

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد تلمسان
كلية الطب-د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

Formulation des films bucco-dentaires à base des curcuminoïdes.

Présenté par :

**MERZOUGUI Besma
MIDOUN Sarah**

Soutenu le
30 JUIN 2022

Jury

Président :

Pr AZZOUNI Imane

Maitre de conférences classe A en Prothèse Dentaire.

Membres :

Pr SELKA Adil

Maitre de conférences classe A en Pharmacognosie.

Dr ABBAD Sarra

Maitre de Conférences B en Génie Pharmaceutique.

Dr ALLAL Nawel

Maitre assistante en Odontologie Conservatrice.

Dr HADJIAT Yasmina

Assistante en Pharmacie Galénique.

Encadrante :

Dr GUENDOOUZ Souheyla

Maitre assistante en Pharmacie Galénique.

Co-Encadrante

Dr BENSMAIN Amal

Maitre de conférences A en Chimie.

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier DIEU, de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme notre formation de Docteur en Pharmacie et de pouvoir réaliser ce travail de recherche.

*Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre encadrante **Dr GUENDOUZ Souheyla**, Maître assistante en pharmacie galénique, qui nous a fourni le sujet de ce mémoire et nous a guidé avec ses précieux conseils et suggestions, et la confiance qu'elle nous a témoignées tout au long de ce travail.*

*Nous remercions notre Co-encadrante **M^{me} BENSMAIN Amel**, Maître de conférences à l'université de Tlemcen, pour sa présence et son aide toute la période de réalisation de ce travail. Ainsi que, **M^{me} CHEKCHOU Asma** de nous avoir facilité la réalisation de certaines caractérisations importantes pour ce projet.*

*Nous tenons à remercier **Pr AZZOUNI Imane**, Maître de conférences classe A en prothèse dentaire, pour l'honneur qu'elle nous fait d'avoir acceptée la présidence de ce jury.*

*Nous tenons à gratifier aussi les membres de jury **Pr SELKA Mohammed Adil**, Maître de conférences classe A en pharmacognosie, **Dr ABBED Sarah**, Maître de Conférences B en Génie des Procédés, **Dr ALLAL Nawel**, Maître assistante hospitalo-universitaire en ODP, **DR HADJIYAT Yasmine**, Assistante en galénique, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.*

*On tient à remercier toute l'équipe de laboratoire de recherche Toxicomed en particulier **M^r TALEB ZOHIR**, **M^r BELKHOGJA Abdelmajid**, et **M^r Zaki** pour leurs participations et leurs aide et présence tout au long de la période de réalisation de cette étude.*

*Enfin, on adresse nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissances à nos futurs confrères **GUENIFID Wassim** et **BOUKLI HACENE Anas** pour leur présence, leur esprit d'équipe, et leur collaboration qui nous a apportée beaucoup de soutien et de connaissances.*

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux que je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect ; mon cher père. À la femme qui a souffert pour ne pas me laisser souffrir, qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse ; mon adorable mère. Merci pour votre éducation digne et votre amour qui m'a fait la personne que je suis aujourd'hui.

*A mes chers frères : **Habib**, **Charaf** et mon petit **Thamar Abdelhamid** ; source d'amour et de confiance, source de joie et de bienveillance. Merci pour vos précieux conseils qui m'ont guidé, de votre soutien et votre encouragement. Merci d'être l'exemple d'or de succès. Que DIEU vous protège et vous offre la chance et le bonheur.*

*A l'amour de ma vie, ma précieuse offre de DIEU, mon ami et mon mari **Hassen**. Merci d'être toujours à mes côtés, merci d'être aimant gentil et compréhensif.*

*A la mémoire de mon premier enseignant, mon oncle et mon deuxième père **Abdelhak MERZOUGUI** qui nous a quitté au cœur de la pandémie de coronavirus, l'homme qui a réussi à m'inspirer, à me donner confiance en moi mais aussi qui a réussi à me donner l'envie d'apprendre.*

*A mes cousines : **Bouchra**, **Sadil** et **Randa**, à ma copine ma moitié d'âme **Romaïssa**. Merci d'être toujours présentes pour moi.*

*A tous mes amis, spécialement ma binôme **Sarah MIDOUN** qui a eu la patience de me supporter et de me rassurer tout au long de ce travail, à mes chères **Hassiba KHERBOUBI** et **Fatima-Zohra Hamel** pour les bons moments qu'on a partagé ensemble et à tous les membres de **El Mamlaka** de m'avoir offert des souvenirs inoubliables.*

MERZOUGUI BESMA

Je tiens, avec une profonde gratitude et sincères expressions, à dédier ce travail :

A ma famille, elle qui m'a dotée d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Particulièrement, à ma chère mère, **TALEB Amína** qui n'a jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler dans les moments difficiles. A celle qui a éclairé mon chemin par ces conseils judicieux, qui a attendu avec patience pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mon cher père, **Mohammed Zohír** qui m'a assuré les bonnes conditions, qui a sacrifié sa vie, qui a choisi de souffrir sans me laisser souffrir et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse. A celui qui a toujours respecté mes choix et m'a fait confiance sans hésitation ni doute.

A ma sœur, **Hafsa** et mon frère **Abdeladim**, qui leurs présences dans ma vie me donnent de l'effort et de la joie. Que DIEU les protège et leurs offert la chance de réaliser tout ce qu'ils veulent dans leur vie.

A tous les membres de ma famille, mes grandes mères, mes oncles, mes tantes et à tous mes cousins. Que DIEU leurs donne une longue et joyeuse vie.

A l'âme de mes grands-pères, que DIEU les bénisse dans son paradis éternel.

A tous mes amis que j'ai eu l'honneur de rencontrer dans le club scientifique « **The Good Doctors 2018-2019** » ainsi qu'à mes amies « **les filles de CTS** » pour leurs soutient dans les moments difficiles.

Particulièrement, à ma binôme « **MERZOUGUI Besma** » pour ses efforts, sa patience et sa compréhension tous au long de ce projet. A mes chères amies **Hamel Fatíma Zohra** et **KHERBOUBI Hassíba**. A mon amie d'enfance **BENSALAH Hajer**.

MIDOUN Sarah

Table de matières

Liste des abréviations

Glossaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des équations

Introduction générale

Etude bibliographique

Chapitre 1 : Santé buccale, aphtes et ulcérations de la cavité buccale.....	4
1. Cavité buccale	4
1.1. Rappel histologique de la muqueuse buccale	4
1.2 Perméabilité.....	5
2. Aphtes et ulcérations de la cavité buccale	5
2.1 Aphtes.....	6
2.2 Ulcérations liées à des infections	6
3. Traitement.....	8
Chapitre 2 : Films hydrogels nanocomposites	11
1. Hydrogel	11
1.1 Caractéristiques	11
1.2 Limites des hydrogels.....	12
2. Hydrogel nanocomposite.....	12
2.1 Structure du nanocomposite	13
3. Applications biomédicales.....	14
4. Polymères	14
4.1 Alcool polyvinylique (PVA)	14
4.2 Hypromellose (HPMC)	15
5. Argiles	17
5.1 Bentonite	17
5.2 Types de bentonites	17
5.3 Structure géométrique de la Montmorillonite	18
5.4 Propriétés de la bentonite	19
5.5 Usages pharmaceutiques de bentonite.....	19
Chapitre 3 : Curcumine	21
1. Propriétés physicochimiques de la curcumine	22
2. Effets thérapeutiques de la curcumine.....	22
2.1 Effets antimicrobiens.....	23
2.2 Effets antioxydants et les propriétés de piégeage des ROS.....	25

2.3 Effets anti-inflammatoires.....	25
3. Facteurs affectant l'utilisation de la curcumine.....	26

Matériels et méthodes

1. Matériels.....	27
1.1 Matière première	27
1.2 Équipements	28
2. Méthodes.....	29
2.1 Traitement sodique de la bentonite.....	29
2.1.1 Caractérisation de la bentonite	31
2.2 Extraction des curcuminoïdes.....	32
2.2.1 Caractérisations des curcuminoïdes	36
2.3 Formulation des films.....	40
2.3.1 Films placebos.....	40
2.3.2 Préparation des films à base des curcuminoïdes	43
2.3.3 Méthodes de Caractérisation et de contrôle des films	46

Résultats et discussion

1. Bentonite sodique	50
2.1 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	50
2. Curcuminoïdes.....	52
2.1 Rendement.....	53
2.2 Solubilité.....	53
2.3 Chromatographie sur couche mince	54
2.4 Spectroscopie UV-visible	54
2.5 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	55
2.6 DRX.....	56
3. Formulation des films	57
3.1 Choix des composants des films placebos et de leurs pourcentages	57
3.1.1 Première sélection : le choix de polymère et de son pourcentage.....	57
3.1.2 Deuxième sélection : le choix du pourcentage du glycérol.....	60
3.1.3 Troisième sélection : le choix du pourcentage de la B-Na.....	62
3.2 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	65
4. Choix de la formule idéale avec curcuminoïdes	66
4.1 Présélection.....	66
4.1.1 Caractères organoleptiques.....	66
4.1.2 Test de gonflement	68
4.1.3 Test d'encapsulation.....	69
4.1.4 Test de libération.....	70
4.2 Optimisation	71

4.2.1 Caractères organoleptiques.....	72
4.2.2 Test de libération.....	72
4.2.3 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	74

Conclusion générale

Références bibliographiques

Annexes

Liste des abréviations

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire.

B-Na : Bentonite sodique.

CS : Chitosane.

CUR : Curcuminoïdes.

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

Gly : Glycérol.

HPMC : Hydroxypropyl méthylcellulose.

MMT : Montmorillonite.

PA : Principe actif.

PBS : Tampon phosphate.

PVA : Alcool polyvinylique.

R_f : Rapport frontal.

ROS : Espèces réactives de l'oxygène.

Glossaire

Un module : coefficient de résistance des matériaux (module de rigidité).

La transition vitreuse : est caractéristique d'un polymère amorphe (chaines dans un état désordonné). A basses températures, les chaînes sont figées, et les polymères sont dans l'état vitreux (solide, dur et fragile). En augmentant la température (l'énergie thermique) à une certaine valeur, dite la température de transition vitreuse, les mouvements de chaînes sont permis ; le polymère s'amollit et entre dans l'état caoutchouteux (chaines enchevêtrées).

Le numéro CAS : le numéro d'une substance chimique, polymère, séquence biologique et alliage. C'est son numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données de Chemical Abstracts Service (CAS), une division de l'American Society (ACS).

La protéine Tat : Tat est une protéine régulatrice qui améliore considérablement l'efficacité de la transcription virale. Tat signifie « Trans-Activator of Transcription ».

Les phyllosilicates : sont des minéraux du groupe des silicates construits par empilement de couches tétraédriques ou les tétraèdres partagent trois sommets sur quatre (les oxygènes « basaux »), le quatrième sommet (l'oxygène « apical ») étant relié à une couche octaédrique occupée par des cations différents (Al, Mg, Fe, Ti, Li...).

Liste des figures

Figure 1 : Histologie de la cavité buccale	4
Figure 2 : Représentation schématique d'un hydrogel	11
Figure 3 : Structure chimique du PVA	15
Figure 4 : Structure chimique de l'HPMC.	15
Figure 5 : Feuillet de phyllosilicate	18
Figure 6 : Structure chimique de la curcumine	22
Figure 7 : Etapes de traitement sodique de la bentonite.....	31
Figure 8 : Préparation de la poudre de <i>Curcuma L.</i>	33
Figure 9 : Extraction par macération.....	34
Figure 10 : Extraction par ultrasonication.....	35
Figure 11: Purification des CUR.....	36
Figure 12: Etapes de formulation des films placebos (B-Na/PVA/Gly).....	42
Figure 13: Mélange à base des CUR après coulée.....	45
Figure 14: poudre de B-Na.....	50
Figure 15 : Spectre FTIR de la bentonite brute/B-Na.	50
Figure 16: poudre des CUR.....	52
Figure 17 : Plaque CCM des CUR.	54
Figure 18 : Spectre FTIR des CUR extraites du rhizome de <i>Curcuma longa</i>	55
Figure 19 : Formules chimiques des CUR : (A) curcumine, (B) déméthoxycurcumine, (C) bis-déméthoxycurcumine(8).....	56
Figure 20 : DRX des CUR extraites du rhizome de <i>Curcuma longa</i>	56
Figure 21 : Histogrammes des I.G des films placebos F1, F2, F4, F5 et F6.....	59
Figure 22 : Histogrammes des I.G des films F7 et F8.....	61
Figure 23 : Histogrammes des I.G des films F9 et F10.....	63
Figure 24 : Spectres FTIR de PVA, Gly et B-Na.....	65
Figure 25 : Spectre FTIR de film placebo F10.....	65
Figure 26 : Films FCUR et FCUR1 après séchage.	67
Figure 27 : Cinétique de gonflement des films FCUR et FCUR1.....	68
Figure 28 : Test de libération du film FCUR.	70
Figure 29 : Test de libération du film FCUR1.	71
Figure 30 : Test de libération du film CUR2.	73
Figure 31 : Test de libération du film FCUR3.	73
Figure 32 : Spectre FTIR du film FCUR2.....	74

Liste des tableaux

Tableau I : Traitements locaux des aphtes et des ulcérations buccales (21).....	9
Tableau II : Caractéristiques des polymères PVA et HPMC (31).....	16
Tableau III : Effets antimicrobiens de la curcumine (53).	24
Tableau IV : Matière première utilisée dans cette étude.....	27
Tableau V : Méthodes de formulation des films placebos.	41
Tableau VI: Composition des différents films placebos.	43
Tableau VII : Composition des films à base des CUR.....	45
Tableau VIII : Conditions du test de gonflement.	46
Tableau IX : Test de solubilité des CUR.....	53
Tableau X : Bandes caractéristiques des CUR.....	55
Tableau XI : Caractères organoleptiques des films placebos de F1 à F6.....	58
Tableau XII : Caractères organoleptiques des films placebos de F7 et F8.	60
Tableau XIII: Caractères organoleptiques des films placebos F9, F10 et F11.	62
Tableau XIV : Récapitulation du choix de film placebo.....	64
Tableau XV : Caractères organoleptiques des films FCUR et FCUR1.	67
Tableau XVI : Taux d'encapsulation des CUR par les films FCUR et FCUR1.	69
Tableau XVII : Caractères organoleptiques des films FCUR2 et FCUR3.....	72

Liste des équations

Équation 1: Calcul de rendement	37
Équation 2: La loi de Bragg.	39
Équation 3: Calcul de l'indice de gonflement.....	47
Équation 4: Calcul de la quantité encapsulée des CUR.	47
Équation 5: Calcul de la quantité libérée des CUR.	48

Introduction générale

Introduction générale

La muqueuse buccale présente une fonction de protection contre les forces mécaniques mises en jeu lors de la préhension des aliments et de leur mastication, ainsi qu'envers les micro-organismes saprophytes présents dans la cavité buccale. Bien que la muqueuse buccale soit protégée par son système immunitaire et par les sécrétions salivaires, celle-ci reste fragile. Toute agression, qu'elle soit biologique, physique ou chimique, pourra entraîner une modification de sa structure et donc de son intégrité (1).

Les lésions de la bouche peuvent être tout à fait bénignes et ne représentent aucun danger pour l'organisme. Néanmoins, elles peuvent constituer une gêne fonctionnelle et esthétique pour le patient. Et surtout, elles peuvent être à l'origine d'une pathologie buccodentaire pouvant entraîner des conséquences graves. En effet, une lésion bénigne peut dégénérer en une tumeur maligne, ou peut déjà être à un stade précancéreux (2). C'est pourquoi, une prise en charge adéquate et immédiate doit être installée, même si celle-ci n'est pas encore gênante ou douloureuse.

Jusqu'à présent, les ulcérations et les lésions de l'intérieur de la bouche sont traitées avec des gels ou des bains de bouche, mais ceux-ci sont souvent inefficaces en raison de temps de contact médicamenteux inadaptés en regard de la lésion et donc une application fréquente est nécessaire pour maintenir des concentrations efficaces en principe actif (3).

En raison des défauts associés aux méthodes d'administration mentionnées, l'attention s'est portée sur le développement des systèmes d'administration à libération prolongée tels que les systèmes des films dentaires mucoadhesifs (4). Les films dentaires présentent certains avantages par rapport aux formes galéniques conventionnelles : une insertion facile sans sensation de douleur, moins d'espace de stockage et moins d'effets secondaires (5).

Un film mucoadhésif biodégradable permet de cibler précisément la zone touchée, il offre un temps d'adhérence relativement long et une grande flexibilité qui offre un grand confort à l'intérieur de la bouche. Il agit comme un pansement thérapeutique buccal ce qui implique qu'il est efficace pour cibler directement la zone spécifique et former une barrière protectrice (6).

Les progrès récents dans le domaine de la dentisterie favorisent l'utilisation de divers produits naturels à base de plantes pour le traitement de diverses maladies et affections bucco-

Introduction générale

dentaires (7). Il y a eu de nombreux rapports sur l'utilisation de la curcumine pour le traitement des maladies bucco-dentaires. La curcumine est un polyphénol hydrophobe dérivé des rhizomes de *Curcuma longa*. Elle a un large spectre d'activités biologiques et pharmacologiques, dont les propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et antioxydantes qui sont des atouts souhaitables pourraient valider son utilisation dans le traitement des ulcérations et des lésions de la cavité buccale (8).

Cependant, ses attributs biopharmaceutiques non optimaux tels que sa faible solubilité aqueuse et ses propriétés physicochimiques entrave son développement en tant que candidat thérapeutique. Par conséquent, divers systèmes avancés d'administration de médicaments comme les nanosystèmes doivent être développés (9).

L'objectif principal de ce travail est la formulation des films mucoadhésifs en réalisant un système d'administration de médicament (drug delivery system) de type nanocomposite (PVA/B-Na) pour libération prolongée. Il est basé principalement sur des propriétés physicochimiques de la molécule active « les curcuminoides », des conditions physiologiques de la muqueuse buccale, ainsi que de l'objectif thérapeutique qui est le traitement des ulcérations de la cavité buccale. Afin d'atteindre cet objectif il fallait tout d'abord : extraire les curcuminoides et faire un traitement sodique de la bentonite brute.

Dans le cadre de cette étude, ce mémoire est composé de trois chapitres ;

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique qui se scinde en cinq parties qui sont respectivement : la santé buccale (aphtes et ulcération de la cavité buccale) ; les différentes propriétés de la curcumine ; les films hydrogels nanocomposites ; les polymères (PVA et HPMC) et les argiles en particulier la bentonite. Le deuxième chapitre comporte l'étude expérimentale qui est subdivisée en deux parties : le matériel et les équipements utilisés ainsi que les méthodes de préparation des films, de leurs caractérisations et contrôle de l'efficacité. Les résultats obtenus sont ensuite discutés et comparés avec d'autres études dans le troisième chapitre. Enfin, le manuscrit est achevé par une conclusion générale.

Etude bibliographique

Chapitre 1 : Santé buccale, aphtes et ulcérations de la cavité buccale

La muqueuse de la cavité buccale étant un tissu prolongeant la peau, elle partage de nombreuses maladies avec celle-ci. Ces dernières se caractérisent par une grande variété d'étiologies, de symptômes et de signes subjectifs, de pronostics et de traitements.

1. Cavité buccale

La cavité buccale débute à la jonction entre la peau et les lèvres. Le plafond de la bouche est formé du palais dur. Elle mène à l'oropharynx, qui comprend le palais mou, l'arrière de la langue et les amygdales. La surface interne des joues forme les côtés de la cavité buccale. La partie inférieure de cette dernière est le plancher de la bouche, sur lequel s'appuie la langue. Toute la cavité buccale est tapissée d'une muqueuse (10).

1.1. Rappel histologique de la muqueuse buccale

La cavité buccale est tapissée d'une muqueuse malpighienne, elle est constituée d'un épithélium pavimenteux stratifié et d'un chorion (11).

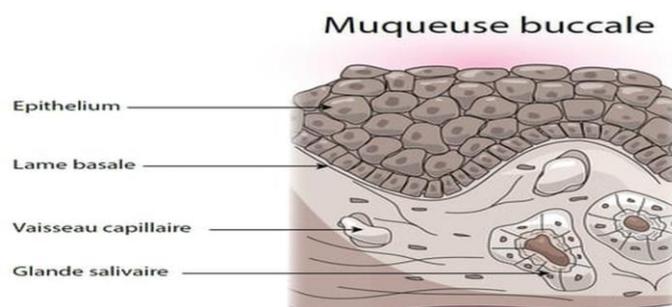


Figure 1 : Histologie de la cavité buccale (12).

1.2 Perméabilité

Tout comme la peau, la muqueuse buccale agit comme une barrière protectrice pour les couches plus profondes, limitant l'entrée de substances provenant de l'extérieur (1).

Néanmoins, sa perméabilité est connue pour être 4 à 4000 fois supérieure à celle de la peau (13), ce qui conduit souvent à l'idée erronée que la muqueuse buccale est un tissu perméable. Au contraire, elle présente une barrière efficace à la pénétration, et l'administration trans buccale réussie du médicament reste un grand défi (14).

Les principaux facteurs affectant la perméabilité de la muqueuse buccale sont :

- Les caractéristiques de l'épithélium, telles que sa structure (épaisseur et kératinisation) et la composition lipidique du matériau intercellulaire ainsi que la membrane basale.
- Le mucus et la salive contribuent également à réduire la pénétration des médicaments.
- Les caractéristiques physico-chimiques du médicament (14).

Il est intéressant de mentionner que d'autres paramètres peuvent également affecter la perméabilité de la muqueuse buccale, comme le vieillissement des cellules de l'épithélium et l'inflammation. Ainsi que des facteurs extrinsèques par exemple : le tabac, l'alcool, les dentifrices et les bains de bouche (15).

2. Aphtes et ulcérations de la cavité buccale

Les aphtes et les ulcérations buccales sont des lésions de la muqueuse bucco-pharyngée qui constituent un motif fréquent de consultation. Elles doivent être correctement diagnostiquées car elles peuvent révéler des maladies locales ou générales, potentiellement graves. Histologiquement, l'ulcération est une perte de substance de la muqueuse profonde au niveau de l'épithélium et du chorion contrairement à l'érosion superficielle qui ne touche que l'épithélium (16).

Les types et les causes des ulcérations buccales sont très variables. Celles-ci peuvent être provoquées par une infection, une maladie généralisée (systémique), un produit irritant physique ou chimique ou une réaction allergique (17).

Certains médicaments de chimiothérapie entraînent une sécheresse de la bouche à l'origine d'ulcérations de la langue ou de la gorge, de mucite, de mycoses et parfois de douleurs ou d'une altération du goût. Ainsi qu'une baisse prolongée du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes rend la personne plus sensible aux infections de la bouche et des gencives (18).

En général, comme le flux normal de la salive protège la muqueuse buccale, toute affection réduisant la production de salive favorise l'apparition d'ulcérations buccales (17).

2.1 Aphtes

Un aphte est une lésion ulcéreuse, douloureuse causée par une nécrose tissulaire. Il provoque une sensation de brûlure, parfois une gêne lors de la mastication et une hypersalivation.

Les aphtes sont généralement uniques mais ils peuvent apparaître par groupe de 3 ou 4. Ils sont localisés préférentiellement sur les muqueuses buccales et labiales, le plancher de la bouche, la face ventrale et latérale de la langue, l'oropharynx et le palais mou (19).

La pathogenèse des aphtoses buccales est multifactorielle. Les données actuellement connues indiquent une maladie auto-immune, une origine bactérienne (*Streptococcus oralis*) ou virale (*Papillomavirus*, *Herpès simplex*, *Epstein Barr* et *Cytomégalovirus*) (11, 20).

2.2 Ulcérations liées à des infections

De nombreuses maladies infectieuses de type bactérien, viral, mycosique, parasitaire ou non spécifique peuvent être à l'origine d'ulcérations buccales.

➤ **Infections bactériennes**

- La syphilis : maladie sexuellement transmissible due au germe *Treponema pallidum*.
- La tuberculose : maladie infectieuse chronique granulomateuse due à *Mycobacterium tuberculosis*.
- Infections staphylococciques : elles sont souvent dues à *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermitis*.
- Le Noma : stomatite gangréneuse impliquant différents germes, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Borrélia vincentii*, des streptocoques et des staphylocoques (21).

➤ **Infections virales**

- L'infection par *Herpès simplex* type 1 : elle est à l'origine d'une gingivostomatite herpétique primaire.
- L'infection par le virus *Varicelle-zona* : les ulcérations buccales sont proches de la gingivostomatite herpétique mais sans atteinte gingivale.
- Le syndrome Main-Pied-Bouche : due à l'infection par le virus *Coxsackie*.
- L'infection par la *Cytomégalovirus* : elle est relativement rare (16).

➤ **Infections mycosiques**

Les mycoses buccales sont extrêmement fréquentes, habituellement dues à la prolifération de *Candida albicans*, germe saprophyte devenant opportuniste lorsque les conditions locales deviennent favorables à sa croissance. Les candidoses buccales ont le plus souvent une évolution bénigne et répondent bien aux traitements antifongiques locaux. Cependant, dans certaines situations d'immunodépression locale ou générale, l'infection peut évoluer sous une forme extensive, chronique et parfois systémique (22).

Elle se manifeste par un dépôt blanc laiteux à ablation facile, recouvrant une muqueuse érythémateuse inflammatoire. Les localisations les plus fréquentes sont la joue, la langue et le palais (23).

Les principales autres mycoses responsables d'ulcères sont : *Histoplasma capsulatum* pour l'histoplasmosse, *Blastomyces dermatitidis* pour la blastomycose, *Cryptococcus neoformans* pour la cryptococcose, *Paracoccidioides brasiliensis* pour la coccidiomycose, *Aspergillus sp* pour l'aspergillose, *Mucor* et *Rhizopus* pour la mucormycose (21).

3. Traitement

Comme toute pathologie, avant de prescrire un traitement, il est impératif de chercher les causes ainsi que les facteurs déclenchants des aphtes et des ulcérations buccales.

Pour traiter une aphtose ou une ulcération de la cavité buccale, il existe un large choix dans l'arsenal thérapeutique. Le but de traitement est de diminuer la douleur, réduire l'inflammation et d'accélérer la cicatrisation.

Dans ce travail, l'importance est attribuée au traitement symptomatique local qui est résumé dans le tableau I dont les principaux effets recherchés sont leurs actions antalgiques, anti-inflammatoires, antiseptiques et permettant de prévenir les surinfections.

Tableau I : Traitements locaux des aphtes et des ulcérations buccales (21).

Traitements	Effets thérapeutiques et Indications	Spécialités pharmaceutiques
Anesthésiques locaux	*Un soulagement quasi-immédiat mais d'effet passager. *Ils sont donc indiqués en phase douloureuses, juste avant les repas pour favoriser l'alimentation et améliorer le confort.	*Lidocaïne visqueuse en tube.
Antiseptiques locaux	*Prévient les surinfections bactériennes.	*La chlorhexidine en bains de bouches ou en pulvérisations locales.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	*Un effet analgésique pour soulager la douleur.	*Rhubarbe + acide salicylique en solution buccale et gingivale. * Acide niflumique + Hexétidine en gel gingival.
Antifongiques	*Ulcérations d'origine mycosiques exp : Candidose.	* Amphétéricine B en suspension buvable. *Itraconazole en gélule, kétoconazole en crème ou gel, fluconazole en gélule ou poudre pour suspension buvable.
Corticostéroïdes	*Effet antalgique contre les aphtes miliaires et les aphtes géants.	*Flucinolone acétonide. *Triamcinolone, suspension injectable.
Antibiotiques locaux (Tétracyclines)	*Les aphtoses herpétiformes.	*Les tétracyclines en bains de bouche. *Les comprimés de doxycycline 100mg. *Association de tétracycline et nystatine.
Acide trichloracétique	*Limite l'évolution des aphtes mineurs.	

➤ Inconvénients des traitements conventionnels

Après avoir mené des tests sur des volontaires, les chercheurs ont constaté qu'un bain de bouche utilisé deux fois par jour pendant une semaine conduit à une perte importante de diversité du microbiome buccal, ainsi qu'une acidification de la salive qui peut conduire à une déminéralisation des dents. Encore plus gênant : l'usage prolongé de la chlorhexidine peut provoquer une coloration des dents et empêche les bactéries de réduire les nitrates en nitrites, ce qui affecte la biodisponibilité du nitrite. Or, le nitrite a un effet vasodilatateur. Dans une précédente étude, l'équipe avait montré que les bains de bouche à la chlorhexidine peuvent augmenter la pression artérielle chez les individus normaux ou souffrant déjà d'hypertension (24).

Chapitre 2 : Films hydrogels nanocomposites

Le domaine des matériaux de taille nanométrique a attiré une grande attention des scientifiques ces dernières années. Ces dimensions dans la gamme nanométrique rendent possible la conception et la création de nouveaux matériaux nanocomposites basés sur des applications avec une grande amélioration de leurs propriétés physiques et chimiques.

1. Hydrogel

Les hydrogels sont des matériaux à structure tridimensionnelle comportant des chaînes polymères hydrophiles. Ils sont réticulés pour former des matrices à forte rétention d'eau (25).

1.1 Caractéristiques

Les hydrogels ont des applications prometteuses dans plusieurs domaines en raison de leurs propriétés physiques, chimiques et biologiques ajustables (25), leur flexibilité et polyvalence dans la fabrication, variété dans la composition, en particulier leur excellente biocompatibilité et leur similarité avec la matrice extracellulaire native (26).

Cette structure est caractérisée par 3 paramètres : la fraction volumique de polymère à l'état gonflé ($v_{2,s}$), la masse molaire (M_c) entre 2 nœuds de réticulation et la distance entre ces nœuds (ξ) (27).

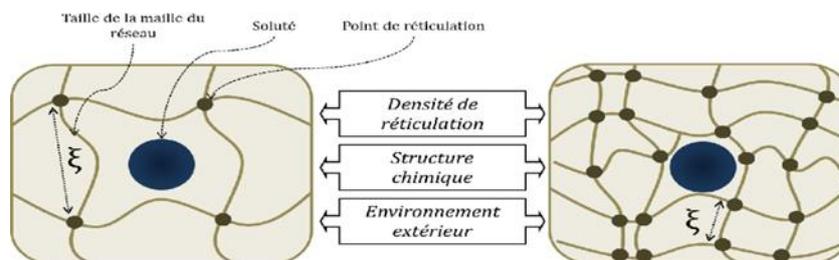


Figure 2 : Représentation schématique d'un hydrogel (28).

Ces paramètres gouvernent la capacité du système à gonfler, et dépendent de la densité de réticulation du gel, c'est à dire de la quantité éventuelle d'agent réticulant ajoutée lors de la préparation du gel.

Un matériau hydrogel idéal doit avoir (29) :

-Un faible coût.

-Une très grande durabilité et stabilité pendant le stockage et dans l'environnement de gonflement.

-Incolore, inodore et non toxique.

-Une biodégradabilité très élevée.

-Un taux d'absorption souhaité.

-Une capacité de remouillage.

-Un pH-neutre après gonflement dans l'eau.

1.2 Limites des hydrogels

Malgré ces caractéristiques importantes, les hydrogels présentent encore de nombreuses limitations, par exemple une faible résistance mécanique, une faible déformation, une faible stabilité thermique, ce qui limite leur domaine d'application.

En raison de ces limites, les chercheurs ont tenté de reconcevoir de nouveaux hydrogels nanocomposites avec des propriétés améliorées et unique (25).

2. Hydrogel nanocomposite

Les hydrogels nanocomposites sont des réseaux polymères hautement hydratés, également connus sous le nom d'hydrogels hybrides.

Une large gamme de polymères naturels (cellulose, chitosane, alginate, gélatine, l'amidon, gomme de guar, la pectine) et synthétiques (alcool polyvinylique PVA, polyéthylène glycol PEG, acide polyacrylique, poly 2-hydroxypropylméthacrylamide) est utilisée pour composer un réseau d'hydrogels nanocomposites qui permet d'améliorer les propriétés chimiques, biologiques, de gonflement/dégonflement et physiques. Ils présentent diverses propriétés supérieures, par exemple, une résistance élevée, un bon module et une grande résistance à la chaleur.

Pour obtenir ces systèmes nanocomposites, une large gamme de nanoparticules est combinée avec les réseaux polymères, par ex, nanoparticules polymères dendrimères, polyesters hyperbranchés, nanomatériaux à base de carbone, des nanoparticules inorganiques/céramiques (Hydroxyapatite, silicates, phosphate de calcium) et les nanoparticules de métaux/nanoparticules d'oxyde métallique (25).

2.1 Structure du nanocomposite

En fonction de la nature des composants utilisés (silicate stratifié, cation organique et matrice polymère) et de la méthode de préparation, trois principaux types de composites peuvent être obtenus (30), lorsque l'argile stratifiée est associée à un polymère :

- **Composites non-mélangés** : dans ce type de composite, les interactions entre les particules d'argile et le polymère sont très faibles et donc, les polymères ne peuvent pas entrer dans les feuillets d'argile. Un composite à phase séparé est formé avec des propriétés mécaniques relativement pauvres.
- **Structures intercalées** : dans cette structure les chaînes polymères sont intercalées entre les couches de silicate, ce qui donne une morphologie multicouche bien structurée, constituée de couches polymères et inorganiques alternées. L'intercalation entraîne une séparation d'environ 2-3 nm entre les couches, qui est indépendante du rapport argile/polymère. Les propriétés de cette catégorie de nanocomposites ressemblent à celles des matériaux céramiques.

- Structures exfoliées ou délaminées : dans cette structure les couches d'argile sont bien séparées les unes des autres et dispersées individuellement dans la matrice polymère continue. Dans ce type de composite, la distance entre deux plaquettes peut être de l'ordre de 5 à 10 nm, voire plus. Dans ces systèmes, les interactions polymère-argile sont maximisées, ce qui entraîne des changements importants des propriétés mécaniques et physiques. Il est généralement admis que les systèmes exfoliés présentent de meilleures propriétés mécaniques que les systèmes intercalés.

3. Applications biomédicales

Les hydrogels et les hydrogels nanocomposites sont largement utilisés dans des applications biomédicales telles que, dans l'immunothérapie, les vaccins, la chirurgie plastique, la cicatrisation des plaies, l'électrophorèse, l'ingénierie tissulaire (régénération osseuse, cardiaque, dentaire), l'administration de médicaments, les pansements et ils ont une activité antibactérienne...(29).

4. Polymères

Les polymères mucoadhesifs sont généralement composés de réseaux hydrophiles qui contiennent de nombreux groupes fonctionnels polaires. Ce sont de grosses molécules constituées de monomères reliées entre elles par des liaisons covalentes, qui ont la capacité de former des interactions avec les substrats muqueux.

4.1 Alcool polyvinylique (PVA)

L'alcool polyvinylique est un polymère synthétique hydrosoluble représenté par la formule $(C_2H_4O)_n$. La valeur de n pour matériaux disponibles dans le commerce se situe entre 500 et 5000, ce qui équivaut à un poids moléculaire d'environ 20 000 à 200 000 g/mol (31).

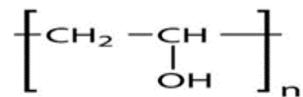


Figure 3 : Structure chimique du PVA (32).

4.2 Hypromellose (HPMC)

L'hypromellose ou encore hydroxypropyl méthylcellulose, est un produit semi-synthétique issu de la cellulose. C'est l'un des excipients les plus fréquemment utilisés en pharmacie en raison de sa facilité d'utilisation, de sa grande disponibilité, de sa bonne biocompatibilité, de sa biodégradabilité et de sa capacité supérieure à former des films (33).

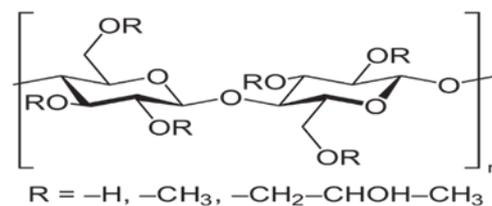


Figure 4 : Structure chimique de l'HPMC (34).

Les caractéristiques des deux polymères PVA et HPMC sont résumées dans le tableau II.

Tableau II : Caractéristiques des polymères PVA et HPMC (31).

Polymère		PVA	HPMC
Formule chimique		(C ₂ H ₄ O) n.	C ₅₆ H ₁₀₈ O ₃₀ .
Apparence		Solide sous forme de cristaux, blanc et inodore.	Une poudre fibreuse ou granulaire, blanche ou blanc crème, insipide et inodore.
Propriétés physico chimiques	Poids moléculaire	80 000 g / mol.	
	Solubilité	*Soluble dans l'eau. *Insoluble dans les solvants organiques.	*Soluble dans l'eau froide formant une solution colloïdale visqueuse. *Insoluble dans l'eau chaude, le chloroforme, l'éthanol (95%) et l'éther.
	Viscosité	Les grades de la viscosité dynamique d'une solution aqueuse à 4% p/v à 20°C est 11,6 à 15,4 cps.	*Un large éventail de types de viscosité est disponible dans le commerce. *Les solutions préparées à l'aide de solvants organiques ont tendance à être plus visqueuses.
	Température de solubilité dans l'eau	90° - 95 ° C.	25 °C.
Applications dans la formulation pharmaceutique		*Un agent de revêtement. *Lubrifiant. *Agent mucoadhésif. *Agent stabilisant ainsi qu'un agent viscosifiant. *Il est utilisé dans les formulations à libération prolongée pour l'administration orale.	*Agent dispersant, améliorant la dissolution. *Agent de libération prolongée. *Agent filmogène. *Agent mucoadhésif. *Agent solubilisant et épaississant. *Agent viscosifiant. *Il est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques orales, nasales, ophtalmiques et topiques.

5. Argiles

Les argiles sont des composés constitués par des particules fines du sol ayant moins de 2 μm de diamètre. Il existe deux grandes familles d'argiles selon l'échange ionique : les argiles anioniques et les argiles cationiques (35).

L'argile qui fait l'objet de ce travail est connue sous le nom de bentonite. Elle désigne généralement une poudre minérale constituée essentiellement de l'argile de montmorillonite (famille des smectites).

5.1 Bentonite

Le terme bentonite a été inventé en 1898 pour désigner une argile au toucher savonneux appartenant à la formation "Benton shale" et affleurant dans la région de Rock River (Wyoming, Etats Unies) où la première exploitation de bentonite aurait été découverte en 1890. Cette formation tire son nom de Fort-Benton situé au Nord de Rock River. Les bentonites sont des silicates d'alumine hydratés appartenant au groupe des Montmorillonites (36).

La Pharmacopée européenne 2008 définit la bentonite comme étant une argile naturelle contenant une forte proportion de montmorillonite, silicate d'aluminium hydraté d'origine naturelle, dans lequel certains atomes d'aluminium et de silicium peuvent être remplacés par d'autres atomes tels que le magnésium et le fer (37).

5.2 Types de bentonites

Il existe trois types de bentonites :

➤ Bentonite calcique : elle constitue la plus grande part de gisements exploités dans le monde. Elle contient essentiellement des ions (Ca^{2+}) en position interfoliaire. Ce type d'argile présente un taux de gonflement de 3 à 7 fois le volume initial.

➤ Bentonite sodique : c'est la bentonite utilisée dans ce travail ; ce sont des argiles rares. Leur ion interfoliaire ou échangeable est Na^+ . Elles ont un pouvoir de gonflement très élevé qui peut atteindre 12 à 18 fois le volume initial.

➤ Bentonite de potassium : aussi connu sous le nom de bentonite de potasse ou de K-bentonite. Cette bentonite est une argile illitique riche en potassium formée à partir d'une altération des cendres volcaniques (36).

5.3 Structure géométrique de la Montmorillonite

Elle est formée par une couche octaédrique comprise entre deux couches tétraédriques. La liaison des couches élémentaires est assurée par les forces assez faibles de Van Der Waals et des liaisons hydrogènes.

Leur structure a été définie par U.Hofman, K.Endel, D.Wilm, et la formule générale (pour la demi-maille) peut s'écrire : $M_x (\text{Al}_{2-x}\text{Mg}_x) (\text{Si}_4\text{O}_{10}) (\text{OH}) 2.z\text{H}_2\text{O}$.

Le remplacement des ions Al^{3+} par des ions de valences inférieures comme Mg^{2+} dans les couches octaédriques crée un déficit dans les charges positives qui sont responsables de 80% de la capacité d'échange cationique (CEC), la neutralité électrique sera garantie par des cations compensateurs (Na^+ , k^+ , Ca^{2+} ...) (35).

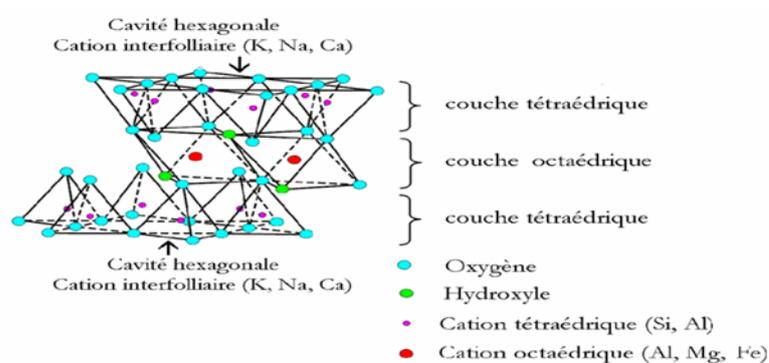


Figure 5 : Feuillet de phyllosilicate (38).

5.4 Propriétés de la bentonite

Les substitutions isomorphiques dans la partie cristalline de la montmorillonite sont source de la charge négative à la surface des feuillets. Cette charge négative, appelée charge permanente, permet à la montmorillonite d'échanger des cations (capacité d'échange cationique) et d'adsorber les molécules d'eau (capacité de gonflement). La montmorillonite a plusieurs autres caractéristiques importantes qui peuvent être résumées par sa grande surface spécifique et son état colloïdal (39).

5.5 Usages pharmaceutiques de bentonite

La bentonite est utilisée dans l'industrie pharmaceutique à la fois comme excipient et principe actif pour la préparation des formes pharmaceutiques liquides (suspensions, émulsions), semi-solides (crèmes, onguents) et solides (capsules, comprimés et poudres) pour administration topique ou orale (40). L'utilité des minéraux d'argile dans l'application pharmaceutique est due à des propriétés différentes telles que la capacité d'adsorption élevée, les réactions intercalaires, la surface élevée, l'inertie chimique, la capacité d'échange cationique élevée, la toxicité faible ou nulle pour le patient et le prix bas (41). Elle est donc utilisée pour :

- Administration orale : la bentonite administrée par voie orale peut agir comme anti diarrhéiques, protecteurs gastro-intestinaux, antiacide, laxatifs par voie osmotique (42).
- Administration topique : les smectites sont appliquées comme protecteurs dermatologiques pour adhérer à la peau, formant un film qui permet de la protéger mécaniquement contre les substances physiques ou chimiques externes, elle est recommandée dans les processus inflammatoires tels que l'acné, les furoncles et les ulcères (43). Les bentonites sont également utilisées à des fins antiseptiques (41). L'amalgame de bentonite avec d'autres minéraux argileux peut être utilisé comme pansement pour le traitement des lésions cutanées.

➤ Les différents rôles de la bentonite comme excipients dans la formulation pharmaceutique sont cités ci-dessous.

-Désintégrateurs, liants et diluants (44). Agents de suspension, émulsifiants, antiagglomérants (45) et correcteurs de saveurs (41, 43).

-Transporteurs et support de libération d'ingrédients actifs : la smectite et la bentonite correspondante sont bien adaptées pour servir de support pour l'encapsulation et libération des actifs , en raison de leur grande surface spécifique et de leur forte capacité d'échange cationique (46).

Chapitre 3 : Curcumine

La curcumine est un produit photochimique dérivé du curcuma, qui est une plante herbacée vivace appartenant à la famille des Zingibéracées. Familièrement, le curcuma est appelé "l'épice dorée" en raison de son caractère unique couleur jaune doré et saveur piquante terreuse. Elle a été utilisée par les Indiens depuis des siècles, sans effets secondaires connus, non seulement comme colorant et arôme alimentaire mais aussi pour traiter une grande variété de maladies (47).

La curcumine est l'une des principales substances présentes dans le rhizome de *Curcuma longa* (L) et autres *Curcuma spp.* Chimiquement, il existe trois substances polyphénoliques majeures qui appartiennent à la famille des curcuminoides : la curcumine (diferuloylmethane), la déméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine. Parmi ceux-ci la curcumine est la plus biologiquement active (48).

Elle a été isolée pour la première fois il y a près de deux siècles, en 1815 par deux scientifiques allemands, Vogel et Pelletier. La curcumine est une poudre insoluble dans l'eau obtenue sous forme cristalline en 1870 et finalement identifiée comme 1,6-heptadiène-3,5-dione-1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl) -(1E,6E) ou diferuloylméthane (49).

Selon la base de données PubMed, le premier rapport sur l'effet antibactérien de la curcumine a été publié en 1949 dans Nature et le premier essai clinique a été publié dans The Lancet en 1937. Bien que PubMed indique plus de 9200 publications sur la curcumine, il est intéressant de noter que près de 7500 d'entre elles ont été publiées au cours des 10 dernières années (9).

En 2015, Kumar et ses collègues ont créé et développé la Curcumine Resource Database (CRDB) qui a pour but de servir de passerelle pour accéder à toutes les données pertinentes et aux informations connexes sur la curcumine et ses analogues (50).

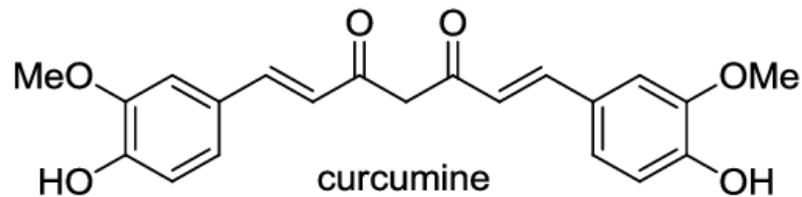


Figure 6 : Structure chimique de la curcumine (51).

1. Propriétés physicochimiques de la curcumine

- Le nom chimique : [1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione].
 - *Synonyme : diferuloylmethane.
 - *Numéro CAS : 458-73-7.
- Formule moléculaire et poids moléculaire : la formule moléculaire de la curcumine est $C_{21}H_{20}O_6$, et son poids moléculaire est de 368,38 Daltons.
- Point de fusion : le point de fusion de la curcumine est de 183°C.
- La solubilité : elle est pratiquement insoluble dans l'eau à pH acide et neutre mais soluble dans les solvants organiques polaires et non polaires ainsi que dans les alcalis ou dans des solvants acides tels que l'acide acétique glacial.
- Le pKa et coefficient de partage : la curcumine a trois valeurs différentes de pKa ; les deux premières valeurs sont dues aux groupements phénoliques et la troisième est due au proton énolique. Le coefficient de partage octanol-eau de la curcumine est de 3,29 (8).

2. Effets thérapeutiques de la curcumine

La curcumine présente des avantages pour la prévention et le traitement des maladies en raison de son bon profil d'innocuité et de son efficacité, de son bon profil de sécurité et de l'absence d'effets secondaires. Parmi ses effets thérapeutiques les plus marquants, on cite ci-dessous :

2.1 Effets antimicrobiens

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés pour l'activité antimicrobienne de la curcumine, notamment sa capacité à augmenter la perméabilité des parois cellulaires bactériennes, à inhiber la formation de microtubules, d'altérer les facteurs de virulence bactériens et d'interférer avec des voies biochimiques clés (52).

Le tableau III résume les différentes activités antibactérienne, antifongique et antivirale de la curcumine avec quelques espèces et leurs mécanismes d'inhibition.

Tableau III : Effets antimicrobiens de la curcumine (53).

Type d'activité	Espèces	Mécanisme d'inhibition	CMI
Activité antibactérienne	<i>Staphylococcus aureus</i>	-Inhibition de la croissance. -Inhibiteur de la Sortase A.	150 µg/mL
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-Inhibition de la croissance. -Inhibition de la formation de biofilms.	0,5 à 46,9 µg/mL
	<i>Streptococcus mutans</i>	-Inhibition de l'adhésion. -Inhibition de la formation de biofilms. -Inhibiteur de la Sortase A.	28*10 ⁶ µg/mL
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-Inhibition de la croissance.	
	<i>Bacillus subtilis</i>		
	<i>Bacillus cereus</i>		
	<i>Escherichia coli</i>	-Inhibition de la croissance. -Inhibition de la formation de biofilms.	30 µg/mL
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-Inhibition de la croissance.	
	<i>Listeria innocua</i>		
<i>Salmonella enteritica sérotype Typhimurium</i>			
<i>Helicobacter pylori</i>			
Activité antifongique	<i>Candida spp.</i>	-Inhibition de la croissance. -Inhibition de l'adhésion. -Inhibition de l'expression génétique. -Déclenchement de l'apoptose précoce.	
	<i>Cryptococcus spp.</i>	-Inhibition de la croissance.	
	<i>Dermatophytes</i>		
	<i>Aspergillus spp</i>	-Inhibition de la croissance. -Inhibition de la production d'aflatoxine.	
Activité antivirale	<i>HIV</i>	-Inhibiteur de protéase. -Inhibiteur d'intégrase. -Inhibiteur de la protéine Tat.	
	<i>HBV</i>	-Inhibiteur de réplication. -Inhibiteur d'ADNc.	
	<i>HCV</i>	-Inhibiteur d'entrée.	
	Virus de la grippe A (IAV)		
	<i>Herpès-virus (HSV)</i>	-Inhibition d'expression des gènes.	
	<i>Papillomavirus (HPV)</i>		

2.2 Effets antioxydants et les propriétés de piégeage des ROS

La curcumine a prouvé son activité antioxydante en inhibant les radicaux superoxydes, le peroxyde d'hydrogène et le radical oxyde nitrique en raison de la présence d'un groupe dicétone dans sa structure. D'autres études ont proposé que la curcumine améliore également l'activité de nombreuses enzymes antioxydantes telles que la catalase, la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et hème oxygénase-1 (OH-1). Ces activités réduisent la peroxydation lipidique en diminuant les dommages hépatiques. En outre, la curcumine est également capable d'augmenter l'activité des xénobiotiques enzymes détoxifiantes à la fois dans le foie et les reins, protégeant contre les processus de cancérogenèse (54).

2.3 Effets anti-inflammatoires

La curcumine est capable de diminuer l'inflammation en interagissant avec de nombreux processus inflammatoires (54).

La curcumine présente autres effets thérapeutiques tels que :

- Effet neuroprotecteur.
- Effet gastro-intestinal.
- Effet protecteur cardiovasculaire.
- Effet anti-cancer.
- Effet sur les maladies de la peau.
- Effet hepatoprotecteur.
- Effet sur les lésions pulmonaires.

Les propriétés antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires et antioxydantes de la curcumine sont des atouts souhaitables qui pourraient valider son utilisation dans le traitement des aphtoses et des ulcérations de la cavité buccale.

3. Facteurs affectant l'utilisation de la curcumine

➤ Changement de la couleur induit par le pH

- Pour des pH 2 à 7 tous les groupes hydroxyles sont protonés, la curcumine apparaît jaune dorée.
- Pour des pH 7 à 8,5 le groupe hydroxyle énolique est progressivement déprotoné, la curcumine prend une couleur plus brune-orangée.
- A des valeurs de pH encore plus élevées, les deux autres groupes hydroxyles phénoliques deviennent déprotonés, la curcumine prend une couleur rougeâtre (52).

➤ Dégradation chimique

- La dégradation alcaline : la solubilité dans l'eau de la curcumine augmente dans des conditions alcalines, ce qui contribue à augmenter le taux de décomposition chimique.
- La photodégradation : la curcumine (cristalline ou solubilisée) subit également une dégradation chimique lorsqu'elle est exposée à la lumière pour une longue durée. En général, la forme cristalline est plus stable à la photodégradation que la forme solubilisée.
- L'auto oxydation : la curcumine peut également se dégrader chimiquement en raison de réactions d'auto oxydation qui se produisent spontanément dans les solutions aqueuses (52).

Matériels et méthodes

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude expérimentale réalisée au niveau du laboratoire de recherche Toxicomed et le laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Médecine de Tlemcen durant la période allant d'Octobre 2021 au Mai 2022.

Les caractérisations ont été effectuées au niveau des laboratoires de recherche de l'université de Tlemcen : Laboratoire de Recherche sur les Macromolécules (LRM) et le Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO).

- **Objectif principal :** formulation des films mucoadhésifs en réalisant un système d'administration de médicament de type nanocomposite (PVA/B-Na) pour libération prolongée des curcuminoïdes.
- **Objectifs secondaires :** - Extraire les curcuminoïdes.

-Traiter la bentonite brute.

1. Matériels

1.1 Matière première

La matière première utilisée dans cette étude est résumée dans le tableau IV.

Tableau IV : Matière première utilisée dans cette étude.

Matériel végétal	Les rhizomes de « <i>Curcuma longa</i> » qui ont été achetés chez un herboriste de la wilaya de Tlemcen.
PVA	99+% hydrolysé, 89000-98000 g/mol Sigma Aldrich.
HPMC	Viscosité du HPMC7500-14000 mPa.s, Alfa Aesar, Allemagne.
Glycérol	9 Honeywell, Riedel-de-Haen, Allemagne.
Bentonite	Extraite à partir des gisements de Maghnia (wilaya de Tlemcen).
Acétone	Honeywell, Riedel-de-Haen, Allemagne.
Ethanol	Ethanol absolu, Honeywell, Riedel-de-Haen, Allemagne.
Méthanol	Honeywell, Riedel-de-Haen, Allemagne.
Hexane	VWR Chemicals, Karlsruhe, Allemagne.
Tampon PBS	Formule annexe I.

1.2 Équipements

➤ Matériels

Le matériel utilisé dans cette étude afin d'extraire les curcuminoïdes « CUR », traiter la bentonite et formuler les films est le suivant :

- Plaque chauffante munie d'agitation magnétique (ISOLAB® Labgreräte GmbH).
- Bain ultrason (BRANSON 200).
- Balance analytique (OHAUS® carat series).
- Etuve à plateau (LabTech®).
- Centrifugeuse (SIGMA 3-18 K).
- Rotavapeur (ISOLAB® Labgreräte GmbH).
- pH-mètre (OHAUS® / STARTER 3000).
- Montage de chauffage à reflux.

➤ Les équipements de caractérisation

Afin de caractériser les CUR, la bentonite sodique « B-Na » et les films préparés les équipements suivants ont été utilisés :

- Spectromètre infrarouge à transformé de Fourier (Agilent Technologies, Cary 600).
- Diffractomètre à rayons X Rigaku Miniflex 600.
- Spectrophotomètre UV-Visible Optizen.
- PLAQUE CCM.
- Electronic outside micrometer 0-25 mm pour mesure de l'épaisseur.

2. Méthodes

2.1 Traitement sodique de la bentonite

La purification et l'activation de la bentonite brute par le chlorure de sodium a été réalisée dans le but d'obtenir une matière première adaptée aux besoins de cette étude.

La bentonite brute a été obtenue à partir des gisements de Maghnia- Tlemcen. Le traitement sodique a été effectué selon la procédure décrite par D. Heddi, A. Benkhaled , A. Boussaid and E. Choukchou-Braham (55).

Les étapes représentées dans la figure 7, ont été effectuées :

Etape 1 : Broyage et tamisage

Environ 100g de bentonite brute a été broyée et tamisée. Afin d'obtenir un tamisât sous forme de grains de diamètre inférieur ou égal à 100 μm .

Etape 2 : Lavage

Une quantité de 40 g de bentonite (diamètre <100 μm) a été dispersée dans 1 L d'eau distillée et elle a été laissée sédimenter pendant 24 h. Cette étape a été répétée 2 fois.

Etape 3 : Purification

La purification de la bentonite a été effectuée par l'eau oxygéné H_2O_2 (10 V). Le mélange a été laissé sous agitation pendant 24h pour éliminer les substances organiques. Ensuite, il a été chauffé pendant 30 min à 60°C.

Matériels et méthodes

Etape 4 : Lavage

Un deuxième lavage a été effectué à l'eau distillée (3 fois), suivi d'une agitation du mélange pendant 15 min et une décantation de 24h.

Etape 5 : Activation par chlorure de sodium

Le sédiment récupéré a été dispersé dans 1L de solution de chlorure de sodium (1 M) et laissée à sédimenter pendant 24h. Cette étape a été répétée 3 fois afin d'obtenir une bentonite saturée en sodium appelée bentonite sodique (B-Na).

Ensuite, le résidu a été lavé avec de l'eau distillée pour éliminer les traces de chlore. Cette étape de lavage a été répétée jusqu'à ce que les ions chlorure sont complètement éliminés.

Etape 6 : Séchage

Après sédimentation, la B-Na a été récupérée, séchée et broyée afin d'obtenir une poudre fine.

Matériels et méthodes

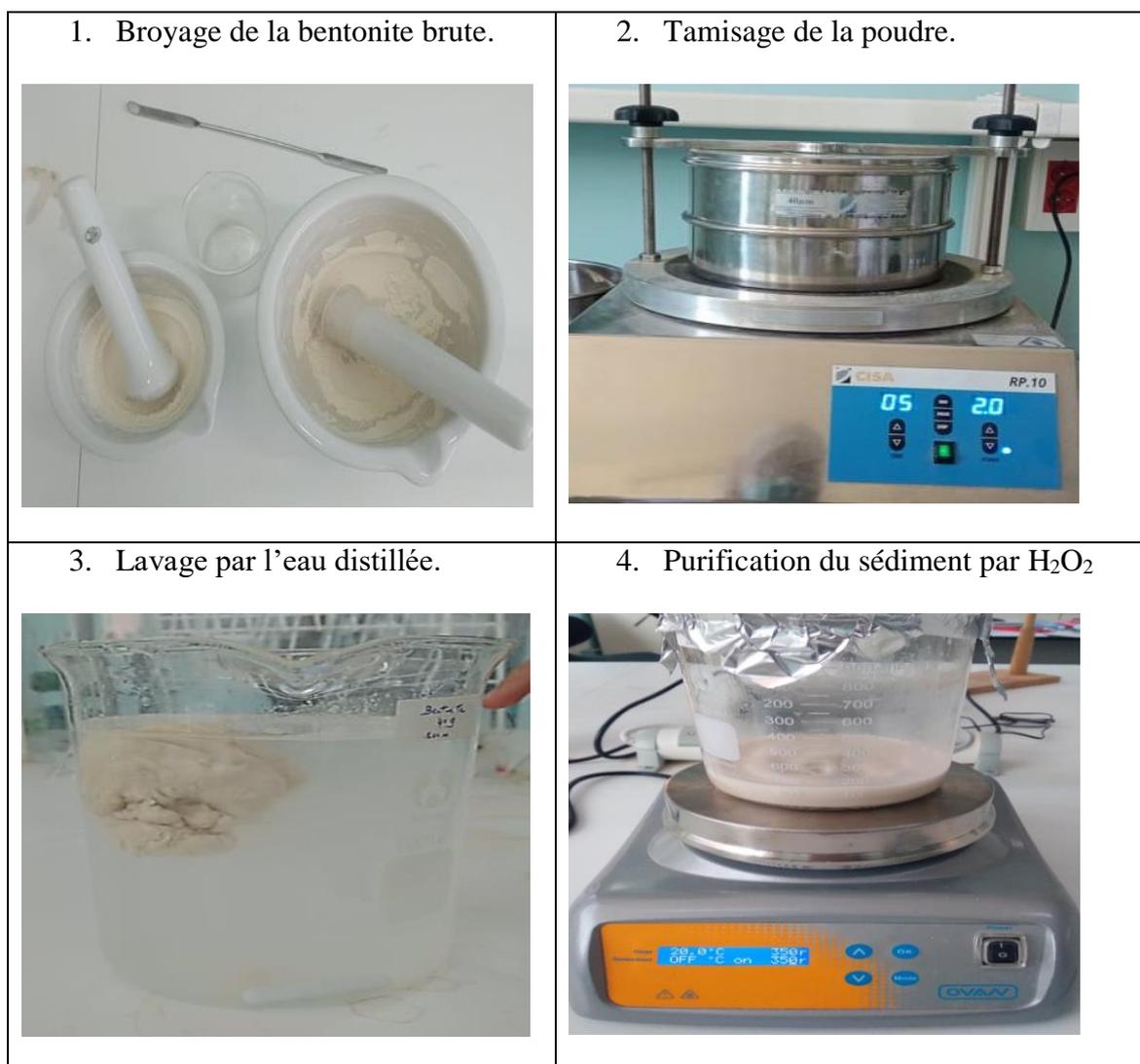


Figure 7 : Etapes de traitement sodique de la bentonite.

2.1.1 Caractérisation de la bentonite

➤ Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La spectroscopie infrarouge est basée sur l'interaction du rayonnement infrarouge avec la matière, qui affecte l'énergie vibratoire des molécules et induit des vibrations intermoléculaires et intramoléculaires à des fréquences spécifiques. Il en résulte un spectre

Matériels et méthodes

d'absorption infrarouge avec des bandes caractéristiques qui correspondent aux groupes fonctionnels de la molécule (56).

Une analyse FTIR a été réalisée pour la bentonite brute et la bentonite sodique (B-Na) à leurs états solides afin de vérifier l'efficacité du traitement par (Agilent Technologies, Cary 600). Le spectre des échantillons analysés a été enregistré entre 4000 et 400 cm^{-1} en utilisant les modes de transmission.

2.2 Extraction des curcuminoïdes

L'extraction de produit naturel est généralement de type solide-liquide, c'est-à-dire qu'un solide « la matrice végétale » est mélangé avec un liquide « le solvant d'extraction ».

Il existe plusieurs méthodes afin d'extraire les CUR à partir rhizomes de *Curcuma longa* comme la macération, le soxhlet, l'ultrasonication ...

Dans ce travail deux méthodes ont été utilisées pour l'extraction des CUR à partir de la poudre des rhizomes de *curcuma longa* : la macération et l'ultrasonication.

Les rhizomes ont été achetés chez un herboriste de Tlemcen puis ont été identifiés par un spécialiste en Pharmacognosie au niveau du laboratoire de Pharmacognosie- Département de Pharmacie Tlemcen.

➤ Etape 1 : Préparation de la poudre de *Curcuma L*

Afin d'extraire les CUR, les rhizomes de curcuma ont été lavés avec l'eau distillée. Ensuite, ils ont été coupés et laissés sécher à l'air libre pendant 24h puis dans l'étuve à 50°C pendant 24h. À la fin, un broyage des rhizomes sec ainsi qu'un tamisage de la poudre sont imposés (57). La figure 8 résume les étapes de préparation de la poudre.

Matériels et méthodes

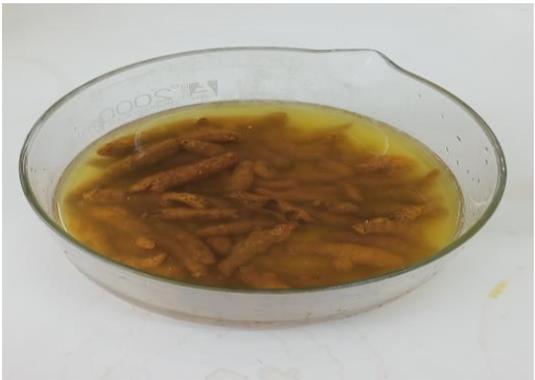
<p>1. Lavage des rhizomes de curcuma avec de l'eau distillée.</p> 	<p>2. Séchage des rhizomes à l'air libre.</p> 
<p>3. Séchage dans l'étuve à 50°C pendant 24h.</p> 	<p>4. Broyage des rhizomes sec et tamisage de la poudre de curcuma.</p> 

Figure 8 : Préparation de la poudre de *Curcuma L.*

➤ Etape 2 : Extraction

- **Extraction par macération**

Cette technique consiste en l'extraction des CUR à partir de la poudre de curcuma en utilisant à chaque fois un solvant organique différent : acétone, éthanol ou méthanol.

Le mélange « solvant-poudre » a été laissé sous agitation pendant trois périodes différentes : 24h, 48h et 72h. Le macérât a été filtré et le filtrat a été récupéré. Enfin, le solvant a été éliminé par un rotavapeur (57).

Les étapes sont décrites ci-dessous :

Matériels et méthodes

- 1- La poudre de curcuma a été introduite dans le solvant dans un rapport 1:30 (p/v). La suspension a été laissée sous agitation pendant soit 24h, 48h et 72h.
- 2- Le macérât a été filtré.
- 3- Le solvant a été éliminé sous pression en utilisant un rotavapeur sous agitation de 90 RPM à la température 32°C.

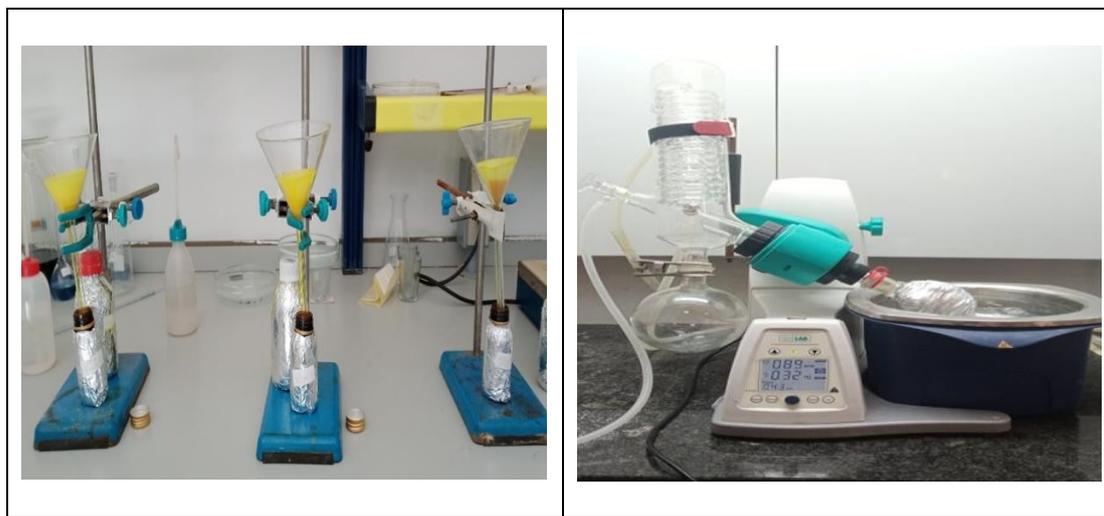


Figure 9 : Extraction par macération.

Ces étapes ont été répétées plusieurs fois jusqu'à obtention du macérât limpide.

- **Extraction par ultrasonication**

Cette technique est basée sur l'utilisation d'un ultrason. Le solvant utilisé est l'acétone.

Le mélange poudre de curcuma et solvant a été laissé dans un bain à l'ultrason pendant un temps déterminé. Ensuite, le solvant a été éliminé par rotavapeur (58).

Les étapes suivies sont :

- Un mélange de la poudre de curcuma dans l'acétone (1 :10) (p/v) a été soumis à une sonication pendant 40min.
- Le solvant a été éliminé sous pression dans rotavapeur sous agitation de 90 RPM à la température 32°C.

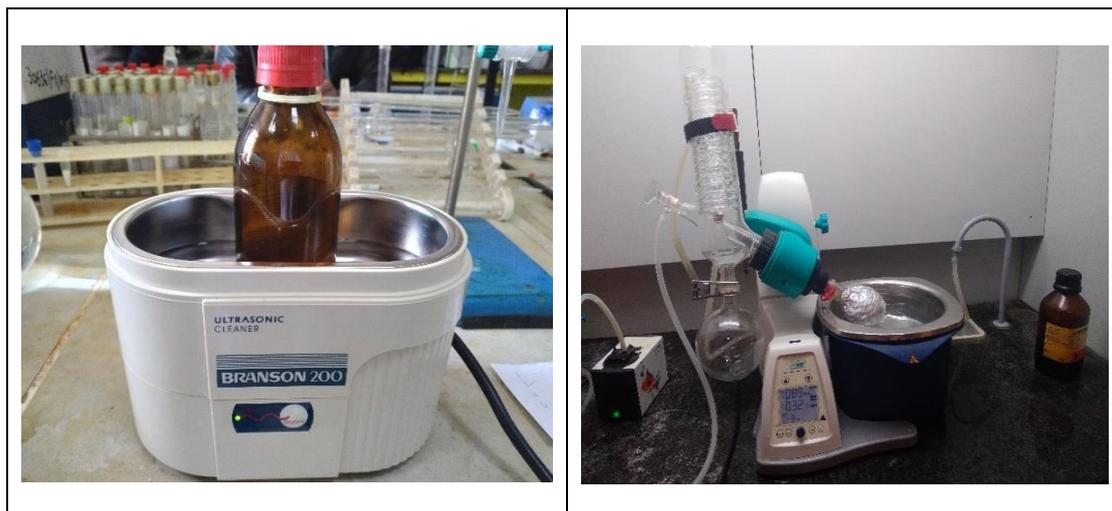


Figure 10 : Extraction par ultrasonication.

➤ Etape 3 : Purification

Une étape supplémentaire commune entre les deux techniques est la purification de la poudre récupérée afin d'avoir les CUR dont la curcumine fait partie.

Cette purification a été réalisée en utilisant le protocole de HA Pawar, AJ Gavasane et PD Choudhary légèrement modifié (59).

Cette étape consiste en l'utilisation de l'hexane. La poudre obtenue par l'extraction a été laissée en contact avec le solvant pendant 24h, puis mis sous agitation pendant 3h. A la fin une centrifugation a permis de séparer les curcuminoïdes de l'oléorésine. Les CUR ont été séchées dans l'étuve et stockés à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ces étapes sont représentées dans la figure 11.



Figure 11: Purification des CUR.

2.2.1 Caractérisations des curcuminoides

Les CUR ont été caractérisées par les méthodes suivantes :

➤ Calcul de rendement

Le rendement de l'extrait obtenu « poudre des CUR » est défini comme étant le rapport entre la masse de l'extrait et la masse de la matière initiale utilisée (60). Ce rendement est calculé par l'équation suivante :

Matériels et méthodes

$$R (\%) = \frac{Me}{Mi} \times 100 \dots \dots \dots \text{Équation 1.}$$

R (%) : Rendement exprimé en %.

Me : Masse de l'extrait sec en gramme.

Mi : Masse de matière initiale en gramme.

➤ Test de solubilité

La solubilité est une caractéristique qui peut être qualitative ou quantitative. Quand c'est qualitatif c'est afin de décrire le comportement d'une espèce chimique par rapport à un solvant. Elle indique la capacité d'une espèce chimique à se dissoudre ou non dans un solvant (61).

La solubilité des CUR obtenues a été testée dans : l'eau distillée, l'éthanol, l'acétone et DMSO.

➤ Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie en couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire constituée d'un matériau approprié est étalée en une couche mince uniforme sur un support (plaque) de verre, de métal ou de plastique. Des solutions d'analytes sont déposées sur la plaque avant le développement. La séparation est basée sur l'adsorption, la partition, l'échange d'ions ou sur des combinaisons de ces mécanismes et s'effectue par migration (développement) de solutés (solutions d'analytes) dans un solvant ou un mélange approprié de solvants (phase mobile) à travers la couche mince (phase stationnaire) (56).

La CCM a été utilisée pour la caractérisation des CUR.

Matériels et méthodes

- Le mode opératoire

-Préparation de l'échantillon : la quantité des CUR a été dissoute dans le méthanol.

-Préparation de la phase stationnaire : une plaque de silice pour CCM (9cm/ 4cm).

-Préparation de la phase mobile : un mélange de 10 ml de (dichlorométhane :méthanol) avec une proportion de (99 :1) (v/v) (62).

- Calcul du rapport frontal :

Le rapport frontal (RF) est défini comme le rapport entre la distance parcourue par le constituant « CUR » et la distance parcourue par l'éluant.

➤ Spectroscopie UV-visible

La spectrophotométrie d'absorption dans le domaine Ultraviolet-visible a toujours été une méthode facile à mettre en œuvre, basée sur la structure électronique d'un composé ou plutôt d'une fraction de ce composé pour mettre en évidence sa présence (analyse qualitative) et de connaître sa concentration (analyse quantitative). Son emploi est de plus en plus réservé à l'analyse quantitative via la loi de Beer-Lambert. Le domaine Concerné s'étale de 80 à 800 nm (63, 64).

La spectrophotométrie UV-visible a été utilisée pour déterminer le maximum d'absorption des CUR obtenus en utilisant l'éthanol comme solvant solubilisant.

➤ Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

Le PA « CUR » a été analysé par l'appareil Agilent Technologies, Cary 600 sous sa forme solide.

Matériels et méthodes

➤ Diffraction des rayons X (DRX)

La diffraction des Rayons X est une technique de caractérisation des matériaux cristallisés, elle est basée sur les interactions de la structure cristalline d'un échantillon avec des radiations de courte longueur d'onde (65).

Le principe est le suivant : les faisceaux de Rayons X produits par le tube sont envoyés sur l'échantillon dans lequel ils sont déviés par les atomes. Ces faisceaux diffractés interfèrent entre eux, conduisant à la production d'un signal intense dans certaines zones précises de l'espace. C'est ce signal qui est collecté par le détecteur, et tracé sous forme d'une courbe (diffractogramme) qui présente des pics à des angles bien spécifiques de diffraction. La position de ces pics est une véritable signature de l'arrangement des atomes à l'intérieur d'un cristal (distance entre atomes, entre plans intra cristallins).

La relation empirique qui relie les angles auxquels sont observés les pics et les distances entre plans atomiques est la loi de Bragg (66).

$$2d_{hkl} \sin \theta = n \lambda \dots\dots\dots \text{Équation 2.}$$

λ = longueur d'onde de la source.

d : espacement entre 2 plans parallèles du cristal.

θ : angle de Bragg entre le faisceau incident et le réseau de plan.

Le PA « CUR » a été analysé par un diffractomètre Rigaku Miniflex 600. Le balayage d'intensité a été enregistré dans des conditions standards.

2.3 Formulation des films

Afin d'obtenir la formulation désirée de film avec les composants et les quantités adéquates, une logique des étapes a été respectée :

- ✓ Préparation des films placebos et le choix de la formule la plus adaptée en réalisant des contrôles organoleptiques et les tests de gonflement.
- ✓ Introduction de PA « CUR » dans les deux systèmes de matrice « polymère » et « polymère-argile » et le contrôle du gonflement, taux d'encapsulation et de libération de chaque film.
- ✓ Optimisation de la formulation en effectuant une légère modification sur le protocole ainsi que la composition.

2.3.1 Films placebos

La méthode de formulation des différents films est la méthode casting. Elle consiste à dissoudre/disperser chacun des composants dans un solvant adéquat et à mélanger les différentes solutions/suspensions par la suite. La solution obtenue est étalée sur une surface plane pour que les solvants s'évaporent et que le film se forme (10). Les protocoles de préparation sont résumés dans le tableau V.

Matériels et méthodes

Tableau V : Méthodes de formulation des films placebos.

Composants	Méthode
HPMC	Le système de matrice polymère a été préparé en dispersant la quantité exacte du polymère dans l'eau distillée sous agitation à température ambiante jusqu'à l'obtention d'une solution colloïdale visqueuse d'aspect homogène (31).
PVA	Les quantités requises du polymère ont subi un chauffage à reflux approximativement de 80° à 100° sous agitation continue jusqu'à dissolution complète de PVA (67).
PVA + HPMC	Chaque matrice de polymère a été préparée séparément, comme c'est indiqué précédemment, dans la moitié de volume d'eau distillée. Ensuite, les deux solutions ont été mélangées par incorporation de la solution visqueuse de HPMC dans la solution légèrement refroidie du PVA. Le mélange a été laissé sous agitation continue jusqu'à l'obtention d'une solution homogène tout en maintenant le chauffage (68).
PVA + Gly	Des quantités différentes de glycérol (Gly) ont été ajoutées à la solution de polymère après diminution de la température. Puis, le mélange a été laissé sous agitation pendant 30 min (69).
PVA+ B-Na +Gly	Au début, les quantités de B-Na requises ont été dispersées dans l'eau distillée à température ambiante (1h à 2h). Ensuite, la quantité correspondante de PVA a été ajoutée progressivement, la température a été augmentée jusqu'à stabilisation à 90°. Ce mélange a été laissé sous agitation jusqu'à dissolution complète de PVA. Puis, le Gly a été ajouté après un léger refroidissement de la préparation (12). Les étapes de préparation de cette formulation sont résumées dans la figure 12.

Les différentes préparations ont subi une ultrasonication pendant 15min. Puis, elles ont été coulées après léger refroidissement dans des boîtes de Pétri et laissés sécher à température ambiante jusqu'à ce qu'un film soit formé.

Matériels et méthodes

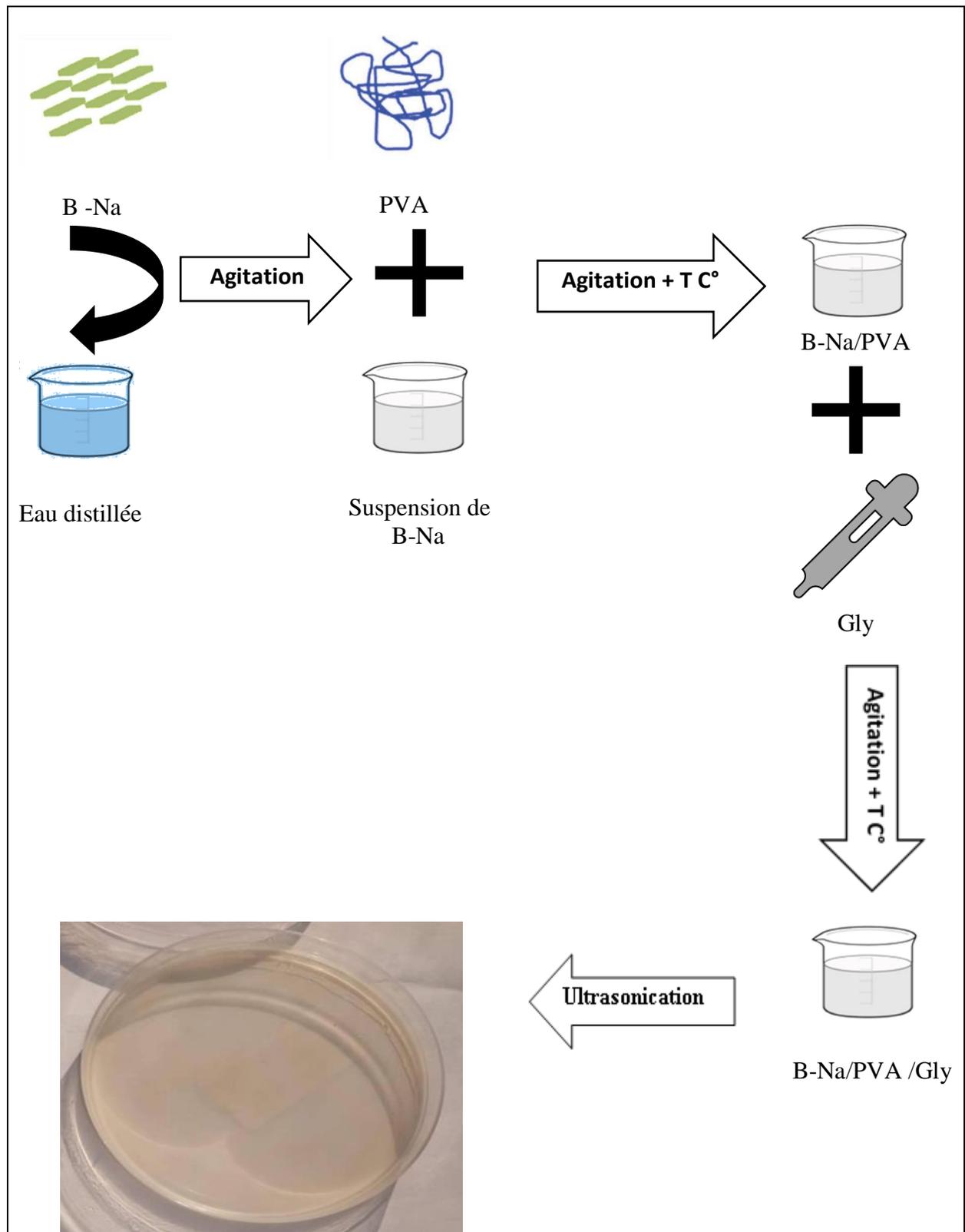


Figure 12: Etapes de formulation des films placebos (B-Na/PVA/Gly).

Matériels et méthodes

➤ Composition des films placebos

Les quantités en pourcentage de chaque composant nécessaire pour former les différents films placebos sont résumées dans le tableau VI.

Tableau VI: Composition des différents films placebos.

Film	HPMC	PVA	Gly	B-Na
F1	2%	-	-	-
F2	3%	-	-	-
F3	-	2%	-	-
F4	-	4%	-	-
F5	-	6%	-	-
F6	2%	2%	-	-
F7	-	4%	1,5%	-
F8	-	4%	0,75%	
F9	-	4%	0,75%	1%
F10	-			2%
F11	-			3%

2.3.2 Préparation des films à base des curcuminoïdes

Les films à base de PA, ont été préparés en utilisant la méthode casting suivant les protocoles cité ci-dessous. La quantité des CUR utilisée dans les films est de 0,05%, solubilisée dans un volume de l'éthanol.

Matériels et méthodes

➤ Film à base des CUR sans B-Na

La matière active « CUR » préalablement dissoute dans l'éthanol a été ajoutée à la solution de PVA refroidie à 40°C. Le mélange a été laissé sous agitation pendant 1h. Ensuite, le Gly a été introduit au mélange et laissé sous agitation pendant 30 min.

Puis, la préparation a subi une ultrasonication de 15min afin d'éliminer les bulles d'air. Enfin, elle a été coulée dans la boîte de pétri et laissée sécher à température ambiante.

➤ Film à base des CUR avec B-Na

Deux protocoles différents ont été utilisés pour former les films.

Protocole 1

La B-Na a été laissée sous agitation dans l'eau distillée pendant 2h puis le PVA a été ajouté progressivement suivi d'une augmentation de la température à 90°C. Le mélange a été laissé sous agitation jusqu'à dissolution complète de PVA.

Le principe actif « CUR » préalablement dissout dans l'éthanol a été ajouté au mélange précédent après une diminution de la température à 40°C. Ensuite, il a été laissé sous agitation pendant 1h. A la fin, le Gly a été introduit et laissé sous agitation pendant 30 min.

Protocole 2

La B-Na a été laissée sous agitation dans l'eau distillée pendant 24h. La suspension obtenue a été ajoutée à la solution de PVA, le mélange a été laissé sous agitation à une température de 80°C pendant 1h. Puis le principe actif « CUR » préalablement dissout dans un volume d'éthanol a été ajouté au mélange et laissé sous agitation pendant 1h. A la fin, le Gly a été ajouté et laissé toujours sous agitation pendant 30min.

Matériels et méthodes

Les films formés en respectant les deux protocoles précédents ont subi une ultrasonication de 15min. Puis, les préparations ont été coulées dans les boîtes de pétri et laissées sécher à température ambiante (figure 13).



Figure 13: Mélange à base des CUR après coulée.

➤ Composition des films

Le tableau VII résume la composition des films à base des CUR.

Tableau VII : Composition des films à base des CUR.

Le film	PVA	B-Na	CUR	Ethanol	Gly
FCUR	4%	-	0,05%	2ml	0,75%
FCUR1	4%	2%	0,05%	2ml	0,75%
FCUR2				1ml	
FCUR3				100µl	

2.3.3 Méthodes de Caractérisation et de contrôle des films

➤ Caractères organoleptiques

De nombreuses caractéristiques organoleptiques ont été estimées visuellement, telles que la couleur, la transparence, l'homogénéité, la flexibilité et le diamètre.

Ces caractéristiques ont une grande utilité dans la sélection des composants appropriés et leur pourcentages pour formuler un film adapté à l'utilisation buccale (70).

➤ Mesure de l'épaisseur de film

L'épaisseur de chaque film a été mesurée en utilisant un pied à coulisse digital en trois points différents du film, et l'épaisseur moyenne a été calculée (3).

➤ Test de gonflement des films

Le pourcentage de gonflement ou le pourcentage d'absorption des films a été déterminé en testant la capacité des films avec CUR et sans CUR à absorber le tampon phosphate pH= 6,8 (3).

Trois morceaux secs de chaque film (1 cm²) préalablement pesés ont été trempés dans 5mL de milieu. Après des intervalles de temps définis, ces échantillons ont été séchés et pesés.

Tableau VIII : Conditions du test de gonflement.

Conditions	Sans CUR*	Avec CUR**
Temps	Après 3h.	1h, 2h, 3h, 24 h.
Température	Température ambiante (3).	37 ° C (71).

*Test point final afin de sélectionner les composants et leurs pourcentages.

**Cinétique de gonflement afin d'étudier le comportement des films retenus.

Matériels et méthodes

L'indice de gonflement ou l'absorption d'eau (%) des films a été calculé en utilisant l'équation donnée :

$$\text{I.G (\%)} = \frac{\text{Pft} - \text{Pf0}}{\text{Pf0}} \times 100 \dots\dots\dots \text{Équation 3.}$$

I.G : l'indice de gonflement.

Pf_t : le poids du film à temps t.

Pf₀ : le poids du film au temps 0.

➤ Spectroscopie UV-visible

La spectrophotométrie UV-visible a été utilisée pour l'analyse quantitative dans le test de libération et d'encapsulation de PA.

➤ Test d'encapsulation des curcuminoïdes

La quantité encapsulée en CUR a été déterminée en mettant 3 morceaux de film séparément (1 cm²) sous agitation à température ambiante dans 10 mL de DMSO jusqu'à dissolution complète de film. A partir de cette solution, 2 mL a été prélevée et l'absorbance a été mesurée à 420 nm par spectroscopie UV-visible (3).

La concentration des CUR libérées du film a été calculée sur la base d'une courbe d'étalonnage des CUR dans DMSO (Annexe II). La teneur moyenne a été calculée selon l'équation donnée :

$$\text{CUR encapsulées (\%)} = \frac{\text{Quantité mesurée de CUR dans le film}}{\text{Quantité théorique de CUR dans le film}} \times 100 \dots\dots \text{Équation 4.}$$

Matériels et méthodes

➤ Test de libération des curcuminoides in vitro

Le profil de libération des CUR à partir de film a été déterminé sur tous les films à base de PA. Trois morceaux de chaque film de taille 2 cm² ont été immergés dans un mélange contenant 20 mL de PBS et 5% DMSO (v/v) comme milieu de libération (72). Les films ont été laissés sous une faible agitation dans des bains marie à température de 37 °C. À intervalle de temps (0, 15 min, 30 min, 45min, 1h, 2h, 3h et 24 h), la concentration des CUR a été quantifiée par UV-visible à 420 nm.

Le pourcentage des CUR libérées à partir du film a été calculé sur la base d'une courbe d'étalonnage des CUR dans le mélange PBS/DMSO (Annexe III). Il a été calculé selon l'équation donnée :

$$\text{CUR libérées (\%)} = \frac{\text{CUR libérées}}{\text{CUR totale}} \times 100 \text{ (73)} \dots\dots\dots \text{Équation 5}$$

Résultats et discussion

1. Bentonite sodique

Après traitement de la bentonite brute, la poudre de la B-Na (Figure 14) a été caractérisée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).

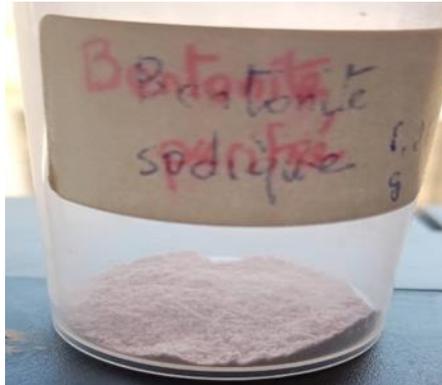


Figure 14: poudre de B-Na.

2.1 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

Une comparaison entre le FTIR de la bentonite brute et la B-Na est représentée dans la figure 15.

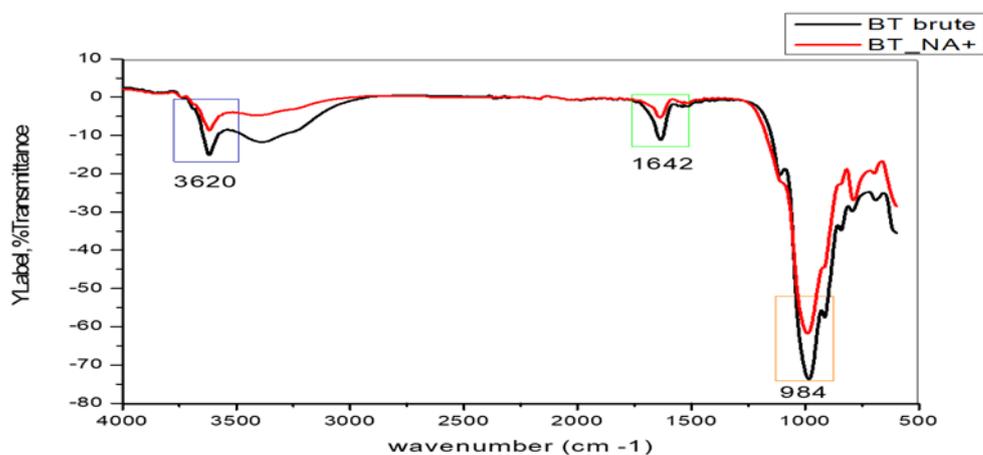


Figure 15 : Spectre FTIR de la bentonite brute/B-Na.

Résultats et discussion

✓ Bentonite brute

Les bandes caractéristiques de la bentonite brute sont les suivantes :

- Une large bande près de 984 cm^{-1} est liée aux vibrations d'étirement des groupes Si-O.
- Le pic à 1642 cm^{-1} est pour la flexion H-O-H piégé dans la matrice « site interfoliaire ».
- Une bande large entre 3550 et 3000 cm^{-1} correspondant à une vibration des liaisons O-H liés.
- La bande fine à 3620 cm^{-1} correspond aux vibrations d'étirement des liaisons O-H libres.

✓ Après activation de la bentonite

- Le changement le plus significatif est une baisse d'intensité de la bande de la région d'étirement Si-O à 984 cm^{-1} . Cela peut être attribué à la formation d'un réseau tridimensionnel de la silice amorphe lors de l'activation de la bentonite ce qui peut exposer d'avantage des sites d'absorption. L'augmentation de la quantité de silice amorphe, au fur et à mesure lors de l'activation sodique entraine une destruction de la couche tétraédrique.
- Une diminution d'intensité de la bande située à 1642 cm^{-1} indique probablement la diminution des molécules H_2O après échange cationique. De plus, une forte diminution de la bande d'absorption correspondant à la vibration OH à 3620 cm^{-1} est due à l'élimination des cations octaédriques, provoquant ainsi la perte de l'eau et des groupes hydroxyles qui leurs sont coordonnés. Ceci peut indiquer la présence de sites OH libres sur la bentonite active.
- La diminution de la bande large caractéristique de la bentonite apparait vers 3000 cm^{-1} « qui correspond aux vibrations fondamentales d'étirement de différents groupes -OH présents dans les unités Mg-OH-Al, Al-OH-Al, et Fe-OH-Al dans la couche octaédrique », ceci fait référence à la destruction de cette couche (74).

Résultats et discussion

Les résultats d'analyse de FTIR de la bentonite avant et après le traitement ont montré l'efficacité de ce dernier.

2. Curcuminoïdes

Dans ce travail, deux méthodes d'extraction des CUR ont été utilisées ; la macération et l'ultrasonication.

Le protocole de la macération a été arrêté à cause de ses nombreuses limites :

-Une matrice doit généralement subir plusieurs extractions successives en utilisant des solvants de plus en plus polaires afin d'obtenir des mélanges enrichis en molécules d'intérêt.

-Elle nécessite l'utilisation d'une quantité considérable de solvant, des temps d'extraction très longs.

-C'est une méthode coûteuse utilisant un procédé fastidieux.

Le protocole de l'ultrasonication a été maintenu, et les échantillons des CUR (Figure 16) ont été caractérisés.



Figure 16: poudre des CUR.

Résultats et discussion

Les résultats présents ci-dessous concernent uniquement le procédé d'extraction par ultrasonication.

2.1 Rendement

Le rendement des CUR extraites a été déterminé par rapport à 4g de la poudre de curcuma en utilisant l'équation 2 :

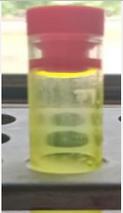
$$R=5,4\%.$$

Toutefois, il est difficile de comparer strictement le résultat obtenu avec ceux de la bibliographie, car le rendement n'est que relatif et dépend de l'espèce végétale étudié, les conditions de séchage et d'entreposage ainsi que l'ultrason utilisé.

2.2 Solubilité

Le tableau IX résume les résultats du test de solubilité des CUR dans les différents solvants.

Tableau IX : Test de solubilité des CUR.

Eau distillée	Ethanol	Acétone	DMSO
			
Insoluble	Soluble	Soluble	Soluble

Les CUR sont insolubles dans l'eau distillée. Or, elles possèdent une très bonne solubilité dans l'éthanol, acétone et le DMSO. Ces résultats sont cohérents à la littérature (8).

Résultats et discussion

2.3 Chromatographie sur couche mince

Les résultats (figure 17) permettent d'attribuer les trois spots dont les R_f sont : 0,42, 0,22, 0,11 de l'extrait acétonique brut, à la curcumine, la déméthoxycurcumine, et la bis-déméthoxycurcumine respectivement.

Les résultats de la CCM confirment la présence des CUR en se référant à la littérature(62).

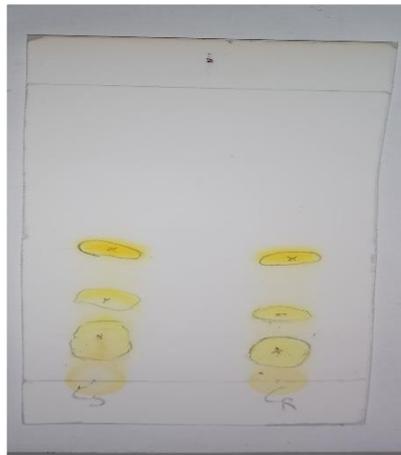


Figure 17 : Plaques CCM des CUR.

2.4 Spectroscopie UV-visible

Après un balayage des absorbances, la longueur d'absorption maximale a été déterminée :

$$\lambda_{\max} = 420 \text{ nm.}$$

Cette dernière correspond au λ_{\max} rapporté dans la littérature (8).

Résultats et discussion

2.5 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

Le FTIR des CUR extraites du rhizome de *Curcuma L* est représenté dans la figure 18.

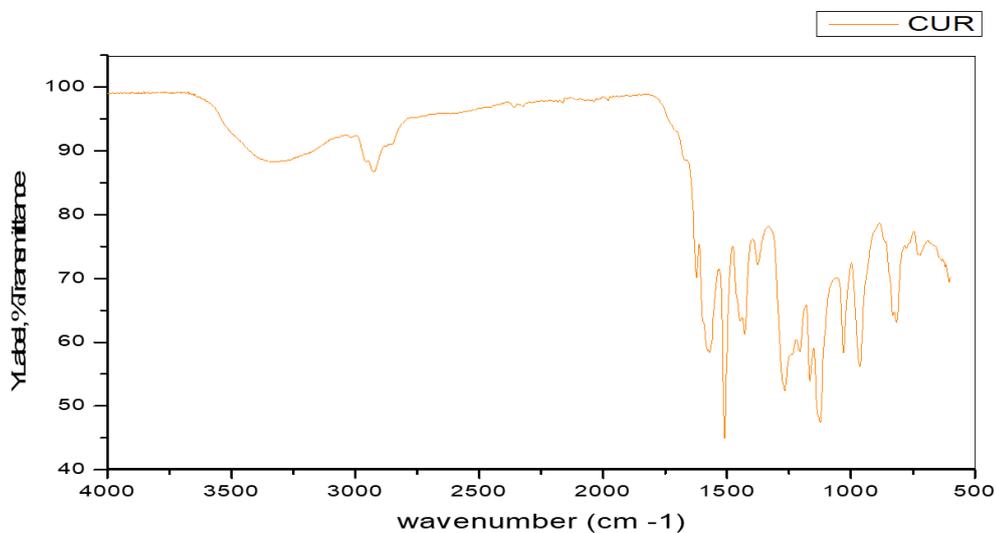


Figure 18 : Spectre FTIR des CUR extraites du rhizome de *Curcuma longa*.

Le spectre FTIR des CUR extraites (figure 18) a montré des bandes caractéristiques qui sont résumées dans le tableau X.

Tableau X : Bandes caractéristiques des CUR.

Longueurs d'onde	Attributions
3355 cm ⁻¹	O-H.
2925 cm ⁻¹	Liaison C-H aliphatique.
1623cm ⁻¹	C=C.
1509 cm ⁻¹	C=O.
1267 cm ⁻¹	C-O.
721 cm ⁻¹ et 964 cm ⁻¹	C-H du cycle aromatique.

Résultats et discussion

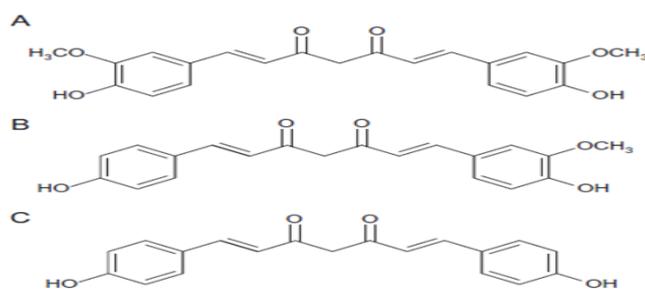


Figure 19 : Formules chimiques des CUR : (A) curcumine, (B) déméthoxycurcumine, (C) bis-déméthoxycurcumine(8).

Ces bandes caractéristiques correspondent au spectre FTIR rapporté dans la littérature (75).

2.6 DRX

Le DRX des CUR extraits du rhizome de *Curcuma longa* est représenté dans la figure 20.

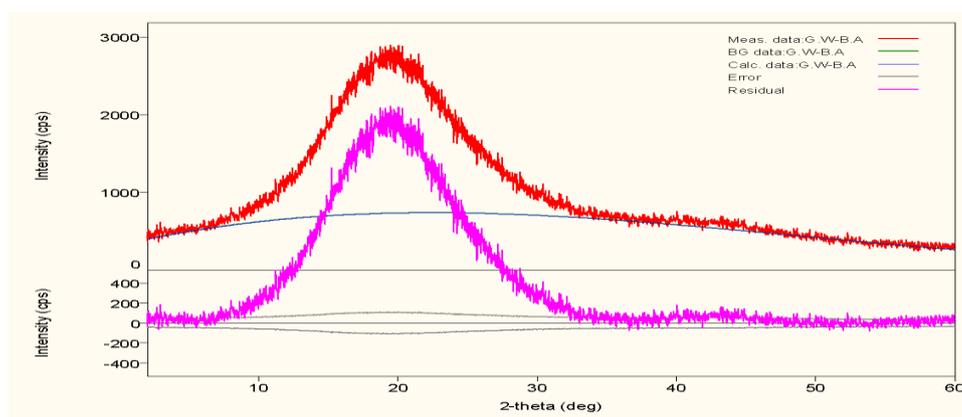


Figure 20 : DRX des CUR extraites du rhizome de *Curcuma longa*.

Résultats et discussion

Les pics caractéristiques des CUR n'ont pas été observés, ce qui indique que les CUR sont présentes sous la forme amorphe.

Ceci est nécessaire car la forme amorphe aide à la diffusion facile des CUR dans la matrice. Dans la littérature, les pics caractéristiques de la curcumine sont apparus à une diffraction angle de $2\theta = 7,96^\circ, 8,9^\circ, 12,26^\circ, 14,54^\circ, 17,24^\circ$ (76).

Les résultats d'analyse FTIR et CCM confirment la présence des CUR dans l'extrait. Ce qui a permis de conclure que le procédé d'extraction « l'ultrasonication » était réussi.

3. Formulation des films

3.1 Choix des composants des films placebos et de leurs pourcentages

Le choix des composants et de leurs pourcentages a été effectué suite à une sélection basée sur les caractères organoleptiques et le test de gonflement des films placebos.

3.1.1 Première sélection : le choix de polymère et de son pourcentage

➤ Caractères organoleptiques

Les caractères organoleptiques des films placebos du F1 à F6 sont résumés dans le tableau XI.

Résultats et discussion

Tableau XI : Caractères organoleptiques des films placebos de F1 à F6.

Films	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Composition	HPMC 2%	HPMC 3%	PVA 2%	PVA4%	PVA 6%	PVA 2% HPMC2%
Couleur	Incolore	Incolore	Incolore	Incolore	Incolore	Incolore
Transparence	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Homogénéité Visuelle	+++	+++	+++	+++	+++	++
Flexibilité	+++	+++	+++	++	+	++
Diamètre (mm)	90	90	90	86	85	88
Épaisseur (mm)	0,038± 0,005	0,036± 0,0007	0,039± 0,001	0,058 ± 0,002	0,087 ± 0,005	0,062 ± 0,002

*+++ : Transparent

*+ : Non transparent.

*+++ : Homogène

*++ : Légèrement homogène

*+ : Non homogène

*+++ : Flexible

*++ : Légèrement flexible

*+ : Rigide

Selon les résultats représentés dans le tableau ci-dessus, les points suivants ont été récapitulés :

- ✓ Tous les films obtenus ont été incolores, transparents et présentant une homogénéité à l'œil nu comparable sauf pour le film F6 qui a été hétérogène.
- ✓ Le diamètre et l'épaisseur des films dépendent de la nature du polymère et de sa quantité.
- ✓ Les films à base de HPMC F1 et F2 n'ont présenté aucun problème d'aspect physique.
- ✓ Un rétrécissement a été remarqué pour les films F4 et F5. Le diamètre est inversement proportionnel à la quantité de PVA. Or, l'épaisseur augmente proportionnellement avec la quantité de PVA.
- ✓ Le film F6 qui présente le mélange PVA et HPMC a subi un rétrécissement.

Le contrôle des caractères organoleptiques a permis l'élimination du film F3 à cause de sa fragilité et sa finesse. Cela peut être expliqué par la faible quantité du PVA (2%).

Résultats et discussion

➤ Test de gonflement

Ce test a été réalisé pour les films placebos F1 à F6, à l'exception du film F3 éliminé. Les résultats sont représentés sous formes d'histogramme dans la figure 21.

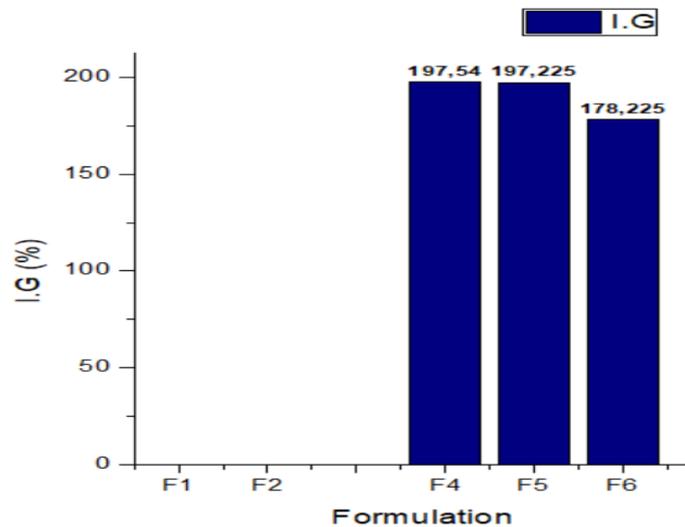


Figure 21 : Histogrammes des I.G. des films placebos F1, F2, F4, F5 et F6.

- ✓ Les films F1 et F2 ont subi une dissolution complète. Cette dissolution complète peut être expliquée par le faible poids moléculaire de HPMC.
- ✓ Le film F4 et F5 ont presque le même indice de gonflement. Le PVA autant que polymère forme un réseau dans le milieu (tampon phosphate) grâce à ses groupements hydroxyles qui le rendent apte à gonfler dans ce dernier.
- ✓ Le film F6 qui représente le mélange de deux polymères PVA et HPMC, son gonflement a été légèrement diminué par rapport à celui des films F4 et F5. Cette diminution est probablement due à la présence du HPMC.

Suite aux résultats de ce test, le polymère choisi pour la formulation des films est le PVA avec un pourcentage de 4%.

Résultats et discussion

3.1.2 Deuxième sélection : le choix du pourcentage du glycérol

L'association du PVA avec le glycérol présente des propriétés exceptionnelles qui sont expérimentées par de nombreux chercheurs.

Le glycérol a été ajouté afin de palier le problème de rétrécissement et de flexibilité dans le film F4.

➤ Caractères organoleptiques

Les caractères organoleptiques des films placebos du F7 et F8 sont résumés dans le tableau XII.

Tableau XII : Caractères organoleptiques des films placebos de F7 et F8.

Films	F7	F8
Composition	PVA 4%, Gly 1,5%	PVA 4%, Gly 0,75%
Couleur	Incolore	Incolore
Transparence	+++	+++
Homogénéité visuelle	+++	+++
Flexibilité	+++	+++
Diamètre (mm)	90	90
Epaisseur (mm)	0,083 ± 0,002	0,069 ± 0,002

*+++ : Transparent *+ : Non transparent.

*+++ : Homogène *++ : Légèrement homogène *+ : Non homogène

*+++ : Flexible *++ : Légèrement flexible *+ : Rigide

- ✓ Le rétrécissement ainsi que la légère flexibilité qui ont été remarqués dans le film F4 ont été améliorés lors de l'ajout du Gly.

Résultats et discussion

➤ Test de gonflement

Ce test a été réalisé pour les films placebos F7 et F8. Les résultats sont représentés sous formes d'histogramme dans la figure 22.

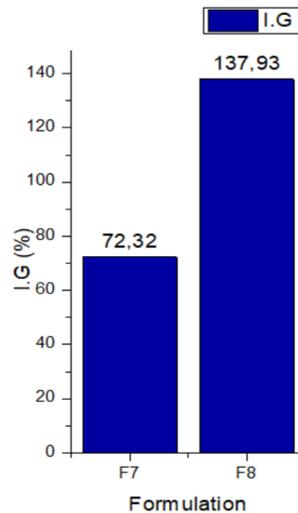


Figure 22 : Histogrammes des I.G des films F7 et F8.

Le glycérol est connu par sa propriété de plastifiant en réduisant la transition vitreuse du PVA. Il permet d'augmenter la flexibilité en diminuant l'attraction entre les chaînes du polymère (77).

Or, l'indice de gonflement du film F7 est nettement plus bas que celui du film F8.

Cela peut être expliqué par la quantité importante du glycérol qui a limité son gonflement. Donc, plus la quantité du glycérol est élevée plus l'attraction entre les chaînes du PVA est plus faible.

Le pourcentage idéal du glycérol et le plus compatible avec le pourcentage du PVA retenu est 0,75%.

Résultats et discussion

3.1.3 Troisième sélection : le choix du pourcentage de la B-Na

➤ Caractères organoleptiques

Les caractères organoleptiques des films placebos du F9, F10 et F11 sont résumés dans le tableau XIII.

Tableau XIII: Caractères organoleptiques des films placebos F9, F10 et F11.

Films	F9	F10	F11
Composition	PVA 4%, Gly 0,75%, B-Na 1%	PVA 4%, Gly 0,75%, B-Na 2%	PVA 4%, Gly 0,75%, B-Na 3%
Couleur	Blanchâtre	Blanchâtre	Blanchâtre
Transparence	+	+	+
Homogénéité visuelle	++	++	+
Flexibilité	+++	+++	++
Diamètre (mm)	90	90	83
Epaisseur (mm)	0,075 ± 0,001	0,09 ± 0,006	0,087 ± 0,005

*+++ : Transparent

*+ : Non transparent.

*+++ : Homogène

*++ : Légèrement homogène

*+ : Non homogène

*+++ : Flexible

*++ : Légèrement flexible

*+ : Rigide

- ✓ Le film F11 a été éliminé en raison de mauvais caractères organoleptiques ; il a été non homogène, légèrement flexible et rétréci.

Cet aspect physique peut être expliqué par la quantité importante de la B-Na qui est de 3%.

➤ Test de gonflement

Ce test a été réalisé pour les films placebos F9, F10. Les résultats sont représentés sous formes d'histogramme dans la figure 23.

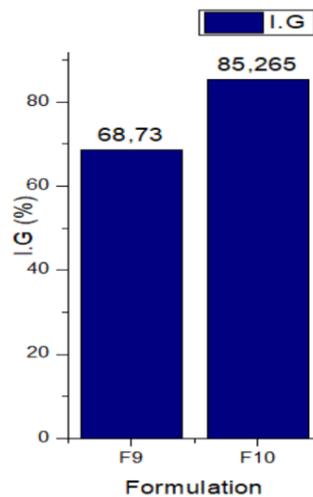


Figure 23 : Histogrammes des I.G des films F9 et F10.

✓ L'indice de gonflement des films F4 et F5 est plus grand que celui des F9 et F10.

L'addition de la B-Na entraîne des interactions polymère-argile, ces dernières permettent aux chaînes de recevoir certaines conformations et de construire des structures autour des couches inorganiques (30).

Il y a formation de liaisons hydrogènes entre les groupes silanols de la B-Na avec les groupes hydroxyles du PVA (78), ainsi que la formation d'autres liaisons entre les groupes hydroxyles du PVA et la surface chargée négativement de l'argile (30). Probablement, ces liaisons entraînent une implication de certains sites d'absorption du PVA avec la B-Na qui limite son gonflement par conséquence.

✓ Le film F10 présente un indice de gonflement plus élevé que celui du film F9.

La B-Na a la propriété de gonflement en élargissant l'espace entre ses couches. Donc plus la quantité de B-Na est grande plus l'espace entre ses couches est grand et plus son indice de gonflement est important (79).

Suite aux résultats ci-dessus, le pourcentage de la B-Na a été fixé à 2%.

Résultats et discussion

Les résultats obtenus au cours des trois sélections effectuées sont récapitulés dans le tableau suivant.

Tableau XIV : Récapitulation du choix de film placebo.

Sélection	Formulation	Composition	Morphologie générale	I.G	Elimination / Rétenion
1 ^{ère} sélection	F1	HPMC 2%	*incolores *transparents *homogènes sauf le film F6 (hétérogène) *flexibles sauf les films F4, F6 (légèrement rigide) et le F5 (rigide). *rétrécissement de F4, F5 et F6.	Dissolution totale	Éliminé
	F2	HPMC 3%		Dissolution totale	Éliminé
	F3	PVA 2%		-	Éliminé
	F4	PVA 4%		197,54	Retenu
	F5	PVA 6%		197,225	Éliminé
	F6	HPMC 2% PVA 2%		178,225	Éliminé
2 ^{ème} sélection	F7	PVA 4% Gly 1,5%	*incolores. *transparents.	72,32	Éliminé
	F8	PVA 4% Gly 0,75%	*homogènes. *flexibles. *Non rétrécis.	137,93	Retenu
3 ^{ème} sélection	F9	PVA 4% Gly 0,75% B-Na 1%	*blanchâtres. *non transparents *homogènes sauf le film F11 (hétérogène). *flexibles.	68,73	Éliminé
	F10	PVA 4% Gly 0,75% B-Na 2%	*rétrécissement de F11.	85,265	Retenu
	F11	PVA 4% Gly 0,75% B-Na 3%		-	Éliminé

Le film placebo qui a été choisi pour maintenir les tests avec le PA est le F10 dont sa composition était la suivante : PVA 4% Gly 0,75% B-Na 2%.

Résultats et discussion

3.2 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

Les résultats d'analyse FTIR du film placebo F10 ainsi que les composants de ce dernier : PVA, Gly et B-Na sont représentés dans la figure 24 et 25.

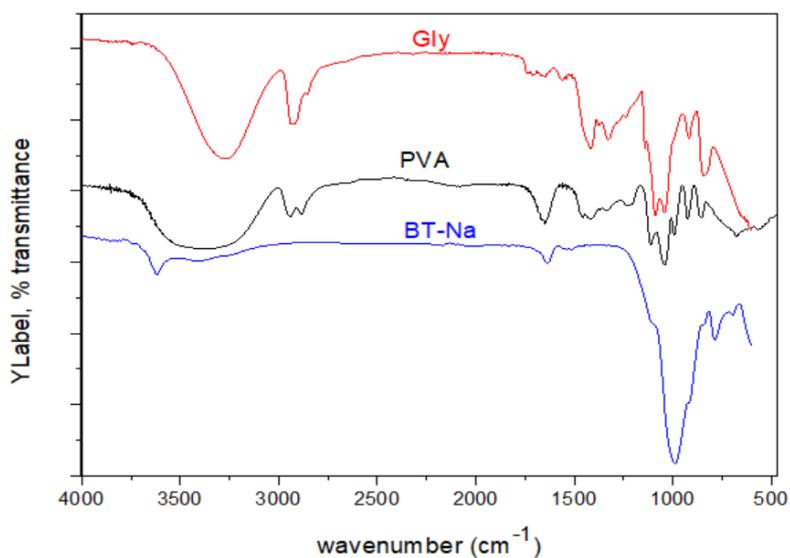


Figure 24 : Spectres FTIR de PVA, Gly et B-Na.

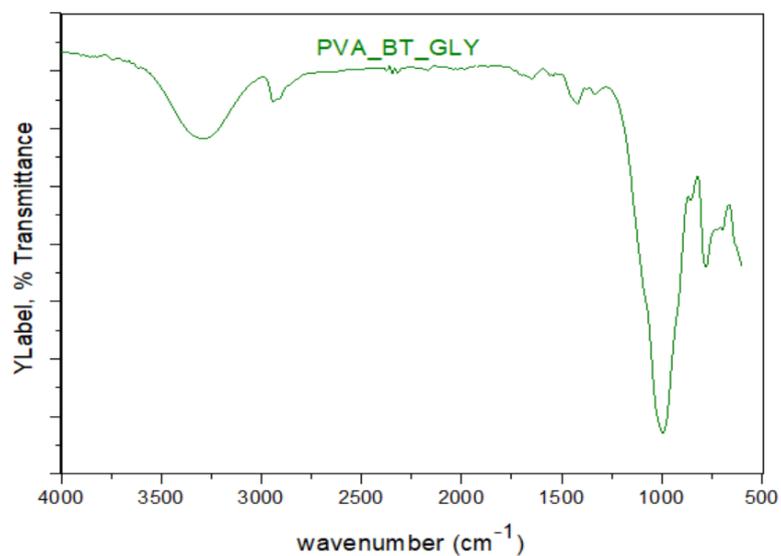


Figure 25 : Spectre FTIR de film placebo F10.

Résultats et discussion

Le spectre FTIR du film placebo F10 a montré des bandes caractéristiques de B-Na ce qui indique son incorporation dans la matrice PVA.

- Ainsi, la bande d'absorption intense à 995 cm^{-1} est liée aux vibrations d'étirement des groupes Si-O de l'argile.
- Une baisse d'intensité de la bande d'absorption située à 1650 cm^{-1} correspondant à la déformation du groupement O-H des molécules H_2O , piégées dans les sites interfoliaires de B-Na, indique probablement le remplacement de ces molécules par le polymère.
- Une bande de faible intensité entre 2938 et 2855 cm^{-1} correspond aux vibrations des liaisons C-H aliphatique du PVA.
- La bande entre 3200 et 3500 cm^{-1} indique la présence des liaisons OH liés intermoléculaires et la disparition des bandes d'absorption des OH libres initialement dans la B-Na à 3650 cm^{-1} .

4. Choix de la formule idéale avec curcuminoïdes

4.1 Présélection

Une comparaison entre deux films FCUR « sans B-Na » et FCUR1 « avec B-Na » a été réalisée afin de confirmer le rôle de la B-Na.

4.1.1 Caractères organoleptiques

Les caractères organoleptiques des films FCUR et FCUR1 sont résumés dans le tableau XV.

Résultats et discussion

Tableau XV : Caractères organoleptiques des films FCUR et FCUR1.

Films	FCUR	FCUR1
Couleur	Jaune orangé brillante	Jaune orangé mate
Homogénéité visuelle	Homogène	Non homogène
Flexibilité	+++	++
Diamètre (mm)	90	90
Epaisseur (mm)	0,074±0,003	0,112±0,001

*+++ : Flexible

*++ : Légèrement flexible

*+ : Rigide

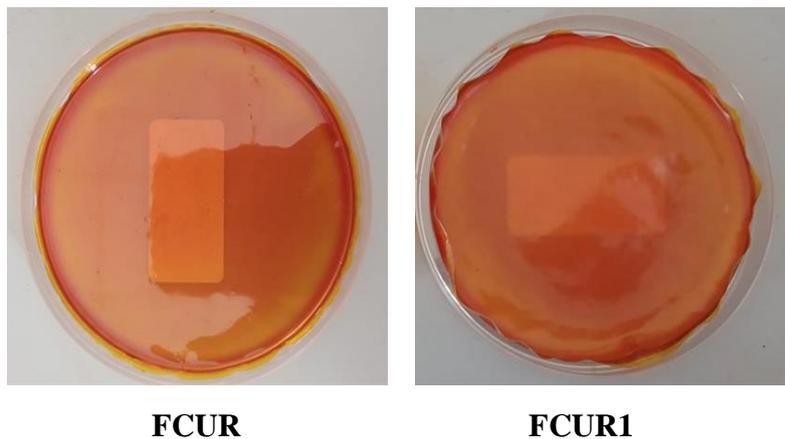


Figure 26 : Films FCUR et FCUR1 après séchage.

✓ Le film FCUR (sans B-Na) a été flexible, homogène et de couleur jaune orangé brillante.

Par contre le film FCUR1 (avec B-Na) a été moins flexible, non homogène, en constatant une précipitation de la B-Na dans la phase inférieure. Cette séparation de phase est due probablement à l'ajout de l'éthanol car selon le « handbook of pharmaceutical excipients » la bentonite subit une précipitation suite à l'ajout de quantité importante d'alcool à la préparation aqueuse par déshydrations de sa structure réticulaire (31).

Résultats et discussion

4.1.2 Test de gonflement

Les résultats de la moyenne des trois tests réalisés pour chaque film sont représentés sous forme de graphes dans la figure 27.

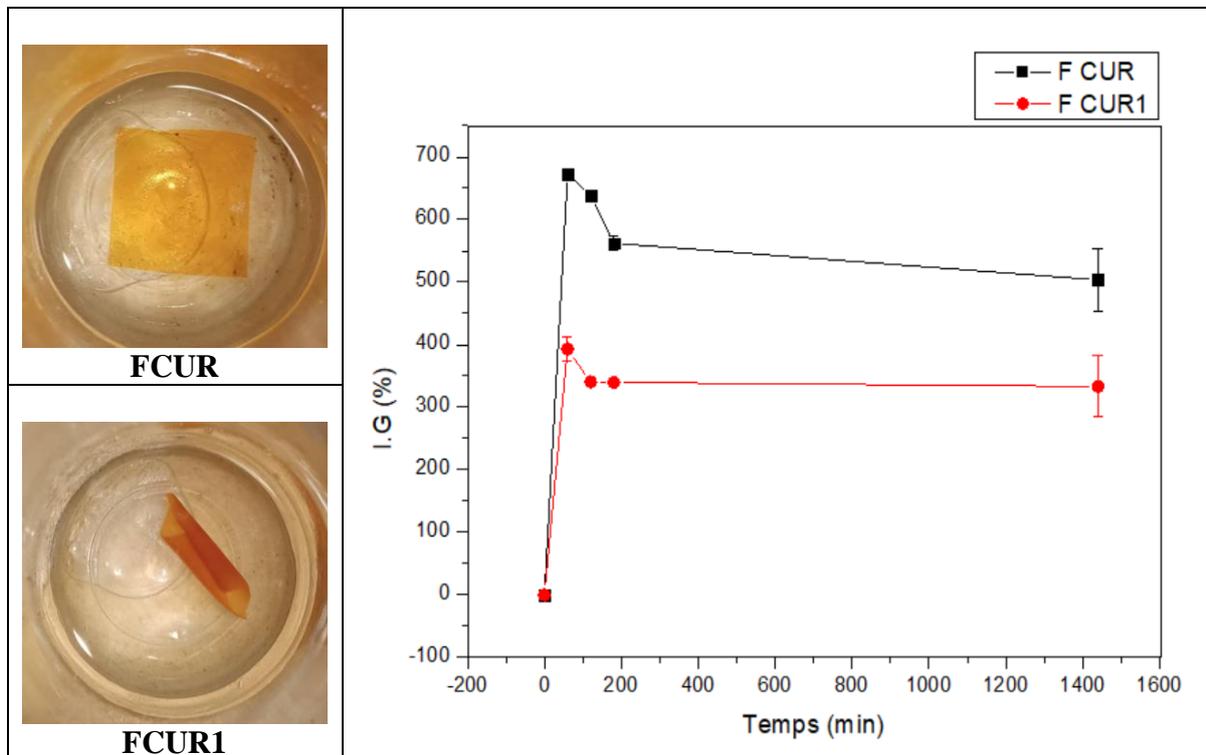


Figure 27 : Cinétique de gonflement des films FCUR et FCUR1.

Le gonflement du film FCUR a subi une croissance d'une façon significative lors de la première heure pour atteindre un indice de gonflement de 683%. Puis une légère diminution a été observée dès la deuxième heure (618%) pour atteindre un indice de 503% après 24h.

Le PVA forme un réseau dans le milieu et à partir de 3h une forme de stabilisation du phénomène de gonflement est observé. Ceci peut être expliqué par la formation d'un état saturé.

Résultats et discussion

L'indice de gonflement du film FCUR1 a subi une augmentation rapide la première heure ne dépassant pas 370% pour se stabiliser rapidement au bout de 24h atteignant 330%.

En comparant la cinétique de gonflement des deux films, l'indice de gonflement du film FCUR1 est nettement diminué par rapport au film FCUR. Or, son gonflement est mieux stabilisé dans le temps étudié.

La B-Na permet le contrôle du comportement de la structure. Même si la B-Na semble être agglomérée, ses feuillets de silicate peuvent présenter des distances intercouches très importantes et un degré élevé de désordre, comme si les plaquettes étaient distribuées librement dans le mélange de composé organique (79). Le résultat obtenu dans cette étude est similaire à celui obtenu par Gonzalez et al (80).

4.1.3 Test d'encapsulation

La quantité encapsulée des CUR est représentée en pourcentage dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Taux d'encapsulation des CUR par les films FCUR et FCUR1.

Films	FCUR	FCUR1
	74,32% ± 0,08	99,98% ± 0,04
Taux d'encapsulation		

- ✓ La stabilité des CUR est bien satisfaisante dans le DMSO selon la littérature. Le DMSO possède des propriétés de solvation exceptionnelles. De ce fait, il a été choisi pour apprécier le taux d'encapsulation des CUR dans le film (81).

Résultats et discussion

- ✓ Le film FCUR n'a pas encapsulé toute la quantité des CUR. Or, dans le film FCUR1 l'encapsulation a été approximativement 100%. Cela peut être expliqué par de la présence de B-Na dans le film FCUR1 qui joue un rôle d'adsorbant et améliore ainsi les propriétés d'encapsulation du PA seul.

4.1.4 Test de libération

Une cinétique de libération a été réalisée pour les films FCUR et FCUR1. Les résultats sont représentés dans les figures 28 et 29.

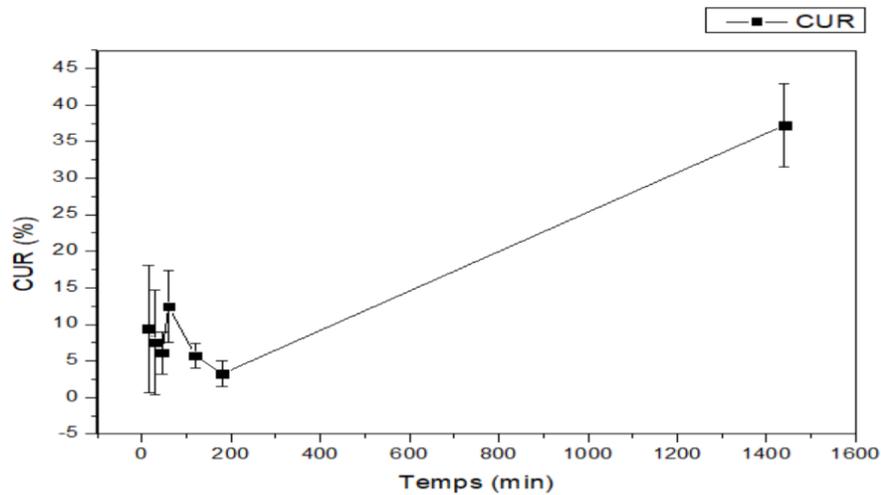


Figure 28 : Test de libération du film FCUR.

- ✓ La libération à partir du film FCUR n'a pas été contrôlée ainsi que les pourcentages de libération ont été très faibles dans le temps étudié.

Résultats et discussion

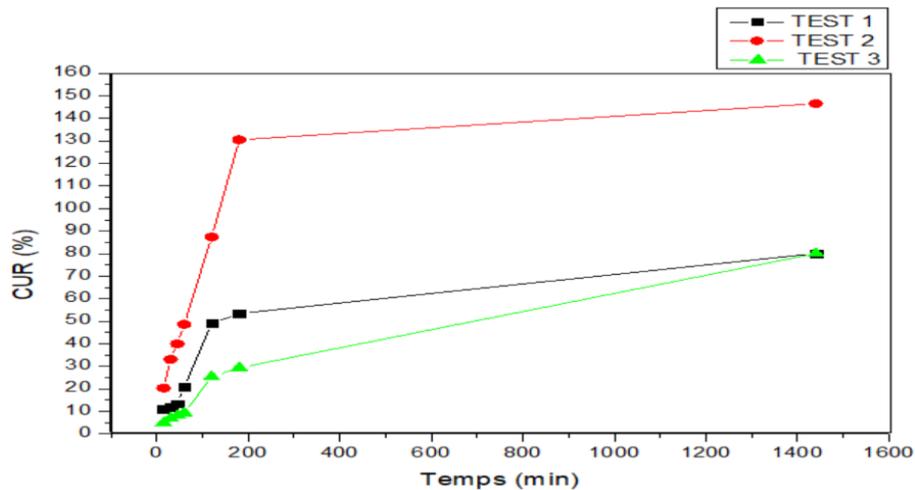


Figure 29 : Test de libération du film FCUR1.

- ✓ La moyenne des trois morceaux de film FCUR1 n'a pas été réalisée car l'écart type entre ces derniers était important (52,793). Cela est dû principalement à la non homogénéité du film. D'autre part, sa libération était prolongée avec des pourcentages de libération allant jusqu'à 100% dans les 24h.

4.2 Optimisation

Afin d'améliorer la libération des CUR à partir du film, deux paramètres ont été légèrement modifiés :

- le volume d'éthanol.
- le protocole de préparation du film.

L'optimisation porte sur ces deux paramètres :

- ✓ L'éthanol ; car il cause une précipitation de la B-Na donc ne permet pas d'avoir la structure du nanocomposite désirée.
- ✓ Le protocole a été changé afin de maximiser les interactions entre PVA et B-Na et donc d'avoir une structure optimale du système nanocomposite.

Le deuxième protocole de préparation de film à base de CUR et avec B-Na a été réalisé.

Résultats et discussion

4.2.1 Caractères organoleptiques

Les caractères organoleptiques des films FCUR2 et FCUR3 sont résumés dans le tableau XVII.

Tableau XVII : Caractères organoleptiques des films FCUR2 et FCUR3.

Films	FCUR2	FCUR3
Couleur	Jaune orangé	Jaune orangé
Homogénéité visuelle	+++	++
Flexibilité	+++	+++
Diamètre (mm)	90	90
Epaisseur (mm)	0,127 ± 0,02	0,113 ± 0,015

*+++ : Homogène *++ : Légèrement homogène *+ : Non homogène

*+++ : Flexible *++ : Légèrement flexible *+ : Rigide

A partir des résultats cités dans le tableau ci-dessus, il a été constaté une amélioration de l'homogénéité des films FCUR2 et FCUR3.

4.2.2 Test de libération

Ce test a été réalisé dans les mêmes conditions du test pour FCUR et FCUR1, les résultats sont représentés dans les figures 30 et 31.

Résultats et discussion

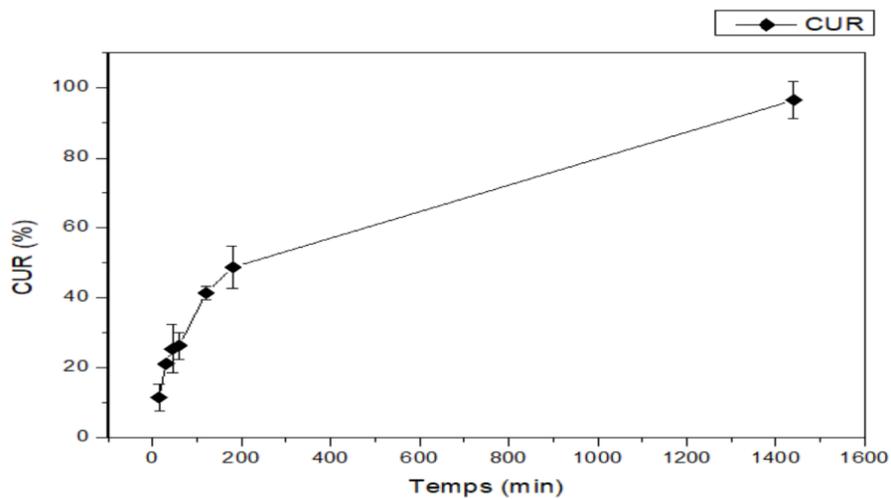


Figure 30 : Test de libération du film CUR2.

- ✓ La libération à partir du film FCUR2 était prolongée et le taux des CUR libéré était presque total après 24h. Cela peut être dû à l'amélioration de l'homogénéité du film suite à la diminution du volume d'éthanol utilisé.

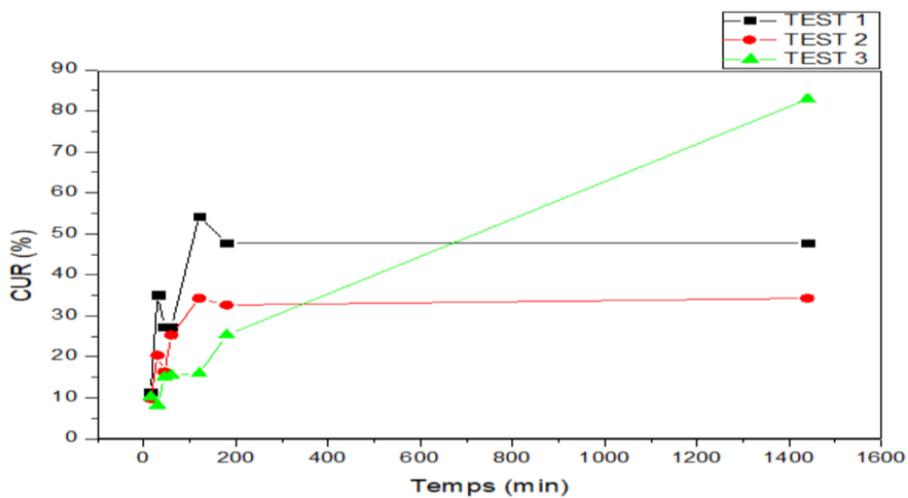


Figure 31 : Test de libération du film FCUR3.

- ✓ La libération à partir du film FCUR3 n'a pas été contrôlée. Ainsi que, l'écart type entre les trois morceaux était important (25,077), bien que l'homogénéité a été améliorée. Ceci

Résultats et discussion

peut être expliqué par le faible volume d'éthanol qui est l'alcool de solubilisation des CUR et qui joue ainsi un rôle d'intermédiaire pour le passage des CUR dans le milieu de libération. Donc plus le volume d'éthanol est faible plus la quantité des CUR libérée par le film est faible et non contrôlable.

- ✓ En comparant les résultats des formulations optimisées (FCUR2 et FCUR3), Le film FCUR2 représente le meilleur profil de libération.

4.2.3 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

L'analyse FTIR a été réalisée seulement pour le film FCUR2. Le résultat est représenté dans la figure 32.

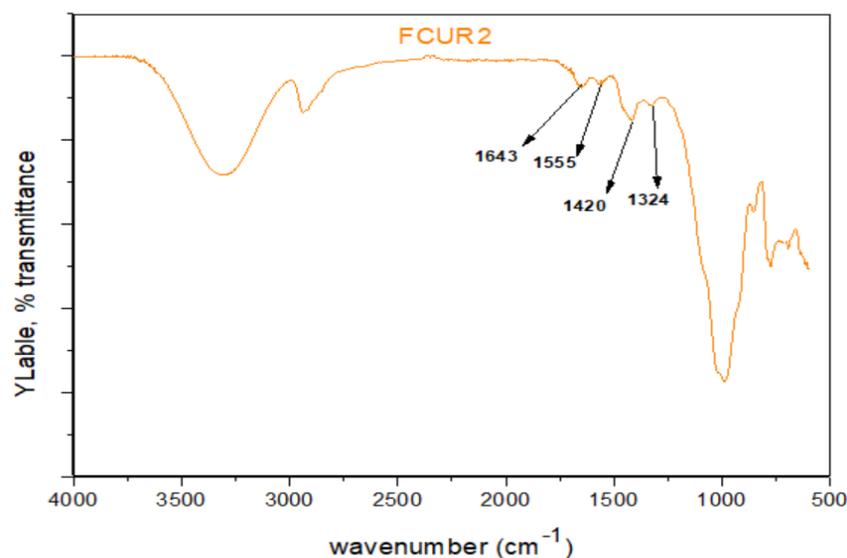


Figure 32 : Spectre FTIR du film FCUR2.

En plus des bandes trouvées dans le spectre du film placebo, d'autres bandes liées au CUR ont apparu dans le spectre FTIR de FCUR2 :

* La bande de faible intensité située à 1643 cm⁻¹ caractérise la présence des liaisons (C=C) et (C=O) (75).

Résultats et discussion

* La bande à 1555 cm^{-1} correspond au groupement C=O (82). Ainsi que la bande moyennement intense située à 1420 cm^{-1} et la faible bande à 1324 cm^{-1} correspondent au groupement (C-O) « phénol » et (C-O) « enol » respectivement (8).

Cependant, les bandes 721 cm^{-1} et 964 cm^{-1} caractérisant la présence des liaisons C-H de cycle aromatique sont masquées par la présence de la B-Na.

À partir de l'analyse FTIR, les absorptions caractéristiques de PA « CUR » apparaissent dans le spectre IR de film FCUR2. De plus, aucune incompatibilité n'a été décelée entre le PA et les excipients choisis.

En comparant les résultats obtenus ci-dessus avec les travaux de recherche, le choix des excipients et leurs propriétés au sein de système de libération ont été vérifiés :

Actuellement, le PVA est l'un des hydrogels polymères synthétiques les plus fréquemment utilisés, en raison de sa bonne biocompatibilité. Il a été utilisé dans plusieurs applications biomédicales avancées, par exemple pour le pansement des plaies (Kenawy et al. 2013), le traitement des plaies (Zhao et al. 2003), les systèmes d'administration de médicaments (Muggli et al. 1998), les organes artificiels (Yang et al. 2008), et les lentilles de contact (Hyon et al. 1994). En plus, le PVA est connu par sa propriété de la mucoadhésion (83). Cependant, l'hydrogel de PVA possède une élasticité insuffisante, une membrane rigide, et des caractéristiques d'hydrophilie très restreintes qui limitent son utilisation seule comme matériau polymère de pansement (84).

En effet, de nombreux systèmes nanoparticulaires, notamment la bentonite sodique dont le composant majoritaire est la MMT, peuvent être incorporés dans le réseau d'hydrogel afin d'améliorer les propriétés de l'hydrogel à base de PVA. Ainsi que la MMT a prouvé son rôle dans le système nanocomposites autant que support de PA pour libération prolongée.

D'ailleurs, Gamiz et al (1992) ; Bolger (1995) ; Lin et al (2002) ; Carretero (2002) ont rapporté que les minéraux argileux sont très utiles pour les applications pharmaceutiques, en raison de leurs propriétés telle que : la surface interne élevée, haute capacité d'échange cationique et inertie chimique (85).

Résultats et discussion

En outre, Chang et al 2003 ; Cypes et al 2003 ; Lee et Fu 2003 ; Kiersnowski et Pig3owski 2004 ; Lee et Chen 2004 ; Puttipipatkachorn et al 2005 ont rapporté que les nanocomposites polymère/argile (systèmes hybrides) présentent des avantages intéressants par rapport au polymère pur, tels que l'amélioration des propriétés mécaniques et les propriétés rhéologiques (Pongjanyakul et al, 2005a) (46).

Ces avantages, ainsi que la bonne capacité d'intercalation offerte par les particules minérales d'argile, ont été utilisés pour développer de nouveaux systèmes de libération contrôlée, comme en témoignent un certain nombre de brevets (Greenblatt et al, 2004 ; Nagasaki et al, 2005 ; Zhong, 2005) (46).

Jusqu'à présent, la MMT a été utilisée comme système pour libération contrôlée et s'est avéré non toxique par des tests hématologiques, biochimiques et des analyses histopathologiques dans des modèles de rats (86) . Elle a été aussi utilisée comme support de libération prolongée pour diverses molécules thérapeutiques : telles que le 5- fluorouracile, le paclitaxel, le maléate de timolol, le citrate de témoxifène, la procaïnamide, le buspiron et le facteur de croissance épidermique. Cela est expliqué par sa capacité d'échange d'ions qui permet de remplacer le Na⁺ par d'autres cations organiques et inorganiques pour ajouter une fonctionnalité. Cette propriété a stimulé la recherche sur l'utilisation du MMT et d'autres espèces d'argile comme agent d'administration de médicaments et de régénération tissulaire pour des molécules (87-93).

D'autre part, Park et al (2008), ont confirmé à partir des données de caractérisation que l'intercalation des molécules de donépézil dans les argiles de smectite (dont la MMT fait partie) étaient bien stabilisées dans l'espace intercouches de l'argile. Par conséquent, les matériaux d'argile smectite ont été suggérés comme supports avancés d'administration de médicaments avec des caractéristiques de libération contrôlée (94).

Ainsi que, Kevadiya et al. (2010) ont rapporté l'intercalation du chlorhydrate de procaïnamide (PA), un antiarythmique dans de la MMT, comme dispositif d'administration de médicaments (95).

Saha et al ont développé un film nanocomposite composé de polyuréthane-MMT chargé en chlorhexidine. Le film obtenu a montré une potentielle application dans le contrôle des

Résultats et discussion

infections des plaies où une action d'une longue durée est requise. Le film du polymère pur contenant l'agent thérapeutique suit une libération du premier ordre tandis que celui, contenant la MMT suit une libération de la chlorhexidine d'ordre zéro sur une durée de 196h (96).

Hua et al ont prouvé que l'ajout d'une certaine quantité de MMT a un hydrogel nanocomposite « chitosane/MMT » a permis une libération lente et continue de l'ofloxacin (97).

La curcumine « PA » (le composant majoritaire des CUR) est une molécule hydrophobe présentant plusieurs limitations qui entravent son utilisation, telles que : la photosensibilité et la dégradation chimique. L'instabilité de la curcumine est un des inconvénients à l'origine de nombreux problèmes de formulation pour l'industrie pharmaceutique. La stabilité de la curcumine vis-à-vis les solvants oblige les galénistes à choisir rigoureusement des solvants pour lesquelles sa stabilité est très satisfaisante (DMSO et éthanol) (81). Son introduction dans un système nanocomposite, est proposée parmi les stratégies pharmaceutiques sachant que les polymères améliorent la solubilité et la biodisponibilité de la curcumine, ainsi que les nanoparticules permettent l'encapsulation de la curcumine en raison de sa biocompatibilité et de sa biodégradabilité (98). Ils ont apporté un nouvel éclairage pour surmonter ce pivot limite.

Une étude de libération de curcumine *in vitro* sur des films nanocomposites transdermiques à base de chitosane (CS)/MMT (K 10) a indiqué une libération soutenue prononcée de curcumine par l'incorporation de particules d'argile dans la matrice polymère CS. Dans l'ensemble, les films transdermiques composites CS/MMT ont présenté des propriétés mécaniques et de libération de médicament prolongée améliorée (99).

Une autre étude sur les propriétés de système nanocomposites (polycaprolactone/montmorillonite organomodifiée) pour administration de la curcumine, ont rapportés que les formulations contenant du MMT ont une efficacité d'encapsulation et une charge en PA plus élevée que les formulations sans MMT. Une libération initiale a été trouvée 60 à 75 % à la sixième heure dans les formulations, puis une libération plus soutenue par la suite (100).

Venkatasubbu and Anusuya (2017), ont réalisé des tests *in vitro* sur la curcumine nanocomposite. Ils ont rapporté que la curcumine dans ce système est active sur *Escherichia*

Résultats et discussion

coli, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecalis*, *staphylococcus epidermis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas mendocina*, coliform (101). Cela prouve que malgré l'encapsulation de la curcumine dans le système nanocomposite, elle garde ses activités antibactériennes.

Cependant, aucun rapport n'est disponible dans la littérature pour combinaison de polymère PVA/B-Na pour la libération prolongée des CUR.

A la lumière des résultats de chaque étude et en comparaison aux résultats obtenus dans cette recherche :

- ✓ La B-Na dans le film FCUR1 a prouvé son rôle autant qu'un support d'encapsulation et de libération de P.A car elle a permis une encapsulation de la totalité de CUR et une libération prolongée dans le temps étudié.
- ✓ Ainsi qu'après optimisation, le FCUR2 a montré une meilleure libération de PA qui a été prolongée et totale dans le temps étudié.
- ✓ En outre, l'analyse de spectre FTIR du film FCUR2 a confirmé la compatibilité entre PA et les excipients choisis.

Conclusion générale

Conclusion générale

Afin de réussir l'objectif principal de cette étude, la formulation d'un film hydrogel nanocomposite mucoadhésif pour libération prolongée du principe actif « CUR », destinée au traitement des ulcérations et des aphtes de la cavité buccale ; une analyse de la littérature et une connaissance des composants et de leurs propriétés était primordiale. Dans ce travail, la biocompatibilité, la biodégradabilité ainsi que l'inertie de la matière première utilisée a été vérifiée. Des étapes supplémentaires ont été réalisées, dont l'extraction des curcuminoïdes à partir des rhizomes du *Curcuma longa* et le traitement de la bentonite vu la non disponibilité sur le marché de ces composants.

Dans ce travail, la première étape était consacrée à une étude de préformulation. Elle a été réalisée afin d'approfondir nos connaissances sur les propriétés physico-chimiques et la stabilité de notre PA. La deuxième étape concerne l'étude de formulation des films avec principe actif « CUR » dont la différence était la présence ou l'absence de la B-Na. Cette étape a permis de confirmer le rôle de la B-Na dans l'amélioration de la stabilité de gonflement, totalité d'encapsulation du principe actif et la prolongation de la libération dans le système nanocomposite. Les résultats de cette étude étaient conformes avec la littérature. La dernière étape a été effectuée afin d'optimiser l'aspect (l'homogénéité) du film et la propriété de libération du principe actif en réalisant de légères modifications.

A la fin de cette étude, l'objectif principal est atteint. Le film hydrogel nanocomposite qui avait présenté de bons caractères organoleptiques, un gonflement stable dans le temps étudié, une encapsulation de la totalité du principe actif et un bon profil de libération est le film FCUR2. La composition de ce dernier est la suivante : PVA (4%), Gly (0,75%), B-Na (2%) et CUR (0,05%) solubilisé dans 1 ml d'éthanol.

Il est nécessaire de souligner dans ce projet ; la complexité des facteurs à prendre en compte qui sont à la fois liés à la substance active (sa photosensibilité et la dégradation chimique), ainsi que la voie d'administration qui est exprimée par la fragilité de la muqueuse ce qui conditionne la bonne tolérance, l'acceptabilité par le patient et la reproductibilité de l'effet thérapeutique.

Conclusion générale

Les recommandations proposées afin de finaliser cette étude :

-Caractérisation des films préparés par DRX, MEB, RMN pour confirmer le type du système nanocomposite (intercalé / exfolié).

-Réalisation du test de la mucoadhésion.

-Réalisation des tests précliniques et cliniques.

-Développement d'un conditionnement adéquat.

-Réalisation d'un milieu de conservation du dispositif pour la réutilisation après la préhension des aliments (dans un bénéfice économique pour le malade).

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Zeng N. Formulation et caractérisation d'une forme buccale mucoadhésive thermogélifiante pour administration de sulfate de salbutamol: Sorbonne Paris Cité; 2015.
2. Ranoarivony T. Pathologies de la muqueuse buccale (aphtes, candidose, lichen plan...) 2021.
3. Samal HB. Design and in vitro evaluation of curcumin dental films for the treatment of periodontitis. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm.* 2017;11(03).
4. Raheja I, Drabu S, Kohli K. Development and evaluation of novel site specific periodontal film of minocycline hydrochloride for periodontal diseases. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2014;27:389-95.
5. Ahmed MG, Harish N, Charyulu RN, Prabhu P. Formulation of chitosan-based ciprofloxacin and diclofenac film for periodontitis therapy. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2009;8(1):33-41.
6. Colley H, Said Z, Santocildes-Romero M, Baker S, D'Apice K, Hansen J, et al. Pre-clinical evaluation of novel mucoadhesive bilayer patches for local delivery of clobetasol-17-propionate to the oral mucosa. *Biomaterials.* 2018;178:134-46.
7. Kumar P, Ansari SH, Ali J. Herbal remedies for the treatment of periodontal disease-a patent review. *Recent patents on drug delivery & formulation.* 2009;3(3):221-8.
8. Lestari ML, Indrayanto G. Curcumin. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. 2014;39:113-204.
9. Hassanzadeh K, Buccarello L, Dragotto J, Mohammadi A, Corbo M, Feligioni M. Obstacles against the Marketing of Curcumin as a Drug. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(18):6619.
10. Ben Dhieb F. Développement et caractérisation de films biodégradables à base d'acide polylactique et de chitosane. 2014.
11. Zenati K. Aphtes: étiologies, maladies inflammatoires associées, traitement et conseils à l'officine 2018.
12. Karimi A, Wan Daud WMA. Materials, preparation, and characterization of PVA/MMT nanocomposite hydrogels: a review. *Polymer Composites.* 2017;38(6):1086-102.
13. Galey WR, Lonsdale H, Nacht S. The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water. *Journal of investigative dermatology.* 1976;67(6):713-7.
14. Franz-Montan M, de Araújo DR, de Moraes Ribeiro LN, de Melo NFS, de Paula E. Nanostructured systems for transbuccal drug delivery. *Nanostructures for Oral Medicine: Elsevier;* 2017. p. 87-121.
15. Squier C, Brogden KA. Barrier functions of oral mucosa. *Human Oral Mucosa.* 2011:113-44.
16. Kuffer R. La muqueuse buccale: de la clinique au traitement: Éditions Med'com; 2009.
17. Bernard JH. Ulcérations buccales et inflammation buccales Texas A&M University, College of Dentistry [Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-bucco-dentaires/sympt%C3%B4mes-des-maladies-buccales-et-dentaires/ulc%C3%A9rations-buccales-et-inflammation-buccales>].
18. Cancer Ind. Chimiothérapie : les aphtes et la sécheresse de la bouche [Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Maux-de-bouche>].
19. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. *La Presse Médicale.* 2016;45(2):215-26.

Références bibliographiques

20. Lin S-S, Chou M-Y, Ho C-C, Kao C-T, Tsai C-H, Wang L, et al. Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes and infection*. 2005;7(4):635-44.
21. Mamet M. Lésions de la muqueuse buccale: clinique et traitement: Université de Lorraine; 2012.
22. Agbo-Godeau S, Guedj A. Mycoses buccales. *EMC-Stomatologie*. 2005;1(1):30-41.
23. Mobio S, Noujeim Z, Boutigny H, Jensen M, Cassia A, Soueidan A. Pigmentations et lésions pigmentées des muqueuses gingivales. *Objet*. 2008;63:15.
24. Deluzarche C. Les bains de bouche sont mauvais pour la santé: *Futura sciences*; [Available from: <https://www.futura-sciences.com/sante/breves/dents-bains-bouche-sont-mauvais-sante-2282/>].
25. Sharma G, Thakur B, Naushad M, Kumar A, Stadler FJ, Alfadul SM, et al. Applications of nanocomposite hydrogels for biomedical engineering and environmental protection. *Environmental chemistry letters*. 2018;16(1):113-46.
26. Zhao F, Yao D, Guo R, Deng L, Dong A, Zhang J. Composites of polymer hydrogels and nanoparticulate systems for biomedical and pharmaceutical applications. *Nanomaterials*. 2015;5(4):2054-130.
27. Racine L. Elaboration de biomatériaux pour la délivrance contrôlée de principes actifs hydrophobes: Université Grenoble Alpes; 2016.
28. L.Rolland. Propriétés physico-chimiques de capsules d'hydrogel à coeur liquide. 2013.
29. Pande P. Polymer hydrogels and their applications. *International Journal of Materials Science*. 2017;12(1):11-4.
30. Sapalidis AA, Katsaros FK, Kanellopoulos NK. PVA/montmorillonite nanocomposites: development and properties. *Nanocomposites and polymers with analytical methods*. 2011:29-50.
31. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients: *Libros Digitales-Pharmaceutical Press*; 2009.
32. Edwards. Polyvinyl Alcohol (PVOH).
33. Wang Q, Yu D-G, Zhang L-L, Liu X-K, Deng Y-C, Zhao M. Electrospun hypromellose-based hydrophilic composites for rapid dissolution of poorly water-soluble drug. *Carbohydrate Polymers*. 2017;174:617-25.
34. hypromellose. 2022.
35. Amamra S. Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinées hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans des structures cationiques et anioniques. *Application à des biomolécules* 2018.
36. Bougdah N. Etude de l'adsorption de micropolluants organiques sur la bentonite. 2007.
37. Européenne P. 6e édition (2008). Conseil de l'Europe, Strasbourg, France.
38. Bouras O. Propriétés adsorbantes d'argiles pontées organophiles: synthèse et caractérisation: Limoges; 2003.
39. Demirbas A. Agricultural based activated carbons for the removal of dyes from aqueous solutions: a review. *Journal of hazardous materials*. 2009;167(1-3):1-9.
40. Viseras C, Aguzzi C, Cerezo P, Lopez-Galindo A. Uses of clay minerals in semisolid health care and therapeutic products. *Applied Clay Science*. 2007;36(1-3):37-50.
41. Bergaya F, Lagaly G. General introduction: clays, clay minerals, and clay science. *Developments in clay science*. 2006;1:1-18.

Références bibliographiques

42. Ferrand T, Yvon J. Thermal properties of clay pastes for pelotherapy. *Applied Clay Science*. 1991;6(1):21-38.
43. Carretero MI, Pozo M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients. *Applied Clay Science*. 2010;47(3-4):171-81.
44. Feinstein W, Bartilucci AJ. Comparative study of selected disintegrating agents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1966;55(3):332-4.
45. Abend S, Lagaly G. Sol-gel transitions of sodium montmorillonite dispersions. *Applied clay science*. 2000;16(3-4):201-27.
46. Aguzzi C, Cerezo P, Viseras C, Caramella C. Use of clays as drug delivery systems: possibilities and limitations. *Applied Clay Science*. 2007;36(1-3):22-36.
47. Sharma R, Gescher A, Steward W. Curcumin: the story so far. *European journal of cancer*. 2005;41(13):1955-68.
48. Meeting JFWECofA, Additives JFWECofF, Organization WH. Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: World Health Organization; 2004.
49. Sasikumar B, Syamkumar S, Remya R, John Zachariah T. PCR based detection of adulteration in the market samples of turmeric powder. *Food Biotechnology*. 2004;18(3):299-306.
50. Kumar A, Chetia H, Sharma S, Kabiraj D, Talukdar NC, Bora U. Curcumin resource database. *Database*. 2015;2015.
51. Jean-Pierre. *Curcuma et curcumine : de l'histoire aux intérêts thérapeutiques*. 2015.
52. Zheng B, McClements DJ. Formulation of more efficacious curcumin delivery systems using colloid science: enhanced solubility, stability, and bioavailability. *Molecules*. 2020;25(12):2791.
53. Praditya D, Kirchhoff L, Brüning J, Rachmawati H, Steinmann J, Steinmann E. Anti-infective properties of the golden spice curcumin. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:912.
54. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa M. Curcumin and health. *Molecules*. 2016;21(3):264.
55. Heddi D, Benkhaled A, Boussaid A, Choukchou-Braham E. Adsorption of anionic dyes on poly (N-vinylpyrrolidone) modified bentonite. *Physical Chemistry Research*. 2019;7(4):731-49.
56. *European Pharmacopeia*. 2019.
57. Jansirani D, Saradha R, Salomideborani N, Selvapriyadharshini J. Comparative evaluation of various extraction methods of curcuminoids from *Curcuma longa*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Science*. 2014:286-8.
58. Sahne F, Mohammadi M, Najafpour GD, Moghadamnia AA. Extraction of bioactive compound curcumin from turmeric (*Curcuma longa* L.) via different routes: A comparative study. *Pakistan Journal of Biotechnology*. 2016;13(3):173-80.
59. Pawar H, Gavasane A, Choudhary P. A novel and simple approach for extraction and isolation of curcuminoids from turmeric rhizomes. *Nat Prod Chem Res*. 2018;6(300):2.
60. Abudunia A-M. *Etude phytochimique, screening biologique et pharmacologique des fleurs de Calendula aevensis*. 2018.
61. Belazizia S, Bettiche H, Bouchemma A. *Extraction et caractérisation de la substance active de curcumine*. 2019.
62. Péret-Almeida L, Cherubino A, Alves R, Dufossé L, Glória M. Separation and determination of the physico-chemical characteristics of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Research International*. 2005;38(8-9):1039-44.

Références bibliographiques

63. Smain H. méthode d'analyses spectroscopiques en chimie organique. office des publications universitaires, Edition. 2017;1:5740.
64. Skoog DA, Holler FJ, Nieman TA. Principes d'analyse instrumentale: De Boeck Supérieur; 2003.
65. Serna F, Lagneau J, Carpentier J-M. La diffraction des rayons X: une technique puissante pour résoudre certains problèmes industriels et technologiques. *Chim Nouv.* 2014;1-12.
66. Dubus M. Diffraction des rayons X appliquée au patrimoine. Ediciones Instituto Francés de Estudios Andinos, Université Bordeaux ...; 2018.
67. Tamahkar E, Özkahraman B. Potential evaluation of PVA-based hydrogels for biomedical applications. *Hittite Journal of Science and Engineering.* 2015;2(2):165-71.
68. Guirguis OW, Moselhey MT. Optical study of poly (vinyl alcohol)/hydroxypropyl methylcellulose blends. *Journal of Materials Science.* 2011;46(17):5775-89.
69. Mohsin M, Hossin A, Haik Y. Thermal and mechanical properties of poly (vinyl alcohol) plasticized with glycerol. *Journal of Applied Polymer Science.* 2011;122(5):3102-9.
70. Gales RB, Ghonaim HM, Gardouh AR, Ghorab MM, Badawy SS. Preparation and characterization of polymeric mucoadhesive film for buccal administration. *British Journal of Pharmaceutical Research.* 2014;4(4):453.
71. Hussein Y, Loutfy SA, Kamoun EA, El-Moslamy SH, Radwan EM, Elbehairi SEI. Enhanced anti-cancer activity by localized delivery of curcumin from PVA/CNCs hydrogel membranes: preparation and in vitro bioevaluation. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2021;170:107-22.
72. Abouelmagd SA, Sun B, Chang AC, Ku YJ, Yeo Y. Release kinetics study of poorly water-soluble drugs from nanoparticles: are we doing it right? *Molecular pharmaceutics.* 2015;12(3):997-1003.
73. Azandeh SS, Abbaspour M, Khodadadi A, Khorsandi L, Orazizadeh M, Heidari-Moghadam A. Anticancer activity of curcumin-loaded PLGA nanoparticles on PC3 prostate cancer cells. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR.* 2017;16(3):868.
74. Al-Essa K. NaCl-activated Jordanian bentonite for olive mill waste water treatment: Evaluation of physicochemical properties, adsorption of phenolic compounds: Isotherms and thermodynamic studies. *Research journal of pharmaceutical biological and chemical sciences.* 2018;9(3):1362-84.
75. Mohan PK, Sreelakshmi G, Muraleedharan C, Joseph R. Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: Characterization by FT-Raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy.* 2012;62:77-84.
76. Kaewnopparat N, Kaewnopparat S, Jangwang A, Maneenaun D, Chuchome T, Panichayupakaranant P. Increased solubility, dissolution and physicochemical studies of curcumin-polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions. *World Academy of Science, Engineering and Technology.* 2009;55:229-34.
77. Karmaker N, Karmaker H, Khan RA. A Review on PVA Based Biodegradable Films: A New Hope for Plastic Pollution Remediation. *Journal of Asian and African Social Science and Humanities.* 2021;7(1):26-37.
78. Ali K. Fabrication of nano composite hydrogels based on polyvinyl alcohol for biomedical applications/Ali Karimi: University of Malaya; 2016.
79. Mollet V. Characterization of exfoliation and intercalation in polymer layered silicate nanocomposites. 2004.

Références bibliographiques

80. Gonzalez JS, Ponce A, Alvarez VA. Preparation and characterization of poly (vinylalcohol)/bentonite hydrogels for potential wound dressings. *Adv Mater Lett.* 2016;7:979-85.
81. Jourdan J-P. Curcuma et curcumine, de l'histoire aux intérêts thérapeutiques: Éditeur inconnu; 2015.
82. Samal HB. Design and in vitro evaluation of curcumin dental films for the treatment of periodontitis. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP).* 2017;11(03).
83. Bruschi ML, de Souza Ferreira SB, da Silva JB. Mucoadhesive and mucus-penetrating polymers for drug delivery. *Nanotechnology for oral drug delivery: Elsevier;* 2020. p. 77-141.
84. Kamoun EA, Chen X, Eldin MSM, Kenawy E-RS. Crosslinked poly (vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers. *Arabian Journal of chemistry.* 2015;8(1):1-14.
85. Choy J-H, Choi S-J, Oh J-M, Park T. Clay minerals and layered double hydroxides for novel biological applications. *Applied Clay Science.* 2007;36(1-3):122-32.
86. Lin F-H, Lee Y-H, Jian C-H, Wong J-M, Shieh M-J, Wang C-Y. A study of purified montmorillonite intercalated with 5-fluorouracil as drug carrier. *Biomaterials.* 2002;23(9):1981-7.
87. Joshi GV, Kevadiya BD, Patel HA, Bajaj HC, Jasra RV. Montmorillonite as a drug delivery system: intercalation and in vitro release of timolol maleate. *International Journal of Pharmaceutics.* 2009;374(1-2):53-7.
88. Kevadiya BD, Thumbar RP, Rajput MM, Rajkumar S, Brambhatt H, Joshi GV, et al. Montmorillonite/poly-(ϵ -caprolactone) composites as versatile layered material: reservoirs for anticancer drug and controlled release property. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2012;47(1):265-72.
89. Feng S-S, Mei L, Anitha P, Gan CW, Zhou W. Poly (lactide)-vitamin E derivative/montmorillonite nanoparticle formulations for the oral delivery of Docetaxel. *Biomaterials.* 2009;30(19):3297-306.
90. Lin F-H, Chen C-H, Cheng WT, Kuo T-F. Modified montmorillonite as vector for gene delivery. *Biomaterials.* 2006;27(17):3333-8.
91. Sun B, Ranganathan B, Feng S-S. Multifunctional poly (D, L-lactide-co-glycolide)/montmorillonite (PLGA/MMT) nanoparticles decorated by Trastuzumab for targeted chemotherapy of breast cancer. *Biomaterials.* 2008;29(4):475-86.
92. Depan D, Kumar AP, Singh RP. Cell proliferation and controlled drug release studies of nanohybrids based on chitosan-g-lactic acid and montmorillonite. *Acta Biomaterialia.* 2009;5(1):93-100.
93. Vaiana CA, Leonard MK, Drummy LF, Singh KM, Bubulya A, Vaia RA, et al. Epidermal growth factor: layered silicate nanocomposites for tissue regeneration. *Biomacromolecules.* 2011;12(9):3139-46.
94. Park JK, Choy YB, Oh J-M, Kim JY, Hwang S-J, Choy J-H. Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays. *International Journal of Pharmaceutics.* 2008;359(1-2):198-204.
95. Kevadiya BD, Joshi GV, Bajaj HC. Layered bionanocomposites as carrier for procainamide. *International journal of pharmaceutics.* 2010;388(1-2):280-6.
96. Saha K, Butola B, Joshi M. Drug release behavior of polyurethane/clay nanocomposite: Film vs. nanofibrous web. *Journal of Applied Polymer Science.* 2014;131(19).

Références bibliographiques

97. Hua S, Yang H, Wang W, Wang A. Controlled release of ofloxacin from chitosan–montmorillonite hydrogel. *Applied Clay Science*. 2010;50(1):112-7.
98. Yallapu MM, Nagesh PKB, Jaggi M, Chauhan SC. Therapeutic applications of curcumin nanoformulations. *The AAPS journal*. 2015;17(6):1341-56.
99. Thakur G, Singh A, Singh I. Formulation and evaluation of transdermal composite films of chitosan-montmorillonite for the delivery of curcumin. *International journal of pharmaceutical investigation*. 2016;6(1):23.
100. Bakre LG, Sarvaiya JI, Agrawal YK. Synthesis, characterization, and study of drug release properties of curcumin from polycaprolactone/organomodified montmorillonite nanocomposite. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2016;11(4):300-7.
101. Venkatasubbu GD, Anusuya T. Investigation on Curcumin nanocomposite for wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017;98:366-78.

Annexes

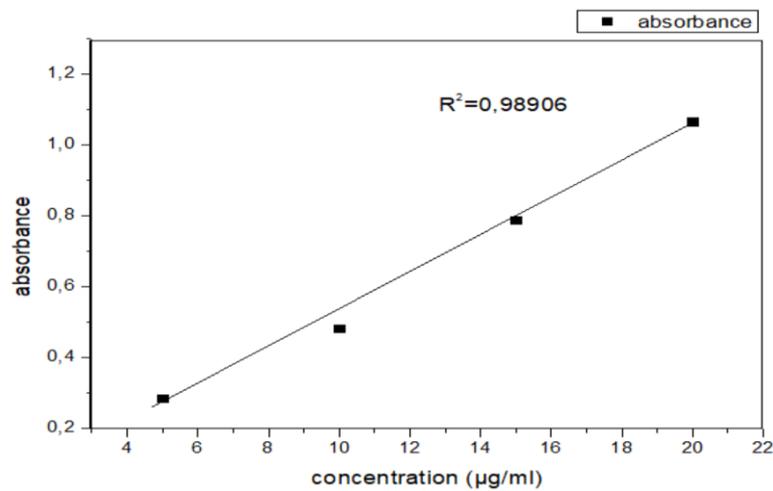
Annexes

Annexe I

Na ₂ HPO ₄	0,76 g
KH ₂ PO ₄	0,2 g
NaCl	8 g
KCl	0,2 g

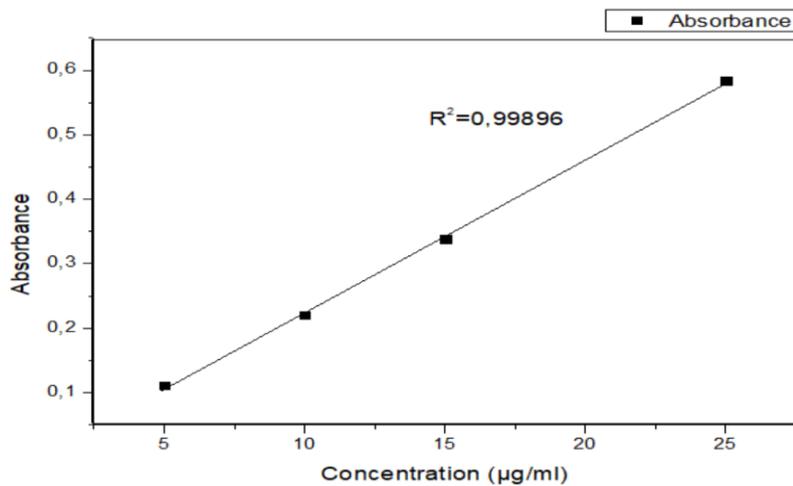
Formule de PBS pour 1L d'eau distillée.

Annexe II



Courbe d'étalonnage (DMSO/CUR) pour test d'encapsulation.

Annexe III



Courbe d'étalonnage (PBS/DMSO/CUR) pour test de libération.

Résumé

Généralement, les pathologies buccodentaires constituent une gêne fonctionnelle et esthétique pour le patient, comme elles peuvent provoquer des conséquences graves, d'où l'intérêt de développer un film mucoadhésif pour traiter les ulcérations de la cavité buccale. L'objectif de ce travail est de formuler des films nanocomposites à base de curcuminoïdes en réalisant un système de libération prolongée dont la matrice est constituée de PVA et la bentonite sodique. Afin d'obtenir la matière première, il était nécessaire d'extraire les curcuminoïdes à partir des rhizomes de *Curcuma L* et de traiter la bentonite. La préparation des films a été réalisée en utilisant la méthode casting et le choix des composants ainsi que leurs pourcentages en passant par des étapes. La matière première et les films formés ont été caractérisés en utilisant FTIR, UV-visible et DRX et leur efficacité a été contrôlée par un test de gonflement, test d'encapsulation et le test de libération. La composition du film hydrogel nanocomposite retenue est la suivante PVA (4%), Gly (0,75%), B-Na (2%) et CUR (0,05%) solubilisé dans 1 ml d'éthanol avec un taux de libération 96,5%.

Mots clés : Pathologies buccodentaires, films nanocomposites, curcuminoïdes, libération prolongée, PVA, bentonite sodique.

Abstract

Generally, oral pathologies constitute a functional and aesthetic discomfort for the patient, as they can cause serious consequences, hence the interest in developing a mucoadhesive film to treat ulcerations of the oral cavity. The objective of this work is to formulate nanocomposite films based on curcuminoids by realizing a sustained release system whose matrix consists of PVA and sodium bentonite. In order to obtain the raw material, it was necessary to extract the curcuminoids from the rhizomes of *Curcuma L* and to process the bentonite. The preparation of the films was carried out using the casting method and the choice of the components as well as their percentages was based on a logic of the steps. The rawmaterial and the formed films were characterized using FTIR, UV-visible and DRX and their efficiency was controlled by swelling test, encapsulation test and release test. The composition of the selected nanocomposite hydrogel film is as follows PVA (4%), Gly (0.75%), B-Na (2%) and CUR (0.05%) solubilized in 1 ml of ethanol with a release rate of 96.5%.

Key words : oral pathologies, nanocomposite films, curcuminoids, sustained release, PVA, sodium bentonite.

المخلص

بشكل عام، تشكل أمراض الفم إزعاجاً وظيفياً وجمالياً للمريض، كما يمكنها التسبب في أمراض خطيرة مما أدى إلى الاهتمام بتطوير غشاء هيدروجيل لعلاج تقرحات تجويف الفم. الهدف من هذا العمل هو صياغة أغشية نانوية مركبة تعتمد في تركيبها على الكركميينويدات من خلال تحقيق نظام إطلاق موسع، تتكون مصفوفتها من كحول البولي فينيل والبننتونيت المعالجة بالصوديوم. من أجل الحصول على المواد الخام، كان من الضروري استخراج الكركميينويدات من جذور الكركم ومعالجة البننتونيت، تم إعداد الأغشية باستخدام طريقة الصب أما اختيار المكونات وكذلك نسبتها المنوية كان يعتمد على منطق معين. تم تمييز المواد الخام والأغشية المشكّلة باستخدام تحليل الطيف للأشعة تحت الحمراء، الأشعة فوق البنفسجية المرئية، انحراف الأشعة السينية وتمت دراسة فعاليتها عن طريق اختبار معدل الانتفاخ، اختبار تحميل المادة الفعالة واختبار الإطلاق. مكونات غشاء الهيدروجيل المركب النانوي المحتفظ به هي كالتالي (4%) كحول البولي فينيل، (0.75%) الغليسيرول، (2%) البننتونيت المعالجة بالصوديوم و (0.05%) الكركميينويدات مذابة في 1 مل من الإيثانول بمعدل إطلاق 96.5%.

الكلمات المفتاحية : أمراض الفم، شرائط نانوية مركبة، كركميينويدات، إطلاق موسع، كحول البولي فينيل، بنتونيت الصوديوم.