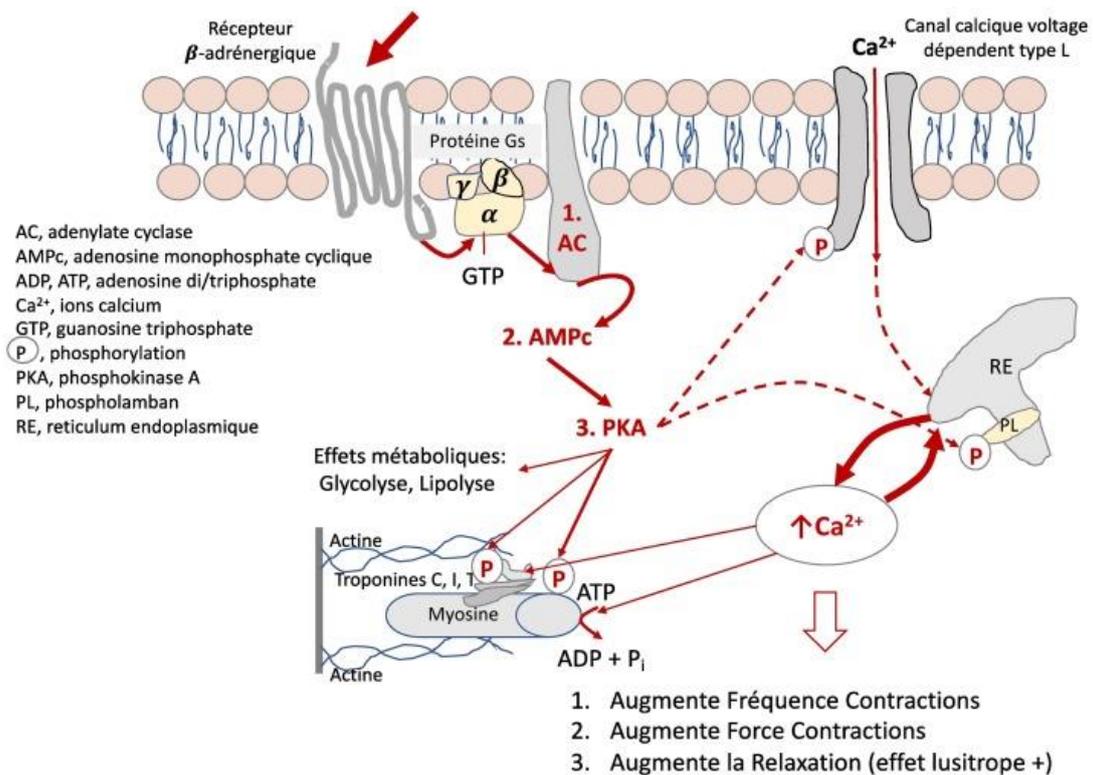


Figure I.2 : Mécanisme d'action de bêtabloquants

I.2.3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) bloquent la production d'une hormone produite par les reins désignés par le terme d'angiotensine, qui favorise la contraction des vaisseaux. Prescrits pour des personnes hypertendues atteintes également des troubles cardiaques [6].

I.2.4. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont une nouvelle classe de substances qui inhibent le système rénine-angiotensine mais par un mécanisme différent de celui de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion d'angiotensine. Ils agissent par antagonisme au niveau des récepteurs de l'angiotensine II. Ils inhibent donc l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II exogène et préviennent la sécrétion d'aldostérone induit par ce peptide [6].

I.2.5. Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques bloquent les canaux calciques lents et empêchent donc l'entrée de calcium dans les cellules. Ce blocage s'exerce aux deux niveaux vasculaires et myocardique. On distingue deux types d'inhibiteurs calciques : Diltiazem/Verapamil et Dihydropyridines [6].

I.3. Bésilate d'Amlodipine

Le Bésilate d'Amlodipine est un hypertenseur appartenant à la classe des inhibiteurs calciques.

I.3.1. Définition et mécanisme d'action de Bésilate d'Amlodipine :

Les inhibiteurs calciques comme le Bésilate d'Amlodipine inhibent de manière prolongée l'entrée du calcium empruntant les canaux calciques lents au niveau des cellules musculaires lisses et des cellules myocardique. L'amlodipine bloque des canaux spéciaux, appelés «canaux calcium», situés à la surface des cellules qui laissent normalement entrer les ions calcium dans les cellules. Lorsque les ions calcium s'introduisent dans les cellules des muscles des parois des vaisseaux sanguins, une contraction des vaisseaux se produit [8].

Chapitre I : Les antihypertenseurs

En réduisant l'entrée du calcium dans les cellules, l'amlodipine empêche les cellules de se contracter, ce qui contribue au relâchement et à l'élargissement des parois des vaisseaux sanguins et entraîne une diminution de la pression artérielle [8].

I.3.2. Propriétés pharmacologiques [8] :

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

I.3.3. Propriétés pharmacodynamiques[8]

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.

I.3.4. Propriétés pharmacocinétiques [8]:

Après administration orale à des doses thérapeutiques, le Bésilate est totalement absorbée. Sa biodisponibilité absolue varie entre 64 et 80 %. Le pic plasmatique survient généralement 6 à 12 heures après la prise. Le volume de distribution est de 21 l/kg. La demi-vie d'élimination terminale est de 35 à 50 heures, et permet une prise unique quotidienne. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration. Elle est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. Dix pour cent de la molécule mère et 60% des métabolites sont excrétés dans les urines. Les études in vitro ont montré que l'amlodipine circulante est liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques de Bésilate d'amlodipine sont plus élevées que chez le patient jeune, sans traduction clinique, la demi-vie d'élimination terminale étant inchangée. Une augmentation de la demi-vie est observée en cas d'insuffisance hépatique. Par contre, les concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale, chez le patient souffrant d'une insuffisance rénale .

I.3.5. Propriétés physico-chimiques :

Les propriétés physicochimiques de la Bésilate d'Amlodipine sont comme suit [9] :

Formule moléculaire : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ $C_6H_6O_3S$

Le nom selon IUPAC : acide benzènesulfonique ;3-O-éthyl-5-O-méthyl-2-(2-aminoéthoxyméthyl)-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

Masse moléculaire : 567,05 g/mol

Description : Le bésylate d'amlodipine est une poudre cristalline blanche, Légèrement soluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol.

Point de fusion (et de décomposition) : 203 °C

pKa = 9,02 à 23,5 °C.

Structure chimique :

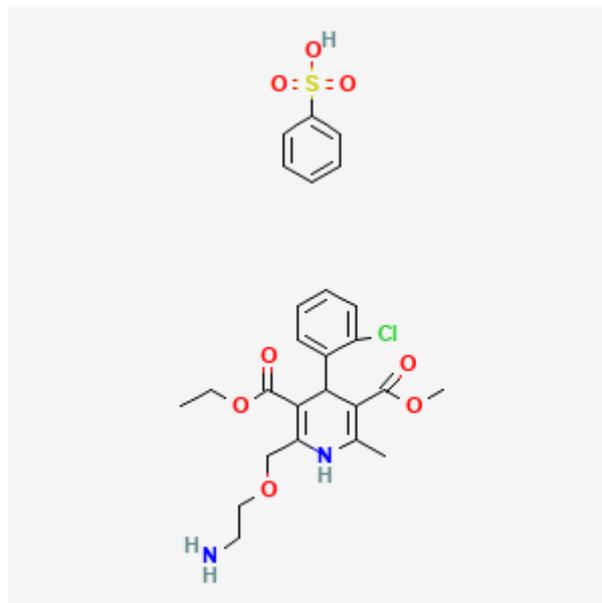


Figure 1.3 : Structure chimique de Bésilate d'Amlodipine [9]

- [1].Bourgou, Z.. Hypertension artérielle du sujet jeune: épidémiologie et prise en charge initiale en médecine générale (Doctoral dissertation), Université Paris 7.(2014)
- [2].Anonyme, Hypertension, patient education, American University of Beirut Medical center. (2017),
- [3].Bouzidi, F., & Bouguerra, L. Etude comparative des fréquences de l'hypertension artérielle et le diabète dans les régions: Ferdjioua et M'daourouch. Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine(2017)
- [4].Pr Alain Furber, Livre Hypertension artérielle premier facteur de risque cardio-vasculaire, Fédération Française de cardiologie(2019)
- [5].ABBES, M. A. Etude de l'impact du poids corporel sur l'hypertension artérielle cas des hypertendus de Tiaret (Doctoral dissertation), Université de Sidi Bel-Abbès. (2017).
- [6].M.LAMBERT.,les associations d'antihypertenseurs, thèse de doctorat, Université Henri Poincare -Nancy I (2006)
- [7].Haute autorité de santé.. Evaluation par classe médicaments antihypertenseurs. WWW.has-sante.Fr . (2013)
- [8].Vidal 2008
- [9].Pharmacoopée européenne 2014

II.1. Introduction:

Les scientifiques du secteur pharmaceutique du monde entier tentent d'explorer les patchs en tant que nouvel outil d'administration de médicaments. Les patchs ont été identifiés comme une approche alternative aux formes de dosage conventionnelles. Ils sont considérés comme étant pratiques à avaler, auto-administrables et à dissolution rapide, ce qui en fait une plateforme polyvalente pour l'administration de médicaments. Ce système d'administration a été utilisé à la fois pour une action systémique et locale via plusieurs voies, telles que les voies orale, buccale, sublinguale, oculaire et transdermique [1].

En général, les patchs peuvent être qualifiés de couches minces et flexibles de polymère avec ou sans plastifiant. Comme ils sont minces et flexibles par nature, ils peuvent être perçus comme moins importuns et plus acceptables par le patient [2].

Le patch est constitué de matrices polymères qui répondent à de nombreuses exigences pour être utilisées efficacement en tant que plate-forme de libération de médicament. Fondamentalement, les patchs sont d'excellents candidats pour cibler des sites sensibles, ce qui peut ne pas être possible avec des comprimés ou des formulations liquides. Ils ont montré la capacité de réduire la fréquence des doses et d'améliorer l'efficacité du médicament [3].

De même, ils peuvent être utiles pour éliminer les effets secondaires d'un médicament et réduire le métabolisme important causé par les enzymes protéolytiques [4].

II.2. Les patchs buccaux

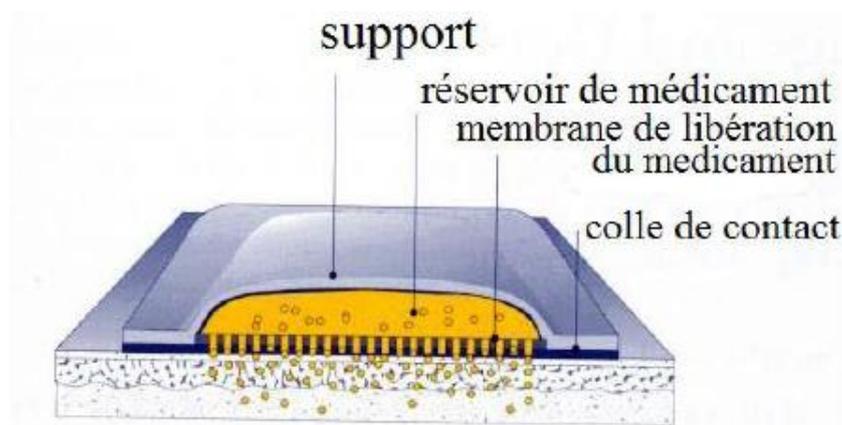
Le patch n'est pas une formulation récente. Il a été introduit pour la première fois à la fin des années 1970 pour résoudre les difficultés de déglutition présentées par les comprimés et les gélules. Les patchs médicamenteux oraux sont préférés aux comprimés adhésifs en raison de leur souplesse et de leur confort. Ces formulations doivent être suffisamment résistantes pour maintenir l'intégrité de l'administration du médicament lors du mouvement de la mâchoire et suffisamment souples pour éviter toute interférence avec l'activité orale normale [5]. Différents noms de patchs sont donnés tels que le patch oral (ou patch mince oral), le patch soluble oral, la bandelette orale, le film orodispersible (ODF), le patch buccal, le patch mucoadhésif et le patch transmucosal [6].

II.3. Les patchs transdermiques

Les patchs transdermiques (**Figure II.1** et **Figure II.2**) sont des dispositifs qui servent à administrer une dose de médicaments, pour un effet local ou systémique, à travers la peau. Leur développement a vu le jour au début des années 70 et le premier patch, approuvé par le FDA « Food And Drug Administration » en 1979, traitait le mal du transport (la scopolamine) [7]. Un patch ou film transdermique s'applique directement sur la peau et forme un film transparent *in situ*. Après l'application de la formulation sur la peau, la composition du système filmogène change de manière significative en raison de la perte des composants volatils du véhicule (évaporation du solvant), ce qui entraîne la formation d'un film résiduel à la surface de la peau [8].



Figure II.1 : Patch transdermique



FigureII.2 : Patch transdermique réservoir

II.4. Structure des patchs médicamenteux

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.

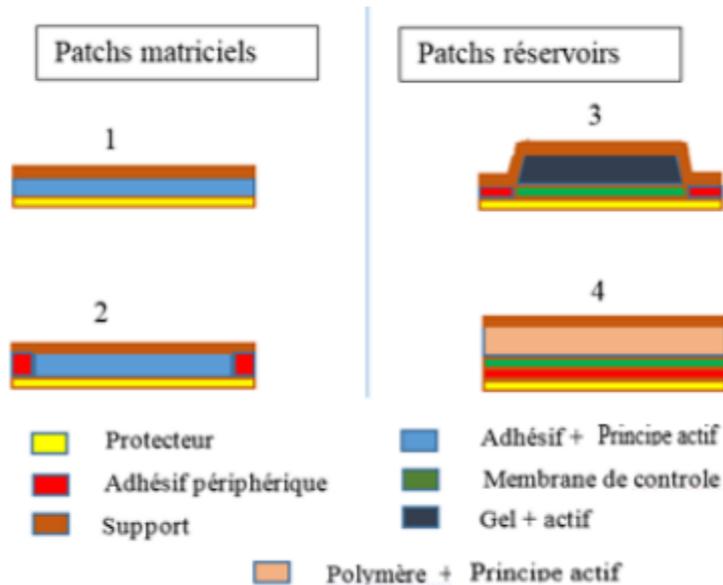


Figure II.3 : Schémas explicatif des types de patchs [9]

II.4.1. Les systèmes réservoir

Ces patchs sont composés d'une couche de support (**Figure II.3**), un revêtement pour une protection externe imperméable à la substance active, d'une couche de protection à enlever avant l'application du patch, d'un compartiment réservoir contenant le médicament et d'une membrane perméable qui régule la diffusion à travers la peau [10]. La matrice polymère ne contrôle pas la libération du médicament. Au lieu de cela, la membrane de contrôle présente entre la matrice réservoir et la couche adhésive constitue la barrière limitant la vitesse de libération du PA à partir du dispositif [11]. En effet, le principe actif totalement ou partiellement encapsulé dans le réservoir (en solution ou suspension) dont la surface de relargage est couverte par la membrane polymérique de contrôle est libéré par passage continu et contrôlé de la membrane semi-perméable [12].

Plusieurs formes de ce système ont été brevetées, les plus commercialisées sont les patchs à réservoir fluide, à réservoir solide et les systèmes multi-réservoirs qui sont constitués de plusieurs réservoirs : l'un contient le solvant qui doit passer à travers une membrane de régulation du flux avant d'être en contact avec le principe actif se trouvant dans un autre réservoir constitué par l'adhésif. Le flux de principe actif est donc contrôlé par la quantité de véhicule qui passe au travers la membrane [13].

II.4.2. Les systèmes matriciels

Ils sont composés des mêmes couches supérieures et inférieures que le premier type, mais aussi de médicaments dissous et dispersés dans un polymère. La diffusion dans ce type de patchs est contrôlée essentiellement par les propriétés physico-chimiques des PA [7]. Le patch à matrice est constitué d'une masse polymérique dans laquelle est dissout le principe actif avec un excipient liquide : la diffusion n'est pas linéaire et par conséquent la libération est modifiée par le contrôle diffusion/résorption au cours du passage du PA. La majorité des médicaments administrés par un patch transdermique utilisent un système matriciel. Ces derniers patchs peuvent être coupés, ce qui n'est pas le cas pour les patchs à réservoir [12].

II.5. Méthodes de préparation des patchs médicamenteux

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

II.5.1. Méthode de coulée et séchage

La méthode de coulée et séchage présente plusieurs avantages ; à savoir :

- La coulée au solvant est idéale pour la fabrication de films contenant des principes actifs sensibles à la chaleur, car les températures requises pour éliminer les solvants sont relativement basses comparées à celles nécessaires pour un procédé d'extrusion thermo-fusible ;
- Meilleure uniformité d'épaisseur et de clarté du patch ;
- Patch est très brillant et ne présentant pas de défauts tels que les lignes.
- Plus de flexibilité de patch et meilleures propriétés physiques.

On distingue la méthode de coulée avec un solvant et la méthode de coulée semi-solide :

❖ Méthode de coulée avec un solvant

Le patch est préparé par solubilisation des différents ingrédients dans un solvant pour former une solution visqueuse claire. L'élimination des bulles d'air piégés dans la solution obtenue est nécessaire avant la coulée. Après séchage, les patchs peuvent être soumis à des découpages morceaux selon la taille souhaitée [14].

❖ Méthode de coulée semi-solide

Dans cette méthode, les polymères filmogènes solubles dans l'eau sont mélangés à une solution de polymères d'acides insolubles dans l'eau pour former une solution visqueuse homogène. Tout d'abord, une solution de polymère filmogène soluble dans l'eau est préparée par un procédé de coulée. Ensuite, un polymère insoluble tel que l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate phtalate de cellulose, etc., est préparé dans de l'hydroxyde de sodium ou d'ammonium. Ces deux composants (non miscibles) sont mélangés ensemble avant d'ajouter une quantité précise de plastifiant pour obtenir un gel. Enfin, le gel est injecté dans des films ou des rubans non traités à l'aide de tambours à chaleur contrôlée [15].

I.5.2. Technique d'extrusion

La technique d'extrusion présente plusieurs avantages énumérés ci-dessous :

- Pas besoin d'utiliser de solvant ou d'eau ;
- Moins d'étapes de traitement ;
- Les propriétés de compressibilité du PA peuvent ne pas avoir d'importance ;
- Déchets minimum de produit ;
- Possibilité de mise à grande échelle ;
- Bon contrôle des paramètres de fonctionnement.

On distingue l'extrusion thermo-fusible et l'extrusion par dispersion solide.

❖ **L'extrusion thermo-fusible**

Lors de l'extrusion, les ingrédients secs composant le patch sont chauffés jusqu'au ramollissement ou bien jusqu'à la fusion et homogénéisés dans une vis d'extrusion puis poussés vers la filière à ailettes. Ce qui permet l'obtention de patch souhaité. Le patch extrudé est ensuite refroidi, coupé et emballé [16]. Le procédé implique une température plus basse, des temps de séjour plus courts du mélange, l'absence de solvants organiques et un fonctionnement continu de l'opération [14].

❖ **L'extrusion par dispersion solide**

Cette méthode implique la dispersion d'un ou de plusieurs ingrédients actifs dans un support inerte à l'état solide en présence de polymères hydrophiles amorphes. Le PA non miscible est d'abord dissous dans un solvant liquide approprié, sinon un polymorphisme du médicament apparaît et entraîne une possible précipitation dans la phase dispersée solide. Puis, cette solution est incorporée par exemple dans une masse fondue à $T < 70^{\circ}\text{C}$ de PEG. Et enfin, les mélanges sont fabriqués sous forme de patch [17].

II.5.3. Méthode de laminage

Dans ce procédé, la formulation du patch commence par la préparation d'un pré-mélange, puis l'ajout du PA et se termine par le façonnement du patch. Le pré-mélange comprend un polymère filmogène, un solvant polaire et d'autres ingrédients, à l'exception du PA qui sera ajouté ultérieurement dans un autre réservoir. Ensuite, la quantité programmée du pré-mélange est alimentée dans un mélangeur par la première pompe doseuse et une vanne de régulation. La quantité désirée de PA est ajoutée dans le mélangeur, puis mélangée pendant un temps suffisant pour former une matrice homogénéisée. Une quantité spécifique de cette matrice est introduite dans le plateau par le biais de la seconde pompe doseuse. Le patch est finalement formé sur le substrat et transporté par le rouleau de support. La préparation est séchée en utilisant un séchage contrôlé.

II.6. Formulation des patchs médicamenteux :

II.6.1. Principes actifs

Les propriétés pharmacocinétiques du principe actif sont très importantes et affectent sa diffusion à travers le patch ainsi que sa voie d'administration. Le choix d'un médicament adapté à la conception d'un système d'administration mucoadhésif buccal doit être fondé sur ses propriétés qui sont résumés dans les points suivants [18, 19]:

- Les PA destinés à la formulation des patchs oraux doivent avoir un goût agréable ;
- Le PA doit avoir un bas poids moléculaire ou moyen ;
- Le PA doit avoir une bonne stabilité dans l'eau et dans la salive ;
- La dose unique conventionnelle du PA doit être faible ;
- Le PA doit être partiellement dé-ionisés au pH de la cavité buccale ;
- Le PA doit être perméable à travers les tissus des muqueuses buccales en cas de patchs ;
- À travers la voie orale, le PA subit les effets du premier passage hépatique ;
- Le PA ne doit pas affecter la flore microbienne naturelle de la cavité orale ;
- Le PA doit être non irritant, non allergisant, non décolorant ou érosif de l'émail dentaire ;

Pour les patchs à *application transdermique*, les PA doivent avoir des propriétés adéquates. En règle générale, les principes actifs applicables à ces systèmes pénètrent rapidement dans la peau et sont relativement stables aux enzymes présentes dans l'épiderme. Il est à noter que le coefficient de partage du PA est une autre propriété qui commande la voie qu'un médicament suivra à travers la peau. Globalement, les propriétés requises pour ces PA sont résumés dans les points suivants : [8,11]

- Le PA doit avoir un poids moléculaire inférieur à environ 1000 Daltons ;
- Le PA doit avoir une affinité pour les phases lipophiles et hydrophiles ;
- Le PA devrait avoir un point de fusion bas ;

Chapitre II : Techniques de préparation des patchs adhésifs

- Le PA doit être puissant avec une dose quotidienne de l'ordre de quelques mg / jour ;
- La demi-vie ($t_{1/2}$) du PA doit être courte ;
- Le PA ne doit pas induire d'irritation cutanée ni de réaction allergique ;
- Les PA qui se dégradent dans le tractus gastro-intestinal ou sont inactivés par l'effet du premier passage hépatique sont des candidats appropriés pour l'administration Transdermique ;
- Les PA qui doivent être administrés pendant une longue période ou qui ont des effets néfastes sur les tissus non cibles, peuvent également être formulés pour la délivrance transdermique.

II.6.2. Polymères utilisés dans la formulation des patchs

Les polymères sont la structure de base des formulations des patchs. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres polymères pour atteindre les propriétés désirées [20].

Les polymères muco-adhésifs sont des polymères hydrophiles (ou hydrogels). Les polymères hydrophiles, les plus couramment utilisés dans les formes posologiques buccales sèches ou partiellement hydratées comprennent l'alcool polyvinylique (PVA), carboxyméthylcellulose de sodium (NaCMC), l'hydroxy-propyl-méthylcellulose (HPMC), l'hydroxy-éthylcellulose (HEC), l'hydroxy-propyl-cellulose (HPC), le carbopol, les polyacrylates, les polymères cationiques comme le chitosane et les polymères non ioniques comme les analogues d'eudragit [21].

Les polymères filmogènes tels que l'HEC, la méthylcellulose et la NaCMC produisent un patch mince avec une barrière anti-vapeur moins résistante à l'eau en raison de sa nature hydrophile qui favorise la rétention d'eau.

Ils peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres polymères pour modifier les propriétés du patch. La concentration en polymères utilisée est également un facteur important lors du développement d'un patch.. En général, la concentration en polymère utilisée dans la préparation des patchs est d'environ 45% (p/p) du poids total du patch mince sèche,

cependant, il peut atteindre jusqu'à 60-65% (p/p) pour aboutir aux caractéristiques souhaités du patch.

II.6.3. Polymères utilisés pour la préparation de la membrane support

Les polymères stables durant un long stockage, qui conservent leurs propriétés physiques initiales et dont la solution peut être coulée dans le patch mince, sans porosité, avec une bonne flexibilité, une résistance élevée à la traction et une perméation à l'eau réduite, uniforme et imperméable à l'eau, peut être utilisé pour préparer la membrane support du patch. Ce dernier paramètre (qui est l'imperméabilité à l'eau) permet en effet de retenir l'humidité de la peau et d'hydrater l'aire d'application, afin de guider le principe actif vers la peau. Ceci est nécessaire quand le patch est relativement petit ou quand le principe actif est entouré par un adhésif périphérique. Une certaine transmission de vapeur d'eau est nécessaire pour les patchs plus larges et laissés pour des temps prolongés [13].

Quant aux patchs *oraux*, la fonction principale de la membrane support est de fournir un flux de médicament unidirectionnel à la muqueuse buccale. Elle empêche le médicament d'être dissous dans la salive et donc avalé en évitant le contact entre le médicament et la salive. Le matériau utilisé pour la membrane de support doit être inerte et imperméable aux PA et aux autres composants du patch. L'épaisseur de la membrane support doit être mince et se situer autour de 75 à 100 micromètres [21].

II.6.4. Plastifiants

Les plastifiants sont utilisés dans les systèmes de patchs minces pour donner de la flexibilité au patch. Le plastifiant utilisé doit être compatible avec les polymères utilisés et doit présenter une faible perméabilité à travers la peau [22]. La concentration du plastifiant varie habituellement de 0 à 20% (p/p).

Les plastifiants couramment utilisés sont le glycérol, le sorbitol, le polyéthylène glycol, le propylène glycol, le phtalate de dibutyle, le phtalate de diéthyle, le citrate de triéthyle, le citrate de tributyle...

Chapitre II : Techniques de préparation des patchs adhésifs

Cependant, une utilisation inappropriée de plastifiant peut entraîner la fissuration, le fendillement et le pelage du patch. Il est également rapporté que l'utilisation de certains plastifiants peut également affecter le taux d'absorption du PA [23].

II.6.5. Solvants

Les solvants forment un composant important dans la formulation des patchs. Le solvant utilisé pour la formation du patch aide à solubiliser les PA et a un impact sur sa pénétration à travers les tissus. Les solvants couramment utilisés pour les traitements topique et transdermique sont les propylènes glycols, les polyéthylènes glycols, l'éthanol, le butanol, l'isopropanol, l'alcool benzylique, les alcools de lanoline, les alcools gras, l'acétate d'éthyle, l'acide oléique, le myristate d'isopropyle. Ces solvants étant largement utilisés, la sécurité de ceux-ci a été établie pour une utilisation à long terme [8].

II.6.6. Les édulcorants, les agents aromatisants et les agents masquant le goût

La perception des saveurs change d'un individu à un autre. Il a été observé que l'âge joue un rôle important dans le goût [24].

L'édulcorant est un composant important du patch ; le Saccharose, le dextrose, le fructose, le glucose, le glucose liquide et le maltose sont les exemples des édulcorants naturels tandis que la saccharine, l'aspartam, le sucralose sont les exemples d'édulcorants artificiels [25].

Les agents aromatisants peuvent être choisis parmi les huiles aromatisants synthétiques, les résines, les extraits issus de différentes parties des plantes comme les feuilles, les fruits et les fleurs. L'huile de menthe poivrée, huile de cannelle, huile de menthe verte, huile de noix de muscade sont des exemples d'huiles qui peuvent être utilisés seuls ou aromatisées à la vanille, au cacao, au café, au chocolat et aux agrumes. De préférence jusqu'à 10% en p/p des arômes sont ajoutés aux formulations des patchs [25].

- [1].Karki S, Kim H, Na S J, Shin D, Jo K & Lee J (2016) Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 11(5):559–574. doi:10.1016/j.ajps.(2016.05.004)
- [2].Maniruzzaman M, Joshua S, Boateng M, Snowden J & Dennis D A review of hot-meltextrusion : process technology to pharmaceutical products. *ISRN Pharmaceutics*. 2012:436763-436772. doi: 10.5402/2012/436763. Epub (2012 Dec 27).
- [3].Borges A F, Silva C, Coelho J F J & Simões S Oral films: Current status and future perspectives. *Journal of Controlled Release* 206:1–19. doi:10.1016/j.jconrel.(2015.03.006)
- [4].Castro P M, Fonte P, Sousa F, Madureira A R, Sarmiento B & Pintado M E Oral films as breakthrough tools for oral delivery of proteins/peptides. *Journal of Controlled Release* 211:63–73. doi:10.1016/j.jconrel.(2015.05.258)
- [5].Hashemi M, Ramezani V, Seyedabadi M, Ranjbar A M, Jafari H, Honarvar M & Fanaei H Formulation and optimization of oral mucoadhesive patches of Myrtus communis by box Behnken design. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 7(3):441–450. doi:10.15171/apb.(2017.053)
- [6].Hao J, Lu J, Xu N, Linhardt R J & Zhang Z Specific oxidation pattern of soluble starch with TEMPO-NaBr-NaClO system. *Carbohydrate Polymers* 146:238–244. [https://doi.org/10.1016/j.carbpol.\(2016.03.040\)](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.(2016.03.040))
- [7].Talbi Y Conception d'un Patch Transdermique Intelligent Pour Le Monitoring et l'aide à La Prise de Médicament. *Thèse de Doctorat de l'Université de Toulouse*. (2018)
- [8].Kathe K & Kathpalia H Film Forming Systems for Topical and Transdermal Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 12(6):487–97. (2017)
- [9].Sournac M & Belhadj-Tahar H Les dispositifs transdermiques dans l'arsenal thérapeutique patches nicotine et sevrage tabagique. *Actualité Chimique* 284:25–32. (2005)
- [10]. Soppimath K S, Aminabhavi T M, Dave A M, Kumbar S G & Rudzinski W E Stimulusresponsive“smart” hydrogels as novel drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 28(8):957–974. doi:10.1081/ddc-120006428.(2002)

- [11]. Prabhakar D, Sreekanth J & Jayaveera K Transdermal Drug Delivery Patches: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 3(4):231-221. <https://doi.org/10.22270/jddt.v3i4.590>. (2013)
- [12]. Boccara G, Les patchs dans la douleur aiguë. Évaluation et traitement de la douleur, thèse de doctorat, *École du Val-de-Grâce*. https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les_patchs_dans_la_douleur_aigue.pdf (2012)
- [13]. Feurtet A Des formes topiques classiques aux formes transdermiques : formulation et procédés. *Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Joseph-Fourier de Grenoble*. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01366767/document> (2016)
- [14]. Madhavi B R. Buccal film drug delivery system-an innovative and emerging technology. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research* 1(3). doi:10.4172/2329-9053.1000107, (2013)
- [15]. Siddiqui M D N, Garg G & Sharma P K A short review on " A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents. *Advances in Biological Research* 5 (6):291-303, (2011)
- [16]. Niyaz U, Hameed S, Elango K & Nadu T Oral fast dissolving films-an innovative drug delivery system. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences* 7(11):881– 907, (2018)
- [17]. Sharma D, Daljit K, Shivani V, Davinder S, Mandeep S & Gurmeet S Fast Dissolving Oral Films Technology : A Recent Trend For An Innovative Oral Drug Delivery System. *International Journal of Drug Delivery* 7:60–75, (2015)
- [18]. Misra A & Shahiwala A Applications of Polymers in Drug Delivery Drug Delivery. Smithers Rapra Technology, (2014)
- [19]. Matanović M R, Kristl J & Grabnar P A Thermoresponsive polymers: Insights into decisive hydrogel characteristics, mechanisms of gelation, and promising biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics* 472(1-2):262–275. doi:10.1016/j.ijpharm.(2014.06.029)
- [20]. Hanif M, Zaman M & Chaurasiya V Polymers used in buccal film: A Review. *Designed Monomers and Polymers* 18(2):105–111. doi:10.1080/15685551.2014.971389, (2014)
- [21]. Venkatalakshmi R, Sudhakar Y, Madhuchudana C C, Sasikala C & Varma M M. Buccal drug delivery using adhesive polymeric patches. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 3(1):35–41, (2012)

Référence bibliographique chapitre II

- [22]. Güngör S, Sedef M & Zsoy Y Plasticizers in transdermal drug delivery systems. *Recent Advances in Plasticizers*. doi:10.5772/38156,(2012)
- [23]. Dixit R P & Puthli S P Oral strip technology : Overview and future potential. *journal of controlled release* 139(2):94–107, (2009)
- [24]. Siddiqui M D N, Garg G & Sharma P K A short review on " A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents. *Advances in Biological Research* 5 (6):291-303, (2011)
- [25]. Hanif M, Zaman M & Chaurasiya V Polymers used in buccal film: A Review. *Designed Monomers and Polymers* 18(2):105–111. doi:10.1080/15685551.2014.971389, (2014)

III.1. Introduction :

La voie d'administration indique la façon dont le médicament est administré au malade. Elle définit le mode d'acheminement du PA à son lieu d'action. Différentes voies sont possibles : orale, buccale, sublinguale, rectale, parentérale, locale et par inhalation.

Le choix de la voie d'administration dépend de l'objectif thérapeutique, des possibilités d'administration chez le malade et des propriétés physico-chimiques des molécules.

III.2. Voie d'administration transmuqueuse buccale :

L'administration de médicaments par la muqueuse buccale est une méthode alternative d'administration systémique de médicament qui offre plusieurs avantages par rapport aux méthodes injectables et entérales. La muqueuse buccale étant très vascularisée, les médicaments qui y sont absorbés passent directement dans la circulation générale, sans passer par le tractus gastro-intestinal et le métabolisme de premier passage hépatique. Pour certains médicaments, cela se traduit par un début d'action rapide et une voie d'administration plus confortable et plus pratique.

Les voies d'administration transmuqueuse des médicaments incluent les voies suivantes[1, 2, 3, 4, 5] :

- voie transmuqueuse rectale ;
- voie transmuqueuse vaginale ;
- voie transmuqueuse nasale ;
- voie transmuqueuse orale, elle-même subdivisée en :
 - * voie sublinguale
 - * voie transmuqueuse buccale
 - * autre (p. ex., voie transmuqueuse palatale)
- autres voies transmuqueuses (p. ex., voie oculaire, pulmonaire, etc.).

III.2.1. Anatomie et physiologie de la muqueuse buccale :

La muqueuse buccale est la membrane humide qui tapisse toutes les surfaces de la cavité buccale à l'exception des dents (**Figure III.1**). Il existe trois types différents de muqueuse buccale : la muqueuse bourdante, la muqueuse masticatoire et la muqueuse spécialisée. Chacune ayant des caractéristiques qui reflètent le rôle et l'environnement auquel elles sont exposées : épithélium plus ou moins épais, kératinisé ou non, chorion plus ou moins dense, présence ou absence d'une sous muqueuse [6,7]

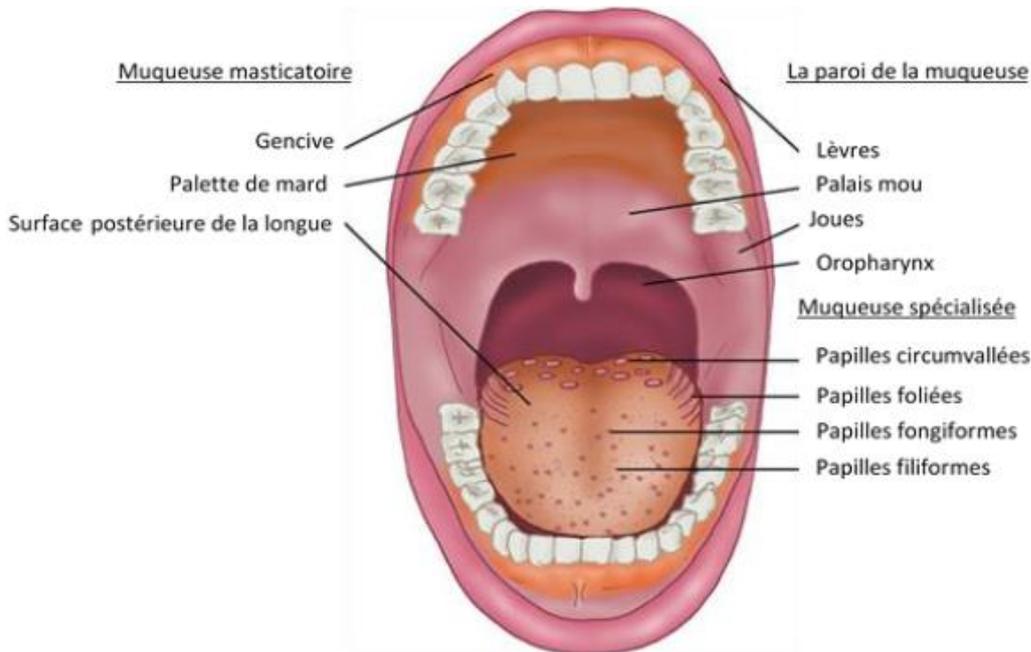


Figure III.1 : Distribution des différents types de muqueuse buccale [7]

- **Muqueuse bourdante** : appelée aussi muqueuse de revêtement, représente la plus large partie de la muqueuse buccale. Elle revêt le versant muqueux des lèvres, des joues, du plancher, de la face ventrale de la langue ainsi que le palais mou. Sa texture est souple et lâche car l'épithélium n'est pas kératinisé. Son chorion très vascularisé est lié à une structure sous-muqueuse d'une texture lâche [6].

- **Muqueuse masticatrice** : tapisse les gencives et le palais dur. Comme son nom l'indique, cette muqueuse est responsable des processus masticatoires et doit donc être résistante car elle est exposé à des risques d'abrasion et d'infection potentielle par des aliments porteurs de pathogènes. Contrairement à la muqueuse bourdante, elle est kératinisée en surface et sans interposition de sous-muqueuse [7].
- **Muqueuse spécialisée** : se situe au dos de la langue, elle possède une muqueuse présentant des caractéristiques de muqueuse masticatoire (kératinisés) et de muqueuse de revêtement. De nombreuses papilles interviennent dans la fonction gustative [6].

Généralement, la muqueuse buccale en tant que site d'absorption en biopharmacie ou pharmacologie correspond à la muqueuse bourdante, plus précisément la muqueuse des joues ainsi que celle sous la langue.

La microscopie optique révèle plusieurs motifs distincts de maturation dans l'épithélium de la muqueuse buccale humaine en fonction des différentes régions de la cavité buccale. La muqueuse buccale est constituée d'un épithélium sous lequel se trouve la membrane basale de soutien. La membrane basale est à son tour soutenue par des tissus conjonctifs dénommé lamina propria ou chorion (**Figure III.2**). Les cellules épithéliales issues des cellules basales matures changent de forme et augmentent de taille en se déplaçant vers la surface. L'épaisseur de l'épithélium buccal chez l'homme, le chien et le lapin est déterminée comme étant d'environ 500 à 800 μm . La membrane basale forme une couche distinctive entre les tissus conjonctifs et l'épithélium. Elle fournit l'adhérence nécessaire entre l'épithélium et les tissus conjonctif et sous-jacent fonctionnent comme un support mécanique pour l'épithélium. Les tissus conjonctif et sous-jacent fournissent de nombreuses propriétés mécaniques de la muqueuse orale [8].

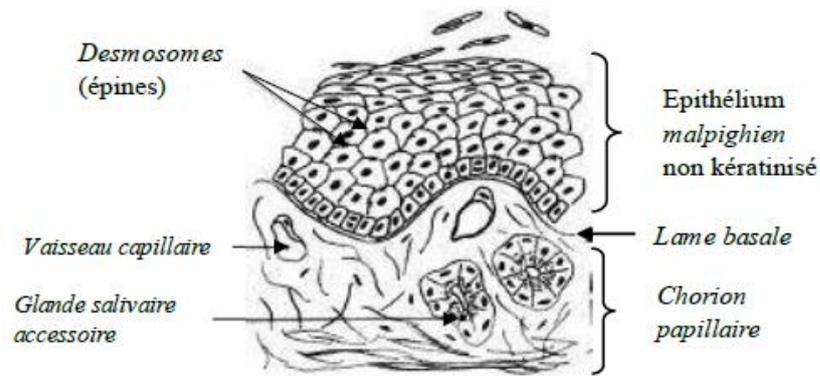


Figure III.2 : Structure de la muqueuse buccale [6]

Les meilleurs résultats en termes de biodisponibilité buccale seront obtenus en administrant un principe actif lipophile, de faible poids moléculaire à travers un épithélium non kératinisé et de faible épaisseur.

III.2.2. Mécanisme d'absorption de médicament à travers la muqueuse buccale :

Les principaux mécanismes intervenant dans la pénétration des molécules à travers les membranes épithéliales de la muqueuse buccale sont : diffusion passive simple (paracellulaire, trans cellulaire), diffusion médiée par un transporteur et le transport actif, ainsi que d'autres mécanismes spécialisés, dont l'endocytose [9].

La plupart des médicaments traversent la muqueuse buccale par diffusion passive, en utilisant deux voies (**Figure III.3**) : paracellulaire (entre les cellules à travers les jonctions intercellulaires) ou trans cellulaire (intracellulaire). Les espaces intercellulaires et le cytoplasme sont hydrophiles et constituent des barrières de perméabilité pour les molécules lipophiles. Dans le cas contraire, les lipides intercellulaires et la membrane cellulaire agissent comme des barrières de perméabilité aux molécules hydrophiles en raison de leur nature lipophile. Selon la littérature, la caféine, le mannitol, la flécaïnide et le sotalol sont transportés par voie paracellulaire en raison de leurs propriétés hydrosolubles, tandis que le fentanyl, l'estradiol, la lamotrigine et la buspironne sont transportés par la voie trans cellulaire en raison de leur propriété liposoluble [10].

Certains médicaments, comme la nicotine, peuvent pénétrer la muqueuse buccale par ces deux voies simultanément. Cependant, la voie qui offre le moins d'obstacles à la pénétration est généralement privilégiée, en fonction des propriétés physicochimiques des médicaments (par exemple, la taille, le potentiel de liaison hydrogène, la charge, la conformation et lipophilie) [11].

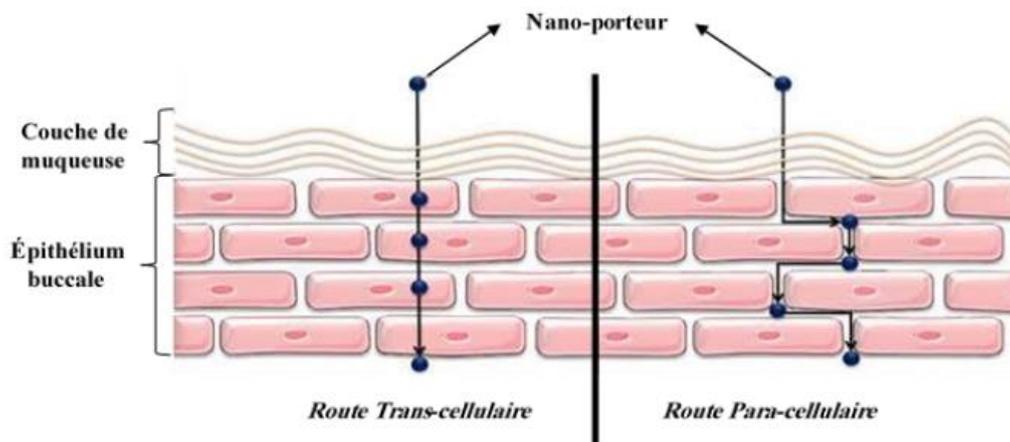


Figure III.3 : Différentes voies potentielles de pénétration transmuqueuse [12]

III.2.3 Devenir du médicament absorbé par voie buccale :

L'irrigation de la muqueuse buccale est assurée par les branches terminales de trois artères issues de l'artère carotide externe : l'artère maxillaire, l'artère faciale et l'artère linguale. Les débits sanguins les plus élevés sont observés à la hauteur de la muqueuse de la joue et de la gencive. Le plancher de la bouche et le palais, sont quant à eux perfusés à des vitesses sensiblement inférieures, donc la muqueuse buccale est sillonnée d'un important réseau de vaisseaux sanguins. Les médicaments administrés par cette voie sont donc rapidement absorbés dans la circulation systémique, ce qui permet un début d'action rapide. De plus, les médicaments évitent l'acidité et l'action des protéases gastriques ainsi que l'effet du premier passage hépatique et du métabolisme intestinal. Ce qui fait que le principe actif absorbé à partir de la muqueuse buccale ne sera donc soumis à aucun métabolisme pré systémique [13].

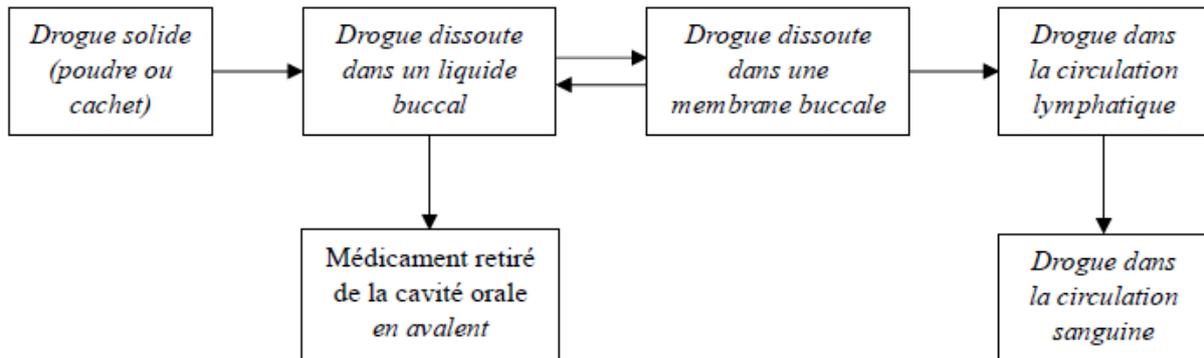


Figure III.4 : Représentation schématique de la cinétique d'absorption du médicament administré par voie buccale [13]

III.2.4. Avantages et inconvénients de l'absorption buccale :

Le **Tableau III.1** récapitule les avantages et les inconvénients de l'absorption buccale.

Tableau III.1 : Avantages et inconvénients de l'absorption buccale

Avantages	Inconvénients
Accessibilité, possibilité d'une prise de médicament par le patient lui-même	Faible temps de séjours de la forme à cause de la vidange salivaire et du nettoyage par la langue
Amélioration de l'observance du patient par rapport à la voie injectable et à la voie pulmonaire ou orale	Faible surface d'absorption
Une action relativement rapide, surtout en cas d'urgence.	Absorption diminuée en cas de tabagisme
Contournement du premier effet hépatique de la dégradation de PA dans le tractus gastro-intestinal offrant ainsi une plus grande biodisponibilité.	Absorption modifiée par la mastication des aliments
Vascularisation importante	Impossibilité d'administration des médicaments irritants ou qui ont un goût amer
Possibilité de retrait rapide en cas de forme à libération prolongée	Une hydratation excessive peut entraîner la formation d'une surface glissante
Une réduction significative de la dose peut être obtenue, réduisant ainsi les effets secondaires dépendant de la dose	La précision des doses peut être remise en doute, notamment si le médicament est recraché ou avalé rapidement, empêchant l'absorption totale du PA au niveau buccale.
La présence de la salive assure une quantité relativement faible d'eau pour la dissolution de médicaments.	

III.3. Voie d'administration transdermique :

L'administration transdermique des médicaments est devenue de plus en plus une voie très avantageuse par rapport aux autres voies d'administration traditionnelles [14]. En raison de sa nature non invasive, cette voie permet au patient de mieux suivre son traitement et de s'auto-administrer les différents médicaments [15].

L'apparition de ces systèmes thérapeutiques transdermiques a largement contribué au développement de l'administration par voie transcutanée. La couche cornée de la peau humaine, forme une barrière forte pour les substances exogènes dans laquelle plusieurs approches ont été adoptées pour la vaincre. La recherche s'oriente aussi vers l'application de techniques de diffusion «active» faisant appel à une stimulation énergétique comme l'iontophorèse ou l'électroporation pour augmenter le passage des principes actifs peu ou pas du tout absorbés à travers la peau [16].

II.3.1. Anatomie de la peau

La peau (**Figure III.6**) est l'organe du corps le plus accessible et le plus vaste, avec une surface de 1,7 m² représentant 16% de la masse corporelle totale d'une personne moyenne. Elle peut être divisée en trois régions principales: l'épiderme, qui contient la couche cornée; le derme qui confère la force et élasticité à la peau et l'hypoderme qui est la couche la plus profonde et qui garantit la protection contre les chocs physiques, l'isolation thermique [17,18, 19].

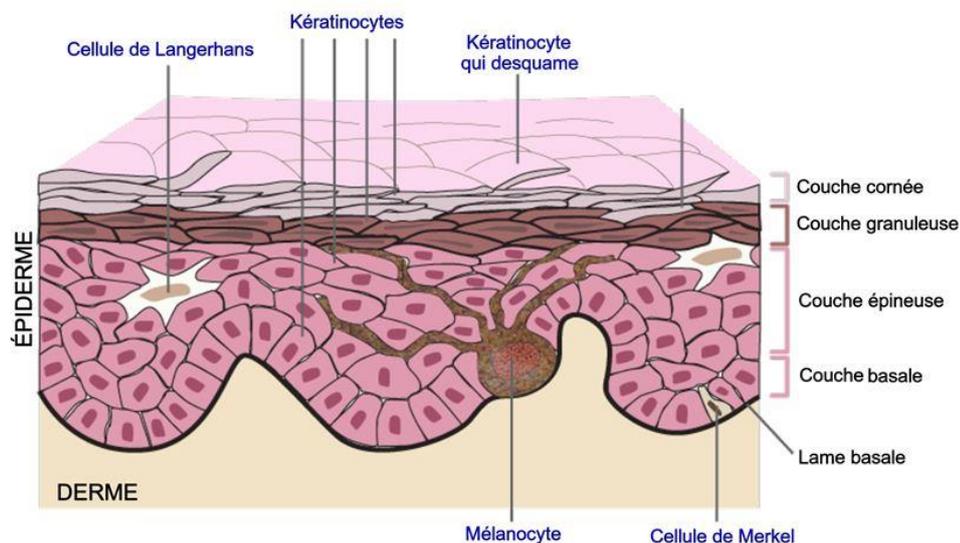


Figure III.5 : Anatomie de la peau

Chapitre III: Voies d'administration des patchs médicamenteux

Cette équation décrit le taux de transfert (le 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 ($\frac{dc}{dx}$)

A ce stade, il est important de rappeler l'équation de la vitesse de stokes-Einstein.

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

J: Flux de diffusion

D: Coefficient de diffusion des médicaments

dc/dX: Gradient de concentration sur distance x

R: Constante de gaz

T: Température

No: Nombre d'Avogadro

η]: Viscosité de la solution [23]

II.3.3. Avantages et désavantages de l'absorption transdermique

Les patchs transdermiques offrent divers avantages et inconvénients par rapport à d'autres modes d'administration (**Tableau III.2**).

Tableau III.2: Avantages et désavantages de l'absorption transdermique [24]

Avantages	Désavantages
Concentrations plasmatiques plus stables que d'autres formes ;	Influences de divers facteurs (altération de la peau, fièvre, activité sportive, chaleur, site d'application) ;
Non invasif ;	
Facilité d'utilisation ;	
Action locale : PA au site d'action ;	Réactions d'hypersensibilité aux composants
Action à différents niveaux de profondeur et de structure ;	des adhésifs (par exemple irritation, exanthème, prurit, dermatite).
Action systémique possible.	

- [1].Anderson GD, Saneto RP. Current oral and non-oral routes of antiepileptic drug delivery. Ad Drug Delivery Rev;64:911-8, (2012)
- [2].Anderson M, Tambe P, Sammons H et al. Pharmacokinetics of buccal and intranasal lorazepam in healthy adults volunteers. Eur J Clin Pharmacol;68:155-9, (2012)
- [3].Coluzzi PH. Sublingual morphine: efficacy reviewed. J Pain Symptom Manag;16(3):184-92,(1998)
- [4].Drolet C, Roy H, Laflamme J et al. Feasibility of a Comfort Care Protocol Using Oral Transmucosal Medication Delivery in a Palliative Neonatal Population. Journal of Palliative Medicine;19(4):4: 442-50. (2016)
- [5].Engelhardt T, Crawford M. Sublingual morphine may be a suitable alternative for pain control in children in the postoperative period. Paediatric Anaesthesia;11:81-3. (2001)
- [6].Cook S.L, Stéphanie P. BULL, Lisa Methven, Jane K, Parker, Vitaly V. Khutoryanskiy ; Mucoadhesion : A food perspective, Food Hydrocolloids.doi 10.1016/j. Foodhyd. (2017 .05.043).
- [7].Ni Zeng ; Formulation et caractérisation d'une forme buccale mucoadhésives thermogélifiante pour administration de sulfate de salbutamol. Pharmacologie. Thèse pour l'obtention du grade docteur de l'Université ParisDescart.. Français. FfNNT : 2015UUSPCB075ff. Fftel-01186766ff.(2015)
- [8].Salamat-Miller, Montakarn Chittchangel, Thomas P. Johnston ; The use of mucoadhésives polymers in buccal drug delivery. Doi : 10.2016/j.addr .2005.07.003.
- [9].Niccolazzo,J.A., Finnin, B.C ; In Vivo and In Vitro Models for assessing drug absorption Across the buccal Musosa, in :Ehhardt, K.J (Eds .). Drug absorption studies , . Biotechnology :Pharmaceutical Aspects . Springer US. New york, USA. 7,89-111. (2008)
- [10]. Sarmiento Bruno, Soraia pinto et Manuela E Pintado ; In vivo, ex vivo and in vitro assessment of buccal permeation of drugs from delivery systems . . Expert Opinion on drug Delivery, DOI :10 .1080/17425247.2020.1699913. (2019)
- [11]. Tayal Shivan and Nishiprakash Jain ; Buccal control drug delivery system : A review, vol 2, (2011) .
- [12]. Macedoa Ana S , Pedro M, Castro, Luis Roque, Natália G. Thoméd, Catarina P. Reis , Manuela E,Pintado , Pedro Fonte ; Novel and revisited approaches in

- nanoparticle systems for buccal drug delivery. *Journal of Controlled Release* 320.125-141 . (2020)
- [13]. Jacques. , Buri P. ; Muqueuse buccale et systèmes thérapeutiques bioadhésifs . Edition Médecine et hygiène, RMS édition . 4 mars 1998.
- [14]. Patravale V, Dandekar P, Jain R. Nanoparticulate drug delivery: perspectives on the transition from laboratory to market. Elsevier Science; 2012.
- [15]. Arunachalam A, Karthikeyan M, Kumar DV, Prathap M, Sethuraman S, Kumar A, Manidipa S. Transdermal drug delivery System?: a review. *Current Pharm Res*;1(1):70e81.(2010)
- [16]. Bryan J. Transdermal drug delivery may be a common technique in the future. *The Pharmaceutical Journal* ; 273: 292-3.(2004)
- [17]. Menon, G.K. New Insights into Skin Structure: Scratching the Surface. *Adv. Drug Deliv.Rev.*(2017)
- [18]. Liu, X.; Kruger, P.; Maibach, H.; Colditz, P.B.; Roberts, M.S. Using Skin for Drug Delivery and Diagnosis in the Critically Ill. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 77, 40-49. (2014)
- [19]. Sherwood, A.; Bower, J.K.; McFetridge-Durdle, J.; Blumenthal, J.A.; Newby, L.K.; Hinderliter, A.L. Age Moderates the Short-Term Effects of Transdermal 17 β -Estradiol on Endothelium-Dependent Vascular Function in Postmenopausal Women. *Arterioscler.Thromb. Vasc.Biol*, 27, 1782-1787. (2007)
- [20]. Schuetz, Y.B.; Naik, A.; Guy, R.H.; Kalia, Y.N. Emerging Strategies for the Transdermal Delivery of Peptide and Protein Drugs. *Expert Opin. Drug Deliv*, 2, 533-548. . (2005)
- [21]. Schoellhammer, C.M.; Blankschtein, D.; Langer, R. Skin Permeabilization for Transdermal Drug Delivery: Recent Advances and Future Prospects. *Expert Opin Drug* (2002)
- [22]. Shahzad, Y.; Louw, R.; Gerber, M.; du Plessis, J. Breaching the Skin Barrier through Temperature Modulations. *J. Control. Release*, 202, 1-13.(2015)
- [23]. B. Brodin, B. Steffansen, and C. U. Nielsen, "Passive diffusion of drug substances:the concepts of flux and permeability," *Mol. Biopharm.*, pp. 135–151, (2010).
- [24]. Mark R. Prausnitz , Robert Langer,Administration transdermique des médicaments,*Nat Biotechnol*, 26(11):1261–1268.(2008)

IV.1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre travail de recherche est d'élaborer des patchs médicamenteux à base du Bésilate d'Amlodipine ; un antihypertenseur en utilisant des polymères bio adhésifs à l'aide de la technique de la coulée au solvant.

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

Pour réaliser notre travail de recherche, nous avons bénéficié d'un stage pratique au niveau du site de production Antibiotical du groupe Sidal / Médéa. Notre séjour au sein de cette enceinte industrielle nous a permis de réaliser et de caractériser les différents essais des formulations d'un patch médicamenteux. Les formulations préparées ont été caractérisées par différentes méthodes d'analyses physico-chimiques et biopharmaceutiques à savoir, la spectrophotométrie UV-Visible, la spectrophotométrie Infra-Rouge et le test de dissolution *in vitro*.

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

Deux (02) exemples de produits de référence à base de Bésilate d'Amlodipone sont présentés sur la **Figure IV.1** ci-dessous. Il s'agit des médicaments Amlopres®, comprimé à 2,5 mg et Tensodipine®, gélule à 5 mg (fabricant : Frater Razes).



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

IV.3. Matières premières et matériel utilisés :

Les matières premières, les différents équipements et l'appareillage utilisés dans notre étude pour l'ensemble des essais de formulation et de contrôle réalisés seront décrits ci-après.

IV.3.1. Matières premières :

Les matières premières (principe actif, polymères, solvants) utilisées pour notre expérimentation lors de la formulation d'un patch médicamenteux sont comme suit :

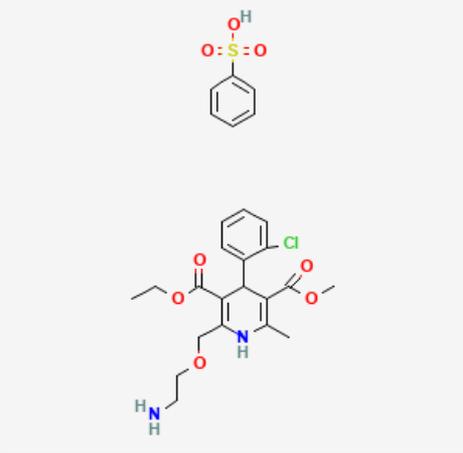
- Bésilate d'Amlodipine $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ $C_6H_6O_3S$;
- Poly vinyl pyrrolidone (PVP K30);
- Hydroxyéthylcellulose (HEC) ;
- Carboxyméthylcellulose de sodium (NaCMC) ;
- Polycaprolactone (PCL) ;
- Ethanol C_2H_6O ;
- Méthanol CH_3OH ;
- Dichlorométhane (DCM) ;
- Glycérol $C_3H_8O_3$;
- Eau distillée H_2O .

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Principe actif : Bésilate d'Amlodipine

Les principales caractéristiques physicochimiques du principe actif Bésilate d'Amlodipine sont résumées dans le **Tableau IV.1** suivant :

Tableau IV.1 : Propriétés physicochimiques du Bésilate d'Amlodipine [1,2]

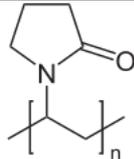
Désignation	Spécifications
Formule moléculaire	$C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ $C_6H_6O_3S$
Formule chimique	acide benzènesulfonique ;3-O-éthyl-5-O-méthyl-2-(2-aminoéthoxyméthyl)-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate
Poids moléculaire (g/mole)	567,05
Poids de fusion (°C)	203
Structure chimique	
Aspect	Poudre fine, de couleur jaune clair
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol et peu soluble dans le 2-propanol

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Poly vinyl pyrrolidone (PVP K30):

Les principales caractéristiques physicochimiques de la PVP K30 sont résumées dans le **Tableau IV.2** suivant :

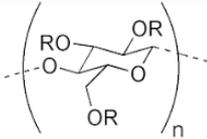
Tableau IV.2 : Propriétés physicochimiques de la Polyvinylpyrrolidone (PVPK30) [3]

Désignation	Spécifications
Formule brute	$(C_6H_9NO)_n$
Formule chimique	
Masse molaire (g/mol)	2 500 - 2 500 000
Solubilité	Soluble dans l'eau, l'acide acétique, l'acide formique, l'éthanol, le chloroforme, le dichlorométhane et le glycérol
Masse volumique (g/cm ³)	1,2
Aspect	Poudre blanche
Température de transition vitreuse (°C)	110 à 180

Hydroxyéthylcellulose (HEC) :

Les principales caractéristiques physicochimiques du HEC sont résumées dans le **Tableau IV.3** suivant :

Tableau IV.3 : Propriétés physicochimiques d'hydroxyéthylcellulose [4]

Désignation	Spécifications
Formule brute	$(C_2H_6O_2)_x$
Formule chimique	 R = H or CH ₂ CH ₂ OH
Masse molaire	Variable
Solubilité	dans l'eau froide ou chaude
Point de fusion	140 °C (284 °F; 413 K)
Aspect	Poudre blanche ou légèrement jaunâtre

Polycaprolactone (PCL):

Les principales caractéristiques physicochimiques de PCL sont résumées dans le **Tableau IV.4** suivant :

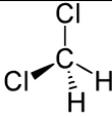
Tableau IV.4 : Propriétés physicochimiques du polycaprolactone (PCL) [3]

Désignation	Spécifications
Masse moléculaire (g/mol)	20 000 jusqu'à 100 000
Masse volumique (g/mol)	1,11
Température de transition vitreuse (°C)	-55,-60
Température de fusion (°C)	55-65
Température de décomposition (°C)	300-350
Cristallinité(%)	67-68
Solubilité	Soluble dans le chloroforme, le dichlorométhane... Peu soluble dans l'acétone, l'acétate d'éthyle... Insoluble dans les alcools, les huiles...

Dichlorométhane(DCM) :

Quelques propriétés caractéristiques physicochimiques du dichlorométhane sont données dans le **Tableau IV.5** ci-dessous.

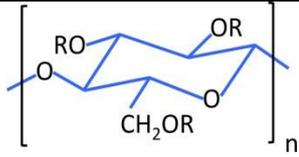
Tableau IV.5 : Propriétés physicochimiques du dichlorométhane [3]

Désignation	Spécifications
Formule chimique	
Formule brute	CH_2Cl_2
Densité (g/cm ³)	1,33
Point d'ébullition (°C)	40
Masse molaire (g/mol)	84,93
Odeur	Odeur désagréable, toxique
Aspect	Liquide incolore
Solubilité	Peu soluble dans l'eau Miscible avec la plupart des solvants organiques

Carboxyméthylcellulose (NaCMC) :

Les principales caractéristiques physicochimiques de NaCMC sont résumées dans le **Tableau IV.6** suivant :

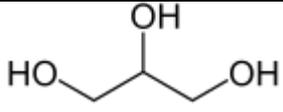
Tableau IV.6 : Propriétés physicochimiques de carboxyméthylcellulose de sodium (NaCMC) [5]

Désignation	Spécifications
Formule brute	CH ₂ -COOH
Formule chimique	
Taille des particules	< 0,18mm(97%min)
Viscosité	à 5% dans l'eau : de 3000 à 5000 mPas (à 20 °C)
Densité	0,6 ± 0,1 kg/là 20 °C
Aspect	Poudre blanche-beige

Glycérol ou Glycérine :

Les principales caractéristiques physicochimiques du glycérol sont résumées dans le **Tableau IV.7** suivant :

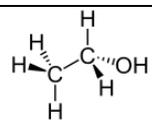
Tableau IV.7 : Propriétés physicochimiques du glycérol [6,7]

Désignation	Spécifications
Formule brute	$C_3H_8O_3$
Formule chimique	
Masse molaire (g/mol)	92,0938
Masse volumique (g/cm ³)	1,2604 (17,5°C)
Apparence	Liquide incolore, hygroscopique, visqueux
Solubilité	Miscible avec l'eau, l'alcool. Soluble dans 11 parts d'acétate d'éthyle, Insoluble dans le benzène, le chloroforme, les huiles....

Ethanol :

Les principales caractéristiques physicochimiques de l'éthanol sont résumées dans le **Tableau IV.8** suivant :

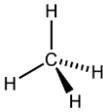
Tableau IV.8 : Propriétés physicochimiques de l'éthanol [3,8]

Désignation	Spécifications
Formule brute	C_2H_6O
Formule chimique	
Masse molaire (g/mol)	$46,0684 \pm 0,0023$
Masse volumique (g /cm ³)	0,789
Poids de fusion (°C)	78,5
Apparence	Liquide incolore, limpide, volatile, inflammable et hygroscopique.
Solubilité	Miscible à l'eau et au chlorure de méthylène.

Méthanol :

Les principales caractéristiques physicochimiques du solvant méthanol sont résumées dans le **Tableau IV.9** suivant:

Tableau IV.9 : Caractéristiques physicochimiques du méthanol [3]

Désignation	Spécifications
Formule brute	CH ₃ OH
Formule chimique	
Masse molaire g/mol	32,04
Masse volumique kg/m ³	792
Densité g/cm ³	0,79
Point d'ébullition °C.	64,7
Aspect	Liquide incolore
Odeur	Légère odeur alcoolique à l'état pur, odeur répulsive et âcre à l'état brut
Point de fusion °C	-97,6

VI.3.2. Equipements et appareillage utilisés :

Les différents équipements et appareillage utilisés dans notre étude pour l'ensemble des essais de formulation et de contrôle réalisés sont comme suit (**Annexe 1**) :

- Balance analytique de précision ;
- Plaque chauffante avec agitateur magnétique ;
- Appareil de dissolution ;
- Spectrophotomètre UV Visible ;
- Appareil de fusion;
- Microscope optique ;
- Spectrophotomètre Infrarouge ;
- pH-mètre ;

- Appareil de Karl Fischer ;
- Étuve de séchage ;
- Micromètre ;
- Bec Bunsen.

VI.3.3. Verrerie et matériel de laboratoire :

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

- 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, cutteur, pince.

VI.4. Méthode de préparation du patch médicamenteux :

Nous avons préparé neuf (09) formulations (F1 à F9). Le protocole opératoire suivi pour chaque formulation du patch médicamenteux est décrit ci-dessous :

- Préparer une couche de support en faisant dissoudre 0,2g de PCL dans 10 ml de DCM ;
- Après dissolution totale, la solution résultante est versée dans une boîte de pétri puis séchée dans une étuve à 40°C ;

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

- Préparer une solution aqueuse polymérique à l'aide de NaCMC, HEC et PVP K30 selon les quantités indiquées sur le **Tableau IV.10**, sous agitation constante à une vitesse de 700 (tr/min) jusqu'à dissolution totale ;
- Laisser la solution visqueuse obtenue au repos pendant 30min;
- Préparer une solution médicamenteuse en faisant dissoudre la quantité désirée de Bésilate d'Amlodipine dans l'éthanol ;
- Verser la solution médicamenteuse sur la solution polymérique. Après homogénéisation des deux solutions, ajouter 1 ml de glycérol sous agitation constante pendant 15min ;
- Maintenir le mélange visqueux formé au repos pendant 30 min ou plus ;
- Verser le mélange obtenu sur la couche de support ;
- Laisser sécher à l'étuve pendant quelques jours (2 à 4 jours) sous une température de 35 à 40°C;
- Après séchage, les patchs sont retirés de la boîte de pétri et découpés à une dimension de 1cm². Les patchs obtenus sont ensuite emballés dans un papier d'aluminium puis stockés.

Tableau IV.10 : Matrice des essais de formulation du patch médicamenteux

Polymères	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
NaCMC (mg)	100	200	300	100	200	300	100	200	300
HEC (mg)	100	100	100	200	200	200	300	300	300
PVP K30 (mg)	75	75	75	75	75	75	75	75	75

VI.5. Méthodes d'identification des matières premières :

L'ensemble des matières premières utilisées ont été caractérisées par différentes techniques d'analyses à savoir ; la spectrophotométrie UV-Visible et la spectroscopie infrarouge.

VI.5.1. Spectrophotométrie UV-Visible :

La spectrophotométrie UV-Visible est une technique basée sur l'absorption des radiations lumineuses par la matière dans le domaine s'étendant du proche Ultraviolet au très proche infrarouge, soit entre 180 et 1100 nm. Cette partie du spectre est désignée par l'UV-Visible, parce qu'elle englobe les radiations perceptibles par l'œil humain. D'une manière générale, elle apporte peu d'informations structurales, mais elle a, en revanche, beaucoup d'application en analyse quantitative. Les calculs de concentration découlent de la loi de Béer et Lambert. Le domaine spectral est divisé en trois plages de longueur d'onde appelées proche UV-Visible (185 – 400 nm), visible (400 – 900nm) et très proche infrarouge (900 – 1100nm). L'origine de l'absorption lumineuse est due à l'interaction de photons incidents avec les espèces de l'échantillon. Ainsi lorsqu'une molécule isolée absorbe un photon de l'UV Visible, l'énergie d'un ou plusieurs électrons de valence se trouve accrue en entraînant des perturbations.

Application de la spectroscopie UV-Visible :

Analyse quantitative :

La technique UV-Visible est largement exploitée en analyse quantitative, depuis fort longtemps. Les mesures reposent sur la loi de Béer et Lambert qui relie dans certaines conditions, l'absorption de la lumière à la concentration d'un composé en solution. La loi de Béer et Lambert est présentée ci-dessous :

$$A = \epsilon_{\lambda} I C$$

A : désigne l'absorbance, paramètre optique sans dimension, accessible au moyen du spectrophotomètre,

I : est l'épaisseur (en cm) de la solution traversée,

C : la concentration molaire,

ϵ_{λ} : Coefficient d'absorption molaire à la longueur d'onde λ spécifique à une substance qui absorbe en solution.

Analyse qualitative :

Les applications de la spectrophotométrie dans l'UV-Visible sont quelques peu limitées en analyse qualitative, parce que le nombre de maxima et minima d'absorption est relativement faible. L'identification indiscutable d'un composé est donc souvent impossible [9].

Le spectrophotomètre UV-Visible utilisé pour l'analyse de nos essais de formulation du patch médicamenteux est donné en **Annexe 1**. Cette analyse est réalisée sur l'ensemble des essais de formulation du patch médicamenteux.

VI.5.2. Spectroscopie Infra-Rouge (RT-TF)

La spectroscopie infrarouge est l'un des outils les plus utilisés pour la caractérisation et l'identification des molécules organiques. C'est une méthode de caractérisation rapide et sensible pour la plupart des molécules existantes. L'appareil infrarouge utilisé pour l'analyse de nos essais est donné en **Annexe 1**. Cette analyse est réalisée sur les matières premières, un essai de formulation et un essai témoin du patch médicamenteux. Le spectre IRTF de chaque échantillon est enregistré à température ambiante dans la plage de 400-4000 cm^{-1} .

VI.5.3. Point de fusion

La mesure du point de fusion du principe actif Bésilate d'Amlodipine a été réalisée à l'aide d'un appareil de fusion (**Annexe 1**) selon le protocole opératoire mentionné à la Pharmacopée Européenne [3] (**Figure VI.2**) :

- Préparer l'échantillon à mesurer à l'aide d'un tube capillaire que nous remplissons avec la poudre de Bésilate d'Amlodipine au niveau de 04 mm ;
- Régler l'appareil de mesure à la température de 150 °C ;
- Lors de la manipulation, nous augmentons progressivement la température de +1°C;
- Noter le point de fusion indiqué par l'instrument de mesure.

Cette analyse a été effectuée 03 fois. La moyenne des 03 mesures a été calculée.



Figure IV.2: Tube capillaire rempli par la poudre de Bésilate d’Amlodipine

IV.5.4. Teneur en eau :

La teneur en eau est la mesure de la quantité d'eau présente dans un matériau ou un échantillon. Elle est souvent exprimée en pourcentage par rapport à la masse totale de l'échantillon. Il existe plusieurs méthodes pour mesurer la teneur en eau ; Il est important de noter que la teneur en eau peut varier en fonction de divers facteurs, tels que la méthode d'analyse utilisée, les conditions de stockage et l'échantillon lui-même. Il est donc crucial de suivre des méthodes normalisées et appropriées pour obtenir des mesures précises et reproductibles de la teneur en eau.

La teneur en eau a été mesurée sur un échantillon de principe actif à l'aide d'un appareil de Karl Fischer (**Annexe 1**) en utilisant une pesée de 1g de Bésilate d’Amlodipine. La formule de calcul du pourcentage en eau de la matière première analysée est donnée dans l'**Annexe 3** [10].

IV.5.5. Résidu des Cendres sulfuriques

Le test du résidu des cendres sulfuriques a été réalisé sur un échantillon de principe actif selon la monographie de la Pharmacopée Européenne [11] en utilisant une pesée 1g de Bésilate d’Amlodépine pour laquelle on fait subir une calcination dans un creuset métallique à l'aide d'un Bec Bunsen (**Annexe 1**). La formule de calcul de ce paramètre d'analyse est donnée en **Annexe 3**.

IV.6. Méthodes de caractérisation des patchs

IV.6.1. 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 [3]. 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.6.2. 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.6.3. Endurance au pliage du patch

L'endurance au pliage a été déterminée en pliant plusieurs fois et au même endroit le patch (1cm^2) 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 [12].

IV.6.4. pH des patchs

Le pH des patchs a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre en introduisant l'électrode dans un bécher contenant le patch puis on verse 5 ml de solution tampon phosphate pH=6,8 sur l'échantillon à analyser [12].

IV.6.5. 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 de l'eau distillée ;
- Laisser les échantillons immergés dans le milieu liquide pendant une période de temps spécifiée (5min, 10min, 30min, 1h et 1h 30min) ;

- Retirer les échantillons du milieu liquide et éliminer l'excès de liquide en douceur en utilisant une technique appropriée ;
- Peser de nouveau les échantillons traités pour obtenir leur masse finale.

IV.6.6. Dosage du principe actif et étude de dissolution *in vitro* :

Le dosage de Bésilate d'Amlodipine dans le patch préparé et l'étude de dissolution *in vitro* ont été réalisés par l'analyse UV-visible. Pour cela, nous avons procédé à la réalisation d'un balayage de longueur d'onde dans l'UV entre 200 et 400 nm à l'aide d'une solution Bésilate d'Amlodipine de concentration égale à 0,25 mg/ml dans le méthanol et dans un milieu tampon à 6,8. Cette analyse nous permet de déterminer l'absorbance maximale du principe actif étudié.

Aussi, pour réaliser un test de spécificité, les polymères NaCMC, HEC et PVP K30 ont été analysés séparément par l'analyse UV-Visible.

Par la suite, l'établissement de deux (02) courbes d'étalonnage a été réalisé à l'aide de cinq (05) solutions standards préparées dans deux (02) milieux (méthanol et solution tampon à 6,8) par dilution à partir d'une solution mère (**Tableaux IV.11 et V.12**).

Préparation du milieu tampon phosphate 6,8 :

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

- Peser avec précision 6,80 g de KH_2PO_4 et faire dissoudre cette quantité dans 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.



Figure IV.3 : Préparation de la solution tampon à pH 6,8

Réalisation du test de dissolution

Le test de dissolution *in vitro* du principe actif Bésilate d’Amlodipine a été réalisé dans un milieu tampon phosphate à 6,8 selon l’ouvrage de référence pharmaceutique « USP40-NF35 » [13]. Pour chaque formulation de patch (F1 à F9), l’essai de dissolution est réalisé en triple sur une durée de temps de 24 heures à différents intervalles de temps.

Protocole opératoire du test de dissolution :

- Allumer le dissolu test ;
- Remplir chaque bac de dissolu-test avec 500ml du milieu de dissolution préalablement préparé ;
- Régler la température à 37°C puis mettre en marche le système de chauffage et laisser stabiliser ;
- Régler l’agitation à 50tr/min ;
- Quand la température atteint 37°C ± 0,5°C, introduire dans chaque bac les patches (préalablement pesées) et déclencher immédiatement l’agitation ;
- A l’aide d’une seringue de 5ml, effectuer des prélèvements chaque 5min, 10min, 30min, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h et 24heures ;
- Remplacer après chaque prélèvement, le volume prélevé (5ml) par le même Volume du milieu de dissolution ;
- Filtrer la solution avec un filtre seringue 0,45 µm ;
- Analyser les solutions par Spectrophotométrie UV-Visible à $\lambda_{\text{max}}=273$.

- [1]. Pharmacopée Européenne (2014)
- [2]. Pubchem, Bésilate d'amlodipine
- [3]. Ouvrage de référence pharmaceutique «Pharmacopée Européenne » 6ème édition, tome 2, (2008).
- [4]. Aqdas Noreen , Khalid Mahmood Zia , Shazia Tabasum , Sana Khalid , Rahila Shareef , Un point sur le greffage d'hydroxyéthylcellulose pour des applications polyvalentes ,(28/01/2020)
- [5]. Xiamen, Chine, *Commission du Codex Alimentarius "Carboxyméthylcellulose sodique (gomme de cellulose)" . GFSA en ligne. FAO,(2016).*
- [6]. J. G. Speight et Norbert Adolph Lange, Lange's Handbook of Chemistry, McGraw-Hill, 16^e éd., 1623 p. (ISBN 0-07-143220-5), p. 2.289, (2005)
- [7]. GLYCEROL [archive], Fiches internationales de sécurité chimique
- [8]. Ouvrage de référence pharmaceutique «Hand book of pharmaceutical excipients», 6^{ème} édition,(2009)
- [9]. T.TESSIER, N.MADET, Compte rendu du TP de spectrophotométrie UV-Visible, université de Créteil paris XII, licence IUP SIAL
- [10]. pharmacopée Britannique
- [11]. Mongraphie du produit Amlodipine bésilate, comprimé à 2,5 mg, 5mg et 10 mg, Pr SandozCanada Inc. (24 Juillet 2020)
- [12]. Yadav V., Sipai A., Mamatha Y., Prasanthi V. Administration transdermique de médicaments : une rédaction technique. *J.Pharm. Sci. Innov.* 1 : 5–12. [Google Scholar](2012)
- [13]. Ouvrage de référence pharmaceutique <<USP 40-NF 35>>

V.1 Caractérisation des matières premières :

V.1.1 Teneur en eau

La teneur en eau, mesurée sur un échantillon de Bésilate d'Amlodipine à l'aide d'un appareil de Karl Fischer est de 0,4 % (**Annexe 3**), le résultat obtenu est conforme selon les normes bibliographiques de la monographie de la Pharmacopée Britannique [1].

V.1.2. Point de fusion :

Le point de fusion du principe actif de Bésilate d'Amlodépine, mesuré à l'aide d'un appareil de fusion est égale à 203,0 C. Le résultat obtenu est conforme selon les normes bibliographiques [2].

V.1.3. Résidu des cendres sulfuriques :

Le test de cendres sulfuriques résiduelles a été réalisé sur un échantillon de principe actif Bésilate d'Amlodépine selon la monographie de la pharmacopée Britannique. L'équation de calcul est donnée en **Annexe 3** [1]. Le résultat d'analyse obtenu pour le test du résidu des cendres sulfuriques est égal à 0,09 %. Ce résultat est conforme aux normes bibliographiques de la monographie de la Pharmacopée Britannique [1].

V.2. Caractérisation physico- chimique du patch :

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

L'aspect physique des différents patches médicamenteux préparés lors de notre expérimentation sont minces, quasi transparents, homogènes, flexibles et adhésifs (**Figure V.1**). Pour notre cas, la taille de l'ensemble des patches formulés est de 78cm^2 . Chaque patch a été découpé sous forme de mini patches rectangulaires de 1cm^2 (**Figure V.2**). Quant à la texture de surface de notre patch, ce dernier présente une surface lisse et uniforme (**Figure V.1**). Ceci est du probablement aux excipients utilisés dans notre formulation tels que la CMC, le HEC 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).

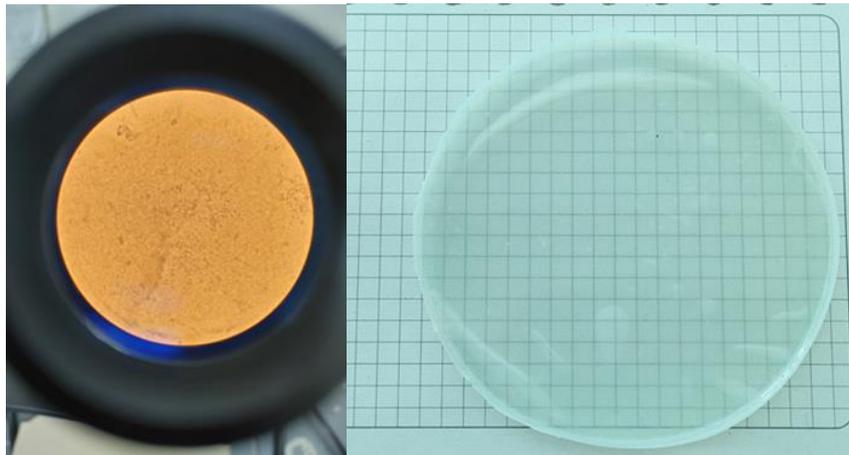


Figure V.1 : Aspect microscopique et macroscopique de patch F5



Figure V.2 : Mini patches de 1 cm² (F5)

V.2.2. Uniformité de masse du patch :

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 [1]. La première étape de l'analyse consiste à calculer la moyenne de chaque série de pesées pour chaque essai de formulation. Ensuite, nous avons calculé la moyenne et l'écart type pour chaque série de pesées, ce qui nous donne une mesure de la dispersion des valeurs autour de la moyenne.

Aussi, nous avons calculé le pourcentage de la déviation standard par rapport à la moyenne (%RSD) pour chaque pesée. Cela nous donne une indication de la variabilité relative par rapport à la moyenne. (Tableau V.8 en Annexe 2). Pour l'ensemble des essais de formulation réalisés (F1 à F9), les valeurs obtenues pour la masse moyenne sont très proches.

Pour toutes les séries de pesées, nous avons obtenus des RSD% similaires ou proches les uns des autres, Cela indique une bonne uniformité de masse, ce qui signifie que les résultats des pesées sont cohérents et présentent une faible variation par rapport à la moyenne. L'écart type σ est également faible, (**Tableau V.8 en Annexe 2**). Cela renforce l'indication d'une bonne uniformité de masse.

A noter que pour l'ensemble des formulations F1 à F9, la masse théorique de chaque formulation de patch a été calculé (**Tableau V.9, Annexe 2**) afin de déterminer le rendement massique de la formulation galénique (**Tableau V.10, Annexe 2**). Les résultats obtenus sont concluants vu que le rendement est très proche de 100%.

V.2.3. Uniformité d'épaisseur des patches :

L'épaisseur du patch a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisse numérique. Le **tableau V.11 (Annexe 2)** regroupe les valeurs expérimentales mesurées pour chaque mini patch ainsi que les valeurs calculées pour l'épaisseur moyenne.

D'après le **Tableau V.11**, nous constatons que l'épaisseur moyenne est uniforme pour chaque patch formulé (F1 à F9) puisque l'écart-type maximal obtenu n'excède pas 0,024. Il est à noter qu'une légère variation de l'épaisseur moyenne du patch a été observée (0,23mm à 0,16mm) entre les différentes formulations (F1 à F9). Ceci s'explique par la différence dans leur composition quantitative (**Tableau IV.10**) fixée dans la matrice des essais de formulation galénique de notre patch.

V.2.4. Endurance au pliage du patch :

L'endurance au pliage du patch a été déterminée en pliant plusieurs fois et au même endroit le patch de 1cm². Après avoir répété cette opération 350 fois, nous remarquons ni pliage, ni fracture du patch. Cela indique que notre patch présente une bonne endurance au pliage.

V.2.5. Mesure du pH du patch:

Le pH a été mesuré sur les neuf (09) formulations du patch, trois (03) fois chacune dans un milieu tampon pH=6,8 à différents intervalles de temps pendant 02 heures. Les valeurs moyennes du pH ont été enregistrées pour chaque essai (**Tableau V.7** en **Annexe 2**). Les résultats obtenus pour le pH des différentes formulations sont très proches (6,81 à 6,88). Nous nous en déduisons que le pH est très stable dans la période du temps étudiée.

V.2.6. Test de gonflement du patch

Les résultats du test de gonflement a été réalisé sur les neufs (09) formulations du patch, trois (03) fois chacune dans un milieu tampon pH=6,8 à différents intervalles de temps pendant 01heure 30 min. Les résultats obtenus sont représentés sous forme d'un tableau (**Tableau V.1**) et sous forme d'un graphique (**Figure V.3**).

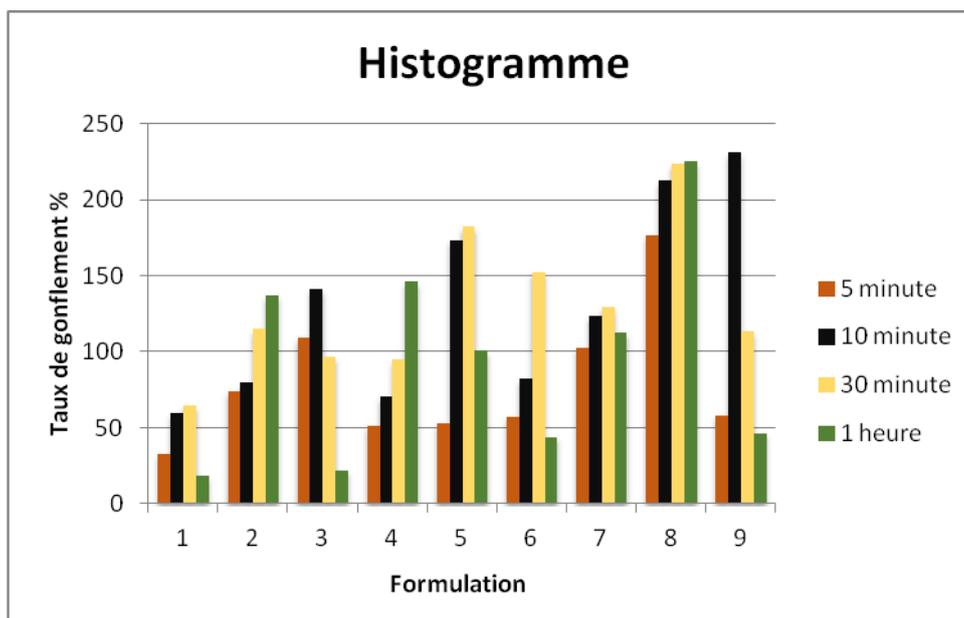


Figure V.3 : Taux de gonflement (%) des différentes formulations du patch en fonction du temps

Les résultats obtenus montrent que le gonflement débute instantanément pour l'ensemble des formulations. Le gonflement du patch apparait plus important pour les formulations F8 et F9 correspondantes à des quantités élevées en NaCMC et HEC. Nous nous en déduisons que la concentration du polymère influe significativement sur le gonflement du patch.

V.2.7. Dosage du PA et étude de la dissolution *in vitro*

La réalisation d'un balayage de longueur d'onde dans l'UV entre 200 et 400 nm à l'aide d'une solution Bésilate d'Amlodipine de concentration égale à 0,25 mg/ml dans le méthanol et dans un milieu tampon à 6,8 nous a permis de déterminer l'absorbance maximale de notre principe actif à une longueur d'onde aux alentours de 237nm (λ_{max}) (**Figures V.4 et V.5**). Aussi, pour réaliser le test de spécificité, les polymères NaCMC, HEC et PVP K30 ont été analysés séparément par l'analyse UV-Visible. Les spectres UV-Visible de chaque polymère seul est présenté sur les **Figures V.6, V.7 et V.8**. Les courbes d'étalonnage obtenues par l'analyse UV-visible sont présentées sur les **Figures V.9 et V.10**.

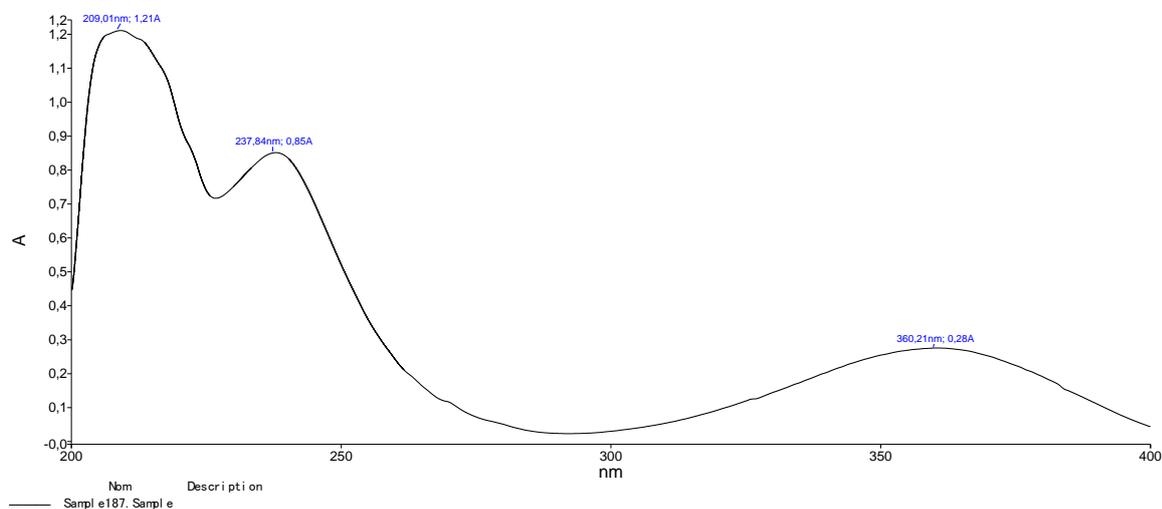


Figure V.4 : Longueur d'onde maximale d'absorption d'Amlodipine (Milieu méthanol)

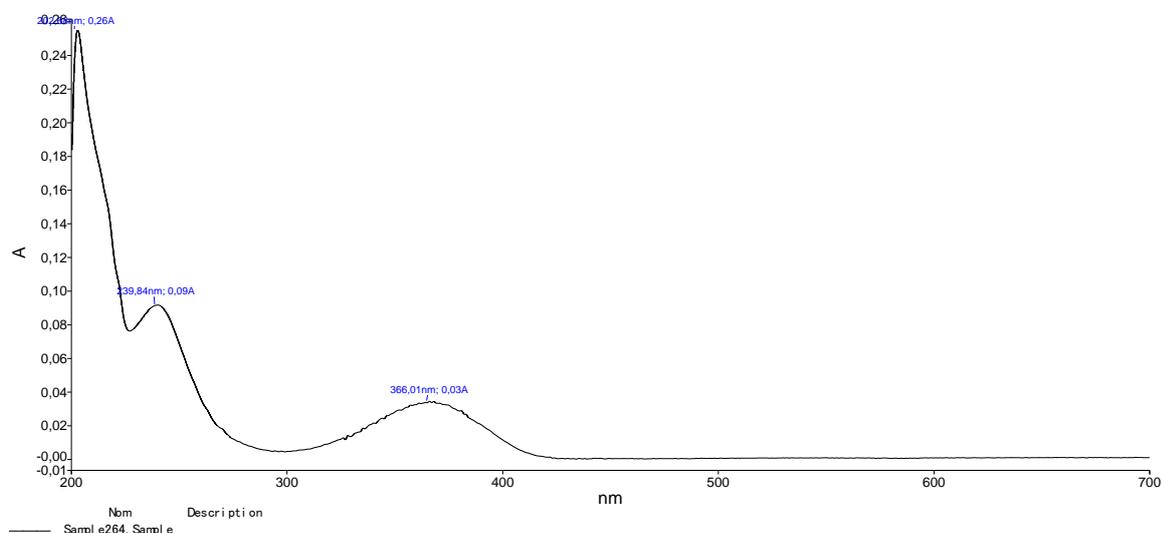


Figure V.5 : Longueur d'onde maximale d'absorption d'Amlodipine (Milieu tampon 6,8)

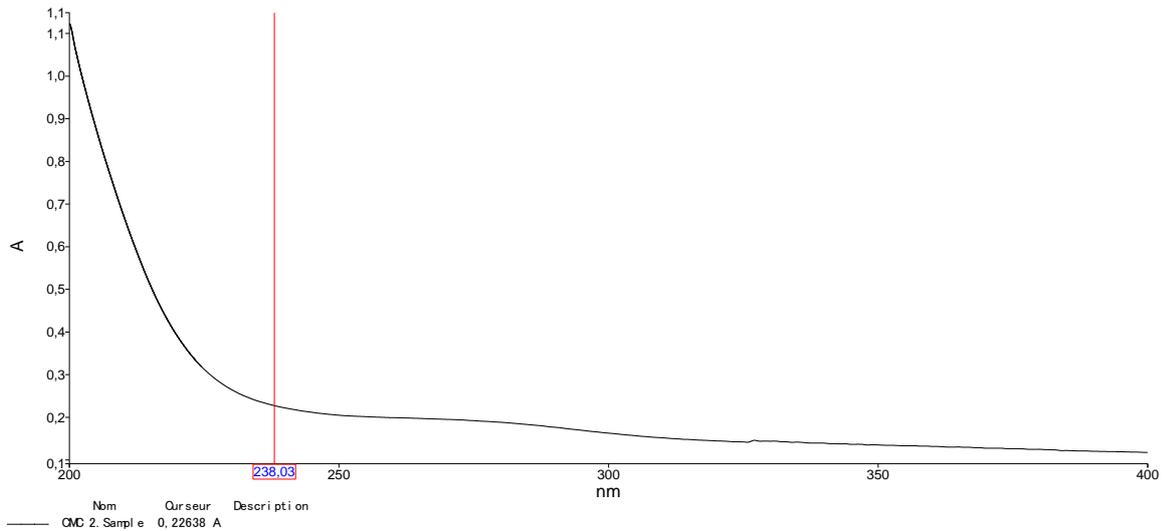


Figure V.6 : Longueur d'onde maximale du polymère NaCMC

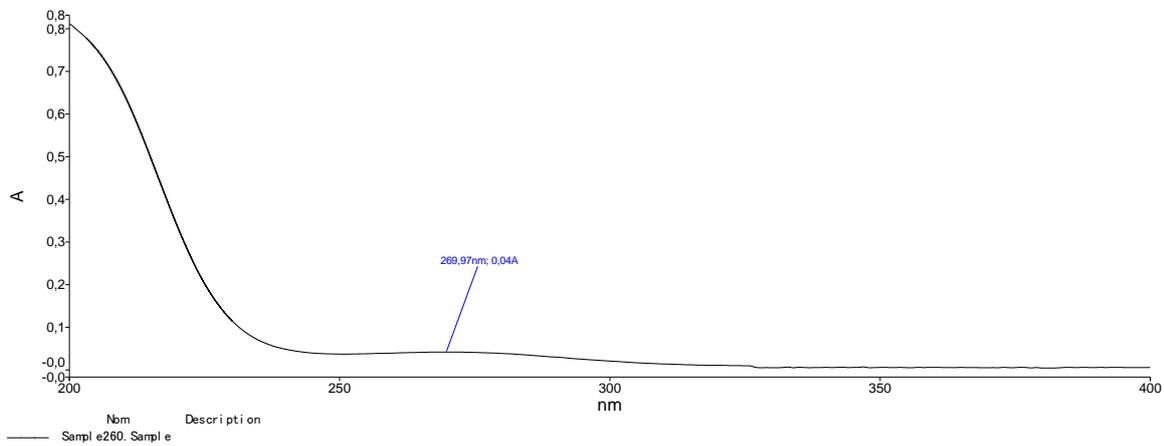


Figure V.7 : Longueur d'onde maximale du polymère HEC

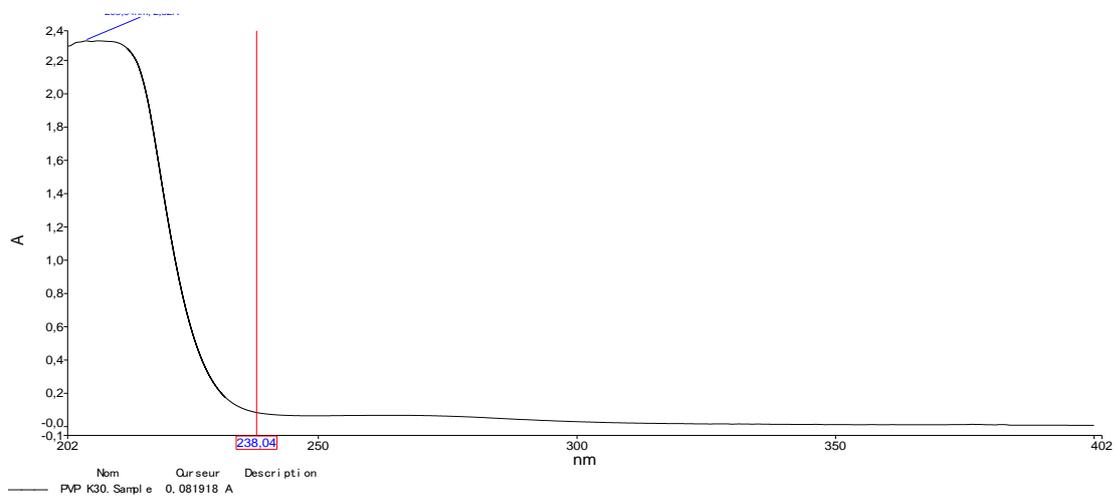


Figure V.8 : Longueur d'onde maximale du polymère PVP K30

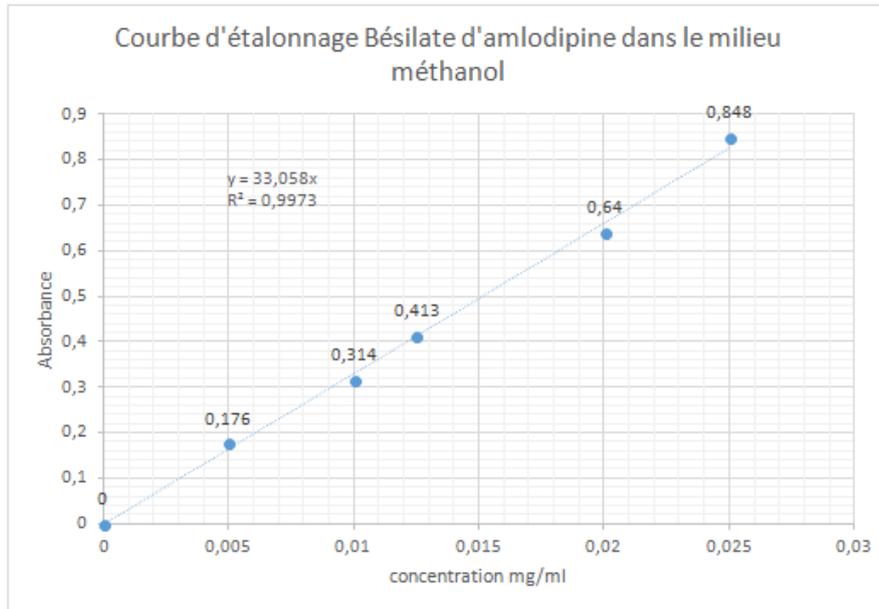


Figure V.9 : Courbe d'étalonnage de de Bésilate d'Amlodipine dosé par UV-Visible (Milieu méthanol)

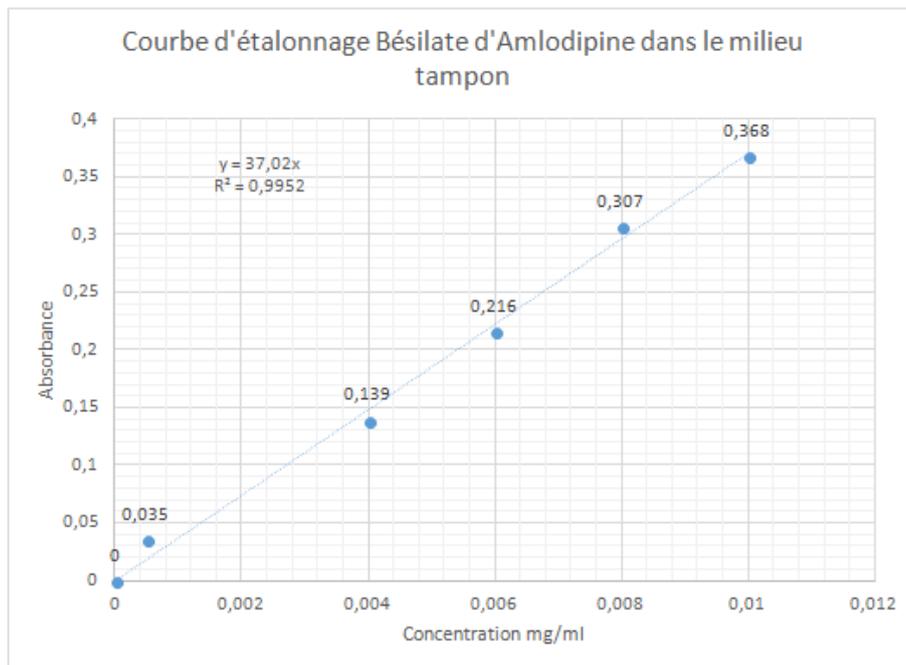


Figure V.10 : Courbe d'étalonnage de de Bésilate d'Amlodipine dosé par UV-Visible (Milieu tampon phosphate à pH 6,8)

Les résultats du dosage du principe actif Bésilate d'Amlodipine dans les patchs préparés sont regroupés dans le **Tableau V.13 (Annexe 2)**. A noter que les essais de dosage de ce principe actif

ont été réalisés en triple analyse pour calculer la moyenne des valeurs de la dose thérapeutique de chaque formulation F1 à F9.

Interprétation les résultats :

L'observation des résultats obtenus pour le dosage de Bésilate d'Amlodipine dans les différentes formulations du patch permet de conclure qu'ils sont très proches de la dose thérapeutique estimée à 2,5 mg. L'écart type calculé pour l'ensemble des formulations est très faible puisqu'il est compris entre 0,08 et 0,18 correspondant à une déviation standard relative (RSD) de 5%.

Etude de la cinétique de dissolution *in vitro* du Bésilate d'Amlodipine

Les profils de dissolution *in vitro* à pH 6,8 des patchs obtenus pour les différentes formulations sont présentés graphiquement sur les **figures V.11 et V.12** ci-dessous.

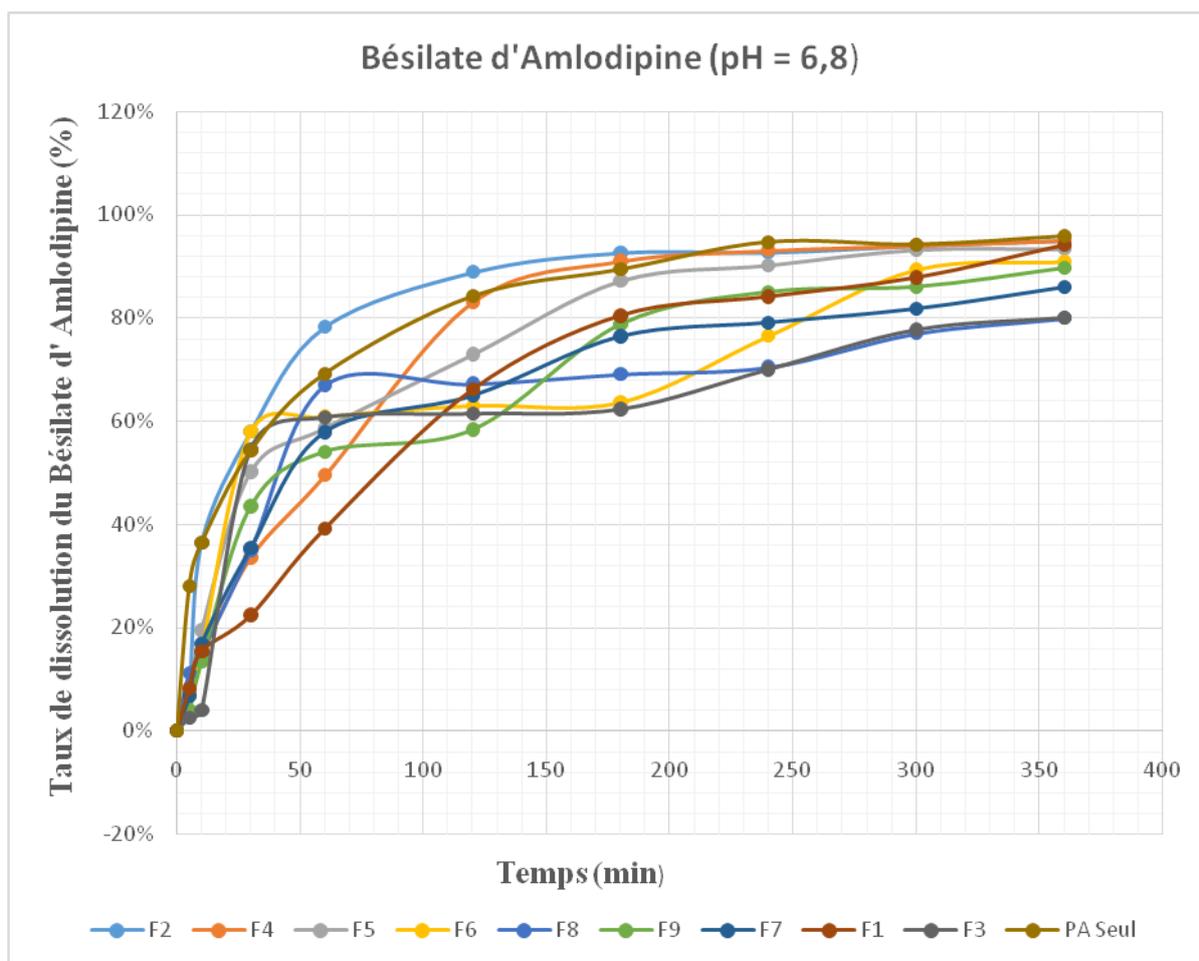


Figure V.11 : Profils de libération du Bésilate d'Amlodipine dans le milieu tampon pH 6,8
(Durée du test de dissolution = 6 heures)

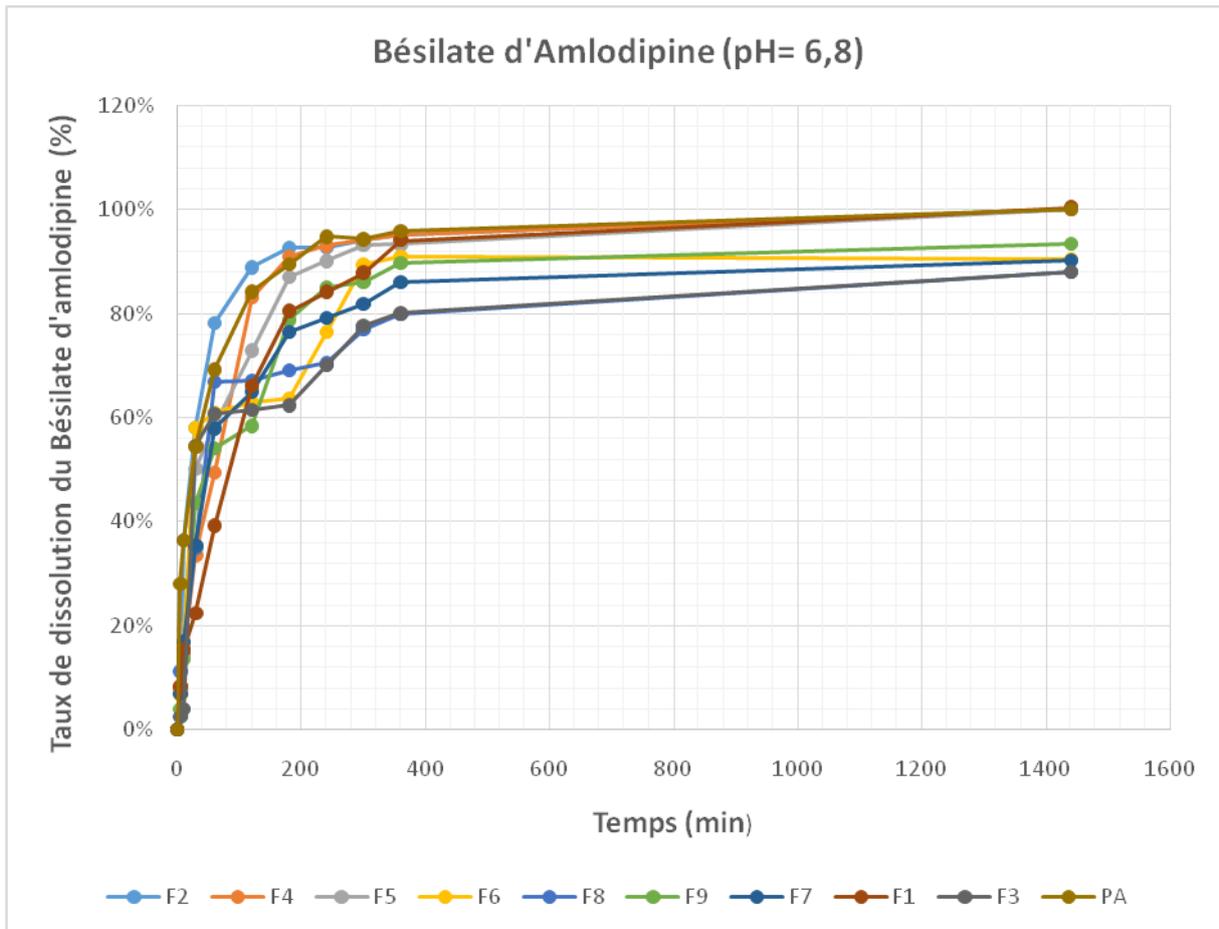


Figure V.12 : Profils de libération du Bésilate d'Amlodipine dans le milieu tampon pH 6,8
(Durée du test de dissolution = 24 heures)

Observations et interprétation :

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

Pour les formulations F2 (100mg HEC, 200mgNaCMC) et F4 (200mg HEC et 100mg NaCMC), nous constatons qu'il n'y a aucune influence des polymères utilisés sur la libération du principe actif tout seul. Le taux de dissolution en Bésilate d'Amlodipine de ces formulations reste très proche de celui du principe actif tout seul qui atteint 96% au bout de 06 heures et une dissolution totale au bout de 24 heures.

Pour les formulations F1 (100mg HEC, 100mg NaCMC), F5 (200mg HEC, 200mg NaCMC), F7 (300mg HEC, 100mg NaCMC) et F9 (300mg HEC, 300mg NaCMC), une légère influence de la présence des deux polymères HEC et NaCMC a été observée se traduisant par un abaissement du taux de dissolution de 95% (Bésilate d'Amlodipine) à 79% (F7) au bout de 04 heures.

Pour les formulations F3 (100mg HEC, 300mg NaCMC), F6 (200mg HEC, 300mg NaCMC) et F8 (300mg HEC, 200mg NaCMC), l'effet des deux polymères HEC et NaCMC devient plus important car la libération de Bésilate d'Amlodipine a été ralentie dans le temps surtout pour la formulation F3 où le taux de dissolution de Bésilate d'Amlodipine a baissé à 62% au bout de 03 heures en comparaison avec celui du principe actif tout seul qui est de 89,4% pour la même durée de dissolution. F3 présente un profil de dissolution le plus ralenti par rapport à toutes formulations préparées lors de notre étude.

Aussi, il est à noter que durant les trois premières heures de dissolution l'ordre de dissolution des formulations F3, F6 et F8 est : $F8 > F6 \approx F3$ mais à partir de 03 heures, l'ordre de dissolution s'est inversé entre F6 et F8 et devient $F6 > F8 \approx F3$.

Enfin, l'ensemble des observations émises ci-dessus permet de déduire que la formulation galénique d'un patch à base de Bésilate d'Amlodipine par la technique de la coulée de solvant en utilisant la quantité minimale de HEC (100mg) et une quantité maximale de NaCMC (300mg) a permis de ralentir la libération du principe actif étudié.

V.2.8. Caractérisation des patches par spectroscopie infrarouge

L'analyse IR-TF a été utilisée pour confirmer la présence des bandes caractéristiques Bésilate d'amlodipine dans le patch ainsi que pour étudier l'éventuelle interaction entre les différents constituants de la formulation. Les spectres IR-TF des matières premières Bésilate d'Amlodipine, PVPk30, NaCMC et HEC ainsi que celui de la formulation F3 sont présentés sur les **Figures V.13** à **V.17**.

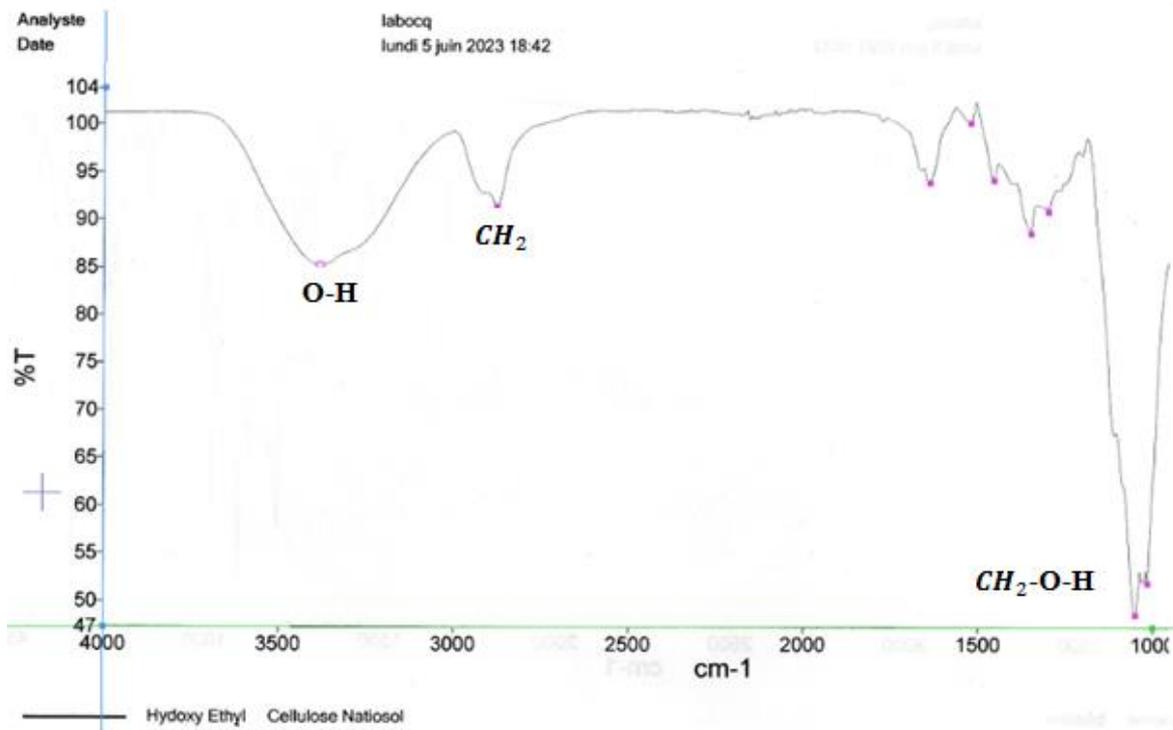


Figure V.13 : Spectre IR du HEC

Tableau V.1: Bandes caractéristiques du spectre IR du HEC [3]

Nombre d'onde (cm^{-1})	Groupes fonctionnels
3382,41	O-H
2877,41	CH2
1050,84	CH2-O-H

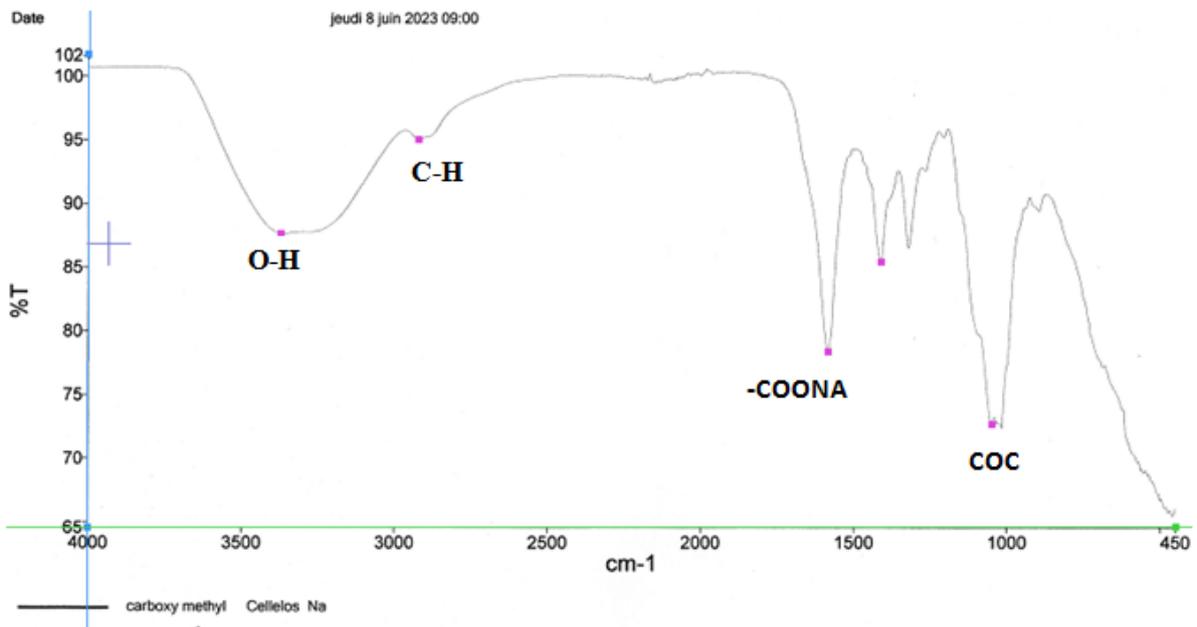


Figure V.14 : Spectre IR du NaCMC

Tableau V. 2: Bandes caractéristiques du spectre IR du NaCMC [4]

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Groupes fonctionnels
3373,63	O-H
2924,85	C-H
1583,87	-COONA
1051,56	COC

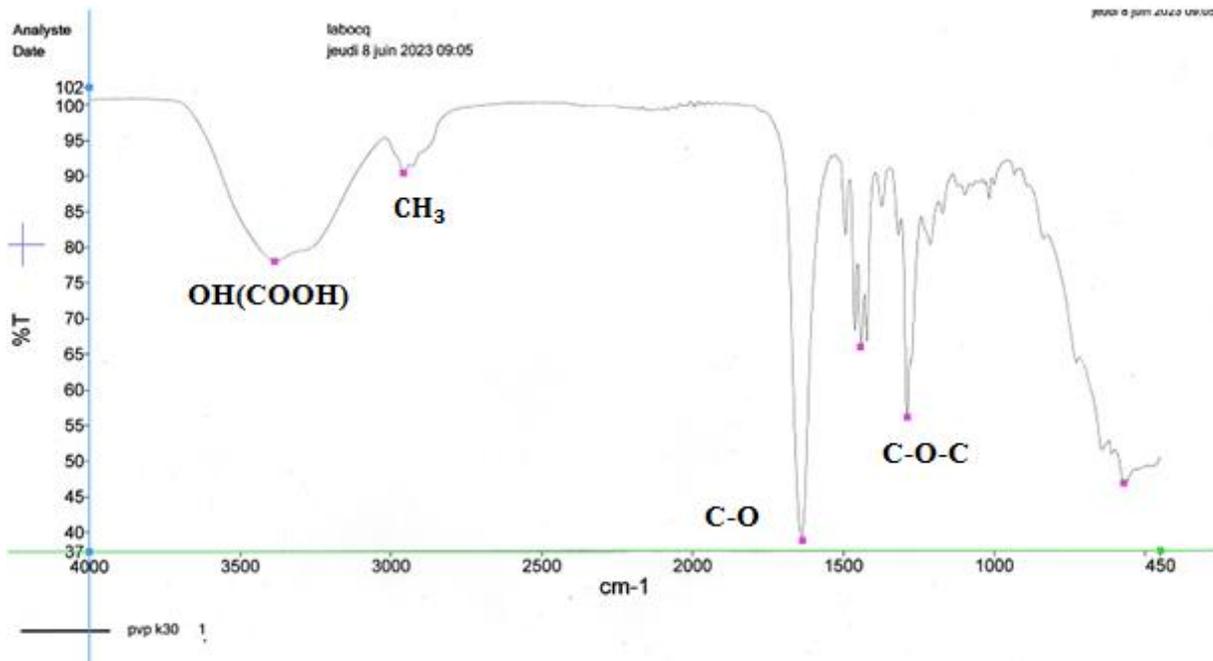


Figure V.15 : Spectre IR du PVP K30

Tableau V.3: Bandes caractéristiques du spectre IR du PVP K30 [5]

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

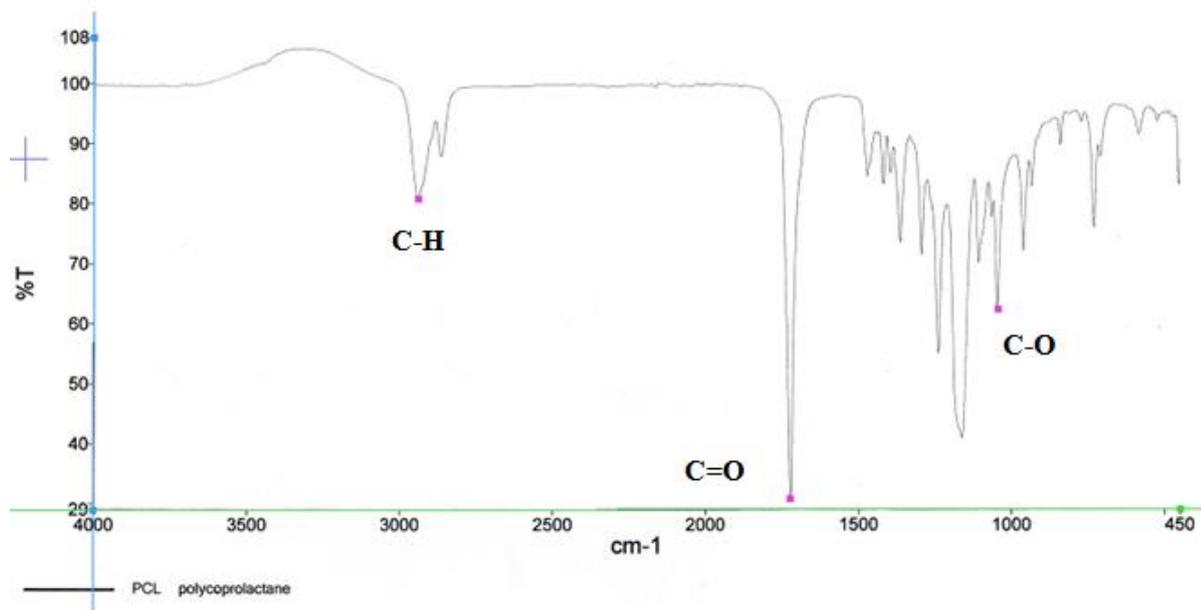


Figure V.16: Spectre IR du PCL

Tableau V.4: Bandes caractéristiques du spectre IR du PCL [6]

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

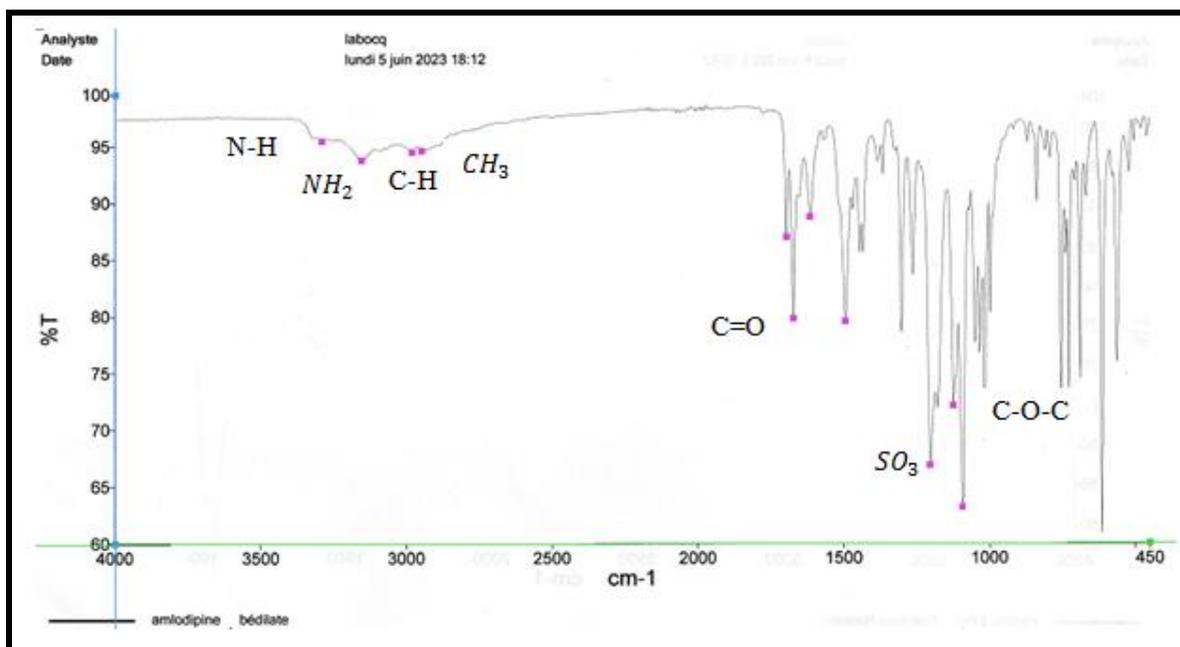


Figure V.17 : Spectre IR du Bésilate d’amlodipine

Tableau V.5: Bandes caractéristiques du spectre IR du Bésilate d’amlodipine [7,8]

Nombre d’onde (cm^{-1})	Groupes fonctionnels
3292,82	N-H
3156,44	NH_2
2980,69	C-H
2948,36	CH_3
1740,40	C=O
1203,74	SO_3
1124,85	C-O-C

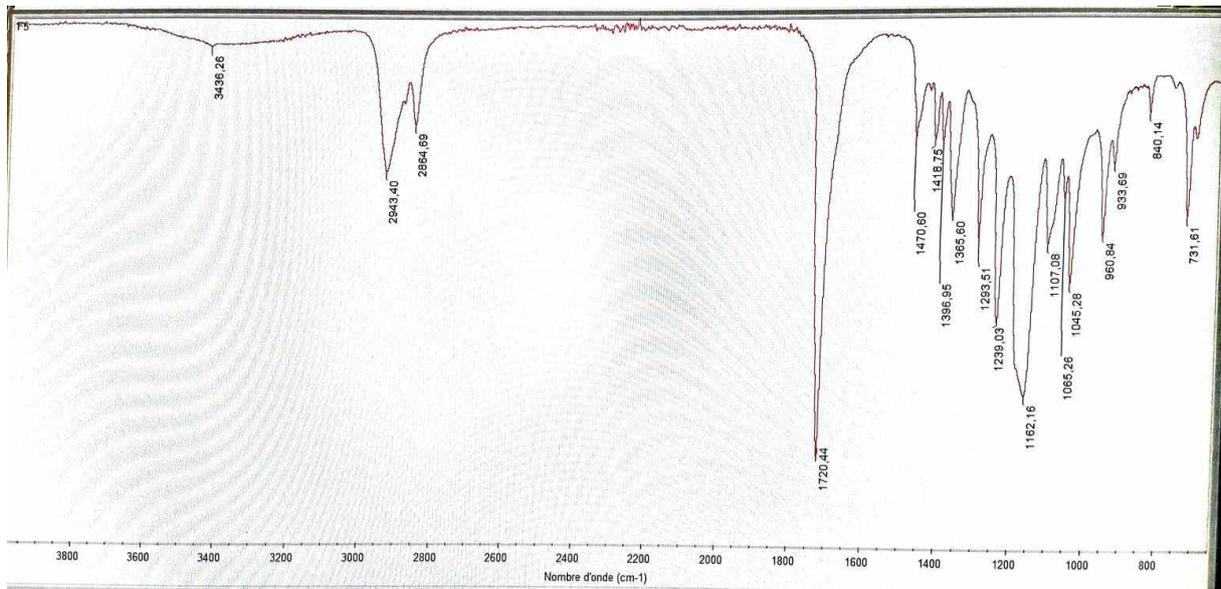


Figure V.17 : Spectre IR de la formulation F3

Interprétation des résultats :

D'après l'analyse IR des matières premières, les principaux pics caractéristiques de chaque excipient apparaissent bien sur les spectres des **figures V.13** à **V.16**. Ce qui confirme l'identification des polymères utilisés pour notre formulation galénique.

Le spectre de la formulation F3 (**Figure V.17**) montre plusieurs pics caractéristiques des différents constituants de la formulation; à savoir :

- * Pic à $3436,26\text{ cm}^{-1}$ correspond au groupement fonctionnel -OH des 03 polymères NaCMC ($3373,63\text{ cm}^{-1}$), PVP ($3383,71\text{ cm}^{-1}$) et HEC ($3382,41\text{ cm}^{-1}$) légèrement décalés ;
- * Pic à $2943,40\text{ cm}^{-1}$ correspond au groupement fonctionnel -CH de PCL ($2942,13\text{ cm}^{-1}$) ;
- * Pic à $2864,69\text{ cm}^{-1}$ correspond au groupement fonctionnel -CH₂ de HEC ($2877,41\text{ cm}^{-1}$) 1 décalé d'environ $12,5\text{ cm}^{-1}$;
- * Pic à $1720,44\text{ cm}^{-1}$ correspond au groupement fonctionnel C=O de l'Amlodipine ($1700,40\text{ cm}^{-1}$) décalé de 20 cm^{-1} ;
- * Pic à $1470,60\text{ cm}^{-1}$ correspond au groupement fonctionnel -CH₃ de PVP ($1441,97\text{ cm}^{-1}$) décalé d'environ 31 cm^{-1} ;
- * Pic à $1107,08\text{ cm}^{-1}$ correspond au groupement fonctionnel -C-O-C de l'Amlodipine ($1124,85\text{ cm}^{-1}$) décalé d'environ 18 cm^{-1} ;
- * Pic à $1065,26\text{ cm}^{-1}$ correspond au groupement fonctionnel SO₃ de l'Amlodipine ($1091,11\text{ cm}^{-1}$) décalé d'environ 26 cm^{-1} ;
- * Pic à $1045,28\text{ cm}^{-1}$ correspond au groupement fonctionnel C-O de HEC ($1050,81\text{ cm}^{-1}$) légèrement décalé.

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

- [1]. Pharmacopée européenne 2017
- [2]. Monographie du produit Amlodipine bésilate, comprimé à 2,5mg, 5mg et 10 mg, Pr SandozCanada.Inc ; 24 Juillet et 2024.
- [3]. Plisko, E., P. EA, and P. GA, étude de la réaction de reticulation en phase solide des ethers a base d'hydroxyethylcellulose,(1982).
- [4]. Lamia Mansouri, Meriem Elkolli, Bouanane Zohra, Effect of acidification on biological proprieties of sodium carboxymethylcellulose, Laboratory of Multiphasic and Polymeric Materials (LPMAMPM), Faculty of Technology, Ferhat ABBAS Setif1 University, 19000 Setif-Algeria, (2020).
- [5]. Nugraha E.S, « DEVELOPPEMENT DE FILMS BIODEGRADABLES A BASE DE CHITOSANE: Etudes du Mélange Chitosane/PLA, de la Plastification et de Compatibilisation », Thèse de Doctorat, Université de Reims, (2006).
- [6]. Zhong-cheng Z, Ruan J.M, Huang B.Y, Li Y.J, Zou J.P, Zhang H.B, «Preparation and characterization of poly (D,L-lactide) and its porous biomaterials ».J. Cent.South Univ. Technol. 12 (1) 1-4, (2005).
- [7]. BOUHALOUA Nadjat, HAMEL Manal, « Application de la technique d'évaporation de solvant à l'encapsulation d'une substance médicamenteuse à base d'un antalgique », mémoire de master, Université de Béjaia, (2020).
- [8]. L. Szabó et al , Journal of Molecular Structure 924–926 385–392, (2009).

Conclusion générale

L'objectif principal de cette étude consiste à élaborer un patch médicamenteux à base d'un antihypertenseur ; le Bésilate d'Amlodipine pour une administration transdermique.

Pour réaliser cette étude, nous avons préparé une série de formulations à base d'un antihypertenseur ; le Bésilate d'Amlodipine, associé avec des polymères bio adhésifs; NaCMC, HEC et PVP K30. Ce principe actif a été incorporé dans une matrice polymérique par la méthode de la coulée au solvant. Les patchs obtenus ont été caractérisés par différentes techniques telles que la spectroscopie UV –Visible, le test de dissolution *in vitro* et l'analyse Infrarouge (IR-TF).

L'observation des résultats obtenus pour le dosage de la Bésilate d'Amlodipine dans les différentes formulations du patch permet de conclure qu'ils sont très proches de la dose thérapeutique estimée à 2,5 mg.

L'ensemble des observations émises par le test de dissolution permet de déduire que la formulation galénique d'un patch à base de Bésilate d'Amlodipine par la technique de la coulée au solvant en utilisant la quantité minimale de HEC et une quantité maximale de NaCMC (F3) a permis de ralentir la libération du principe actif étudié dans un milieu tampon à 6,8.

Enfin, les résultats obtenus par l'analyse IR-TF des patchs préparés suppose la présence d'une légère interaction physique entre les constituants de la formulation des patchs.

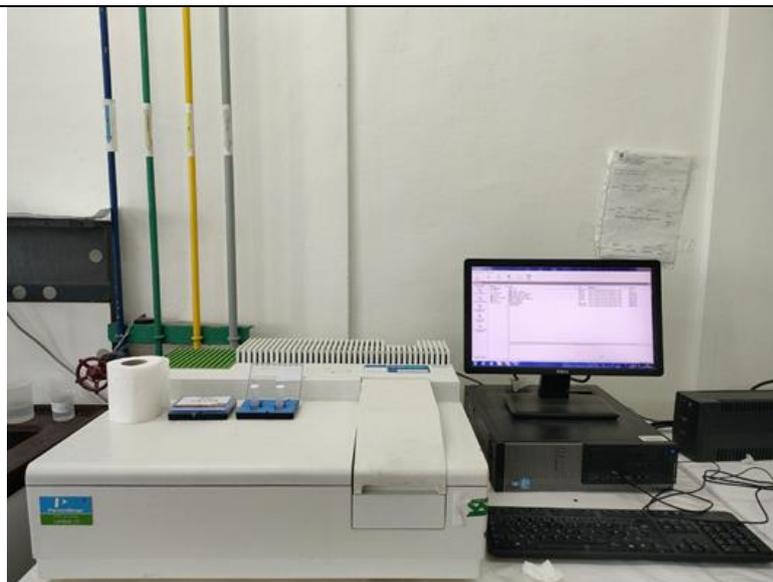
Comme perspectives à ce travail, il serait souhaitable de réaliser des analyses thermiques DCS et ATG sur le médicament préparé et de compléter cette étude par des tests *in vivo*.

<p>Balance analytique de précision</p>	
<p>Agitateur magnétique</p>	
<p>Appareil de Fusion</p>	

**Appareil de Karl
Fischer**



**Spectrophotomètre
UV-Visible**



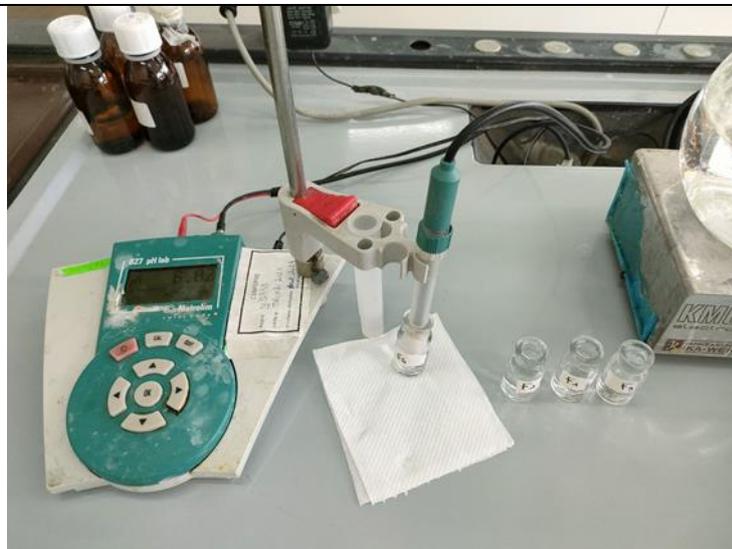
Etuve de séchage



Pied à coulisse



pH-mètre



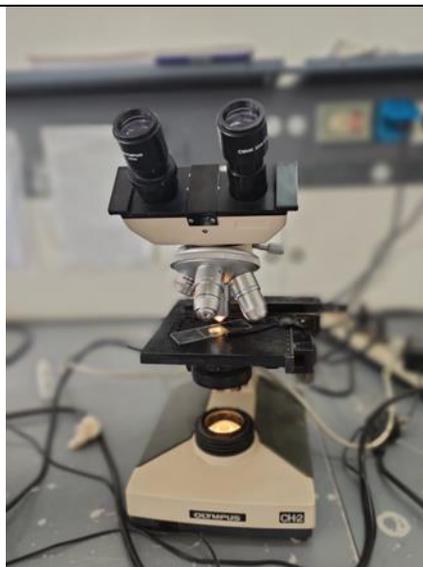
Dissolu test



**Appareil Infrarouge
IR-TF**



Microscope optique



Bec Bunsen



Annexe 02 : Tableaux des valeurs des résultats d'analyse du patch

Tableau V.6 : Taux gonflement (%) en fonction de la masse du patch pesé

Formulation	0min	5min	10min	30min	1h	1h:30	Moyenne	Ecart-type	RSD %	moyenneMK	ecarttype	RSD%	% gonflemen	% gonflemen	% gonflemen	% gonflemen
F1	0,0388	0,0563	0,0569	0,0601	0,043		0,03933333	0,00061101	1,55341549	0,0649	0,00438634	6,75861701	45,1030928	46,6494845	54,8969072	10,8247423
	0,0392	0,0404	0,0658	0,0687	0,0342								3,06122449	67,8571429	75,2551102	-12,755102
F2	0,04	0,0603	0,0658	0,0659	0,0506								50,75	64,5	64,75	26,5
	0,0231	0,0386	0,041	0,0421	0,0445	0,0355	0,0232	0,00045826	1,97524814	0,05516667	0,01189888	21,5689659	67,0995671	77,4891775	82,2510823	92,6406926
	0,0228	0,044	0,0442	0,0445	0,053	0,0108							92,9824561	93,8596491	95,1754386	132,45614
F3	0,0237	0,0387	0,0399	0,0635	0,068	0,058							63,2911392	68,3544304	167,932489	186,919831
	0,0358	0,0807	0,0854	0,0795	0,0424		0,03673333	0,00090185	2,45512691	0,07236667	0,01296624	17,9174181	125,418994	138,547486	122,067039	18,4357542
	0,0376	0,0771	0,0948	0,0802	0,0475								105,053191	152,12766	113,297872	26,3297872
F4	0,0368	0,0732	0,0862	0,0574	0,0144								98,9130435	134,23913	55,9782609	-60,869565
	0,0243	0,0418	0,0479	0,0488	0,0661	0,0628	0,02456667	0,00073711	3,00045378	0,06056667	0,00721965	11,9201691	72,0164609	97,1193416	100,823045	172,016461
	0,0254	0,0353	0,0402	0,0437	0,0632	0,0658							38,976378	58,2677165	72,0472441	148,818898
F5	0,024	0,0347	0,0376	0,0508	0,0524	0,0566							44,5833333	56,6666667	111,666667	118,333333
	0,025	0,045	0,0698	0,0689	0,0511		0,0247	0,00043589	1,76473641	0,0697	0,00445421	6,39054733	80	179,2	175,6	104,4
	0,0249	0,0353	0,0616	0,0657	0,0446								41,7670683	147,389558	163,855422	79,1164659
F6	0,0242	0,0333	0,0713	0,0745	0,053								37,6033058	194,628099	207,85124	119,008264
	0,0225	0,0338	0,0388	0,0389	0,0406	0,0227	0,0254	0,00343948	13,5412469	0,03593333	0,00404145	11,2470832	50,2222222	72,4444444	72,8888889	80,4444444
	0,0292	0,0455	0,0592	0,0601	0,0336	0,0304							55,8219178	102,739726	105,821918	150,0684932
F7	0,0245	0,041	0,042	0,093	0,0336	0,0331							67,3469388	71,4285714	279,591837	37,1428571
	0,0318	0,0581	0,059	0,061	0,0464	0,038	0,03253333	0,00102144	3,13966259	0,06953333	0,0200343	28,8125176	82,7044025	85,5345912	91,8238994	45,9119497
	0,0321	0,0658	0,068	0,075	0,081	0,055							104,984424	111,838006	133,64486	152,336449
F8	0,0337	0,0744	0,0922	0,0887	0,0812	0,0561							120,771513	173,590504	163,204748	140,949555
	0,0298	0,0808	0,0954	0,0952	0,0942		0,02936667	0,00075056	2,55580709	0,09506667	0,00330202	3,47337263	171,14094	220,134228	219,463087	216,107383
	0,0285	0,0837	0,0908	0,0983	0,0983								193,684211	218,596491	244,912281	244,912281
F9	0,0298	0,0795	0,0892	0,0917	0,094								166,778523	199,328859	207,718121	215,436242
	0,0215	0,0313	0,0897	0,037	0,0327	0,0497	0,02186667	0,00032146	1,47006871	0,04023333	0,00846306	21,0349386	45,5813953	317,209302	72,0930233	52,0930233
	0,0221	0,0379	0,0546	0,0509	0,0307	0,0334							71,4932127	147,058824	130,316742	38,9140271
	0,022	0,0347	0,0725	0,0525	0,0327	0,0376							57,7272727	229,545455	138,636364	48,6363636

Tableau V.7: Mesure du pH du patch

Temps	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
t=0	6,81	6,79	6,82	6,81	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8
t= 5min	6,83	6,8	6,83	6,83	6,86	6,81	6,82	6,83	6,85
t= 10min	6,82	6,81	6,85	6,83	6,86	6,84	6,85	6,85	6,86
t= 30min	6,84	6,83	6,84	6,85	6,85	6,85	6,86	6,87	6,88
t=1h	6,86	6,85	6,86	6,86	6,86	6,86	6,88	6,88	6,87
T=2h	6,86	6,85	6,86	6,86	6,86	6,86	6,87	6,87	6,87
moyenne	6,83	6,82	6,84	6,84	6,84	6,84	6,83	6,84	6,85
Temps	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
t=0	6,81	6,79	6,82	6,81	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8
t= 5min	6,83	6,8	6,83	6,82	6,86	6,81	6,82	6,83	6,85
t= 10min	6,82	6,81	6,84	6,83	6,86	6,84	6,84	6,84	6,84
t= 30min	6,84	6,83	6,85	6,85	6,85	6,85	6,86	6,85	6,86
t=1h	6,86	6,84	6,86	6,86	6,86	6,86	6,87	6,86	6,87
T=2h	6,85	6,85	6,86	6,86	6,86	6,86	6,87	6,86	6,87
moyenne	6,835	6,82	6,83	6,82	6,84	6,83	6,84	6,84	6,84
Temps	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
t=0	6,81	6,79	6,82	6,81	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8
t= 5min	6,83	6,8	6,82	6,83	6,83	6,83	6,81	6,82	6,83
t= 10min	6,82	6,81	6,85	6,84	6,86	6,84	6,85	6,85	6,86
t= 30min	6,84	6,83	6,85	6,85	6,85	6,85	6,86	6,87	6,86
t=1h	6,86	6,85	6,86	6,86	6,86	6,86	6,88	6,88	6,87
T=2h	6,85	6,85	6,86	6,86	6,86	6,87	6,87	6,87	6,87
moyenne	6,83	6,82	6,84	6,84	6,84	6,83	6,84	6,85	6,85

Annexe 02 : Tableaux des valeurs des résultats d'analyse du patch

Tableau V.8 : Masses, moyennes, écart type et RSD% des formulations (F1 à F9)

Les pesées	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Pesée (g) 1	0,0218	0,0203	0,0267	0,0223	0,0244	0,0267	0,027	0,0306	0,0232
Pesée (g) 2	0,0212	0,0206	0,0248	0,0226	0,0243	0,0266	0,0274	0,0296	0,0213
Pesée (g) 3	0,0222	0,0208	0,0246	0,0229	0,0245	0,0268	0,0273	0,0301	0,0204
Pesée (g) 4	0,0224	0,02	0,0249	0,0227	0,0258	0,026	0,0268	0,0275	0,0276
Pesée (g) 5	0,02	0,0202	0,0244	0,0223	0,0258	0,0259	0,0243	0,0276	0,0267
Pesée (g) 6	0,0213	0,021	0,0246	0,0222	0,0252	0,0256	0,0245	0,0277	0,0259
Pesée (g) 7	0,0213	0,0216	0,0257	0,0229	0,0263	0,0253	0,0264	0,0276	0,0276
Pesée (g) 8	0,0219	0,0215	0,0247	0,0212	0,0241	0,0286	0,0244	0,0253	0,0277
Pesée (g) 9	0,0222	0,0217	0,0231	0,0232	0,0281	0,0247	0,0259	0,0274	0,0268
Pesée (g) 10	0,0228	0,0226	0,0242	0,0237	0,0255	0,0243	0,0242	0,0246	0,024
Pesée (g) 11	0,0228	0,0226	0,0232	0,0237	0,0255	0,0243	0,0241	0,0246	0,0265
Pesée (g) 12	0,0228	0,021	0,0254	0,0248	0,0239	0,0221	0,025	0,0275	0,0241
Pesée (g) 13	0,022	0,0211	0,0205	0,024	0,0241	0,0234	0,0268	0,0266	0,0232
Pesée (g) 14	0,02	0,0224	0,023	0,0239	0,025	0,0286	0,0261	0,0253	0,0258
Pesée (g) 15	0,0237	0,0213	0,0221	0,0223	0,0248	0,0226	0,0249	0,0273	0,0271
Pesée (g) 16	0,0223	0,0231	0,0246	0,0214	0,0249	0,0244	0,0259	0,02706	0,0275
Pesée (g) 17	0,0209	0,0223	0,0226	0,0239	0,0242	0,0233	0,0266	0,026	0,027
Pesée (g) 18	0,0229	0,0237	0,0231	0,0203	0,0247	0,0229	0,0251	0,0278	0,0269
Pesée (g) 19	0,026	0,0189	0,0246	0,0244	0,0251	0,026	0,0264	0,0265	0,0268
Pesée (g) 20	0,0239	0,0189	0,0241	0,024	0,0235	0,0243	0,0258	0,0268	0,0269
pooids moyenne	0,02222	0,02128	0,024045	0,022935	0,024985	0,02512	0,025745	0,027173	0,02565
Masses théorique (g)	0,02205414	0,02282803	0,02455096	0,02282803	0,02410191	0,0253758	0,02410191	0,0253758	0,02664968
l'ecart-type	0,00136636	0,00128251	0,00139113	0,00115224	0,00102817	0,0018286	0,00109903	0,00162359	0,00212662
RSD (%)	6,14924764	6,0268514	5,78551841	5,02393887	4,11514526	7,27947113	4,2689092	5,97502238	8,29090461

Tableau V.9 : Masse théorique des patchs formulés (F1 à F9)

les masses	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
la masse de Na CMC (mg)	100	200	300	100	200	300	100	100	100
la masse de HEC (mg)	100	100	100	200	200	200	300	300	300
la masse de PVP K30 (mg)	75	75	75	75	75	75	75	75	75
La masse de glycérol (mg)	1260	1260	1260	1260	1260	1260	1260	1260	1260
La somme des masses	1535	1635	1735	1635	1735	1835	1735	1735	1735
les masses théorique totale (g)	0,02205	0,0228	0,0245	0,0228	0,0241	0,0253	0,0241	0,0253	0,0266

Tableau V.10 : Rendement massique des patchs formulés (F1 à F9)

Formulatiois	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Masses Expérimentale (g)	0,02222	0,02128	0,024045	0,022935	0,024985	0,02512	0,025745	0,027173	0,02565
Masses théorique (g)	0,02205414	0,02282803	0,02455096	0,02282803	0,02410191	0,0253758	0,02410191	0,0253758	0,02664968
Rendement (%)	100,752058	93,21875	97,939162	100,46861	103,66398	98,9919679	106,817257	107,082354	96,248805

Tableau V.11 : Mesure de l'épaisseur des patchs formulés (F1 à F9)

Epaisseurs	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Epaisseur 1 (mm)	0,186	0,216	0,206	0,195	0,232	0,242	0,258	0,232	0,239
Epaisseur 2 (mm)	0,156	0,186	0,203	0,197	0,218	0,206	0,232	0,225	0,235
Epaisseur3 (mm)	0,167	0,194	0,206	0,181	0,216	0,282	0,218	0,226	0,241
Epaisseur 4 (mm)	0,147	0,197	0,207	0,235	0,214	0,196	0,216	0,226	0,236
Epaisseur 5 (mm)	0,194	0,186	0,203	0,198	0,229	0,225	0,214	0,212	0,225
Epaisseur 6 (mm)	0,149	0,19	0,214	0,193	0,271	0,199	0,229	0,226	0,231
Epaisseur 7 (mm)	0,151	0,204	0,21	0,166	0,211	0,241	0,221	0,262	0,228
Epaisseur 8 (mm)	0,166	0,184	0,22	0,159	0,205	0,239	0,211	0,226	0,2
Epaisseur 9 (mm)	0,185	0,176	0,216	0,181	0,221	0,22	0,212	0,225	0,24
Epaisseur 10 (mm)	0,156	0,23	0,22	0,195	0,215	0,238	0,218	0,239	0,2392
la moyenne	0,1657	0,1963	0,2105	0,19	0,2232	0,2288	0,2229	0,2299	0,23142
Ecart-type	0,0161	0,0155	0,0062	0,01973	0,0176	0,0243	0,01338	0,0124	0,0116

**Tableau V.12 : Dosage du principe actif Bésilate d'Amlodipinepar UV-Visible
(Milieu méthanol)**

Essai 1	Absorbance	Masse (mg)	Essai 2	Absorbance	Masse (mg)	Essai 3	Absorbance	masse (mg)	Moyenne	Ecart-type	RSD%
F1	0,822	2,4894	F1	0,75	2,2713	F1	0,826	2,5015	2,4207	0,1295	5,3507
F2	0,823	2,4924	F2	0,852	2,5802	F2	0,795	2,4076	2,4934	0,0863	3,4617
F3	0,878	2,6589	F3	0,803	2,4318	F3	0,876	2,6529	2,5812	0,1294	5,0139
F4	0,866	2,6226	F4	0,783	2,3712	F4	0,805	2,4379	2,4772	0,1302	5,2567
F5	0,806	2,4409	F5	0,885	2,6801	F5	0,806	2,4409	2,5206	0,1381	5,4798
F6	0,839	2,5408	F6	0,809	2,45	F6	0,896	2,7135	2,5681	0,1338	5,2114
F7	0,857	2,5953	F7	0,857	2,5953	F7	0,783	2,3712	2,5206	0,1293	5,133
F8	0,825	2,4984	F8	0,785	2,3773	F8	0,875	2,6499	2,5085	0,1365	5,4437
F9	0,903	2,7347	F9	0,803	2,4318	F9	0,797	2,4136	2,5267	0,1803	7,1365

Tableau V.13 : Taux de dissolution du Bésilate d'Amlodipine dans le milieu tampon pH=6,8

Temps (min)	F2	F4	F5	F6	F8	F9	F7	F1	F3	PA Seul
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
5	8,06%	8,34%	7,95%	6,67%	11,14%	3,89%	6,76%	8,17%	2,46%	27,92%
10	36,35%	14,48%	19,44%	15,55%	15,07%	13,44%	16,78%	15,35%	3,85%	36,38%
30	57,94%	33,55%	50,12%	57,93%	35,00%	43,50%	35,39%	22,34%	54,61%	54,32%
60	78,23%	49,42%	58,59%	60,84%	66,93%	54,10%	57,85%	39,11%	60,76%	69,20%
120	88,84%	83,04%	72,83%	62,99%	67,18%	58,36%	64,90%	66,08%	61,45%	84,22%
180	92,64%	90,98%	87,08%	63,66%	69,09%	78,82%	76,38%	80,40%	62,32%	89,41%
240	93%	93%	90%	76,51%	70,44%	85,09%	79,06%	84,07%	70,03%	94,74%
300	94%	94%	93,12%	89,37%	77,00%	86,09%	81,74%	87,74%	77,74%	94,24%
360	95%	95%	93,26%	90,91%	79,90%	89,73%	85,91%	94,05%	80,06%	95,88%
1440	100,00%	100%	107,57%	90,48%	88%	93,37%	90,08%	100,36%	96,92%	105,88%

Calcul du rendement des formulations des patchs

$$R (\%) = (\text{Masse Expérimentale} / \text{Masse théorique}) \times 100$$

Equation de calcul « Teneur en eau »

$$\text{Teneur en eau (\%)} = (V \times F \times 100) / (P)$$

Avec :

V : Volume de la solution Karl Fischer

F : Facteur de la solution de dosage Karl Fischer

P : Pesée de l'échantillon

Equation de calcul « Test du résidu des cendres sulfuriques »

Pesée creuset contenant l'échantillon après la calcination - Pesée creuset à vide

Pesée creuset contenant l'échantillon avant calcination - Pesée creuset à vide

$$100 = \frac{37,6545 - 37,6535}{1,0009} \times 100 = 0,09\% \leq 0,2\%$$

Calcul du pourcentage de gonflement :

% de gonflement : (masse finale du patch - masse initiale du patch avant gonflement) / masse initiale avant gonflement x 100.

Les maladies chroniques sont des affections non transmissibles de longue durée, parfois permanentes, qui évoluent avec le temps. Il existe de nombreux antihypertenseurs de différents types, mais généralement d'une voie d'administration commune c'est la voie orale, celle-là peut poser des problèmes graves chez le patient tels que la dégradation enzymatique dans le tractus gastro-intestinal et endommager le métabolisme de premier passage hépatique.

Dans le but de palier à ces problèmes et difficultés, nous avons envisagé le développement d'une nouvelle forme galénique susceptible de faciliter l'administration d'un système thérapeutique ; le patch.

Ce patch médicamenteux est chargé d'un antihypertenseur ; le Bésilate d'Amlodipine, préparé par la technique de la coulée au solvant en utilisant plusieurs polymères; NaCMC, HEC, PVP K30 et PCL. Les essais de formulation du patch médicamenteux obtenus (F1 à F9) ont été caractérisés par différentes techniques d'analyse. L'étude de la cinétique de libération *in vitro* des patches, indique qu'en utilisant la quantité minimale de HEC et une quantité maximale de NaCMC (F3) a permis de ralentir la libération du principe actif étudié.

Abstract

Chronic diseases are long-term, sometimes permanent, non-communicable conditions that evolve over time. There are many antihypertensive drugs of different types, but usually a common route of administration is the oral route, this one can pose serious problems in the patient such as enzymatic degradation in the gastro-tractand damage the metabolism of the first liver passage.

In order to overcome these problems and difficulties, we have considered the development of a new galenic form that could facilitate the administration of a therapeutic system; the patch.

This drug patch is loaded with an antihypertensive; the Amlodipine Besilate, prepared by the technique of solvent casting using several polymers; NaCMC, HEC, PVP K30 and PCL. The drug patch formulation tests obtained (F1 to F9) were characterized by different analytical techniques. The *in vitro* patch release kinetics study indicated that using the minimum amount of HEC and a maximum amount of NaCMC (F3) slowed the release of the active ingredient under study.