

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR  
KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES & DE LA  
TECHNOLOGIE

DEPARTEMENT DE GENIE  
INDUSTRIEL



جامعة عباس لغرور خنشلة

كلية العلوم و التكنولوجيا

قسم: الهندسة الصناعية

No. Réf. : ...../...../2023

Mémoire

Présenté par : TAMRABET Seraia

Pour obtenir le diplôme de MASTER (LMD)

OPTION : Génie Des Procédés et L'environnement

*Thème*

**Etude de la délivrance de l'insuline par voie  
orale**

Devant le jury :

Mr.	DJEFFEL. K	Président	U.A.L.K
Mr.	MAKHOULFI. A	Rapporteur	U.A.L.K
Mr.	BAHLOULI. S	Examineur	U.A.L.K

Année universitaire : 2022 – 2023

# Remerciement

*Je remercie avant, après, et à l'infini **DIEU** de me entouré  
de ses grâce et claire de ses lumière, et m'avoir donné la  
patience,*

*Le courage, pour établir ce modeste travail.*

*Je remercie chaleureusement mon cher encadrant et  
enseignant :*

*Dr .MAKHLOUFI ABDESSLAM*

*Je tiens aussi à remercier toutes les personnes de m'avoir  
aidés durant la réalisation de ce travail de près et de loin.*

*Je remercie tous les professeurs de notre spécialité*

*"GÉNIE DES PROCÉDÉS"*

*Je remercie tous ceux qui méritent d'être cités sur cette page.*

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail*

*À mes chers parents, ma mère et mon père*

*Pour leur patience, leur amour, leur soutien,*

*Surtout ma mère qui a partagé avec moi tous les moments difficiles et m'a encouragée tout au long de la vie, je te dédie tout mon succès, je ne vis que pour te rendre fière et heureuse, que dieu te protège et prenne soin de toi ma chérie.*

*À mes chères sœurs NADA, SABRINA*

*À toute ma famille de près ou de loin.*

*À mon encadrant MAKHLOUFI ABDSSSELEM qui m'a fait l'honneur de réaliser ce travail sous sa direction, pour sa grande patience, pour sa disponibilité et ses conseils judicieux,*

*À La promotion de master 2 Génie des procédés*

*À mes amies*

*À tous ceux qui me connaissent*

*Je dédie ce modeste travail*

*TAMRABET SRAYA*

Liste des figures

**Figure I-01:** Schéma de la zone thérapeutique.

**Figure I-02:** ADME: Les principes clés de la pharmacocinétique (l'étude des effets de l'organisme sur un médicament) sont représentés par l'acronyme ADME.

**Figure I-03:** Les différentes voies d'administration des médicaments.

**Figure I-04:** Concentrations plasmatiques obtenues après administration d'un même principe Actif présenté sous trois formes galéniques.

**Figure I-05:** Résumé du processus engendré après administration par voie orale d'un médicament sous forme de comprimé ou capsule.

**Figure I-06:** Profil de libération des formes conventionnelles.

**Figure I-07:** Evaluation des concentrations plasmatiques en fonction du type de forme et de la dose administré par voie extravasculaire.

**Figure II-01:** Structure chimique de silicone.

**Figure II-02:** La formule structurelle (PGE).

**Figure III-01:** Schéma de la molécule d'insuline.

**Figure III-02:** Un stylo rechargeable avec cartouche pré-remplie.

**Figure III-03:** Pompe à insuline reliée au patient par cathéter.

**Figure III-04:** Système intégré couplant un capteur de glucose en continu à une pompe externe à insuline.

**Figure III-05:** Pompe à insuline implantable MMT-2007D.

**Figure III-06:** Injection d'insuline dans différentes zones.

**Figure III-07:** Différentes types d'inhalateurs pour insuline inhalée (A : Exubera (pfizer), B : AeroDose (AeroGen Inc), C : AIR (Eli Lilly/Alkermes), D : AERx de NovoNordisk).

**Figure IV-01:** Schématisation de la structure de l'épithélium intestinal et de ses surfaces de contact.

**Figure IV-02:** Variations de PH et nature des enzymes présentes le long du tractus gastro-intestinal.

**Figure IV-03:** Contraintes physiques rencontrées le long du tractus gastro-intestinal.

**Figure IV-04:** Schématisation des voies de passage de la barrière épithéliale de l'intestin.

**Figure IV-05:** L'insuline orale: problématiques et stratégies.

**Figure IV-06:** Greffage du PEG sur le groupement lysine de l'insuline.

**Figure IV-07:** Structure de nanoparticules (A) nanocapsule, (B) nanosphère.

**Figure IV-08:** Structure d'un liposome.

**Figure IV-09:** Structure d'une micelle.

**Figure IV-10:** Libération du principe actif à partir de microparticules bioérodibles (A) ou biodégradables (B) pour la libération prolongée (dans les deux cas, une diffusion du principe actif est possible).

**Figure IV-11:** Aspect des nanoparticules au microscope électronique.

**Figure IV-12:** Une courbe glycémique pour mesurer la glycémie sur plusieurs heures.

**Figure IV-13:** Représentation schématique des différentes voies d'utilisation des hydrogels s'appliquant à la modulation de la libération d'insuline.

**Liste des tableaux**

**Tableau I-01:** Voies et formes d'administration

**Tableau II-01:** Exemples d'excipients dans les médicaments

**Tableau II-02:** Excipients communs utilisés dans les formulations galéniques

**Tableau II-03:** les excipients (EXP) et les abréviations (ABV) utilisées

**Tableau II-04:** Celluloses et Saccharoses de compression directe commercialisés

**Tableau III-01:** Différentes voies d'administration possibles de l'insuline

**Tableau III-02:** Comparaison des différentes voies d'administration possibles de l'insuline

**Tableau IV-01:** Stratégies de formulations nano et microparticulaires

**Liste des abréviations**

<b>SDM</b>	Système de Délivrance d'un Médicament
<b>PA</b>	Principe actif
<b>GI</b>	Gastro-intestinal
<b>LP</b>	Libération prolongé
<b>PH</b>	Potentiel hydrogène
<b>ADME</b>	Absorption- Distribution- Métabolisme-Excrétion
<b>DI</b>	Dose initiale
<b>DE</b>	Dose d'entretien
<b>EXP</b>	Excipient
<b>PEG</b>	Poly-Ethylène-Glycol
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de le Santé
<b>HGPO</b>	Hyperglycémie provoquée par voie orale
<b>NPH</b>	Neutral Protamine Hagedorm
<b>DT2</b>	Diabète de type 2
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>TGI</b>	Tractus gastro-intestinal
<b>NP</b>	Nanoparticules
<b>ZOT</b>	Zolunaoccludens
<b>SNAC</b>	Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate)
<b>HPMA:</b>	N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide

**Table de matières**

Liste des figures.....

Liste des tableaux.....

Liste des abréviations.....

Introduction générale ..... 1

**Chapitre I: Généralités sur les systèmes de délivrance médicaments**

I.1.Définition du système de délivrance du médicament..... 3

I.2.Systèmes d'administration des médicaments ..... 3

I.3. Pharmacocinétique ..... 4

I.3.1.Définition..... 4

I.3.2. Le circuit du médicament ..... 4

I.4.Les Différentes voies d'administration d'un médicament ..... 5

I.4.1.Par voie générale ou systémique ..... 5

I.4.2. par voie locale ou in situ ..... 5

I.5.Biodisponibilité et activité thérapeutique des principes actifs..... 6

I.5.1.Facteurs Influençant la biodisponibilité des formes orales ..... 7

I.5.1.1.Facteurs physiologiques..... 8

I.5.1.1.1.Durée du transit gastro-intestinal..... 8

I.5.1.1.2.Interaction aliments-médicaments..... 8

I.5.1.2.Facteurs pathologiques..... 9

I.5.2.Facteurs galéniques..... 9

I.6.Libération et mécanisme de résorption..... 9

I.6.1. Phase biopharmaceutique..... 10

I.6.1.1.Etape de libération..... 10

I.6.1.2.Etape de dissolution ..... 11

I.7. Formes galéniques .....	11
I.7.1.Le contrôle de la libération des PAs des formes solides à administration orale... ..	13
I.7.2.Différentes formes de délivrance des médicaments .....	13
I.7.2.1.Notion de la libération modifiée/conventionnelle .....	13
I.7.2.2.Formes à libération modifiée .....	14
I.7.2.3.Formes à libération retardée .....	14
I.7.2.4.Formes à libération accélérée .....	15
I.7.2.5.Formes à libération répétée .....	15
I.7.2.6.Formes à libération prolongée.....	16
I.7.2.7.Formes à libération soutenue.....	17

## Chapitre II: Les excipients pharmaceutiques

II.1.Les excipients .....	19
II.1.1. Définitions .....	19
II.1.2. Fonctions .....	20
II.1.3.Origines.....	21
II.1.3.1.Origines végétale .....	21
II.1.3.2.Origines animales .....	21
II.1.3.3.Origines minérale .....	21
II.1.3.4.Origines synthétique.....	21
II.1.3.5.Origines marine.....	22
II.1.4.Classification.....	22
II.1.4.1.Diluants .....	22
II.1.4.2.Agglutinants ou liants .....	23
II.1.4.3. Lubrifiants .....	23
II.1.4.4.Délimitant ou désagrégeant .....	24

II.1.4.5.Adjuvants divers.....	25
II.2.Grandes familles d’excipients .....	26
II.2.1. Les Excipients liquides .....	26
II.2.2.Les Cires .....	27
II.2.3.Les hydrocarbures et silicone.....	27
II.2.4.Les sucres.....	28
II.2.5.Glycérine officinale .....	31
II.2.7. Les surfactifs.....	31
II.2.7. Les produits minéraux.....	32
II.3.Excipients à effets notoire .....	33

## Chapitre III: Diabète et insuline

III.1.Diabète.....	35
III.1.1.Aperçu historique.....	35
III.1.2.Définition et épidémiologie .....	35
III.1.3.Types .....	36
III.1.3.1.Diabète de Type 1 .....	36
III.1.3.2.Diabète de Type 2 .....	36
III.1.3.3.Diabète gestationnel .....	36
III.2.L’insuline.....	37
III.2.1.Définition .....	37
III.2.2.Fonction.....	37
III.2.3.Structure .....	37
III.2.4.Différents types d’insulines.....	38
III.2.4.1.Les insulines d’action rapide .....	38
III.2.4.2.Les insulines d'action intermédiaire.....	38

III.2.4.3.Les insulines d'action lente.....	38
III.3.Les dispositifs d'administration de l'insuline .....	38
III.3.1.Stylo à insuline.....	38
III.3.2.Pompe à insuline.....	39
III.3.3. Pompe implantable .....	41
III.4.Voies d'administration de l'insuline.....	41
III.4.1.Insuline injectable.....	41
III.4.2.La voie pulmonaire .....	42
III.4.3.La voie nasale .....	43
III.4.4.La voie transdermique.....	44
III.4.5.La voie oculaire.....	44
III.5.Comparaison des différentes voies d'administrations.....	44

**Chapitre VI: L'insuline et la voie orale**

VI.1.L'insuline par voie orale, Pourquoi ?.....	48
VI.2.Présentation de la voie orale .....	48
VI.2.1.Intérêts .....	49
VI.2.2.Limites.....	49
VI.2.2.1.Barrières Chimiques.....	50
VI.2.2.2.Barrières Physiques .....	51
VI.2.2.3.Barrières Biologiques .....	52
VI.3.Les différentes stratégies actuelles pour la délivrance orale d'insuline.....	52
VI.3.1.Modifications chimique de l'insuline.....	53
VI.3.2.Inhibiteurs de protéases .....	54
VI.3.3.Promoteurs d'absorption .....	55
VI.3.4.Muco-adhésion.....	55

VI.3.5.Vectorisation de l'insuline par de particules .....	56
VI.3.5.1.L'encapsulation .....	56
VI.3.5.2.Les systèmes d'encapsulation .....	57
VI.3.5.2.1.Les liposomes.....	57
VI.3.5.2.2.Les micelles .....	58
VI.3.5.2.3.Les systèmes nano et microparticulaires .....	58
VI.3.5.3.Les vecteurs à base de polymères .....	60
VI.3.5.3.1.NPs de PLGA et délivrance de l'insuline .....	60
VI.3.5.3.2.Microparticules à libération programmée .....	60
VI.3.5.3.3.Microgels/Nanogels de polymères hydrosolubles.....	62
Conclusion générale .....	64
Références bibliographiques.....	65



---

# **Introduction générale**

---



Depuis de nombreuses années, la recherche en matière de pharmacie galénique n'a cessé de tenter d'améliorer le confort du patient. La prise d'un médicament se fait par deux voies d'administration principales : parentérale (avec effraction de la peau : intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée,...) ou entérale (par voie digestive donc sans effraction de la peau).

La voie la plus simple et la plus confortable pour le patient est évidemment la voie orale ; elle n'engendre pas de douleur, ne nécessite ni matériel spécifique, ni intervention d'un personnel extérieur spécialisé (infirmier). Cependant, certains bio-médicaments présentent des limites lors de leur passage dans le tractus gastro-intestinal, ils sont dégradés par les enzymes du système digestif, d'autres présentent des caractéristiques qui empêchent leur absorption par la muqueuse digestive et ne parviennent pas à rejoindre la circulation sanguine afin d'exercer leur effet pharmacologique. C'est ce qui les rend nécessitent alors une administration parentérale [1].

C'est le cas de l'insuline par exemple, bio-médicament d'origine protéique et acteur majeur sur le marché de l'injectable. Elle est utilisée dans le traitement du diabète, maladie chronique qui touche plus de 463 millions de personnes dans le monde d'après l'organisation mondiale de la santé (2021) [2].

Les nombreuses barrières biochimiques, enzymatiques et physiques que présentent la voie orale et le tractus gastro intestinal sont un frein à la biodisponibilité de l'insuline.

Différentes stratégies de recherche ont été élaborées ces dernières décennies, afin de garantir l'arrivée de l'insuline à ses organes cibles, et donc son efficacité. Afin de contourner les barrières biochimiques et enzymatiques, la protection de l'insuline de la dégradation enzymatique par des agents anti-protéolytiques, et la modification de sa structure pour augmenter sa stabilité, ont été des pistes de recherche. Enfin, la vectorisation de l'insuline *via* des particules est un des axes de recherche en plein essor depuis ces vingt dernières années [3].

C'est dans ce contexte général que s'inscrit notre travail. Pour cela nous avons partagé notre manuscrit en quatre parties, la première débute par des généralités sur les systèmes de délivrances des médicaments, la seconde partie présente un aperçu sur les excipients pharmaceutiques, tandis que le troisième chapitre porte sur le diabète et l'insuline, et enfin une synthèse bibliographique qui s'est intéressée aux études de recherches réaliser pour l'administration d'insuline par voie orale.



---

# **Chapitre I : Généralités sur les systèmes de délivrances des médicaments**

---



## **Sommaire**

- ✓ Système de délivrance et administration du médicament .....
- ✓ Pharmacocinétique .....
- ✓ les Différentes voies d'administration d'un médicament.....
- ✓ Biodisponibilité et activité thérapeutique des principes actifs .....
- ✓ Différentes formes de délivrance des médicaments .....



Le premier chapitre présente le (SDM) et le circuit du médicament dans la pharmacocinétique, puis on fait connaissance sur les différentes voies et formes d'administration d'un médicament et comment se déroule l'activité thérapeutique, et on se ramifie aussi dans les facteurs influençant la biodisponibilité des formes orales

### **I.1.Définition du système de délivrance du médicament**

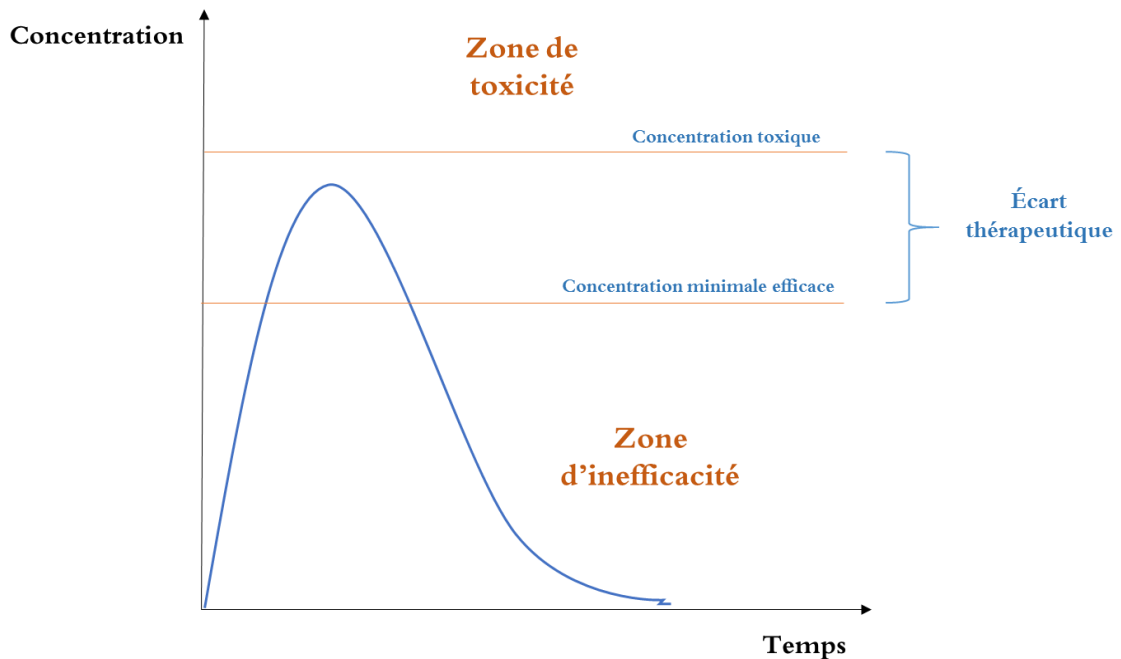
Il est considéré comme SDM (Système de Délivrance d'un Médicament) : « toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme, de la substance pharmacologiquement active ».

De plus doit être ajouté à ce domaine, tout système capable de favoriser l'observance des patients [4].

### **I.2.Systèmes d'administration des médicaments:**

Il existe de nombreuses voies d'administration de principes actifs (PA): locale (transmucosale), entérale (orale, rectale, sublinguale) et parentérale (injectable). Grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation, la voie orale est la voie d'administration des PAs la plus utilisée: 84% des cinquante médicaments les plus distribués pour les marchés sont administrés par cette voie. Elle présente des avantages tels que la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux.

Elle présente néanmoins des inconvénients. En effet, pour que le PA puisse avoir un effet thérapeutique par voie orale, il faut que celui-ci soit absorbé au bon endroit à travers la barrière digestive pour être présent en quantité suffisante dans la circulation sanguine le plus longtemps possible [5]. Pour que le PA exerce de façon efficace son activité thérapeutique, Il est nécessaire que sa concentration sanguine atteigne un taux suffisant pour un effet thérapeutique mais pas supérieur au seuil de toxicité. Cette fourchette de concentration sanguine est nommée la zone thérapeutique (**Figure I.1**).



**Figure I-1:** Schéma de la zone thérapeutique.

Ainsi, pour satisfaire ces exigences d'absorption et de concentration sanguine, l'administration orale requiert certaines exigences telles que:

- La solubilité du PA dans le tube digestif.
- L'absorption du PA à travers la barrière gastro-intestinale.
- La distribution du PA à travers l'organisme jusqu'à sa cible [6].

## Devenir du médicament dans l'organisme ou pharmacocinétique

### I.3. Pharmacocinétique:

#### I.3.1. Définition:

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme, depuis son absorption jusqu'à son élimination. Cette discipline permet de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées et de décrire leur évolution en fonction du temps.

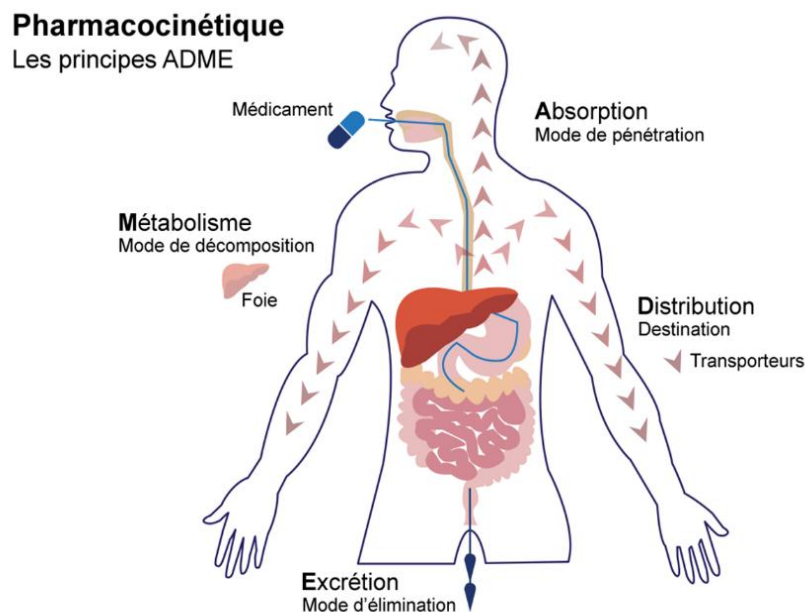
#### I.3.2. Le circuit du médicament:

Le circuit de médicament dans l'organisme se décompose en quatre phases:

- Une phase de résorption ou d'absorption qui correspond au passage du médicament de son site d'administration vers la circulation systémique;

- Une phase de distribution qui correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme;
- Une phase de métabolisme qui correspond à la transformation du médicament par l'organisme;
- Une phase d'élimination qui correspond aux processus d'élimination du médicament par l'organisme.

Certains auteurs élargissent le concept en incluant une phase de libération du principe actif depuis la forme galénique administrée, et une phase de réponse au principe actif. Le circuit se décompose alors en six phases: libération - absorption - distribution - métabolisme - élimination – réponse [7].



**Figure I-2:** ADME: Les principes clés de la pharmacocinétique (l'étude des effets de l'organisme sur un médicament) sont représentés par l'acronyme ADME.

#### I.4. les Différentes voies d'administration d'un médicament :

Plusieurs voies d'administration sont possibles (**Figure I.3**) :

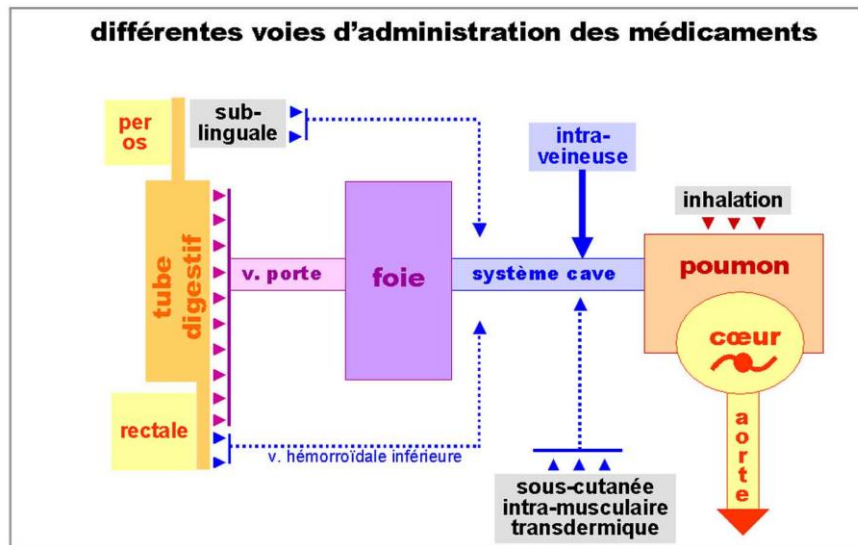
Le choix de la voie d'administration dépend de l'objectif thérapeutique (rapidité d'effet, limitation des effets systémiques), des possibilités d'administration chez le malade, des propriétés physico-chimiques et de la taille des molécules (résistance à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives, facilité à passer les barrières capillaires ou digestives ...) et des processus d'élimination de ces médicaments (biotransformation intestinale, hépatique).

**I.4.1. Par voie générale ou systémique:**

- Intra-veineuse et intra-artérielle.
- Sous-cutanée et intra-musculaire.
- Nasale, sub-linguale, orale (ou per os), rectale.

**I.4.2. par voie locale ou in situ:**

- Inhalée, oculaire et intra-oculaire, cutanée ou transdermique.
- Intra-articulaire et intra-thécale [8].



**Figure I-3 :** Les différentes voies d'administration des médicaments.

**Notion de biodisponibilité**

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint [9].

**I.5. Biodisponibilité et activité thérapeutique des principes actifs**

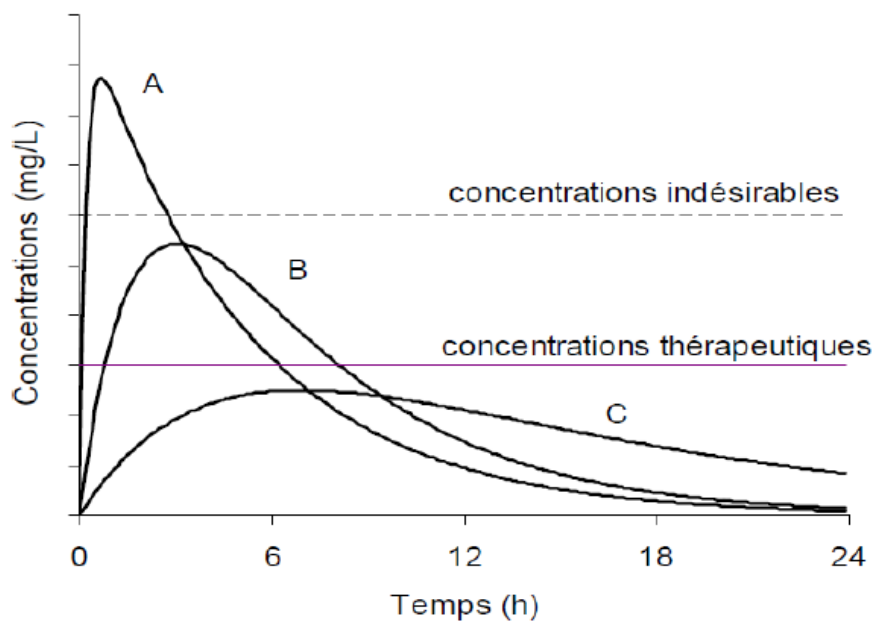
La biodisponibilité se définit simultanément par:

- La quantité de principe actif inchangé qui, administré à un organisme vivant intact, atteint la circulation générale.
- La vitesse à laquelle cette quantité y parvient.

La figure 4 montre les concentrations plasmatiques obtenues après administration d'un même principe actif sous trois formes galéniques différentes comportant des doses

égales. Les quantités de principe actif atteignant la circulation générale sont identiques pour les trois formes mais les vitesses sont différentes:

- **Forme A:** le principe actif passe très rapidement dans la circulation générale provoquant une concentration plasmatique supérieure au seuil de toxicité et des troubles liés au surdosage.
- **Forme B:** présente une vitesse de mise à disposition correcte, la concentration plasmatique en principe actif restant située dans la zone.
- **Forme C:** le principe actif ne passe que très lentement dans le sang et les concentrations plasmatiques n'atteignent pas le seuil d'efficacité.



**Figure I-4:** Concentrations plasmatiques obtenues après administration d'un même principe Actif présenté sous trois formes galéniques [10].

### I .5.1.Facteurs Influençant la biodisponibilité des forme orales

Ces facteurs peuvent être classés en deux types:

- Facteurs biologiques (facteurs physiopathologiques) ;
- Facteurs galéniques (facteurs de formulation et de pharmacotechnie).

**I.5.1.1.Facteurs physiologiques****I.5.1.1.1.Durée du transit gastro-intestinal****➤ Estomac**

Les liquides et les faibles prises médicamenteuses semblent être rapidement entraînés vers le duodénum (10 à 30 minutes). Les aliments plus consistants et les médicaments pris avec, peuvent y demeurer de 1 à 4 heures.

**➤ L'intestin**

Le temps de transit intestinal varie avec le type d'aliment, le type de sujet et les conditions de prise.

La cinétique de ce transit peut être estimée comme suit:

Duodénum: 5 à 15 min.

Jéjunum: 2 à 3 h 30 min.

Iléon: 3 à 6 h.

La présence d'aliments active le transit intestinal La consistance épaisse ralentit le transit.

**I.5.1.1.2.Interaction aliments-médicaments**

Les interactions aliments-médicaments sont des interactions résultant d'une relation physique, chimique, physiologique ou physiopathologique entre un médicament pris par voie orale et un ou plusieurs éléments nutritifs constituant notre repas.

L'alimentation influence la tolérance aux médicaments et leur efficacité en atténuant, ralentissant ou au contraire renforçant leurs effets. L'interaction concerne souvent l'absorption des médicaments à travers le tube digestif, mais certains nutriments en modifient le métabolisme et l'élimination (ex: le jus de grappe fruit interfère avec la clairance hépatique de nombreux médicaments).

La sensibilité des médicaments aux influences alimentaires dépend largement de leurs propriétés physico-chimiques et leur forme galénique, ainsi que de l'âge, l'état de santé et d'éventuelles pathologies digestives du patient. La dissolution dans le tube digestif et la capacité à traverser les membranes gastro-intestinales sont fonction du degré d'ionisation et de la polarité des molécules de substance active [11].

**I.5.1.2. Facteurs pathologiques**

Plusieurs pathologies digestives influencent la bio disponibilité des formes orales. Il peut s'agir de troubles des sécrétions, du transit ou de l'absorption.

**I.5.2. Facteurs galéniques**

Ainsi les formes galéniques sont très diverses par leur type (formes liquides, solides, divisées ou non à l'avance, conçues ou non pour une libération modifiée) par l'état physique de leur principe actif, par les excipients mis en œuvre, voire, dans certains cas, par leur procédé de fabrication (granulation humide en milieu aqueux et en milieux non aqueux, granulation sèche et compression directe). Pour les formes pharmaceutiques orales, la bio disponibilité varie selon la forme galénique choisie, et pour la même forme elle dépend de la formulation et de la technologie utilisée.

Les formes liquides (solutions, émulsions et dispersions) permettent une mise à disposition presque instantanée du principe actif. Les formes solides nécessitent des étapes de délitement primaire et secondaire, dispersion et enfin dissolution [12].

**I.6. Libération et mécanisme de résorption**

Pour la plupart des médicaments, la voie orale demeure la voie d'administration privilégiée. Les formes prises par voie orale présentent en effet une grande facilité d'administration pour le patient, tandis que pour les chercheurs, la physiologie du système gastro-intestinal (GI) est facilement modélisable. Une absorption complète, uniforme et reproductible du médicament administré est recherchée afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique, en obtenant les concentrations plasmatiques désirées endéans, et pendant un laps de temps déterminé.

Le passage d'un principe actif (PA) de la forme pharmaceutique à la circulation systémique peut être décrit comme un processus incluant quatre étapes :

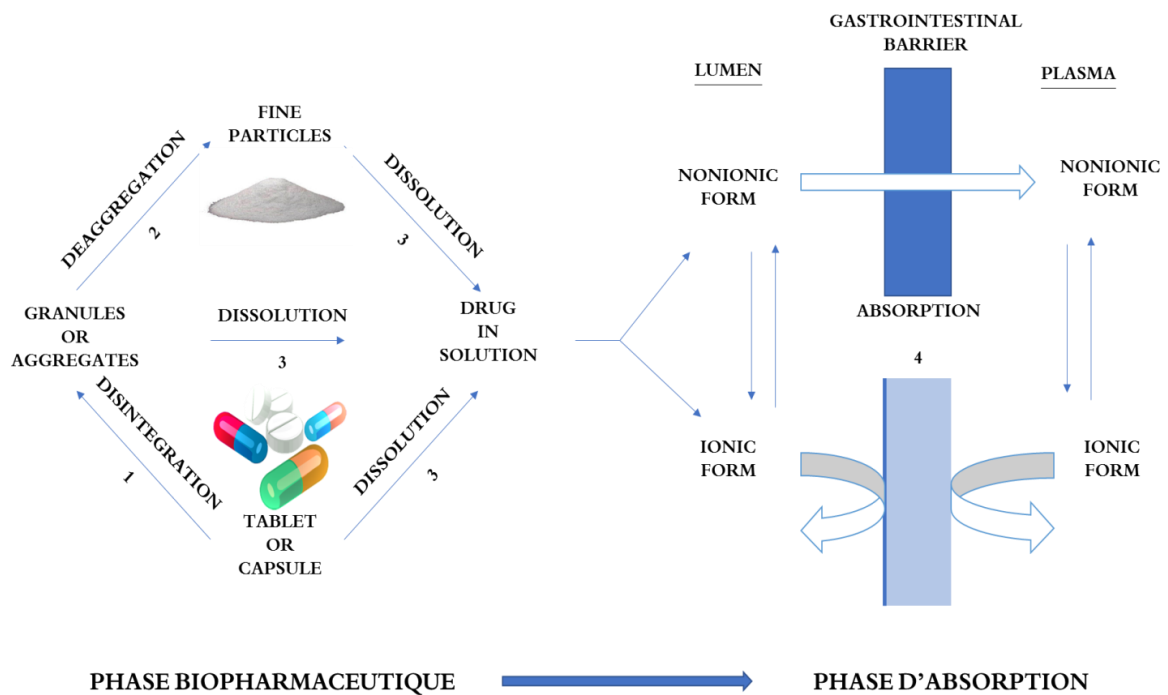
- Délivrance du médicament;
- Libération et dissolution du PA;
- Passage de la substance active dissoute à travers les membranes d'absorption;

Transition entre la membrane biologique lipophile et la circulation sanguine [13].

### I. 6.1. Phase biopharmaceutique

La phase biopharmaceutique d'un médicament correspond à la phase de mise à disposition de l'organisme des principes actifs. Cette phase est constituée par l'ensemble des événements compris entre l'administration du médicament et l'absorption proprement dite du principe actif (**Figure I.5**).

Elle comprend une étape de libération, qui a généralement lieu par la désintégration et désagrégation de la forme solide en particules de petite taille, suivie d'une étape de dissolution, qui consiste en une dispersion d'un principe actif à l'état moléculaire en milieu aqueux, au site d'absorption [14].



**Figure I-5:** Résumé du processus engendré après administration par voie orale d'un médicament sous forme de comprimé ou capsule [15].

#### I.6.1.1 Etape de libération:

Lors de l'administration extravasculaire d'une forme pharmaceutique solide (dragée, gélule, comprimé, cristaux), la première étape de la mise à disposition du principe actif est la libération. Elle intervient par désintégration de la forme solide suivie d'une désagrégation en particules de petites tailles. Elle aboutit à une dispersion fine du principe actif à l'état solide dans le milieu aqueux du site d'administration.

**I.6.1.2. Etape de dissolution**

Pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire (donc non ionisé) en milieu aqueux, au site d'absorption. C'est l'étape de dissolution. La vitesse de dissolution du principe actif est fonction de ces caractéristiques physicochimiques et du pH du milieu d'absorption. La dissolution du médicament se fait plus ou moins rapidement selon l'hydrosolubilité des médicaments et la formulation galénique [16].

**I.7. Formes galéniques:**

Un médicament est défini par sa formule galénique qui énumère en qualité et quantité les différents éléments qui entrent dans sa composition. On distingue:

- Principe actif, qui est le support de l'activité thérapeutique.
- Les excipients ou adjuvants ou substances auxiliaires, dépourvus d'activité thérapeutique, qui sont destinés à faciliter la fabrication, l'administration ou la conservation du médicament.

On trouve comme excipient: des liants ou émulsifiants, lubrifiants, délitants, gélifiants...  
des colorants: aspect et identification, des édulcorants et aromatisants: goût et acceptabilité,  
des conservateurs...

**Tableau I-1:** Voies et formes d'administration.

<b>Voie orale</b>	<b>Solides:</b> Comprimés, Gélules, Poudres...
	<b>Liquides:</b> Sirops, Ampoules Suspensions et solutions buvables, Huiles
<b>Voie parentérale</b> <b>IV, IM, SC</b>	Solutions et suspensions injectables: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En ampoules</li> <li>• En flacons</li> </ul> Implants, Préparations..
<b>Voie rectale</b>	Suppositoires, Pommades rectales, Lavements
<b>Voie ophtalmique</b>	Collyres, Pommades ophtalmiques Solutés d'irrigation
<b>Voie ORL</b>	Collutoires, Aérosols Gouttes nasales
<b>Voie cutanée</b>	Pommades, Crèmes, Lotions...
<b>Voie respiratoire</b>	Inhalations Aérosols
<b>Voie transdermique</b>	Patchs transdermiques

La formule galénique la mieux adaptée sera le compromis entre:

- La meilleure efficacité thérapeutique.
- La meilleure tolérance clinique.
- La meilleure observance.
- Le plus faible coût de traitement.

**I.7.1. Le contrôle de la libération des PAs des formes solides à administration orale**

La phase d'absorption des PAs est intimement liée à la phase de libération de sa formulation galénique et de dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. Ainsi la phase de libération et celle de dissolution sont les facteurs limitant la phase d'absorption. Ces facteurs limitant sont les outils de la conception des formes à libération modifiée. La vitesse de libération du PA de la forme galénique peut être accélérée, retardée, ciblée par rapport à la libération immédiate grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents. La Pharmacopée Européenne définit les comprimés à libération modifiée comme des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle » D'autres classifications séparent les formulations à libération modifiée en formulations:

- A libération retardée (par exemple, en utilisant un enrobage entérique);
- A libération « site spécifique » ou libération dans le temps (par exemple, pour une libération colique);
- A libération prolongée (par exemple, d'ordre zéro, de premier ordre, biphasique, etc.);
- A libération programmée (par exemple, pulsatile, retardée, etc.) [17].

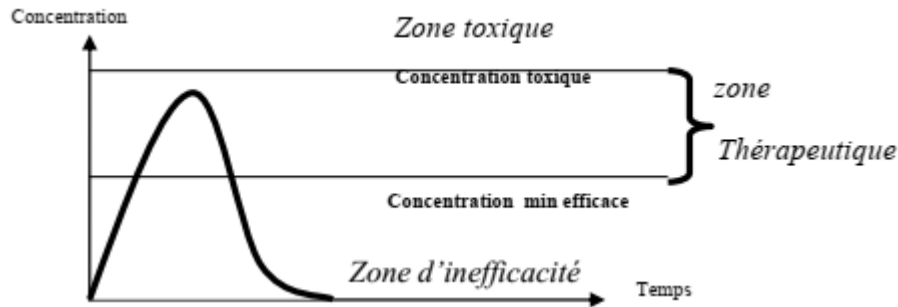
**I.7.2. Différentes formes de délivrance des médicaments**

Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale sont multiples et ont des caractéristiques variées.

**I.7.2.1. Notion de la libération modifiée/conventionnelle (figure I.6)**

Une forme pharmaceutique à libération modifiée est une préparation dont la vitesse et le lieu de libération du principe actif sont différents de celle d'une forme pharmaceutique à libération conventionnelle destinée à la même voie.

On entend par forme pharmaceutique à libération conventionnelle une préparation dont la libération du principe actif s'effectue selon une vitesse correspondant aux normes théoriques de la forme.



**Figure I.6 :** Profil de libération des formes conventionnelles

### I.7.2.2. Les formes à libération modifiée

Elles font partie des systèmes de délivrance des médicaments (SDM) qui englobent toute forme ou dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme de la substance pharmacologiquement active.

Toutes ces formes sont rendues possibles grâce aux progrès réalisés dans la granulation et à la disponibilité d'une gamme de polymères ayant différentes propriétés physico-chimiques.

### I.7.2.3. Forme à libération retardée (figure 2.6)

Appelée également forme à action différée, La libération du principe actif prend place après un temps de latence par rapport à la forme conventionnelle, ce qui permet de contrôler le lieu de la libération. Ex : formes entériques ou gastro-résistantes [18].

#### ➤ Les comprimés gastro-résistants

Ils sont entourés d'un revêtement résistant au pH et leur décomposition se produit dans l'environnement intestinal à pH plus élevé. De tels enrobages permettent de protéger le principe actif de la dégradation en milieu acide et de la dégradation des sucs digestifs (oméprazole: moprazole, ésoméprazole, inexistum) et de limiter les intolérances digestives (Aspirine du Rhône). On distingue ceux qui sont obtenus en recouvrant des comprimés d'un revêtement gastro-résistant (comprimés entériques) et ceux qui sont réalisés par compression de granulés(ou particules) ayant déjà subi un enrobage gastro-résistant.

La substance d'enrobage permet au comprimé de se désintégrer uniquement dans l'intestin. Une solution d'acétophtalate de cellulose dans un solvant organique est généralement pulvérisée dans une turbine. La technique est celle du test de désagrégation,

mais l'eau est remplacée par une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N. La solution acide a ensuite été remplacée par une solution tampon phosphate pH 6,8 [19].

➤ **Intérêt**

Ces « formes retard » permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnant tels que le pH ou les enzymes du haut tractus gastro-intestinal ou de protéger les muqueuses intestinales du PA. Elles peuvent également différer la libération pour réduire le nombre de prise médicamenteuse hebdomadaire ou d'augmenter la concentration du PA dans la seconde partie du tube digestif [20].

#### **I.7.2.4. Forme à libération accélérée**

C'est un type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération du principe actif supérieure à celle qu'assurait la forme à libération conventionnelle administrée par la même Voie.

Lorsque l'on souhaite agir le plus rapidement possible, comme pour les antalgiques, les comprimés à libération accélérée, bien que traditionnels, doivent être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration ou en présence de salive. Ainsi, en plus des avantages des comprimés traditionnels, ils ont une biodisponibilité comparable aux formes liquides. La première solution est venue des comprimés effervescents dans les années soixante.

Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles en sont de bons exemples.

➤ **Intérêt**

La libération accélérée permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse (s'affranchir de problème de déglutition en gériatrie ou pédiatrie), de permettre une administration par sonde naso-gastrique avec une dissolution avant l'administration et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique [21].

#### **I.7.2.5. Forme à libération répétée**

Appelée aussi forme à libération fractionnée ou séquentielle, dont les particules de principe actif sont séparées en plusieurs fractions de vitesse de dissolution différente. Elles permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques décroissantes au cours du temps, mais

toujours supérieure à la concentration minimale efficace pendant environ 12 heures. (Ex : comprimé à double noyau).

Les systèmes à libération séquentielle ou systèmes complexes comprennent les comprimés multicouches et les comprimés matriciels et réservoirs. Les comprimés multicouches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du PA. Le système complexe matriciel ou réservoir représente un comprimé contenant des minis granules enrobés par exemple.

➤ **Intérêt**

Ces formulations permettent de maintenir des concentrations plasmatiques à l'intérieur de la marge thérapeutique en libérant de manière séquentielle une quantité déterminée de PA [22].

### **1.7.2.6. Formes à libération prolongée**

Appelée aussi formes à libération progressive (continue). Elles libèrent d'abord une dose initiale DI, puis la libération est progressive. La concentration plasmatique efficace est maintenue beaucoup plus longtemps par rapport aux formes conventionnelles.

La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement. (Ex : libération contrôlée du principe actif comprimé à matrice ou gélule contenant des microgranules).

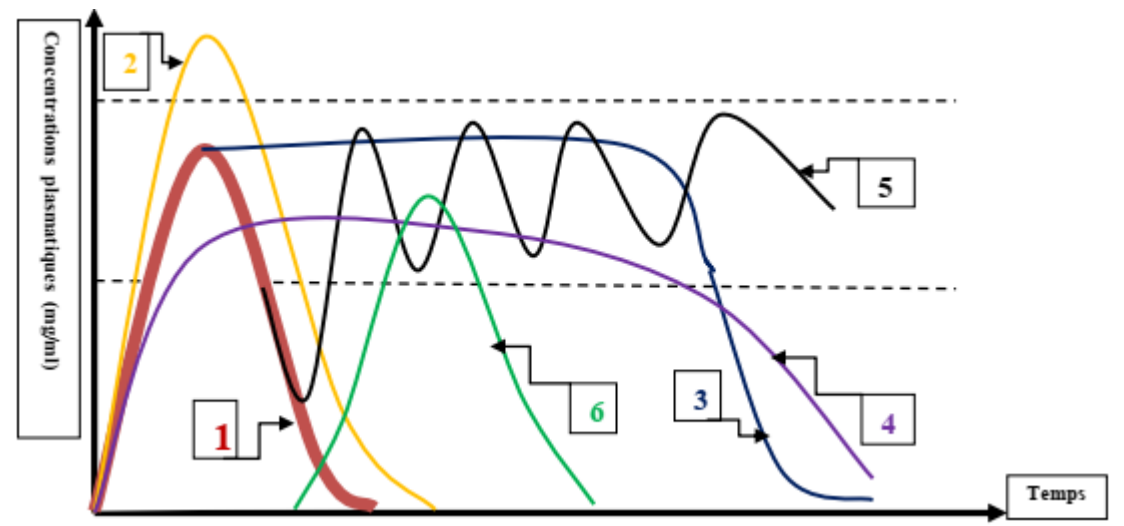
➤ **Intérêts**

Cette libération prolongée présente un profil cinétique dit « d'ordre zéro ». Indépendant du temps et des variables biologiques liées au milieu environnant et est basé sur des phénomènes physiques constants. Le profil de libération contrôlée correspondrait au cas du profil idéal recherché (avec une vitesse de libération qui compenserait l'élimination) et présente les avantages suivants :

- La réduction des prises journalières,
- L'accroissement du confort du malade,
- L'amélioration de l'observance du traitement,
- La diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.

### I.7.2.7. Forme à libération soutenue

La libération contrôlée appelée aussi programmée est une libération prolongée et constante dans le temps ces formes libèrent une dose initiale DI suffisante pour aboutir rapidement à la réponse pharmacologique désirée. Elles continuent à libérer ensuite le principe actif pour maintenir le niveau initial d'activité.



**Figure I.7:** Evaluation des concentrations plasmatiques en fonction du type de forme et de la dose administré par voie extravasculaire.

**Courbe 1:** Administration d'une dose unique d'une forme à libération conventionnelle;

**Courbe 2:** Dose unique ou double dose (seule la surface sous la courbe est modifiée);

**Courbe 3:** Administration d'une forme à libération prolongée (courbe idéal);

**Courbe 4:** Courbe réelle des taux sanguins obtenue après administration de la même préparation (forme LP);

**Courbe 5:** Administration répétée d'une forme conventionnelle de dose unique initiale (DI) puis répétée à la dose d'entretien (DE);

**Courbe 6:** Administration d'une forme à libération retardée ou différée [23].



---

## Chapitre II: *Les excipients pharmaceutiques*

---



### Sommaires

- ✓ Définition d'excipient.....
- ✓ Fonction d'excipient.....
- ✓ L'origine d'excipient .....
- ✓ Classification et les grandes familles d'excipient.....
- ✓ L'effet notoire d'excipient.....



Dans le chapitre II de ce mémoire nous nous intéresserons à connaître l'excipient, et ses origines, son rôle et comment il transfère facilement le PA dans le corps humain, ainsi que nous nous présenterons toutes ses classifications, et à la fin nous le concluons avec les effets qui en résultent.

## II.1. Les excipients

### II .1.1.Définitions

-Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif [24].

-Selon la Pharmacopée européenne, "un excipient correspond à tout composant, autre que la ou les substances actives, présent dans un médicament ou utilisé dans la fabrication du produit [25].

-Substance gazeuse, liquide, solide ou pâteuse, plus ou moins inerte, à laquelle on incorpore le principe actif d'un médicament afin d'en faciliter la préparation ainsi que l'administration et d'en conditionner la consistance, la forme ainsi que le volume [26].

-Un excipient pharmaceutique est une substance sans activité pharmacologique. Cela signifie qu'il n'a pas de propriétés curatives. "C'est un élément neutre qui sert à incorporer les principes actifs" dans l'organisme à l'endroit où le médicament doit agir "en servant de support" [27].

**Tableau II.1:** Exemples d'excipients dans les médicaments [27].

Médicament	Excipient
Doliprane (comprimé)	Povidone, Amidon pré-gélatinisé, Carboxyméthylamidon sodique (type A), Talc, Stéarate de Magnésium
Spasfon (comprimé)	Acide Stéarique, magnésium Stéarate
Kardégic (poudre)	Glycine
Gaviscon (comprimé à croquer menthe)	Macrogol 20 000, Mannitol, Magnésiumstéarate, Copovidone, Potassium Acésulfame
Lamaline (gel)	Magnésium Stéarate
Spedifen (comprimé)	Arginine, Bicarbonate de Sodium, Crospovidone, Magnésium Stéarate, eau purifiée
Voltarene (gel)	Diéthylamine, Carbomère 974 p...

### II.1.2. Fonction:

La dose active définit la proportion d'excipient pouvant être ajoutée (restriction liée à la taille du comprimé). Leur inertie vis-à-vis du principe actif, des autres composants du médicament et du conditionnement est essentielle les excipients sont généralement caractérisés par leur(s) fonction(s): arôme, édulcorant, colorant, acidifiant, alcalinisant, conservateur, liant, diluant, désintégrant, lubrifiant, surfactant...) [28].

Parmi les rôles qu'ils ont à jouer sont:

- Facilité d'administration des principes actifs : c'est le cas des solvants des solutions injectables et buvables et des excipients pour pommades, suppositoires, utilisations des diluants (lactose, dihydrogénophosphate de calcium, la cellulose microcristalline), mais aussi des aromatisants, édulcorants, colorants qui font mieux accepter le médicament par le malade (Facilitent sa prise en accroissant par exemple sa solubilité).
- Améliorer l'efficacité du principe actif (Facilitent et accélèrent son absorption): d'un excipient pour pommade qui facilite la pénétration d'un principe actif ou de celui d'une forme à libération prolongée qui augmente la durée d'activité.
- Améliorer la tolérance du principe actif : d'un excipient d'enrobage gastro-résistant pour les comprimés.
- Permettent d'obtenir la forme galénique souhaitée: ex: agent régulateur d'écoulement comme l'oxyde de cillite rajouté dans une préparation d'un comprimé ou remplissage de granules, un agent lubrifiant qui permettront d'améliorer l'écoulement dans une comprimeuse, ou une machine destinée au remplissage de gélule en évitant le collage de la poudre sur le poinçon de la comprimeuse ou compresdoseur.
- Amélioration de la biodisponibilité et de l'efficacité de la SA: l'excipient incorporé dans une préparation dermatologique permettra un passage des trois couches de la peau, mais aussi des annexes (les glandes sudoripares de la peau).
- Assurer la stabilité physique, chimique et microbiologique et par conséquent Jouent le rôle de conservateur en protégeant les autres constituants du médicament des dégradations chimiques (comme l'oxydation par l'air) ou d'une contamination microbienne, jusqu'à la limite d'utilisation fixée; c'est le cas des conservateurs: antiseptiques, antifongiques, antioxygènes, et aussi des acides, bases et tampons qui permettent l'ajustement du pH [29,30].

**II .1.3. Origine:****II.1. 3.1. Origine végétale:**

Parmi les excipients ayant une origine végétale:

- L'amidon, qu'il soit de maïs ou de blé, est un diluant dans les formes solides.
- La cellulose et ses dérivés, qui sont des délitants.
- Les glycérides hémi synthétiques, tels que les esters (mono, di, tri) de glycérol et d'acide gras qui peuvent servir d'une part de surfactif, et d'autre part d'excipient pour les suppositoires.
- Les huiles végétales (soja, olive) qui sont des liquides lipophiles servant de diluant.
- Le saccharose.

**II.1.3.2. Origine animale:**

Parmi les excipients ayant une origine animale:

- La gélatine utilisée pour fabriquer l'enveloppe des capsules ou des gélules.
- Le lactose qui est un diluant solide hydrophile.
- La lanoline ou graisse de laine, semi solide, elle est amphiphile et est utilisée dans la réalisation de pommade.
- La cire d'abeille.
- L'acide stéarique ou le stéarate de sodium qui sont des graisses animales.

**II.1.3.3. Origine minérale:**

Parmi les excipients d'origine minérale:

- Le chlorure de sodium.
- Les hydrocarbures tels que la vaseline, l'huile de vaseline, la paraffine qui sont des diluants lipophiles.
- L'oxyde de titane qui est un solide opacifiant.
- Le talc ou silicate de magnésium hydraté que l'on utilise pour favoriser l'écoulement des poudres ou comme diluant.

**II .1.3.4. Origine synthétique:**

Parmi les excipients d'origine synthétique, on peut citer:

- Les carbomères qui sont des polymères d'acide acrylique, utilisés dans la formulation de gels ou de pommades grâce à leur pouvoir gélifiant hydrophile dès lors qu'on les associe avec une base.

- Le glycérol obtenu par hydrolyse des triglycérides qui est donc un liquide hydrophile.
- Les macrogols qui sont utilisés sous forme solide dans les comprimés, semi solide dans les pommades ou encore dans des suppositoires solubles.

#### **II.1.3.5. Origine marine:**

Parmi les excipients d'origine marine:

- Les squalènes: huile de foie de morue, de requin qui sont des hydrocarbures aliphatiques triterpéniques et qui sont utilisés comme excipients dans les pommades.
- Les alginates: issus des espèces suivantes *Fucus vesiculosus* (fucacées) *laminariadigitata* (laminariacées) et utilisés comme délitant, désintégrant, flocculant ou encore gélifiant.
- les chitosanes: dérivés désacétylés de la chitine ayant pour capacité de créer des systèmes polymères à libération contrôlée [31].

#### **II.1.4 Classification**

Il existe plusieurs classifications des excipients, la plus pragmatique étant basée sur leurs principales fonctions et ce qu'ils apportent au principe actif.

##### **II .1.4.1 Diluants:**

Ce sont des poudres de charge utilisées pour avoir des comprimés de taille convenable. Ils ont un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour obtenir un comprimé de taille convenable [32].

Un bon diluant doit posséder les propriétés suivantes:

- Comptabilité chimique avec le principe actif.
- Ecoulement libre, pour permettre un remplissage régulier des matrices dans la trémie.
- Granulométrie adaptée à celle de l'actif, afin d'assurer un dosage constant.
- Absence de poussière, pour faciliter la manipulation.
- Densité élevée, pour favoriser l'écoulement et limiter la taille du comprimé.
- Cohésion, pour assurer la stabilité physique des formes solides.

Ils peuvent être extrêmement divers : lactose, dextrose, amidons (de maïs, de blé, ou de pomme de terre), sels minéraux,... [33].

##### **Les diluants peuvent être de deux types:**

- Solubles tels que le lactose, mannitol, sorbitol,...

- Insolubles c'est le cas des sels minéraux tels que le phosphate bicalcique, phosphate tricalcique, carbonate de Calcium, cellulose microcristalline, amidon.

Dans la formulation des comprimés orodispersibles, le mannitol est l'excipient le plus utilisé en raison de ses nombreux avantages:

- Faible hygroscopicité;
- Il confère une très grande stabilité aux formes pharmaceutiques solides [34].

#### **II .1.4.2. Agglutinants ou liants:**

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Exemples : gommés arabique et adragante, méthylcellulose et carboxyméthylcellulose, gélatine, amidons, Poly-Ethylène-Glycol (PEG) 4000 et 6000, polyvidone, solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol [35].

Parmi les liants, on peut citer les plus utilisés, avec leurs méthodes d'incorporation :

##### **- Amidon de maïs**

L'amidon est un carbohydrate polymérique obtenu à partir du maïs. Il est considéré comme sucre et est l'un des liants les plus utilisés dans la formulation des comprimés. Il est insoluble dans l'eau froide et dans l'alcool, mais il se gélifie dans de l'eau chaude pour former une sorte de pâte appelée empois. L'empois d'amidon peut être préparé en dispersant l'amidon dans un volume ou un volume et demi d'eau froide pour une première humidification suivie par l'addition de deux à quatre fois plus d'eau bouillante, ceci doit être fait sous agitation constante jusqu'à l'obtention d'une colle translucide. Ce mélange est ensuite dilué à l'eau froide pour atteindre la concentration désirée. L'empois peut également être préparé en faisant le mélange à froid et en le portant à ébullition sous agitation constante.

L'empois d'amidon fraîchement préparé est utilisé à une concentration de 5 à 25% pour la granulation. Nous obtiendrons alors des granules relativement souples et friables [36].

#### **II .1.4.3. Lubrifiants**

Le rôle des lubrifiants, dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques est multiple, mais leur emploi se traduit parfois par des effets néfastes sur certaines caractéristiques des comprimés.

Les agents lubrifiants sont utilisés dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques, soit pour assurer une régularité d'écoulement, soit pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage de la poudre sur les poinçons soit enfin pour améliorer les transmissions des pressions au sein de la masse de la poudre [37].

Ils sont principalement utilisés pour améliorer la fluidité du grain et assurer la compression. Exemple: le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique, les stéarates de magnésium, de calcium de zinc et d'aluminium, les huiles ...

Certains lubrifiants sont solubles. Exemple: PEG, benzoate de sodium... [38].

Il existe deux grandes familles de lubrifiants:

- Les lubrifiants d'écoulement qui améliorent la fluidité du grain ou de la poudre. Ils sont régulateurs d'écoulement;
- Les lubrifiants Antifrictions qui évitent l'adhérence des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer. Ils sont aussi des agents anti- grippage.

En général, ils sont intégrés dans le mélange avant compression. Comme ils sont pour la plupart, de nature hydrophobe, ils ralentissent la désagrégation des comprimés lorsqu'ils sont incorporés en phase externe de granulation. Ils donnent un bel aspect brillant et non poussiéreux du comprimé. Les plus couramment utilisés en pharmacie sont : le stéarate de Magnésium et le Stéaryle fumarate de Sodium [39].

#### **II .1.4.5. Délitnant ou désagrégeant**

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé. Ils peuvent, en outre, avoir d'autres propriétés et faire en même temps partie de l'une des autres classes citées. Exemples : amidons et dérivés comme le carboxyméthyl-amidon, cellulose et dérivés comme la carboxyméthyl-cellulose sodique, poudre de silice, polyvidone.

Les super désintégrants qui sont de nouveaux délitants. Exemple : amidon glycolate de sodium, croscarmellose, crospovidone [40].

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont:

- Soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est insoluble dans l'eau et vice versa). Exemples: les produits cités comme diluants.

- Soit des produits gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement du grain. Pour un optimum d'action, ils sont incorporés à sec au grain juste avant la compression (proportion de 2 à 5%). Exemples: Carboxy méthyl cellulose, poudre de silice, amidons en poudre, poudre de cellulose...
- Soit des mélanges effervescents. Dans ce cas, le délitement est assuré par un dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis en contact de l'eau. Il s'agit du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide.

Un bon désintégrant quant à lui assurer une disponibilité rapide des substances actives, tout en présentant des propriétés rhéologiques satisfaisantes [41].

#### II .1.4.6. Adjuvants divers

- **Mouillants:** pour compenser les propriétés hydrofuges de certains constituants, les surfactifs peuvent être ajoutés comme agents mouillants [42].
- **Substances tampons:** elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations du pH, soit de l'action hydrolysant des sucres digestifs, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. Exemples : sels de Ca, citrate de Na, acides aminés.
- **Colorants:** améliorent l'aspect du comprimé, ex : dioxyde de titane, oxydes de fer, jaune orangé.
- **Les aromatisants et les édulcorants:** atténuent les saveurs désagréables, ex : menthe, vanille, aspartam, sorbitol...
- **Les conservateurs:** Ce sont essentiellement des antioxydants et antimicrobiens en retardant l'oxydation du principe actif et des excipients ainsi que la prolifération microbienne, permettent la conservation du comprimé et donc d'augmenter sa durée de vie.
- **Absorbants et adsorbants:** pour retenir certains principes actifs volatils [43].

**Tableau II-2:** Excipients communs utilisés dans les formulations galéniques [44].

Excipients	Propriété dans la forme galénique
Lactose	Diluant
Phosphate de Ca dibasique	Diluant
Amidon	Désintégrant, diluant
Cellulose microcristalline	Désintégrant, diluant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
<b>Acide stéarique</b>	Lubrifiant
Huile végétale hydrogénée	Lubrifiant
Talc	Lubrifiant
Sucrose (solution)	Agent de granulation

## II.2. Grandes familles d'excipients

### II.2.1. Les excipients liquides:

Les excipients liquides sont : eau, alcool éthylique, propylène-glycol, glycérine [45].

#### ➤ L'eau:

Dans de nombreuses monographies, la pharmacopée indique l'emploi de l'eau sans qualificatif, ce qui signifie qu'il est alors possible d'utiliser soit l'eau purifiée, soit l'eau distillée. Pour des préparations injectables, en revanche, l'emploi de l'eau pour préparations injectables est obligatoire (l'eau distillée devant être utilisée dans les trois heures qui suivent sa préparation et devant être conservée dans les conditions qui ne permettent pas le développement des micro-organismes:  $t > 60^{\circ}\text{C}$ ).

#### ➤ L'alcool éthylique:

Dans la Pharmacopée, figurent l'alcool officinal qui est l'alcool éthylique à 95° et l'alcool absolu. Ils sont utilisés comme solvants, seuls ou associés à d'autres solvants miscibles, pour la préparation de solutés destinés à l'usage externe ou interne. Dans les solutés pour usage externe, l'alcool ajoute à ses qualités de solvant ses propriétés personnelles d'antiseptique. Dans les préparations pour usage interne, il favorise la conservation, en empêchant le développement des micro-organismes [46].

➤ **Propylène glycol:**

Se produit comme un liquide clair, incolore, pratiquement inodore. C'est miscible avec l'eau et l'alcool, acétone et avec chloroforme, et soluble dans éther, il est classé comme un humectant, et comme agent de conservation. Notons que le propylène-glycol est également utilisé comme diluant pour les produits instables/insolubles ; Il est présent dans nombreuses spécialités orales ou parentérales.

Autres excipients liquides Ex :

- Huiles végétales et minérales; Alcools (méthylique, benzylique, propylique); Polyols (PPG, PEG, glycérol ..); éthers ( éthylique ,Acétates, benzoate.); cétones, acétone; dérivés chlorés (chloroforme...); liquide divers (vin, rhum...)...etc. [46,47].

Tableau **II-3**: les excipients (EXP) et les abréviations (ABV) utilisées [48].

<b>EXP</b>	Gélucire 48/16	Labrasol ALF	Twee 80	Capryol 90	Maisine 35- 1	Pécéol
<b>ABV</b>	G48/16	LAS	T80	C90	MAI	PEC

### II.2.2. Les cires:

Sont des produits naturels constitués par des esters d'acides gras et d'alcools supérieurs. A côté des cires animales (cire blanche, cire de cachalot et lanoline qu'ils sont principalement utilisées dans les pommades pour augmenter leur consistance), et on utilise aussi des cires végétales, des cires fossiles et également des cires synthétiques [49].

### II.2.3. Les hydrocarbures et silicone:

➤ **Les huiles de vaseline et la vaseline:**

Vaseline et paraffine sont obtenues par traitement approprié de certaines fractions d'un pétrole brut, Ils sont très utilisés comme excipients pour pommades, Les huiles sont de plus utilisables comme véhicule huileux laxatives. D'autre côté la vaseline a une consistance qui permet de l'employer seule. Les autres servent à ajuster celle des préparations trop fluides ou trop fermes.

➤ **Les silicones:**

Sont des composés organiques de silicium, et portant des radicaux organiques (méthyle, éthyle, phényle....) liés aux atomes de silicium, constitués de chaînes où alternent des atomes de silicium et d'oxygène. Et donc en Pharmacie ils sont utilisés comme excipients pour diverses pommades protectrices hydrophobes et comme matériaux de conditionnement.

On distingue: les huiles de silicones, les graisses de silicones, les résines de silicones et caoutchoucs de silicones. Ces différents types de silicones possèdent tous les propriétés suivantes: hydrophobie, grande inertie (incolore, inodore, insensibles aux agents chimiques car ils ne sont pas toxiques), stabilité à des températures élevées, en plus de ça, les silicones ont la propriété de se fixer sur de nombreux types de surfaces qu'ils rendent hydrofuges et ils s'opposent à la formation de mousses [50].

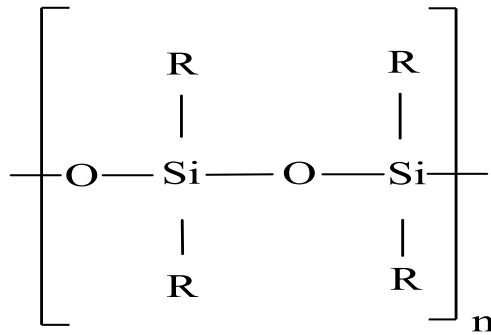


figure II-1: Structure chimique de silicone [51].

#### II.2.4. Les sucres:

➤ **Saccharose (sucre blanc officinal):**

Le saccharose est constitué de cristaux sans couleur et odeur. Il est utilisé comme diluant dans la granulation humide et la compression directe, Et pour conférer un gout sucré aux comprimés à croquer [52].

➤ **Lactose (sucre de lait):**

Le lactose est un disaccharide naturel constitué de galactose et de glucose présent dans le lait de la plupart des mammifères. Et il est l'excipient le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de comprimé [52].

➤ **Amidon:**

L'amidon est un polysaccharide constitué d'amylose et d'amylopectine. Provenir du maïs (l'amidon le plus fréquemment utilisé), de la pomme de terre ou du blé doit provenir du maïs, de la pomme de terre ou de blé et du riz. L'amidon est utilisé comme excipient principalement dans les formes pharmaceutiques orales ou il est utilisé en tant que diluant et désintégrant. Il est plus utilisé pour la fabrication de capsules que pour la préparation de comprimés [52].

➤ **Cellulose microcristalline:**

La cellulose microcristalline qui est mieux connue sous sa dénomination commerciale d'Avicel PH, est constituée de microcristaux en forme de bâtonnets ou d'aiguilles. Elle est produite à partir de la cellulose purifiée, issue de la cellulose de bois. L'excipient Avicel PH se présente sous forme de poudre fine (Avicel PH101) ou de taille supérieure à écoulement plus favorable (grade PH102 et supérieur) [53].

➤ **Mannitol (Pearlitol):**

Le mannitol granulé est utilisé en compression directe grâce à sa bonne fluidité mais son usage est limité, en raison de son prix assez élevé, aux formulations particulières de comprimés sensibles à l'humidité ou de comprimés à sucer, auxquels il confère un goût particulièrement agréable [53].

➤ **Glucose liquide:**

Encore appelé « sirop de glucose » ou « glucose cristal » est une solution aqueuse, purifiée et concentrée, obtenue par hydrolyse ménagée de l'amidon alimentaire. C'est un mélange de D-glucose, de maltose et de glucosane. Liquide très épais, filant à l'étirage, pratiquement incolore et dont la saveur n'est que légèrement sucrée, il entre dans la composition des pâtes officinales auxquelles il permet de rester molles.

➤ **Sucre de fruit (lévulose ou D-fructose):**

Se présente en poudre cristalline blanche de saveur très sucrée, très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et insoluble dans le chloroforme et l'éther. Il entre dans la composition de (glucose liquide), dans les pâtes officinales, pour les maintenir molles plus longtemps. Il peut entrer dans la composition des enveloppes de capsules molles.

➤ **Gommes:**

Les gommes Est considérée comme des exsudats de plantes se solidifiant par dessiccation, il y'a trois de gommes figurent à la Pharmacopée : gomme (arabe, adragante et karaya) .Leur emploi comme excipient tient de leur propriété à donner avec l'eau des gels, des solutions ou des dispersions colloïdales plus ou moins visqueuses. Et elle n'est pas utilisée comme épaississant dans diverses préparations [54].

**Tableau II-4:** Celluloses et Saccharoses de compression directe commercialisés [55].

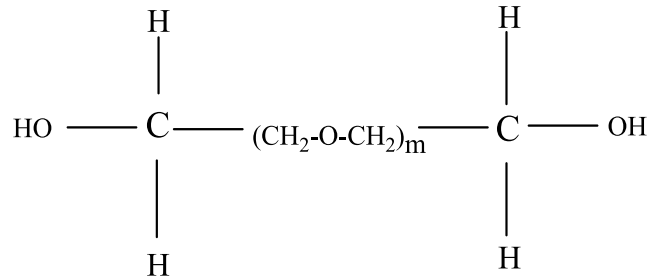
Type	Nom
Celluloses microcristallines	Avicel PH 101,102,103,105,112,113,200,301, 302
	Vivapur P 12,99,101,102,103,105,112,200,301,302,Hexeten
	Comprecel M 101,102,103,105,112,113,200,301, 302
	Pharmacel 101, 102, 105, 112, 200
	Microcel MC101, MC102
	Emcocel 50M, 90M
	Sancel
	Ceolus KG 801
	Unimac MG-100
Saccharoses	Nu-Tab 4000, 4001 ,4001A,
	Di-Pac; Microtal
	DCE; SugarTab; Microcristal 120;
	Alvéro Sucre dextriné

➤ **Les produits synthèse**

**-P.V.D:** ou La polyvidone est un produit résultant de la polymérisation de la N-vinyl-pyrrolidone. C'est une poudre blanche ou à légers reflets jaune-vert, inodore, sans saveur, légèrement hygroscopique, soluble dans l'eau et dans l'alcool.

-**P.E.G:** Les polyoxyéthylène-glycols sont des polymères de condensation de l'oxyde d'éthylène et d'eau .on plus :

- **PEG des poids molécules < 600:** sont des liquides dont la viscosité croît
- **PEG des poids molécules >10000:** sont des solides dont la dureté croît avec le degré de polymérisation.



**Figure II-2:** La formule structurale (PGE)

Les P.E.G. sont utilisés comme excipients pour pommades, ou en cas :

- **PEG (4000/6000):** utilise comme excipient des suppositoires et comme lubrifiants, liants et solubles en phase aqueuse.
- **PEG (200/300):** utilise comme solvants ou pour préparation injectable [56].

### II.2.5. Glycérine officinale:

La glycérine est entré dans usage médecine et pharmacie environ 1846, il est L'alcool du trihydrique le plus simple. , présent dans esters d'huiles et de graisses qu'il peut être releases par la saponification. la glycérine dissout les acides minéraux, certains acides organiques, un grand nombre de sels, les sucres...Il est ainsi utilisée notamment comme solvant dans les préparations pour usage externe ou interne, aussi comme agent de conservation ou encore, dans la composition des enveloppes des capsules et dans certaines pommades ou suppositoires pour éviter leur dessiccation [56].

### II.2.6. Les surfactifs:

Les surfactifs, encore appelés (agents tensio-actifs amphiphile) sont caractérisés par le fait qu'ils possèdent une partie hydrophile et une partie hydrophobe dans chacune de leurs structures moléculaires. En présence de deux phases liquides non miscibles, ils viennent donc se placer à l'interface où ils s'orientent de telle sorte que la partie hydrophile se trouve dans l'eau et la partie hydrophobe dans l'huile.

En pharmacie galénique, ils sont employés notamment comme émulsionnants, agents de suspension, solubilisants, mouillants, anti-moussants ou détergents. Matière

première essentielle, aux côtés des principes actifs, dans la formulation des médicaments, les excipients sont nombreux et leur choix a d'autant plus d'importance qu'il conditionne l'efficacité et la bonne conservation du médicament, visant à trouver pour chaque substance active la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée [56].

### **II.2.7. Les produits minéraux:**

Il y'a Trois catégories:

#### ➤ **La silice**

La majorité des différents formes de silice qui sont actuellement utilisés comme excipients sont appelés silice colloïdale, à laquelle le nom de gel de silicone est encore appliqué. Elles sont utilisés dans la préparation de suppositoires pour augmenter la viscosité de masse spécifiques, comme stabilisants dans les émulsions et suspensions, et dans les pommades en raison de leur capacité à produire des gels de consistance molle non seulement avec de l'eau mais aussi avec les huiles , alcools ou essences [57].

#### ➤ **Le talc**

Le talc est un silicate de magnésium hydraté naturel, contenant une petite quantité de silicate d'aluminium accompagné des traces de fer. C'est une poudre blanche et onctuosité au toucher (pour cette raison il est utilisé dans la préparation des poudres pour usage externe), insoluble dans l'eau et inattaquable par les acides.

L'aspect le plus intrigant de cette propriété est sa superbe capacité de lubrification, dû à sa structure lamellaire [58].

#### ➤ **L'oxyde de titane**

L'oxyde de titane ( $\text{TiO}_2$ ), se présente comme une poudre blanche impalpable, sans odeur, sans saveur, insoluble dans l'eau et les acides dilués. Il est principalement utilisé comme opacifiant dans la fabrication des enveloppes des capsules. Il entre aussi dans la composition des pommades [58].

### II.3. Excipients à effets notoires

Certains excipients mener également à des effets indésirables, soit :

- Des troubles digestifs (diarrhées),
- Des exémas de contact (formation d'urticaire),
- Action allergique ou symptômes anaphylactiques (l'acide benzoïque, acide borique, l'amidon de blé, le bronopol, hydroxyanisole butyle, hydroxytoluène butyle, le chlorure de benzalkonium, des composés organo-mercuriels dans la formulation de collyres, de l'alcool : glycérol, soja, huile de soja, lanoline, le lécithine de soja, le mannitol, le parahydroxybenzoates de propyle et de méthyle, le polyéthylène glycol, la présence de sulfite, de colorant comme la tartrazine, le xylitol comme agent édulcorant, saccharose, fructose, lactose, glucose, ...).

Ce type d'excipient peut être utilisé dans une formulation mais on devra l'indiqué sur le conditionnement pour en informer le consommateur. La transformation en forme pharmaceutique nécessite néanmoins des excipients (constituant non actifs) pour:

- Assurer la bonne tolérance,
- L'absorption du PA,
- éviter des altérations,
- Améliorer la compliance du patient.

Ainsi afin d'atteindre son objectif, le galéniste (ou formulateur) aura une attention toute particulière pour les différents excipients de la forme pharmaceutique, et des différentes solutions envisagées qui auront une incidence sur l'effet thérapeutique escompté.

Pour l'innocuité du PA, le galéniste doit également vérifier la présence de modification de PA au cours de la fabrication qui pourrait en modifier l'efficacité. Lors d'un développement pharmaceutique on choisir une forme pharmaceutique adapté à la voie d'administration [59].



## Chapitre III: *Diabète et l'insuline*



### Sommaire

- ✓ Définition et historique de diabète .....
- ✓ Types de diabète (Type 1, type 2, gestationnel) .....
- ✓ L'insuline (définition, Structure, fonction, type) .....
- ✓ Les dispositifs d'administration de l'insuline .....
- ✓ Voies d'administration de l'insuline .....
- ✓ Comparaison des différentes voies d'administrations .....



Ce troisième chapitre, on définira le diabète, ses types, et son traitement d'insuline par divers dispositifs, ensuite on expliquera ce qu'est l'insuline en détail et ses différentes voies d'administration et son rôle principal pour les diabétiques.

### III. 1. Diabète

#### III.1.1. Aperçu historique

-C'est 4000 ans avant J.C. en Chine que le diabète a été mentionné pour la première fois. On parlait alors d'urine sucrée ou d'urine de miel.

-En 1500 avant J.C. un papyrus égyptien, appelé papyrus Ebers, décrit des symptômes similaires à ceux du diabète : soif intense et amaigrissement.

-C'est au début de l'année 1921, que Banting et Best, associés à Macleod, commencent à purifier l'insuline. Ainsi, ils montrent les effets hypoglycémiantes d'extraits de pancréas injectés à un chien, avec l'aide du chimiste Collip, ils réussissent à préparer l'insuline et l'utilisent pour soigner un jeune patient diabétique. Cette découverte a conduit à la production industrielle de l'insuline à partir de pancréas de bœuf et de porc dans un premier temps. Il aura fallu attendre 1953 pour que Sanger décrive la séquence primaire de cette protéine. L'identification de la structure de la protéine permettra ensuite de produire une insuline recombinante à partir des années 80 [60].

#### III.1.2. Définition et épidémiologie

Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie chronique. Cette hyperglycémie est définie par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/L (ou 7,0 mmol/L) ou comme une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à 2 g/L (11,1 mmol/L), 120 min après avoir ingéré 75 g de glucose.

##### ➤ La glycémie et sa régulation

Le taux de sucre dans le sang, ou glycémie, doit être maintenu dans des valeurs comprises entre 0,8 et 1,26 g/L. La régulation de la glycémie fait intervenir plusieurs organes, impliqués dans la sécrétion d'insuline, l'unique hormone hypoglycémiant, dans la sécrétion de glucagon, hormone hyperglycémiant, et dans l'utilisation du glucose. Cette régulation de la glycémie est fondamentale afin d'éviter les complications aiguës et chroniques liées aux hypoglycémies et hyperglycémies [61].

Selon l'atlas de diabète 2003, le diabète est aujourd'hui un grand problème, quelque 194 millions des personnes souffrent de la maladie du diabète. Ce n'est pas une maladie simple. Elle est provoquée par un mal fonctionnement dans le système de glucose-insuline. S'il n'est pas traité, le diabète peut mener aux maladies de cœur, la cécité et d'autres défauts de fonctionnement [62].

### III.1.3. Types

Il y a deux types principaux de diabète:

#### III.1.3.1. Diabète Type 1:

Représente 10% environ de tous les cas de diabète et se déclare généralement à l'enfance suite une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans pancréatiques. Les personnes atteintes de ce type de diabète ont besoin d'une insulinothérapie pour survivre. Cette forme était auparavant appelée "diabète sucré insulino-dépendant". L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules  $\beta$  fonctionnelles. A ce niveau de production, l'insuline ne peut pas diminuer rapidement le niveau de glucose de sang, Quand une personne mange [62,63].

#### III.1.3.2. Diabète de type 2:

Le DT2 est la forme de diabète la plus répandue dans le monde près de 90% des diabètes. Il est découvert le plus souvent de façon fortuite [64]. Cette forme était auparavant appelée "diabète sucré non insulino-dépendant". Il associe une insulino-résistance et une insulinopénie. La glycémie reste normale tant que les cellules  $\beta$  des îlots de langerhans sont capables de faire face aux besoins accrus d'insuline. Mais après plusieurs années d'hyperinsulinisme, les cellules  $\beta$  défontent, une insulinopénie apparaît et la glycémie augmente [65].

#### III.1.3.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel se manifeste pendant les premiers mois de la gestation par la présence d'un trouble quelconque de la glycorégulation pendant la grossesse. Cette définition est indépendante du devenir des anomalies de la glycorégulation après la grossesse. Certains de ces états peuvent disparaître, d'autres peuvent persister, voire même s'aggraver. Les femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont un risque élevé de développer par la suite un DT2.

Elle est également des formes rares de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire. Par exemple la production d'anticorps dirigés contre les récepteurs insuliniques peut conduire à des états diabétiques ou des hypoglycémies seulement [66,67].

## III.2.L'insuline

### III.2.1.Définition

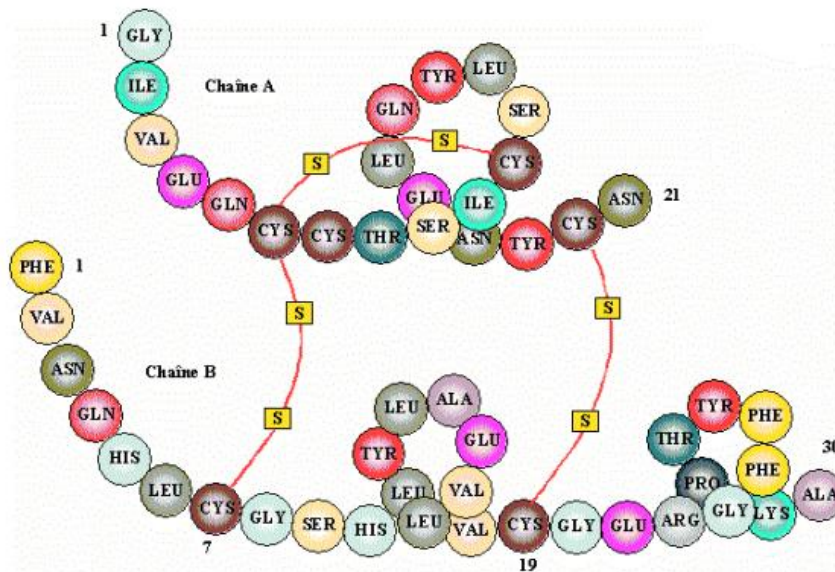
L'insuline est une hormone qui régule la glycémie. Elle est sécrétée par le pancréas en réponse à une augmentation du taux de sucre dans le sang. Sa sécrétion entraîne une cascade d'évènements conduisant à la diminution de ce taux de sucre dans le sang.

### III.2.2. Fonctions

L'insuline permet le maintien du taux de glucose sanguin dans les normes physiologiques (3,9-5,5 mmol/l ou 0,7-1 g/l) malgré les variations en apport et en dépense énergétique journaliers. Cette hormone, grâce à ses propriétés catabolisante et anabolisante contrôle le métabolisme des carbohydrates, des lipides et des protéines. Après un repas, elle favorise la synthèse du glycogène hépatique et musculaire et inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse. On observe également une augmentation de la synthèse des triglycérides et permet ainsi de stocker l'énergie nécessaire aux besoins des tissus.

### III.2.3. Structure

L'insuline est composée de 2 chaînes peptidiques, une chaîne A de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminés. Ces deux chaînes sont reliées entre elles par deux ponts disulfures et un pont disulfure intrachaîne dans la chaîne A (**Figure 1**)



**Figure III.1:** Schéma de la molécule d'insuline [68].

### III.2.4. Différents types d'insulines

#### III.2.4.1. Les insulines d'action rapide

Ce sont des insulines solubles d'action courte. Elles s'injectent avant le repas, dans le tissu SC sous forme d'hexamères avant de se dissocier lentement en dimères puis en monomères. Les hexamères et dimères pénètrent plus lentement dans les parois des vaisseaux capillaires que les monomères, d'où la nécessité d'une injection avant les repas, pour permettre la dissociation des hexamères.

#### III.2.4.2. Les insulines d'action intermédiaire

Elles sont représentées par les insulines de type NPH pour Neutral Protamine Hagedorn (nom du chercheur Danois qui en 1935 a permis l'obtention d'une insuline d'action prolongée par combinaison de l'insuline avec la protamine). Ces insulines sont sous forme de suspension, par conséquent la voie intraveineuse est exclue. La protamine est une protéine extraite de la laitance de poisson. Son adjonction à l'insuline à pH neutre, diminue sa solubilité et le complexe insuline-protamine précipite. Ainsi, on obtient des insulines sous forme de suspension.

#### III.2.4.3. Les insulines d'action lente

Les insulines d'action lente sont représentées aujourd'hui seulement par la classe des analogues lents que nous détaillerons ultérieurement. En effet, le principe des préparations d'insuline lente ou ultralente reposait traditionnellement sur l'agent retardant comme le zinc et ne permettaient pas d'obtenir un profil dénué de pic caractéristique de l'insuline endogène [69].

### III.3. Les dispositifs d'administration de l'insuline

#### III.3.1. Stylo à insuline

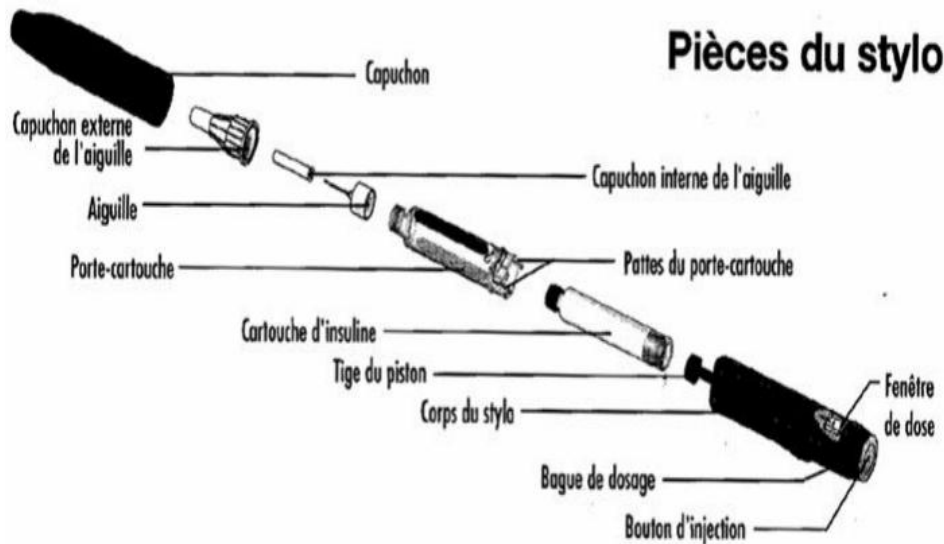
Un stylo injecteur est un moyen simple d'injecter l'insuline, il est constitué d'une cartouche d'insuline située à l'intérieur du stylo, d'un dispositif permettant de régler la dose d'insuline à administrer et d'assurer l'injection de l'insuline.

Deux types de stylos injecteurs sont disponibles:

- **Les stylos rechargeables** destinés à recevoir de l'insuline sous forme de cartouches: ce sont des dispositifs médicaux marqués CE.
- **Les stylos jetables pré remplis:** ce sont des médicaments reçoivent une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Qui Ces stylos sont conçus pour une utilisation individuelle par le patient, dans le cadre d'une auto-administration sous-cutanée.

L'administration sous cutanée de l'insuline nécessite l'utilisation d'aiguilles. Les aiguilles sont des articles stériles à usage unique.



**Figure III.2:** un stylo rechargeable avec cartouche pré-remplie [70].

### III.3.2. Pompe à insuline

La pompe à insuline fournit des doses régulières d'insuline en fonction des besoins (ajustement du débit de base). Elle est une alternative au traitement par multi-injections d'insuline réalisées avec les stylos et favorise un meilleur équilibre glycémique [71].

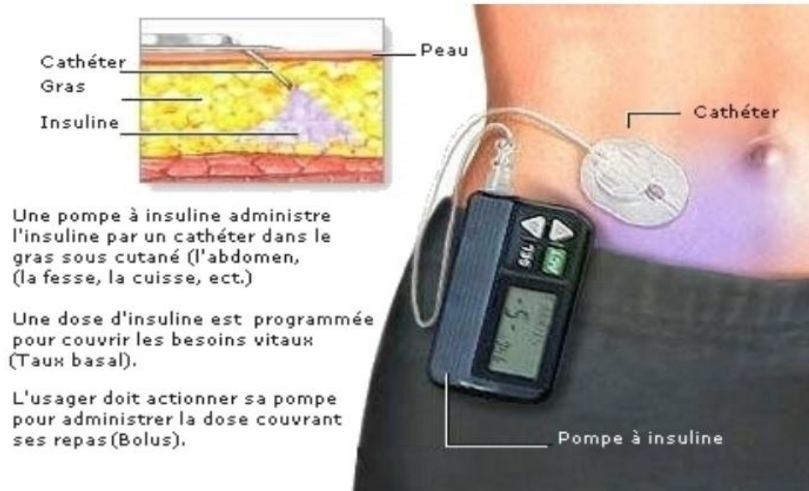
La pompe à insuline est un petit appareil de la taille d'un téléphone portable, qui peut se porter discrètement à la ceinture. « Cet appareil contient un moteur avec un piston qui active un réservoir contenant un analogue rapide de l'insuline ». L'insuline est délivrée en sous-cutané (abdomen, cuisses, bras), d'un cathéter en plastique que le patient change tous les trois jours. Le débit basal est programmé en unité par heure, les bolus sont déclenchés par le patient via la pompe ou une télécommande lors des repas « Cette insuline basale à un lent débit va contrôler la production hépatique de glucose.

On peut programmer des débits de base différents sur 24 h, régler à tout moment un débit de base temporaire (par exemple le baisser lors de l'activité physique pour éviter les hypoglycémies) et administrer les bolus de façon progressive (sur 1 h voire 2 h en cas de gastroparésie).

Parmi les avantages de la pompe à insuline par rapport au système multi injection,

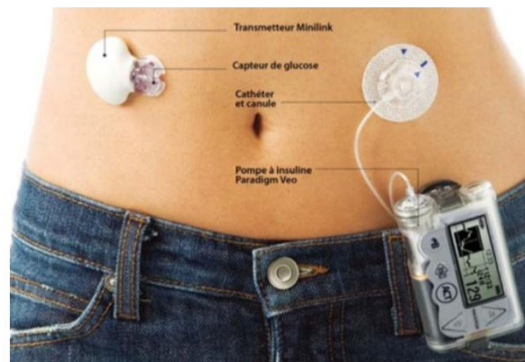
On peut citer:

- Diminution du risque d'hypoglycémies sévères.
- Diminution des variations glycémiques.
- Amélioration de la qualité de vie.
- Flexibilité (programmer les besoins en insuline).
- Discrétion.
- Traitement des enfants diabétiques qui nécessitent des débits très faibles [71 ,72].



**Figure III.3:** Pompe à insuline reliée au patient par cathéter [73].

La perfusion sous-cutanée continue d'insuline en ambulatoire par pompe portable, développée depuis la fin des années 1970, permet de répondre à certaines limites du traitement par injections multiples. L'utilisation exclusive d'insuline rapide infusée dans un site unique d'injection est un avantage pour la reproductibilité de l'effet. L'apport continu d'insuline selon un débit modulable mime mieux la physiologie et permet, en particulier, de faire face aux fluctuations des besoins en insuline [74]...



**Figure III.4:** Système intégré couplant un capteur de glucose en continu à une pompe externe à insuline [75].

### III.3.3. Pompe implantable:

La mise en place de ce type de pompe nécessite un acte chirurgical afin de l'implanter sous la peau de l'abdomen. La pompe est reliée à un cathéter placé dans le péritoine, permettant ainsi un mode d'administration de l'insuline plus physiologique que la voie sous-cutanée.

Il s'agit d'un boîtier discoïde accessible pour remplissage par piqûre transcutanée grâce à une filière repérable au palper. Le système est implanté dans une fosse iliaque sous anesthésie générale, la perfusion assurée par une micro-pompe pulsatile asservie électroniquement dont le débit est réglé par télécommande externe transmettant des ondes radio à l'antenne de la pompe à travers la peau [76].

Ce dispositif est utilisé par une minorité de patients de diabète de type 1, pour lesquels il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique actuellement. La pompe implantable est l'unique traitement permettant d'améliorer ces diabètes instables et de stabiliser ses complications gravissimes (cécité, amputation, perte de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'au décès) [77].



**Figure III.5:** pompe à insuline implantable MMT-2007D [78].

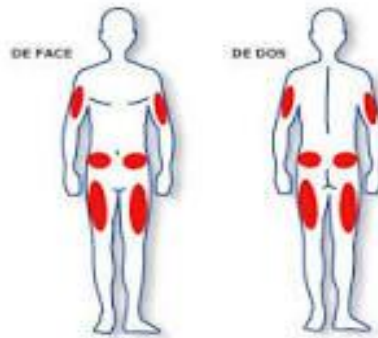
## III.4. Voies d'administration de l'insuline

### III.4.1. L'insuline injectable

Les injections sont nécessaires plusieurs fois dans la journée, bien que la fréquence varie au cas par cas et implique généralement une combinaison d'insuline rapide ou d'insuline à courte durée d'action, associée à une insuline à action prolongée. Les injections sont généralement effectuées sur la cuisse, la fesse, l'abdomen ou le haut du bras, à l'aide de seringues ou d'un stylo injecteur.

Il existe plusieurs voies afin d'administrer l'insuline:

- La voie sous-cutanée (sous la peau). L'injection sous la peau est la plus employée. ...
- La voie intraveineuse (dans les veines). C'est le mode d'administration utilisé par le personnel médical dans les situations d'urgence.
- La voie intrapéritonéale (dans l'abdomen). On implante dans la cavité abdominale une pompe à insuline.



**Figure III-6:** Injection d'insuline dans différentes zones [79].

#### III.4.2. La voie pulmonaire

L'administration pulmonaire d'insuline fut, dès 1925, l'insuline inhalée présente de nombreux avantages justifiant les efforts de recherche dans ce domaine. En effet, elle est absorbée au moins aussi vite que par voie sous-cutanée, l'effet hypoglycémiant de l'insuline est plus rapide sous sa forme inhalée et son effet métabolique maximal est au moins égal à sa forme injectable, cette voie évitant le métabolisme du premier passage hépatique.

La durée d'action de l'insuline inhalée est d'environ 6 heures avec des épisodes d'hypoglycémies moins fréquents qu'avec l'insuline injectable mais plus fréquents qu'avec les antidiabétiques oraux. La biodisponibilité de l'insuline inhalée est de 80% par rapport à celle administrée en sous-cutanée.

La majeure partie des essais cliniques récents, réalisés sur l'insuline inhalée, a été obtenue grâce à deux techniques: en utilisant une formulation sous forme de poudre sèche (nébulisation) administrée via le dispositif Nektar/Exubera ou à l'aide d'une forme liquide (atomisation): aérosol AERx Insulin Diabetes Management System (Novo Nordisk) et inhalateur Aerodose (Aerogen Inc.). D'autres technologies utilisent la pulvérisation de

particules solides d'insuline, modifiées pour le dispositif AIR (Eli Lilly) ou sous forme de Technosphère (Mannkind Biopharmaceuticals).

Le premier médicament commercialisé, Exubera, a été approuvé en 2006. Il s'agissait d'une formulation de poudre sèche, disponible en doses de 1 et 3 mg. Lors des essais cliniques, Exubera a réduit significativement la glycémie postprandiale et l'HbA1c chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, avec une difficulté non résolue chez les fumeurs.

L'augmentation du risque d'hypoglycémie dû à une plus grande absorption par rapport aux non-fumeurs. En outre, les patients devaient subir des explorations fonctionnelles respiratoires avant le début du traitement puis semestriellement, ce qui a limité, nonobstant un prix élevé, la pertinence commerciale de cette spécialité qui a été retirée du marché en 2007.



**Figure III-7:** Différents types d'inhalateurs pour insuline inhalée (A: Exubera (Pfizer), B: AeroDose (AeroGen Inc), C: AIR (Eli Lilly/Alkermes), D: AERx de NovoNordisk) [80].

### III.4.3. La voie nasale

En théorie, l'administration nasale présente plusieurs avantages par rapport à la voie orale (pas de dégradation gastro-intestinale) par rapport à l'injection sous cutanée (pas de douleur à l'injection) et à l'inhalation (indépendance vis-à-vis de la fonction pulmonaire), ce qui rend cette voie attrayante.

Cependant, l'administration nasale a des inconvénients tels que la perméabilité limitée des grosses molécules à travers la muqueuse et une clairance muco-ciliaire rapide, conduisant à une absorption aléatoire. Historiquement, l'administration nasale d'insuline extractive a été étudiée chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2. Deux technologies sont actuellement à l'étude: Nasulin MC (CPEX) et l'insuline Nastech. La biodisponibilité de l'insuline nasale varie de 15 à 25 % avec un début d'action vers les 10e-20e min. Les résultats des essais cliniques de phase 2 et 3 sont attendus, mais la phase 1 a déjà montré que les promoteurs d'absorption utilisés pour améliorer la perméabilité muqueuse augmentaient l'irritation locale, les éternuements et la sensation de brûlure [81].

#### **III.4.4. La voie transdermique**

Malgré les nombreuses stratégies employées pour augmenter la délivrance transdermique d'insuline, le succès reste limité compte tenu de la faible biodisponibilité qu'offre cette voie comparée à une administration sous-cutanée, de la réactivité immunitaire de la peau et de son imperméabilité.

#### **III.4.5. La voie oculaire**

Très peu d'études ont porté sur l'évaluation du potentiel de l'administration d'insuline par voie oculaire. Les taux d'absorption étant variables et très faibles, même en présence de promoteurs d'absorption, la présence de réactions locales sévères défavorables ont conduit à la conclusion que cet itinéraire offrait peu ou pas de possibilité dans le traitement de patients diabétiques insulino-nécessitants.

### **III.5. Comparaison des différentes voies d'administrations**

Si l'on compare les différentes voies d'administration de l'insuline, on observe qu'elles présentent toutes à la fois des avantages et des inconvénients résumés dans le tableau 1.

**Tableau III.1:** Différentes voies d'administration possibles de l'insuline.

	<b>Avantages</b>	<b>Limites</b>
Voie buccale/sublinguale	Aucune dégradation (PH neutre, absence d'enzyme)	Faible perméabilité, faible surface d'absorption
Voie nasale	Bonne perméabilité des membranes	Faible Temps de contact, irritation rapide des muqueuses
Voie pulmonaire	Large surface de contact avec les alvéoles vascularisées (réponse rapide)	Dose absorbée aléatoire, inhalateur coûteux et technique à maîtriser
Voie oculaire	Facile d'accès	Faible perméabilité, faible temps de contact: faible biodisponibilité
Voie rectale	Site d'absorption intéressant (absence d'enzyme)	Faible perméabilité, inconfortable si quotidienne
Voie transdermique	Large surface d'échange, facile d'accès	Faible perméabilité aux molécules hydrophiles
Voie orale	Libération directe dans le sang (contrôle hépatique)	Nombreuses contraintes physico-chimiques

Néanmoins, l'utilisation et le choix d'une nouvelle voie d'administration repose sur des critères prédéfinis visant à simplifier le traitement et à améliorer la qualité de vie des patients diabétiques via un meilleur contrôle de la glycémie et un auto-contrôle moins contraignant. Si l'on compare les diverses voies d'administration possibles de l'insuline selon les critères précédents (tableau 1), on observe que la voie orale est celle qui remplit ces conditions. En effet, elle est notamment une des seules à remplir la condition de premier passage hépatique (tableau 2).

**Tableau III.2:** Comparaison des différentes voies d'administration possibles de l'insuline.

	Utilisation simple, rapide et discrète	Pas de piqûre	Premier passage hépatique	Limitations des hypoglycémies sévères	Pas de matériel
Voie buccale/sublinguale	✓	✓			
Voie nasale	✓	✓			
Voie pulmonaire	✓	✓			
Voie oculaire	✓	✓			
Voie rectale		✓	✓		✓
Voie transdermique	✓	✓			
Voie orale	✓	✓	✓	✓	✓

L'insuline orale permettrait donc de reproduire la sécrétion physiologique d'insuline par le pancréas via son passage par la veine porte, menant directement au foie et représentant un avantage physiologique thérapeutique indéniable dans la gestion du traitement du diabète. Le paragraphe suivant porte sur l'étude détaillée de l'administration par voie orale [82].



---

## Chapitre IV: *L'insuline par voie orale*

---



### Sommaire

- ✓ L'insuline par voie orale, Pourquoi ?.....
- ✓ L'intérêt .....
- ✓ Les Barrières Physique, chimique, biologique.....
- ✓ Les différentes stratégies actuelles pour la délivrance orale d'insuline.....



Ce quatrième chapitre détaillera les voies d'administration de l'insuline, en particulier la voie orale par rapport à la méthode traditionnelle (injection), ainsi que les avantages qu'elle procure au patient à tous égards. Aussi les barrières qui empêchent à l'administration d'insuline par voie orale; enfin on présenter les stratégies actuelles comme des solutions suggérées.

### **IV.1.L'insuline par voie orale, Pourquoi ?**

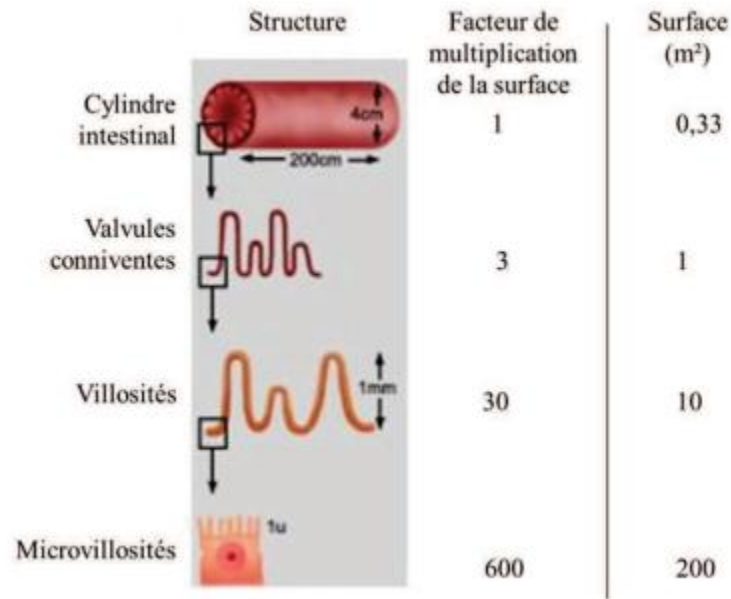
Aujourd'hui, en thérapeutique, la voie orale est la voie d'administration la plus répandue. En effet, environ 60 % des petites molécules de synthèse commercialisées visent une administration orale. Ceci n'est pas le cas pour les protéines et peptides, puisque seulement une quarantaine de formulations peptidiques ou protéiques administrables par voie orale sont actuellement commercialisées.

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiant du corps, administrée de façon exogène dans le traitement du diabète par voie injectable. Cette voie d'administration lui confère de nombreux désavantages comme la douleur, la gêne de l'injection mais également des complications sévères (hypoglycémies et hyperglycémies) dues à une administration non physiologique.

En effet, des études ont montré que seulement 50 % des diabétiques atteignaient leur objectif glycémique, qui pourrait être associé à une faible adhésion de par la complexité du traitement (voie injectable) et ses effets indésirables associés.

### **IV.2.Présentation de la voie orale**

La voie orale passe par les cavités buccales, l'œsophage, l'estomac puis l'intestin, mais la majorité de l'absorption des nutriments et principes actifs a lieu au niveau de l'intestin. Cette absorption est largement favorisée par la grande surface que présente ce tissu. En effet, l'intestin grêle, d'une longueur d'environ 7 mètres, est constitué de villosités et de microvillosités. Cette structure augmente alors considérablement la surface de contact avec les nutriments, les petites molécules et les peptides. Chez l'homme, la surface moyenne de l'intestin est de 200 à 300 m<sup>2</sup> [83].



**Figure IV.1:** Schématisation de la structure de l'épithélium intestinal et de ses surfaces de contact

#### IV.2.1. Intérêts

La voie orale est une voie de délivrance très commune, non invasive et ne nécessitant pas de formation particulière du patient. Son avantage certain est qu'elle est physiologique. Dans le cas de l'insuline, elle présente l'avantage de permettre un premier passage hépatique. En effet, les autres voies d'administration, excepté la voie rectale, passent par une distribution systémique, et de ce fait, seulement 50 % de l'insuline injectée atteint le foie. La voie orale permet également une distribution ajustée d'insuline aux organes nécessaires.

En récapitulant les différentes stratégies d'administration actuellement étudiées, il apparaît que l'insulinothérapie par voie orale offre le plus grand nombre d'avantages au patient, de par son utilisation simple, rapide, discrète et non stigmatisée, et ne nécessitant pas de piqûre ou de matériel particulier. La conservation du premier passage hépatique et la limitation des hypoglycémies sévères sont aussi de réels avantages pour les patients, mais aussi les praticiens.

#### IV.2.2. Limites

La biodisponibilité des protéines ou des peptides délivrés par voie orale est très faible ; elle est en général inférieure à 1%. Ces données sont liées à plusieurs composantes caractéristiques de la voie orale: l'environnement chimique et enzymatique de l'estomac, de

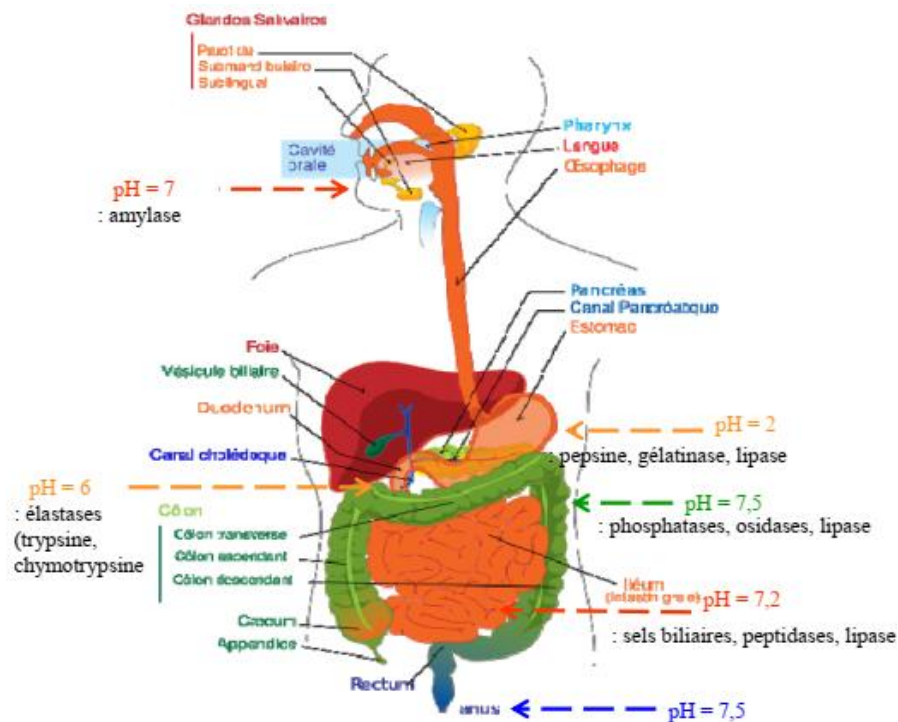
l'intestin hostile aux peptides instables, et la structure même de l'épithélium intestinal faiblement absorbant.

Malgré tous les avantages décrits, l'administration orale d'insuline présente des limites. En effet, de par sa nature protéique, l'insuline est sensible aux conditions rencontrées dans le tractus gastro-intestinal.

La première barrière est de nature chimique: l'acidité de l'estomac, l'activité enzymatique s'y produisant ainsi que dans l'intestin peuvent entraîner sa dégradation. La seconde barrière est de nature physique: l'épithélium intestinal tapissé par du mucus présente la propriété d'être imperméable aux macromolécules [84].

#### IV.2.2.1.Barrières Chimiques

- l'environnement gastro-intestinal, dont le rôle est d'assurer la dégradation des aliments grâce à des variations de pH (les variations de pH le long du tractus gastro-intestinal allant de 1,2 à 3 en milieu gastrique et de 6.5 dans le duodénum à 8 dans l'iléon) et à la présence d'enzymes gastriques, pancréatiques et intestinales, est responsable de l'hydrolyse des liaisons peptidiques; De par, sa nature protéique, l'insuline, substrat de ces enzymes protéolytiques est donc dégradée. De plus, la présence de fortes variations de pH le long du TGI conduit à la perte de sa structure protéique et donc à son inactivité.



**Figure IV.2:** Variations de PH et nature des enzymes présentes le long du tractus gastro-intestinal [85].

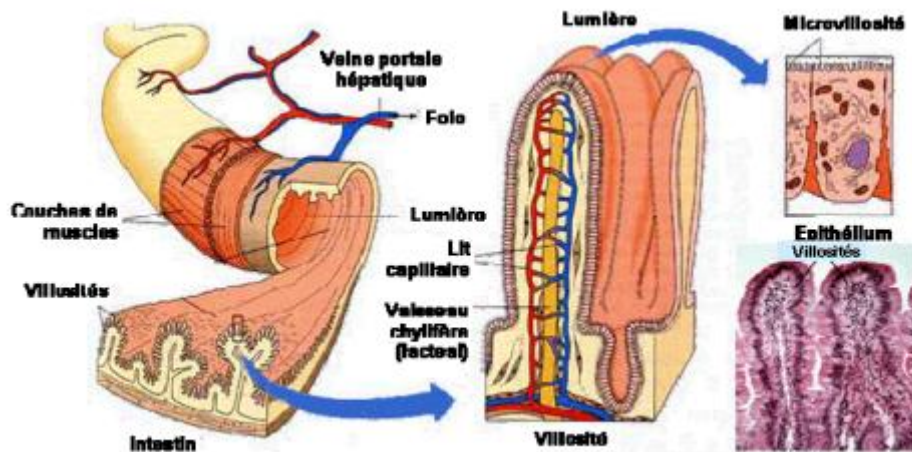
#### IV.2.2.2.Barrières physique

La deuxième barrière à l'administration orale de l'insuline est une barrière purement physique.

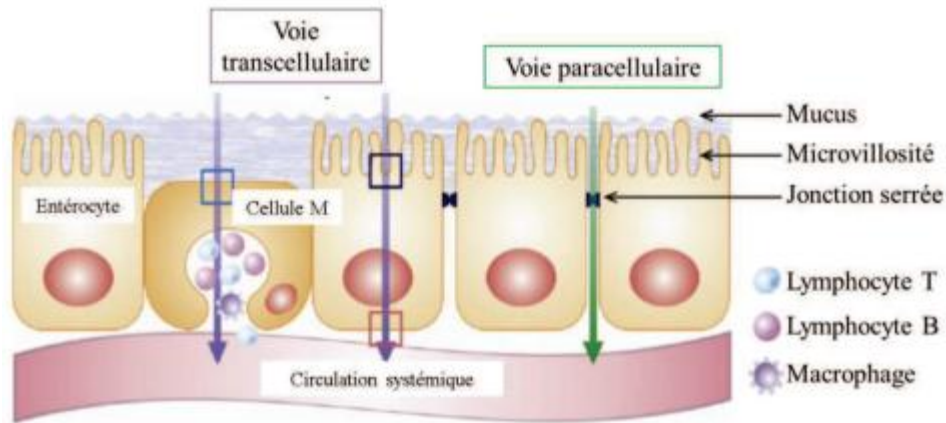
- L'épithélium intestinal, bien que dévolu au trafic moléculaire et à l'absorption de nutriments, a pour rôle d'empêcher les antigènes et autres micro-organismes de pénétrer dans la circulation sanguine. Sa perméabilité reste donc relativement sélective, ce qui représente une barrière difficilement franchissable par les molécules de grande taille, telles que l'insuline;

- Le mucus, protégeant la muqueuse de l'environnement intestinal, représente également un obstacle physique à franchir. Des interactions trop fortes entre le mucus et une formulation pharmaceutique peuvent induire l'immobilisation de cette formulation dans le mucus ou en surface des cellules.

Malgré l'importance de sa surface d'absorption, l'épithélium intestinal constitue une barrière majeure à la libre diffusion des molécules. La nature hydrophile de l'insuline défavorise son passage vers la circulation sanguine, par diffusion à travers les membranes lipidiques [86].



**Figure IV-3:** contraintes physiques rencontrées le long du tractus gastro-intestinal



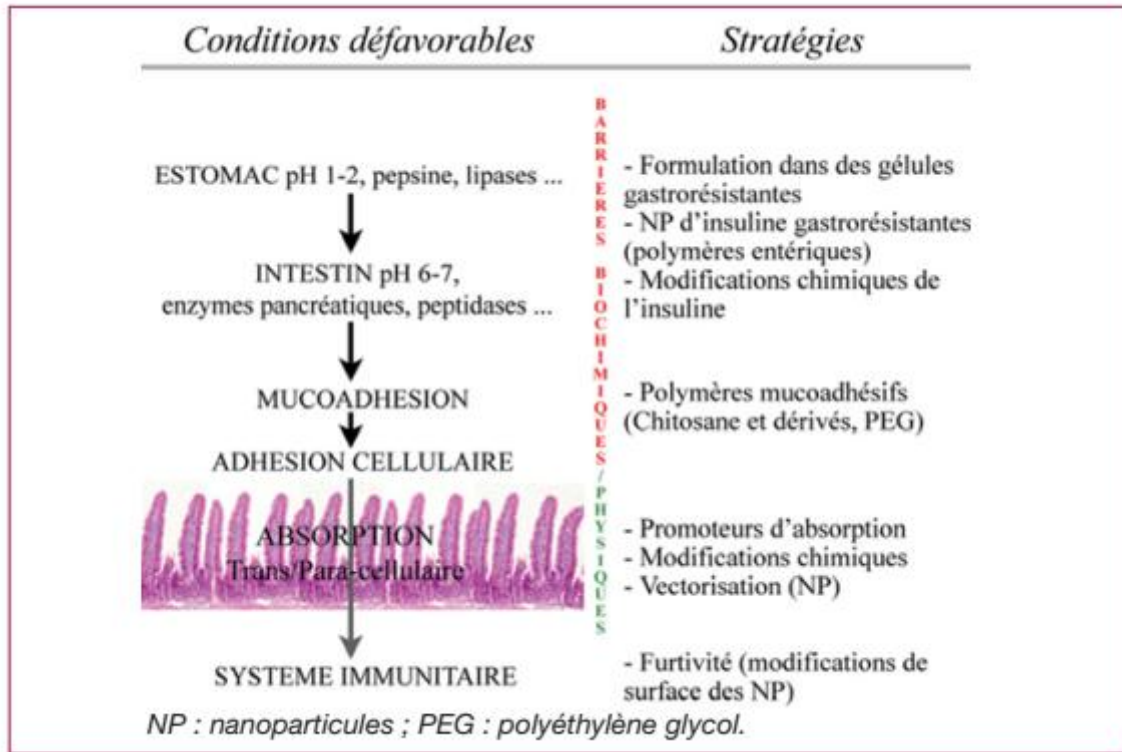
**Figure IV-4:** Schématisation des voies de passage de la barrière épithéliale de l'intestin

#### IV.2.2.2. Barrières Biologiques

En plus de la barrière chimique et physique, les principes actifs administrés par voie orale doivent affronter un autre obstacle encore plus important : la barrière enzymatique. Dans le cas de l'insuline, l'hydrolyse commence dans l'estomac avec l'intervention de la pepsine et se poursuit dans le duodénum par l'action combinée des endopeptidases (trypsine, chymotrypsine et élastase) et des exopeptidase (carboxypeptidases). La trypsine, bien qu'étant la moins spécifique, est l'enzyme la plus impliquée dans la dégradation de l'insuline. Une autre enzyme dénommée insuline-degrading enzyme a été isolée dans le cytoplasme de l'entérocyte du rat. Cette dernière est capable de dégrader 92 % de l'insuline.

#### IV.3. Les différentes stratégies actuelles pour la délivrance orale d'insuline

Différentes stratégies de recherche ont été élaborées ces dernières décennies, afin de garantir l'arrivée de l'insuline à ses organes cibles, et donc son efficacité. Afin de contourner les barrières biochimiques et enzymatiques, la protection de l'insuline de la dégradation enzymatique par des agents anti-protéolytiques, et la modification de sa structure pour augmenter sa stabilité, ont été des pistes de recherche. L'augmentation de l'absorption gastro-intestinale à l'aide de promoteurs d'absorption, et l'augmentation de l'adhésion avec le mucus sont des voies toujours envisagées à l'heure actuelle. Enfin, la vectorisation de l'insuline *via* des particules est un des axes de recherche en plein essor depuis ces vingt dernières années.



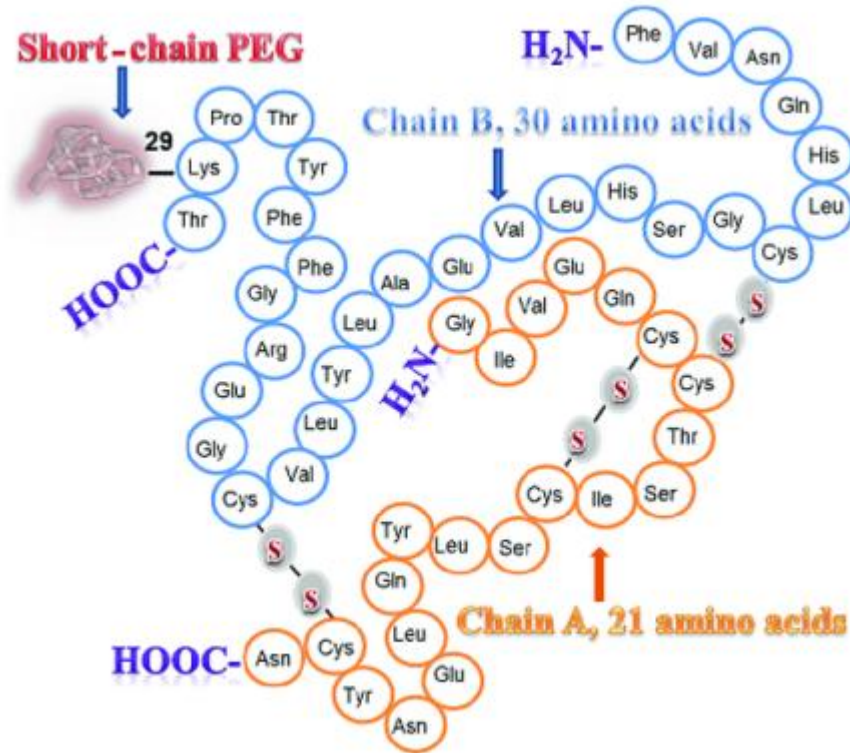
**Figure IV-5:** L'insuline orale: problématiques et stratégies

### IV.3.1. Modifications chimiques de l'insuline

La stratégie de modification de l'insuline vise à éviter les dégradations enzymatiques, mais aussi à améliorer l'absorption intestinale.

Des greffages ont été réalisés avec du polyéthylène glycol (PEG) donnant son nom à la technique de pegylation dans le but de diminuer la clairance de l'insuline et d'éliminer l'immunogénécité.

La technologie Nobex utilise la pegylation de l'insuline appelée HIM2 avec un greffage situé sur le groupement amine de la lysine 29 de la chaîne bêta de l'insuline. Cette technologie a montré une augmentation de la solubilité, de l'absorption et de la stabilité contre les enzymes mais 5 % de biodisponibilité seulement ont été observés.



**Figure IV-6:** Greffage du PEG sur le groupement lysine de l'insuline

Une autre stratégie basée sur la modification chimique est celle provenant de Emisphere's Eligen qui a créé des liaisons covalentes entre l'insuline et des molécules de faible poids moléculaire (200-400 Da) de nature lipophile afin d'augmenter la lipophilie de l'insuline et ainsi augmenter le passage de l'épithélium intestinal. Mais cette technologie n'a pourtant montré qu'une biodisponibilité insuffisante [87].

#### IV.3.2. Inhibiteurs de protéases

Les inhibiteurs de protéases sont étudiés dans le but d'éviter la dégradation de l'insuline. Les plus utilisés sont les inhibiteurs de trypsine, chymotrypsine et carboxypeptidases. Ils sont le plus souvent co-administrés avec l'hormone et peuvent aussi être associés aux promoteurs d'absorption. Le sodium glycocholate, ainsi que le mélisate de camostat et la bacitracine ont été étudiés sur des fragments d'intestin de rat. Si ces inhibiteurs se sont avérés efficaces sur des fragments de gros intestin, ils l'ont été beaucoup moins sur des fragments d'intestin grêle. Ces résultats peuvent s'expliquer par la grande quantité et la multitude d'enzymes protéolytiques présentes dans ces fragments. De plus, les inhibiteurs de protéases peuvent être la cause de plusieurs effets indésirables tels qu'une hypertrophie du pancréas et des troubles de la digestion. L'administration de ces agents peut alors engendrer à long terme des altérations du métabolisme.

### IV.3.3.Promoteurs d'absorption

Cette technique est utilisée dans le but d'augmenter l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal par des mécanismes transcellulaires (augmenter la lipophilie) ou paracellulaires (ouverture des jonctions). Pour les deux principes actifs, les acides biliaires, certains surfactants, la toxine zolunaoccludens (ZOT) ou encore certains acides gras ont été utilisés comme amplificateurs d'absorption. Malgré des résultats *in vivo* parfois encourageants, de nombreux effets toxiques ont été reportés de par leur mécanisme d'action : perturbateur de la couche mucoale, ouverture des jonctions, laissant entrer certains parasites. Une autre molécule particulièrement étudiée est le SNAC (sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate) utilisée en combinaison avec l'insuline et l'héparine afin d'augmenter l'absorption intestinale par simple diffusion à travers l'épithélium ce qui réduit la potentielle toxicité.

Pour l'héparine, malgré des résultats cliniques intéressants, une faible adhérence a été observée due au goût désagréable de la molécule.

Pour l'insuline, cette technologie appelée dans ce cas Eligen, développée par Emisphere technologies n'a montré à ce jour aucune efficacité en clinique même à haute dose ce qui augmente fortement les coûts du traitement. Les promoteurs d'absorption les plus utilisés sont les sels biliaires, les chélateurs du calcium, les acides gras, et les surfactants [88].

### IV.3.4.Muco-adhésion

Le terme «mucoadhésion» fait référence à l'adhérence entre des supports polymères et des muqueuses et se manifeste par certains polymères qui deviennent adhésifs lors de l'hydratation. De nombreux polymères ayant des propriétés muco-adhésives ont été exploités afin de prolonger le temps de résidence des principes actifs au niveau du site absorption c'est-à-dire l'épithélium intestinal. C'est le cas par exemple de l'alginate, du chitosan ou encore de l'acide polyacrylique. En supplément, des groupements thiomers peuvent y être ajoutés afin d'augmenter jusqu'à 140 fois leur pouvoir mucoadhésif.

De plus, le chitosan possède la capacité d'ouvrir les jonctions serrées de l'épithélium par un mécanisme d'interaction avec les protéines présentes dans les jonctions serrées ou bien un récepteur de surface.

Ce mécanisme est également présent avec l'utilisation de chélateur de calcium qui active des protéines kinases et qui perturbe à la fois les jonctions serrées et les jonctions

d'adhérences. Une autre technique est l'utilisation de polymère permettant la pénétration du mucus comme le N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide (HPMA).

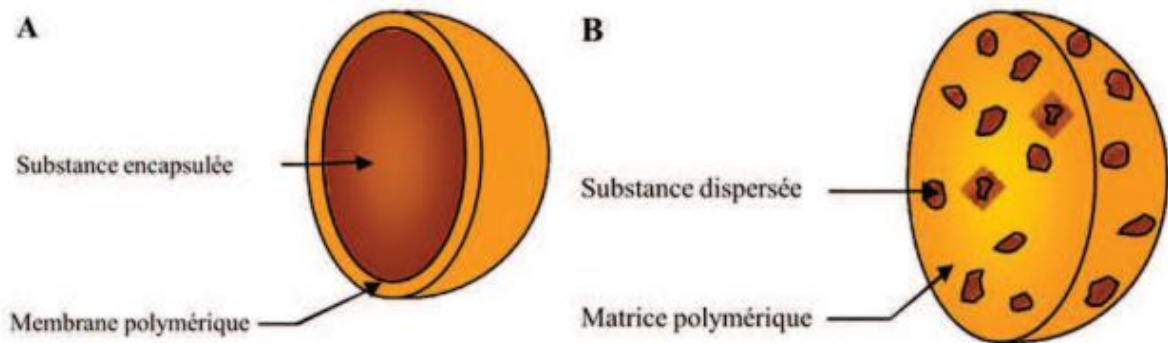
Pour l'héparine, de nombreuses études utilisent le chitosan ou un de ses dérivés et ont montré une pénétration par une ouverture des jonctions serrées (mécanisme paracellulaire). Comme pour l'insuline, des polymères thiolés ont également été étudiés et ont montré une augmentation significative de l'absorption intestinale *in vivo* et une biodisponibilité de 20 %.

#### IV.3.5. Vectorisation de l'insuline par des particules

Une autre stratégie adoptée par les chercheurs depuis plusieurs décennies est la vectorisation de l'insuline. Elle repose sur l'encapsulation de l'hormone dans des vecteurs de nature lipidique ou synthétique. Les caractéristiques de ces vectorisations, ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients seront traitées dans un paragraphe distinct.

##### IV.3.5.1. L'encapsulation

L'encapsulation vise à protéger une substance, et à en contrôler sa libération sur son site. Quel que soit la méthode employée, elle génère globalement deux types de structures particulières : les nano capsules et les nano sphères.



**Figure VI.7:** Structure de nanoparticules (A) nanocapsule, (B) nanosphère.

L'encapsulation est considérée comme étant la technique la plus adaptée pour administrer per os des composés de nature protéique car elle permet de pallier aux contraintes physicochimiques du tractus gastro intestinal tout en conservant l'activité biologique du principe actif. Plusieurs méthodes permettent de générer des nano vecteurs encapsulant des composés bioactifs. Les propriétés de ses vecteurs dépendent de la nature des composants utilisés pour la formulation ainsi que des méthodes de fabrication utilisées [89].

### IV.3.5.2. Les systèmes d'encapsulation

A ce jour, quatre groupes de vecteurs synthétiques ont été étudiés dans le cadre de la délivrance orale d'insuline: les liposomes et les nanocapsules lipidiques, et les nanosphères et les nanocapsules polymériques.

#### IV.3.5.2.1. Les liposomes

Les liposomes sont des systèmes d'encapsulation composés d'une ou plusieurs bicouches lipidiques organisées entre deux compartiments aqueux. Cette bicouche est composée de phospholipides ou de sphingo lipides (moins courant), molécules avec une tête polaire et une queue apolaire qui forment naturellement des liposomes dans un milieu aqueux. Les lipides s'organisent le plus souvent en bicouches avec les queues apolaires au centre de la bicouche et les têtes polaires exposées au milieu aqueux.

En effet, ils peuvent être de type multi, oligo ou unilamellaires. L'avantage des liposomes réside dans leur biocompatibilité et leur biodégradabilité. En effet, la plupart des phospholipides entrant dans la composition des liposomes sont de type glycéro phospholipides d'origine naturelle mais aussi parfois des lipides de types cationiques ou sensibles au pH. L'insuline quant à elle a été encapsulée dans des liposomes depuis bien longtemps. Dès 1985, Sprangler utilisait déjà cette forme d'encapsulation pour administrer l'insuline par voie orale (Sprangler). Degin et al aussi ont formulé des liposomes multi lamellaires à base de cholestérol.

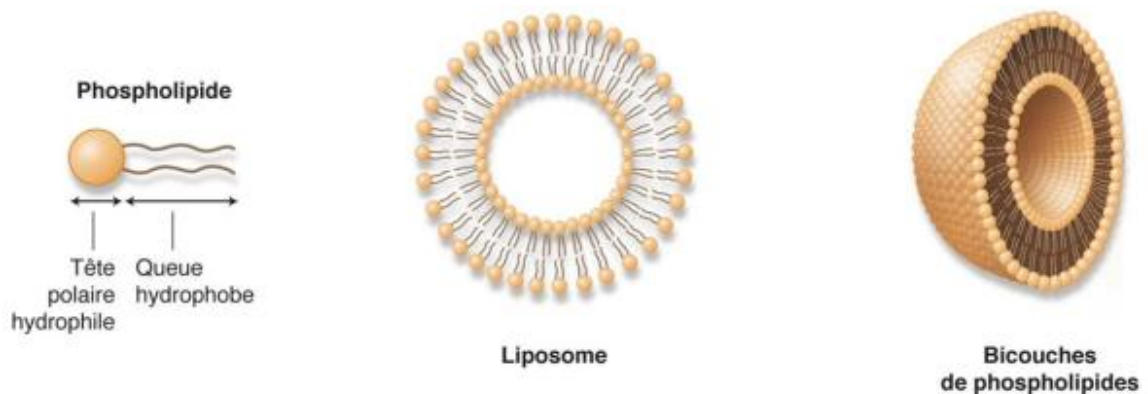
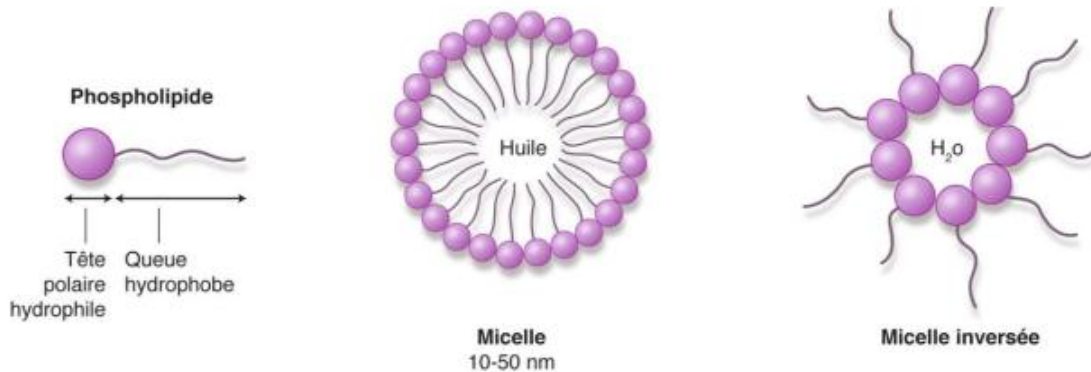


Figure IV-8: Structure d'un liposome

#### IV.3.5.2.2. Les micelles

Contrairement aux liposomes, les micelles sont composées d'une seule couche lipidique.

Une micelle est un agrégat sphérique de molécules de petite taille allant de 1 à 50 nm et dont la tête polaire chargée est tournée vers le solvant et la queue hydrophobe est tournée vers l'intérieur.



**Figure IV-9:** Structure d'une micelle

Les micelles sont des systèmes peu présents dans la littérature pour l'encapsulation de principes actifs. Seules quelques études sur l'encapsulation d'insuline ont été réalisées comme celle de Zang et al. Qui ont synthétisé des micelles à base de chitosan modifié [90].

#### IV.3.5.2.3. Les systèmes nano et microparticulaires

D'autres stratégies sont basées sur l'utilisation de systèmes de délivrance micro et nanoparticulaires. En effet, ces systèmes permettent de protéger le principe actif vis-à-vis des éventuelles dégradations gastro-intestinales, d'améliorer leur perméabilité et ainsi leur biodisponibilité. Le Tableau 5 résume les différents systèmes nanoparticulaires et microparticulaires développés ainsi que les avantages majeurs de ces formulations.

**Tableau IV-1:** Stratégies de formulations nano et microparticulaires

Formulations	Systèmes concernés
<b>Nano-suspensions</b>	Dispersion de particules de principe actif de taille nanométrique stabilisées par des tensioactifs
<b>Systèmes d'émulsions</b>	Micro-émulsions, nano-émulsions et systèmes auto-émulsionnables
<b>Vecteurs particuliers lipidiques</b>	Microsphères, microcapsules, liposomes, nanosphères ou nanocapsules
<b>Vecteurs particuliers polymériques</b>	Microsphères, microcapsules, nanosphères ou nanocapsules de polymères
<b>Exemples d'intérêts des systèmes particuliers pour la voie orale</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administration de molécules hydrophiles et/ou lipophiles</li> <li>• Amélioration de l'absorption</li> <li>• Protection (dégradations chimique et enzymatiques)</li> <li>• Libération contrôlée</li> <li>• Ciblage thérapeutique (fonctionnalisation)</li> </ul>	

Plusieurs de ces systèmes ont, par exemple, été développés pour encapsuler l'insuline en vue d'une administration orale. Des vecteurs lipidique sont notamment été formulés tels que des liposomes, des niosomes, des micelles ou encore des particules lipidiques. Des nanoparticules inorganiques de carbone ont aussi été développées. L'insuline a également été encapsulée dans des nanoparticules formulées à partir de différents polymères tels que le poly (acide lactique) (PLA), le poly (acide lactique co-acide glycolique), le poly(e-caprolactone), le poly(acide g- glutamique), le poly allylamine (PAA), ou encore à partir de dextrane, dechitosane ou d'alginate. Plusieurs études ont également porté sur l'encapsulation de l'insuline dans des microgels(hydrogels de taille micrométrique) à base d'alginate/chitosane, d'alginate/dextrane, d'alginate/calcium, detripolyphosphate/chitosane ou encore d'hydroxypropyl cellulose -copoly(acideglutamique). Enfin, des recherches ont porté sur l'encapsulation de l'insuline dans des systèmes auto-émulsionnables. Ces systèmes, composés de mélanges d'huile et de tensioactifs, forment spontanément des émulsions de type « huile dans eau » lorsqu'ils sont administrés par voie orale dans les fluides gastro-intestinaux (phases aqueuses) [91].

### **IV.3.5.3. Les vecteurs à base de polymères**

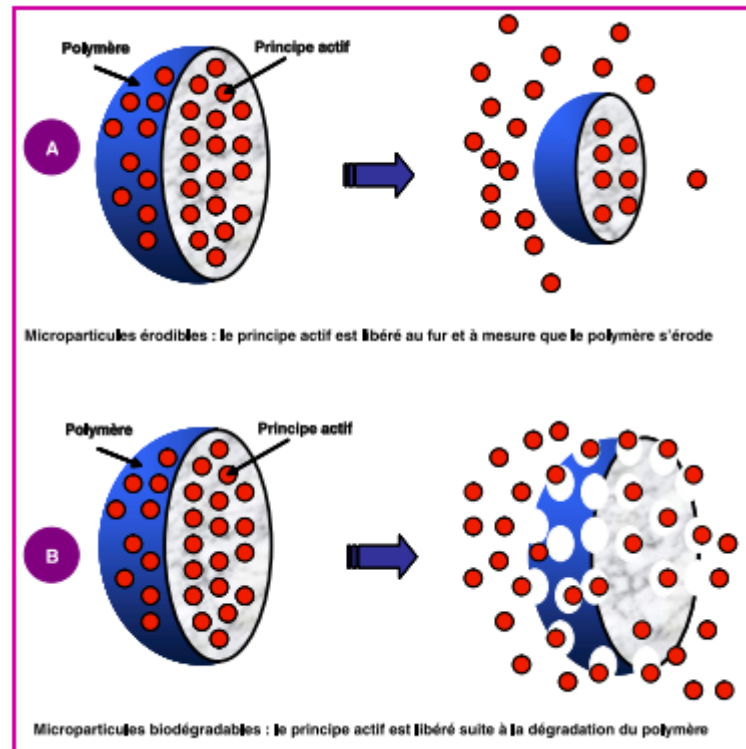
#### **IV.3.5.3.1. NPs de PLGA et délivrance de l'insuline**

Dans la littérature, plusieurs travaux ont décrit la synthèse de particules de PLGA contenant de l'insuline, et ont étudié leurs propriétés *in vitro* ou/et leur capacité à délivrer l'insuline *in vivo* chez le rat ou la souris. Plusieurs études ont décrit la synthèse de microsphères de PLGA contenant de l'insuline. L'essor des NPs et le développement des technologies permettant leur synthèse ont permis de diminuer la taille de ces sphères afin d'augmenter leur efficacité *in vivo*. L'optimisation des méthodes de synthèse, l'utilisation de tensio-actifs, le choix des solvants et les procédures d'homogénéisation ont permis de réduire la taille des NPs, jusqu'à obtenir des tailles inférieures à 100 nm. Liu *et al.* (2007) ont synthétisé une population homogène de NPs de PLGA de 615 nm, avec un rendement d'encapsulation d'insuline de 72,6%. Ces NPs, administrées à des souris diabétiques par injection intrapéritonéale, ont permis de diminuer la glycémie transitoirement, pendant 2 h, mais également de conserver pendant 24 h une glycémie légèrement plus faible que celle de souris n'ayant pas reçu d'insuline. Les NPs de PLGA sont dégradées en milieu gastrique et doivent être protégées. Toutefois, des études ont réussi à montrer une efficacité de NPs de PLGA contenant de l'insuline après des administrations orales chez le petit animal. En effet, Yang *et al.* (2012) ont synthétisé des NPs de PLGA où l'insuline est libérée en fonction du pH. Les tests *in vitro* ont montré que l'insuline est libérée à hauteur de 90 % en 11 jours à un pH de 1. A pH basique, le relargage de l'insuline était plus rapide, avec une libération atteignant 90 % en 3 jours à pH 7,8. Les NPs ont été administrées par voie orale à des rats diabétiques, et ont permis de diminuer la glycémie et d'augmenter la concentration en insuline plasmatique.

#### **IV.3.5.3.2. Microparticules à libération programmée**

Un autre exemple de libération programmée concerne la délivrance colique: des microparticules constituées par des polysaccharides peuvent être dégradées par des enzymes présentes dans le côlon car produites par des bactéries secrétées par la flore colique. Il est ainsi possible de libérer localement des peptides, des protéines ou des acides nucléiques ou encore, en raison du temps de transit très long à ce niveau du tractus gastro-intestinal et de la faible activité protéasique locale, de favoriser leur absorption.

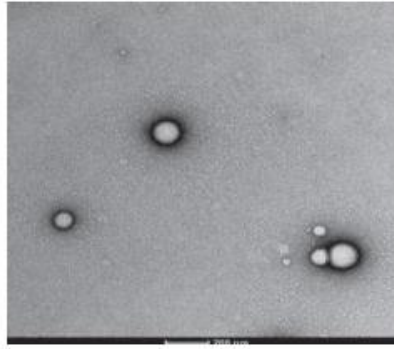
Ce concept a été appliqué à l'administration orale d'insuline grâce à l'utilisation de microsphères d'azopolymères.



**Figure IV-10:** Libération du principe actif à partir de microparticules bioérodibles (A) ou biodégradables (B) pour la libération prolongée (dans les deux cas, une diffusion du principe actif est possible [92]).

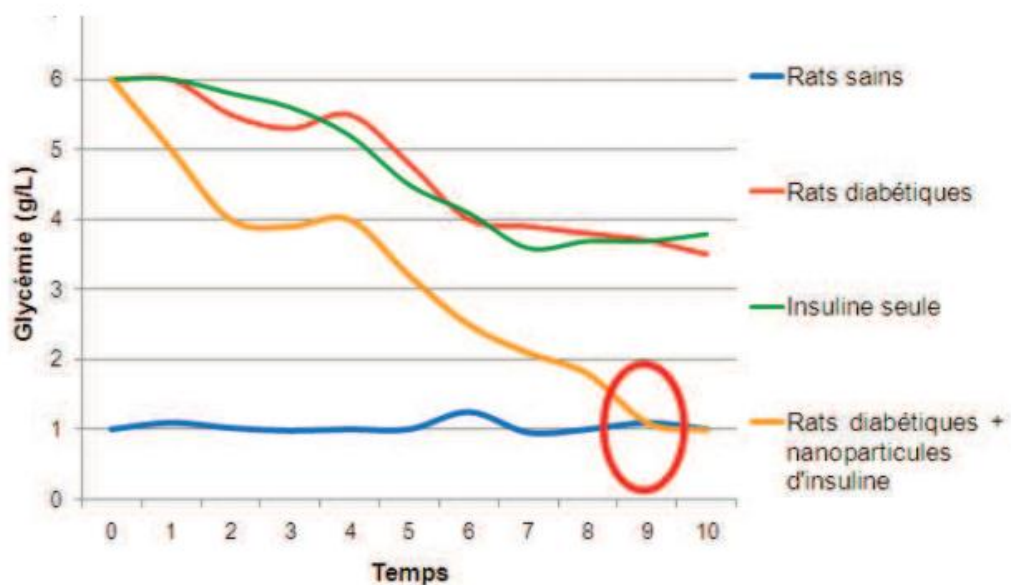
Une étude de 2012 propose une nouvelle formulation galénique :

- Des gélules gastro-résistantes qui assurent une protection chimique du principe actif qui va être libéré totalement au niveau du site d'absorption,
- Une double encapsulation de l'insuline qui est formée tout d'abord par des nanoparticules sous forme de lipides ou de polymères naturels (polysaccharides (cyanoacrylates)); puis ces nanoparticules sont enveloppées dans une gélule gastro-résistante. Ce système permet aux nanoparticules d'être protégées dans l'estomac puis d'arriver dans l'intestin où elles traversent leur paroi pour libérer l'insuline dans le sang.



**Figure IV-11:** Aspect des nanoparticules au microscope électronique

Les premiers essais de cette formulation datant de 2012 ont été réalisés sur des rats diabétiques. Certains ont reçu des administrations de nanoparticules seules directement in situ dans l'intestin par l'intermédiaire d'un cathéter, d'autres ont reçu de l'insuline seule par cette même voie. Puis, la glycémie a été mesurée sur plusieurs heures dont la courbe glycémique est représentée ci après :



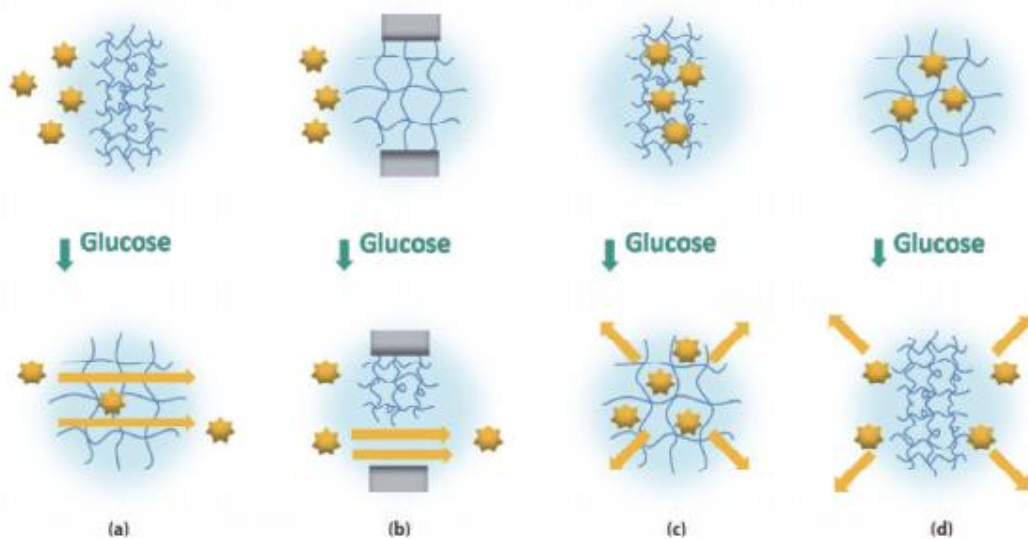
**Figure IV.12:** Une courbe glycémique pour mesurer la glycémie sur plusieurs heures [93].

#### IV.3.5.3.3. Microgels / Nanogels de polymères hydrosolubles

Grâce à la modification contrôlée de l'acide hyaluronique, une gamme variée de précurseurs, comportant des fonctions réticulables et des ligands du glucose, a été obtenue. Parmi les fonctions réticulables, les méthacrylates ont fait l'objet d'une attention particulière, conduisant à la réticulation des polymères linéaires par polymérisation radicalaire. Leur confinement dans les gouttes d'une émulsion matricielle a permis de les

réticuler pour former des nanogels. Ces micro/nanogels sensibles au glucose ont été identifiés comme des candidats à fort potentiel pour délivrer l'insuline relativement à la concentration en glucose.

Les micro/nanogels sont des particules colloïdales de taille inférieure au micromètre. Ces réseaux de polymère réticulé sont capables d'encapsuler une protéine et de la libérer en fonction de l'état de gonflement du réseau, qui peut être modulé par l'application d'un stimulus externe tel que le glucose. Cette modulation du taux de gonflement s'accompagne souvent d'une variation des propriétés physiques du réseau telles que le volume, les propriétés optiques ou la porosité. Ainsi, les nanogels sensibles au glucose se présentent comme des candidats idéaux pour administrer l'insuline de façon asservie à la glycémie. Ils sont obtenus par l'introduction de ligands du glucose dans le réseau de polymère.



**Figure VI.13:** Représentation schématique des différentes voies d'utilisation des hydrogels s'appliquant à la modulation de la libération d'insuline [94].



---

## **Conclusion générale**

---



Durant les 80 dernières années, la formulation de l'insuline comme son mode d'administration ont considérablement été améliorés, permettant d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques.

À l'heure actuelle, de nombreux travaux s'orientent vers la recherche d'alternatives aux injections d'insuline qui soient efficaces et non invasives, l'objectif étant d'assurer une délivrance reproductible d'une quantité suffisante d'insuline.

L'administration d'insuline par voie orale est aujourd'hui un challenge. Les nombreuses barrières que rencontre l'insuline dans le tractus gastro-intestinal, qu'elles soient physiques ou chimiques, rendent ce mode d'administration quasiment impossible en l'état. Des stratégies de recherche, visant à contourner ces barrières ou à les limiter, sont à l'heure actuelle en voie de développement ou en étude clinique.

Depuis plusieurs années, de nombreux de travaux de recherche adoptent des différentes stratégies provient de l'évolution des nanotechnologies qui ont permis l'utilisation de nouveaux outils, les polymères, à l'échelle cellulaire et moléculaire.

Désormais, il est possible de piéger l'insuline au sein d'un vecteur particulière dont la taille est comprise entre quelques dizaines de nanomètres et quelques centaines de microns.

Un vecteur peut assurer des rôles multiples, comme :

- isoler l'insuline des milieux biologiques traversés et, ainsi, assurer une protection vis-à-vis des dégradations gastro-intestinales ;
  - véhiculer l'insuline à travers la muqueuse intestinale ;
  - libérer le principe actif dans le milieu désiré, le sang dans le cas de l'insuline
- Des solutions sont proposées dans la littérature permettant un double ou triple encapsulation de l'insuline en vue de son administration par voie orale basée sur la formulation de nanoparticules.

En outre, malgré les nombreuses études positives ont été publiées à ce jour, mais les résultats sont trop partiels et trop inconstants pour emporter l'adhésion et constituer la base d'un développement commercialisé.



---

## **Références bibliographiques**

---



**Références bibliographiques**

1. Socha M; « Apport des nanotechnologies dans le domaine des peptides et des protéines : Application à l'absorption par voie orale et à la furtivité », Thèse de doctorat, Université de Nancy 1, 2008.
2. Centre européen d'étude du diabète; « Les chiffres du diabète: Le diabète est une maladie qui nous concerne tous... », Strasbourg, consulté le 01/03/2023, [<https://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>].
3. Reix N, Pinget M, Jeandidier N, Sigrist S; « L'insuline par voie orale : promesses et réalités Médecine des Maladies Métaboliques », Volume 6, Pages (403-408), 2012.
4. Kiheli F, Abdallah.H S; « Développement d'un système à libération modifiée d'un principe actif à partir de microparticules biopolymériques », Mémoire de Master, Université de Media, 2020.
5. Kane S.V; « Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis », Aliment. Pharmacol. Ther ; vol. 23, no 5, p (577-585), 2006.
6. Dekyndt B; « La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches », Thèse de doctorat, Université du Lille 2, 2015.
7. Nafti Y, Chenouf A; « Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif: oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation », Mémoire de Master (Ingénieur d'état), Université de Djelfa, 2008.
8. Dangoumau J, Moore N, Molimard M, Fourier-Reglat A, Latry K, Haramburu F, Miremont-Salame G, Titier K; « Pharmacologie générale », Département de pharmacologie, Université de Bordeaux 2, 2006.
9. Beroual K, Torche S; « Pharmacocinétique », Institut des Sciences Vétérinaires El Khroub, Université de Constantine1, 2021.
10. Bousquet M, Talou D; Habsiger H; « Biodisponibilité », pharmacologie biodisponibilité, 2019.
11. Pharma-Flash; « Interactions des médicaments avec l'alimentation », volume 29, N°5, 2002.
12. Lahnin A; « les formes galénique orales à libération modifiée », Thèse de doctorat, Université de Dekar, 2002.

13. Khaberazi M; « Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile: Hydroxy PropylMethyl Cellulose et Gomme Guar », Mémoire de Magister, Université de Sétif, 2011.
14. Le Hir A; Abrégé de Pharmacie galénique: « bonnes pratiques de fabrication des médicaments », 8ème édition, Masson. 2001.
15. Blanchard J; « Gastro intestinal absorption. II. Formulation factors affecting Bioavailability», P (150, 132), 1978.
16. Serge F; « L'usage du médicament », Edition technique et documentation, p (68-76), 2000.
17. Béragère D; « La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches », Thèse de Doctorat, université de Lille 2, 2015.
18. Vo M; Thèse de doctorat; « Les comprimés, une forme d'avenir ? », Université de Lorraine, 2015.
19. Ghilas W, Hadjal N; « Optimisation du taux d'encapsulation de l'ibuprofène en utilisant la technique d'HPLC », Mémoire de Master, Université de Bejaia, 2022.
20. Boudendouna A; « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2010.
21. Dehar M; « Synthèse et caractérisation de monomères hétérocycliques azotés et de leurs polymères correspondants. Etude de leurs activités biologiques », Thèse de doctorat, Université d'Oran, 2017.
22. Kiheli F, Abdallah.H S; « Développement d'un système à libération modifiée d'un principe actif à partir de microparticules biopolymériques », Mémoire de Master, Université de Media, 2020.
23. Belbey R, Sonia O; « mise au point et validation d'un protocole de dissolution d'une forme pharmaceutique non conventionnelle: aspect analytique - aspect biopharmaceutique », Mémoire de Master, Université de Tizi-ouzou, 2013.
24. Boucenane K; « Etude de process de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, Sirop antitussif (Eupnex) »; mémoire de Master Professionnalisant, Université Constantine 1, 2018.
25. Alice Brun, ALFATEST lab. via firenze 30A - 20063 cernusco sul naviglio (MI) ; « excipient pharmaceutiques »; consulté le : 3/3/2023, [<https://www.alfatestlab.com/fr/approfondimenti/pharmaceuticaexcipient>]
26. PHARMA; « Définitions de l'excipient Excipient », Vincent ds Nouv. Traité Méd, p 196, 1924.

- 27.** Article « le journal des femmes-santé-», consulté le: 12/03/2023,  
[<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-medicaments/2740957-excipient-medicament-vaccin-definition-principe-actif-role-exemple-effet-notoire/>].
- 28.** Vo M; « les comprimés, une forme d’avenir? », Thèse de doctorat, université de Lorraine, 2015.
- 29.** Physique et chimique .construit avec Generate Press, consulté le: 21/03/2023,  
[<https://webphysique.fr/les-excipients/>].
- 30.** Denis B; Christine C; Jean C; Sylvie C; Manciet; le hir A, «pharmacie galénique», édition:9, P (36-37), 2011.
- 31.** Djeddou I, Doumi A, Laribi S; « Excipients à effets notoire contenus dans les médicaments: Etat des lieux au niveau des officines », Thèse de doctorat, Blida 1, 2019.
- 32.** Tita-Goldstein A; « Mise en forme des poudres par compression: Influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d’usage », Thèse de doctorat, université de Lorraine à Nancy ,2013.
- 33.** Bachelor Business Administration, digischool ingénieurs, consulté le:(24/3/2023)  
[<https://www.ingenieurs.com/documents/cours/excipients-pharmaceutiques-117.php>].
- 34.** Pharmacie galénique (Gal21); « Forme comprimés (excipients) », université de Monastir, année académique: 2021/2022  
[<https://www.studocu.com/row/document/universite-de-monastir/pharmacie-galenique/forme-comprimes-excipients/18981190>].
- 35.** Dahmen w; « Etude des interactions physicochimiques desbétabloquants avec les excipients », mémoire de master, université de Carthage, 2013.
- 36.** Benaziz O; « formulation d’une matrice à désintégration rapide », thèse de doctorat, université Blida 1, 2018.
- 37.** Bernard B; « Etude des phénomènes liés à la conception de mini-comprimés orodispersibles par compression directe »Thèse de doctorat, université de Montpellier, 2017.
- 38.** Abed K, Oucif M; « Excipients à effets notoire contenus dans les médicaments: Experience de la pharmacie principale de CHU Frantz Fanon de Blida », thèse de doctorat, université de Blida 1, 2018.

- 39.** Laouar I, Kara-Mostefa R; « processus de production, contrôle qualité et stabilité d'un médicament forme sèche (Zanidip 10 mg) », Mémoire de Master , université Constantine 1, 2021.
- 40.** Hayat S; Kerrache R; « le rôle des excipients d'origine organique : Formulation, administration des médicaments et leur risques », thèse de doctorat, université Blida 1, 2017.
- 41.** Abbas D; « Synthèse, Etude physico-chimique et préformulation d'un dérivé pyrido [3,2g] Quinoleine triméthyle », Thèse de doctorat, université de la Méditerranée Marseille, 2010.
- 42.** Kowouvi K.M; « Mises en forme pharmaceutiques de bleu de méthylène pour le traitement du paludisme: nanoformulations nucléolipidiques et formes orales adaptées», Thèse de doctorat, université de Bordeaux, 2019.
- 43.** Chemache F, Kharmene K; « Etude comparative des profils de dissolution de la prednisone comprimé à 20mg (princeps Cortancyl® et son générique) », Mémoire de master, université de Bejaia, 2016.
- 44.** Pszczolinski C ; « l'influence de la nature des liants dans le procede de compression humide : cas de lactose », Thèse de doctorat, Université de Lorraine, 2014.
- 45.** Hanri G; « la dermatologie en clientèle »; éditeurs: A. Maloine et fils, P(113); Paris ,1917.
- 46.** Brossard D, Charrueau C, Chaumeil J, Crauste-Manciet S; Le Hir A, « pharmacie galénique (Bonnes pratiques de fabrication des médicaments) », édition:10, P (43 ,58 -59), 2016.
- 47.** Schlatter J; « préparations orales liquides en pédiatrie », éditeurs: Springer, P(20) ,2000.
- 48.** Michenaud M; « formulation et évaluation des systèmes lipidiques de type3 et 4avec un nouveau tensioactif de la famille des gélocire ® », Thèse de doctorat, université de Angers, 2013.
- 49.** Bensaoucha H, Lakhenache S; « la préparation des formes pharmaceutique destinée à l'application sur la peau à la bases d'une plante médicinale », mémoire de master, université de Msila, 2021.
- 50.** Dekar S; « Influence de quelques principes actifs sur les propriétés physico chimiques des glycérides hémisynthétiques », mémoire de Magister, université de Sétif, 2007.
- 51.** Louvel L; « Excipients controversés dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique : quelles alternatives possibles ? », Thèse de doctorat, université de Caen Normandie ,2020.

- 52.** Abbou B, Bouziane D; « Développement galénique d'une forme sèche à base de protéines du lactosérum », Mémoire de master, université de Bordj Bou Arreridj, 2015.
- 53.** Chebli C; « Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de nouveaux excipients pharmaceutiques (liants, déliants et agents de libération contrôlée) », Thèse de doctorat, université de Montréal Canada, 2000.
- 54.** BEN Moussa MT; « les Glucides », Département de pharmacie, laboratoire de pharmacognosie, université de Batna1.
- 55.** Ribert J; « Fonctionnalisation des excipients: Application a la comprimabilité des celluloses et des saccharoses », Thèse de doctorat, université de Limoges, 2003.
- 56.** Limousin V; association interchimie99 (association loi 1901); n<sup>o</sup>29, consulté le : 15/04/2023,  
[content://com.coloros.filemanager.fileprovider/root/storage/emulated/0/Download/Les-excipients-et-l'utilisation-de-leurs-proprietés-physico-chimiques-pour-la-formulation-des-médicaments.html]
- 57.** Benyoussef S, (ENMVST) ; « Notion de base en sciences du médicament »; pharmacie galénique vétérinaire, 2014-2015.
- 58.** Pharmacie galénique, BP S14 ; « les excipients, adjuvants, colorants et aromatisants » V.1.1, p (38-39), consulté le 16/04/2023, [ <https://www.slideshare.net/fibustier/chapitre-6-l-excipients>].
- 59.** UE8 ME pharmacologie ; « principes actifs et excipients », université de Strasbourg ; Année académique: 2015-2016.  
[<https://www.studocu.com/ph/document/universite-de-strasbourg/ue8-me-pharmacologie/1-2-principes-actifs-et-excipients-pdf/2010473>].
- 60.** Boughani S, Semmani N; « Effet de l'insuline sur la capture de glucose par les spermatozoïdes et les globules rouges humains », Mémoire de master, Université de Bejaïa, 2013.
- 61.** Kebir N; « Propriétés du lait de chamelle cru sur les profils glucidique et lipidique des rats Wistar rendus diabétiques par l'alloxane », Thèse de doctorat, Université de Sidi Bel Abbès, 2018.
- 62.** Menani K; « Contribution à la commande Adaptative Robuste des processus physiologique par Mode Glissant, Contrôleur Flou et Modèle de référence », Thèse de doctorat, Université de Sétif 1, 2019.

- 63.** Azzi R; « Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : enquête ethnopharmacologique; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*figus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar », Thèse de doctorat, Université de Tlemcen, 2013.
- 64.** Mamadou D; « Profil Epidemio-clinique du diabétique nouvellement diagnostiqué au centre de lutte contre le diabète », Thèse de doctorat, Université de Bamako, 2020.
- 65.** Benmansour K; « Diabète de type 1 traitement actuels et développements futurs », Thèse de doctorat, Université de Nantes, 2003.
- 66.** Douliche N, Boudjaoui W; « Synthèse bibliographique sur les maladies chroniques cas du diabète », Mémoire de master, Université de Bouira, 2020.
- 67.** Lecaque J; « Place du pharmacien d'officine dans les campagnes de dépistage du diabète de type 2 et dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique », Thèse de doctorat, Université de Nancy 1, 2011.
- 68.** Ziane N; « Contribution à l'étude de l'activité hypoglycémisante des extraits de *Pistacia atlantica* Desf de la réserve nationale d'El-Mergueb (Msila) –Algérie », Thèse de doctorat, Université de Sétif 1, 2014.
- 69.** Stéphane B; « les règles hygiéno-diététiques du patient diabétique de type 2 », Thèse de doctorat, Université de Rouen, 2016.
- 70.** Ansm, (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé); « Systèmes d'administration d'insuline et précautions d'emploi », consulté le 1/05/2023,  
[[https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Diabete/Systemes-d-administration-d-insuline-et-precautions-d-emploi/\(offset\)/3](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Diabete/Systemes-d-administration-d-insuline-et-precautions-d-emploi/(offset)/3)].
- 71.** Djouima M; « Embedded controller design for diabetes », Thèse de doctorat, Université de Batna 2, 2018.
- 72.** Riveline J.P; « Diabète de type 1, l'intérêt de la pompe à insuline », Société Francophone de diabète », consulté le : 07/05/2023,  
[<https://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/articles-qdm/diab%C3%A8te-de-type-1-linteret-de-la-pompe-insuline>].

- 73.** Nicolas M; « Diabète de type 1 du modèle ... à la bouche fermée », Thèse de doctorat, Université de Bretagne Loire, 2017.
- 74.** Hanaire H, Melki V, Puech N; « Médecine des maladies métabolique », Service de diabétologie-maladies métaboliques-nutrition, CHU de Toulouse, Université de Toulouse 3, V(6), P (477-483), Toulouse.
- 75.** Snitem; « Dispositifs Médicaux et progrès en diabète », les innovations technologiques Médicales, Edition Novembre 2014.
- 76.** Ayache S, Bouchahdane I, Khalfallaoui S; « Etude épidémiologique du diabète insulino-dépendant dans la wilaya de Guelma (2010-2015) », Mémoire de Master, Université de Guelma, 2015.
- 77.** Demarches administrative.fr ; « Des diabétiques inquiets après l'arrêt de fabrication de pompes à insuline implantables Medtronic », consulté le 12/05/2023, [<https://demarchesadministratives.fr/actualites/des-diabetiques-inquiets-apres-larret-de-fabrication-de-pompes-a-insuline-medtronic>].
- 78.** Plessis C; « Quels dispositifs et technologies pour le patient diabétique et le diabétologue », Revue des dispositifs médicaux : Systèmes d'administration, Pharmacien assistant spécialiste CHU de Bordeaux, 2019.
- 79.** Sanofi aventis France, consulté le 13/5/2023, [<https://www.sanofi-diabete.fr/comprendre-diabete/mesures-de-la-glycemie/quels-traitements/traitements-injectables>].
- 80.** Chast F; « Nouvelles insulines: innovations moléculaires, galéniques et biopharmaceutiques », Bull. Acad. Natle Méd; p 1255-1268, 2017.
- 81.** Pinget M, Guhman P, Reix N, Jeandidier N, Sigrist S; « l'insuline orale, une utopie réalité ? », n°294, Strasbourg, 2013.
- 82.** Callet A; « administration orale d'insuline par double encapsulation : développement du double système nanoparticulaire par coacervation complexe insuline/ chitosane », Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2010.
- 83.** Chebtli K; « Les techniques d'injection d'insuline chez les patients diabétiques : État des lieux dans la région Marrakech-Safi », Thèse de doctorat, Université de Marrakech, 2021.

- 84.** Socha M; « Apport des nanotechnologies dans le domaine des peptides et des protéines : Application à l'absorption par voie orale et à la furtivité », Thèse de doctorat, Université de Nancy 1, 2008.
- 85.** Melkoumov A; « Conception d'espaceurs pour relever les défis de bioconjugaison. », Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2018.
- 86.** Faghmous N; « étude de l'encapsulation de l'insuline pour la délivrance orale », Thèse de doctorat, Université de Constantine 3, 2021.
- 87.** Elodie C; « Développement de nouveaux systèmes nanoparticulaires pour l'administration de bio-médicaments par voie orale », Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2018.
- 88.** Guhmann P ; « Délivrance orale d'insuline par double encapsulation: développement et évaluation de l'efficacité et de la sécurité des systèmes entériques et nanoparticulaires », Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2013.
- 89.** Jacques J.F; « synthèse et évaluation *in vivo* de microparticules d'hydrogel », Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2004.
- 90.** Diop M; « Formulation, développement et validation de systèmes particuliers d'insuline en vue de leur administration par voie orale. », thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2015.
- 91.** Dumas F; « conception de nouvelles formulations pour l'encapsulation des molécules BCS III », Thèse de doctorat, université d'Angers, 2020.
- 92.** Fattal E, Bochot A, Tsapis N; « Micro technologies pour la libération contrôlée des molécules fragiles », l'actualité chimique, n° 310, juillet 2007.
- 93.** Bitil A; « Les insulines, médicaments actuels et évolution dans la prise en charge du diabète insulino-dépendant », Thèse de doctorat, Université de Rouen, 2015.
- 94.** Messenger L; « Nanogels de polysaccharides pour la délivrance d'insuline », thèse de doctorat, université de bordeaux 1, 2012.

## ملخص:

تناول الأنسولين عن طريق الفم له فوائد محتملة في تقليل الألم وفرص الإصابة بعدوى الجلد، وتحسين مستويات بوابة الأنسولين وتجنب الآثار الجانبية مثل فرط الأنسولين في الدم وزيادة الوزن ونقص السكر في الدم. على الرغم من أن توصيل الأنسولين عن طريق الفم هو طريق الإدارة المثالي لمرضى السكري، إلا أنه يجب التغلب على العديد من الحواجز الفسيولوجية. يمكن أن يعزى التوافر البيولوجي المنخفض المتوقع عن طريق الفم إلى وزنه الجزيئي العالي، وقابليته للتحلل البروتيني الأنزيمي وانخفاض معدل الانتشار عبر حاجز الميوسين. تشمل استراتيجيات زيادة التوافر البيولوجي للأنسولين الفموي استخدام مثبطات الإنزيم ومحسنات الامتصاص والبوليمرات المخاطية اللاصقة والتعديل الكيميائي للامتصاص الداخلي بوساطة المستقبلات. قد يساعد ذلك بشكل كبير في زيادة امتثال المريض وإدارة المرض.

**الكلمات المفتاح:** توصيل الدواء، الأنسولين، تناوله عن طريق الفم، التغليف.

## Abstract:

Oral administration of insulin has potential benefits in reducing pain and chances of skin infection, improving the portal levels of insulin and avoiding side effects such as hyperinsulinemia, weight gain and hypoglycaemia. Although oral delivery of insulin is an ideal administration route for patients with diabetes, several physiological barriers have to be overcome. An expected low oral bioavailability can be attributed to its high molecular weight, susceptibility to enzymatic proteolysis and low diffusion rate across the mucin barrier. Strategies for increasing the bioavailability of oral insulin include the use of enzyme inhibitors, absorption enhancers, mucoadhesive polymers and chemical modification for endogenous receptor-mediated absorption. These may help significantly increase patient compliance and disease management.

**Key words:** Drug delivery, insulin, oral administration, encapsulation.

## Résumé :

L'administration orale d'insuline présente des avantages potentiels pour réduire la douleur et les risques d'infection cutanée, améliorer les taux d'insuline porte et éviter les effets secondaires tels que l'hyperinsulinémie, la prise de poids et l'hypoglycémie. Bien que l'administration orale d'insuline soit une voie d'administration idéale pour les patients diabétiques, plusieurs obstacles physiologiques doivent être surmontés. Une faible biodisponibilité orale attendue peut être attribuée à son poids moléculaire élevé, à sa sensibilité à la protéolyse enzymatique et à son faible taux de diffusion à travers la barrière mucine. Les stratégies visant à augmenter la biodisponibilité de l'insuline orale comprennent l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques, d'amplificateurs d'absorption, de polymères mucoadhésifs et de modifications chimiques pour l'absorption médiée par les récepteurs endogènes. Ceux-ci peuvent aider à augmenter considérablement l'observance du patient et la gestion de la maladie.

**Mots clés:** Administration de médicaments, insuline, administration orale, encapsulation.