République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Dr. Yahia Farès de Médéa

Thèse de Mémoire
Faculté des sciences
Département SNV

Spécialité : Microbiologie Appliquée.

Par

Atchi Abir & Ben Mahmoud Hibet Ellah & Khelili Rania

Thème :

La formulation et l'évaluation des films bio-adhésives (Patches) buccaux à base de corticoïde et antifongique

Soutenu le Dimanche 25/06/2023

Devant le jury composé par :

HOSAINI AMINA	MCB-SB-Univ.de Médéa	Présidente
OTMANINE Khaled	MCB-GP-Univ. de chlef	Examinateur
AINAS Mahfoud	**MCB–SB– Univ.de Médéa**	**Promoteur**
Azizi Ahmed	**MCA–ST– Univ.de Laghouat**	**Co-Promoteur**
ZIBARI Karim	Dr– PHG-EPH.de Médéa	Invité

Médéa 2022/2023

Remerciement

*Le Bon **DIEU** الله, Merci de nous avoir donné la santé, la volonté et le courage sans lequel ce travail n'aurait pas été réalisé.*

*Nous tenons à remercier d'abord **Mr ZOUAMBIA Fouad** chef de service physico-chimique a SAIDAL pour nous avoir accueillis au sein de son équipe lors de la réalisation de notre mémoire , quels que soient les mots de gratitude que nous employons, ils ne seront jamais suffisants pour exprimer notre reconnaissance envers vous, merci d'avoir été là pour nous guider et nous soutenir dans la partie la plus délicate dans notre travail, Nous vous prions de croire en notre sincère respect et nos considérations les plus profondes.*

*Un grand merci à **Dr OTHMANINE Khaled** MCB en Génie procédé pharmaceutique, pour la confiance qu'il a nous accordé dans le choix de ce sujet si précieux ainsi que pour les nombreux conseils extrêmes utiles que nous avons reçue tout long de notre recherche.*

*Un grand merci à **Dr ZEBARI Karim** Pharmacien Galéniste à l'hôpital Médéa, pour son aide, ses conseils et sa grande amabilité, nous vous sommes infiniment reconnaissantes pour toute connaissance que vous nous avez apportés et pour avoir approfondir notre apprentissage dans le domaine pharmaceutique .*

*Nous tenons à remercier chaleureusement notre promoteur **Dr AINES Mahfoud** MCB en Microbiologie et bien également notre Co-promoteur **Dr AZIZI Ahmed** MCA en Génie procédé pharmaceutique pour leur guidance précieuse tout ou long de ce projet de recherche a été d'une importance*

capitale, leur patience et leurs expertises ont été essentielles dans la réussite de ce mémoire.

Nous remercier ***Dr RAHAL Mohamed*** *MCA en Microbiologie, pour son aide précieuse à tout moment au cours de ce travail, Merci pour les connaissances qu'ils nous ont apporté au cours de notre cursus.*

De la même manière je souhaitais remercier ***Dr MAZIGHI Walid*** *Doctorant en Génie mécanique ; pour son temps, sa disponibilité et son soutien pendant notre parcours des études universitaires.*

Nous remercier aussi ***Mme CHIKHTOUHAMI Selma*** *analyste senior en physico-chimique a SAIDAL, et* ***Mr Touzout Nabil docteur*** *en écologie, pour leurs aides et leurs accueil chaleureux.*

Ensuite nous joignons ces remerciements à ***Dr Tchambaz*** *pharmacienne spécialiste en parasito-mycologie de l'EPH Médéa, Pour nous avoir aidées à obtenir ce que nous avions besoin pour finaliser notre pratique.*

De plus nous tenons à adresser un grand merci à ***Mr ATCHI Youssef*** *ancien chef département pharmacologie et toxicologie a SAIDAL pour ses conseils, son soutien, ses astuces et son aide précieuse pour réaliser le délicat test de toxicité.*

Enfin Nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Avec l'aide d'Allah" لله", j'ai pu réaliser ce modeste travaille qui Je dédie à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A moi-même

*A ma très chère mère **Assia:***

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurais point te remercier comme il se doit, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les déférents obstacles.

*A mon très cher père **Farouk** qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect.*

*A mes chères sœurs **CHOUHDA, BOUSRA, MERIEM** et mon cher frère **ABD ARRAHMANE** que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*A ma tante adorée **MERIEM** qui ma aider et encourager fortement, et mon oncle **HAKIM** que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.*

*A mes tantes que j'aime **NAIMA** et **NACIRA**.*

*A mes chères amies **MANEL, CHAHINEZ, IKRAM** puisse dieu conserver notre amitié.*

*Sans oublier mon trinôme et mes amies proches **ABIR** et **Rania** pour leur soutien moral, leur patience et leur compréhension tout au long de ce projet, je vous souhaite beaucoup de succès et de bonheur.*

A tout ceux qui ont eu et qui ont confiance en nous, à tous ceux que j'aime.

Hibet Ellah

Dédicaces

Je ne peux clôturer mon mémoire qu'avec mes chers, mes piliers ou encore la raison de ce que j'ai pu devenir aujourd'hui, mes parents ***Youcef*** *et* ***LILA****, vraiment c'est la ou les mots ne suffiront jamais, un sentiment au-delà de toutes expressions. À eux qui ont été à mes côtés aux moments les plus difficiles, m'ont soutenu, m'ont encouragé à accomplir mon chemin avec leurs sacrifices, leurs présence et leurs conseils, Avec leurs amours leurs inquiétudes et leur prières que j'arrivais à prendre mon souffle à chaque fois, oui à vous mes deux chers que je dédie non seulement mon travail mais plutôt toute ma vie.*

A mes deux princes ***MOUAD*** *et* ***YASSER*** *, vous étés la joie de ma vie, vous me remontez le moral avec vos yeux et votre sourires, que Dieu vous protege notre source de bonheur.*

Je tiens à remercier mes princesses ***IHSENE MEROUA*** *et* ***SAFAA*** **,** *qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études, je suis vraiment chanceuse de vous avoir dans ma vie.*

Je tiens aussi à remercier mes beaux frères ***SIDALI, KACEM*** *et* ***AMINE****, ou encore des frère au vrai sens du mot, merci pour vos services à tous moments, merci pour votre soutien . vous étiez toujours la pour moi avec vos grands cœurs.*

Je le dédie également a mes amies, ***CHAHINEZ, MANEL, IKRAM*** *et* ***RAHIL,*** *vous étés des morceaux de sucre, que Dieu vous bénisse.*

A ***NINA,*** *Mon cookie, rien ne vient au hasard. Tu m'es devenue si chère et si proche et je suis tellement chanceuse avec notre amitiés merci d'être à mes cotés.*

A mon trinômes et mes besties ***HIBA*** *et* ***RANIA*** *Merci d'avoir été avec moi pour réaliser ce mémoire.*

Merci A tous ceux qui sont chers de mon cœur et ceux qui m'aiment.

ABIR

Dédicaces

Avec tous mes sentiments de respect, avec l'expérience de ma reconnaissance, je dédie ma remise de diplôme et ma joie :

*A mos paradis, à la prunelle de mes yeux à la source de ma joie et mon bonheur, ma lune et le file d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitie, ma mère «**DALILA**»*

*A Celui qui m'a fait une femme, ma source de vie, d'amour et d'affection, à mon support qui était toujours à mes cotés pour me soutenir et m'encourager, à mon prince papa «**MOHAMED**»*

*A mes sœurs «**AMEL**», «**BOUCHRA** »et «**KHOULOUD** »qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'étude*

*A mes frères «**OUSSAMA**», «**MOHAMED AMINE**» et« **ABDELHAFIDH** » pour qui je sais que ma résistance est très importante, qui dieu les protèges et leurs offre la chance et le bonheur*

A ma grande famille, Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie

*A mes amies proches «**MANEL**», «**IKRAM** »et «**CHAHINEZ**» qui m'aiment et que j'aime merci pour leurs amours et leurs encouragements*

*Sans oublier mon trinôme «**HIBET ELLAH** »et «**ABIR** »pour leur soutien moral leur patience et leur compréhension tout au long de ce projet, je leurs souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.*

RANIA

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIÈRES	*I*
ABRÉVIATIONS & NOMENCLAUTRES	*Iv*
LISTE DES FIGURES	*Xi*
LISTE DES TABLEAUX	*Xiii*
RESUMER	
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE 1. SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUES	03
1.1. Anatomie et physiologie de la muqueuse buccale	03
1.1.1 La muqueuse buccale et ses fonctions	03
1.1.2 Absorption du PA à travers la muqueuse buccale	05
1.1.3 Agent solubilisant et promoteur d'absorption	06
1.1.4 Agent mucoadhésif	6
1.1.5 Bioadhésion des médicaments par voie buccale	7
1.2 L'infection microbienne	8
1.2.1 L'infection parasitaire	8
1.2.1.1 Les Symptômes de l'infection parasitaire	9
1.2.1.2 Les cause de l'infection parasitaire	9
1.2.1.3 Transmission des parasites	9
1.2.1.3.1 Transmission oro-fecale des parasites	10

1.2.2 Candidose buccale	11
1.2.2.1 *Candida albicans*	11
1.2.2.2 Classification de *candida albicans*	12
1.2.2.3 Identité de *candida albicans*	12
1.2.3 Gélose sabouraud	13
1.2.3.1 Composition de gélose Sabouraud	13
1.2.3.2 Conditionnement des géloses	14
1.2.3.3 Conditiond'incubation	14
1.2.4 L'infection par candidose buccale	14
1.2.4.1 Symptômes de la candidose buccale	15
1.2.4.2 Les Causes de la candidose buccale	17
1.3 Inflammation buccale et Ulcérations buccales	18
1.3.1 Les causes de l'inflammation buccale et des ulcérations buccales	18
1.3.2 Causes les plus fréquentes des lésions buccales	18
1.3.3 Evaluation de l'inflammation et ulcération buccale	21
1.3.3.1 Signes avant-coureurs	21
1.4 Stomatite aphteuse récurrente	22
1.4.1 Formes cliniques	22
1.4.1.1 Aphtose mineure de Mikulicz	22
1.4.1.2 Aphtose majeure ou aphtose géante	23
1.4.1.3 Aphtose herpétiforme	23
1.5 Les voies D'administrations et Les Formes Galénique	24
1.5.1 Voie orale ou voie buccale	25

1.5.1.1 Avantages	25
1.5.1.2 Inconvénients	26
1.5.2 Voies Transmuqueuses	26
1.5.2.1 Voie perlinguale	26
1.5.2.1.1 Avantages	26
1.5.2.1.2 Inconvénients	27
1.6 Les patchs /films	27
1.6.1 Variation dans la conception de la formulation	28
1.6.2 Avantages	28
1.6.3 Inconvénients	29
1.7 Les systèmes de délivrance des médicaments	29
1.7.1 Differant type de matrice dans le systeme de liberation prolongee	30
1.7.1.1 Les matrices inertes	31
1.7.1.2 Les matrices érodables	31
1.7.1.3 Les matrices hydrophobes	31
1.7.2 Les facteurs influençant la formulation d'une forme à libération prolongée	31
1.8 Les exipients	32
1.8.1 Hydroxyéthyl cellulose	33
1.8.1.1 Applications en Formulation Pharmaceutique ou Technologie	33
1.8.2 Carboxyméthyl cellulose de sodium	34
1.8.2.1 Applications en Formulation Pharmaceutique ou Technologie	34
1.8.2.2 Incompatibilitée	35
1.8.3 Povidone (PVP-K 30)	36

1.8.3.1 Applications en Formulation Pharmaceutique ou Technologie	36
1.8.3.2 Incompatibilités	37
1.8.4 Cellulose, Microcristalline (Avicel PH 102)	38
1.8.4.1 Applications en Formulation Pharmaceutique ou Technologie	38
1.8.4.2 Incompatibilités	38
1.8.5 Stéarate de magnésium	39
1.8.5.1 Applications en formulation pharmaceutique ou Technologie	39
1.8.5.2 Incompatibilités	39
1.8.6 Aspartame	40
1.8.6.1 Applications en Formulation Pharmaceutique ou Technologie	40
1.8.6.2 Incompatibilités	41
1.8.7 Glycérine	41
1.8.7.1 Applications en formulation pharmaceutique ou Technologie	41
1.8.7.2Incompatibilités	42
1.9 Principe Actif	42
1.9.1 Les antifongiques	43
1.9.1.1 Fluconazol	43
1.9.1.1.1 Mode d'administration	44
1.9.1.1.2 Mécanisme d'action	44
1.9.1.1.3 Mécanisme de résistance	45
1.9.1.1.4 Concentrations critiques (selon l'EUCAST)	45
1.9.1.1.5Propriétés pharmacocinétiques	46
1.9.1.1.6 Données pharmaceutiques	48

1.9.1.2 Bétamethasone	49
1.9.1.2.1 Mode D'administration	50
1.9.1.2.2 Mécanismes d'action des glucocorticoïdes	50
1.9.1.2.3 Propriétés pharmacocinétiques	51
1.9.1.2.4Proprietes pharmacologiques	52
CHAPITRE 2. PRODUITS, MATERIELS & METHODES	54
2.1 Produits	54
2.1.1 Exipints	54
2.1.2 Principes actifs	54
2.2 Matériels, Verreries et consommables	54
2.3 Protocole expérimentale générale	55
2.4 Formulation des films bio-adhésive	56
2.4.1 Formule qualitative et quantitative	56
2.5 Procédé opératoire	57
2.6 Caractérisation des patchs préparés	57
2.6.1 Contrôle organoleptique des mélanges	57
2.6.2 Contrôle Rhéologique des mélanges (viscosité)	57
2.7 Caractérisation des patchs préparés	57
2.7.1Contrôle des Films obtenu sans PA	57
2.7.2 Test de gout	58
2.7.3Contrôle des Films obtenu avec PA	58
2.7.4 Mesure d'épaisseur et de poids	58

2.7.5 Détermination du PH des patchs	58
2.7.6 Caractérisation des patchs par microscopie optique	59
2.7.7 Test d'Antifongigramme	59
2.7.8 Test de dissolution	59
2.7.9 la résistance au pliage	60
2.7.10 Test de toxicité	60
CHAPITRE 3. RESULTATS & DISCUSSION	62
3.1. Caractérisation des mélanges	62
3.1.1 Contrôle organoleptique des mélanges	62
3.1.1.1 Interprétation des résultats	62
3.1.2 Contrôle Rhéologique des mélanges (viscosité)	62
3.1.2.1 Interprétation des résultats	64
3.2 Caractérisation des patchs préparés	64
3.2.1Contrôle des Films obtenu sans PA	64
3.2.1.1 Interprétation des résultats	64
3.2.2 Test de gout	65
3.2.2.1 Interprétation des résultats	65
3.2.3 Contrôle des Films obtenu avec PA	65
3.2.3.1 Interprétation des résultats	66
3.2.3.2 Discussion	67
3.2.4 Mesure d'épaisseur et de poids	67
3.2.4.1 Interprétation des résultats	67
3.2.4.2 Discussion	68

3.2.5 Détermination du pH des patchs	69
3.2.5.1 Interprétation des résultats	69
3.2.5.2 Discussion	70
3.2.6 Caractérisation des patchs par microscopie optique	70
3.2.6.1 Discussion	71
3.2.7 Antifongigramme	71
3.2.8 Test de dissolution	72
3.2.8.1 interprétations des résultats	72
3.2.9 Résistance au pliage	73
3.2.9.1 Interprétation des résultats	73
3.2.9.2 Discussion	73
3.2.10 Test de toxicité	74
3.2.10.1 Discussion	76
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES ABREVIATIONS ET NOMENCLATURES

Abréviation	*Signification*
A	**Les concentrations critiques**
ACTH	**Adrenocorticotropina**
AIS	**Anti inflammatoire stéroïdien**
C	**candida**
°C	**degré celsius**
CAS	**Chemical Abstracts Service**
CBG	**corticoïde réponse élément**
Cm^2	**centimétrecarée**
CMC	**Carboxymethyl cellulose**
CMI	**Concentration minimale inhibitrice**
CRH	**Corticotropin releasing hormone**
CYPs	**Cytochromes un système complexe d'isoenzymes**
DR	**Delayed release**
Epe	**Européenne**
ER	**Extended release**
GRE	**Glucocorticoïde reponseelement**
GTI	**Gastro intestinal**
H	**heurs**
HPMC	**Hydroxypropylmethylcellulose**
HSP	**Heat shockprotein (proteine de choc thermique)**
IE	**preuves insuffisantes**
IR	**Immediate release**
Kcal	**kilocalorie**
KJ	**kilo joule**
LCR	**Liquide cephalo-rachidien**
L'EUCAST-AFST	**Europeancommitte on Antimicrobialsusceptibilit Testing-subcommitte on AntifungalSusceptibilityTesting**
MC	**Methyl Cellulose**
Mg	**Magnésium**
ml	**millilitre**
mm	**millimétre**
NMRI	**Naval Medical Research Institute**
Pa	**Pascals**
PA	**Pricipe Actif**
PD	**Pharmacodynamics**
pH	**Le potentiel hydrogène**
PK	**Pharmacokinetic**
Pvpk-30	**Polyvinylpyrrolidone k-30**
R	**Résistante**
RPM	**Rotation *par minute***
S	**Secondes**
S	**Sensible**
SDM	**Systèmes de délivrance des médicaments**
USP	**United States Pharmacopeia**

VIH	**Virus de l'immunodéficience humaine**

LISTE DES FIGURES

Numéros	Titres des figures	Pages
1.1	Histologie de la muqueuse buccale	5
1.2	Schéma et anatomie de la bouche	5
1.3	*Candida albicans*	11
1.4	Le milieu gélose Sabouraud	14
1.5	Candidose (orale) (sous les prothèses dentaires (haut) et sur la langue (bas)).	16
1.6	Candidose buccale (muqueuse labiale)	16
1.7	Candidose orale due au VIH	17
1.8	Aphte vulgaire	22
1.9	Aphte géante	23
1.10	Aphtose herpétiforme	24
1.11	Le patch buccal	28
1.12	Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif	30
2.1	Représente le protocole expérimentale (**A)** préparation des 07 formules sans les PA, **(B)** le contrôle organoleptique et contrôle les films, **(C)** séchage /test de gout, **(D)** la re préparation des formulations en ajoutant les PA, **(E)** test de viscosité et d'Antifongigramme,**(F)** séchage /contrôle des patchs obtenus,**(G)** réalisation des tests,**(H)** test de toxicité	55
2.2	13 souris mal albinos de la race NMRI	60
2.3	Application d'une dose sur une souris	61
3.1	Le mélange après agitation	62
3.2	Les films préparés sans PA	65
3.3	Les patchs de mauvaise qualité	66
3.4	Les 3 patchs de bonne qualité (patch 1,2,3)	66

3.5	Mesure de l'épaisseur avec un micromètre	68
3.6	Les mesures des poids des patchs (1, 2,3)	68
3.7	Représente les résultats de test de ph des 03 patchs	70
3.8	Observation microscopique à un grossissement (X40) des patchs	71
3.9	Le résultat d'Antifongigramme	72
3.10	Présente le test de dissolution	73
3.11	Le patch après pliage	73
3.12	La zone buccale des souris témoins	75
3.13	Les souris de premier lot (buccal ne présente aucune irritation)	75
3.14	Les souris de deuxième lots (buccal ne présente aucune irritation)	75
3.15	Les souris de troisième lot (buccal ne présente aucune irritation)	76

LISTE DES TABLEAUX

Numéros	Titre des tableaux	Pages
1.1	Classification de *candida albicans*	12
1.2	Composition gélose Sabouraud	13
1.3	Classification des différentes voies d'administration	25
1.4	Voies d'administration et les formes galénique des médicaments	25
1.5	Hydroxyéthyl cellulose	33
1.6	Carboxyméthyl cellulose de sodium	34
1.7	Povidone (PVP-K30)	36
1.8	Cellulose, Microcristalline (Avicel PH102)	38
1.9	Stéarate de magnésium	39
1.10	Aspartame	40
1.11	Glycérine	41
1.12	Concentrations critiques de l'antifongique	46
2.1	Les quantités des excipients et leurs fonctions	56
2.2	Les principes actifs utilisés et leurs doses	56
3.1	Présente les résultats de viscosité de la première formule	63
3.2	Présente les résultats de viscosité de la deuxième formule	63
3.3	Présente les résultats de viscosité de la troisième formule	63
3.4	Présente les résultats de viscosité de la quatrième formule	63
3.5	Présente les résultats de viscosité de la cinquième formule	64
3.6	Présente les résultats de viscosité de la sixième formule	64
3.7	Présente les résultats de viscosité de la septième formule	64
3.8	Les poids et l'épaisseur des 03 patchs	67
3.9	Le poids et l'épaisseur des patchs obtenus	69
3.10	Le pH des 03 Patchs	69

3.11	Le pH des patchs obtenus	70
3.12	Représente les résultats de test de toxicité	74

La formulation et l'évaluation des films bio-adhésives buccaux (Patchs) De Corticoïde et Antifongique

RESUME. Le patch buccal est considéré comme une nouvelle technique pharmaceutique, et il est indisponible sur le marché national, dans ce but on a formulé et évalué des patchs bio-adhésives buccaux composant de 07 excipients et 02 principes actifs l'un est un corticoïde et l'autre est un antifongique, afin de traiter les inflammations et les infections parasitaires buccales.

Après la réalisation de 07 formules déférentes, on a obtenu 03 patchs de bonne qualité qui répondre aux paramètres de validation par les tests réalisés. Le poids et l'épaisseur des films sont variés, et leurs pH est proche de celle de la muqueuse buccale. Sous microscope optique les patchs semblent identiques, homogènes et présente une opasité acceptable, et ils ont une forte activité antifongique sur *le candida albicans.* Le test de dissoulution montre que les films ont une persistannce qui dure jusqua demi heure dans le buccal. En outre les patchs présente une bonne resistance au pliage et ne provoque aucun effet d'irritation ou de toxicité sur les souris.

LES MOTS CLES : patch, excipients, coticoide, antifongique, buccal.

formulation and evaluation of oral bioadhesive films (Patches)

Of Corticosteroid and Antifungal

ABSTRACT. The oral patch is considered as a new pharmaceutical technique, and it is unavailable on the national market. For this purpose, oral bio-adhesive patches have been formulated and evaluated, consisting of 07 excipients and 02 active ingredients, one is a corticosteroid and the other is an antifungal, in order to treat inflammations and oral parasitic infections**.**

After the realization of 07 deferential formulas, were obtained 03 patches of good quality which meet the validation parameters by the tests carried out. The weight and thickness of the films are varied, and their pH is close to that of the oral mucosa Under an optical microscope, the patches appear identical, homogeneous and have an acceptable opacity, and they have a strong antifungal activity on *candida albicans*. The dissolution test shows that the films have a persistence that lasts up to half an hour in the mouth. In addition, the patches have good resistance to folding and do not cause any irritation or toxicity effects on mice.

KEY WORDS : patches**,** excipients**,** corticosteroid, antifungal, mouth.

صياغة لاصقات عن طريق الفم (بقع)

من مضاد الالتهابات ومضاد الفطريات

الملخص. تعتبر اللاصقات الطبية الفموية من أحدث التقنيات الصيدلانية، كما أنها غير متوفرة في الأسواق الجزائرية، ولتحقيق هذه الغاية قمنا بإعداد هذه الأخيرة والتي تحتوي على سبعة سواغا ومادتين فعاليتين واحدة منها مضادة للالتهابات والأخرى مضادة للفطريات لمعالجة الالتهابات والعدوى الفطرية الفموية.

بعد تحقيق 07 من الصيغ المختلفة. تحصلنا على 3 لاصقات فموية ذات جودة جيدة تلبي معايير التحقق من الصحة من خلال الاختبارات التي تم إجراؤها. وزن وسمك الأغشية متنوع ودرجة حموضتها قريبة من تلك الموجودة في الغشاء المخاطي للفم، تحت المجهر الضوئي تكون متطابقة ومتجانسة وتقدم عتامة مقبولة كما ان لها نشاط مضاد للفطريات قوي على *candida albicans*.

يظهر اختبار الذوبان أن اللاصقات لها ثبات يستمر حتى نصف ساعة في الفم. تتمتع اللاصقات بمقاومة جيدة للطي ولم تسبب أي تهيج أو تأثيرات سامة على الفئران.

الكلمات المفتاحية: لاصقات، سواغ، مضاد التهاب، مضاد فطريات، الفم.

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans le domaine des sciences pharmaceutique et science microbiologiques ; des vastes efforts de recherche se sont récemment concentrés sur la mise en place d'un système d'administration des médicaments pour améliorer les résultats en traitant les infections dû par des micro-organismes pathogènes. Dans ce contexte la présente thèse vise à explorer la production de patchs buccaux à libération prolongée, contenant un antifongique (Fluconazole) et un corticoïde (Betaméthasone) ; en mettant l'accent sur le développement d'une formulation novatrice et l'évaluation de sa faisabilité et de ses applications potentielles dans le système de santé algérien **(HoogstrateAJ,*et al ;* 1996) (Patel VM, *et al ;* 2007).**

Ce projet fait l'initiation d'une formulation pharmaceutique culmine par des patches buccaux non disponible totalement dans le marché national il n'y a pas de fabrication local malgré son intérêt crucial et malgré que l'Algérie dispose un nombre énorme des usines de production pharmaceutique. Cependant les options de traitement actuellement disponible en Algérie se limitent aux formulations des gels et des liquides qui présentent souvent des limitations en termes d'administration locale et de libération prolongée du médicament. Les patchs buccaux a libération prolongée offrent une alternative prometteuse pour délivrer les agents antifongiques directement sur le site muqueux buccal affecté garantissant une action médicamenteuse ciblé ; de la fréquence d'administration et une meilleure observance thérapeutique **(Glick *et al* ; 2016).**

En outre, l'utilisation de patchs buccaux à libération prolongée offre une meilleure maîtrise de la posologie, permettant une délivrance précise et contrôlée des principes actifs.

Ce travail se compose de deux parties principales, l'une théorique, qui se basse sur une étude bibliographique présentent les médicaments conventionnels ainsi les systèmes d'administration de médicaments à libération prolongée, et également un aspect microbiologique très important, impliquant l'impacte des Candida et les ulcères buccaux ; les Voies et les formes d'administration. Nous abordons les différents excipients biodégradables les plus connus et leur rôle dans les nouvelles technologies pour une meilleure libération, ainsi que leurs bénéfices dans le domaine pharmaceutique et pour une 2ème partie pratique comporte une formulation de patch

oral développée à base de deux principes actifs : le fluconazole comme antifongique et la bétaméthasone comme agent anti-inflammatoire non stéroïdien.

Nous avons réalisé la caractérisation physico-chimique de ces formulations et des tests pour valider ce travail.

En conclusion, ce modeste mémoire représente une avancée significative dans le domaine pharmaceutique. Cette approche novatrice permet de combler un vide thérapeutique en Algérie, offrant aux patients une option de traitement plus efficace, pratique et conforme. En exploitant les connaissances microbiologiques et en utilisant des excipients adaptés, cette recherche contribue à la progression des sciences pharmaceutiques et à l'amélioration des soins de santé dans la région algérienne.

CHAPITRE 1. SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUES

1. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUES

1.1 Anatomie et physiologie de la muqueuse buccale

1.1.1 La muqueuse buccale et ses fonctions

La cavité buccale est la partie de la bouche qui contient les dents, la langue, les gencives et les muqueuses. Elle est impliquée dans plusieurs fonctions, notamment la mastication, la déglutition et la parole. La structure de la cavité buccale est complexe et comprend plusieurs éléments, tels que les dents, les glandes salivaires, les muscles et les vaisseaux sanguins. Les dents sont des structures dures qui sont implantées dans les os de la mâchoire supérieure et inférieure. Elles sont composées de plusieurs couches, notamment l'émail, la dentine et la pulpe dentaire. Les glandes salivaires produisent la salive, qui aide à la digestion et à la lubrification de la bouche. Les muscles de la cavité buccale sont responsables de la mastication et de la parole, tandis que les vaisseaux sanguins fournissent de l'oxygène et des nutriments aux tissus de la bouche. La cavité buccale est également le lieu de développement de certaines pathologies, telles que les caries dentaires et les maladies parodontales. Les traitements de ces pathologies peuvent inclure des interventions chirurgicales, des traitements endodontiques et des soins dentaires préventifs **(Ad Orain 2020).**

La muqueuse buccale est une barrière protectrice contre les microorganismes et les toxines. Il est exposé à des communautés uniques et diverses de communautés microbiennes commensales connues pour jouer un rôle immunostimulant dans les maladies inflammatoires buccales. La muqueuse buccale protège l'hôte contre les antigènes envahissants et les microorganismes pathogènes et contient un système immunitaire élaboré qui reste dans un état de santé relatif malgré la lourde charge antigénique. La barrière buccale est exposée à des communautés uniques et diverses de communautés microbiennes commensales connues pour jouer un rôle immunostimulant dans les maladies inflammatoires buccales. La salive est sécrétée par les glandes salivaires et a de multiples fonctions, notamment le nettoyage et la protection de la bouche, les effets antibactériens et la digestion. La principale fonction protectrice des sécrétions salivaires dans la cavité buccale est assurée par des moyens immunologiques et non immunologiques ainsi que par une activité antimicrobienne directe **(Ahsan 2018).**

La barrière physique de la muqueuse buccale est constituée de cellules épithéliales stratifiées et de jonctions cellule-cellule, tandis que la barrière microbiologique-immunitaire maintient l'environnement interne dans un état d'homéostasie. Le système immunitaire maintient la relation symbiotique de l'hôte avec le microbiote oral, qui joue un rôle important dans l'induction, l'entraînement et le fonctionnement du système immunitaire de l'hôte. La diaphonie entre le microbiote buccal et le système immunitaire comprend diverses interactions dans l'homéostasie et la maladie **(Davis 2011).**

La muqueuse buccale constitue un revêtement protecteur pour les tissus sous-jacents, constituant une barrière pour les micro-organismes et les toxines. Il est imperméable à la plupart des microorganismes et constitue une barrière mécanique contre leur pénétration dans les tissus. La muqueuse buccale réduit la colonisation des microorganismes avec une rotation et une sécrétion élevée de divers types de cytokines et de protéines antimicrobiennes telles que les défensives **(Bernard J. Hennessy).**

Dans certaines circonstances, le déséquilibre entre la flore buccale normale et la flore pathogène peut entraîner une modification du rapport commensalisme / parasitisme. L'altération de la structure muqueuse et des fonctions de barrière entraîne des pathologies buccales ainsi que des maladies systémiques **(Davis 2011).**

Il existe trois types de muqueuses buccales dans la cavité buccale. Ce sont :
Muqueuse masticatoire, Muqueuse bordante, Muqueuse spécialisée
La muqueuse buccale est un site d'absorption en pharmacie galénique qui correspond à la muqueuse bourdante. Cela signifie que les médicaments peuvent être absorbés de la cavité buccale dans les tissus muqueux, ce qui est généralement un événement rapide

La perméabilité de la muqueuse varie d'une région à l'autre de la cavité buccale en fonction de l'épaisseur et du degré de kératinisation. La membrane épithéliale a une épaisseur de 100 à 200 µm dans la région sublinguale et de 500 à 600 µm dans la région buccale, et elle est non kératinisée. Les propriétés physicochimiques des médicaments et la conception de la formulation sont des facteurs importants qui affectent l'absorption des médicaments par la muqueuse buccale. La cohésion du médicament avec le tissu épithélial permet la mucoadhésion du médicament aux surfaces de la cavité buccale, conduisant à l'absorption du médicament **(Sayeed et Ashraf 20)**

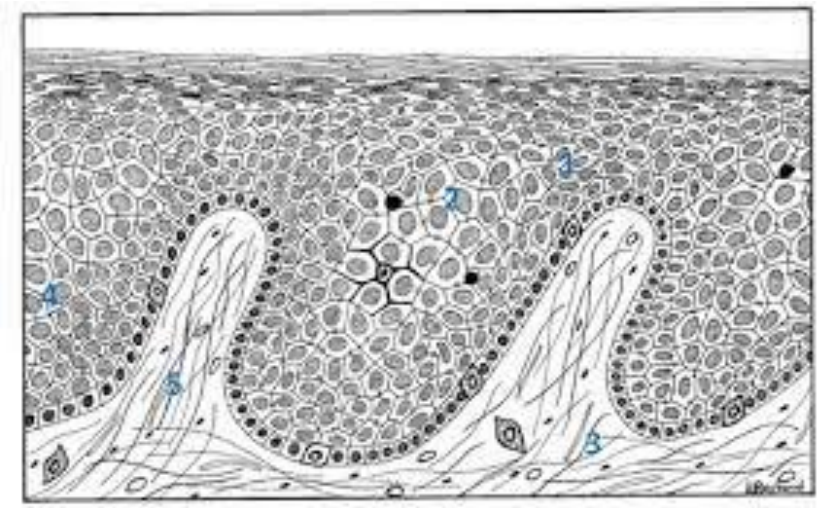


Fig.1.1 : Histologie de la muqueuse buccale (1-épithélium 2-membrane basale 3-Conjonctif 4-papilles conjonctives 5-crêtes épithéliale) **(dermatologiebuccale-nice.fr)**

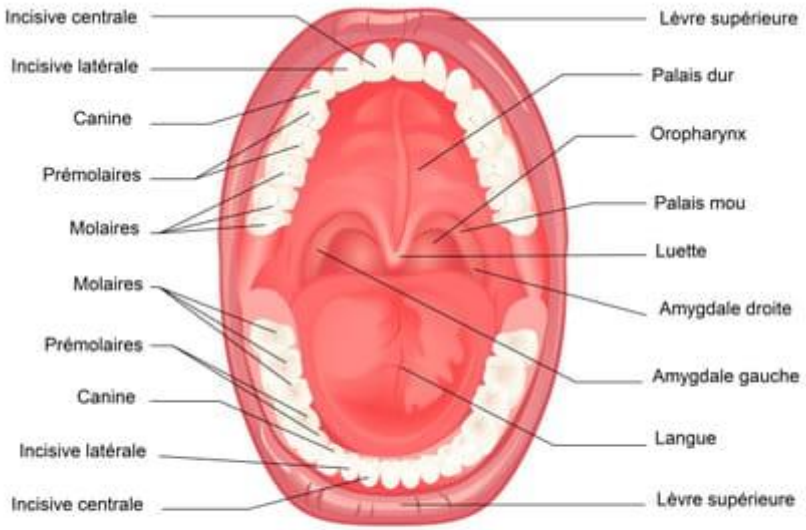


Fig.1.2 : Schéma et anatomie de la bouche **(santé.Journaldes femmes.fr)**

1.1.2 Absorption du PA à travers la muqueuse buccale

Certains avantages de l'administration de médicaments par la muqueuse buccale par rapport au tractus gastro-intestinal sont :

- Caractère non invasif, observance du patient et commodité de l'administration du médicament.
- Le moyen d'administration de médicaments le plus simple, le plus pratique et le plus sûr.

- Auto-administré et sans douleur.
- Économique car il n'implique pas de surcoût pour le patient.
- La muqueuse buccale a un épithélium fin et une vascularisation riche, qui favorisent l'absorption.
- Un médicament placé entre les gencives et la joue (administration buccale) ou sous la langue (administration sublinguale) est retenu plus longtemps, améliorant l'absorption.
- Évitement du métabolisme de premier passage dans le foie.
- Prévention de la dégradation par les enzymes dans le tractus gastro-intestinal.
- Évitement des environnements digestifs difficiles et des contraintes de transport à travers la muqueuse gastro-intestinale qui limitent l'absorption des médicaments **(Alqahtani *et al* ; 2021) (Bartlett and van der VoortMaarschalk 2012).**

1.1.3 Agent solubilisant et promoteur d'absorption

Les excipients sont des substances autres que le médicament ou le produit actif qui sont incluses dans un système d'administration de médicament pour faciliter le traitement du système d'administration de médicament pendant sa fabrication, protéger, soutenir ou améliorer la stabilité, la biodisponibilité ou l'acceptabilité du patient, aider à l'identification du produit ou améliorer tout autre attribut de l'innocuité et de l'efficacité globales du système d'administration de médicament pendant l'entreposage ou l'utilisation . Les excipients peuvent constituer jusqu'à 99% d'une formulation et influencer directement la qualité du produit médicamenteux et la performance du procédé **(S. Marrer et HeribertHäusler 2002).**

1.1.4 Agent mucoadhésif

Les agents muco-adhésifs sont utilisés comme excipients dans les systèmes d'administration de médicaments muqueux pour améliorer le temps de séjour de la forme posologique au site d'absorption. La mucoadhésion est l'attachement d'un médicament allongé avec un support approprié comme un polymère naturel ou synthétique au mucus et/ou à une surface épithéliale. La capacité muco-adhésive d'une forme posologique dépend de divers facteurs tels que la nature de la membrane muqueuse et les propriétés physico-chimiques de la formulation. Les caractéristiques idéales d'une matrice polymère muco-adhésive sont d'adhérer rapidement à la couche muqueuse sans modifier les propriétés physiques de la matrice d'administration, une interférence minimale pour libérer l'agent actif, inhiber les

enzymes présentes sur le site d'administration et améliorer la pénétration de l'agent actif (**Malik *et coll* 2014) (P Vivek Kumar *et al ;* 2016).**

Les agents muco-adhésifs sont utilisés sous diverses formes posologiques telles que des comprimés, des timbres semi-solides, des poudres, des rubans adhésifs et des films **(Malik *et al ;* 2014).**

Ils sont utilisés dans différentes voies muqueuses telles qu'orale, nasale, oculaire, gastro, vaginale et rectale **(P Vivek Kumar *et al* ; 2016).**

Les systèmes d'administration de médicaments buccaux sont préférés aux formulations systémiques conventionnelles car ils améliorent la biodisponibilité en contournant l'effet de métabolisme de premier passage. La surface muqueuse a une meilleure absorption et prolonge le temps de résidence **(Sonawane *et al ;* 2020).**

L'utilisation d'agents muco-adhésifs dans les systèmes d'administration de médicaments a fait l'objet de nombreuses études. Par exemple, un gel à libération contrôlée thermoréversible contenant du chlorhydrate de Mépivacaïne a été formulé pour être administré dans les poches de la muqueuse nasale **(Bhuta et Mahendra Ramesh Shiradkar 2016).**

Un gel thermosensible incorporé de nanoparticules hybrides lipide-polymère chargées de tacrolimus a été développé pour un système d'administration intra vésical de médicaments afin de fournir une libération de contrôle et d'augmenter le temps de séjour intra vésical **(Hussein Abdelamir Mohammad *et al.* 2022).**

Des polymères muco-adhésifs tels que PEG, Tragacanthe, gomme de Guar, HPMC, MC, CMC sodium, CMC et alginate de sodium ont été utilisés sous diverses formes posologiques pour obtenir une administration systémique d'agents thérapeutiques à travers différentes muqueuses **(Malik *et al ;* 2014).**

1.1.5 Bio adhésion des médicaments par voie buccale

La bio adhésion est une technique utilisée pour augmenter l'interaction entre les médicaments et les muqueuses, qui peuvent être des systèmes non spécifiques ou spécifiques qui reconnaissent les récepteurs sur les cellules épithéliales **(Lavelle 2001).**

La cavité buccale est une voie d'administration attrayante car elle offre une perméabilité plus élevée à de nombreux médicaments et est associée à l'acceptabilité du patient, à des conditions de production moins strictes et à des coûts inférieurs **(Lavelle 2001) (Nagaraju *et coll* 2020).**

Les systèmes d'administration de médicaments bucco adhésifs ont suscité une attention accrue en ce qui concerne l'administration systémique de médicaments, qui subissent un métabolisme hépatique de premier passage important ou une dégradation enzymatique dans le tractus gastro-intestinal (GIT). La muqueuse buccale est très adaptée à un système de bio adhésion en raison de sa surface lisse et relativement immobile et de son accessibilité **(Bhardwaj Nishant *et al* ;2012) (Mahajan *et coll*. 2013).**

1.2 L'infection microbienne

L'infection fait référence à l'invasion et à la multiplication de micro-organismes dans les organes vivants. Ces micro-organismes peuvent être des virus (tels que le virus de la grippe) ou des bactéries, telles que (streptocoques ou staphylocoques dans les infections cutanées, E. coli dans les infections des voies urinaires). Les infections peuvent également être causées par des parasites, comme les protozoaires qui causent la toxoplasmose, ou par des champignons ou des mycoses, comme l'infection à *Candida albicans*. "En réponse à cette agression, le corps va construire des processus de défense pour éradiquer les mauvais microbes", le travail du système immunitaire étant de construire deux défenses :

- Une réponse immunitaire innée rapide, sans générer de mémoire immunologique, qui engloutit les attaquants microbiens en générant des cellules défensives. Ces cellules sont les granulocytes, les monocytes, les mastocytes, les macrophages, les cellules dendritiques.
- Une réponse immunitaire retardée appelée adaptative, qui crée un type de mémoire immunitaire et repose sur divers globules blancs, les lymphocytes, qui produisent des anticorps pour combattre les bactéries incriminées.
- Les premiers résultats de cette réaction à l'attaque microbienne se manifesteront par des phénomènes inflammatoires : fièvre, rougeurs, chaleur, douleur, fatigue (**Sante.journaldesfemmes.fr 2020) .**

1.2.1 L'infection parasitaire

Les infections parasitaires (maladies parasitaires) sont associées à des parasites qui infectent un organisme appelé « hôte ». Il peut s'agir d'un animal (chien, chat, poisson...) ou d'une personne. Les animaux peuvent également être des vecteurs de contamination humaine. Les plus connus d'entre eux sont : la toxoplasmose, le paludisme et l'entérobiase

(ténias). Une variété de parasites peut infecter les humains. Ce sont de petits organismes appartenant au règne animal, végétal, bactérien ou fongique (champignons) qui vivent ou se développent dans des organismes hôtes pour leur survie : ils s'y nourrissent et s'y reproduisent, ce qui leur cause plus ou moins l'hôte de maladies graves. Ils varient en taille (certains ténias peuvent atteindre près de 10 mètres) et en forme selon leur stade de développement. Il existe également des « ectoparasites », comme les poux, les puces, les punaises de lit ou les tiques, qui sont des vecteurs de maladies parasitaires (ainsi que virales et bactériennes). Les maladies parasitaires comprennent toutes les maladies causées par des parasites. Parasitose protozoaire (causée par des parasites unicellulaires tels que les trypanosomes, provoquant la maladie du sommeil), parasitose métazoaire (causée par des parasites multicellulaires) et arthropodes (porteurs de parasites tels que puces, moustiques, punaises de lit) **(Sante.journaldesfemmes.fr 2022)**.

1.2.1.1 Les Symptômes de l'infection parasitaire

Les principaux symptômes sont les crampes abdominales et la diarrhée..., elles peuvent infecter les intestins et le paludisme. Le paludisme provoque de la fièvre, des frissons, des sueurs **(Msdmanuals.com 2021).**

1.2.1.2 Les cause de l'infection parasitaire

Les infections parasitaires sont causées par trois types d'organismes : les protozoaires, les helminthes et les ectoparasites. Par exemple, une infection protozoaire peut survenir lors de la consommation d'eau ou d'aliments insuffisamment cuits contenant des cellules protozoaires (**Msdmanuals.com 2021).**

1.2.1.3 Transmission des parasites

Les parasites pénètrent généralement dans le corps par :

- bouche
- peau

Les parasites infectés par voie orale (bouche) sont ingérés et peuvent se loger dans l'intestin ou pénétrer la paroi intestinale pour envahir d'autres organes. Le parasite pénètre généralement dans la bouche par transmission féco-orale. Certains parasites peuvent envahir directement la peau. D'autres se transmettent par des piqûres d'insectes. Dans de rares cas, le parasite est transmis de la mère au fœtus par des transfusions sanguines, des

organes transplantés, des aiguilles précédemment utilisées par une personne infectée ou de la mère au fœtus. D'autres micro-organismes infectieux, tels que certains virus et bactéries, se propagent également par ces mêmes méthodes **(msdmanuals.com 2021).**

1.2.1.3.1 Transmission oro-fécale des parasites

La transmission féco-orale est une voie courante de transmission des parasites. Les matières fécales font référence aux excréments ou aux excréments, et les voies orales font référence à la bouche, y compris les choses qui sont mises dans la bouche. Les infections transmises par voie fécale-orale se propagent lorsqu'une personne ingère du matériel contaminé par les matières fécales d'une personne infectée ou d'un animal infecté tel qu'un chien ou un chat. De nombreux parasites envahissent ou vivent dans le tube digestif. Par conséquent, les matières fécales humaines contiennent souvent des parasites ou leurs œufs. Les personnes infectées qui ne se lavent pas correctement les mains après être allées aux toilettes transmettent souvent le virus. Parce que leurs mains sont contaminées, tout ce qu'ils touchent ensuite pourrait être contaminé par des parasites (ou des bactéries ou des virus causant des troubles gastro-intestinaux). Les personnes dont les mains sont contaminées peuvent être contaminées lorsqu'elles touchent des aliments (dans les restaurants, les épiceries ou à la maison). Quiconque mange cet aliment peut alors être infecté. Ce n'est pas parce que quelque chose est ingéré qu'il s'agit nécessairement de nourriture. Par exemple, une porte peut être contaminée lorsqu'une personne aux mains contaminées touche un objet tel qu'une poignée de porte de salle de bain. Une personne qui touche une porte contaminée puis met un doigt dans la bouche peut être infectée par voie féco-orale.

L'infection peut également se propager par la voie fécale-orale des manières suivantes :

• L'eau potable contaminée par des eaux usées non traitées (zones avec un mauvais assainissement). **(msdmanuals.com 2021).**

• manger des coquillages crus (comme les coques et les huîtres) élevés dans de l'eau contaminée.

• manger des fruits et légumes qui ont été lavés avec de l'eau contaminée.

• En nageant dans des piscines mal désinfectées ou dans des lacs ou des mers.

contaminées par des eaux usées **(msdmanuals.com 2021).**

1.2.2 Candidose buccale

1.2.2.1 *Candida albicans*

Candida albicans est un champignon microscopique normalement inoffensif. Dans certains cas, il peut être pathogène. *Candida albicans* est un organisme fongique (mycotique), ce qui signifie qu'il appartient à la famille des champignons. Il est toujours présent sur nos muqueuses, notre peau et même dans nos intestins. Lorsque le système immunitaire ou les hormones sont déséquilibrés, ils prolifèrent et libèrent des toxines, provoquant des maladies. C'est ce qu'on appelle la "candidose". La candidose, qui provoque généralement des infections fongiques bénignes, peut être grave chez les personnes immunodéprimées. **(Journaldesfemmes.fr 2019)**

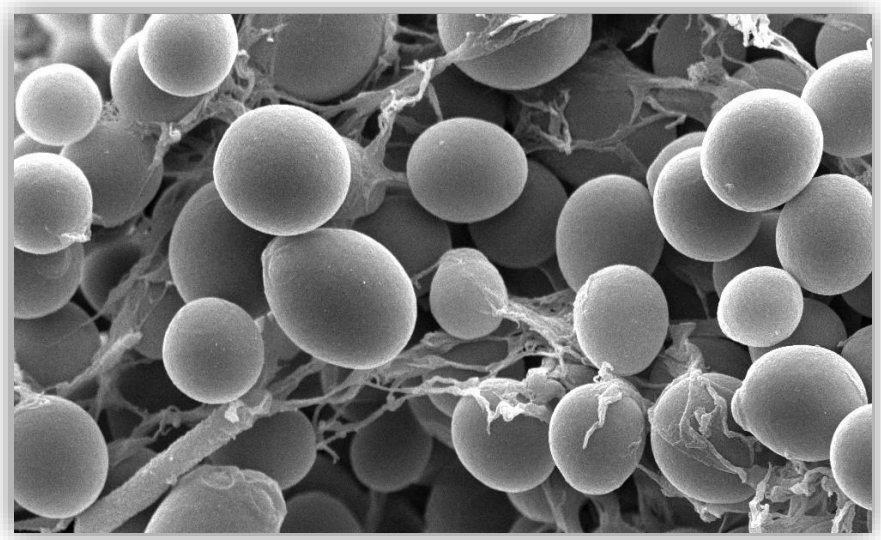


Fig.1.3: *Candida albicans* **(information-dentaire.fr).**

1.2.2.2 Classification de *candida albicans*

Tableau 1.1 : Classification de *candida albicans* **(techno-science.net).**

Classification	
Règne	*Fungi*
Division	*Ascomycota*
Classe	*Saccharomycetes*
Ordre	*Saccharomycetales*
Famille	*Saccharomycetaceae*
Genre	*Candida*
Nom binominal	*Candida albicans*

1.2.2.3 Identité de *candida albicans*

- **Nom :** *Candida albicans*
- **Date de description :** basionyme Oidium albicans par Robin C.P. (1853) puis le nom actuel par Berkhout C.M. (1923)
- **Parenté :** genre Candida appartient à la famille Debaryomycetaceae, de l'ordre Saccharomycetales, de la classe Saccharomycetes, du phylum Ascomycota, du domaine Fungi, et du super-domaine Eukaryota
- **Étymologie :** Candida du latin candidus/candere « blanc/briller » ; albicans du latin albus « blanc »
- **Composition :** paroi cellulaire (mannoprotéines, -glucanes, chitine), membrane cellulaire, cytoplasme, noyau, mitochondries, ribosomes, lipides, vacuoles
- **Domicile :** sur la peau et les muqueuses (la bouche, la gorge, les intestins et le vagin) des humains et d'autres mammifères

Candida albicans est un pathogène opportuniste qui se présente comme un champignon commensal chez la plupart des gens. La pathogenèse de *Candida albicans* dépend du site de colonisation. En d'autres termes, dans le cas de la cavité buccale, elle est causée par une immunodéficience. Dans l'appareil reproducteur, en revanche, il se développe en raison d'une réponse immunitaire excessive. La candidose systémique nosocomiale survient chez des patients présentant une maladie prédisposante **(Information-dentaire.fr 2023)**

1.2.3 Gélose sabouraud

La gélose Sabouraud est un milieu sélectif de culture fongique, principalement utilisé pour l'isolement des dermatophytes, des levures et de divers autres champignons pathogènes et non pathogènes **(microbiologie-clinique.com).**

Développé par le dermatologue français Raymond J.A. Sabouraud en 1892, le milieu de Sabouraud est recommandé par la Pharmacopée Européenne pour l'isolement et l'identification de *Candida albicans* à partir d'échantillons non stériles et pour la préparation et l'entretien des souches tests **(microbiologie-clinique.com).**

Les formulations traditionnelles sont basées sur un pH bas (5,6) pour inhiber la croissance bactérienne. Cependant, les versions actuellement utilisées ajoutent généralement des antibiotiques au milieu acide pour supprimer les bactéries. De plus, la plupart des bactéries ne peuvent pas tolérer des concentrations élevées de sucre, alors que des concentrations élevées de glucose favorisent la croissance fongique (pression osmotique stable) **(microbiologie-clinique.com).**

1.2.3.1Composition de gélose Sabouraud

Suspendre 65,0 grammes dans 1000 ml d'eau purifiée/distillée. Porter à ébullition pour dissoudre complètement le milieu. Stériliser par autoclavage à une pression de 15 livres (121°C) pendant 15 minutes. Refroidir à 45-50°C. Bien mélanger et verser dans des boîtes de Pétri stériles **(Microbiologie-clinique.com).**

Tableau 1.2 : Composition gélose sabouraud (**microbiologie-clinique.com).**

Peptones	10.0g
Glucose (ou dextrose)	40.0g
Agar	15.0g
Ph	5.6
Eau distillée	Qsp 1 L

1.2.3.2 Conditionnement des géloses

Des plaques de gélose versées dans des boîtes de Pétri sont utilisées pour la culture de levure. Afin d'éviter la propagation des spores de moisissures, il est préférable de les cultiver en oblique dans le tube. En raison de la longue culture de certaines espèces de dermatophytes, la gélose inclinée est utilisée pour éviter de dessécher le milieu **(microbiologie-clinique.com)**

1.2.3.3 Condition d'incubation

La température d'incubation dépend de l'origine du prélèvement et du type de champignons recherché **(microbiologie-clinique.com).**



Fig.1.4 : le milieu gélose Sabouraud (**microbiologie-clinique.com).**

1.2.4. L'infection par candidose buccale

La candidose est une maladie causée par des champignons du genre *Candida*. (Le plus souvent à *C. albican*). Elle se manifeste par des lésions cutanéo-muqueuses, une fongémie et éventuellement des infections locales de divers organes. Les symptômes dépendent du site d'infection et comprennent la dysphagie, les lésions cutanées et muqueuses, la cécité, les symptômes vaginaux (démangeaisons, brûlures, leucémie), la fièvre, le choc, l'oligurie, l'insuffisance rénale et la coagulation intravasculaire disséminée. Le diagnostic est confirmé par l'examen histopathologique et la culture sur un site habituellement stérile. L'amphotéricine B, le fluconazole, l'échinocandine, le voriconazole ou le posaconazole sont utilisés pour le traitement **(msdmanuals.com 2021).**

1.2.4.1 Symptômes de la candidose buccale

Il arrive qu'aux premiers stades de l'infection, la candidose reste totalement asymptomatique. Inversement, à mesure que ces dommages s'aggravent, les symptômes s'aggravent également. Chez l'adulte, les symptômes de la candidose sont très prononcés. Les muqueuses ont généralement un enduit blanc et épais, comme le montre le Centre Dentaire Vert Galant. Ceux-ci peuvent encore apparaître gonflés et rouges. Parfois, la présence de petites taches peut être observée. Ces taches blanches peuvent former des plaques dont la couleur varie du gris au jaune. Très rarement, des ecchymoses et des rougeurs de la muqueuse infectée peuvent survenir sans que les taches ne soient visibles. D'autres lésions peuvent également survenir avec la candidose buccale. Ces attaques sont généralement causées par d'autres types de bactéries présentes dans la zone infectée. Dans ce cas on observe :

- Inflammation des coins de la bouche (chéilite angulaire).
- Une tache rouge indolore au milieu de la langue (glossite rhomboïdale médiane).
- Bande inflammatoire sur la gencive (érythème gingival linéaire).

La candidose peut également entraîner les désagréments suivants :

- Difficulté à avaler.
- Une sensation de brûlure.
- douleur.
- Un goût désagréable dans la bouche.
- Dysgueusie ou perte du goût.
- Saignement.

Chez les enfants ou les nourrissons, la candidose se présente comme une difficulté à avaler. Certains goûts métalliques peuvent être difficiles à manger. La candidose se manifeste par des dépôts blancs qui collent aux muqueuses et se détachent au grattage (**femmeactuelle.fr 2022)** (**Anne- christine della valle 2022**).

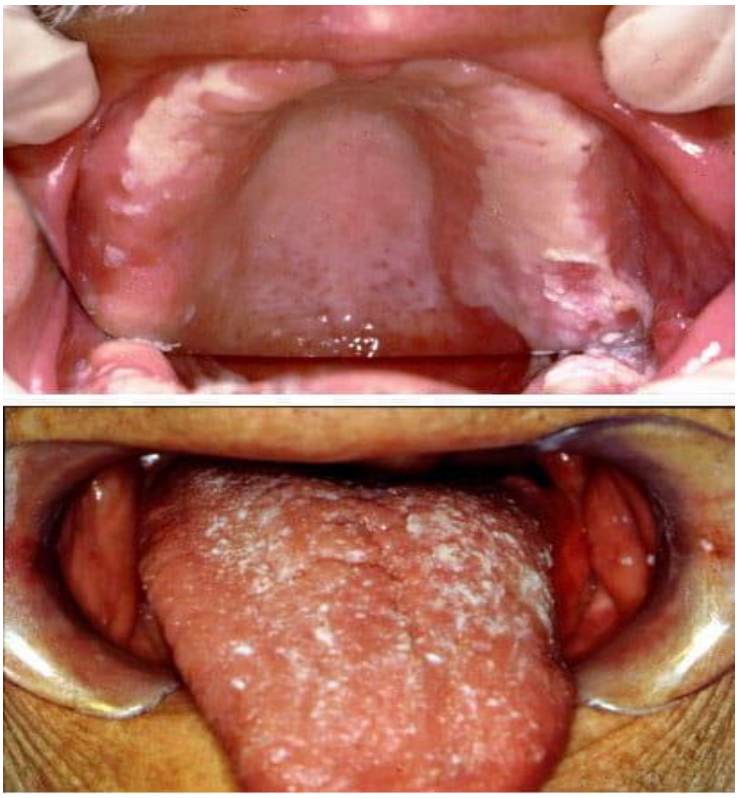


Fig.1.5 : Candidose (orale) (sous les prothèses dentaires (haut) et sur la langue (bas)

(Msdmanuals.com 4 mai 2023).

La candidose buccale prend de nombreuses formes, dont une chéilite angulaire et des plaques pseudomembraneuses sur la muqueuse buccale, qui peuvent être associées à des prothèses, comme sur cette image (en haut), ou se développer sur la langue (en bas) ou le pharynx.



Fig.1.6 : Candidose buccale (muqueuse labiale) **(msdmanuals.com 2023).**

Cette photo montre une candidose buccale se manifestant par un exsudat blanc recouvrant une muqueuse costaude, rouge et crue de la muqueuse labiale.



Fig.1.7 : Candidose orale due au VIH **(msdmanuals.com 2021).**

Cette photo montre un exsudat blanc duveteux sur la langue d'un enfant infecté par le VIH.

1.2.4.2. Les Causes de la candidose buccale

Normalement, le champignon *Candida albicans* existe naturellement dans le corps. Le système immunitaire empêche la propagation de ces levures en contrôlant le bon équilibre des champignons et des bactéries défensives. Cependant, certains facteurs peuvent perturber cet équilibre. La croissance fongique peut se produire lorsque l'immunité naturelle est compromise. Si Candida albicans est la seule cause de candidose buccale, certains facteurs conditionnent son développement. Les causes les plus fréquentes de candidose buccale sont :

• Certains médicaments (antibiotiques, immunosuppresseurs, corticoïdes ou neuroleptiques).

• Mauvaise hygiène.

• Mauvais entretien des prothèses dentaires.

• le Diabète

• Infection par le VIH.

• Radiothérapie et chimiothérapie.

• Bouche sèche (**femmeactuelle.fr 2022).**

1.3. Inflammation buccale et Ulcérations buccales

Les ulcères buccaux et l'inflammation de la bouche varient en apparence et en taille et peuvent affecter toute partie de la bouche, y compris les lèvres **(msdmanuals.com 2022).**

Certaines personnes peuvent avoir un œdème et une rougeur de la muqueuse buccale ou des ulcérations douloureuses isolées. Un ulcère est une lésion qui constitue un trou dans la muqueuse buccale lorsque les couches superficielles de cellules sont détruites **(msdmanuals.com 2022).**

Beaucoup d'ulcères peuvent être rouges, mais certains ont une apparence blanche due au dépôt de cellules mortes et de résidus alimentaires dans la partie centrale. Les ampoules sont des protubérances remplies de liquide clair (appelées ampoules ou bulles, selon leur grosseur). Dans de rares cas, la bouche a un aspect normal même si la personne présente des symptômes d'inflammation buccale **(msdmanuals.com 2022).**

Les ulcérations non cancéreuses (bénignes) sont en général douloureuses jusqu'à leur guérison. La douleur peut rendre la consommation difficile, ce qui mène parfois à la déshydratation et à la malnutrition. Quelques ulcères disparaissent et réapparaissent **(Msdmanuals.com 2022).**

1.3.1 Les causes de l’inflammation buccale et des ulcérations buccales

Les types et les causes des ulcères buccaux diffèrent considérablement. Il peut s'agir d'une infection, d'une maladie généralisée (systémique), d'un irritant physique ou chimique ou d'une réaction allergique.

Leurs causes sont souvent inconnues. Étant donné qu'une salivation normale protège la muqueuse buccale, les conditions de salivation réduite augmentent généralement le risque de stomatite **(msdmanuals.com 2022).**

1.3.2 Causes les plus fréquentes des lésions buccales

- Une stomatite aphteuse récidivante
- Des infections virales (en particulier herpès simplex et zona)
- D’autres infections (provoquées par des champignons ou des bactéries)
- Des lésions ou des aliments ou produits chimiques irritants
- Tabagisme

- Des médicaments (en particulier les médicaments de chimiothérapie) et la radiothérapie
- Affections systémiques **(msdmanuals.com 2022).**

A) Infections virales

La cause infectieuse la plus courante de stomatite est un virus. Les plus connus sont peut-être l'herpès labial sur les lèvres et, moins fréquemment, les plaies au palais causées par le virus de l'herpès simplex. Cependant, de nombreux autres virus peuvent également provoquer des aphtes. Le virus varicelle-zona, qui provoque une maladie cutanée douloureuse appelée varicelle ou zona, peut former de nombreux ulcères à la suite d'épidémies virales et est éliminé de l'organisme de la même manière que le virus de l'herpès simplex. Les plaies buccales peuvent durer des mois ou des années et peuvent être permanentes même après la cicatrisation de la plait **(msdmanuals.com 2022).**

B) Autres infections

Les infections bactériennes peuvent provoquer des plaies et un œdème dans la bouche. Ces infections peuvent être causées par une prolifération de micro-organismes normalement présents dans la bouche ou par des micro-organismes nouvellement introduits tels que ceux qui causent la syphilis et la gonorrhée. Les infections bactériennes peuvent se propager à travers les dents et les gencives, formant des poches de pus infectées (abcès) et provoquant une inflammation systémique (cellulite) **(msdmanuals.com 2022).**

La syphilis peut provoquer des lésions blanches indolores (chancre) sur la bouche et les lèvres au début de l'infection. Les ulcères guérissent généralement après quelques semaines. Si vous n'avez pas été traité pour la syphilis. Des taches blanches (plaques de mucus) peuvent se former sur les lèvres ou à l'intérieur de la bouche après 4 à 10 semaines. Le chancre et les muqueuses sont très contagieux et un simple baiser peut transmettre la maladie à ce stade. Aux derniers stades de la syphilis, des trous (gencives) peuvent se former dans la langue. A ce stade la maladie n'est pas contagieuse **(msdmanuals.com 2022).**

Le champignon *Candida albicans* vit normalement dans la bouche. Cependant, il peut se développer chez les personnes qui sont traitées avec des antibiotiques ou des corticostéroïdes, ou qui ont un système immunitaire affaibli, comme celles atteintes du SIDA. Candida peut provoquer des plaques blanches et ressemblant à du fromage qui, une fois

retirées, détruisent les muqueuses au-dessus de la bouche (candidose). Dans certains cas, vous ne verrez peut-être qu'une zone rouge et plate **(msdmanuals.com 2022).**

C) Traumatisme ou irritation

Tout dommage ou lésion autour de la bouche, comme une morsure ou une déchirure accidentelle de l'intérieur de la joue, des dents manquantes ou déchiquetées, ou des prothèses dentaires mal ajustées, peut provoquer la formation d'ampoules (cloques et bulles) et d'ulcères. Dans votre bouche. Généralement, la surface de l'ampoule se déchire (rupture) rapidement et forme un ulcère **(msdmanuals.com 2022).**

De nombreux aliments et produits chimiques peuvent irriter ou provoquer des réactions allergiques pouvant provoquer des plaies dans la bouche. Les aliments acides, les saveurs de cannelle ou les astringents peuvent être particulièrement irritants, tout comme certains ingrédients de produits courants tels que le dentifrice, le rince-bouche, les bonbons et le chewing-gum **(msdmanuals.com 2022).**

D) Tabac

Le tabac peut provoquer des aphtes. Les ulcères sont très probablement dus à l'exposition à des irritants, des toxines et des agents cancérigènes naturellement présents dans les produits du tabac, mais aussi à des effets secs sur la muqueuse buccale, à des températures élevées dans la bouche ou à une exposition à des virus, des bactéries et des champignons **(msdmanuals.com 2022).**

E) Médicaments et radiothérapie

Les médicaments les plus courants qui causent des plaies dans la bouche comprennent certains médicaments de chimiothérapie anticancéreuse. Les médicaments contenant de l'or qui étaient autrefois utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes peuvent également causer des plaies dans la bouche. Cependant, ces médicaments sont rarement utilisés car il existe des médicaments plus sûrs et plus efficaces. Disponible dès maintenant. La radiothérapie est également une cause fréquente de plaies buccales. Les personnes traitées avec des antibiotiques développent rarement des aphtes **(msdmanuals.com 2022).**

F) Affections systémiques

De nombreuses maladies atteignent la bouche en même temps que d'autres parties de l'organisme. Le syndrome de Behçet, une maladie inflammatoire qui affect de nombreux organes, parmi lesquels les yeux, les organes génitaux, la peau, les articulations, les vaisseaux sanguins, le cerveau et le tube digestif, peut induire de douloureuses ulcérations récidivantes de la bouche. Le syndrome de Stevens-Johnson, un type de réaction allergique, provoque des ampoules cutanées et des ulcérations de la bouche. Certaines personnes souffrant de maladies intestinales inflammatoires développent également des ulcérations de la bouche **(msdmanuals.com 2022).**

Les personnes atteintes de la maladie cœliaque sévère en raison d'une intolérance au gluten (un composant du blé et d'autres céréales) développent souvent des plaies dans la bouche. La maladie de la peau, le lichen plan, provoque rarement la formation de lésions buccales, mais dans la plupart des cas, ces ulcères sont moins gênants que les ulcères cutanés. Le pemphigus vulgaris et la pemphigoïde bulleuse (les deux maladies de la peau) peuvent provoquer des cloques dans la bouche **(msdmanuals.com 2022).**

Une carence en fer, en vitamine B6, en vitamine B12 et en vitamine C peut également provoquer une croissance cancéreuse **(msdmanuals.com 2022).**

1.3.3 Evaluation de l'inflammation et ulcération buccale

Toutes les ulcérations buccales ne requièrent pas de consulter un médecin immédiatement. Les formations suivantes peuvent aider les personnes à décider si l'évaluation d'un médecin est nécessaire et les aider à savoir à quoi s'attende l'ors de l'évaluation **(msdmanuals.com 2022).**

1.3.3.1 Signes avant-coureurs

Chez les personnes présentant des ulcérations buccales, certains symptômes et caractéristiques font craindre des affections systémiques. A savoir :

- Fièvre
- Ampoules à la surface de la peau
- Inflammation de l'œil
- Toutes sortes d'ulcères chez les personnes présentant une déficience du système immunitaire (comme les personnes présentant une infection par le HIV) **(msdmanuals.com 2022).**

1.4. Stomatite aphteuse récurrente

La stomatite aphteuse récidivante est la maladie ulcéreuse la plus fréquente de la muqueuse buccale. Elle touche10% de la population totale. C'est une condition dans laquelle des ulcères récurrents apparaissent dans le sang, Cavité buccale. Lorsqu'environ 80 % de la population souffre d'aphtes avant l'âge de 30 ans, Les personnes qui souffrent de stomatite aphteuse récurrente subissent au moins quatre crises par an. **(Carlos Madrid *et all* ; 2010).**

La stomatite aphteuse récurrente est un symptôme courant d'aphtes ronds ou ovales douloureux récurrents sur la muqueuse buccale. La pathogenèse est mal connue. Le diagnostic est clinique. Le traitement est symptomatique et comprend généralement des corticostéroïdes topiques. **(Altenburg A et *all* ;2014).**

1.4.1 Formes cliniques

1.4.1.1 Aphtose mineure de Mikulicz

Les patients présentent généralement de petits ulcères ronds ou ovales d'environ 2 à 5 mm de diamètre, De 10 à 40 ans. Regroupez et soignez 1 à 6 ulcères à la fois Il guérit spontanément sans laisser de traces en 4 à 14 jours **(Carlos Madrid et *all* ; 2010).**

Ils présentent les caractéristiques cliniques suivantes :

Ulcères sournois dans la bouche. Au fur et à mesure de la cicatrisation, le fond devient gris, par la suite, l'épithélialisation provoque des rougeurs et des cicatrices dans environ 8% des cas, et la muqueuse buccale mobile non kératinisée est presque exclusivement touchée, y compris les lèvres, les joues, le plancher de la bouche et la surface ventrale de la langue. Les récidives surviennent tous les 1 à 4 mois, mais cet intervalle peut se raccourcir avec le temps. La maladie aphteuse bénigne représente plus de 70 % des stomatites aphteuses récurrentes **(Altenburg A *et all* ; 2014).**



Fig 1.8 : aphte vulgaire **(université Lyon 1)**

1.4.1.2 Aphtose majeure ou aphtose géante

Les aphtes géants sont des ulcères de 1 à 3 cm de diamètre qui se forment dans la bouche. Vous pouvez trouver rond ou ovale dans toutes les muqueuses buccales, y compris la muqueuse kératinisée de la langue et la muqueuse palatine **(Altenburg, A *et all* ; 2014).**

Le groupe se compose de 1 à 6 ulcères par épisode, cicatrisent lentement (10 jours à 6 semaines, parfois plus) et peuvent laisser des cicatrices qui peuvent cicatriser. La récidive est fréquente,

La forme prédominante représente environ 10 % des cas de stomatite aphteuse récidivante **(Altenburg, A *et all* ; 2014).**



Fig.1.9 : aphte géante **(dermatologie buccale)**

1.4.1.3 Aphtose herpétiforme

L'aphtose herpétiforme touche les personnes âgées, en particulier les femmes. Les lésions en premier

Ils se forment à partir de vésicules qui se transforment ensuite en petits furoncles qui fusionnent rapidement en grandes plaies irrégulières. Muqueuse buccale entière (y compris) Même ceux qui sont kératinisés peuvent être touchés. Il peut y avoir jusqu'à 100 ulcères avant qu'ils ne fusionnent pour former une grande plaque érosive. L'aphte herpétiforme, qui est extrêmement douloureux, disparaît en 7 à 10 jours, mais des récidives à court terme peuvent provoquer des symptômes persistants. Malgré son apparence trompeuse, l'herpétiforme aphteux n'est pas associé à une infection par le HSV (virus de l'herpès simplex) et est exclu par PCR (polymérase) **(Carlos Madrid *et all* ; 2010).**

L'herpétiforme aphteuse représente environ 10 % des cas de stomatite aphteuse Récidiviste **(Altenburg, A *et all* ; 2014).**



Fig. 1.10: aphtose herpétiforme **(revenue médicale suisse).**

5. Les voies D'administrations et Les Formes Galénique

Les voies d'administrations des médicaments sont les différentes méthodes employées pour introduire un médicament ou une substance chimique dans l'organisme Elles sont classées en fonction de la méthode employée ou selon l'organe et le tissu que l'on cible **(Kwatra *et al* ;2012)** (**Journal des femmes).**

Une forme pharmaceutique, encore appelée forme galénique, est la manière dont le médicament est présenté au public (suppositoire, comprimé, etc.), c'est-à-dire sa forme d'administration **(Huang *et al* ;2019).**

Un médicament est constitué d'un ou plusieurs principes actifs responsables de l'effet pharmacologique et d'un ou plusieurs excipients, sans effet pharmacologique, dont le but est d'adapter le médicament à la forme pharmaceutique choisie **(Finn and Malhotra ;2019).**

Le choix de la forme pharmaceutique est fondamental, car l'objectif est de trouver la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée. Les médicaments préparés par l'industrie pharmaceutique prennent le nom de « spécialités pharmaceutiques ». Voies et formes pharmaceutiques d'administration des médicaments À chaque voie d'administration correspondent diverses formes pharmaceutiques répertoriées dans le **tableau1.3**. Toutes ces formes pharmaceutiques classiques constituent l'allopathie, qui représente la conception la plus usuelle de la thérapeutique **(Guo and Jee ; 2021).**

Tableau 1.3 : Classification des différentes voies d'administration

La voie orale
La voie parentérale : Voie intradermique. Voie sous-cutanée. Voie intramusculaire. Voie intraveineuse.
La voie transmuqueuse : Voie sublinguale. Voie rectale. Voie vaginale.
Voie oculaire. Voie pulmonaire
La voie cutanée

Tableau 1.4: Voies d'administration et les formes galénique des médicaments

Voie orale Solides : comprimés – gélules – granules – poudres Liquides : – sirops – ampoules – suspensions et solutions buvables – huiles
Voie transdermique : Patchs transdermiques

1.5.1 Voie orale ou voie buccale

C'est la voie la plus utilisée (70 à 80 % des médicaments) ou le médicament est administré par la bouche et avalé pour atteindre l'estomac. Il doit subir une dissolution dans l'estomac. Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et de là les organes pour son action thérapeutique **(Bhatt *et al* ;2016).**

1.5.1.1 Avantages

• L'administration de médicaments par cette voie est aisée.

• Elle est bien acceptée par le patient.

• Des doses élevées peuvent être prises en une seule fois **(Bhatt *et al* ; 2016).**

1.5.1.2 Inconvénients

• Les médicaments empruntent la veine porte et passent par le foie où ils peuvent être dégradés par diverses enzymes ou être excrétés par voie biliaire **(Bhatt *et al* ; 2016).**

• Il y a irritation du tube digestif par certains médicaments (anti-inflammatoires, corticostéroïdes…). La voie orale devra donc être évitée en cas d'ulcère gastroduodénal ou de gastrite **(Bhatt *et al* ; 2016).**

• Elle ne peut pas être utilisée pour les médicaments détruits par le tube digestif (hormones peptidiques comme l'ACTH ou l'insuline, par exemple) **(Bhatt *et al* ; 2016).**

• La voie orale est difficile d'utilisation en cas de nausées et de vomissements **(Bhatt *et al* ; 2016).**

1.5.2 Voies Transmuqueuses

1.5.2.1 Voie perlinguale

Elle correspond à la muqueuse linguale et aux muqueuses du plancher, de la bouche, et de la face interne des joues. On administre par cette voie des petits comprimés que l'on place sous la langue (glossettes), des solutions aqueuses ou alcooliques, des granules (homéopathie). C'est une voie d'administration facile, pratique et rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale, sans passer par le foie, ce qui évite l'effet de premier passage hépatique. Seuls les médicaments ayant des effets pharmacologiques puissants peuvent être utilisés par cette voie (adrénaline, estrogènes, androgènes, trinitrine…). C'est une voie d'urgence dans le traitement de la crise d'angor (par la trinitrine en sublingual) **(Greenblatt 1944).**

1.5.2.1.1 Avantages

- Facilité d'administration aux patients qui refusent d'avaler un comprimé, comme des patients pédiatriques, gériatriques et psychiatriques **(Greenblatt 1944).**
- Commodité dans l'administration de médicaments et dosage précis par rapport aux formulations liquides **(Greenblatt 1944).**
- L'eau n'est pas nécessaire pour déglutir le médicament, ce qui est une caractéristique pratique pour les patients qui voyagent et n'ont pas un accès immédiat à l'eau **(Greenblatt 1944).**

- La dissolution et l'absorption du médicament sont rapides qui entraîneront un déclenchement rapide de l'action **(Greenblatt 1944).**
- Certains médicaments sont absorbés par la bouche, le pharynx et l'œsophage alors que la salive descend dans l'estomac, dans de tels cas, la biodisponibilité des médicaments augmente **(Greenblatt 1944).**
- Elle offre des avantages de formulations liquides sous la forme d'une formulation de dosage solide **(Greenblatt 1944).**
- L'absorption pré-gastrique peut entraîner une biodisponibilité améliorée et, grâce à une réduction du dosage, une amélioration de la performance clinique grâce à une réduction des effets indésirables **(Greenblatt 1944).**

1.5.2.1.2 Inconvénients

- L'administration sublinguale prive le patient de manger, de boire ou même ainsi de parler, ce qui crée un gène pour ce dernier **(Greenblatt 1944).**
- Les médicaments sublinguaux ne peuvent être utilisés lorsqu'un patient n'est pas coopératif ou inconscient **(Greenblatt 1944).**
- Le patient ne doit pas fumer en prenant des médicaments sublinguaux, car le tabagisme provoque une vasoconstriction des vaisseaux sanguins. Cela réduira l'absorption du médicament **(Greenblatt 1944).**

La voie d'administration orale des systèmes d'administration de médicaments à libération prolongée attire de plus en plus l'attention en raison de sa plus grande flexibilité, de son dosage moins fréquent et d'une meilleure observance du patient. Le SDM à libération prolongée offre une variété d'opportunités, notamment la protection de l'AP, une aptitude au traitement améliorée, une biodisponibilité améliorée, une fréquence de dosage réduite, une stabilité améliorée de l'AP, un taux de dissolution réduit et une facilité d'utilisation. Le développement de formes posologiques orales à libération prolongée est bénéfique pour un traitement optimal en termes d'efficacité, de sécurité et d'observance du patient **(Greenblatt 1944).**

1.6. Les patchs /films

Un mince film muco-adhésif recouvre la muqueuse de la bouche, où il administre les médicaments avec précision et efficacité. Le film est ultra-léger et presque imperceptible,

permettant aux patients de bénéficier d'une expérience discrète et sans engagement **(adhexpharma .com) (Anjani *et al* ; 2022).**

Les patchs buccaux **(Figure1.11)** se composent de deux surfaces, avec une solution aqueuse du Polymère adhésif qui est coulé sur une feuille de support imperméable, qui est ensuite découpée Dans la forme carrée requise. Le film qui est appliqué à la muqueuse buccale peut être retenu en Place pendant au moins 12 heures même s'il est confronté à des fluides.

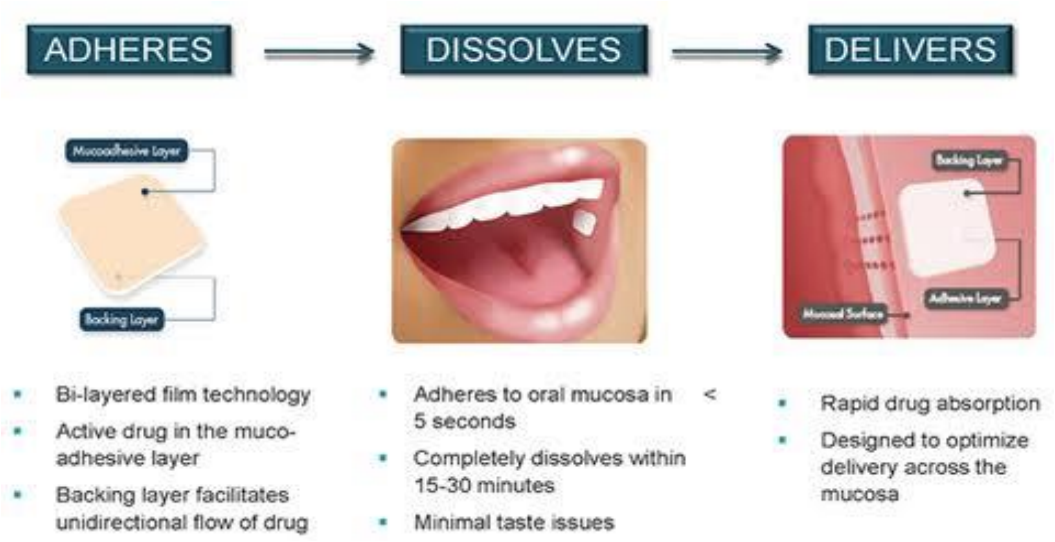


Fig.1.11 : le patch buccal **(janaburson 2014)**

1.6.1 Variation dans la conception de la formulation

Le film pourrait être développé pour délivrer des ingrédients actifs dans la muqueuse pour un traitement topique, comme en cas d'inflammation. Nous pouvons également modifier les films pour faciliter l'administration transmucosale d'ingrédients actifs, permettant une administration systémique. Cela empêchera le médicament de subir l'effet de premier passage, qui est la principale cause d'une faible biodisponibilité orale. Nos films sont conçus pour se dissoudre complètement en une minute, en quelques heures ou pas du tout. Le mode d'action sera personnalisé en fonction de vos besoins **(adhexpharma .com) (N. Politis *et al* ; 2017).**

1.6.2 Avantages

Action rapide, Meilleure absorption du principe actif et Protection contre la contrefaçon **(Hadid, Zouaouine 2016).**

• Par administration buccale, le médicament gagne l'entrée directe dans la circulation systémique, contournant ainsi l'effet du premier passage. On évite le contact avec les fluides digestifs du tractus gastro-intestinal qui pourrait ne pas convenir à la stabilité de nombreux médicaments comme l'insuline ou d'autres protéines, peptides et stéroïdes. En outre, le taux d'absorption du médicament n'est pas influencé par le taux de vidange alimentaire ou gastrique **(Hadid, Zouaouine 2016).**

• La zone de membrane buccale est suffisamment grande pour permettre la mise en place d'un système de distribution à différentes occasions, en outre ; il existe deux zones de membranes buccales par bouche, ce qui permettrait de placer les systèmes buccaux de délivrance de médicaments, alternativement sur les membranes buccales gauche et droite **(Hadid, Zouaouine 2016).**

• Le patch buccal a été bien connu pour sa bonne accessibilité aux membranes qui bordent la cavité buccale, ce qui rend l'application de la cavité buccale, indolore et confortable **(Hadid, Zouaouine 2016).**

• Les patients peuvent contrôler la période d'administration ou mettre fin à la délivrance du médicament en cas d'urgence. Les nouvelles formes buccales présentent une meilleure compliance du patient **(khan *et al* ;2013).**

1.6.3 Inconvénients

Dilution ou perte du médicament due à la sécrétion constante de la salive **(khan *et al* ;2013)**

1.7. Les systèmes de délivrance des médicaments

Les systèmes de délivrance des médicaments (SDM) sont des formes ou des dispositifs médicaux qui visent à améliorer le ratio bénéfice-risque des médicaments. Les SDM peuvent être des systèmes de libération ciblée, des systèmes matriciels ou des systèmes à base de biopolymères **(akhrushina *et al* ; 2021).**

Les SDM sont développés par des équipes multidisciplinaires composées de spécialistes en pharmaceutique, pharmacologie et pharmacocinétique **(akhrushina *et al* ; 2021).**

Il existe deux grandes catégories de systèmes d'administration orale de médicaments (SDD) : les formulations posologiques à libération immédiate (RI) et à libération modifiée. Ces derniers peuvent être subdivisés en formulations à

libération retardée (RD) et à libération prolongée (RE). Les formulations à libération prolongée offrent de nombreux avantages pour la plupart des patients épileptiques. Cependant, tous les produits ER n'ont pas les mêmes propriétés pharmaceutiques. Pour que le clinicien puisse les utiliser au maximum, il est important de comprendre la nature des différents DSD, ainsi que les forces et les faiblesses relatives de chacun **(Sreeharsha *et al* ; 2020).**

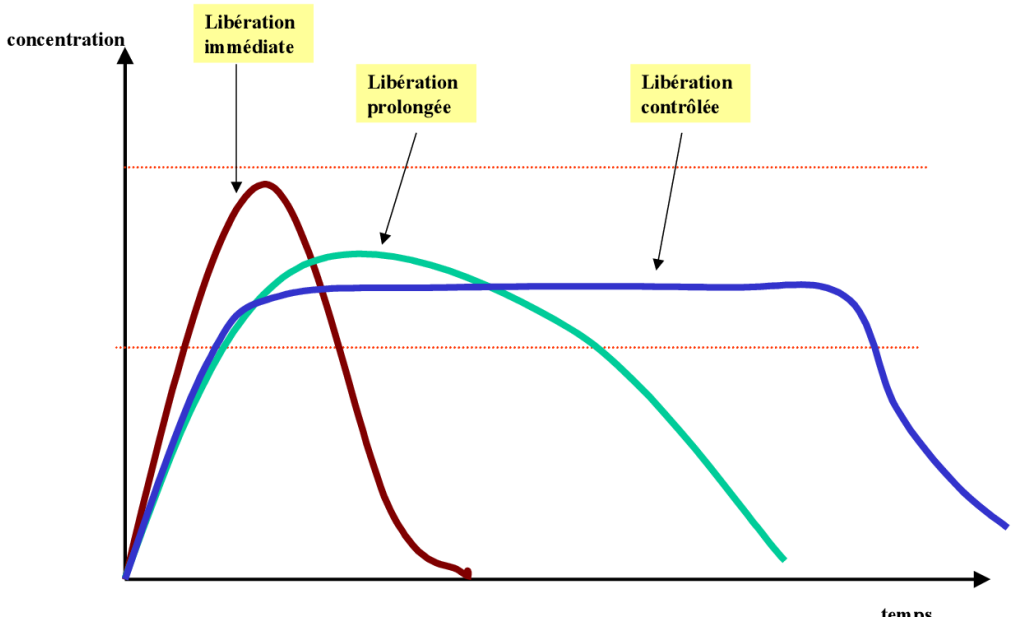


Fig.1.12 : Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée D'un principe actif **(Abdel Hakim Boudendouna 2010).**

1.7.1 Différant type de matrice dans le système de libération prolongée

Les systèmes de libération prolongée peuvent être réalisés à l'aide de différents types de matrices. Les matrices les plus courantes sont les matrices plastiques inertes, les matrices hydrophiles et les matrices lipidiques **(quizlet 1).**

Les excipients les plus utilisés pour la formulation de ces matrices sont les dérivés cellulosiques, les polysaccharides non cellulosiques et les produits provenant d'algues **(science direct) (Khatri *et al* ; 2013).**

1.7.1.1 Les matrices inertes

Pour former des matrices inertes, des composés insolubles peuvent également être employés. De même que les matrices hydrophobes, celles-ci ne gonflent ni ne gélifient. Par exemple, le polyvinyle acétate/povidone ou encore l'éthylcellulose font partie de ces composés **(Srikanth 2014).**

1.7.1.2 Les matrices érodables

Les polymères érodables tels que les polyanhydrides offrent une autre plate-forme matérielle intéressante pour la libération de médicament à ordre nul. En choisissant la composition droite du polymère, l'épaisseur de la couche de gel peut rester constante avec le temps, ce qui donne un taux de libération constant jusqu'à épuisement du médicament **(Quadir *et al* ;2003) (Hadid, Zouaouine 2016).**

1.7.1.3 Les matrices hydrophobes

Les matrices hydrophobes sont des alternatives à l'utilisation des polymères hydrophiles gonflants. Ils ne gélifient pas mais créent une matrice stable à différentes valeurs de pH et degrés d'humidité sans aucune action physiologique **(D.Kumar *et al* ;2022).**

Lorsque des polymères hydrophobes et insolubles sont utilisés pour former une matrice au sein d'un mini-comprimé, la libération de la substance active est permise par la création d'un réseau grâce aux chaînes des autres excipients hydrophiles de la matrice (**D.Kumar *et al* ;2022).**

Les lipides peuvent également être utilisés pour former une matrice. Dans ce cas, le mécanisme de libération de la substance active est basé sur l'érosion grâce à la dégradation de la matrice par des enzymes lipolytiques **(D.Kumar *et al* ;2022).**

1.7.2 Les facteurs influençant la formulation d'une forme à libération prolongée

Plusieurs facteurs influencent la formulation d'une forme à libération prolongée, notamment la nature du principe actif, la dose, la durée du traitement, la voie d'administration, la cinétique de libération souhaitée, la biodisponibilité, la stabilité chimique et physique du principe actif, ainsi que les propriétés physicochimiques des excipients utilisés pour la formulation **(em-consultesigmaaldrich).**

Les formes à libération prolongée ont été développées dans le but de réduire la fréquence des prises médicamenteuses **(em-consulte).**

Lors de la délivrance, le patient doit être informé de la particularité de ces médicaments et de leurs modalités de prise **(em-consulte).**

1.8. Les excipients

Les excipients, nommés également "véhicules" ou "adjuvants", sont des substances inactives par elles-mêmes, mais qui facilitent l'administration et la conservation du principe médicamenteux**(Vincent LIMOUSIN 1998).**

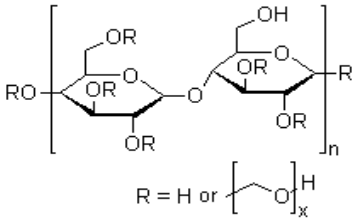
Une des qualités principales recherchées pour un excipient est son inertie; en effet, il doit être dans la mesure du possible, inerte vis-à-vis des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme **(Vincent LIMOUSIN 1998).**

Néanmoins, il est primordial de noter qu'un tel adjuvant peut modifier de façon importante l'activité d'un principe actif ; d'où, très souvent, la nécessité de refaire des essais cliniques après un changement d'excipient **(Vincent LIMOUSIN 1998).**

1.8.1 Hydroxyéthyl cellulose

Tableau 1.5: Hydroxyéthyl cellulose

(handbook of pharmaceutical excipients, page 314).

Dénomination commune	Hydroxyéthylcellulose
Nom chimique	Éther 2-hydroxyéthylique de cellulose
Formule chimique	$(C_2H_6O_2)_x$
Formule développée	
Aspect physique	L'hydroxyéthylcellulose se présente sous la forme d'une substance blanche, blanc jaunâtre ou poudre hygroscopique blanc grisâtre, inodore et insipide.
Catégorie fonctionnelle	Agent d'enrobage ; agent de suspension ; liant à comprimés ; agent épaississant ; agent augmentant la viscosité.

1.8.1.1 Applications en Formulation Pharmaceutique ou Technologie

L'hydroxyéthylcellulose est un polymère non ionique et hydrosoluble largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques. Il est principalement utilisé comme un agent épaississant dans les formulations ophtalmiques et topiques, bien qu'il soit également utilisé comme liant et agent d'enrobage de film pour comprimés. Il est présent dans les préparations lubrifiantes pour la sécheresse oculaire, le contact soin des lentilles et bouche sèche.

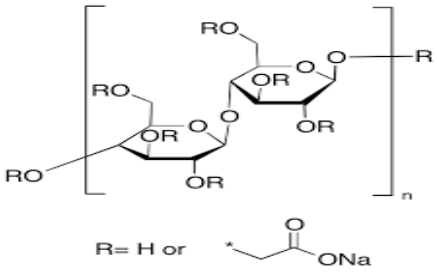
La concentration d'hydroxyéthylcellulose utilisée dans une formulation dépend du solvant et du poids moléculaire du grade **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 314).**

L'hydroxyéthyl cellulose est également largement utilisée en cosmétique **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 314).**

1.8.2 Carboxyméthyl cellulose de sodium

Tableau 1.6: carboxyméthyl cellulose de sodium

(Handbook of pharmaceutical excipients, page 118).

Dénomination commune	Carmellose sodique
Nom chimique et Numéro de registre CAS	Cellulose, éther carboxyméthylique, sel de sodium [9004-32-4]
Formule empirique et Poids moléculaire	L'USP 32 décrit la carboxyméthylcellulose sodique comme le sodium sel d'un éther polycarboxyméthylique de cellulose.
Formule développée	
Aspect physique	La carboxyméthylcellulose sodique se présente sous une forme blanche à presque blanche, Poudre granulaire inodore, insipide. Il est hygroscopique après séchage.
Catégorie fonctionnelle	Agent d'enrobage ; agent stabilisant ; agent de suspension ; comprimé et désintégrant de capsule Liant de comprimé ; agent augmentant la viscosité ; agent absorbant l'eau.

1.8.2.1 Applications en Formulation Pharmaceutique ou Technologie

La carboxyméthylcellulose sodique est largement utilisée par voie orale et topique formulations pharmaceutiques, principalement pour son augmentation de la viscosité propriétés. Des solutions aqueuses visqueuses sont utilisées pour suspendre les poudres destinées à une application topique ou orale et parentérale administration. La carboxyméthylcellulose sodique peut également être utilisé comme liant pour comprimés et désintégrant, et pour stabiliser émulsions **(Handbook of pharmaceutical excipients, page119).**

Des concentrations plus élevées, généralement de 3 à 6%, de la viscosité moyenne les grades sont utilisés pour produire des gels qui peuvent être utilisés comme base pour applications et pâtes ; les glycols sont souvent inclus dans ces gels pour les empêcher de se

dessécher. La carboxyméthylcellulose sodique est également utilisé en stomie autocollante, soin des plaies, et dermatologique patchs comme muco-adhésif et pour absorber l'exsudat de la plaie ou eau et sueur Trans épidermiques. Cette propriété muco-adhésive est utilisé dans les produits conçus pour prévenir les adhérences tissulaires postopératoires ; et pour localiser et modifier la cinétique de libération des actifs ingrédients appliqués sur les muqueuses ; et pour la réparation osseuse **(Handbook of pharmaceutical excipients, page119).**

L'encapsulation avec de la carboxyméthylcellulose sodique peut affecter le médicament protection et livraison. Il y a également eu des rapports de son utilisation comme agent cryoprotecteur **(Handbook of pharmaceutical excipients, page119).**

La carboxyméthylcellulose sodique est également utilisée en cosmétique, articles de toilette, prothèses chirurgicales, et incontinence, personnel hygiène, et produits alimentaires **(Handbook of pharmaceutical excipients, page119).**

1.8.2.2 Incompatibilités

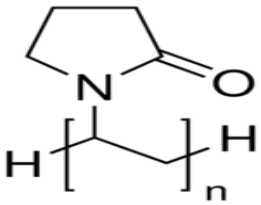
La carboxyméthylcellulose sodique est incompatible fortement avec les solutions acides et avec les sels solubles du fer et quelques autres métaux, tels que l'aluminium, le mercure et le zinc. C'est aussi incompatible avec la gomme de xanthane. Les précipitations peuvent se produire à un pH < 2, et aussi lorsqu'il est mélangé à de l'éthanol (95%).

La carboxyméthylcellulose sodique forme des coacervats complexes avec de la gélatine et de la pectine. Il forme également un complexe avec le collagène et est capable de précipiter certaines protéines chargées positivement **(Handbook of pharmaceutical excipients, page120).**

1.8.3 Povidone (PVP-K 30)

Tableau 1.7: Povidone (PVP-K30)

(Handbook of pharmaceutical excipients, page 581).

Dénomination commune	Povidone
Nom chimique et Numéro de registre CAS	Homopolymère de 1-éthényl-2-pyrrolidinone [9003-39-8]
Formule empirique et Poids moléculaire	(C_6H_9NON) numéro 2500-3 000 000 L'USP 32 décrit la povidone comme un polymère synthétique constitué essentiellement de groupements linéaires 1-vinyl-2-pyrrolidinone, les différents degrés de polymérisation qui conduit à des polymères de divers poids moléculaires.
Formule développée	
Aspect physique	La povidone se présente sous la forme d'une fine couleur blanche à blanc crème, inodore ou poudre hygroscopique presque inodore.
Catégorie fonctionnelle	Désintégrant ; activateur de dissolution ; agent de suspension ; liant pour comprimés.

1.8.3.1 Applications en Formulation Pharmaceutique ou Technologie

Solubilisant par voie orale et les formulations parentérales, et il a été démontré qu'elles améliorent Bien que la povidone soit utilisée dans une variété formulations de produits pharmaceutique, il est principalement utilisé sous des formes posologiques solides. Dans la fabrication des comprimés, les solutions de povidone sont utilisées comme liants dans le processus de granulation humide. La povidone est également ajoutée aux mélanges de poudre à sec forme et granulé in situ par addition d'eau, d'alcool, ou solutions hydroalcooliques. La povidone est utilisée comme La dissolution de médicaments peu solubles à partir de formes posologiques solides, Les solutions de povidone peuvent également être utilisées comme

agents d'enrobage ou comme liants lors de l'enrobage d'ingrédients pharmaceutiques actifs sur un support tel comme des perles de sucre.

La povidone est en outre utilisée comme suspension, stabilisation ou agent augmentant la viscosité dans un certain nombre de produits topiques et oraux suspensions et solutions. La solubilité d'un certain nombre de médicaments actifs peu solubles peut être augmentée en mélangeant avec de la povidone **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 581).**

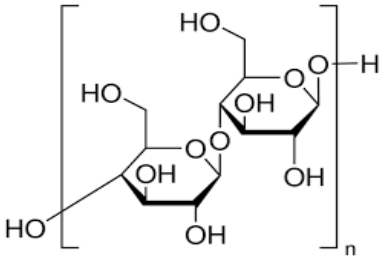
1.8.3.2 Incompatibilités

La povidone est compatible en solution avec une large gamme de substances inorganiques sels, résines naturelles et synthétiques et autres produits chimiques. Il forme adduits moléculaires en solution avec du sulfathiazole, salicylate de sodium, acide salicylique, phénobarbital, tanin et autres composés **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 583).**

1.8.4 Cellulose, Microcristalline (Avicel PH 102)

Tableau 1.8 : Cellulose, Microcristalline (Avicel PH102)

(Handbook of pharmaceuticalexipients, page 130)

Dénomination commune	Cellulose microcristalline
Nom chimique et Numéro de registre CAS	Cellulose [9004-34-6]
Formule empirique et Poids moléculaire	$(C_6H_{10}O_5)$ n ≈ 36 000 et n ≈ 220
Formule développée	
Aspect physique	La cellulose microcristalline est une cellulose purifiée, partiellement dépolymérisée cellulose qui se présente sous la forme d'un cristallin blanc, inodore, insipide poudre composée de particules poreuses. Il est disponible dans le commerce dans différentes tailles de particules qualités d'humidité qui ont différentes propriétés et applications.
Catégorie fonctionnelle	Adsorbant ; agent de suspension ; diluant pour comprimés et capsules ; comprimé désintégrant.

1.8.4.1 Applications en Formulation Pharmaceutique ou Technologie

La cellulose microcristalline est largement utilisée dans les produits pharmaceutiques principalement comme liant / diluant dans les formulations orales de comprimés et de capsules où il est utilisé à la fois en granulation humide et en compression directe processus. En plus de son utilisation comme liant / diluant, la cellulose microcristalline contient également un peu de lubrifiant et de désintégrateur les propriétés qui le rendent utile dans la compression de la cellulose microcristalline sont également utilisées dans les cosmétiques et les aliments produits. **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 130).**

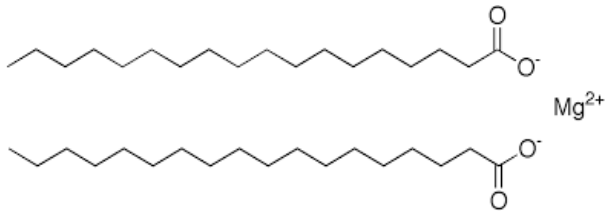
1.8.4.2 Incompatibilités

La cellulose microcristalline est incompatible avec un fort agent d'oxydation. **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 131).**

1.8.5 Stéarate de magnésium

Tableau 1.9 : Stéarate de magnésium

(Handbook of pharmaceutical excipients, page 404)

Dénomination commune	Stéarate de magnésium
Nom chimique et Numéro de registre CAS	Sel de magnésium d'acide octadécanoïque [557-04-0]
Formule empirique et Poids moléculaire	$C_{36}H_{70}MgO_4$ 591.24
Formule développée	
Aspect physique	Le stéarate de magnésium est un blanc très fin, clair, précipité ou poudre broyée, impalpable de faible densité apparente, ayant une légère odeur d'acide stéarique et un goût caractéristique. La poudre est grasse à la toucher et adhère facilement à la peau.
Catégorie fonctionnelle	Lubrifiant

1.8.5.1 Applications en formulation pharmaceutique ou Technologie

Le stéarate de magnésium est largement utilisé dans les cosmétiques, les aliments et formulations pharmaceutiques. Il est principalement utilisé comme lubrifiant dans la fabrication de capsules et de comprimés à des concentrations comprises entre 0,25% et 5,0% p/p. Il est également utilisé dans les crèmes barrières **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 404).**

1.8.5.2 Incompatibilités

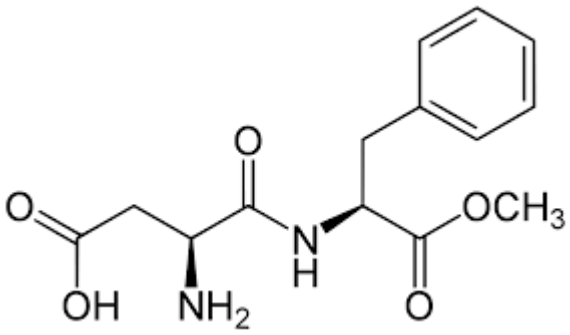
Incompatible avec les acides forts, les alcalis et les sels de fer. Évitez de mélanger avec des matières fortement oxydantes. Le stéarate de magnésium ne peut pas être utilisé dans

des produits contenant de l'aspirine, certaines vitamines et la plupart des sels alcaloïdes **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 405).**

1.8.6 Aspartame

Tableau 1.10 : Aspartame

(Handbook of pharmaceutical excipients, page 48)

Dénomination commune	Aspartame
Nom chimique et Numéro de registre CAS	Ester 1-méthylique de N-L-a-Aspartyl-L-phénylalanine [22839-47-0]
Formule empirique et Poids moléculaire	$C_{14}H_{18}N_2O_5$ 294.30
Formule développée	
Aspect physique	L'aspartame se présente sous la forme d'un cristallin blanc cassé, presque inodore poudre au goût intensément sucré.
Catégorie fonctionnelle	Agent édulcorant.

1.8.6.1 Applications en Formulation Pharmaceutique ou Technologie

L'aspartame est utilisé comme édulcorant intense dans les boissons, produits alimentaires et édulcorants de table, et en préparations pharmaceutiques, y compris les comprimés, mélanges de poudres, et des préparations vitaminées. Il améliore les systèmes de saveur et peut être utilisé pour masquer certaines caractéristiques gustatives désagréables ; le pouvoir sucrant approximatif de l'imate est de 180 à 200 fois.

Contrairement à certains autres édulcorants intenses, l'aspartame est métabolisé dans le corps et a par conséquent une certaine valeur nutritive : 1 g apporte environ 17 kJ (4 kcal). Cependant, dans la pratique, le petit la quantité d'aspartame consommée fournit un minimum nutritif effet. **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 48).**

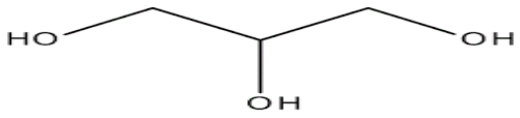
1.8.6.2 Incompatibilités

Des expériences de calorimétrie différentielle à balayage avec certains excipients de comprimés directement compressibles suggèrent que l'aspartame est incompatible avec le phosphate de calcium dibasique et également avec le lubrifiant stéarate de magnésium. Des réactions entre l'aspartame et les alcools de sucre sont également connus**. (Handbook of pharmaceutical excipients, page 49).**

1.8.7 Glycérine

Tableau 1.11 : Glycérine

(Handbook of pharmaceuticalexipients, page 283)

Dénomination commune	Glycérol
Nom chimique et Numéro de registre CAS	Propane-1, 2,3-triol [56-81-5]
Formule empirique et Poids moléculaire	$C_3H_8O_3$ 92.09
Formule développée	
Aspect physique	La glycérine est un liquide clair, incolore, inodore, visqueux et hygroscopique ; il a un goût sucré, environ 0,6 fois plus sucrée que le saccharose.
Catégorie fonctionnelle	Humectant ; plastifiant ; solvant ; édulcorant

1.8.7.1 Applications en formulation pharmaceutique ou Technologie

La glycérine est utilisée dans une grande variété de formulations pharmaceutiques, y compris les préparations orales, otiques, ophtalmiques, topiques et parentérales ; Dans les formulations pharmaceutiques topiques et les cosmétiques, la glycérine est principalement utilisée pour ses propriétés humectâtes et émollientes. Glycérine est utilisé comme solvant ou Co solvant dans les crèmes et les émulsions **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 283).**

La glycérine est en outre utilisée dans les gels aqueux et non aqueux et également comme additif dans les applications de patch. Dans les formulations parentérales, la glycérine est principalement utilisée comme solvant et Co solvant **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 283).**

Dans les solutions orales, la glycérine est utilisée comme solvant, édulcorant agent, conservateur antimicrobien et agent augmentant la viscosité. Il est également utilisé comme plastifiant et dans les revêtements de film **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 283).**

La glycérine est utilisée comme plastifiant de la gélatine dans la production de capsules de gélatine molle et suppositoires de gélatine **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 283).**

La glycérine est utilisée comme agent thérapeutique dans une variété de applications cliniques, et est également utilisé comme additif alimentaire **(Handbook of pharmaceutical excipients, page 283).**

1.8.7.2 Incompatibilités

La glycérine peut exploser si elle est mélangée à des agents oxydants puissants tels que le trioxyde de chrome, le chlorate de potassium ou le permanganate de potassium. En solution diluée, la réaction se déroule à une vitesse plus lente avec la formation de plusieurs produits d'oxydation. La décoloration noire de la glycérine se produit en présence de lumière ou au contact de l'oxyde de zinc ou du nitrate basique de bismuth.

Un contaminant de fer dans la glycérine est responsable de l'assombrissement en couleur de mélanges contenant des phénols, des salicylates et du tanin.

La glycérine forme un complexe d'acide borique, l'acide glycéroborique, c'est-à-dire un acide plus fort que l'acide borique **(Handbook of pharmaceutical excipient).**

1.9. Principe Actif

Principe actif est un terme français désignant un ingrédient actif ou une substance ayant des propriétés thérapeutiques. Il est couramment utilisé en médecine et dans les domaines pharmaceutiques. Le terme ne fait pas nécessairement référence à une substance chimiquement pure car il peut être constitué de plusieurs isomères. L'ingrédient actif peut être trouvé dans certaines plantes et est l'ingrédient de base des médicaments **(Saha and Malik 2022).**

Le principe actif peut être composé :

- D'une substance chimique,
- D'un ensemble de substances chimiques,
- D'une substance naturelle : Minérale et Animale

1.9.1 Les antifongiques

Les antifongiques (ou antifungiques) tirent leur nom du latin *fungus* qui signifie *champignons*. Ce sont donc des médicaments capables de traiter les mycoses, c'est-à-dire les infections provoquées par des champignons microscopiques **(Futura.science 18 Juin 2023)**
Comment agissent les antifongiques ?

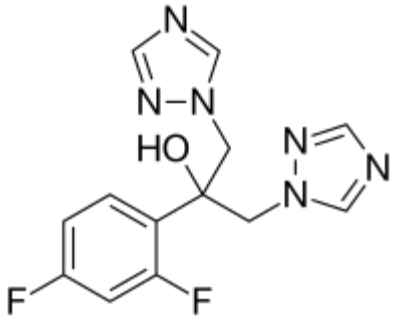
Un antifongique agira :

- Soit en s'attaquant directement à la paroi fongique, provoquant ainsi la mort de la cellule (action fongicide) ; **(vidal.fr 23 Mai 2023).**
- Soit en bloquant la division cellulaire, arrêtant ainsi la reproduction des champignons (action fongistatique). **(Vidal.fr 23 Mai 2023).**

Il faut distinguer les antifongiques locaux des antifongiques systémiques. Le plus souvent, les mycoses sont localisées au niveau de la peau, des cheveux, d'une muqueuse... L'utilisation d'un antifongique sera dans ce cas le plus souvent locale, sous forme de crème ou de poudre ou patch... Dans d'autres cas, si la mycose est moins « accessible » (située sous un ongle par exemple), le traitement local pourra être complété par un autre, sous forme injectable ou par voie orale. **(Vidal.fr 23 Mai 2023).**

1.9.1.1 Fluconazole

Le Flucoazole est un médicament antifongique systémique, apparenté à la famille des imidazolés **(Vidal.fr 23 Mai 2023).**



Origine : Synthèse chimique

Formule: $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

Nom complet : 2-(2,4-*Fluorophenyl*)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2ol

Masse moléculaire : 306,26 g/mol

Température de Fusion : 138 à 140 C

Pharmacopée : Epe

Apyrogène : Oui

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'acétone.

Le Fluconazole présente le phénomène du polymorphisme (5.9).

Conservation: En récipient étanche.

(Pharmacopée Européenne 10eme 2022 édition page 2862).

1.9.1.1.1 Mode d'administration

Fluconazole peut être administré soit par voie orale soit par perfusion intraveineuse, la voie d'administration dépendant de l'état clinique du patient. Lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale, ou *vis visera*, il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne. **(PHARMACOmédicale.org 15 Mai 2019).**

La perfusion intraveineuse doit être administrée à une vitesse ne dépassant pas 10 ml/minute. fluconazole panpharma est formulé dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), chaque dose de 200 mg (flacon de 100 ml) contenant 15 mmol de Na^+ et 15 mmol de Cl^- Etant donné que fluconazole panpharma se présente sous forme d'une solution diluée dans du chlorure de sodium, il faudra veiller à la vitesse d'administration de la solution chez les patients nécessitant une restriction sodique ou hydrique. **(PHARMACOmédicale.org 15 Mai 2019).**

1.9.1.1.2 Mécanisme d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14 alpha du lanostérol médiée par le cytochrome P 450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique L'accumulation de stérols méthylés en 14-alpha est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane

cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été montré que le fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P 450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P 450 chez les mammifères. **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

Le fluconazole, administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de fluconazole 50 mg n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

1.9.1.1.3 Mécanisme de résistance

Les espèces de *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance présentent des CMI élevées au fluconazole, ce qui a une influence négative sur l'efficacité *in vivo* et chez l'homme. **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, souvent intrinsèquement résistantes au fluconazole (ex. *Candida krusei*), ont été rapportés. Ces cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

1.9.1.1.4 Concentrations critiques (selon l'EUCAST)

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (Europ ean Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document 2007-version 2). Ces concentrations critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus

fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau .1. 12 : concentrations critiques de l'antifongique **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

Antifongique	Concentrations critiques liées à une espèce (S≤/R>)					Concentrations critiques non liées à une espèceA S≤/R>
	Candida albicans	Candida glabrata	Candida krusei	Candida parapsilosis	Candida tropicalis	
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	

S = sensible, R = résistant

A = Les concentrations critiques non liées à une espèce ont été principalement déterminées sur la base des données PK/PD et elles sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques. Elles sont destinées à être utilisées uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique.

-- = Tests de sensibilité non recommandés car l'espèce n'est pas une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

IE = Preuves insuffisantes que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement par ce médicament. **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

1.9.1.1.5 Propriétés pharmacocinétiques

Les formes orales et intraveineuses du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique. **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

A) Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux atteints après l'administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. Les

concentrations plasmatiques maximales à jeun sont atteintes 30 minutes à 1 heure et demie après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des taux à l'état d'équilibre sont atteints 4-5 jours après l'administration de doses quotidiennes uniques répétées. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher de 90 % des taux à l'état d'équilibre au jour 2. **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

B) Distribution

Le volume de distribution apparent est proche du volume d'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %) **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et dans l'expectoration sont comparables aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80 % des taux plasmatiques correspondants **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

Des concentrations élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et 7 jours après la seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de traitement par 150 mg une fois par semaine a été de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; et le fluconazole était toujours mesurable dans les ongles 6 mois après la fin du traitement **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

C) Biotransformation

Le fluconazole n'est que faiblement métabolisé. Seuls 11 % d'une dose radioactive sont éliminés dans l'urine sous forme de métabolites. Le fluconazol est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. Le fluconazol est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

D) Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'élimination est rénale, environ 80 % de la dose administrée étant éliminés dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Aucun métabolite circulant n'a été mis en évidence **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration de doses uniques pour le traitement de la candidose vaginale, de doses uniques quotidiennes et de doses uniques hebdomadaires dans les autres indication **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

E) Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés dans des études non-cliniques qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme, et ont peu de signification clinique **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

F) Cancérogenèse

Le fluconazol n'a pas montré de potentiel cancérogène chez des souris et des rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2-7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une augmentation de l'incidence en adénomes hépatocellulaire **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

1.9.1.1.6 Données pharmaceutiques

A) Liste des excipients

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables **(PHARMACOmédicale.org 15 mai 2019).**

B) Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement. Toutefois la stabilité physico-chimique de la solution diluée dans les liquides de perfusion a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre +20°C et +24°C **(PHARMACO medicale.org 15 mai 2019).**

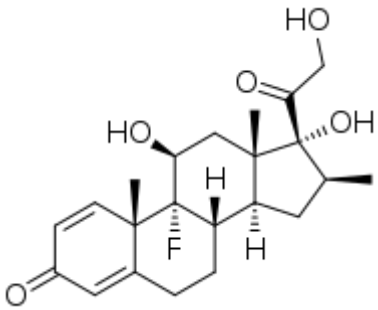
1.9.1.2 Bétaméthasone

La Bétaméthasone est une hormone glucocorticoïde de synthèse qui appartient à la famille des corticostéroïdes **(Vidal.fr 13 janvier 2023).**

Elle a des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives **(Vidal.fr 13 janvier 2023).**

La molécule de bétaméthasone est un stéroïde 20-oxo, 21-hydroxy, 17alpha-hydroxy, fluoré et 11beta-hydroxy **(Vidal.fr 13 janvier 2023).**

Elle est disponible sous forme de crème, de lotion, de pommade, de gel, de solution, d'injection et de comprimé **(Vidal.fr 13 janvier 2023).**



Origine : Synthèse chimique

Formule : $C_{22}H_{29}FO_5$

Nom complet :9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-méthylprégna-1,4 diène-3,20-dione

Masse moléculaire : 392,5 g/mol

Température de Fusion :183-184°C

Pharmacopée : Epe

Apyrogène : Oui

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

Conservation : A l'abri de la lumière.

(Pharmacopée Européenne 10eme 2022 édition page 2121)

1.9.1.2.1 Mode D'administration

Voie cutanée Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

Se laver les mains immédiatement après l'application sauf si vous utilisez la crème pour traiter vos mains **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

Fréquence d'administration 1 à 2 applications par jour selon l'ordonnance de votre médecin **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

L'arrêt du traitement se fera de façon progressive, en espaçant les applications et/ou en utilisant un corticoïde moins fort ou moins dosé **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

L'utilisation excessive ou prolongée des corticoïdes locaux peut être à l'origine de manifestations d'hypercorticisme, incluant la maladie de Cushing **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

1.9.1.2.2 Mécanismes d'action des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes, intracellulaires. Il est ubiquitaire, avec une densité dans le cytosol variable selon la cellule. On distingue 3 domaines fonctionnels : ν Domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle), ou domaine immun génique ν Domaine de liaison de l'ADN ν Domaine de liaison du ligand **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

Sous l'action du stress, de l'exercice physique, l'hypothalamus sécrète un facteur (CRH) de libération de la corticotrophine, lequel stimule l'hypophyse qui sécrète l'ACTH. À son tour l'ACTH entraîne la libération des glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Le cortisol est le principal glucocorticoïde sécrété par le cortex surrénal **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018)**

ACTH = adrenocorticotrophin CRH = corticotropin-releasing Hormone

Il est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique comprenant la "heat-shock protein" HSP 90 (protéine de choc thermique) et l'immunophiline (Figure 1).

La fraction libre du corticoïde (10 à 20%) est responsable de l'activité pharmacologique : le corticoïde traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier au récepteur, provocant la dissociation du complexe protéique. L'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire) **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

Les glucocorticoïdes peuvent réguler l'expression de gènes cibles selon 3 mécanismes d'action distincts :

Action transcriptionnelle directe : liaison du récepteur aux glucocorticoïdes, sous forme d'homodimères, à une séquence nucléotidique d'ADN appelée Glucocorticoïde Réponse Elément (GRE) qui exerce une activation de la transcription. Il en résulte une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine IkB. Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative de la transcription via un site de liaison négatif ou nGRE est également possible **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

Action transcriptionnelle indirecte : interaction de type proteine-protéine entre le récepteur des glucocorticoïdes et des facteurs de transcription NF-kappa B, NF-IL6, AP-1 et STATS conduisant à une inhibition de ces facteurs et donc à une transrépression des gènes cibles. Cette interaction constitue le principal mécanisme responsable des effets des glucocorticoïdes en contrôlant l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines (activation ou inhibition de leur transcription) **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

Action sur la structure chromosomique : modification de la structure de la chromatine, réduisant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et inhibant l'expression des gènes concernés **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

1.9.1.2.3 Propriétés pharmacocinétiques

A) Résorption

Le cortisol et les anti-inflammatoires stéroïdiens sont bien résorbés par voie digestive. Leur vitesse de résorption varie selon la structure chimique. Sous forme d'esters hydrosolubles, ils peuvent être administrés par voie parentérale. **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018)**.

En application locale (muqueuse, cutanée, articulaire), ils diffusent facilement dans le reste de

l'organisme, ce qui peut entraîner des effets secondaires d'origine systémique **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018)**.

B) Transport

Le cortisol est transporté dans le sang, dans les conditions basales, à 75/90 % par la Trans cortine (Corticoid Binding Globuline, CBG) à laquelle il se lie de façon forte et spécifique, et par l'albumine avec une liaison peu spécifique et de faible affinité. Les autres médicaments corticoïdes, de même que d'autres dérivés hormonaux de structure stéroïde, entrent en compétition sur ces sites de liaison. Seule la dexaméthasone circule sous forme libre. **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018)**

c) Biotransformation

Le cortisol est presque complètement biotransformé, essentiellement dans le foie, avec disparition de la double liaison 4-5 du cycle A, et de nombreuses autres réactions de fonctionnalisation qui rendent le produit inactif ; une Glycéro ou sulfoconjugaison intervient ensuite en position 3. Sur les dérivés synthétiques, un halogène en 9, une double liaison en 1-2 sur le cycle A, un groupement méthyle en 2 ou en 16 retarde la transformation et prolonge la demi-vie de 50 % environ **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

d) Elimination

Les corticoïdes sont éliminés sous forme de dérivés inactifs dans les urines **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

Glucocorticoïde	Durée d'action	Effet minéralocorticoïde	Puissance anti-inflammatoire	Equivalence de dose à la prednisone
Bétaméthasone	**Prolongée**	**0**	**X25**	**0,75 mg**

9.1.2.4 Propriétés pharmacologiques

A) Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant cette spécialité sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

B) Propriétés pharmacocinétiques

La bétaméthasone est absorbée au niveau du tractus digestif. La liaison protéique est de l'ordre de 60 %. **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

La bétaméthasone est métabolisée dans le foie et éliminée par le rein. La demi-vie plasmatique de la bétaméthasone est de l'ordre de 5 heures. La demi-vie biologique est de 36 à 54 heures **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

9.1.2.5 Données pharmaceutiques

A) Liste des excipients

Propylène glycol, sorbitol, saccharose, benzoate de sodium, edetate de sodium, phosphate disodique anhydre, arôme orange douce, acide citrique monohydrate, eau purifiée **(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).**

B) Durée de conservation

Avant ouverture : 18 mois

Après ouverture du flacon : 8 semaines.

(PHARMACOmédical.org 30 Mai 2018).

CHAPITRE 2. MATERIELS & METHODES

2. MATERIELS & METHODES

Ce travail a été effectué au niveau de laboratoire contrôle de qualité de site de production SAIDAL de MEDEA, et au laboratoire de Microbiologie à l'université YAHIA FARES à MEDEA durant une période qui s'étend de début de mars jusqu'au mois de juin 2023.

2.1 Produits

2.1.1 Excipients

- Hydroxyéthyl cellulose obtenu de SAIDAL, MEDEA.
- Carboxyméthyl cellulose obtenu de SAIDAL, MEDEA.
- PVP-K 30 obtenu de SAIDAL, MEDEA.
- Aspartame obtenu de SAIDAL, MEDEA.
- Stéarate de magnésium obtenu de SAIDAL, MEDEA.
- Avicel ph 102 obtenu de SAIDAL, MEDEA.
- Glycérol obtenu de SAIDAL, MEDEA.
- Arome de menthe obtenu de SAIDAL, MEDEA.

2.1.2 Principes actifs

- Fluconazol obtenu de SAIDAL, MEDEA.
- Béthamétasone obtenu de SAIDAL, MEDEA.

2.2 Matériels, Verreries et consommables

Agitateur, Balance électronique, Vortex, pH mètre, Viscosimètre, Microscope optique, Micromètre, Etuve, Bain marie, Plaque Chauffante, Bec benzène, Anse de platine, Papier aluminium, Pince de platine, Spatule, Barreaux, Vortex, Bécher, Fiole, Eprouvette, Pipette graduée, Boite pétri, Verre de montre, Lames, Tube à essai, Poire, Marqueurs, Seringue, Pissette, Goblet, Ecouvillon, Disques vierges, Les gants, Bavettes.

2.3 Protocole expérimentale générale

Le protocole expérimental est constitué de déférente étape :

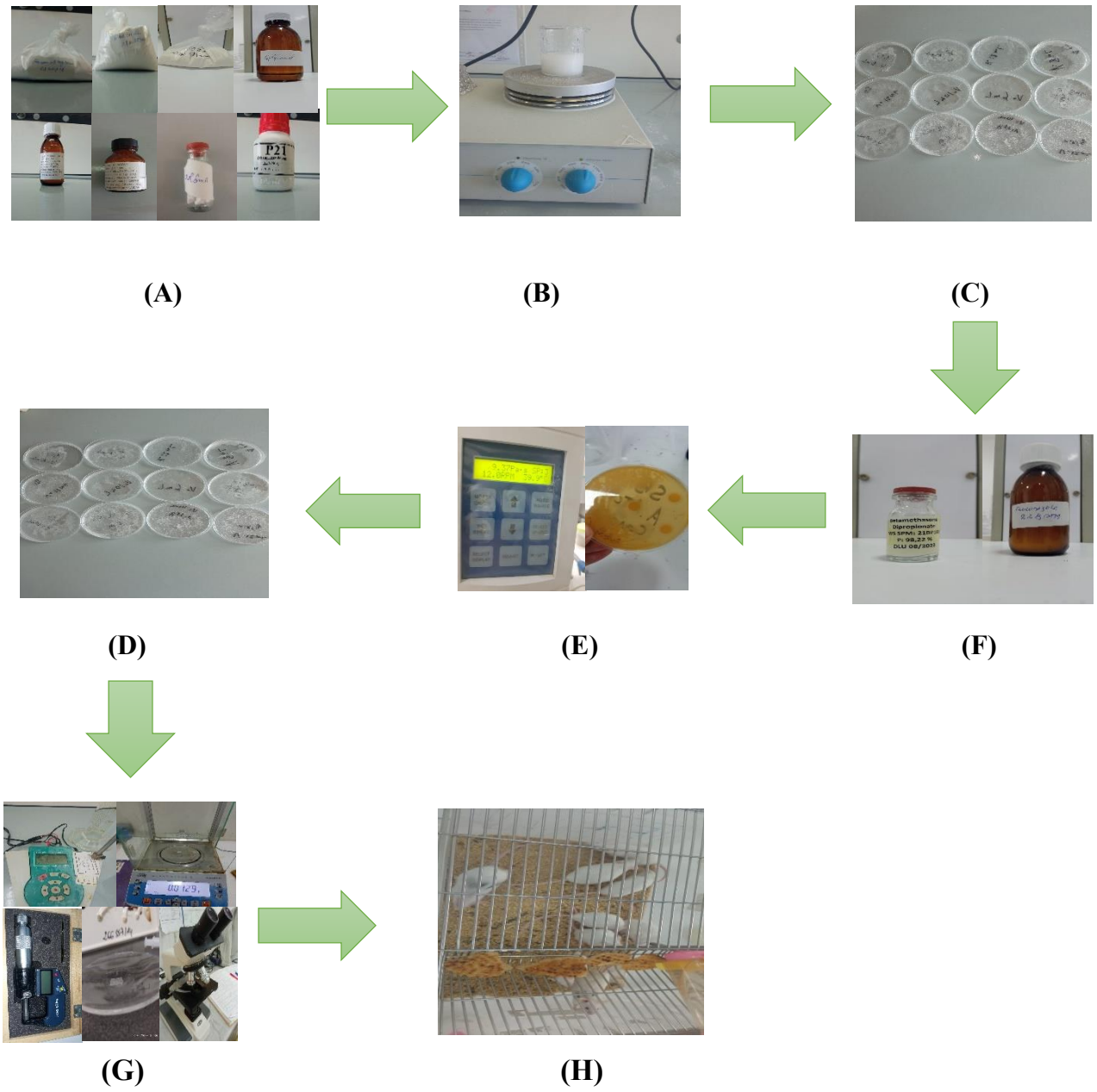


Fig.2.1 : Représente le protocole expérimental générale de formulation et évaluation des patchs **(A)** préparation des 07 formules sans les PA **(B)** le contrôle organoleptique et contrôle les films **(C)** séchage /test de gout **(D)** la re préparation des formulations en ajoutant les PA **(E)** test de viscosité et d'Antifongigramme **(F)** séchage /contrôle des patchs obtenus **(G)** réalisation des tests **(H)** test de toxicité.

2.4 Formulation des films bio-adhésive

2.4.1 Formule qualitative et quantitative

Afin de formuler des patchs buccaux bio-adhésives en à réaliser un criblage en préparant 07 formules, contenant 07 excipients et 2 principes actifs.

Le tableau si dessous montre la formule qualitatives et quantitatives.

Tableau 2.1 : les quantités des excipients et leurs fonctions.

Ingrédients	Fonction	Formule centésimale	Quantité en mg
Hydroxyéthyle cellulose	Epaississant, agent filmogène	X	/
PVPK-30 (Povidone)	Porteur de PA et solubilisant, épaississant	Y	/
Avicel PH102	Drug adsorbant, désintégrant.	Z	/
Carboxyméthylcellulose	Epaississant	10	/
Glycérol	Plastifiant	3	/
Stéarate de Mg	Lubrifiant, agent de Dispersion	0,5	/
Arome de menthe	Aromatisant	2	/
Aspartame	Edulcorant	2	/

X : 5-85% ; Y : 10-25% ; Z : 20-90%

Tableau 2.2 : les principes actifs utilisées et leurs doses **(pharmacopie USA).**

	Principe actif	Dose thérapeutique
Antifongique	Fluconazole	2%
Corticoïde (AIS)	Béthaméthasone	0.05%

2.5 Procédé opératoire

Dans 70 ml de l'eau distillée on ajoute les excipients selon l'ordre suivant : Hydroxyéthyle cellulose, Carboxyméthyle cellulose, PVP K-30, Avicel PH102, Stéarate de Magnésium, Aspartame, Glycérol, Arome de menthe ; en laissant chaque ingrédient entre 15 et 20 min sous agitation constante afin d'assurer une bonne solubilité.
On ajoute les principes actifs (Fluconazol, Béthaméthasone).
Les mélanges ont été versée dans des boîtes de pétries à 5 volumes déférents.
Les boites de pétries ont été laisser sécher dans laboratoire a une température ambiante après entrer à l'étuves sous vide pour éliminer l'eau et assurer un bon séchage.
Le même procédé opératoire a été répéter 07 fois, pour préparer 07 formule, sachant que la quantité de l'Hydroxyéthyl cellulose, Avicel PH102, et PVP-30 varieront d'une formule a une autre.

2.6 Caractérisation des mélanges

2.6.1 Contrôle organoleptique des mélanges

Le contrôle organoleptique des mélanges (l'eau distillée + excipients) préparés après agitation en fait noter l'aspect, couleur, et l'odeur des mélanges.

2.6.2 Contrôle Rhéologique des mélanges (Viscosité)

La viscosité des 07 formules préparées a été mesurer par un viscosimètre a 04 déférents vitesses.

Nous avons souvent besoin de savoir si l'écoulement d'un fluide sera rapide ou lent. Nous employons les expressions épais ou peu épais pour parler de la viscosité.

2.7 Caractérisation des patchs préparés

2.7.1 Contrôle des Films obtenu sans PA

L'évaluation de l'apparence physique et la texture de surface des films obtenus en impliquant l'inspection visuelle et la sensation par le toucher.

Les films sont considérés de bonne qualité s'ils présentent les caractéristiques suivantes : la bonne consistance, une homogénéité, une stabilité après récupération, et absence des fissures (**Figure 3.1.3**) **(Hadid, Zouaouine 2016).**

2.7.2 Test de gout

Des morceaux de 1cm² de chaque patch obtenu ont été gouter par 15 personnes volontaires.

2.7.3 Contrôle des Films obtenu avec PA

L'évaluation de l'apparence physique et la texture de surface des films obtenu et élimination des patchs de mauvaise qualité en impliquant l'inspection visuelle et la sensation par le toucher.

Les films sont considérés de bonne qualité s'ils présentent les caractéristiques suivantes : la bonne consistance, une homogénéité ; la stabilité après récupération, et absence des fissures **(Figure 3.2)** **(Hadid, Zouaouine 2016).**

2.7.4 Mesure d'épaisseur et de poids

L'épaisseur de films buccaux a été déterminée à l'aide d'un micromètre de marque (MITUTOYO) Le poids du patch est déterminé en prenant le poids des films de 1cm² de chaque formulation et pesé individuellement sur une balance électronique.**) (Hadid, Zouaouine 2016).**

Les résultats sont représentés dans le (**Tableau 3.8).**

2.7.5 Détermination du PH des patchs

Un patch de 1 cm² de surface a été trempé dans 1 ml d'eau distillée pendant 1 minute. Le pH est mesuré avec un 'électrode du pH mètre du type HI 2211 pH/ORP Meter (HANNA instruments), **(Hadid, Zouaouine 2016).**

Les résultats sont illustrés représenter dans le **(Tableau 3.9**).

2.7.6 Caractérisation des patchs par microscopie optique

L'analyse morphologique de surface du patch a été faite à l'aide d'un microscope optique à grossissement (×40) du type OPTIKA, les photos ont été prises par caméra de téléphone **(Figure 3.9)** **(Hadid, Zouaouine 2016).**

2.7.7 Test de Antifongigramme

Afin de prédire l'efficacité de traitement antifongique et de confirmer l'effet antifongique de fluconazol utiliser dans les patchs buccaux sur le *Candida albicans* qui a été obtenu auprès l'hôpital Mouhamed Boudiaf de Médéa, on a réalisé un antifongigramme.

Ensemencement :

Ensemencer toute la surface de la boite de *Saboreau* dans l'épaisseur de 8mm par étalement en tourant la boite 3 fois de 60° à l'aide d'un écouvillon, afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum.

Des disques vierges ont été trompé dans le mélange préparé et placé sur la boite pétri, après entrer à l'étuve a température 30°C Pendant 18h.

L'interprétation des résultats de Antifongigramme est faite selon les données suivants :

- Ø ≤ 09 faible activité
- 09 < Ø ≤ 18 intermédiaires
- 18 < Ø ≤ 32 forte activité
- Ø > 32 très forte activité **(livre de microbiologie).**

2.7.8 Test de dissolution

Afin d'observer l'effet de dissolution des solvants tels que la salive sur la persistance et la stabilité des patchs.

Des moreaux de 1cm² de surface ont été trompé dans 1ml de l'eau distillée au-dessus des verts de monte et laisser jusqu'à dissolution complète.

Des morceaux de la même surface ont testé sur 03 personnes volontaires (les patchs sont placer dans le buccal et attendre jusqu'au la dissolution complète).

2.7.9 LA résistance au pliage

La résistance de pliage de chaque patch a été déterminée en pliant le patch à plusieurs reprises au même endroit jusqu'à ce qu'il soit cassé où fissurer. **(Rama devi Bhimavarapu, *et al* ; 2013).**

2.7.10 Test de toxicité

- Les meilleurs 3 formules ont été soumis au test de toxicité.
- On a utilisé 04 lots de souris albinos la race NMRI de (18g -20g).



Fig. 2.2 : 13 souris mal albinos de la race NMRI.

- Lot 01 : Formule 03 / Lot 02 : Formule 04 / Lot 03 : Formule 07 / Lot 04 : témoins

On a appliqué une dose de chaque préparation à l'aide d'un écouvillon stérile dont on a amouillé toute la cavité buccale, ce test est réalisé sur les 03 premiers lots dont on a testé chaque formule sur 03 déférents souris.

- L'observation est faite après 03 jours, en observant s'il y a un effet gênant sur les souris des 03 lots (mouvement bizarre, démangeaisons) ou irritation locale (gonflement, rougeur, inflammation).



Fig. 2.3 : application d'une dose sur une souris.

CHAPITRE 3. RESULTATS & DISCUSSION

3. RESULTATS & DISCUSSION

3.1. Caractérisation des mélanges

3.1.1. Contrôle Organoleptique des mélanges

Après l'introduction de tous les produits (excipients + PA) dans 70ml de l'eau distillée et agitation durant 2h pour chaque formule.

3.1.1.1 Interprétation des résultats

Le mélange obtenu présente les propriétés suivantes : visqueux, blanc, avec une odeur de menthe. (**Figure 3.1)**



Fig. 3.1 : Le mélange après agitation

3.1.2 Contrôle Rhéologique des mélanges (viscosité)

La viscosité des 07 formules a été mesurer par un viscosimètre, a 04 déférentes vitesse (06,12,30,60) RPM, les résultats sont aux dessus :

Tableau 3.1 : Présente les résultats de viscosité de la première formule.

Vitesse (RPM)	Viscosité (Pascal/S)
06	18.99
12	9.37
30	3.778
60	1.915

Tableau 3.2 : Présente les résultats de viscosité de la deuxième formule.

Vitesse (RPM)	Viscosité (Pascal/S)
06	/
12	0.91
30	0.552
60	1.052

Tableau 3.3 : Présente les résultats de viscosité de la troisième formule.

Vitesse (RPM)	Viscosité (Pascal/S)
06	0.08
12	1.13
30	0.125
60	1.103

Tableau 3.4 : Présente les résultats de viscosité de la quatrième formule.

Vitesse (RPM)	Viscosité (Pascal/S)
06	1.46
12	0.98
30	0.004
60	1.075

Tableau 3.5 : Présente les résultats de viscosité de la cinquième formule.

Vitesse (RPM)	Viscosité (Pascal/S)
06	1.41
12	0.90
30	0.019
60	1.175

Tableau 3.6 : Présente les résultats de viscosité de la sixième formule.

Vitesse (RPM)	Viscosité (Pascal/S)
06	1.38
12	0.82
30	0.025
60	1.227

Tableau 3.7 : Présente les résultats de viscosité de la septième formule.

Vitesse (RPM)	Viscosité (Pascal /S)
06	1.33
12	0.79
30	0.032
60	1.284

3.1.2.1 Interprétation des résultats

On constate que les résultats de viscosité ne sont pas stables, on peut menu ce problème au mauvais étalonnage de l'appareil.

3.2 Caractérisation des patchs préparés

3.2.1 Contrôle des Films obtenu sans PA

3.2.1.1 Interprétation des résultats

Les films du volume 06 ml de toutes les formulations sont de mauvaise qualité parce qu'ils sont mal dispersés sur la boite de Pétri **(la figure 3.2).**

Les autres films sont tous homogènes, avec une bonne consistance, ne présentent aucune fissure, ils sont transparents, lisses et élastiques.

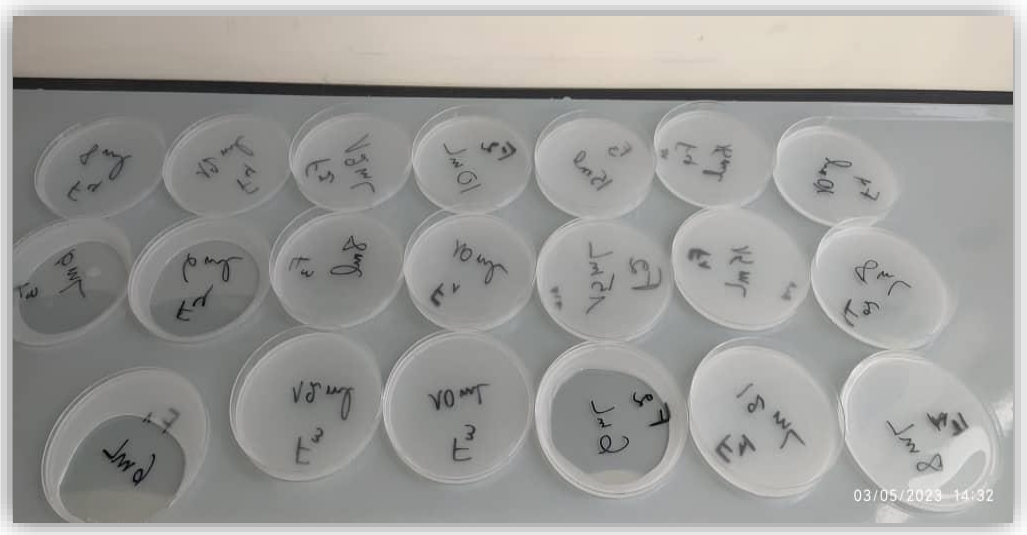


Fig.3.2 : Les films préparés sans PA.

3.2.2 Test gout

Apres une dégustation par 15 personnes volontaires.

3.2.2.1 Interprétation des résultats

Les patchs sont adhésifs, ont un gout sucré et une saveur de menthe, ceci est dû à la présence de l'aspartame qui a un gout sucré plus l'arôme de menthe.

3.2.3 Contrôle des Films obtenu avec PA

Les patchs obtenus de bon résultat sont :

Patch (01) : Formule 03, Volume 15 ml

Patch (02) : Formule 04, Volume 15 ml

Patch (03) : Formule 07, Volume 15 ml

3.2.3.1 Interprétation des résultats :

On a exclu les autres patchs de nos choix parce qu'elles sont de mauvaise qualité ils présentent des fissures, ne sont pas homogènes, mauvaise consistance, et ne sont pas stables après la récupération. (**Figure 3.3)**

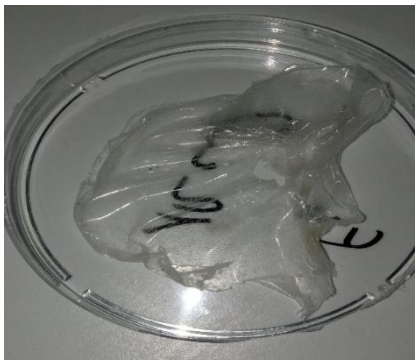
Les trois patchs choisis ont une bonne consistance, une homogénéité, et ne présentent aucune fissure, transparents, lisses, élastiques, flexibles, les films préparés sont présentés dans (**la Figure 3.4)**



1

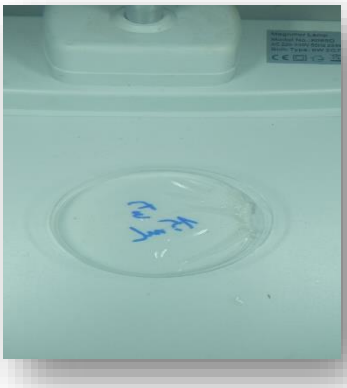


2



3

Fig.3.3 : Les patchs de mauvaise qualité.



1



2



3

Fig.3.4 : Les 3 patchs de bonne qualité **(**Patch 1,2,3).

3.2.3.2 Discussion

Par comparaison avec une autre étude faite sur la formulation des patches buccaux à base de chitosan et diclofenac : **(Hadid, Zouaouine 2016)**

Les patchs sont transparents, lisses, flexibles et de consistance semi solide.

Les patchs préparés dans nos études ont les mêmes caractéristiques physiques en comparaison avec les patchs de la deuxième étude, sauf que nos patchs sont élastiques et ça dû à la présence de l'aspartame (édulcorant).

3.2.4 Mesure d'épaisseur et de poids

Les résultats de l'épaisseur et de poids sont montrés dans le **Tableau 3.8** ci-dessous

Sachant que :

Patch (01) représente la formule 03, volume 15ml.

Patch (02) représente la formule 04, volume 15ml.

Patch (03) représente la formule 07, volume 15ml.

Tableau 3.8 : Les poids et l'épaisseur des 03 patchs.

Les patchs	Poids	Épaisseur
Patch 01	13	0.122
Patch 02	37	0.134
Patch 03	22	0.192

3.2.4.1 Interprétation des résultats

Les résultats montrent que l'augmentation de l'épaisseur des patchs marche en parallèle avec l'augmentation de la quantité de l'hydroxyléthyl cellulose (agent épaississant).



Fig.3.5 : Mesure de l'épaisseur avec un micromètre.



(1) **(2)** **(3)**

Fig.3.6 : Les mesures des poids des patchs (1,2,3).

3.2.4.2 Discussion

Dans une autre étude faite sur la formulation des patchs buccaux à base de chitosan et diclofénac **(Hadid, Zouaouine 2016)**

Les résultats des mesures de poids et de l'épaisseur sont présentés dans le **(tableau 3.8).**

Tableau 6. Le poids et l'épaisseur des patchs obtenus

(Hadid. Zouaouine 2016).

Les patchs	Poids	Épaisseur
01	19.1	1.1
02	21.27	1.5

Les patchs de deux études ont des poids et d'épaisseur proche ou on peut noter qu'une de nos patches présente un poids élevé de 33 mg par rapport les patches de **(Hadid, Zouaouine 2016).**

3.2.5 Détermination du pH des patchs

Les pH des patchs obtenus sont présentés dans le (**Tableau 3.9).**

Tableau 3.9 : Le pH des 03 Patchs.

Les patchs	Ph
Patch (01)	7.1
Patch (02)	6.8
Patch (03)	6.9

3.2.5.1 Interprétation des résultats

Les pH des patchs obtenus sont proches de celui de la bouche qui est (7.2) ce qui les rendent sans effet altérant pour la muqueuse buccale.

Le pH de premier patch est le plus proche de celui de la muqueuse buccale.



Fig.3.7 : Représente les résultats de test de pH des 03 patchs.

3.2.5.2 Discussion

Dans une deuxième étude de mémoire de fin d'étude sur les polymères biodégradables dans la libération prolongée des médicaments les résultats sont : **(Hadid, Zouaouine 2016)**.

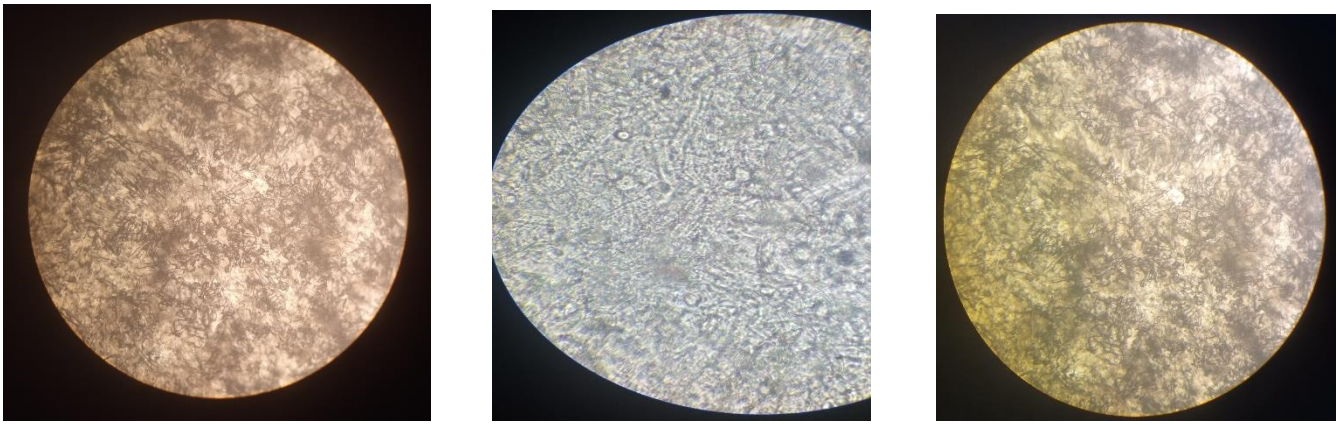
Tableau 3.10 : Le pH des patchs obtenus

Les patchs	Ph
01	5.50
02	5.43

Par comparaison le pH des patchs obtenus par notre étude est meilleur et plus proche au pH buccal par rapport à l'étude réalisé par **(Hadid, Zouaouine 2016)** qui sont formuler des patches proches de l'acidité.

3.2.6 Caractérisation des patchs par microscopie optique

Sous microscope optique à grossissement (×40) les 03 patchs semblent identiques, homogènes présente une opasité acceptable.



(1) **(2)** **(3)**

Fig.3.8 : Observation microscopique a un grossissement (x40) des Patchs.

3.2.6.1 Discussion

Dans une deuxième étude sur la formulation des patchs buccaux à base de chitosan et diclofenac **(Hadid, Zouaouine. 2016)** présente des résultats proches à nos soins, tel que leur résultat présente sous microscope optique semblent identiques et homogènes notant par ailleurs que la structure tissulaire de nos patchs a été plus homogènes avec une meilleure consistance.

3.2.7Antifongigramme

Après incubation pendent 18h à 30°C, le résultat présente une zone d'inhibition de 24mm ; d'où en constate que la souche est sensible vis-à-vis notre produit on se basant sur l'échelle de sensibilité microbienne **(Livre de Microbiologie).**

$18 < Ø \leq 32$ forte activité



Fig.3.9 : Le résultat d'Antifongigramme.

3.2.8 Test de Dissolution

3.2.8.1 Interprétation des résultats

La persistance des patchs et la stabilité sont vérifiées dans l'eau distillée, la persistance a duré jusqu'à 5h, donc on considère que cette durée est acceptable pour une application buccale.

Après application des patches sur le buccal de 3 personnes volontaires.

On observe que la persistance des trois patches est différente entre eux :

- Le premier Patch de (la formule 03, volume 15ml) a duré 20 min
- Le deuxième patch de (la formule 04, volume 15ml) a duré 24 min
- Le troisième patch de (la formule 07, volume 15ml) a duré 32 min

On observe que plus que l'épaisseur de Patch augmente plus que la persistance augmente.

(voir tableau 3.8)

On consiste que la durée de dissolution complète de nos Patchs dans l'eau distillé est élevée en comparaison avec la salive et ça dû à la composition variantes du buccal (des enzymes) et aussi le présence mouvements.

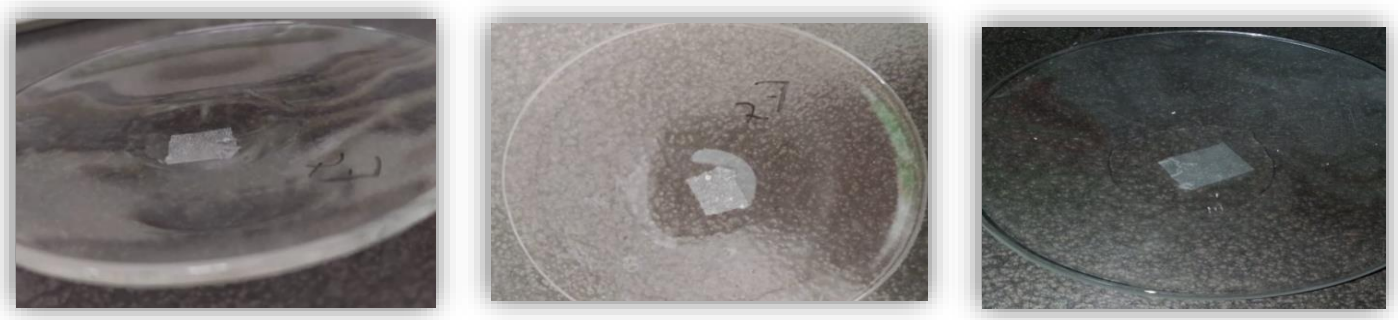


Fig.3.10 : Présente le test de dissolution.

3.2.9. Résistance au pliage

3.2.9.1 Interprétation des résultats

Après le pliage des patchs jusqu'à 40 fois, Aucune fissure est présentée, on observe une excellente résistance au pliage et une bonne résistance pour résister à toutes les variations d'environnement, comme le montre la figure ci-dessous.



Fig.3.11 : Le patch après pliage.

3.2.9.2 Discussion

Dans une deuxième étude de Développent and In-vitro Evalution of Mucoadhesive buccal patches of Sertraline HCL.

Les patchs présentent une bonne résistance au pliage, et ne présent aucune fissure. On comparaison, on constate que les patchs des deux études présente une excellente résistance au pliage.

3.2.10 Test de toxicité

Observation après 03 jours

On constate que les souris ne présentent aucun signe d'irritation en comparaison avec le lot témoin (**Figure 3.12) (Fig. 3.13) (Fig.3.14) (Fig.3.15)**

On observe aucun effet gênant sur les 03 lots, aucun mouvement bizarre, ni démangeaisons, et aucune irritation locale.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3.11: Représente les résultats de test de toxicité.

Les souris	Inflammation	Rougeur	Gonflement
01	Aucun	Aucun	Aucun
02	Aucun	Aucun	Aucun
03	Aucun	Aucun	Aucun
04	Aucun	Aucun	Aucun
05	Aucun	Aucun	Aucun
06	Aucun	Aucun	Aucun
07	Aucun	Aucun	Aucun
08	Aucun	Aucun	Aucun
09	Aucun	Aucun	Aucun




Fig.3.12 : La zone buccale des souris témoins.

Fig.





3.13 :
les souris de premier lots (buccal ne présente aucune irritation).





Fig.3.14 : Les souris de deuxième lot (buccal ne présente aucune irritation).



Fig.3.15 : Les souris de troisième lot (buccal ne présente aucune irritation).

3.2.10.1 Discussion

Les produits utilisés dans la formulation des patchs bio-adhésives ne sont pas toxique et ne provoque aucune irritation buccale :

Des études de toxicité orale aiguë et subaiguë chez le rat n'ont montré aucun effet toxique attribuable à la consommation d'hydroxyéthylcellulose, en notant par ailleurs que le stéarate de magnésium est largement utilisé comme excipient pharmaceutique et est généralement considéré comme non toxique par voie orale, La povidone est aussi largement utilisée comme excipient, en particulier par voie orale comprimés et solutions. Lorsqu'elle est consommée par voie orale, la povidone peut être considéré comme essentiellement non toxique. **(Handbook of pharmaceutical excipients).**

La cellulose microcristalline est largement utilisée dans les produits pharmaceutiques oraux formulations et produits alimentaires et est généralement considéré comme un matériau relativement non toxique et non irritant. D’une autre la carboxyméthyl cellulose sodique est utilisée par voie orale, topique et dans certaines formulations parentérales. Il est également largement utilisé en cosmétique, Articles de toilette et produits alimentaires, et est généralement considéré comme un matériau non toxique et non irritant. **(Handbook of pharmaceutical excipients).**

L'aspartame est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques orales, boissons, et produits alimentaires comme édulcorant intense, et est généralement considéré comme un matériau non toxique**.** La glycérine est aussi utilisée dans une grande variété de formules pharmaceutiques, y compris les préparations orales, ophtalmiques, parentérales et topiques **(Handbook of pharmaceutical excipients).**

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Cette étude est faite afin de traiter les ulcères buccaux tels que l'inflammation, et l'infection parasitaire causé par le *candida albicans*, en développant une nouvelle technique pharmaceutique représentant la formulation et l'évaluation des patchs bio-adhésives buccaux a base de corticoïde (Béthamétasone) et antifongique (Fluconazole).

Dans cette étude on a réalisé 07 formules avec 02 principes actifs et 07 excipients a déférents dosage, on prenant 05 volumes déférents de chaque formule et verser dans des boites de pétri et laisser jusqu'à séchage complet.

Les patchs obtenus de bonne qualité sont celles de (formule 03, volume 15), (formule 04, volume 15), (formule 07, volume 15) parce qu'ils sont les seules qui présentes une homogénéité et une bonne consistance.

Le Travail a été validé en réalisant des tests dont les résultats sont les suivants :

- Les formules préparées sont visqueuses, blancs, avec une odeur de menthe.
- Les patchs ont un gout sucré (Aspartam) et une saveur de menthe (Arome de menthe).
- Le poids des 03 patchs varient, et l'épaisseur augmente avec l'augmentation de l'hydroxyéthyl cellulose.
- Le ph des patchs est proche de celle de la muqueuse buccal (7.2) qui les rendre sans effet altérant.
- Apres observation sous microscope optique les 03 patchs semblent identiques, homogènes et présente une opasité acceptable.
- Apres réalisation d'un antifongigramme constate que la souche *candida albicans* est sensible vis-à-vis notre produit on se basant sur l'échelle de sensibilité microbienne.
- La dissoulution des patchs dans l'eau distillée dure plus que au salive,et variant selon l'éppaisseur.
- Les patchs présentes une bonne résistance après pliage de 40 fois.
- L'application des formules sur le buccal des souris n'a présenter aucune fait d'érritation ou de toxicité parce que les produits utilisés dans la formulation des patchs bio-adhésives ne sont pas toxique et ne provoque aucune irritation buccale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1.	**Hoogstrate AJ**, Verhoef JC, Tuk B, Pijpers A, van Leengoed LAMG, Verheijden JHM, et al. *In vitro* buccal delivery of fluorescein isothiocyanate-dextran 4400 with glycodeoxycholate as an absorption enhancer in pigs. *J Pharm Sci*. 1996;85:457–460. doi: 10.1021/js950129k. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2.	**Patel VM**, Prajapati BG, Patel MM. Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride. *Acta Pharm.* 2007;57:61–72. doi: 10.2478/v10007-007-0005-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar
3.	**Glick M.,** Williams D.M., Kleinman D.V., Vujicic M., Watt R.G., Weyant R.J. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *Int. Dent. J.* 2016;66:322–324. doi: 10.1111/idj.12294. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar
4.	**Ad Orain.** *Le Challenge Thérapeutique de La Première Molaire Immature*. 2020.
5.	**Ahsan, Haseeb.** "Biomolecules and Biomarkers in Oral Cavity: Bioassays and Immunopathology." *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, vol. 40, no. 1, 29 Nov. 2018, pp. 52–69, https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1550423. Accessed 10 Nov. 2021.
6.	**Davis, Charles Patrick.** « Normal Flor ». National Library of Medicine, Universty of Texas Medical Branch at Galveston, 2011, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7617/**.**
7.	Ulcérations buccales et inflammation buccale (Stomatite) *Par* ***Bernard J. Hennessy*** *DDS, Texas A&M University, College of Dentistry* ***Revue/Révisioncomplètefévr. 2022***
8.	**Sayeed, Vilayat A, and Muhammad Ashraf.** "Considerations in Developing SublingualTablets—an Overview." *PharmTech*, 2 Nov. 2014, www.pharmtech.com/view/considerations-developing sublingual-tablets-overview.
9.	**http://dermatologiebuccale-nice.fr/**
10.	**https://sante.journaldesfemmes.fr/**
11.	
12.	**Alqahtani, Mohammed S., et al.** "Advances in Oral Drug Delivery." *Frontiers in Pharmacology*, vol. 12, no. 1, 19 Feb. 2021, www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.618411/full, https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411**.**
13.	**Bartlett, Jeremy A., and Kees van der VoortMaarschalk.** "Understanding the Oral Mucosal Absorption and Resulting Clinical Pharmacokinetics of Asenapine." *AAPS*

	PharmSciTech, vol. 13, no. 4, 31 Aug. 2012, pp. 1110–1115, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513449/, https://doi.org/10.1208/s12249-012-9839-7. Accessed 22 Sept. 2019**.**
14.	**S. Marrer, and HeribertHäusler.** "Excipients' Functionality Impact on Product Quality and Process Performance." *PharmazeutischeIndustrie*, vol. 64, 2002, pp. 1083–1086.
15.	**Malik, Abdul, et al.** *CODEN : IJPNL 6 Novel Polymers for Mucoadhesive Drug Delivery*. 2014.
16.	**P Vivek Kumar, et al.** "Novel Review on Mucoadhesive Drug Delivery System." *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, vol. 5, 2016, pp. 205–215.
17.	**Sonawane, Monali, et al.** "MUCOADHESIVE BUCCAL DRUG DELIVERY SYSTEM: REVIEW ARTICLE." *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, vol. 9, no. 4, 14 July 2017, p. 1, https://doi.org/10.22159/ijcpr.2017v9i4.20960. Accessed 30 May 2020.
18.	**Bhuta, Nandita, and Mahendra Ramesh Shiradkar.** *Controlled Release Nasal Route Gel Formulations of MepivacaineHcl for Mucosal Drug Delivery with Suitable Rheology and Mucoadhesive Property*. 2016.
19.	**Hussein Abdelamir Mohammad, et al.** *Tacrolimus Loaded Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles Incorporated Thermosensitive Gel as Intravesical Drug Delivery System*. Vol. 1, no. 1, 22 Oct. 2022, https://doi.org/10.55810/2789-9128.1005. Accessed 19 May 2023.
20.	**Lavelle, E. C.** "Targeted Delivery of Drugs to the Gastrointestinal Tract." *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, vol. 18, no. 4, 2001, p. 46, https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v18.i4.10. Accessed 24 Sept. 2021.
21.	**R. Nagaraju, et al.** *A Review on Current Status of Buccal Drug Delivery System*. 23 June 2020, https://doi.org/10.5958/0974-360x.2020.00523.5. Accessed 19 May 2023.
22.	**Bhardwaj Nishant, et al.** *Buccal Mucosa: A Novelistic Route of Drug Delivery*. 2012.
23.	**Mahajan, Priyanka, et al.** "Mucoadhesive Drug Delivery System: A Review." *International Journal of Drug Development and Research*, vol. 5, 2013.
24.	**Julie Giorgetta** Partager sur and Giorgetta, J. (2020) *Infection : Définition, Les différents types, traitements*, *Journal des femmes*.

	Available at: https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2646159-infection-definition-differents-types-traitementantiobiotiques/**.**
25.	**Aurélie Blaize** Mis à jour le 07/02/22 Partager sur and Blaize, A. (2022) *Maladies parasitaires : Définition, Liste, Symptômes, diagnostic, traitements, Journal des femmes*. Available https://sante.journaldesfemmes.fr/maladies/2566968-maladies-parasitaires-liste-symptomes-diagnostic-traitements-parasitose-definition/.
26.	**Marie, C. and William A. Petri, J.** (2023) *Présentation des infections parasitaires - infections, Manuels MSD pour le grand public*. Available at: https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-parasitaires-pr%C3%A9sentation/pr%C3%A9sentation-des-infections-parasitaires
27.	**Dr Anne-Christine Della Valle**, Mis à jour le 08/06/23 Partager sur and Valle, D.A.-C.D. (2023) *Qu'est-CE Qu'un Candida albicans ?, Journal des femmes*. Available at: https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2514813-candida-albicans-definition-traitement-symptomes/.
28.	**Techno-Science.net (2022**) *candida albicans - définition et explications, Techno*. Available at: https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Candida-albicans.html.
29.	**Fong, S.B. (2023)** *Candida albicans, L'Information Dentaire*. Available at: https://www.information-dentaire.fr/formations/candida-albicans/**.**
30.	**loqman, Dr.B. (2018**) *GéloseSabouraud*. Available at: https://microbiologie-clinique.com/gelose-sabouraud.html.
31.	**Revankar, S.G. (2023)** *Candidose - infections, Manuels MSD pour le grand public*. Availableat:https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-fongiques/candidose.
32.	**Dr Anne-Christine Della Valle,** D.A.-C.D. (2023) *Qu'est-CE Qu'un Candida albicans ?, Journal des femmes*. Available at: https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2514813-candida-albicans-definition-traitement-symptomes/.
33.	**Madrid, C., Jaques, B., Bouferrache, K., &Broome, M.** Aphtes récidivants comment faire face ? Revue Médicale Suisse. 2010;6(265): p.1871-1877
34.	**Altenburg, A., El-Haj, N., Micheli, C., Puttkammer, M., Abdel-Naser, M. B., &Zouboulis, C. C.** The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. DeutschesArzteblatt International, 2014. 111(40), p.665–673
35.	**http://dermatologiebuccale-nice.fr/**
36.	**https://www.revmed.ch/**
37.	**Kwatra, Shubhika, et al.** "Alternative Routes of Drug Administration- Transdermal, Pulmonary & Parenteral." *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 02,

	no. 04, 2012, pp. 409–426, https://doi.org/10.35652/igjps.2012.47. Accessed 24 Nov. 2022
38.	**Huang, Yan, et al.** "The Definition of Pharmaceutical Professional Students' Cultural Capital and Its Measure Index Construction." *Public Administration Research*, vol. 6, no. 1, 27 Apr.2017, p. 40, https://doi.org/10.5539/par.v6n1p40. Accessed 13 Aug. 2019
39.	**Finn, Laura, and Sonia Malhotra.** "The Development of Pathways in Palliative Medicine: Definition, Models, Cost and Quality Impact." *Healthcare*, vol. 7, no. 1, 1 Feb. 2019, p.22, https://doi.org/10.3390/healthcare7010022
40.	**Guo, Jiun-Wen, and Shiou-HwaJee.** "Strategies to Develop a Suitable Formulation for Inflammatory Skin Disease Treatment." *International Journal of Molecular Sciences*,vol. 22, no. 11, 4 June 2021, p. 6078**,** www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8200229/, https://doi.org/10.3390/ijms22116078. Accessed 23 Mar. 2023
41.	**Bhatt, M, et al.** "A REVIEW on BUCCAL MUCOSAL ROUTE of DRUG ADMINISTRATION." *INDIAN DRUGS*, vol. 53, no. 08, 28 Aug. 2016, pp. 5–16, https://doi.org/10.53879/id.53.08.10631. Accessed 11 Oct. 2022
42.	**Greenblatt, Robert B.** "Sublingual Absorption of Progesterone and Anhydrohydroxyprogesterone." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,vol. 4, no. 4, Apr. 1944, pp. 156–158, https://doi.org/10.1210/jcem-4-4-156. Accessed 6 Feb. 2023**.**
43.	**Anjani, QonitaKurnia, et al.** "Metronidazole Nanosuspension Loaded Dissolving Microarray Patches: An Engineered Composite Pharmaceutical System for the Treatment of Skin and Soft Tissue Infection." *Biomaterials Advances*, vol. 140, Sept. 2022, p. 213073, https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.213073. Accessed 1 Feb. 2023
44.	*Mucofilm* (2022) ***AdhexPharma.*** Available at: https://www.adhexpharma.com/fr/mucofilm.
45.	**Janaburson, «FDA approves mucosal patch for buprenorphine,» 29 6 2014. [En ligne]. Available: https://janaburson.wordpress.com/tag/fda-approves-mucosal-patch-forbuprenorphine/.**
46.	**P. K. K. a. A. B. Khan,** «BUCCAL PATCHES: A REVIEW,» International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research, pp. 83-89, 01 01 2013.
47.	**N. Politis, Stavros, et al.** "Design of Experiments (DoE) in Pharmaceutical Development." *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 43, no. 6, 23 Feb. 2017, pp. 889–901, https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672.
48.	**(Hadid. Zouaouine 2016)** mémoire, Les polymères biodégradables dans la libération prolongée des médicaments. Patchs buccaux à base du diclofénac sodique et du chitosan. Comprimés à base du diclofénac sodique et de l'amidon de maïs.
49.	**Bakhrushina, E. O., et al.** "Ophthalmic Drug Delivery Systems (Review)." *Drug Development & Registration*, vol. 10, no. 1, 25 Feb. 2021, pp. 57–66,

	https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66. Accessed 1 Apr. 2021
50.	**Sreeharsha, Nagaraja, et al.** "Evaluation of Nanoparticle Drug-Delivery Systems Used in Preclinical Studies." *Therapeutic Delivery*, vol. 12, no. 4, Apr. 2021, pp. 325–336, https://doi.org/10.4155/tde-2020-0116. Accessed 17 Jan. 2022
51.	**https://docplayer.fr/11484234-Boudendouna-abdel-hakim.html**
52.	**https://quizlet.com/ch/516962333/comprimes-a-liberation-modifies-flash-cards/**
53.	**Khatri, Neetu, et al.** "PATENTED PHARMACEUTICAL ORAL CONTROLLED RELEASE MATRIX SYSTEM." *Journal of Biological & Scientific Opinion*, vol. 1, no. 3, 21 Oct. 2013, pp. 263–270, **https://doi.org/10.7897/2321-6328.01328. Accessed 5 June 2020.**
54.	**https://www.sciencedirect.com/**
55.	**Srikanth, P.** "A REVIEW on CONTROLLED DRUG DELEVERY and BRIEF INFORMATION on MATRIX SYSTEM." *Semantich Scholar*, 2014, www.semanticscholar.org/paper/056c688824198f9debb2c0956cc19713e3ff6c36. Accessed 17 June 2023
56.	**Qidra, R E. "**IN-DEPTH RECENT ADVANCES in BUCCAL MUCOADHESIVE DRUG DELIVERY SYSTEM.**"** *Semantic Scholar*, 2018, www.semanticscholar.org/paper/IN-DEPTH-RECENT-ADVANCES-IN-BUCCAL-MUCOADHESIVE-Qidra/856df51746c3d6cbb34e85312162d867736e12f1. Accessed 18 May 2023**.**
57.	**umar, R, and A Philip.** "Modified Transdermal Technologies: Breaking the Barriers of DrugPermeation via the Skin." *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 6, no. 1, 31 July 2007, https://doi.org/10.4314/tjpr.v6i1.14641. Accessed 18 May 2023.
58.	**Vincent LIMOUSIN 1998** Association INTERCHIMIE 99 (association Loi 1901) , https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1998/26interchimie.htm
59.	**Handbook of pharmaceuticalexipients**
60.	**SAHA, ARPAN, and SANTANU MALLIK. "IMPACT of ACTIVE** PHARMACEUTICAL INGREDIENT (API) SCARCITY in PHARMACEUTICAL SECTORS amidst COVID-19 PANDEMIC." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5 Nov. 2020, pp. 22–25, https://doi.org/10.22159/ijpps.2020v12i12.39396. Accessed 1 Feb. 2021
61.	**https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-antifongique-2994/**
62.	**Szymański, Mateusz, et al.** "Echinocandins – Structure, Mechanism of Action and Use in Antifungal Therapy." *Journal of Enzyme Inhibition and MedicinalChemistry*, vol. 37, no. 1, 16 Mar. 2022, pp. 876–894, https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2050224
63.	**Gursu, BükayYenice, et al**. "Antifungal and Antibiofilm Efficacy of Cinnamaldehyde-Loaded

	Poly(DL-Lactide-Co-Glycolide) (PLGA) Nanoparticles against Candida Albicans." International Microbiology: The Official Journal of the Spanish Society for Microbiology, vol. 25, no. 2, 1 May 2022, pp. 245–258,pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34528147/, https://doi.org/10.1007/s10123-021-00210-z. Accessed 16 June 2023
64.	**https://www.vidal.fr/**
65.	**Pharmacopée Européenne 2022 10eme Edition**
66.	**Pharmacomédicale. "*Corticoides : Les Points Essentiels." *Pharmacomedicale.org*, 30 May 2018, pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels**
67.	**Pharmacomédicale. "*Antifongique : Les Points Essentiels." *Pharmacomedicale.org*, 15 May 2019 ;pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antifungiques-les-points-essentiels**
68.	**Rama deviBhimavarapu, *et al* 2013 American** Journal of Advanced Drug Delivery, Development and In-vitro Evaluation of Mucoadhesive Buccal Patches of Sertraline HCL