

N° d'ordre:

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
SIDI BEL ABBES

THESE DE DOCTORAT

Présentée par:

Soumia CHIRANI Ep RAHMOUNI

Spécialité : Chimie

*Option : Chimie Organique Macromoléculaire à Applications
Pharmaceutiques*

Intitulé

**ELABORATION DE DIFFERENTES FORMES A LIBERATION
PROLONGEE DU "2-AMINOTHIAZOLE" PAR COPOLYMERISATION,
MICROENCAPSULATION ET FORMULATION DE GELULES**

Soutenue le / / 2018 Devant le jury composé de :

<i>Présidente :</i>	Mme Zineb El BAHRI	Professeure UDL (Sidi Bel-Abbès)
<i>Examineurs :</i>	Mr SMAIN BOUSSALEM	Professeur Université A.Temouchent
	Mme Karima OUSSADI	MCA Université d'Oran-USTO
	Mr Rachid MEGHABAR	Professeur Université d'Oran1
<i>Directeur de thèse :</i>	Mr Nafa CHAFI	Professeur UDL (Sidi Bel-Abbès)
<i>Co- Directeur de thèse:</i>	Mr Abderrezzak MESLI	Professeur UDL (Sidi Bel-Abbès)

Année universitaire : 2017/2018

RESUME

La présente thèse repose sur diverses parties parmi lesquelles: une partie synthèse de matrices type base de Schiff et de vecteurs polymériques type polyesters biodégradables supports de principe actif antithyroïdien: le 2-Aminothiazole, puis une partie formulation selon différentes formes (dispersions, microparticules et gélules); ceci afin de pouvoir moduler le taux de libération de ce principe actif. Le 2-Aminothiazole est un antithyroïdien destiné au traitement de la maladie de Basedow (hyperthyroïdie). Il inhibe l'hormonosynthèse de la glande thyroïdienne en fonction du temps. Pour cela, les étapes de recherche réalisées sont les suivantes:

* **Formulations obtenues par voie chimique :**

Dans ce type de formulation et afin d'améliorer l'activité du médicament au niveau de l'organisme, nous avons introduit une molécule relais « spacer » entre le support de base (copolymère) et la molécule du médicament afin d'éviter toute interaction chimique médicament-polymère et améliorer par la suite la libération prolongée de l'agent actif. Pour cela ; nous avons pu synthétiser deux copolymères du type [N-(m,p) benzylidène-2-aminothiazole N,N-diméthyl acrylamide] avec différents taux d'incorporation en base de Schiff : **Cp₁** ($\beta=5,43\%$) et **Cp₂** ($\beta=41,4\%$). Le monomère support, N-(m,p) vinylbenzylidène-2-aminothiazole, a été synthétisé à partir de la condensation du (m,p)-vinylbenzaldéhyde (V.B.A) sur l'amine primaire « principe actif » (2-Aminothiazole). Cet aldéhyde styrénique est accessible grâce à la réaction de Sommelet appliquée au chlorométhylstyrène (C.M.S) mélange (m,p) (60/40) commercialisé. Tous les produits de synthèse de cette formulation ont été caractérisés.

* **Synthèse de polyesters biodégradables:**

Cette partie n'était que des perspectives de la première; ceci vue les inconvénients que peut poser un support polymérique non dégradable (s'accumulant dans les tissus du corps humain et qui a un certain taux de toxicité). C'est dans ce sens; et sans négliger notre premier but ; que nous avons mis les rails sur le domaine de synthèse du biodégradable. Ceci en synthétisant: le poly(adipate de buthyl), le poly(succinate de buthyl) et le polyadipate d'éthyl; comme étant des polyesters Biodégradables pouvant servir comme matrices de principes actifs, ceci par polycondensation de diacides et de diols en utilisant des catalyseurs bien appropriés. Tous les polyesters synthétisés dans cette partie ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques FTIR, DSC, RMN ¹H, RMN ¹³C et même RMN¹ H bidimensionnelle, les spectres obtenus ont bien confirmé et avec précision les structures des polymères en question. Une étude viscosimétrique a été réalisée à l'aide d'un viscosimètre type Ubbelohde afin d'évaluer les masses viscosimétriques de ces derniers. Les indices limites de la viscosité mesurée ont permis

d'estimer la masse molaire moyenne de tous les polymères, en utilisant la relation de Mark-Houwink.

✱ **Formulations obtenues par méthodes physico-chimiques :**

De nouveaux systèmes monolithiques (microsphères) chargées de principe actif ont été préparés en utilisant le procédé physico-chimique de microencapsulation par évaporation de solvant. L'optimisation des conditions expérimentales a permis d'obtenir des microparticules de propriétés bien définies (taille, teneur en matière active, dispersion, efficacité, rendement et volume apparent) avec les trois polyesters dégradables synthétisés et aussi avec l'Ethylcellulose (EC10) comme matrices. Les différents lots de microsphères ont été caractérisés par microscopie optique (MO), microscopie électronique à balayage (MEB), IR et par DRX ceci afin de bien définir les propriétés des formulations élaborées et choisir celles qui répondent aux normes exigées par la pharmacopée.

✱ **Etude cinétique des libération du principe actif à partir des microparticules élaborées :**

➤ Des études cinétiques de libération du principe actif à partir des dispersions de monomère et copolymères synthétisés ont été réalisées selon un balayage de pH afin de bien saisir le phénomène de libération de notre agent antithyroïdien « amine primaire » où le mécanisme d'hydrolyse du groupement fonctionnel azométhine « C=N » au cours de la libération du principe actif. Notre choix s'est porté sur la méthode spectrophotométrique UV-Visible pour suivre l'hydrolyse de nos prodrogues selon un balayage de pHs : 0,18 ; 1,30 ; 3,88 et 6,18 corrigés par une force ionique $\mu=0,01$ et dans des milieux hydroéthanoliques (80/20) (v/v) à 37°C. Ces études ont mené à des cinétiques d'ordre « pseudo unitaire » avec des rapports de constantes cinétiques du couple (monomère/copolymère) : nettement supérieurs à 1 (varient de 4,00 à 7,27) ce qui confirme que l'effet retard de la libération est dû essentiellement à la structure enchevêtrée du copolymère comparée à celle de l'imine ; aussi l'étude du mécanisme d'hydrolyse de notre fonction base de Schiff a montré qu'aux pHs : 0,18 ; 1,30 et 3,88 les constantes cinétiques obtenues font partie de la « Zone A » de la catalyse acide. Il est donc admis les deux mécanismes indiscernables proposés l'un par JENKS et l'autre par SWAIN . Une autre étude cinétique complémentaire a été réalisée mais cette fois-ci, elle concerne la libération à travers des dispersions des mêmes matrices insolubles dans un pH gastrique (1,2) et une étude comparative de ces libérations a été faite afin d'évaluer les meilleures conditions qui mènent au meilleur effet retard.

➤ Des études de libération de cet agent actif; à partir des lots de microsphères élaborés et agréés de point de vue polydispersité par la pharmacopée; ont été étudiés dans des milieux de pH gastrique reconstitués (pH=1,2) afin de déterminer les profils de libération en premier lieu puis les ordres et les vitesses de libération.

Dans ce contexte, des études de modélisation mathématique; à base de modèles de: HIGÜCHI, HIXON-CROWEL, KORSMEYER-PEPPAS; ont été réalisées afin de confirmer les ordres cinétiques de libération qui se sont avérés diffusionnels.

*** Mise au point d'une forme pharmaceutique orale**

Après la réalisation de ces étapes de synthèses et d'étude de libération, aussi après avoir étudié dans la partie précédente les cinétiques de libération des microsphères préparées ; nous avons opté pour la préparation de gélules à base des microsphères élaborées en utilisant des gélules à base de gélatine et le saccharose comme excipient. Le choix d'excipient, la formulation et le remplissage de ces gélules sont bien réalisés en concordance avec la Pharmacopée Européenne. Leur étude de désagrégation a été réalisée aussi et atteste qu'elles se désagrègent en un temps court (environ 10mn) et nous nous retrouvons; au cours de la libération; avec des microsphères libres dès les temps courts, et dont les cinétiques de libérations sont déjà étudiées.

DEDICACES

À ma mère pour ses encouragements, conseils et ses prières.

À mon mari pour sa profonde aide et sa compréhension

*À ma chère Sœur unique Naziha pour ses conseils et
d'être présente dans ma vie*

À mes frères Mohammed et Walid

*Aux anges de ma vie Mohammed Islam et Rachad
Fouzi, à ma princesse Naziha Ranim et mes poussins Mostefa
Imran et Ahmad Yanis.*

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à cette thèse

" Science sans Conscience n'est que Ruine de l'Âme ... "

Remerciements


Ce travail de recherche a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Physique et Macromoléculaire (LCOPM) de l'Université Djillali Liabbès de Sidi Bel Abbès, sous la direction des Professeurs Nafa CHAFI et Abderrezzak MESLI.


 *Monsieur le Professeur Nafa CHAFI*


Je tiens à vous exprimer mes respects et ma gratitude de m'avoir encadrée et confiée un projet qui depuis me tient à cœur. Je vous suis reconnaissante de la liberté, la confiance, la patience, la gentillesse, la qualité de vos conseils scientifiques et surtout votre large esprit Scientifique.

 *Monsieur le Professeur Abderrezzak MESLI*

Je tiens à vous exprimer mes respects, ma gratitude de m'avoir accueillie dans votre Laboratoire de Recherche et de m'avoir coencadrée et dirigée durant le parcours de cette thèse. Je vous remercie pour vos conseils scientifiques fructueux.

 Je remercie vivement Madame Zineb EL BAHRI, Professeure à l'Université Djillali Liabes Sidi Bel Abbes, d'avoir accepter de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver le témoignage de ma plus profonde gratitude.

 Un grand merci à Monsieur Smain BOUSSALEM, Professeur au Centre Universitaire de Ain Témouchent pour l'intérêt qu'il a manifesté pour ce travail et d'avoir accepter de faire partie de mon jury de thèse. Qu'il trouve ici ma reconnaissance et mon profond respect.

 Aussi, j'exprime ma sincère reconnaissance à Madame Karima OUSSADI, Maître de Conférences « A » à l'Université USTO d'Oran d'avoir accepter

d'examiner ce travail et de participer au jury de ma thèse. Qu'elle trouve ici ma reconnaissance et mon profond respect.



Je remercie vivement Monsieur R. MEGHABAR, Professeur à l'Université Es-Senia d'Oran, d'avoir accepté d'examiner ce travail. Qu'il trouve ici ma reconnaissance et mon profond respect.



Une profonde gratitude va à Messieurs: le Pr. Kaddour GUEMRA et Oussama LEBIG, pour leur précieuse collaboration dans la partie synthèse des polymères biodégradables, conseils,...



Mes remerciements vont aussi à Mme Baya BOUTOUIZGHA, Mme Narimane NORDINE et Wassila BENSALAH, Ingénieures au CMFSE de notre faculté pour leur disponibilité, aide, gentillesse et encouragements.



Un vif remerciement à ma sœur et collègue Naziha qui contribue souvent à mes participations aux événements scientifiques.



Je ne pourrai oublier la disponibilité de Mr M. DAHAOUI, Ingénieur au Laboratoire de Chimie Organique Physique et Macromoléculaire.



Comme je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à enrichir cette thèse, plus spécialement: Pr. Houaria MERINE, Sarah, Rachida, Rokia, Wahiba, Mimouna, Hanan, Meriem, Oum el kheir, Karima, kheira...; je vous remercie pour votre disponibilité et vos sourires encourageants. Je ne pourrai oublier vos aides.



Je tiens aussi à remercier de nouveau Mme Z. EL BAHRI pour son esprit scientifique en donnant naissance à la micoencapsulation dans notre Laboratoire.

SOMMAIRE

Introduction Générale.....	1
----------------------------	---

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

Généralités sur les procédés d'encapsulation et les systèmes vecteurs

1. Introduction.....	6
2. La technique de microencapsulation.....	9
2.1 Qu'est-ce que l'encapsulation?.....	9
2.1.1 Les microsphères (systèmes matriciels ou systèmes monolytiques).....	10
2.1.2 Les microcapsules (les systèmes réservoirs ou systèmes dépôts).....	10
2.2 Caractéristiques physicochimiques des microparticules.....	11
2.3 Les applications de l'encapsulation.....	11
2.4 Les différents procédés d'encapsulation.....	12
2.5 Les vecteurs particuliers.....	14
2.5.1 Les particules polymériques.....	14
2.5.1.1 Les nanoparticules.....	14
2.5.1.2 Les microparticules.....	15
2.5.2 Les polymères employés pour l'élaboration des nano- et microparticules biodégradables.....	16
2.5.3 Les techniques classiques de préparation des vecteurs particuliers.....	16
2.5.3.1 Méthodes de préparation par dispersion de polymères préformés.....	17
2.5.3.1.1 L'émulsion-évaporation de solvant.....	17
I]- Influence des paramètres chimiques sur les caractéristiques des microparticules.....	19
A]- Le solvant organique.....	19
B]- La nature du principe actif.....	21
C]- Le polymère d'enrobage.....	21
D]- Le couple principe actif/polymère.....	22

E]- L'agent stabilisant.....	23
F]- La Fraction de phase organique/aqueuse.....	23
II]- Effet des paramètres physiques du procédé sur les caractéristiques des microparticules	24
a) Influence de la vitesse d'agitation et du cisaillement.....	24
b) Impact des conditions d'évaporation.....	25
2.5.3.1.2 Aperçu sur d'autres méthodes d'encapsulation.....	28
2.5.4 Les méthodes de caractérisation des vecteurs particuliers.....	29
2.5.4.1 Taille.....	29
2.5.4.2 Morphologie.....	30
2.5.4.2.1 La microscopie électronique à transmission (MET)	30
2.5.4.2.2 La microscopie électronique à balayage (MEB).....	30
2.5.4.2.3 La microscopie électronique à balayage environnemental (MEBE).....	31
2.5.4.3 Charge de surface (potentiel zêta).....	31
2.5.4.4 Efficacité d'encapsulation.....	32
2.5.4.5 Cinétique de libération.....	32

CHAPITRE II

Polymères Déggradables Synthétiques

1. Introduction.....	36
2. Les polymères biodégradables.....	37
2.1 Les polyesters aliphatiques (synthèse, propriétés et applications).....	37
2.1.1 Les polyesters préparés par polycondensation.....	38
2.1.2 Les polyesters préparés par polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques.....	39
3. Propriétés et utilisations des polymères biodégradables.....	40
3.1 Propriétés physiques.....	41
3.2 Applications en usage thérapeutique.....	42

CHAPITRE III

Libération des Principes actifs à partir des Formes Orales Solides

1. La voie orale- Avantages et Inconvénients.....	45
2 Classification des formes orales solides.....	46

2.1 Selon la forme galénique.....	46
2.2 Selon le profil de libération.....	47
2.2.1 Les formes à libération conventionnelle.....	48
2.2.2 Les formes à libération modifiée.....	48
2.2.2.1 Forme à libération prolongée.....	48
2.2.2.2 Formes matricielles.....	48
2.2.2.3 Formes enrobées.....	49
2.2.2.4 Formes à libération contrôlée.....	49
A. Systèmes à diffusion contrôlée.....	49
B. Systèmes chimiquement contrôlés.....	50
C. Systèmes activés par pénétration de solvant.....	50
2.2.2.5 Les formes à libération retardée.....	50
2.2.2.6 Les formes à libération séquentielle.....	50
3. Quelques exemples de formes orales solides.....	51
3.1 Les poudres orales.....	51
3.2 Les capsules.....	51

CHAPITRE IV Hyperthyroïdie et Principe Actif choisi

1. Introduction.....	54
2. Classification des médicaments.....	55
2.1 Classification en fonction de l'effet pharmacologique.....	55
2.2 Classification en fonction de la structure chimique.....	56
2.3 Classification en fonction de la cible.....	56
2.4 Classification en fonction du site d'action.....	56
3. Présentation du principe actif « 2-aminothiazole ».....	56
3.1 Les principaux antithyroïdiens.....	56
3.2 Caractéristiques chimiques du 2-Aminothiazole.....	57
3.3 Propriétés physiologiques.....	58
3.4 Mode d'action.....	58
3.5 Généralités sur la pharmacocinétique.....	58
3.6 Incidents.....	58
3.7 Autres effets secondaires.....	59
3.8 Interactions médicamenteuses.....	59

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE V

Matériel, méthodes et stratégie de travail

1. Produits utilisés.....	60
2. Synthèse du monomère type base de Schiff et de ses copolymères supports avec le DMA.....	61
2.1 Protocole de synthèse.....	62
2.1.1 Synthèse du vinylbenzaldéhyde (VBA).....	62
2.1.2 Synthèse de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole.....	63
2.1.3 Synthèse des copolymères poly[N-(m,p)vinylbenzylidène-2-aminothiazole-co-N,N-diméthylacrylamide] :Cp ₁ et Cp ₂	63
3. Synthèse des polyesters biodégradables.....	64
3.1 Synthèse du poly(Succinate de Butyl) « PBS ».....	64
3.2 Synthèse du poly(adipate d'éthyl) « PEA ».....	65
3.3 Synthèse du poly(adipate du buthyl) « PBA ».....	66
4. Protocole et conditions opératoires de fabrication des microsphères par émulsion-évaporation de solvant.....	66
5. Formulation et remplissage de gélules à base des microsphères élaborées.....	68
6. Caractérisation du V.B.A et des supports type Base de Schiff.....	69
7. Caractérisation des matrices biodégradables type polyesters.....	69
8. Caractérisation des microparticules.....	71
8.1 Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé.....	71
8.2 Détermination de la taille des microparticules.....	73
8.2.1 Introduction.....	73
8.2.2 Détermination de la taille des microparticules par microscopie optique.....	74
8.3 Caractérisation de la surface et morphologie des microparticules par Microscopie Electronique à Balayage « MEB ».....	75
8.4 Identification de l'agent encapsulé par Spectroscopie Infra Rouge.....	75
8.5 Caractérisation des microsphères par Diffraction des Rayons X.....	75
9. Libération du P.A à travers les différentes matrices étudiées.....	76
9.1 Facteurs influençant les transferts de matières.....	76
9.1.1 L'agitation magnétique.....	76
9.1.2 La température du milieu.....	76

9.1.3 La nature du milieu, son pH et son volume.....	76
A. Méthode « non sink ».....	76
B. Méthode « Sink ».....	76
9.2 Protocole de libération.....	77
9.2.1 A partir des supports Im et Cp ₂ en milieux homogènes hydroéthanoliques (20/80) (v/v).....	77
9.2.1.1 Identification de la forme hydrolysée de la fonction relais base de Schiff en fonction du pH, et du type de sa catalyse.....	77
9.2.1.1.1 Mesure du pH.....	77
9.2.1.1.2 Préparation des tampons.....	78
9.2.1.2 Description d'un essai cinétique.....	80
9.2.1.2.1 Préparation des cellules.....	80
9.2.1.2.2 Démarrage de l'essai.....	80
9.2.2 A partir des dispersions de Im, Cp ₁ et Cp ₂ dans des pHs gastrique et intestinal.....	81
9.2.2.1 Dispositif expérimental.....	81
9.2.2.2 Composition des milieux d'étude.....	81
9.2.2.3 Les Conditions opératoires choisies.....	82
9.2.3 A partir des microsphères élaborées.....	83
9.2.3.1 Dispositif expérimental.....	83
9.2.3.2 Composition des milieux d'étude.....	84
9.2.3.3 Les Conditions opératoires choisies.....	84
9.3 Analyse du principe actif transféré.....	84
9.3.1 Mécanisme de libération du principe actif.....	84
9.3.2 Traitement mathématique du module de diffusion.....	84
9.3.2.1 Modèle de diffusion dans une sphère pleine.....	85
A. Coefficient de diffusion « D ».....	85
B. Détermination de "D" pour les temps courts.....	86
C. Détermination de "D" pour les temps longs.....	87
9.3.2.2 Application du modèle de diffusion de Fick aux microsphères.....	87
9.3.3 Calcul de la quantité du principe actif libéré au cours du temps.....	88
9.4 Modélisation des cinétiques de libération du P.A.....	89
9.4.1 Modèle d'Higuchi.....	90

9.4.2 Modèle de Korsmeyer-Peppas.....	90
9.4.3 Modèle de Hixon-Crowel.....	91

Chapitre VI

Résultats et Discussions

1. Produits de synthèses.....	92
1.1 Caractérisation du monomère type base de Schiff et de ses copolymères supports avec le DMA.....	92
1.1.1 Caractérisation du VBA.....	92
1.1.2 Caractérisation de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole.....	93
1.1.3 Caractérisation des copolymères supports Cp ₁ et Cp ₂	94
1.2 Caractérisation des polyesters biodégradables.....	97
1.2.1 Spectroscopie Infrarouge.....	97
1.2.2 Résonance magnétique nucléaire.....	98
1.2.3 Analyse calorimétrique différentielle (DSC).....	102
1.2.4 Détermination de la masse molaire par viscosimétrie.....	104
1.2.5 Propriétés macromoléculaires (La solubilité).....	106
2. Microsphères élaborées.....	107
2.1 Observation de la surface et morphologie des microsphères par Microscopie Optique (MO).....	107
2.1.1 Microsphère à base du PBS.....	107
2.1.2 Microsphère à base d'éthylcellulose.....	108
2.1.3 Microsphère à base du PBA.....	109
2.1.4 Microsphères à base du PEA.....	110
2.2 Observation de la surface et morphologie des microsphères par Microscopie Optique à balayage (MEB).....	115
2.3 Analyse des microsphères par Spectroscopie Infra-Rouge (IR).....	117
2.4 Caractérisation des Microsphères par DRX.....	119
3. Formulation et remplissage de gélules à base des microsphères élaborées.....	121
4. Etude cinétique des libérations à partir des formes choisies.....	122
4.1 Etude des cinétiques de libération du principe actif à partir du monomère (Im) et de son copolymère Cp ₂ en milieux hydroéthanoliques (20/80).....	122
4.1.1 Hydrolyse de la mono-imine Im.....	122

4.1.2 Etude cinétique de l'hydrolyse du copolymère Cp ₂	128
4.2 Etude des cinétiques de libération du principe actif à partir des dispersions en monomère et copolymères Cp ₁ et Cp ₂ dans des pHs gastrique et intestinal	133
4.2.1 Profils de libération	136
4.2.2 Les taux du P.A libéré à l'infinie.	138
4.3 Comparaison des effets retards des libérations dans les deux milieux de pH gastrique: hydroethanolique homogène et celui de dispersion insolubles	139
4.4 Etude de la libération du 2-amthiazole à partir des microsphères	141
4.4.1 Résultats de la libération	141
4.4.1.1 Profils des libérations	141
4.4.1.2 Calcul des masses à l'infinie	143
4.4.1.3 Coefficients de diffusion	144
A) Aux temps courts D _{t;c}	144
B) Aux temps longs D _{t;l}	145
4.4.2 Mécanisme de libération et analyse mathématique	147
5. Conclusion	150
Conclusion Générale et Perspectives	151
Références Bibliographiques	154
Annexes	162
Publications, Communications et Encadrements	203

Liste des Tableaux

Tableau I-1 Domaines Industriels et Applications [15], [17], [16].....	12
Tableau I-2 Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé (d'après Richard et Benoit[13], et Finch et Bodmeier[15]).....	13
Tableau I-3 Exemples de principes actifs hydrophiles et hydrophobes encapsulés par la méthode de microencapsulation par évaporation de solvant. (Li, et al., 2008)...	18
Tableau I-4: Caractéristiques des principaux solvants cités dans la littérature et utilisés dans le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant [49].....	20
Tableau I-5: impact des conditions chimiques sur les propriétés des microsphères.....	24
Tableau I-6 Influence des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères[73].....	26
Tableau 1-7: Exemples de tensioactifs ou agents dispersants utilisés dans l'encapsulation par évaporation de solvant [81].....	27
Tableau II-1 Structure et dénomination d'esters (carbonates) les plus couramment utilisés en polymérisation par ouverture de cycle.....	40
Tableau II-2 Propriétés physiques de quelques polyesters, parmi les plus couramment utilisés.....	41
Tableau II-3 Exemples de membranes résorbables disponibles commercialement pour le traitement des parodontites.....	42
Tableau II-4 Les systèmes disponibles commercialement sous forme de microparticules ou d'implants.....	43
Tableau III-1 distribution des contenances des gélules en fonction de leurs calibres.....	52
Tableau V-1 Les différents paramètres étudiés.....	67
Tableau V-2 Extractions de l' ATD à partir des microparticules par l'éthanol absolu.....	72

Tableau V-3 valeurs de δ correspondant au mélange (20/80)v/v en (eau/éthanol).....	78
Tableau V-4 formules des pHs préparés en fonction des forces ioniques.....	79
Tableau V-5 Mécanismes de libération par diffusion à partir des Microsphères; n –l'exposant de libération de modèle 'Korsmeyer-Peppas'.....	91
Tableau VI-1 Bandes infrarouges caractéristiques du V.B.A.....	92
Tableau VI-2 Microanalyse de la base de Schiff	93
Tableau VI-3 Bandes caractéristiques de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole.....	93
Tableau VI-4 Principaux déplacement de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole.....	94
Tableau VI-5 Bandes infrarouges caractéristiques des copolymères Cp1 et Cp2.....	94
Tableau VI-6 Résultats de la microanalyse des copolymères Cp1 et Cp2.....	96
Tableau VI-7 Fréquences des fonctions caractéristiques communes des polyesters.....	97
Tableau VI-8 Attribution des signaux RMN 1H du PBS.....	100
Tableau VI-9 Signaux des carbones correspondants au PBS.....	101
Tableau VI-10 Attributions des carbones correspondants au PEA.....	101
Tableau VI-11 Signaux RMN 1H du polymère PBA.....	102
Tableau VI-12 Propriétés thermiques des polyesters étudiés.....	104
Tableau VI-13 Masses molaires moyennes des polymères synthétisés.....	106
Tableau VI-14 Tests de solubilité des polymères synthétisés.....	106
Tableau VI-15 Résultats de distribution en taille du lot (11).....	112
Tableau VI-16 Résultats granulométriques de la microencapsulation du P.A.....	113
Tableau VI-17 Caractéristiques des gélules élaborées.....	121
Tableau VI-18 Temps de demi-réaction, constantes cinétiques et densités optiques aux temps initiaux.....	127
Tableau VI-19 Constantes cinétiques des hydrolyses de (Im) et (Cp2), et leurs rapports dans des pH différents.....	130
Tableau VI-20 les taux du P.A libéra à l' infinie par les supports: monomre Im, Cp ₁ et Cp ₂	138
Tableau VI-21 Diffusivité des formules étudiées.....	146
Tableau VI-22 Coefficients de corrélation et constantes de libération du P.A à partir des Microsphères.....	149

Liste des Figures

Figure I-1	Les différents types de vecteurs de médicaments.....	7
Figure I-2	Principaux avantages potentiels des vecteurs de médicaments.....	8
Figure I-3	Schéma général des microparticules.....	10
Figure I-4	Image MEB d'une microsphère cassée.....	10
Figure I-5	Image MEB d'une microcapsule cassée.....	10
Figure I-6	Représentation schématique et un micrographe des liposomes en microscopie électronique à transmission.....	14
Figure I-7	Représentation schématique des nanosphères et nanocapsules.....	15
Figure I-8	Schéma illustrant le principe du procédé de préparation des nano- ou microparticules par "émulsion-évaporation de solvant".....	19
Figure I-9:	Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée.....	34
Figure 1-10 :	Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération.....	35
Figure II-1 a)	Synthèse de l'oligomère α,ω -dihydroxy poly(1,3-propylène succinate) ($M_n = 2\ 200$ g/mol).	
b)	Obtention d'un poly(ester-carbonate) par extension de chaîne par la voie dichloroformate 1,2.....	38
Figure II-2	Schéma général de la polymérisation par ouverture de cycle.....	39
Figure II-3	Sutures chirurgicales "monofilament" et "tressée".....	42
Figure II-4	Suture rapide, efficace et sûre d'une plaie en utilisant la technique « looped suture technique ».....	42
Figure II-5	Application du gel Atrisorb® sur une lésion.....	42
Figure II-6	Concentration de principe actif présent dans le sang avec un traitement classique et un dosage contrôlé.....	43
Figure III-1	Formes solides dérivées des poudres.....	46
Figure III.2	Classification des formes orales solides en fonction du profil de la libération.....	47
Figure III-3	Profil de libération des différentes classes de formes orales solides.....	47

Figure III-4 Table de remplissage « abaque ».....	53
Figure V-1 Dispositif expérimental de l'encapsulation par évaporation de solvant.....	67
Figure V-2 Dispositifs permettant l'étude de libération.....	83
Figure VI-1 Spectre IR du (m,p)-vinylbenzaldehyd en pastille avec le KBr.....	92
Figure VI-2 Spectre FTIR de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole.....	93
Figure VI-3 Spectre RMN1 H de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole dans le DMSO.....	94
Figure VI-4 Spectre FTIR du copolymère Cp1 (5%) en pastille avec du KBr.....	95
Figure VI-5 Spectre FTIR du copolymère Cp2 (5%) en pastille avec du KBr.....	95
Figure VI-6 Spectre IR du poly(succinate de buthyl) (PBS).....	97
Figure VI-7 Spectre IR du polyadipate d'éthyl (PEA).....	98
Figure VI-8 Spectre IR du polyadipate de buthyl (PBA).....	98
Figure VI-9 Spectre RMN 1H (CDCl3, 500 MHz) du PBS.....	99
Figure VI-10 Spectre RMN 2D (cosy 1H-1H , CDCl3, 500 MHz) du PBS.....	100
Figure VI-11 Spectre RMN 13C (CDCl3) du PBS.....	100
Figure VI-12 Spectre RMN 13C (CDCl3, 300 MHz) du PEA.....	101
Figure VI-13 Spectre RMN 1H (CDCl3, 300 MHz) du PBA.....	102
Figure VI-14 Spectre DSC du poly(Succinate de Butyl) (PBS).....	103
Figure VI-15 Spectre DSC du poly(Adipate d'Ethyl) (PEA).....	103
Figure VI-16 Spectre DSC du poly(Adipate de Butyl) (PBA).....	104
Figure VI-17 Evolution de la viscosité réduite du PBS en fonction de leurs concentrations.....	104
Figure VI-18 Evolution de la viscosité réduite du PEA en fonction de leurs concentrations.....	105
Figure VI-19 Evolution de la viscosité réduite du PBA en fonction de leurs concentrations.....	105
Figure VI-20 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du P.A(formule 11).....	113
Figure VI-21 Micrographies MEB des Microsphères du lot 7 (EC-4pales-PVA).....	115
Figure VI-22 Micrographies MEB des Microsphères du lot 3 (PBS-4pales-PVA).....	115

Figure VI-23 Micrographies MEB des Microsphères du lot 11 (PBA-4pales-PVA).....	116
Figure VI-24 spectres IR du P.A, du polymère matrice PBS et des microsphères du lot 3	118
Figure VI-25 Diffractogrammes RX du PA.....	119
Figure VI-26 Diffractogrammes RX du lot de microsphères à base de PBS.....	119
Figure VI-27 Diffractogrammes RX du PBS.....	120
Figure VI-28 Spectre UV-Vis de la N-vinylbenzylidène 2-aminothiazole dans l'éthanol pur.....	122
Figure VI-29 Spectre UV-Vis du 2-aminothiazole dans l'éthanol pur.....	123
Figure VI-30 Spectre UV-Vis du vinylbenzaldéhyde dans l'éthanol pur.....	123
Figure VI-31 $\log(D-D_{inf})=f(t)$ pour la monoimine (Im) dans le pH=1,30 ($C_0=10^{-3}$ Mol/L ; T=37°C ; 80% en éthanol ; $\lambda=365$ nm).....	124
Figure VI-32 $\log(D-D_{inf})=f(t)$ pour la monoimine (Im) dans le pH=0,18 ($C_0=10^{-3}$ Mol/L T=37°C ; 80% en éthanol ; $\lambda=365$ nm).....	125
Figure VI-33 $\log(D-D_{inf})=f(t)$ pour la monoimine (Im) dans le pH=3,88 ($C_0=10^{-3}$ Mol/L T=37°C ; 80% en éthanol ; $\lambda=365$ nm).....	125
Figure VI-34 $(D-D_{inf}) = f(t)$ pour la monoimine (Im) dans le pH=6,18 ($C_0= 10^{-3}$ -Mol/L; T=37°C ; 80% en éthanol ; $\lambda=365$ nm).....	126
Figure VI-35 : Densité optique corrigée D_0, c en fonction de la concentration Initiale de la N- vinylbenzylidène-2-aminothiazole dans le pH=4,88 à 37°C.....	127
Figure VI-36 $\log(D_c)=f(t)$ pour le copolymère Cp2 à pH=1,30 $C_0=0,8 \cdot 10^{-3}$ Mol/L ; T=37°C $\lambda=350$ nm.....	128
Figure VI-37 $\log(D_c)=f(t)$ pour le copolymère Cp2 à pH=6,18 $C_0=0,8 \cdot 10^{-3}$ Mol/L ; T=37°C $\lambda=350$ nm.....	129
Figure VI-38 $\log(D_c)=f(t)$ pour le copolymère Cp2 à pH=3,88 $C_0=0,8 \cdot 10^{-3}$ Mol/L ; T=37°C $\lambda=350$ nm.....	129
Figure VI-39 $\log(D_c)=f(t)$ pour le copolymère Cp2 à pH=0,18 $C_0=0,8 \cdot 10^{-3}$ Mol/L ; T=37°C $\lambda=350$ nm.....	130
Figure VI-40 $\log(k_{obs} \cdot (sec^{-1}))= f(pH)$ pour le monomère Im et son copolymère Cp2 (T= 37°C ; $C_0=0,8 \cdot 10^{-3}$).....	131
Figure VI-41 Spectre UV du 2-Aminothiazole dans le pH1,2 à 37°C.....	133
Figure VI-42 Spectre UV du 2-Aminothiazole dans le pH8,0 à 37°C.....	134
Figure VI-43 Droite d'étalonnage du P.A dans le pH = 1,2.....	135
Figure VI-44 Droite d'étalonnage du P.A dans le pH = 8,0.....	135

Figure VI-45 % du P.A libéré en fonction du temps dans le pH= 1,2 (37°C, 500 rpm).....	136
Figure VI-46 % du P.A libéré en fonction du temps dans le pH= 8,0 (37°C, 500 rpm).....	136
Figure VI-47-a % du P.A libéré par le copolymère Cp1 en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=1,2(37°C, 500rpm).	
% du P.A libéré par le monomère Im en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=1,2(37°C, 500rpm).....	137
Figure VI-47-b % du P.A libéré par le copolymère Cp2 en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=1,2(37°C, 500rpm).	
% du P.A libéré par le copolymère Cp1 en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=8,0 (37°C, 500rpm).....	138
Figure VI-48 % du P.A libéré en fonction du temps à travers les supports Im et Cp2 dans les milieux homogènes et hétérogènes dans le pH gastrique (37°C, 500 rpm).....	139
Figure VI-49 % du P.A libéré en fonction du temps à travers les microsphères en EC10 dans le pH=1,2 (37°C, 500 rpm).....	142
Figure VI-50 % du P.A libéré en fonction du temps à travers les microsphères en polyesters biodégradables dans le pH=1,2 (37°C, 500 rpm).....	142
Figure VI-51 % du P.A libéré en fonction de la racine carrée du temps à travers les matrices en EC10 dans le pH=1,2 (37°C, 500 rpm).....	142
Figure VI-52 % du P.A libéré en fonction de la racine carrée du temps à travers les matrices en polyesters biodégradables dans le pH=1,2 (37°C, 500 rpm).....	142
Figure VI-53 log (mt /mi) en fonction de 1/t de PA libéré par les Microsphères du lot(03) dans le pH = 1,2 (37°C).....	143
Figure VI-54 La courbe Hixon-Crowell de la libération du P.A à partir des microsphères de la formule (03).....	147
Figure VI-55 La courbe Higuchi de la libération du P.A à partir des microsphères du lot(03).....	148
Figure VI-56 La courbe Korsmeyer-Peppas de la libération du P.A à partir des microsphères du lot(03).....	148

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABBREVIATIONS

Abréviation	Description
Abs.	Absorbé et /ou Absorbance (UV)
A.I.B.N	AzobisIsoButyroNitrile
a-pTs	acide paratoluène sulfonique
ATD	Antithyroidien
ATS	Antithyroidien de synthèse
β-BL	β-Butyrolactone
C	Concentration(mol/L)
Cd	Concentration de la fraction diluée(mol/L)
C.M.S	Chlorométhylstyrène
Cp	Copolymère
C_p	Concentration de la fraction prélevée(mol/L)
C_R	Concentration réelle(mol/L)
D	Coefficient de Diffusion(cm ² sec ⁻¹)
d	diamètre du mobile d'agitation
d₁₀	diamètre moyen en nombre.
d₃₂	diamètre moyen en surface.
d₄₃	diamètre moyen en masse.
DCM	DiChloroMéthane.
d_i	centre de la classe i (diamètre en μm)
DL₅₀	Dose Létale à 50% de survie
D.M.A	N,N-diméthylacrylamide
D.O	Densité Optique
D_{t,c}	coefficient de Diffusion dans les temps courts
D_{t,l}	coefficient de Diffusion dans les temps longs
δ-VL	δ-Valerolactone

DXO	1,5-Dioxepan-2-one
EC₁₀	Ethyl Cellulose 10.
ε-CL	ε-caprolactone
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Infra Rouge à Transformée de Fourier.
GL	glycolid
H	Hauteur du liquide dans le réacteur
H/E	Émulsion Huile/Eau
H.M.T.A	Héxaméthylènetétramine
i	la classe des particules
Im	imine
J_s	la densité du flux
l	longueur des pales
ℓ	largeur de la cellule (UV) en quartz (ℓ=1cm)
LA	Lactide
LP	Libération Prolongée.
MEB	Microscope Électronique à Balayage
m	méta
m_i	masse initiale en principe actif (t=0)
MM	Masse Molaire
M_{P.A}	masse molaire du principe actif
MO	Microscopie Optique

m_{∞} ou m_{inf}	masse transférée au temps infini.
m_t	masse transférée au cours du temps, entre les instants 0 et t.
m_v	masse molaire moyenne viscosimétrique
n	ordre réactionnel
n_i	nombre de microsphères de la classe i
obs.	observé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P	la Pente de la droite
P1	la Phase organique
P2	la Phase aqueuse
P.A	Principe Actif.
PBA	Poly(adipate de buthyl)
PBS	Poly(succinate de buthyl)
PCL	polycaprolactone
PEA	Poly(adipate d'éthyl)
PDO	p-dioxanone
PLA	polylactide
ppm	partie par million
PVA	Polyvinyl Alcool.
q.s.p	quantité suffisante pour
r	la distance au centre de la microsphère
R	Rayon de la sphère.
®	Rectus

Rdt	Rendement
rpm	rotation par minute
S	Surface totale de transfert
t	temps
T	Température
T3	Tri-iodothyronine.
T4	Thyroxine.
tg α	la pente de la droite
TMC	triméthylène carbonate
TSH	Thyréostimuline.
USP	United States Patent
UV-Vis	Ultra Violet Visible.
V	Volume du liquide dans le réacteur
W	hauteur des pales d'agitation
X	la distance de transfert normale à la section considérée,
Y	hauteur du mobile par rapport au fond
3D	3 Dimensions

Lettres grecs :

Φ	le flux de matière diffusante,
λ_{\max}	longueur d'onde
ε	coefficient d'extinction moléculaire
δ	la dispersion (ou indice de dispersion)

Introduction Générale

Introduction Générale

De nombreux produits encapsulés sont utilisés dans la vie quotidienne. Les crèmes, cosmétiques, peintures, et pesticides en sont quelques exemples. De nos jours, de plus en plus de technologies innovantes mettent en jeu des substances encapsulées. La microencapsulation a permis, par exemple, à de nouveaux "textiles intelligents" de voir le jour, tels que les textiles sur lesquels sont fixées des microcapsules qui libèrent un principe actif amincissant, odorant, hydratant ou encore répulsif pour les insectes.

L'augmentation du nombre d'applications de la microencapsulation depuis les années cinquantes a engendré une intensification des recherches concernant la variété de substances encapsulées ainsi que les techniques de synthèses de ces microcapsules. Ces investigations ont également permis d'obtenir des microcapsules de plus en plus petites, atteignant ainsi l'ordre du nanomètre.

Des centaines de nouvelles molécules intéressantes sur le plan thérapeutique sont abandonnées chaque année en raison de leurs propriétés physico-chimiques (hydrophilie, poids moléculaire, etc.) peu favorables à leur passage à travers les barrières biologiques, ou parce qu'elles manifestent des effets indésirables importants voire toxiques, ou encore parce qu'elles sont dégradées au cours de leur acheminement vers leur cible thérapeutique. Dans ce contexte, l'utilisation des systèmes de délivrance susceptibles de véhiculer un médicament, d'une manière sélective, vers son site d'action est apparue indispensable et l'essor considérable des nanotechnologies a permis de proposer le concept de la vectorisation. Cependant en galénique, beaucoup de vecteurs ont été mis au point afin de contrôler la libération des molécules actives, grâce à des polymères synthétiques ou naturels qui gèrent le "relargage", en fonction des conditions externes. Grâce aux applications pharmaceutiques, les mécanismes de contrôle de la libération sont de plus en plus variés : les facteurs peuvent être le temps, le pH, les enzymes, l'humidité, la chaleur, les ultrasons, les ultraviolets, les signaux électriques ou magnétiques, les solutés, etc...

Les molécules actives sont donc formulées de différentes manières: chimiques, physiques et physico-chimiques. Le choix de la technique de formulation est basé sur les objectifs ciblés, le domaine d'application et les propriétés physicochimiques espérées du produit fini.

Parmi les techniques de formulation les plus utilisées, il existe:

- ✓ les réactions de modification chimique du principe actif:
- Fixation ou greffage de la molécule active sur une macromolécule par le biais d'une liaison chimique labile.
- Polymérisation ou copolymérisation de monomères supports du principe actif obtenus par voie chimique
 - ✓ L'inclusion du principe actif dans un système avec membrane permettant une diffusion par osmose, par dégradation ou autre...
 - ✓ La dispersion de la matière active pure ou modifiée dans une matrice polymérique sous forme de plaque ou disque, sphères, gélules,....

En tout état de cause, la meilleure approche reste le greffage du médicament sur un squelette polymérique non toxique, non immunogène, biocompatible... Ce terme de biocompatibilité recouvre deux notions différentes, mais qui sont finalement étroitement associées [1]:

- Une bonne tolérance des tissus vis-à-vis du corps étranger que constitue tout élément en matériau implanté;
- mais aussi une stabilité chimique et surtout physique du matériau tout au long de son séjour dans l'organisme (biostabilité).

Les biomatériaux polymères peuvent être divisés en deux groupes [2] : les composés biostables utilisés pour une aide permanente comme prothèse et organes artificiels, et les composés biorésorbables, qui après dégradation sont employés pour une utilisation temporaire: tel que le fil de suture en chirurgie. La plupart des polymères biorésorbables comportent des liaisons hydrolysables. Les polyesters aliphatiques notamment ceux qui dérivent des acide L- et D- Lactique ($\text{HO-CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$) et de l'acide glycolique ($\text{HO-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$), sont les plus prometteurs grâce à leur biocompatibilité et leur dégradabilité. C'est grâce à ces propriétés que l'utilisation de ces polymères connaît un essor croissant depuis les trente dernières années. Ils sont en effet couramment utilisés comme matériaux chirurgicaux à usage temporaire et aussi comme matrices permettant d'encapsuler et de libérer des principes actifs dans le corps humain. La synthèse de ces polyesters s'effectue selon deux voies principales: la polycondensation et la polymérisation par ouverture de cycle (polymérisation en chaîne). La première voie est largement utilisée dans l'industrie mais elle présente de nombreux inconvénients dès que l'on s'attache au contrôle de la polymérisation pour des applications biomédicales. Seule la seconde voie permet en effet de contrôler correctement

l'architecture des polymères, leurs masses molaires et d'ajuster les propriétés physico-chimiques de chaque matériau aux applications envisagées.

Dans l'objectif de répondre aux besoins exprimés, nous avons entrepris la synthèse de copolymères support du principe actif antithyroïdien: le 2-Aminothiazole, à l'aide d'une fonction relais type "base de Schiff" (copolymérisation du monomère support de principe actif par voie chimique). Une étude cinétique *in vitro* des libérations du principe actif à partir de ces prodrogues macromoléculaires ainsi qu'à partir du monomère type base de Schiff, dans des milieux de pH=1,2 pour le gastrique et pH=8,0 pour l'intestinal ; a été réalisée pour évaluer l'effet retard fourni par ces supports. Le problème que posent ces copolymères est bien le risque de leur accumulation dans les tissus du corps humain vu que selon toutes les pharmacopées, ils ne sont pas classés parmi les biodégradables et les biocompatibles; ce qui nous a incité à mettre les "rails" dans le même axe de recherche, mais sur une autre classe de polymères plus demandés dans le secteur biomédical: ce sont les "vecteurs biodégradables": tels que les polyesters à base d'acide glycolique.

Parmi les nouvelles formes pharmaceutiques, nous nous sommes intéressés aux formes microparticules à base de ces biopolymères et l'étude de l'effet de quelques paramètres physicochimiques sur leur formulation.

Une bonne partie des analyses des produits et microsphères préparés est complémentaire à la partie synthèse. Aussi des études cinétiques de libération de notre principe actif à travers ces microsphères dans des milieux physiologiques reconstitués de pH gastrique ont été faites. Notre travail se divise en deux parties: la première est consacrée à une mise au point bibliographique et comprend quatre chapitres: dans le premier, nous présentons des généralités sur les procédés d'encapsulation, le concept de vectorisation et les principaux types de vecteurs existants à l'heure actuelle. Une revue bibliographique sur les polymères synthétiques biodégradables constitue le second chapitre. Le troisième détaille le phénomène de libération du principe actif à partir des formes orales solides. Enfin, le quatrième chapitre regroupe la bibliographie portant sur la thyroïde, plus spécialement l'hyperthyroïdie (la maladie de Basedow), et une bibliographie sur notre principe actif.

La partie expérimentale est présentée dans la deuxième partie engendrant deux grands chapitres: le premier porte sur la présentation du matériel utilisé, les méthodes appliquées et la stratégie du travail expérimental. Il en est question de diverses synthèses de supports dont une partie est spécifique pour la méthode de greffage (P.A sur monomère) puis copolymérisation de ce monomère avec le N,N-diméthylacrylamide avec deux pourcentages

différents en initiateur; l'autre partie concerne la synthèse d'un certain nombre de polyesters biodégradables utilisés comme matrices pour les formes galéniques avec notre P.A et de prodrogues macromoléculaires qui ne risquent pas de s'accumuler dans les tissus. Cette partie

présente également une partie complémentaire nécessaire aux synthèses: la caractérisation des produits synthétisés. Ce chapitre concerne aussi la préparation des différentes formes à libération prolongée (LP): dispersions solides en monomère support "base de Schiff" et ses copolymères Cp₁ et Cp₂; et des microsphères à base de biopolymère/PA par le "procédé d'évaporation de solvant"(sachant qu'il est question de trois polyesters biodégradables synthétisés et de l'éthylcellulose classée comme biocompatible).

Un troisième chapitre est consacré aux études cinétiques de libérations du PA (dans des milieux physiologiques reconstitués gastriques et intestinaux) à partir des diverses formes galéniques préparées. Une mise en forme de notre PA sous forme de gélules à base des microsphères élaborées, utilisant le lactose comme excipient, est détaillée dans ce chapitre, suivie de l'étude de désagrégation de ces dernières.

Le travail effectué durant cette thèse et des résultats obtenus durant ce travail nous a permis la publication de deux articles et un troisième est en cours dans des journaux scientifiques de renommée internationale et environ quinze (15) communications scientifiques (cf. Annexes).

- International Journal of Chemical Sciences (IJCS) indexé dans la base Scopus

Drug release studies of an antithyroidian from synthesized and characterised monomer and copolymers carriers in gastric and intestinal media

Soumia CHIRANI, Nafa CHAFI and Abderrezzak MESLI

- Indian journal of Pharmaceutical Education and Researches (IJPER)(classe A)

Elaboration of Microspheres' Capsules Based on Ethylcellulose and Synthesized Poly (Butylsuccinate) as Biodegradable Matrices for Drug Delivery of an Antithyroidian Agent

Soumia Chirani, Mohamed Oussama Lebig, Sarah Bouameur, Meriyem Mouffok, Naziha Chirani, Nafa Chafi*, Kaddour Guemra

3-Un troisième article est en cours:

**Hydrolysis' mechanism during the release of an antithyroïdian agent:
2-Aminothiazole from monomer and copolymer carriers in different hydroethanolic
media at 37°C**

S. Chirani, N.Chirani, N. Chafi, A. Mesli*

4-Un quatrième article a été publié en collaboration avec d'autres chercheurs et ceci dans le cadre des perspectives de cette thèse:

History and Applications of Hydrogels

Naziha CHIRANI*, L'Hocine Yahia, Lukas Gritsh, Federico Leonardo Motta, Soumia CHIRANI and Silvia Faré

Journal of Biomedical Sciences

ISSN 2254-609X; www.jbiomeds.com

CHAPITRE I

*Généralités sur les procédés d'encapsulation et les
systèmes vecteurs*

1. Introduction:

La vectorisation met en jeu des vecteurs, de type soit particulières (nanoparticules, liposomes...), soit moléculaires (polymères conjugués, complexes d'inclusion des cyclodextrines, anticorps conjugués...), soit encore vivants (virus, bactéries, hématies), qui permettent de transporter des principes actifs (Figure I-1). La vectorisation inclut également l'évaluation de nouvelles formes galéniques qui, en plus d'influer sur les propriétés pharmacodynamiques, peuvent aboutir, à leur tour, à de nouvelles formes pharmaceutiques. Il s'agit donc d'un ensemble multidisciplinaire d'activités visant à mettre au point des vecteurs, de comprendre et de maîtriser les nombreux paramètres physiologiques et cellulaires permettant de piloter des molécules biologiquement actives vers leurs cibles ultimes. En effet, la faible taille des vecteurs, mais aussi la possibilité de moduler leurs caractéristiques de surface, leur permettent de franchir certaines barrières biologiques. Dès lors, il devient possible d'envisager différents niveaux de ciblage ; au niveau d'un organe (par exemple le foie), au niveau de cellules constitutives de cet organe (par exemple les cellules de Kupffer au niveau du foie) et enfin au niveau subcellulaire (lysosomes ou noyau par exemple). Ainsi, la distribution dans l'organisme ne dépend plus des propriétés de la molécule encapsulée elle-même, mais elle est soumise à celles du vecteur choisi en fonction de l'objectif envisagé.

Par ailleurs, le ciblage permet l'obtention de concentrations efficaces en thérapeutique des molécules encapsulées au niveau de leurs sites d'action et de diminuer potentiellement leur déperdition vers d'autres tissus ou cellules, ce qui va limiter leurs toxicités et améliorer leurs effets thérapeutiques à la fois.

Autre que l'adressage des molécules thérapeutiques vers leur cible, les caractéristiques particulières des systèmes vecteurs permettent d'atteindre d'autres objectifs, comme la protection des molécules encapsulées qui sont sensibles à la chaleur, l'humidité, l'oxygène ou la lumière ou encore la protection de ces molécules contre la dégradation enzymatique lors de leur transport dans l'organisme.

Le champ d'application des systèmes vecteurs comprend aussi la libération différée ou prolongée dans le temps, et ceci est particulièrement vrai pour les systèmes microparticulaires, qui peuvent assurer un largage contrôlé du principe actif, à la dose voulue et selon une cinétique bien définie. La vectorisation constitue aujourd'hui un des axes de la recherche galénique dans l'industrie pharmaceutique pour la conception des nouveaux

vecteurs particulaires, s'appuyant sur le développement de nouveaux matériaux (synthèse de nouveaux polymères par exemple), et sur de nouveaux concepts physico-chimiques. En général, ces vecteurs répondent à des besoins de s'affranchir de nombreux inconvénients pouvant émaner des propriétés intrinsèques des principes actifs: solubilité, poids moléculaires, interactions avec les différentes barrières biologiques, etc..., pour réaliser une plus grande maîtrise de l'index thérapeutique, de manière à réduire la toxicité des médicaments, ainsi que les effets secondaires ou simplement à améliorer leur efficacité.



Figure I-1: les différents types de vecteurs de médicaments

Accroître l'efficacité et la spécificité d'action des médicaments, en associant le principe actif à un vecteur approprié, est l'un des objectifs majeurs de la recherche en pharmacotechnie. La démarche est importante dans la mesure où elle concerne les principaux composants de l'arsenal thérapeutique actuel et futur.

De manière générale, les principes actifs contenus dans une forme galénique conventionnelle se distribuent sans suffisamment de distinction, entre des cibles biologiques spécifiques et des sites très variés. Effectivement dépourvus de tropisme pour la cible visée, ils se répartissent dans l'organisme en fonction de leurs seules propriétés physicochimiques et les conséquences ne sont pas négligeables. Pour obtenir une concentration suffisante au niveau de la cible souhaitée, il faut donc administrer des doses relativement élevées pouvant

causer alors des effets indésirables imprévisibles. Pour résoudre ce problème et afin d'obtenir une thérapeutique plus rationnelle et mieux adaptée, plusieurs possibilités peuvent être envisagées. L'une des plus prometteuses est celle faisant appel au concept de la "vectorisation" des principes actifs. Au lieu d'être présentée à l'état libre dans le système médicamenteux, la molécule active est associée à un vecteur qui a pour mission d'accroître son affinité pour la cible à atteindre tout en améliorant son effet retard. Au cours des dernières années, les potentialités d'application des vecteurs sont les suivantes (Figure I-2):

- Protection contre l'inactivation (chimique, enzymatique ou immunologique) des molécules médicamenteuses entre le site d'administration et celui où se développe l'action pharmacologique;
- Amélioration du transport des substances actives jusqu'à certains sites difficiles à atteindre et de leur pénétration dans les cellules visées (cas des affections bactériennes ou parasitaires localisées dans des territoires extra ou intracellulaires inaccessibles par simple diffusion);
- Accroissement de la spécificité d'action par concentration sélective, efficace et régulière des produits actifs au niveau de la cible cellulaire et/ou moléculaire. Ainsi avec des doses plus faibles, l'activité thérapeutique obtenue est au moins identique et les effets secondaires sont minimisés;
- Diminution de la toxicité pour certains organes par modification de la distribution tissulaire des substances actives.

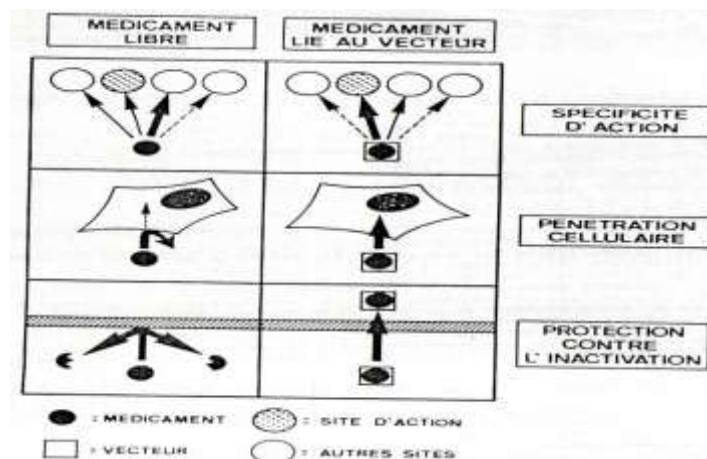


Figure I-2: principaux avantages potentiels des vecteurs de médicaments

La microencapsulation regroupe l'ensemble des procédés conduisant à l'obtention de deux types de microparticules : les systèmes réservoirs et les systèmes matriciels. La microencapsulation est utilisée presque dans tous les domaines industriels comme l'agrochimie, l'agroalimentaire, le domaine pharmaceutique et cosmétique, etc.. Une très grande variété de matières actives a été formulée en utilisant différents procédés ; les produits pharmaceutiques y représentent la plus large gamme qui comprend les antibiotiques [3], les anti-inflammatoires [4], les stéroïdes et contraceptifs [5], les peptides [6], les protéines [7], les vitamines [8], les agents narcotiques [9] et les sels organiques et minéraux [10]. Dans le domaine agricole, les pesticides (les herbicides, les insecticides et les fongicides...) sont aussi encapsulés par différentes techniques pour former ce qu'on appelle PDS « Pesticide Delivery Systems » [11]. Aussi, dans l'industrie alimentaire, les substances actives les plus familièrement encapsulées sont les additifs comme les conservateurs, les colorants, les édulcorants, les enzymes, les antioxydants, les arômes, les acides, bases et tampons [12].

2. La technique de microencapsulation :

2.1 Qu'est-ce que l'encapsulation?

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active [13]. La terminologie « microcapsules » sous entend des entités dont le diamètre est compris entre 1 et 1000 μm . Le terme nanocapsules est réservé aux capsules dont la taille est inférieure au micron.

Comme le précisent Boh et Sumiga [14], la substance encapsulée peut se présenter sous la forme de fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou encore d'un composé gazeux.

La microcapsule permet de préserver la substance encapsulée sous la forme d'un état finement divisé, et de la larguer dans les conditions souhaitées. L'encapsulation d'un liquide permet de convertir ce liquide sous la forme d'une poudre solide, tout en préservant sa réactivité à l'état liquide. De ce fait, l'encapsulation facilite la manipulation de réactifs liquides, et permet de ne démarrer la réaction chimique visée que quand la capsule est rompue [15].

Le fait d'encapsuler une substance peut permettre d'augmenter sa densité, ou encore de la diminuer en incluant de l'air dans la capsule. Un solide dense peut ainsi être converti en un produit flottant dans l'eau.

L'encapsulation présente également un intérêt particulier pour les différentes problématiques liées au stockage de certaines substances. En effet, le temps de stockage d'un composé volatil peut être augmenté de manière significative grâce à l'encapsulation. Les microcapsules peuvent également protéger une substance des effets des rayons ultra violets, de l'humidité, ou encore de l'oxygène. Des réactions chimiques non souhaitées entre deux espèces peuvent être évitées en séparant physiquement les deux espèces par encapsulation. Enfin, des poudres finement divisées peuvent être encapsulées afin d'éviter d'éventuels problèmes d'agglomération.

Les microparticules obtenues par microencapsulation peuvent se présenter sous deux types de morphologies distinctes :

2.1.1 Les microsphères (systèmes matriciels ou systèmes monolytiques) :

(Figures I-3) qui sont des particules constituées d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active. Cette dernière peut se présenter sous forme de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions.

2.1.2 Les microcapsules (les systèmes réservoirs ou systèmes dépôts) :

(Figures I-3 et I-5) qui sont des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide ou solide, entourées d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant [13].

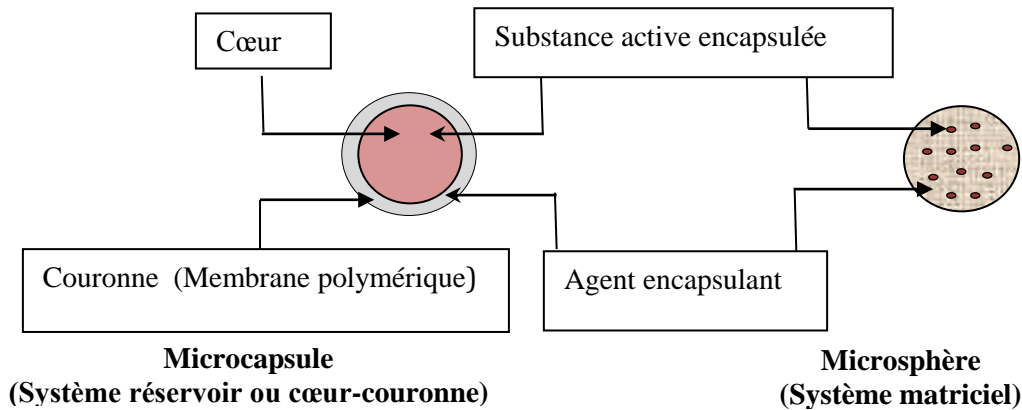


Figure I-3: Schéma général des microparticules



Figure I-4: Image MEB d'une microparticule polynucléaire cassée



Figure I-5: Image MEB d'une microcapsule cassée

La figure I-4 présente une microparticule polynucléaire cassée où nous voyons la combinaison entre les deux systèmes microsphère et microcapsule.

2.2 Caractéristiques physicochimiques des microparticules :

Les procédés de microencapsulation sont très variés et conduisent à des microparticules de propriétés physiques différentes (taille, forme, texture ou structure : cristallinité du réseau, structure chimique) et de propriétés mécaniques variables.

Sur le plan physico-chimique, un certain nombre de facteurs permettent de caractériser la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère. Par exemple, la charge électrique de la surface (potentiel zêta), la mouillabilité, la porosité, la tortuosité des pores, le degré de gonflement...

Les microcapsules ou microsphères sont caractérisées aussi par une distribution en taille (ou une granulométrie).

La teneur en matière active (ou taux d'encapsulation) peut être très élevée dans les microcapsules ; elle est de l'ordre de 85 à 90 % (masse de matière active / masse de microparticules). Notons qu'habituellement les teneurs dans les microsphères sont plus faibles, de l'ordre de 10 à 35 %, même si, dans certains cas, on peut atteindre des teneurs de 50 %. En terme de contenance, les microcapsules demeurent les plus intéressantes.

Egalement, le mode et les conditions de libération de l'agent encapsulé sont caractéristiques des microparticules.

2.3 Les applications de l'encapsulation:

La fabrication de capsules renfermant des colorants pour la préparation de papiers permettant la duplication sous faible pression, à la fin des années cinquantes, est la première application industrielle de la microencapsulation. Puis, les recherches dans le domaine de l'encapsulation se sont intensifiées, afin de développer de nouvelles technologies d'encapsulation, d'encapsuler de nouveaux composés, et de proposer de nouveaux matériaux enveloppants, comme par exemple des polymères biocompatibles pour le domaine médical [16].

On trouve désormais de nombreuses applications de la microencapsulation dans de nombreux domaines: cf tableau I-1 suivant, regroupant les domaines industriels et quelques exemples d'application.

Tableau I-1 : Domaines Industriels et Applications [15-17]

Domaine industriel	Exemples de composés encapsulés
Pharmacie et médical	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, vitamines, minéraux, antigènes, anticorps...
Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses à raser...
Alimentaire	Huiles essentielles, graisses, épices, arômes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro organismes...
Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales...
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, microorganismes, cellules vivantes, cellules artificielles, cultures tissulaires, composés nutritionnels...
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants...
Détergents	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, silicones, cires, détachants...
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composés bioactifs cosmétiques
Graphisme et impression	Colorants, pigments, parfums, révélateurs, cristaux liquides, toners, composés photosensibles...
Photographie	Halogénures d'argent, pigments, colorants, composés photo polymérisables, révélateurs pour photographies couleurs, plastifiants...
Electronique	Cristaux liquides, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques...
Traitement des déchets	Microorganismes, substrats, détoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels à risques, déchets radioactifs...

2.4 Les différents procédés d'encapsulation:

Les différentes méthodes de microencapsulation peuvent être classifiées selon différents critères. Richard et Benoit [13] proposent quatre manières différentes de classer les méthodes d'encapsulation :

1) Les procédés peuvent être classés selon l'emploi ou non de solvant organique certaines techniques telles que la coacervation complexe utilisant des fluides supercritiques.

2) La nature du milieu dispersant peut également servir de base à une classification: il peut être liquide (polycondensation interracial, coacervation, ...), gazeux (spray drying, enrobage en lit fluidise, ...), ou encore à l'état supercritique (séparation de phase, ...).

- 3) La famille à laquelle appartient le composé employé pour obtenir la capsule peut également permettre de classer les modes d'encapsulation : peuvent être utilisés des polymères préformés (coacervation, ...), des lipides (spray-congealing, ...), ou encore des monomères (polycondensation interraciale, polymérisation en milieu disperse, ...).
- 4) Enfin, une dernière classification repose sur la nature du principe selon lequel est réalisée la microencapsulation : on distingue les procédés physico-chimiques des procédés chimiques et mécaniques.

Les différentes méthodes d'encapsulation sont récapitulées dans le tableau I-2 selon la dernière classification:

Tableau I-2 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé (d'après Richard et Benoit[13], et Finch et Bodmeier[15])

Type de procédé	Mode d'encapsulation	Gamme de tailles de microparticules obtenues(µm)	Gamme de tailles de microparticules obtenues
Procédés physicochimiques	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	2 – 1200	Microcapsules Microsphères
	Evaporation – extraction de solvant	0,5 – 200	Microsphères
	Gélification thermique d'émulsions (hot melt)		Microsphères
Procédés chimiques	Polycondensation interfaciale	2 – 2000	Microcapsules
	Polymérisation interfaciale	2 – 2000	Microcapsules
	Polymérisation en milieu disperse par voir radicalaire ou anionique		Microsphères
Procédés mécaniques	Nébulisation/séchage (spray drying)	1 – 200	Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200 – 800	Microsphères
	Enrobage en lit fluidise (spray-coating)	35 – 5000	Microcapsules
	Extrusion/sophrionisation	≥ 200	Microsphères

2.5 Les vecteurs particuliers :

Les vecteurs particuliers sont des systèmes d'encapsulation représentés par des particules sphériques à base de phospholipides (les liposomes) (cf Figure I-6) ou formées à partir de polymères biodégradables (les microparticules et les nanoparticules). Selon leur architecture interne, ils peuvent être classés en systèmes réservoirs (les capsules et les liposomes) ou matriciels (les sphères). Leur taille est comprise entre quelques nanomètres et un micron pour les nanoparticules, au-delà, on parle des microparticules.

En général, le choix du vecteur va se faire en fonction de la voie d'administration envisagée, mais aussi en fonction du profil de libération recherché.

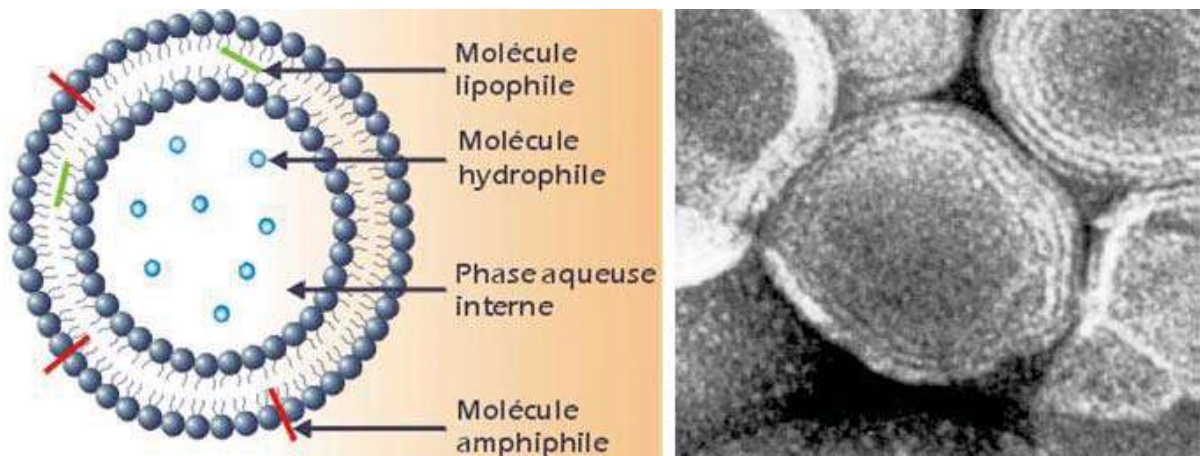


Figure I-6: Représentation schématique et un micrographe des liposomes en microscopie électronique à transmission.

2.5.1 Les particules polymériques :

Les particules polymériques ont été développées comme une alternative à l'utilisation de liposomes afin de contourner les problèmes de stabilité posés par ce type de vecteurs particuliers.

2.5.1.1 Les nanoparticules :

Les nanoparticules sont définies comme étant des particules colloïdales ayant une taille comprise entre 10 et 1000 nm [18]. Elles sont constituées de matériaux polymériques dans lesquels peuvent être dissous, piégés, encapsulés et/ou adsorbés ou encore greffés des principes actifs, des enzymes ou des antigènes. Cette définition inclut non seulement les particules présentant une structure matricielle, dénommées *nanosphères*, mais aussi les *nanocapsules*, constituées d'une fine paroi polymérique entourant une goutte d'huile où peuvent être dissous des principes actifs lipophiles [19] (Figure I-7).

En raison de leurs propriétés physico-chimiques et leur faible taille inférieure à 1 micron, les nanoparticules peuvent être utilisées pratiquement avec toutes les voies d'administration pour des fins thérapeutiques ou diagnostiques [20]. En effet, ces systèmes attirent de plus en plus d'intérêt car ils permettent de cibler les organes, les tissus voire les cellules. Plus récemment, les nanoparticules ont trouvé leur place en thérapie génique comme un outil pour la délivrance intracellulaire d'acides nucléiques [21].

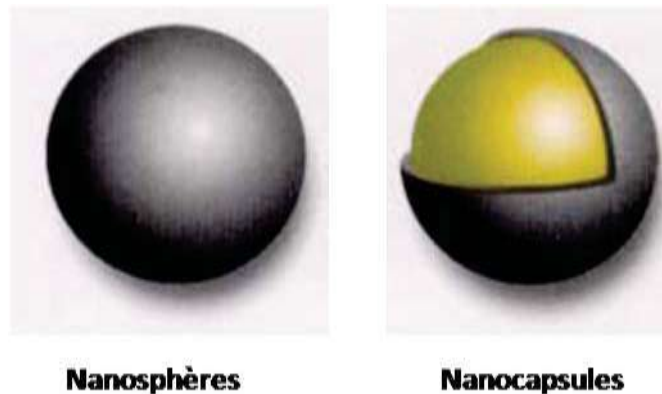


Figure I-7: Représentation schématique des nanosphères et nanocapsules.

2.5.1.2 Les microparticules :

Ce sont les vecteurs polymériques à libération prolongée, qui ont véritablement ouvert la voie aux thérapies locales. Ces systèmes sont basés sur l'emprisonnement des principes actifs au sein d'un réseau polymérique, dans le cas des microsphères, ou leurs dissolutions dans un cœur aqueux ou huileux délimité par une paroi polymérique, pour les microcapsules. Leur taille est comprise entre 1 et 1000 micromètres. Cette petite taille autorise leur injection dans des compartiments corporels par la voie sous-cutanée [22], intramusculaire [23], intraoculaire [24], intratumorale [25], intracérébrale [26], intrapéritonale [27], etc... Lorsqu'elles se trouvent en contact avec les milieux biologiques, les microparticules libèrent leur principe actif encapsulé de façon contrôlée et prolongée par des phénomènes de diffusion et/ou érosion. Ces phénomènes sont dépendants de la vitesse de dégradation du polymère [28], de la taille du vecteur [29] et de la solubilité aqueuse du PA encapsulé. La libération peut être observée sur une période définie allant de quelques heures [24] à plusieurs semaines [25]. Le profil de cette libération peut être programmé et adapté à la situation. En théorie, toutes les cinétiques peuvent être obtenues, comme par exemple une cinétique de libération d'ordre zéro, en plateau ou diphasique [30].

2.5.2 Les polymères employés pour l'élaboration des nano- et microparticules

biodégradables :

Divers polymères sont employés dans l'encapsulation de principes actifs. Les premières particules polymériques ont été constituées essentiellement de polymères non biodégradables comme les poly(acrylamides) et les poly(méthyl méthacrylates) [31].

Cette absence de biodégradabilité a toutefois pour conséquence une toxicité par accumulation intracellulaire ou tissulaire lors de l'administration chronique de ce type de système, ce qui a limité considérablement leur utilisation. Actuellement, les polymères biodégradables sont les plus développés dans le domaine biomédical pour des raisons évidentes. Parmi eux, les polymères naturels, à savoir l'albumine humaine ou bovine, la gélatine, le collagène, l'alginate ou les chitosans, dérivés de carapace de crustacés, les polymères semi-synthétiques, comme les dérivés de cellulose, ainsi que les polymères synthétiques, comme les polyesters aliphatiques, qui sont actuellement les plus étudiés.

Nous nous contenterons d'étudier les polyesters aliphatiques dont la plupart sont potentiellement utilisés dans la préparation des vecteurs particulières. Ces polymères sont totalement biodégradables *in vivo* après interaction avec les fluides corporels, les cellules et les enzymes [32]. Les produits de dégradation peuvent être métabolisés par l'organisme (cas de l'acide lactique) ou éliminés (le poly(éthylène glycol < 20.000) [33].

D'une manière générale, lors de l'élaboration des vecteurs polymériques, le choix du polymère se fait en fonction des caractéristiques du principe actif à libérer, la durée et la cinétique de libération désirée.

2.5.3 Les techniques classiques de préparation des vecteurs particulières :

A l'heure actuelle plusieurs techniques de préparation sont au point. Une classification assez pratique décrite par Allémann *et al* [19], divise les méthodes de production de nanoparticules en deux grandes catégories: La première catégorie est fondée sur la dispersion de polymères préformés tandis que la deuxième, elle rassemble les méthodes de préparation par polymérisation. En effet, selon la méthode de préparation, différentes caractéristiques physico-chimiques des vecteurs peuvent être obtenues, telles que la taille, l'efficacité d'encapsulation du principe actif et la porosité de surface des particules. Par ailleurs, le choix de la méthode elle-même est principalement déterminé par la solubilité du principe actif à encapsuler.

2.5.3.1 Méthodes de préparation par dispersion de polymères préformés :

Les techniques les plus utilisées pour obtenir des particules à partir de polymères préformés sont : la technique d'émulsion-évaporation de solvant [34], la technique de déplacement de solvant ou « la nanoprecipitation » brevetée par Fessi *et al*[35], la technique de désolvatation par les sels ou « salting-out », décrite par Allémann *et al*[19] et enfin la technique appelée « émulsification-diffusion » décrite et brevetée par Leroux *et al* [36]. L'ensemble de ces méthodes consistent à solubiliser le polymère et le principe actif liposoluble dans un solvant organique dans un premier temps, puis à réaliser sa dispersion dans une phase externe continue dans laquelle le polymère est insoluble.

2.5.3.1.1 L'émulsion-évaporation de solvant :

Dans cette méthode, le polymère et le principe actif liposoluble sont dissous dans un solvant organique volatil, non miscible à l'eau, comme le dichlorométhane ou le chloroforme. Ensuite, la solution obtenue est émulsifiée dans une solution aqueuse, contenant un agent tensioactif. L'émulsion est alors cisailée en l'exposant à une source d'énergie en utilisant l'agitation mécanique [37] ou l'homogénéisation [38], afin de réduire la taille des gouttelettes. L'élimination du solvant organique, par la chaleur, le vide ou les deux, a pour conséquence la précipitation du polymère et la formation d'une suspension de nanoparticules [39] ou de microparticules [25] selon l'importance de l'énergie de cisaillement appliquée à l'émulsion initiale et la taille des gouttelettes formées.

Une adaptation de cette technique a été mise au point pour l'encapsulation des principes actifs hydrosolubles ou partiellement hydrosolubles. Elle consiste à substituer la première étape de préparation par la réalisation d'une double émulsion (Eau/Huile/Eau). Le principe actif est alors dissous dans la phase aqueuse interne et une émulsion primaire est réalisée en émulsifiant cette dernière dans une phase organique contenant le polymère. L'émulsion primaire est ensuite émulsifiée dans une phase aqueuse externe contenant un agent tensioactif, pour former une émulsion secondaire. L'élimination du solvant, par évaporation [40] ou extraction [41], conduit à la précipitation du polymère et à la formation de nanoparticules ou de microparticules [42]. Dans les particules obtenues, le principe actif hydrophile est piégé dans des nano-domaines plus ou moins hydratés situés à l'intérieur de la matrice polymérique.

La technique de double émulsion-évaporation de solvant a permis d'encapsuler une large variété de macromolécules hydrophiles, comme les protéines [43], les macrolides [44] et certaines molécules de faible poids moléculaire ayant un caractère amphiphile [45], avec une efficacité d'encapsulation satisfaisante.

Tableau I-3: Exemples de principes actifs hydrophiles et hydrophobes encapsulés par la méthode de microencapsulation par évaporation de solvant[46]

	Principe actif encapsulé	Méthode d'encapsulation	Polymère de la matrice enrobante
Principe actif hydrophile	Albumine de sérum bovin	huile/huile	mélange de PLA et PEG
		huile /eau	PCL, PLG
		eau/huile/eau	PLGA, PCL, PCL et PLGA
	Insuline	huile/huile, eau/huile/eau	PLGA
Principe actif hydrophobe	Lidocaine	huile/huile, huile /eau	Eudragit S 100, PLA et PDLLA, PLA
	Ibuprofène	huile/ eau	PLGA, PLA,PCL,P(LA-b-CL), EC
	Indométhacine	huile/ eau	Eudragit RL, Eudragit RS, Ec,polystyrène, PMMA, PLGA
		huile/ eau et eau/ huile	Eudragit RL, Eudragit RS

Abréviations : PEG : polyéthylène glycol ; PCL : poly(ϵ -caprolactone) ; PLG : poly(lactide-coglycolide) ; PLGA: acide poly(lactique-co-glycolique) ; PLA : acide polylactique ; PDLLA : poly(DL-acide lactique) ; P(LA-b-CL) : copolymère d'acide polylactique et de poly(ϵ - caprolactone) ; EC : éthylcellulose ; PMMA:polyméthacrylate de méthyle.

Les différents paramètres de préparation, comme la concentration du polymère et de l'agent tensioactif, la charge initiale en principe actif, les volumes respectifs de la phase organique et la phase aqueuse (ou les deux phases aqueuses dans le cas de la double émulsion) ainsi que la vitesse d'agitation ou toute autre énergie appliquée à l'émulsion pour affiner la taille des gouttelettes, vont édicter les caractéristiques physico-chimiques des particules obtenus, comme entre autre, la taille, la morphologie, la porosité de surface des particules, et la cinétique de libération du principe actif encapsulé [24], [47, 48].

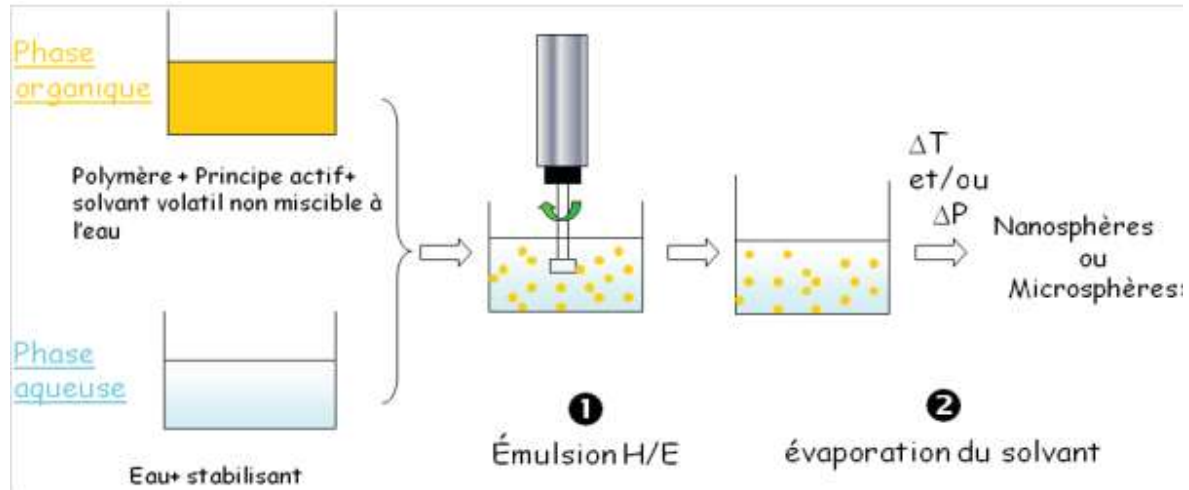


Figure I-8: Schéma illustrant le principe du procédé de préparation des nano- ou microparticules par "émulsion-évaporation de solvant".

I] Influence des paramètres chimiques sur les caractéristiques des microparticules

A]- Le solvant organique

Nous avons déjà évoqué dans les paragraphes précédents le processus de formation des microsphères dans le procédé de microencapsulation par émulsion -évaporation de solvant. En effet, il repose sur un phénomène de séparation de phase dans lequel une solution polymérique est transformée en sphères solides précipitées grâce à la diffusion du solvant au sein de la phase aqueuse puis à son évaporation à l'interface eau/air.

Le solvant utilisé dans la phase organique de la technique de microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple possède un rôle primordial et doit répondre à plusieurs caractéristiques :

- Capable de dissoudre le polymère utilisé pour la matrice des particules
- Ayant une certaine solubilité au sein de la phase aqueuse externe pour pouvoir diffuser vers elle.
- Ayant une volatilité élevée afin de permettre le transfert à travers l'interface eau/air et une expérimentation rapide avec un résiduel faible au sein des microparticules formées
- Possédant une faible toxicité

En se basant sur la littérature, quatre solvants sont majoritairement utilisés pour la préparation de la phase organique (Tableau I-4).

Tableau I-4: Caractéristiques des principaux solvants cités dans la littérature et utilisés dans le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant [49].

Solvant	Pression de vapeur saturante à 20°C (mbar)	Point d'ébullition (°C)	Solubilité dans l'eau à 20°C (g/L)	Toxicité
Chloroforme	212,0	61,0	8,0	Toxicité élevée (>Dichlorométhane)
Dichlorométhane (chlorure de méthylène)	453,0	37,9	20,0	Toxicité élevée
Acétate d'éthyle	100,0	77,0	90,0	Faible toxicité
Formate d'éthyle	259,0	54,0	105,0	Faible toxicité

Concernant le chloroforme, vu sa toxicité et sa faible pression de vapeur, il tend à être remplacé par le dichlorométhane. L'acétate d'éthyle ainsi que le formate d'éthyle ont l'avantage d'être moins toxiques mais sont partiellement solubles dans l'eau. Le dichlorométhane de par sa pression de vapeur saturante très élevée et sa faible température d'ébullition est caractérisé par une volatilité importante et donc une évaporation rapide lors du procédé.

La nature et la composition du solvant peuvent avoir une certaine influence sur la taille finale des microsphères. En effet, l'utilisation de solvant ayant une solubilité importante dans l'eau, associé à des solvants peu solubles permet de diminuer la taille des particules obtenues[50,51].

Le solvant de la phase organique présente un effet important quant à la morphologie des microsphères. En effet, les solvants partiellement miscibles avec l'eau ne forment généralement pas de gouttelettes mais des larges agglomérats irréguliers de polymère pendant l'émulsification à cause des échanges rapides entre la phase organique et la phase aqueuse externe [52,53] A l'inverse, par exemple, le dichlorométhane qui présente une grande immiscibilité avec l'eau, confère aux particules une forme sphérique[54].

Le taux d'encapsulation est une caractéristique très importante des formulations réalisées, et il peut être considérablement influencé par le type de solvant organique utilisé [55]. Ce phénomène peut être relié au taux et à la vitesse de précipitation du polymère à l'interface des gouttelettes lors de l'évaporation du solvant. En effet, le principe actif se partage entre la

phase aqueuse et la phase organique tant que la gouttelette est dans un état liquide non précipité[56]. Lorsque le polymère à la surface des gouttelettes précipite, la perte du principe actif est réduite à cause de la solidification partielle de la couche externe des gouttelettes. La précipitation du polymère à l'intérieur de la gouttelette, entraîne la formation de microparticules solides, ce phénomène peut-être plus ou moins rapide et il est reliée à la solubilité du solvant organique dans la phase aqueuse externe.

Afin d'obtenir un taux d'encapsulation élevé il est impératif de sélectionner les caractéristiques du solvant de manière à ce qu'il permette une précipitation rapide du polymère tout en limitant la perte de principe actif.

B]- La nature du principe actif

Comme déjà signalé précédemment, lorsqu'il s'agit de principe actif partiellement soluble dans l'eau, la double émulsion est plus favorable car les actifs hydrophiles migrent préférentiellement vers le milieu aqueux externe et les actifs hydrophobes se partagent davantage en faveur de la phase organique. Le processus de partage et donc de perte de l'actif se produit principalement durant les premiers instants de l'émulsification, si le polymère précipite rapidement en périphérie des gouttelettes cela limitera les pertes [55]. Cependant, dans le cas de simple émulsion les principes actifs hydrophiles ne seront que très peu encapsulés[56] et le taux d'encapsulation est nettement important lorsqu'il s'agit d'actifs hydrophobes[57,58].

C]- Le polymère d'enrobage

La nature du polymère utilisé possède un impact significatif sur l'efficacité d'encapsulation expliqué de différentes manières selon la littérature[50], [59-61]. La concentration en polymère ainsi que sa masse molaire sont aussi deux paramètres relatifs à la phase organique et qui affectent énormément le taux d'encapsulation. En effet, l'augmentation de la viscosité de la phase organique engendrée par une élévation de la masse ou de la masse molaire du polymère utilisé restreint la migration du principe actif au sein de la phase aqueuse externe [62] due à une précipitation plus rapide du polymère dans les gouttelettes ce qui résulte en un taux d'encapsulation plus élevé [50,63].

La concentration du polymère ainsi que sa masse molaire possèdent une forte influence sur la taille des particules et ont tendance à modifier la viscosité de la phase organique et donc

influent sur les phénomènes de rupture. La viscosité de la phase dispersée peut donc être augmentée soit par une augmentation de la concentration du polymère soit par l'utilisation d'un polymère de masse moléculaire plus élevée [64]. Il a été prouvé théoriquement et confirmé expérimentalement [59,62,65] qu'une augmentation de la masse molaire du polymère, à volume de solvant fixé, engendre une phase organique plus visqueuse, favorisant une augmentation de la taille des microparticules obtenues.

D]- Le couple principe actif/polymère

L'affinité entre le principe actif et le polymère possède un certain impact sur l'efficacité de l'encapsulation; fait dû par exemple à l'hydrophobicité du polymère matrice, sa cristallinité... [66, 67]. Ce phénomène d'affinité entre le principe actif et la matrice d'enrobage peut aussi être expliqué par le fait que lorsque la masse molaire du polymère diminue, le nombre de fonctions terminales de type acide carboxylique par exemple augmente[67], ce qui engendre la possibilité de formation de liaisons «hydrogène » avec le principe actif et cela peut permettre d'améliorer l'affinité entre ce couple et d'augmenter ainsi le taux d'encapsulation.

D'autre part, certains travaux ont évoqué l'influence du rapport principe actif/polymère sur l'efficacité de l'encapsulation[68-70] et ont montré qu'une augmentation du rapport actif/polymère est favorable à un taux encapsulation plus élevé jusqu'à un certain seuil. De ce fait, il a été démontré que la quantité d'actif qu'il est possible d'encapsuler au sein d'une microparticule est limitée. Ceci peut être expliqué par le fait que la quantité de polymère est insuffisante pour couvrir entièrement tout le principe actif qui se retrouve en surface et qui peut donc se dissoudre ou se disperser au sein de la phase aqueuse externe, en laissant parfois un état de surface troué[50,59,62,71,72]. De plus, une quantité en actif trop importante augmente les risques de perte à cause de l'espace limité disponible à l'intérieur des microsphères notamment après le rétrécissement résultant de l'évaporation du solvant [73].

Dans tous les cas et quel que soit l'affinité du principe actif et du polymère concernés, il existe un taux maximal d'encapsulation pour un couple polymère/actif donné au-delà duquel le principe actif va se solubiliser dans la phase aqueuse ou former des cristaux[57].

E]- L'agent stabilisant

Les agents stabilisants permettent de stabiliser l'émulsion en réduisant la tension interfaciale entre la phase continue et la phase dispersée. Ils évitent également la coalescence et l'agglomération des gouttelettes d'émulsion qui affectent leurs tailles durant les premiers instants de l'évaporation de solvant[72][74].

F]- La Fraction de phase organique/aqueuse

La littérature propose différentes théories quant à l'influence du rapport volumique entre la phase organique et la phase aqueuse externe sur la taille des microparticules. En effet, il n'y a aucune influence sur la taille des particules formées pour un rapport de la fraction de phase dispersée /phase aqueuse de 1/5 à 1/25[57]. D'autres travaux montrent qu'en gardant tout autre paramètre constant, une diminution du volume de la phase aqueuse par rapport à celui de la phase organique résulte en une diminution des tailles de particules obtenues [64]. De même, il a été démontré qu'une augmentation du rapport de la fraction de phase organique par rapport à la phase aqueuse externe de 1/100 à 1/10 a pour conséquence une diminution de la taille des particules de 75µm à 40µm [75].

D'une part les études empiriques ont montré que la solidification des gouttelettes d'émulsion est rapide avec des émulsions diluées. D'une autre part, lorsque les rapports de fraction phase organique/phase aqueuse sont égaux à 1/100 et 1/200, le solvant contenu dans les gouttelettes de phase organique diminue rapidement jusqu'à atteindre 10% de sa concentration initiale en 40 secondes [76]. Ce résultat peut être expliqué par un transfert rapide de masse de solvant, provoqué par des conditions Sink plus favorables (volume en phase aqueuse externe plus important). Ainsi, un séchage rapide va provoquer une distribution plus homogène en actif au sein des microparticules qui ne seront pas en contact prolongé avec la phase aqueuse externe.

Par ailleurs, ce fait a également pour conséquence l'obtention d'une concentration résiduelle en solvant au sein des microparticules plus importante jusqu'à 76 fois en diminuant par 10 le rapport entre les fractions phase organique/aqueuse.

Le tableau I-5 résume l'impact des conditions chimiques sur les propriétés des microsphères.

Tableau I-5 impact des conditions chimiques sur les propriétés des microsphères[46].

	Facteur	Taille moyenne	Taux d'encapsulation	Morphologie de surface
Paramètres de formulation	Augmentation du rapport actif / polymère	Augmentation	Augmentation puis diminution à partir de 1/1	Constellée de trous
			diminution à partir de 1/5	Sphérique et relativement lisse
	Augmentation du caractère hydrophile de l'actif	/	diminution	Lisse avec quelques trous
	Augmentation de la viscosité de la phase organique	Augmentation	Augmentation	Lisse, particules sous forme individuelles ou agrégées
	Augmentation de la concentration de tensioactif	diminution	diminution	/
	Augmentation de la fraction de phase dispersée/phase aqueuse	diminution	/	/
	Diminution de la solubilité de solvant au sein de la phase aqueuse externe	/	diminution	Sphérique
	Diminution du volume de solvant au sein de la phase organique	Augmentation	/	/

II]-Effet des paramètres physiques du procédé sur les caractéristiques des microparticules

a) Influence de la vitesse d'agitation et du cisaillement

L'agitation est un paramètre important qui contrôle la taille des microsphères. La corrélation la plus employée pour décrire l'évolution de la taille des particules en fonction de l'agitation est basée sur la théorie de Kolmogoroff [77].

La variation de la vitesse d'agitation de l'émulsion permet de modifier la taille des microparticules [74]. Dans la majorité des travaux, les résultats expérimentaux sont en accord

avec la théorie, ils ont montré que la taille des particules diminue lorsque la vitesse d'agitation augmente [60], [63], [78,79]. En effet, dans ce cas l'énergie fournie au système lors de l'émulsification est plus importante ce qui permet une fracture optimale et maximale de la phase organique en petite gouttelettes dispersées [57].

D'autres travaux de recherche ont prouvé qu'une augmentation de la vitesse d'agitation a pour conséquence une diminution du taux d'encapsulation du principe actif considéré [61], [64].

b) Impact des conditions d'évaporation

Lors de l'évaporation du solvant deux flux de masses interviennent :

- le solvant diffuse depuis les gouttelettes de phase dispersée vers la phase aqueuse
- le solvant diffuse dans la phase continue et s'évapore à l'interface eau/air

Lors de l'évaporation du solvant, les gouttelettes de phase dispersée deviennent riches en polymère et elles commencent à se solidifier. Le processus d'évaporation du solvant peut être divisé en trois étapes:

- ✓ La première étape de l'évaporation correspond à la saturation de la phase aqueuse par le solvant de la phase organique et elle est généralement négligée car elle ne dure que quelques secondes [73], [76], [80].
- ✓ Lors de la deuxième étape, la quantité de solvant évaporé à l'interface eau/air est compensée par celle qui diffuse de la phase organique vers la phase aqueuse [73].
- ✓ La troisième étape prend place à un temps critique " t_c " et est caractérisée par une concentration en solvant au sein de la phase aqueuse inférieure à la limite de solubilité du solvant car les gouttelettes de phase organique deviennent riches en polymère, notamment à la périphérie, et donc la diffusivité du solvant au sein de la phase dispersée diminue.

L'évaporation du solvant peut être réalisée à température ambiante ou contrôlée, à pression ambiante ou réduite. Le procédé choisi influencera différemment les propriétés des microparticules résultantes en modifiant les configurations des matrices polymériques enrobantes ainsi que les matières actives.

Si le principe actif se trouve totalement dissout dans la phase organique lors de l'émulsification, il peut précipiter dans les microsphères durant la précipitation du polymère sous une forme cristalline ou amorphe. De plus, la cristallinité des microsphères a une

influence directe sur la morphologie. En général, une évaporation sous pression atmosphérique permet d'obtenir des microparticules possédant un état de surface rugueux.

Le tableau I-6 résume l'impact des paramètres du procédé en l'occurrence la vitesse d'agitation et la pression d'évaporation de solvant sur les propriétés des microsphères.

Tableau I-6 Influence des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères[73]

	Facteur	Taille moyenne	Taux d'encapsulation	Morphologie de surface
Paramètres du procédé	Augmentation de la vitesse d'agitation	Diminution	Diminution	/
	Diminution de la pression d'évaporation	Diminution	diminution ou Augmentation Selon les auteurs	Rugueuse, poreuse

Les polymères tensioactif présentent de multiples points d'ancrage à l'interface eau/huile, ce qui permet une stabilité des gouttes par effet stérique, en limitant le rapprochement des gouttes entre elles.

Le tableau I-7 regroupe quelques exemples de produits, recensés de la littérature, utilisés comme agents stabilisant pour la formation des émulsions dans la technique d'encapsulation par évaporation de solvant.

Tableau 1-7: Exemples de tensioactifs ou agents dispersants utilisés dans l'encapsulation par évaporation de solvant [81].

Tensioactif	Type d'émulsion	Principe actif	Polymère matrice	Solvant
P.V.A Polyvinyl alcool	H/E	Atrazine	Ethylcellulose Polyméthylméthacrylate Cellulose acétate butyrate	Dichlorométhane
		Benzoate d'éthyle	Ethylcellulose	Dichlorométhane
		Metribuzine	Ethylcellulose Polyméthylméthacrylate Cellulose acétate butyrate	Dichlorométhane
		Acyclovir	PolyLactideGlycolide	Dichlorométhane
	E/H	3,4-daminopyridine	Poly(ε-caprolactone)	Dichlorométhane
		5-Fluorouracil	Eudragit RS100	Dichlorométhane
				Dichlorométhane
	E/HE	Cyclosporine	poly(orthoester)/ poly(D,L-lactide-co-glycolide) 50/50	
		Vitamine B12	Polyéthylène glycol terephthalate/polybutylène terephthalate	Chloroforme
	Stéarate de sucrose	E/H	Verapamil HCl	Eudragit RS 100
Lauryl sulfate de Sodium	H/E	Nalbuphine	poly(D,L-lactide-co-glycolide)	Dichlorométhane
Stéarate d'Aluminium	E/H	KCl	Ethylcellulose	Acétone
Ester de sucre DK F-10	E/H	Théophylline	Dextran et dérivés Cellulose	Acétone
Tween 80	E/H	Salbutamol	Ethylcellulose	Acétone
		Isométhane	Ethylcellulose	Acétone
Trioléate de Sorbitane	E/H	3,4-daminopyridine	Eudragit RS	Ethanol: Acétone 1 :3

2.5.3.1.2 Aperçu sur d'autres méthodes d'encapsulation

La nanotechnologie fait appel à plusieurs autres méthodes d'encapsulation tels que:

- **Le déplacement de solvant ou « la nanoprécipitation »** où seuls les principes actifs liposolubles peuvent être encapsulés avec une efficacité d'encapsulation satisfaisante, mais cette méthode ne permet pas l'obtention de microparticules[35], [48].
- **La désolvatation ou « Salting-out »** permet l'obtention de nanoparticules monodispersées avec une taille qui peut être ajustée en modulant les paramètres de préparation. Cependant, l'inconvénient de cette méthode est l'utilisation de fortes concentrations de sels, exigeant plusieurs étapes de purification minutieuse [82,83].
- **L'émulsion-diffusion** dont les avantages sont: l'utilisation de solvants organiques acceptables pour la voie parentérale, et qui sont présents en très faibles quantités dans la préparation finale, l'efficacité d'encapsulation relativement élevée, la reproductibilité et la possibilité de la transposition d'échelle. Cependant, cette méthode présente les inconvénients suivants:
 - L'utilisation de grands volumes d'eau, qui doivent être éliminés à la fin de la préparation.
 - L'instabilité éventuelle des principes actifs dans la phase organique saturée en eau dans les premières étapes de la préparation;
- **Les Méthodes de préparation par polymérisation** qui permettent l'obtention de nanoparticules et de microparticules en ajustant les paramètres de la préparation[31], [84-86].
- **La polymérisation en émulsion** au cours de laquelle on assiste à la formation de nucléos stables, qui deviennent le lieu principal de la polymérisation par adsorption de nouveaux oligomères et monomères du milieu, pour donner naissance à des particules polymériques. Les particules croissent jusqu'à la consommation totale du monomère.
- **La polymérisation en dispersion:** lorsque les oligomères atteignent une taille critique, ils se précipitent pour former des particules primaires stabilisées par les molécules du tensioactif non ionique ajoutées au milieu aqueux. Enfin, ces particules fusionnent pour former des "nanoparticules".
- **La polymérisation en microémulsion-inverse « polymérisation micellaire»:** Les oligomères formés conduisent à la formation de nanoparticules de faible taille.
- **La polymérisation interfaciale** qui repose sur l'encapsulation de substances liquides. La combinaison de l'émulsification spontanée à la polymérisation interfaciale permet d'obtenir des nanocapsules [85]);

2.5.4. Les méthodes de caractérisation des vecteurs particuliers :

2.5.4.1 Taille :

La taille d'un vecteur particulière est une caractéristique fondamentale pour déterminer sa voie d'administration. De plus, le profil de libération d'un principe actif encapsulé est lié à la taille du vecteur qui le véhicule. La maîtrise de la taille des vecteurs, s'avère possible, elle dépend du choix du procédé de préparation [38], des paramètres opératoires, notamment la vitesse et le temps d'agitation ou de la puissance de sonication, mais aussi des paramètres de formulation [24], à savoir le type de polymère, son poids moléculaire, sa concentration dans la phase organique, le type de tensioactif, sa concentration dans la phase aqueuse, le type de solvant (ou mélange de solvants) organique, les volumes respectifs de la phase aqueuse et la phase organique [87].

Différentes méthodes sont employées pour déterminer la taille et la distribution de taille des particules. Les résultats d'une analyse granulométrique peuvent être exprimés sous la forme d'une taille moyenne et/ou d'une distribution de taille (histogramme présentant les pourcentages par classe granulométrique).

La granulométrie laser est la technique la plus utilisée et peut être utilisée pour déterminer la taille de plusieurs types de vecteurs, comme les nanoparticules, les liposomes et les microparticules. Elle est basée sur l'interaction d'un faisceau laser avec les particules dispersées. Lorsqu'une particule se trouve dans le trajet d'un faisceau de lumière monochromatique, l'énergie lumineuse peut être absorbée ou diffusée par cette particule selon la longueur d'onde de la lumière incidente et les propriétés optiques de la particule. La lumière diffusée est la somme de trois composantes ; la lumière réfractée, réfléchi, et diffractée. La méthode d'analyse repose sur deux théories fondamentales ; la théorie de Mie et celle de Fraunhofer. Lorsque le diamètre de la particule avoisine la longueur d'onde de la lumière incidente, c'est le cas des nanoparticules dont la taille est inférieure à un micron, les phénomènes de réflexion et de réfraction interviennent pour une part non négligeable dans l'intensité de la lumière diffusée en plus de la diffraction: dans ce cas, la théorie de Mie, qui prend en considération les indices de réfraction de l'échantillon et du milieu dispersant, s'applique. En revanche, lorsque le diamètre des particules est largement supérieur à la longueur d'onde ($> 3 \mu\text{m}$), c'est le cas des microparticules, ou encore lorsque le matériau est très absorbant, l'effet de bord des particules contribue pour une part importante à l'intensité de la lumière diffusée. L'interférence provient alors principalement de la diffraction créée par

la courbure de la lumière à l'interface. Dans ce cas de figure, le modèle mathématique utilisé pour le calcul de la distribution de taille est celui de la théorie de Fraunhofer, une version restreinte de la théorie de Mie présentant l'intérêt de négliger totalement les propriétés optiques de l'échantillon et du milieu dispersant.

La technique de la diffusion dynamique de la lumière (DLS) convient de façon idéale à la détermination de la taille des particules dans la plage de tailles allant de 5 nm à quelques microns. Cette technique repose sur le mouvement Brownien des nanoparticules en raison des collisions des particules se traduisant par des fluctuations d'intensité de la lumière diffusée. Le coefficient de diffusion, étant calculé à partir d'une fonction de corrélation, permet de déterminer la taille des particules grâce à l'équation de Stokes-Einstein.

2.5.4.2 Morphologie :

La morphologie des vecteurs peut être examinée par diverses techniques microscopiques : la microscopie optique, la microscopie électronique à transmission, la microscopie électronique à balayage, microscopie électronique à balayage environnemental.

Les nanoparticules ayant une taille inférieure à un micron, ne peuvent pas être visualisées qu'avec les microscopies électroniques. Dans certains cas, ces techniques permettent de déterminer la taille des particules et de vérifier l'homogénéité des préparations.

2.5.4.2.1 La microscopie électronique à transmission (MET) :

C'est la technique la plus performante. Dans son principe, elle ressemble à la microscopie optique en lumière directe. Le faisceau d'électrons est émis par un canon à électron, focalisé sur la préparation à l'aide de lentilles électromagnétiques et la traverse, ils sont plus ou moins absorbés (la préparation est dite plus ou moins dense aux électrons). L'image se forme derrière la préparation sur un écran fluorescent, donnant des informations sur l'architecture interne des particules observées.

2.5.4.2.2 La microscopie électronique à balayage (MEB) :

Bien que de résolution plus faible que la précédente, cette technique donne des images absolument spectaculaires, en pseudo 3D. Lorsque le faisceau d'électrons bombarde la préparation, une partie des électrons la traverse, le reste est réémis pour former des électrons secondaires du côté exposé de la préparation, ce sont eux qui serviront à construire l'image.

Le résultat est une représentation de la surface de l'objet observée. Ainsi, cette technique permet d'avoir des informations sur les caractéristiques de surface des particules

comme la porosité et la rugosité, qui sont extrêmement importantes ayant des conséquences sur le profil de libération du principe actif encapsulé [87,88].

2.5.4.2.3 La microscopie électronique à balayage environnemental (MEBE) :

L'échantillon ne peut pas être observé dans son état normal dans les deux techniques précédentes qui exigent une condition du vide poussé pour effectuer l'observation, en plus d'un traitement préalable de l'échantillon comme la métallisation dans du MEB ou l'ajout d'agent de contraste dans du MET. La microscopie électronique de balayage environnemental permet d'étudier l'échantillon dans son état normal ou dans des conditions environnementales normales sans préparation préalable pouvant produire des artefacts dans l'échantillon.

Cette technique est rendue possible grâce à un système de pompage différentiel permettant de maintenir le canon et le haut de la colonne sous un vide poussé, soit un vide de l'ordre de 10^{-7} torrs. L'appareil est équipé d'un détecteur spécifique le GSED ou *Gaseous Secondary Electron Detector* qui peut détecter les électrons secondaires en utilisant l'environnement gazeux comme amplificateur, ce qui permet d'avoir une résolution identique à celle obtenue en mode conventionnel mais à 7 torrs.

2.5.4.3 Charge de surface (potentiel zêta) :

Le potentiel zêta d'une particule, qui est la charge globale que la particule acquiert dans le milieu liquide où elle est plongée. La valeur du potentiel zêta indique la force de répulsion présente entre les particules en suspension et permet de prédire la stabilité du système à long terme. Si toutes les particules en suspension ont un potentiel zêta négatif ou positif important, elles tendent à se repousser mutuellement et ne peuvent se rassembler [89]. En revanche, si leur potentiel zêta est faible, aucune force ne les empêche de se rassembler et de flocculer.

La charge de surface peut provenir de l'ionisation des groupes fonctionnels présents à la surface des particules ou de la substitution ou l'adsorption de tensioactifs ioniques. Par ailleurs, le pH, la concentration en additif ou la force ionique du milieu liquide sont des facteurs influant sur le potentiel zêta des particules dispersées.

La mesure du potentiel zêta est basée sur la mobilité électrophorétique des particules en suspension. Le principe consiste à appliquer un champ magnétique aux particules dispersées qui vont acquérir une mobilité en fonction de leur charge. La vitesse moyenne de déplacement des particules (μ) étant mesurée, le potentiel zêta (ζ) est alors calculé en employant différentes équations telle que celle de Smoluchowski pour de fortes concentrations ioniques $\mu = \varepsilon\zeta/4\pi\eta$ ou de celle de Hückel pour de faibles concentrations ioniques $\mu = \varepsilon\zeta/6\pi\eta$; avec ε la constante diélectrique du milieu et η la viscosité.

2.5.4.4 Efficacité d'encapsulation :

L'efficacité d'encapsulation d'un principe actif dépend de son affinité vers le polymère constitutif des particules. Ceci est lié à la structure du polymère, son poids moléculaire et aux interactions principe actif-polymère [90]. La plupart des polymères employés dans la préparation des micro- et nanoparticules sont hydrophobes, par conséquent, les principes actifs liposolubles sont plus facilement encapsulés que les principes actifs hydrosolubles. Toutefois, le taux d'encapsulation des principes hydrosolubles peut être optimisé par différents moyens : le choix du procédé de préparation, l'optimisation du pH de la phase aqueuse, l'utilisation des additifs [91].

La détermination de l'efficacité d'encapsulation nécessite au préalable la purification des particules par filtration, ultracentrifugation ou lavage afin d'éliminer la fraction non encapsulée du principe actif. Une fois, la purification est effectuée, l'efficacité d'encapsulation peut alors être calculée, après dosage du principe actif piégé à l'intérieur du vecteur ou adsorbé à sa surface, comme étant le pourcentage de la quantité dosée par rapport à la quantité théorique utilisée dans la formulation. La détermination de l'efficacité d'encapsulation peut être réalisée d'une manière indirecte par le dosage de la fraction non encapsulée du principe actif qui sera déduite de la quantité totale incorporée dans la préparation.

2.5.4.5 Cinétique de libération :

La maîtrise de la cinétique de la libération du principe actif à partir des formes pharmaceutiques et celle de la durée d'action des médicaments est l'un des premiers défis ayant été proposé à la pharmacie galénique au cours des cinquante dernières années. La conception des vecteurs particuliers, a permis l'obtention de deux types de libération du principe actif: une libération déclenchée ou une libération continue, prolongée dans le temps.

En général, ce sont les systèmes réservoirs (les micro- et nanocapsules) qui permettent une libération brutale du principe actif qui peut être déclenchée par l'éclatement de leur parois polymériques, suite à une variation du pH, de la température, de la pression osmotique ou sous l'effet d'un agent physique externe, comme par exemple l'ultrason.

Par ailleurs, la libération continue du principe actif peut être assurée par les systèmes matriciels (les nano- et microsphères). Les mécanismes mis en jeu sont la diffusion du principe actif et/ou la dégradation du polymère constitutif du vecteur. Ces deux phénomènes et par conséquent la cinétique de libération obtenue, dépendent de plusieurs facteurs. Le caractère hydrophile/lipophile du principe actif encapsulé et son poids moléculaire influent sur sa diffusion à travers la matrice polymérique vers le milieu de libération [92]. Le type de polymère et son poids moléculaire se traduisent par des vitesses de dégradation différentes et donc par des profils différents de libération du principe actif [45], [93, 94]. Les interactions principe actif-polymère qui vont faire que l'actif est soluble dans le polymère sous forme amorphe ou dispersé à son état cristallin, sont aussi des facteurs importants pouvant influencer la cinétique de libération [2]. En plus, les propriétés de surface des vecteurs particulières, comme la porosité et l'existence d'un bloc hydrophile comme le poly(éthylène glycol), va faciliter le mouillage de la surface des particules et la pénétration de l'eau à travers la matrice polymérique, ce qui va faciliter la libération du principe actif [95,96]. D'autre part, la formulation (les types de tensio-actifs utilisés, la charge initiale en principe actif, le type de solvants et leurs proportions relatives), les paramètres du procédé de préparation et la méthode de séchage employée, peuvent avoir des conséquences sur la cinétique de libération [97, 101].

Les phénomènes d'érosion, de gonflement ou la création de canaux engendrés par la dissolution progressive du principe actif à l'intérieur de la matrice ou à la surface de l'enrobage influent énormément sur les conditions de diffusion du principe actif qui varient généralement au cours du temps.

- Lorsque la quantité de l'agent actif diffusant à travers la matrice est directement proportionnelle au gradient de concentration, la libération est régie par un ordre 1. Si la diffusion devient indépendante du gradient de concentration, la cinétique peut évoluer vers un ordre 0 (FigureI-9).

- Lorsqu'apparaissent les phénomènes de relaxation liés à l'érosion et/ou au démantèlement des chaînes de polymère, la libération est régie par une loi exponentielle non-Fickienne.

Dans certains cas, la libération initiale ne suit jamais une cinétique d'ordre 1.

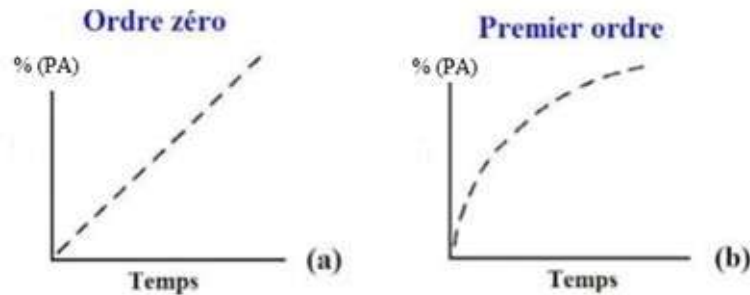


Figure I-9: Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée

Comme le montre la figure I-10, une importante quantité de principe actif est libérée dès que la forme entre en contact avec le liquide de dissolution. Cette importante libération initiale est alors suivie d'une diffusion prolongée du principe actif. Ce phénomène s'appelle le « **burst effect** ». Se produisant essentiellement en présence des formes matricielles, il peut être à l'origine d'un échec lors du développement d'une forme à libération prolongée. Même si ce phénomène reste difficilement contrôlable, il est possible de réduire ses effets en augmentant, par exemple, la force de compression, en incorporant des corps gras, des polymères gélifiants de haut poids moléculaire ou en évitant l'utilisation d'agents désintégrant.

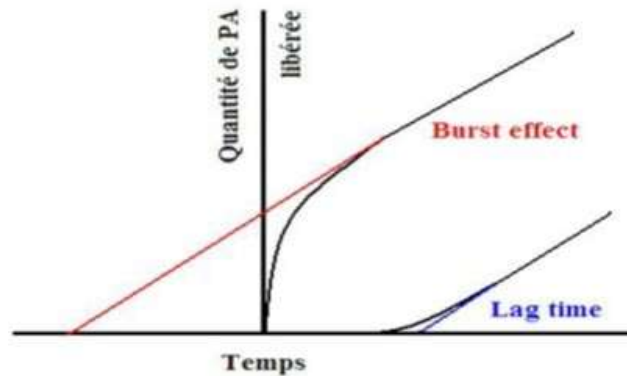


Figure 1-10 : Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération.

Les causes provoquant un burst effect peuvent être attribuées à de nombreux phénomènes physicochimiques :

- Conditions de fabrication : le principe actif peut se concentrer en surface lors de la fabrication ou du stockage de la forme matricielle, surtout lorsqu'il est incorporé en concentration importante. Dans le cas des formes enrobées, de mauvaises conditions de préparation peuvent conduire à une non homogénéité de l'enrobage - ex. coalescence incomplète des chaînes de polymère .
- Manque de cohésion de la matrice : force de compression trop faible, teneur en agent liant insuffisante.
- Hétérogénéité de la matrice : un burst effect peut apparaître si des pores ou des fissures apparaissent à l'intérieur et/ou en surface de la matrice lors de la fabrication.

CHAPITRE II

Polymères Dégradables Synthétiques

1. Introduction

On dénombre actuellement une vingtaine de normes (européennes et internationales-ISO) concernant la biodégradabilité des matériaux, selon le milieu de dégradation (eaux douces, mer, sols, compost) et selon le matériau (textile, emballage, plastique, lubrifiant, détergents).

Les premières recherches concernant la biodégradabilité des matériaux plastiques ont été réalisées sur les films de polyéthylène "photo(bio)dégradable" [102]. En effet, pour tenter de résoudre le problème de la maîtrise des déchets plastiques et leur pollution, une des solutions a consisté en la mise au point dans les années 1980, de plastiques dits " biodégradables". La technologie de fabrication de ce type de plastique consiste à copolymériser un additif (peroxydant) et/ou une charge biodégradable (l'amidon) pour accélérer la biodégradation de la chaîne polymère synthétique. Ces produits sont commercialisés sous le nom " biodégradable" sans aucun support scientifique. Or, l'expérience montre que ces matériaux sont simplement fragmentables et seule la charge biodégradable est attaquée par les micro-organismes (activité biologique).

Pour ne pas confondre dégradation, biodégradation, bioassimilation ou encore élimination, une mise au point de la terminologie employée s'impose avec les quelques définitions qui suivent [103] :

- **Dégradation** : clivage chimique des chaînes macromoléculaires formant le système polymère, entraînant une altération des propriétés initiales.
- **Biodégradation** : dégradation du système polymère en présence de cellules vivantes ou microorganismes (dégradation abiotique par des enzymes n'est pas une biodégradation).
- **Biorésorption** : polymère biocompatible dont les résidus de la dégradation *in situ* sont éliminés par l'organisme (bioassimilation, minéralisation ou filtration rénale).
- **Bioassimilation** : conversion d'un composé en biomasse (i.e. matière organique constituant les organismes vivants et résidus organiques post-mortem).
- **Minéralisation** : conversion d'un composé en CO₂, H₂O et minéraux.

Il apparaît maintenant clairement qu'un polymère dégradé n'est pas nécessairement biodégradable, alors qu'un polymère biodégradable est dégradé. De même, un polymère dégradé ou biodégradable n'est pas forcément bioassimilable, mais un polymère bioassimilable est *a fortiori* dégradé. Les polyesters aliphatiques sont les polymères synthétiques dégradés les plus utilisés de nos jours pour des applications médicales, en

particulier le poly(lactide) (PLA), le poly(glycolide) (PGL), la poly(ϵ -caprolactone) (PCL) et leurs copolymères. Ces polymères ne sont pas seulement dégradables (ou biodégradables pour certains d'entre eux), mais ils sont également bioassimilables puisque leur hydrolyse en milieu physiologique donne respectivement les acides lactique, glycolique et 6-hydroxy caproïque, composés non toxiques, complètement éliminés par l'organisme. Les polyesters aliphatiques ont fait et font toujours l'objet de très nombreuses études. Ces dernières années, ces polymères ont trouvé de nouvelles applications comme substituts à certains « plastiques » de commodité, qui génèrent à l'heure actuelle un volume important de déchets, et apparaissent comme une solution prometteuse pour faire face aux problèmes liés à l'environnement. De plus, des études récentes ont permis la commercialisation du premier polymère synthétique entièrement produit à partir de ressources renouvelables (le maïs) : un PLA commercialisé sous la marque Nature Works® ; [104] ce qui est également très prometteur face à la problématique de l'épuisement des ressources en pétrole, c'est le développement durable. Cependant, même si les polyesters aliphatiques sont aujourd'hui encore les polymères synthétiques dégradables les plus utilisés et disponibles commercialement sous diverses formes pour des applications très variées, il n'en reste pas moins que d'autres polymères dégradables ont été étudiés et des applications potentielles développées [102]. Parmi eux, les polymères synthétiques dérivés d'acides α -aminés qui font l'objet d'un très grand intérêt, ils sont aujourd'hui notamment utilisés dans le domaine des « polymères thérapeutiques ».

2. Les polymères biodégradables :

2.1 Les polyesters aliphatiques (synthèse, propriétés et applications) :

Les polyesters aliphatiques peuvent être préparés par polycondensation d'un diol et d'un diacide, par polycondensation d'un acide hydroxycarboxylique, ou bien par polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques (lactones, lactides, carbonates, ...). Les polyesters synthétiques dégradables commerciaux disponibles sont préparés par ces deux méthodes. Alors que la première voie peut être appliquée à une très grande variété de combinaisons diol/diacide mais présente de nombreuses contraintes (températures de réaction élevées, temps de réaction longs, élimination des produits secondaires, degrés de polymérisation limités), la seconde voie, au contraire, même si elle permet un choix plus limité de monomères, se fait dans des conditions beaucoup plus douces, permet un meilleur contrôle des structures (réactions secondaires limitées voire inexistantes dans certains cas) et conduit à des polymères de masses molaires élevées en des temps relativement courts.

L'utilisation récente de monomères entièrement issus de ressources renouvelables concerne les deux voies de polymérisation (polycondensation et polymérisation par ouverture de cycle), de même, l'utilisation de catalyseurs enzymatiques a été bien développée dans les années 90.

2.1.1 Les polyesters préparés par polycondensation :

Malgré les nombreuses contraintes présentées par cette méthode de polymérisation pour la préparation de polyesters, [105] l'utilisation sans cesse croissante de ces polymères a poussé les auteurs à trouver de nouvelles techniques pour améliorer cette voie de synthèse et préparer des polymères de masses molaires plus importantes [106]. Mitsui Chemicals a notamment développé il y a quelques années un nouveau procédé visant à produire du PLA de haute masse molaire, par polycondensation directe d'acide L-lactique [107].

S'il est difficile de préparer des polymères de fortes masses molaires par polycondensation, des oligomères de masses molaires de l'ordre de quelques milliers sont en revanche faciles à obtenir. Des études, menées il y a une vingtaine d'années, ont permis l'utilisation et la valorisation de ces oligomères, aux propriétés mécaniques et thermiques peu intéressantes, grâce à des extensions de chaînes par des réactions de couplage [108].

Divers polyesters ont ainsi été préparés par cette méthode ; on peut citer entre autres les poly(ester-carbonate)s de masse molaire proche de 30 000 g/mol; synthétisés par Albertsson et al. [109] (Figure II-1) et les polyesters aliphatiques dégradables commercialisés dans les années 90 par la société Showa Highpolymer Co. (Japon) sous le nom de BIONOLLE® et utilisés notamment comme pots pour les plantes[110].

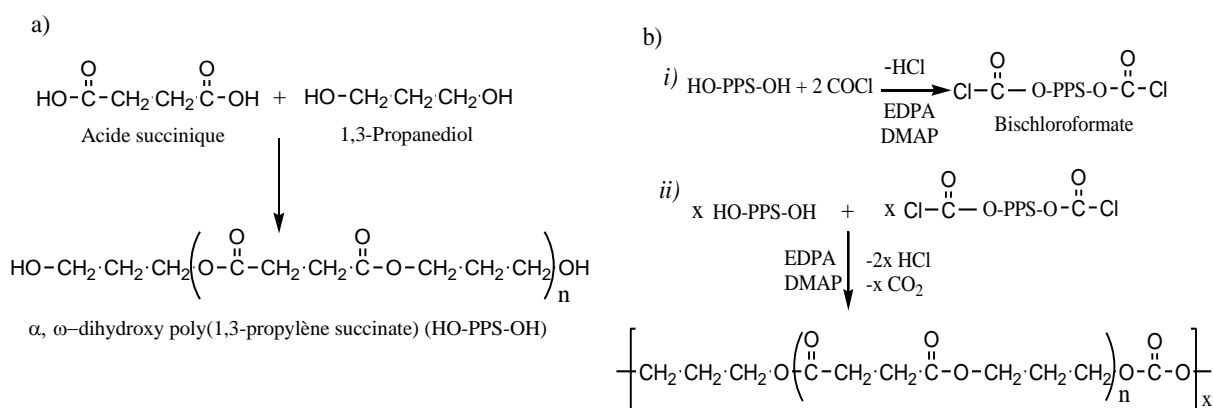


Figure II-1 : a) Synthèse de l'oligomère α, ω -dihydroxy poly(1,3-propylène succinate) ($M_n = 2\,200$ g/mol.).

b) Obtention d'un poly(ester-carbonate) par extension de chaîne par la voie dichloroformate 1,2.

Les monomères utilisés pour préparer des polyesters aliphatiques par polycondensation sont généralement issus de l'industrie du pétrole, mais peuvent également provenir de ressources renouvelables (ex : production du 1,3-propanediol par fermentation du glycérol, production de l'acide succinique par fermentation de carbohydrates comme le glucose, le maltose ou le fructose), ce qui rend cette méthode de polymérisation très intéressante tout d'abord d'un point de vue économique, mais également et surtout du point de vue de la problématique de l'épuisement des ressources en pétrole.

2.1.2 Les polyesters préparés par polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques :

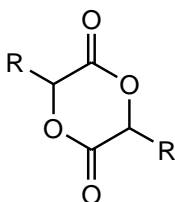
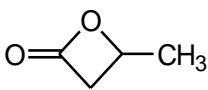
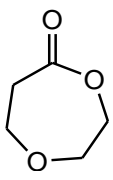
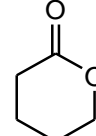
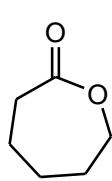
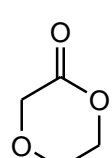
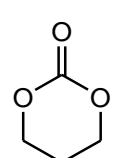
La polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques s'est avérée être une bonne alternative à la polycondensation pour la synthèse de polyesters (Figure II-2)[111]. Elle permet la préparation de polymères de masses molaires élevées et de faible distribution des masses molaires et ceci dans des conditions beaucoup plus douces que la polycondensation.



Figure II-2 : Schéma général de la polymérisation par ouverture de cycle

Les monomères les plus couramment utilisés pour la préparation de polyesters aliphatiques par polymérisation par ouverture de cycle d'esters (ou carbonates) cycliques, sont présentés dans le Tableau II-1:

Tableau II-1 : Structure et dénomination d'esters (carbonates) les plus couramment utilisés en polymérisation par ouverture de cycle.

<p>R = H : Glycolide (GL)</p> <p>R = CH₃ : Lactide (LA)</p> 	<p>β-Butyrolactone (β-BL)</p> 	<p>1,5-Dioxepan-2-one (DXO)</p> 
	<p>δ-Valerolactone (δ-VL)</p> 	
<p>ε-Caprolactone (ε-CL)</p> 	<p>1,4-Dioxan-2-one (ou p-dioxanone) (PDO)</p> 	<p>1,3-Dioxan-2-one (ou triméthylène carbonate) (TMC)</p> 

La polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques peut principalement être amorcée par voies: cationique, anionique ou par coordination-insertion, avec différents mécanismes de polymérisation propre à chaque voie.

3. Propriétés et utilisations des polymères biodégradables :

Les polyesters aliphatiques développés initialement étaient de faibles masses molaires et présentaient des propriétés mécaniques assez médiocres.

Dans les années 1960-1970, le poly(glycolide) et le poly(lactide) ont été les premiers matériaux polymères biocompatibles, dégradables et biorésorbables entièrement synthétiques, utilisés dans le domaine biomédical. Ces polymères, ainsi que leurs copolymères, forment aujourd'hui la base des matériaux de sutures chirurgicales, des dispositifs de vectorisation de médicaments et des matériaux utilisés comme implants.

La polymérisation par ouverture de cycle de lactones, lactides et carbonates a permis d'obtenir des polyesters de masse molaire très élevée avec de bonnes propriétés mécaniques.

Divers types de copolyesters (à blocs, aléatoires, ...) ont été étudiés avec l'objectif d'améliorer leur propriétés mécaniques et de mieux contrôler les paramètres de dégradation.

3.1 Propriétés physiques : Les polyesters aliphatiques trouvent une multitude d'applications dont chacune requiert des propriétés différentes du matériau. Les propriétés physiques et les propriétés de dégradation des polyesters aliphatiques dépendent de plusieurs paramètres comme la composition et la structure de l'unité monomère, la masse molaire, la cristallinité mais également de la présence de groupements fonctionnels sur la chaîne polymère. Nous avons rassemblé dans le Tableau II-2 quelques caractéristiques principales des polyesters les plus couramment utilisés.

Tableau II-2 : Propriétés physiques de quelques polyesters, parmi les plus couramment utilisés.

Polymère	Cristallinité (%)	Tm (°C)	Tg (°C)	Module D'élasticité (Gpa)	Temps de Dégradation (mois)
Poly(GL)	45-55	220-225	35-45	7,0	6 à 12
Poly(L ou D- LA)	40	170-180	55-65	2,7	>24
Poly(D,L-LA))	-	-	55-60	1,9	12 à 16
Poly(ξ-CL)	50-65	60	(-60)	0,4	>24
Poly(DXO)	-	-	(-36)	NR	NR
Poly(PDO)	NR	NR	(-10)-0	1,5	6 à 12
Poly(TMC)	-	-	(-15)	0,003	NR

Les propriétés du polylactide dépendent de la stéréochimie du motif unitaire. Alors que le poly(L-LA) et le poly(D-LA) sont des matériaux durs et semi-cristallins, ce qui explique les différences observées au niveau des propriétés de dégradation des matériaux correspondants.

La poly(ϵ -CL) est un matériau résistant et flexible dont la température de transition vitreuse (Tg) bien inférieure à la température ambiante, ce qui lui confère des propriétés d'élastomère et une perméabilité aux espèces de faibles masses molaires à la température du corps. Ce polymère est donc un candidat idéal pour des applications de vectorisation et de libération contrôlée de médicaments.

La poly(*p*-dioxanone) est un matériau solide et flexible. Des sutures préparées à partir de ce seul matériau présentent une bonne ténacité et une bonne flexibilité.

Ainsi, chaque matériau présente des propriétés physiques intéressantes mais souvent limitées pour des applications spécifiques. C'est pourquoi, il est souvent utile d'associer ces

polymères entre eux (copolymères ou mélanges) ou bien avec des polymères d'autres familles, afin de moduler à convenance les propriétés du matériau. Par cette méthode, il est possible de contrôler les paramètres telles que la température de transition vitreuse (Tg), la température de fusion (Tm), la cristallinité ou la vitesse de dégradation/biodégradation [112,113].

3.2 Applications en usage thérapeutique :

Parmi les applications les plus courantes des polyesters aliphatiques dégradables et biorésorbables, on trouve les sutures chirurgicales, les dispositifs de fixation orthopédiques et certains dispositifs pour les soins dentaires.

Les sutures biorésorbables à base de polyesters ont été utilisées dès les années 70; elles se présentent essentiellement sous forme de monofilaments ou de filaments tressés (Figures II-3 et II-4).



Figure II-3 : Sutures chirurgicales "monofilament" et "tressée"

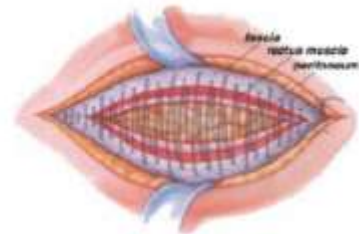


Figure II-4 : Suture rapide, efficace et sûre d'une plaie en utilisant la technique « looped suture technique »

Les dispositifs de fixation orthopédiques sont essentiellement des vis, broches et plaques, utilisées en chirurgie réparatrice des os, articulations, muscles et tendons.

Enfin, les polyesters aliphatiques dégradables ont trouvé plusieurs applications dans le domaine des soins dentaires, notamment pour le traitement des lésions parodontales (Tableau II-3). Des films de polymères sont utilisés comme membranes résorbables dont le rôle est de stimuler la régénération des tissus et/ou de l'os (Figure II-5).

Tableau II-3 : Exemples de membranes résorbables disponibles commercialement pour le traitement des parodontites

Nom	Composition	Fabricant	Dégradation complète
Resolut®	Poly(TMC(33%)-co-GL(67%))	W.L. Gore	8-10 semaines
Atrisorb®	Poly(D,L-LA)	Atrix Lab.	9-12 mois



Figure II-5 : Application du gel Atrisorb® sur une lésion.

Le domaine de la libération contrôlée est également un domaine très important d'application des polyesters dégradables [114]. Les avantages des systèmes de libération contrôlée résident dans l'amélioration de l'efficacité biologique et pharmaceutique des principes actifs, le prolongement de leur activité biologique et la diminution de leur fréquence d'administration (Figure II-6).

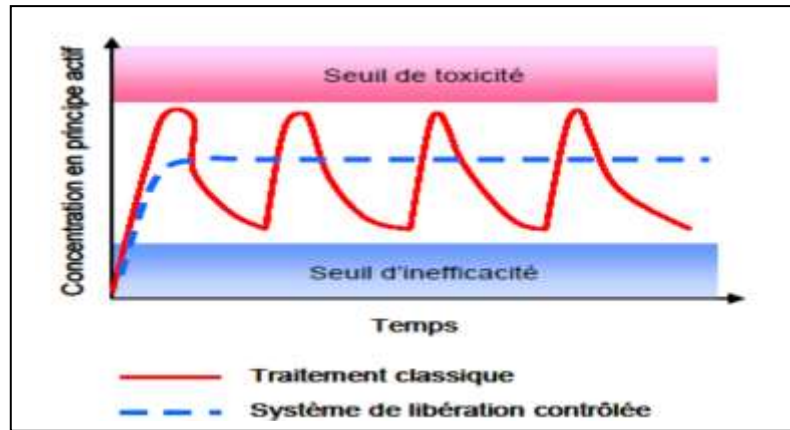


Figure II-6: Concentration de principe actif présent dans le sang selon un traitement classique et un autre de libération contrôlée.

Depuis une trentaine d'années, le poly(L-LA) et ses copolymères avec le D-lactide, le glycolide et l' ϵ -caprolactone sont utilisés pour la vectorisation et la libération retardée de principes actifs. Les systèmes disponibles commercialement se présentent essentiellement sous forme de microparticules ou d'implants (Tableau II-4).

Tableau II-4: Les systèmes disponibles commercialement sous forme de microparticules ou d'implants

Nom	Fabricant	Principe actif	Libération	Indication
Lupron Depot ^{®a}	Abbott	Leuprolide	1 à 4 mois	Traitement du cancer de la prostate, de l'utérus ou du sein.
Trelstar [™] Depot ^a	Pfizer	Triptroréline	1 à 3 mois	
Zoladex ^{®b}	AstraZeneca	Goséréline	1 à 3 mois	
Profact [®] Depot ^b	Aventis	Buséréline	2 à 3 mois	
Decapeptyl LP ^a	Beaufour Ipsen Pharma	Triptroréline	1 à 3 mois	Traitement du cancer de la prostate, de l'infécondité..
Arestin ^{®a}	OraPharma	Minocycline	2 sem.	Traitement de paradontites (antibiotique)
Risperdal Consta ^{™a}	Johson & johson	Rispéridone	2 sem.	Traitement de la schizophrénie.
Nutropin Depot ^{®a}	Genetech	Hormone de croissance	0,5 à 1 mois	Traitement des déficiences de croissance.

^a Microparticules. ^b Implant de type bâtonnets.

Le premier système de libération contrôlée à base de microparticules de poly(D,L-LA-co-GL) injectables est apparu sur le marché vers 1986 sous le nom de Decapeptyl LP ; il permet l'administration de la triptoréline utilisée entre autres pour le traitement du cancer de la prostate. Trois ans plus tard, c'est Lupron Depot® qui apparaissait sur le marché ; son principe actif, la leuprolide, est également utilisé pour le traitement du cancer avancé de la prostate. Risperdal Consta® est une des formulations les plus récemment approuvées par la FDA, c'est le premier antipsychotique de dernière génération disponible sous forme d'injection à action prolongée (2 semaines).

Il faut également souligner que des systèmes de copolymères à blocs dégradables amphiphiles à base de polyesters et de poly(oxyde d'éthylène), capables de s'auto-organiser sous forme de micelles, font également l'objet de nombreuses études dans le domaine de la vectorisation de principes actifs.

De nombreuses autres applications potentielles des polyesters aliphatiques dégradables sont toujours à l'étude. Il s'agit par exemple de greffons vasculaires, de stents, de diverses prothèses, d'organes ou de peau artificielle, de pansements bioactifs, ... qui vont pour la plupart être utilisés dans le cadre de l'ingénierie et de la régénération tissulaire.

CHAPITRE III

*Libération des Principes actifs à partir des
Formes Orales Solides*

1. La voie orale- Avantages et Inconvénients [115]:

Appelée anciennement voie buccale, la voie orale constitue de loin la voie la plus utilisée. Quand on parle de voie orale, en général, cela consiste à administrer un médicament par la bouche, médicament que le malade avale par un mouvement spécial de la langue.

Empruntant l'œsophage, le médicament est conduit dans l'estomac où il va demeurer tant qu'un mouvement péristaltique spécial ne lui permettra de franchir le pyllore. Ensuite, il ira jusqu'à l'intestin grêle où se situent les zones d'absorption de la grande partie du principe actif utilisé en thérapeutique.

Bien que la plus utilisée, cette voie a des limites qu'on résume comme suit:

Avantages :

- Administration aisée et souvent agréable
- Formulation de forme contenant des doses élevées en une seule prise.
- Prix de revient intéressant pour les formes orales.
- Possibilité de modifier la libération pour différer ou prolonger l'effet.
- Evacuation possible en cas d'intoxication.
- Possibilité de plus en plus utilisée de conditionnement unitaire, d'où une plus grande précision du dosage et une facilité de transport.

Inconvénients :

- Risque d'altération des principes actifs par les enzymes et la variation du pH (1,5-7,5) du tube digestif.
- Possibilité d'irritation des muqueuses gastro-intestinales par certaines substances telles que : les salicylates, les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens, antituberculeux..., ce qui impose le développement des formes galéniques gastrorésistantes.
- Problèmes de flaveur des médicaments (goût et odeur) : certains nécessitent une correction et/ou une modification (science d'aromatisation).
- Absorption limitée de certains principes.

2. Classification des formes orales solides:

Nous prenons comme référence de classification, celle donnée par la Pharmacopée Européenne, qui jusqu'à une époque récente, préférait se plier à l'usage plutôt que de se conformer à ses propres définitions. Ainsi, nous retrouvons dans la pharmacopée européenne VIème édition, deux critères de classification :

2.1. Selon la forme galénique :

Ainsi, ne sont décrites ici que les formes solides destinées à la voie orale, et particulièrement les plus couramment utilisées (Figure III-1). Celles qui tombent en désuétude ne sont que citées (cachets, pilules.....).

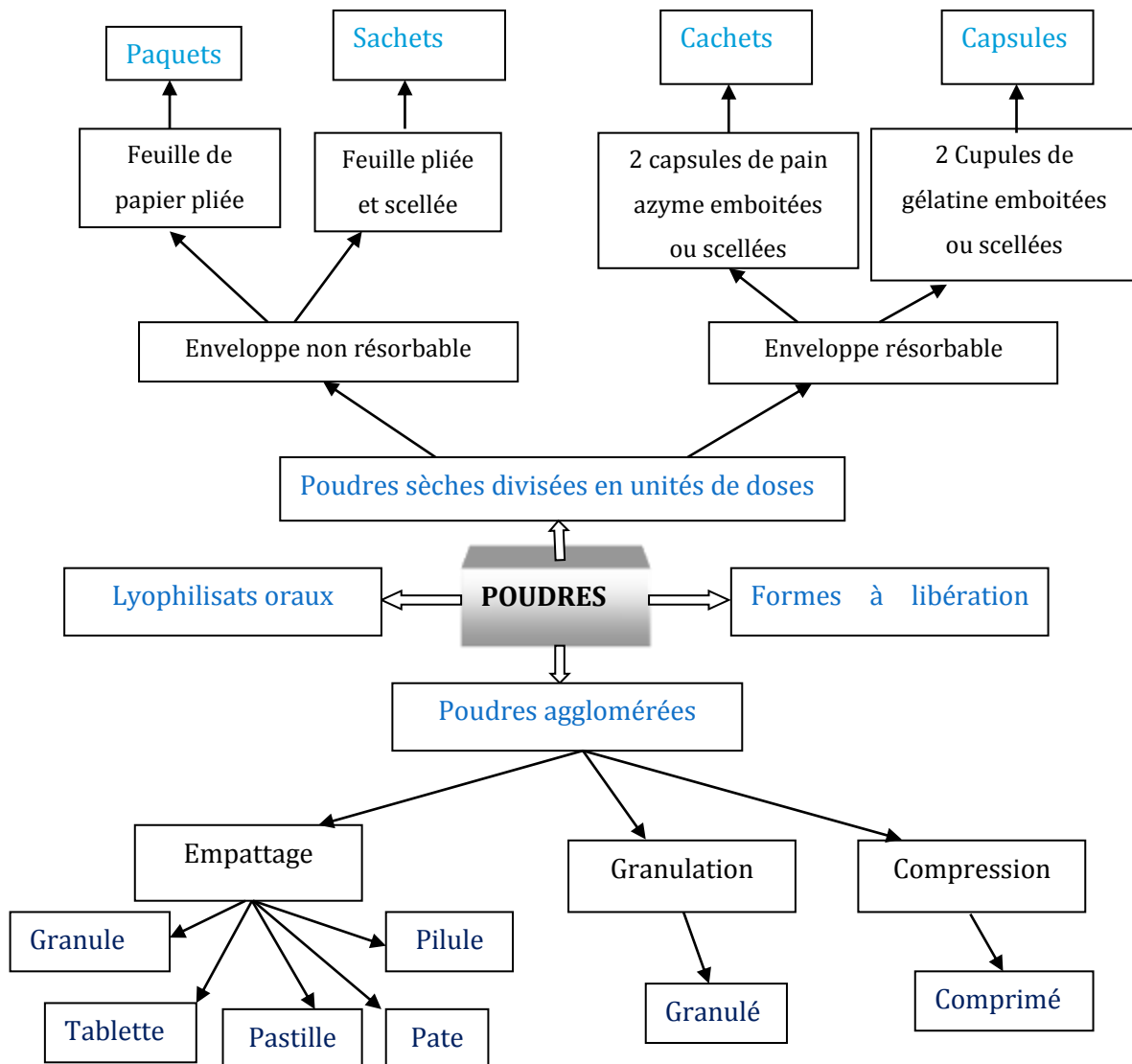


Figure III-1 : Formes solides dérivées des poudres

2.2 Selon le profil de libération : (Figure III-2)

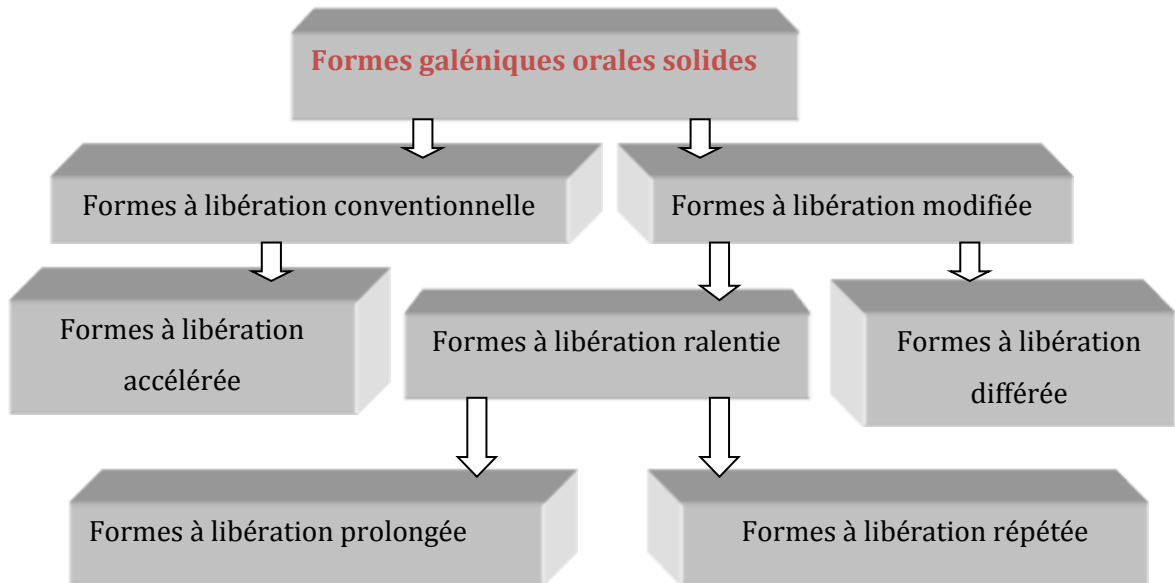


Figure III.2 : Classification des formes orales solides en fonction du profil de la libération

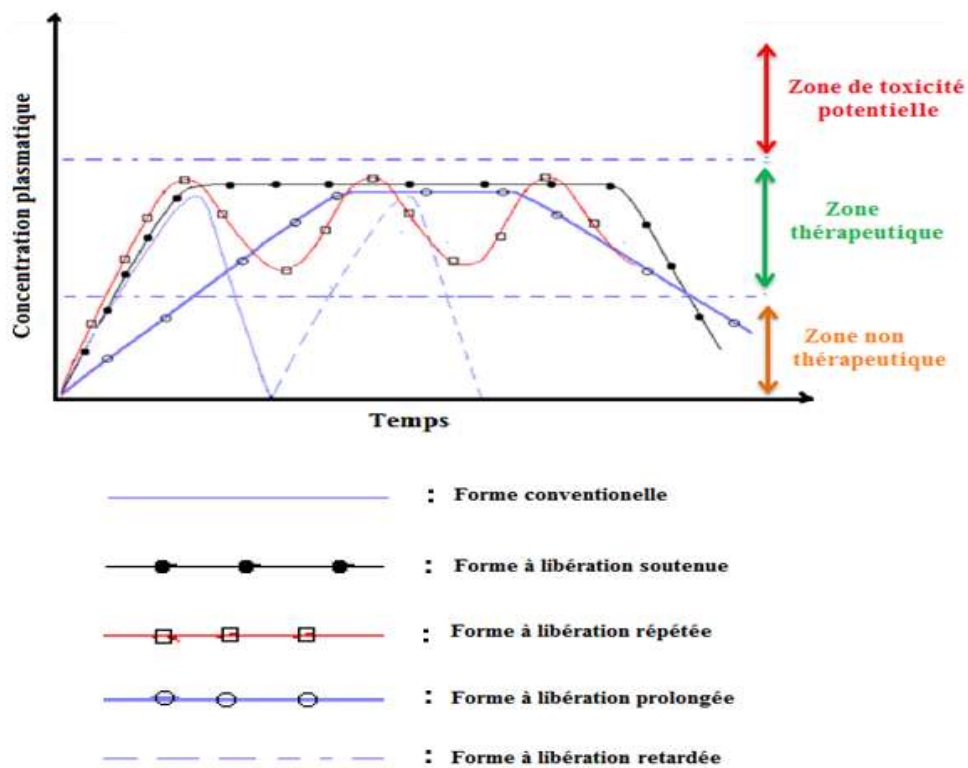


Figure III-3 : Profil de libération des différentes classes de formes orales solides

La Figure III-3 permet de faire la différence entre:

2.2.1 Les formes à libération conventionnelle :

« Préparation où la libération de la (ou des) substance(s) active(s) n'a (ont) pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et ou d'un procédé de fabrication spécial. Dans le cas des formes solides, le profil de dissolution de la substance active dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques»*

Terme équivalent : forme à libération immédiate

2.2.2 Les formes à libération modifiée :

« Préparation où la libération de la (ou des) substance(s) active(s) a (ont) fait l'objet, quant à sa vitesse et/ou son lieu, d'une modification délibérée résultant d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial, et qui est donc différente de celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. Les formes à libération modifiée comprennent les formes à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle. »*

Les médicaments à libération modifiée libèrent leurs principes actifs selon des cinétiques différentes, on distingue ainsi :

2.2.2.1 Les formes à libération prolongée :

Elles représentent un type particulier des formes à libération modifiée, se caractérisant par une vitesse de libération de la (ou des) substance(s) active(s) inférieure(s) à celle(s) qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie.

L'intérêt de ces formes est de réduire le nombre de prises pour les principes actifs à demi-vie biologique très courte, ce qui participe favorablement à l'amélioration de la complaisance du patient. D'autre part, elles réduisent de nombreux effets secondaires, dus aux fluctuations plasmatiques du principe actif au niveau du site d'action. Cependant, une grande confusion règne dans cette nomenclature, bien que très récemment, plusieurs organismes (USP, Pharmacopée Européenne, FDA) aient proposé certaines classifications et définitions.

2.2.2.2 Les formes matricielles :

Les systèmes matriciels, destinés à prolonger et/ou à contrôler la libération, sont des dispersions moléculaires ou particulaires uniformes d'un PA dans un support le

.....
*Pharmacopée Européenne VIème édition (2008).

plus souvent polymérique et résistant à la désagrégation. En effet, nous distinguons différentes natures de matrice : inertes, hydrophiles ou lipidiques.

2.2.2.3 Les formes enrobées :

Les enrobages destinés à prolonger la libération sont de différents types. Selon la nature de l'enrobage, on distingue l'enrobage entérosoluble et l'enrobage insoluble perméable.

2.2.2.4 Les formes à libération contrôlée :

Ces formes permettent à la concentration plasmatique du principe actif de rester *constante pendant une durée nettement plus importante qu'avec une forme pharmaceutique conventionnelle*. La libération suit une cinétique *d'ordre zéro*, et les mécanismes de mise à disposition du médicament sont:

- Systèmes à diffusion contrôlée.
- Systèmes chimiquement contrôlés.
- Systèmes activés par pénétration du solvant.

Selon Pierre BURI et *al* [116], seuls des systèmes appartenant à la série des médicaments appelés « *systèmes thérapeutiques* », assurent en effet un véritable contrôle de la libération et méritent l'appellation de formes à libération contrôlée *ou programmée*.

A. Systèmes à diffusion contrôlée :

Ces systèmes consistent soit en une fine membrane séparant un noyau de PA du milieu de libération « *système réservoir* », soit des « *systèmes matriciels non biodégradables* » où le milieu de dissolution pénètre dans le dispositif et fait dissoudre progressivement le médicament. Celui-ci diffuse alors vers l'extérieur. Mais ce système matriciel classique ne permet pas souvent l'obtention d'une cinétique d'ordre zéro. La cinétique est en général d'ordre 1, il est donc nécessaire de faire appel à des méthodes bien particulières tenant à la conception de la forme médicamenteuse (contrôle de la dissolution dans les pores, formes géométriques appropriées, gradient de concentration), ou encore des méthodes prenant compte de la nature de l'excipient (diminution de la résistance diffusionnelle dans les pores, diffusion régie par le coefficient de partage).

Il existe des « *systèmes hybrides* » ou mixtes permettant de combiner les avantages des systèmes réservoirs (possibilité d'obtenir une cinétique d'ordre zéro) et ceux des systèmes

matriciels (impossibilité de libération accidentelle de la dose totale du médicament et résistance mécanique élevée).

B. Les systèmes chimiquement contrôlés :

On distingue:

1) les « *systèmes biodégradables* » qui, une fois leur action terminée dans l'organisme humain, ont la particularité de se dégrader en fragments de tailles variables, facilement éliminés par le malade.

2) Les « *systèmes à chaînes greffées* » où le PA est chimiquement lié à un squelette polymérique par l'intermédiaire de liaisons biodégradables, la libération du PA est réalisée à une vitesse déterminée, par clivage hydrolytique ou sous l'influence des enzymes.

C. Les systèmes activés par pénétration de solvant :

Il existe essentiellement deux catégories de systèmes activés par pénétration du solvant, susceptibles de fournir une libération d'ordre zéro:

- Les « *Systèmes à gonflements limités* », préparés par dissolution ou dispersion d'un PA cristallin hydrosoluble dans un polymère hydrophile vitreux qui permet un transport du liquide pénétrant.

- Les « *Systèmes contrôlés par la pression osmotique* » mono ou bicompartimentaux, et renferment un agent osmotique qui attire l'eau à l'intérieur du système et engendre une pression interne qui propulsera à travers un orifice, le principe actif vers l'extérieur à vitesse constante.

2.2.2.5 Les formes à libération retardée :

« Les formes à libération retardée comprennent les préparations gastrorésistantes comme définies dans les monographies générales traitant de formes pharmaceutiques solides administrées par voie orale »*

2.2.2.6 Les formes à libération séquentielle :

« Formes à libération répétée, dont lesquelles la dose totale du principe actif est divisée en fractions libérant le PA à des délais différents »*

.....

*Pharmacopée Européenne VIème édition (2008).

3. Quelques exemples de formes orales solides:

Parmi les formes orales solides ayant relation avec notre thème de recherche nous pouvons citer :

3.1 Les poudres orales

Les poudres orales sont des préparations solides constituées de particules plus au moins fines obtenues à partir de drogues végétales, animales ou substances chimiques naturelles ou synthétiques. Leurs modes de préparation sont très divers et dépendent de l'origine de la présentation des matières premières (dessiccation, broyage, tamisage).

Il peut s'agir de poudres simples ou poudres composés, les principes actifs étant dilués ou non dans une poudre inerte. Elles peuvent être administrées telles quelles ou le plus souvent servir à la fabrication d'autres formes orales sèches.

3.2 Les Capsules

« Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacités variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif destinée à la forme orale. »*

L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition de glycérol ou de sorbitol. D'autres excipients tels que les agents tensioactifs, des opacifiants, des conservateurs antimicrobiens, des édulcorants, des colorants autorisés par l'autorité compétente et des aromatisants peuvent également être ajoutés.

Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou pâteux. Il est constitué d'un ou de plusieurs principes actifs additionnés ou non d'excipients tels que : solvants diluants, lubrifiants et désagrégeants. Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs; il en résulte la libération du contenu. »*

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées : les capsules à enveloppe dure ou gélules, les capsules à enveloppe molle, les capsules gastrorésistantes, les capsules à libération modifiée, les cachets ou capsules amylacées.

La dénomination « capsules » est également utilisée pour d'autres voies que la voie orale, comme par exemple les capsules vaginales, rectales, buccales, et qui ne seront pas traitées ici.

.....

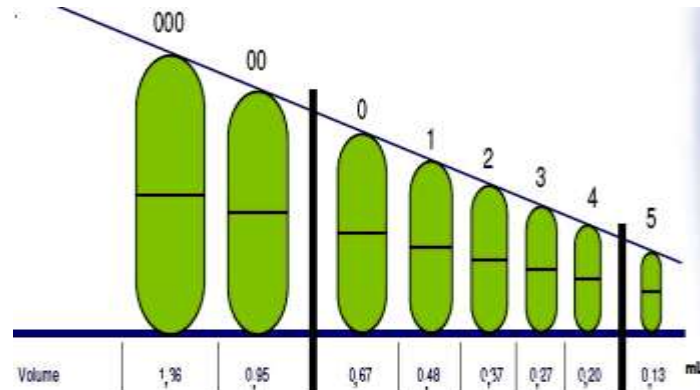
*Pharmacopée Européenne VIème édition (2008).

Les capsules moles ou gélules permettent l'administration de doses unitaires de poudres, parfois des granulés, des microcapsules, des liquides non aqueux, ect...

Des fabricants spécialisés fournissent aux pharmaciens et chercheurs des capsules vides de 8 calibres différents dont la contenance va de 1,36mL à 0,13mL (cf. tableau III-1):

Tableau III-1: distribution des contenances des gélules en fonction de leurs calibres

Gélules	Volume (mL)
000	1,36
00	0,95
0	0,68
1	0,50
2	0,37
3	0,30
4	0,21
5	0,13



Remplissage des gélules:

Le choix de la taille des gélules est fonction du dosage du principe actif et des caractéristiques du mélange: volume apparent, fluidité, granulométrie...

* Préparation du mélange:

Il s'agit de mélanger des poudres ou des granulés enrobés ou non enrobés. Il est très important que les substances à répartir présentent une bonne *fluidité* pour assurer un remplissage rapide et régulier. La *granulométrie* des particules doit être adaptée à chaque appareil de remplissage et à chaque taille de capsule, elle doit être aussi régulière que possible, la fluidité peut être améliorée par addition de lubrifiant ou par granulation.

En général, l'ouverture de la capsule dans l'eau se fait rapidement mais on peut avoir intérêt à ajouter aux principes actifs des désintégrants qui facilitent leur dispersion dans le tube digestif, la poudre pouvant se prendre en masse, difficilement dispersible.

Comme diluants utilisés, on peut citer les glucides tels que des sucres, des poudres de cellulose, des amidons modifiés, ou encore des excipients minéraux (silice, sels de calcium, sels de magnésium....)

* Répartition du mélange : A l'officine : on utilise des « Géluliers » manuel ou sont plus ou moins automatisés.

Il existe des tables de remplissage appelée « ABAQUE » qui d'après le volume de poudre à répartir et le nombre de capsules à remplir, donnent le numéro des enveloppes à utiliser et le volume total que doit occuper la poudre après addition de diluant.

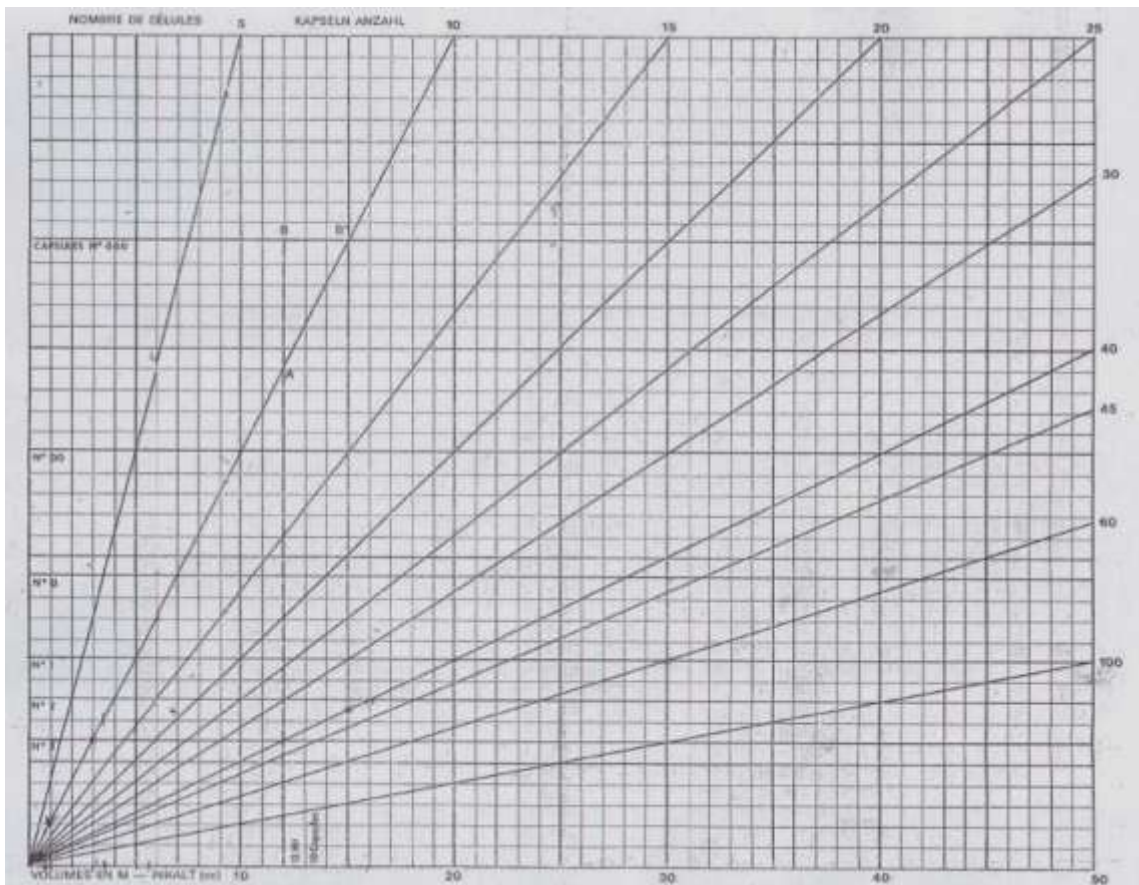


Figure III-4 : Table de remplissage « abaque »

L'opération de répartition terminée, un système qui varie d'un appareil à un autre permet de soulever légèrement les demi-capsules pleines. Il suffit d'emboîter alors les demi-capsules supérieures.

CHAPITRE IV

Hyperthyroïdie et Principe Actif choisi

1. Introduction :

La glande thyroïde (du grec « *thyrooeides* », qui signifie « en forme de bouclier») est un organe en forme de papillon situé juste au-dessous du larynx. Elle est composée de deux lobes, réunis par un isthme reposant devant la face antérieure de la trachée, elle reçoit entre 80 et 120mL de sang par minute. La glande thyroïde est constituée principalement de follicules thyroïdiens, qui sont des structures microscopiques en forme de sphères creuses. La paroi de ces structures est surtout composée de cellules folliculaires qui donnent sur la lumière du follicule. Quand elles sont inactives, ces cellules sont plutôt cuboïdes ou pavimenteuses; sous l'influence de la TSH, elles deviennent cuboïdes, parfois presque prismatiques, et se mettent à sécréter activement. Elles produisent deux hormones dites peptides : la thyroxine, aussi appelée tétraïodothyronine, ou T4, parce qu'elle contient quatre atome d'iode, et la tri-iodothyronine, ou T3, qui porte trois atomes d'iode. La T3 et la T4 sont aussi appelées hormones thyroïdiennes.

Les hormones thyroïdiennes régulent:

- L'utilisation d'oxygène et l'activité du métabolisme basal.
- Le metabolism cellulaire.
- La croissance et le développement.

L'Iode est un élément qui est donc essentiel, indispensable à la thyroïde et à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il provient de l'eau et des aliments consommés [117].

L'objectif des pharmaco-chimistes est de concevoir et de synthétiser des médicaments, c'est-à-dire des substances dont l'activité pharmacologique est susceptible d'améliorer la qualité de vie de l'humanité. De telles substances sont parfois appelées des « drogues ». Manifestement, il faut faire la distinction entre les drogues, disons les médicaments, qui sont mis à profit en médecine et les drogues qui mènent à la toxicomanie. Cette dichotomie est-elle applicable dans la réalité ?

Examinons tout d'abord ce qu'il en est des drogues dites « bonnes ». Dans quelles mesures sont-elles « bonnes » ? Pour qu'un médicament soit réellement qualifié de « bon », il doit répondre aux critères suivants : il faut que le dit médicament exerce les effets que l'on attend de lui et qu'il ne présente aucune toxicité. En outre, il ne peut pas induire des effets secondaires indésirables et son administration doit être aisée.

Combien de médicaments répondent à ces impératifs ?

En un mot, la réponse est « aucun ». A l'heure actuelle aucun des médicaments que l'industrie pharmaceutique offre au public ne remplit vraiment toutes ces conditions. Bien sûr, certains médicaments se rapprochent très fort des critères idéaux. La pénicilline, par exemple, est une substance antibactérienne qui se situe parmi les plus efficaces découvertes jusqu'ici. Cependant, la pénicilline offre, elle aussi, des inconvénients. Son action antibactérienne ne s'est jamais étendue à l'ensemble des bactéries connues et, au fil des années, de plus en plus de souches bactériennes sont devenues résistantes.

Il semble clair à présent que la frontière entre bonnes drogues et mauvaises drogues est tout à fait floue et que cette question ne présente pas, comme telle, beaucoup d'intérêts en chimie pharmaceutique [118].

En chimie pharmaceutique, il existe un paramètre, en l'occurrence *l'indice thérapeutique*, qui quantifie la qualité d'innocuité d'un médicament donné. Cet indice thérapeutique est en quelque sorte le rapport qui existe entre les effets bénéfiques d'un médicament à faible dose et ses effets nocifs à fortes doses [118].

Un indice thérapeutique élevé signifie que la marge de sécurité existant entre les doses bénéfiques et toxiques est grande.

2. Classification des médicaments :

2.1 Classification en fonction de l'effet pharmacologique :

Les médicaments sont souvent regroupés en fonction de l'effet biologique qu'ils exercent, et c'est ainsi qu'on parle par exemple d'analgésiques, d'antipsychotiques, d'antithyroïdiens, d'antihypertenseurs, d'antiasthmatiques, d'antibiotiques, etc...

Ce système est fort utile dès l'instant où l'on désire connaître l'éventail complet des médicaments dont on dispose pour traiter une maladie particulière. On se doit, cependant, insister sur le fait qu'un tel regroupement associe un grand nombre de médicaments souvent très diversifiés. Ceci est dû au fait qu'il y a bien souvent plus d'une manière de traiter un problème comme la douleur ou une maladie cardiaque. De nombreux mécanismes biologiques s'offrent en guise de cibles aux pharmaco-chimistes pour résoudre ces problèmes.

2.2 Classification en fonction de la structure chimique :

Il est également possible de regrouper les médicaments possédant un squelette chimique de base similaire. Dans certains cas (par exemple, les pénicillines), une telle classification s'avère vraiment utile puisque l'activité biologique est la même. Il y a par contre un risque de confusion, puisqu'on serait tenté de croire que tous les composés dérivant d'un même squelette chimique parental exercent un même type d'action biologique. Les barbituriques, par exemple, sont très similaires du point de vue chimique mais cependant, ils sont prescrits pour des indications parfois totalement différentes. Il en est de même avec les stéroïdes.

2.3 Classification en fonction de la cible :

Il s'agit ici de composés classés selon le type de système qui constitue leur cible dans l'organisme et ce, habituellement par l'entremise d'un messager chimique. Cette classification est un peu plus spécifique que la première puisqu'elle précise le système avec lequel le médicament est appelé à interagir.

2.4 Classification en fonction du site d'action :

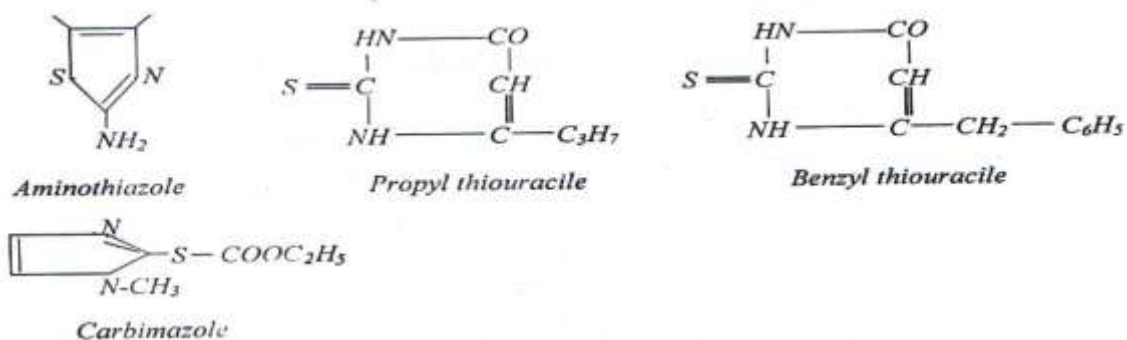
Cette classification des médicaments est, cette fois beaucoup plus spécifique, puisque la cible sur laquelle les dits médicaments doivent agir est à présent identifiée. Il s'agit de composés classés selon le type d'enzyme ou de récepteur avec lesquels ils interagissent. Dans un tel système de classification, on peut espérer retrouver des points communs entre les diverses molécules concernées, puisqu'un même mécanisme d'action semble acceptable [118].

Les antithyroïdiens, par exemple, représentent un groupe de médicaments qui exercent leurs effets en inhibant la synthèse de l'hormone thyroïdienne.

3. Présentation du principe actif « 2-aminothiazole » :

3.1 Les principaux antithyroïdiens :

L'aminothiazole est le premier antithyroïdien connu. Ses dérivés : le propylthiouracile et le benzylthiouracile (basdène®) sont prescrits aux doses quotidiennes de 0,005 à 0,020 gr, (enfants ; 2 à 3 mg par Kg). Le carbimazole (néomercazole) est utilisé aux doses de 0,005 à 0,040 gr par jour.



Le 2-Aminothiazole est un antithyroïdien de synthèse vendu sous le nom commercial d'Abadol ou Basedol, c'est une substance destinée à inhiber la synthèse de l'hormone thyroïdienne.

3.2 Caractéristiques chimiques du 2-Aminothiazole [119]:

- Formule brute : $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{S}$
- Poids moléculaire : 100,14g/Mol.
- Zone de fusion : $[86-89]^\circ\text{C}$.
- Teneur (C.P.G) > 98,1.
- Température d'inflammation 600°C .
- Il se présente sous forme d'une poudre marron foncée microcristalline inodore, insoluble dans l'eau, très soluble dans les milieux acides.
- Origine : laboratoire MERCK.

Les antithyroïdiens sont bien absorbés par voie buccale ; leur métabolisme est mal connu. Ils sont éliminés par les urines.

Les hyperthyroïdies sont des endocrinopathies de loin les plus fréquentes ; la thyrotoxicose en est la plus courante et connue sous le nom de maladie de Basedow dont la physiopathologie est complexe : l'adénome toxique est plus rare ; les formes dues à une hypersécrétion de T.S.H. sont exceptionnelles [120, 121].

Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) bloquent l'hormono-synthèse, avec un effet proportionnel à la dose. Ils agissent sur deux étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Les dérivés du thiouracile ont, en plus, une action périphérique, car ils inhibent la conversion de T4 en T3 hormone active.

L'action des ATS serait plus faible et retardée en cas de surcharge iodée au préalable.

3.3 Propriétés physiologiques :

Chez l'animal normal, les antithyroïdiens déterminent l'apparition des symptômes d'hypothyroïdie. De plus, la baisse de la thyroxinémie déclenche une hypersécrétion d'hormones thyrotropes antihypophysaire, cette dernière provoque l'apparition d'un goitre.

3.4 Mode d'action :

Certaines substances empêchent la concentration active de l'iode dans les cellules de la glande : ce sont les sulfocyanures et les thioamiodés. D'autres inhibent l'oxydation des iodures en iode, ce sont l'aminothiazole et le thiouracile.

Le mécanisme d'action de ces substances est encore mal connu. La fonction SH (sulfure) est transférée sur une protéine thyroïdienne formant des liaisons disulfures et provoque ainsi la réduction de l'iode.

3.5 Généralités sur la pharmacocinétique :

Les ATS ont un métabolisme rapide. Après la prise orale, la résorption se fait par voie digestive en 20 à 30 minutes.

Les ATS diffusent dans tous les tissus avec une concentration préférentielle dans la thyroïde.

La demi-vie plasmatique est de :

- 6 heures pour le carbimazole,
- 1,5 heure pour le propylthiouracile.

Les ATS s'éliminent par voie rénale, mais peuvent passer dans le lait maternel, il faut donc interdire l'allaitement de tout nourrisson.

Ils traversent le placenta ; ils ne sont pas tératogènes, mais peuvent bloquer l'hormono-synthèse thyroïdienne fœtale ; il faut donc réduire leur posologie chez la femme enceinte.

3.6 Incidents :

Ils sont relativement rares, malgré le grand nombre de malades traités.

3.7 Autres effets secondaires :

- Réactions allergiques avec fièvre, érythème, arthralgie, myalgie et courbatures.
- Troubles digestifs : nausées, vomissement, gastralgie et de façon tout à fait exceptionnelle : une hépatite cholestatique ; syndrome lupique ; vasculaire ; kératite ; diminution du facteur VII de la coagulation.

- La survenue de ces effets secondaires impose l'arrêt de l'ATS. Le remplacement par un autre principe actif doit se faire avec prudence, étant donné la possibilité d'allergie croisée en raison de la parenté chimique.

3.8 Interactions médicamenteuses :

- Éviter l'association aux ATS de médicaments possédant un effet toxique sur la moelle osseuse.

- Se méfier de certaines associations, qui peuvent potentialiser l'action des ATS :
 - Sulfamides hypoglycémiants.
 - Hydantoïnes.

Au contraire, une association intéressante est celle des β -bloquants qui permettent de diminuer la tachycardie, symptôme quasi constant de l'hyperthyroïdie, et de plus diminuent la conversion périphérique de T4 en T3.

CHAPITRE V

*Matériel, méthodes et stratégie de
travail*

1. Produits utilisés

❖ Principe actif :

Le 2-Aminothiazole; MM=100,14g/mole, Origine : Sigma-Aldrich Chemie Gmb , Origine USA.

❖ Réactifs pour la synthèse de la base de Shiff (Im):

- le produit intermédiaire (m,p)-vinylbenzaldehyde (VBA) synthétisé à partir du (méta/para)-chloromethylstyrene (60/40) et de l'hexaméthylentétramine(H.M.T.A).
- les solvants: Benzen (99,8%), Diethyl ether (99%) et T.H.F origine Prolabo.

❖ Réactifs pour les synthèses des copolymères Cp₁ et Cp₂:

- monomère Im synthétisé
- le N,N-diméthylacrylamide (D.M.A)
- l'A.I.B.N

❖ Réactifs pour les synthèses des polyesters biodégradables

- Butane1,4diol

$$\text{M.M} = 90,12 \text{ g/Mole}$$

$$d = 1,014$$

- Acide succinique

$$\text{M.M} = 118,09 \text{ g/Mole}$$

- Isopropoxide de titane

$$\text{M.M} = 284,22 \text{ g/Mole}$$

$$d = 0,96$$

- Ethylène glycol

$$\text{M.M} = 62,07 \text{ g/Mole}$$

- Acide adipique

$$\text{M.M} = 146,14 \text{ g/Mole}$$

❖ Polymères matrices pour la microencapsulation :

- les polyesters synthétisés et caractérisés
- l'Ethylcellulose **EC10**: éthoxylé à 48 %. Viscosité = 10 mPas à 5% dans une solution de Toluène/Ethanol 80:20, Sigma-Aldrich (USA).

❖ Produits tensioactifs :

- **PVA** : Le polyvinylalcool; hydrolysable à 87%-89%, MM= 13000-23000 origine :Sigma-Aldrich Chemie Gmb , origine USA.
- **Tween 80** (Polysorbate:polyoxyéthylène(20)sorbitan monooléate) : Biochem Chemiopharma Montreal-Quebec.

❖ Solvants organiques pour la microencapsulation :

DCM : Le Dichlorométhane, MM=84,93 g/mole, d=1,320-1,332

Température d'ébullition : 39-40°C, origine : Biochem Chemiopharma Montrecal-Quebec.

Ethanol absolu : $\geq 99,8$ % MM= 46,07g/mole, d= 0,789g/mL origine : SIGMA-ALDRICH.CHEMIE GmbH

❖ Produits pour la préparation des milieux d'études cinétiques:

- Eau distillée pH=7,27.
- Ethanol absolu : $\geq 99,8$ % MM= 46,07g/mole, d= 0,789g/mL origine : SIGMA-ALDRICH.CHEMIE GmbH
- Solution d'acide chlorhydrique HCL(1M), 37%, d= 1,19 g/mL, origine : SIGMA-ALDRICH
- Chlorure de sodium NaCl 99,5% ; MM=58,44 g/mole ; origine : PROLABO
- Solution de soude NaOH (1 M).

2. Synthèse du monomère type base de Schiff et de ses copolymères supports avec le DMA:

Dans la présente étude, le 2-aminothiazole est utilisé comme un agent antithyroïdien. Ainsi, notre recherche porte sur l'utilisation des polymères supports capables de contrôler la libération de ce dernier afin d'augmenter son effet thérapeutique et réduire les effets indésirables: c'est dans ce sens que nous avons fixé dans une première partie ce principe actif sur le m,p-vinylbenzaldehyde (VBA) pour avoir le N-(m,p)-vinylbenzylidene-2-aminothiazole(Im) comme monomère support.

Dans cette formulation, le monomère obtenu (Im) a été copolymérisé avec la N, N-diméthylacrylamide (DMA) pour aboutir à des supports hydrosolubles. Dans ce cas-là, le P.A est attaché au monomère avec une fonction relais type base de Schiff.

Le but de cette étude est donc de modifier la libération du P.A en synthétisant des prodrogues macromoléculaires à base de ce monomère. Ce type de fonctions relais a été utilisé dans d'autres recherches et le mécanisme d'hydrolyse a été largement discuté avec différents agents actifs [122-124].

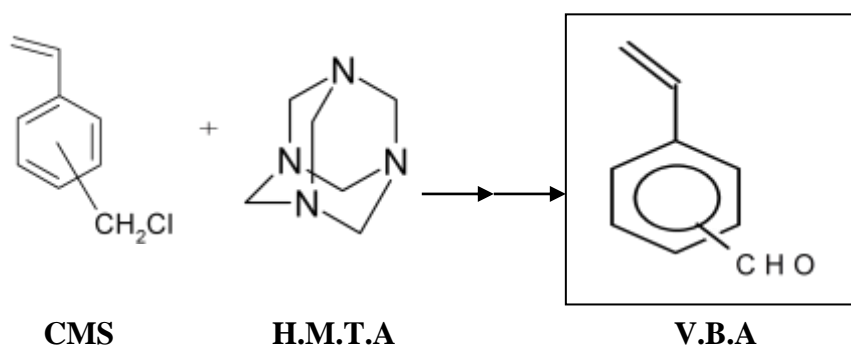
2.1 Protocole de synthèse:

C'est *Schiff* qui est à l'origine de la condensation des amines primaires avec les composés carbonyles d'où l'attribution de son nom aux produits obtenus [125].

Pour favoriser cette condensation, il est conseillé d'utiliser un solvant qui forme un azéotrope avec l'eau formée en présence d'un acide comme catalyseur.

Notre partie synthèse consiste à réaliser les synthèses suivantes:

2.1.1 Synthèse du vinylbenzaldéhyde (VBA):



Le VBA a été synthétisé à partir du (m,p)-chlorométhylstyrène (CMS), produit commercial, mélange méta/para (60/40), suivant la méthode de SOMMELET, où 0,3 mole de CMS fraîchement distillé est placée dans un bicol de 500 mL équipé d'un réfrigérant. On ajoute 0,6 mole de l'héxaméthylènetétramine (HMTA). On verse dans le mélange 125 mL d'acide acétique glacial, et 125 mL d'eau avec quelques traces d'antioxydant 2,6-ditertiobutylcatéchol. Le mélange est maintenu à reflux à 100°C pendant deux heures sous forte agitation. On ajoute ensuite 100 mL de HCl concentré et on continue à chauffer à reflux pendant encore 15 min. La phase organique jaunâtre, extraite à l'éther (3 fois 40 mL), est lavée plusieurs fois avec une solution de Na₂CO₃ à 10 % et avec de l'eau jusqu'à pH neutre. La

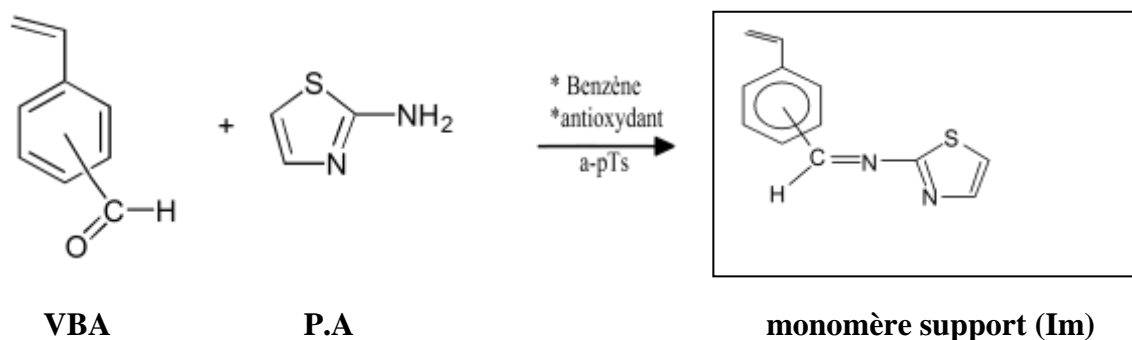
phase organique neutre est séchée ensuite sur Na_2SO_4 anhydre pour éliminer les traces d'eau. Après élimination de l'éther au rotavapor, on récupère une huile légèrement verdâtre de VBA qui est purifiée par distillation sous vide ($P=1$ mmHg), à $T=65^\circ\text{C}$. Le rendement de la réaction est de 68%.

2.1.2 Synthèse de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole:

Le mélange stœchiométrique de V.B.A et du 2-Aminothiazole, est chauffé à reflux dans du benzène anhydre en présence de traces du catalyseur acide para-toluène sulfonique (a-pTs).

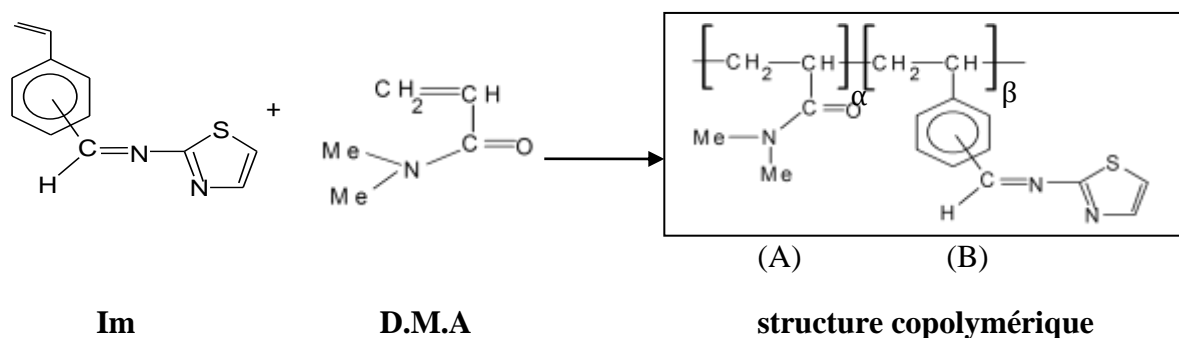
Le système est équipé d'un DEAN-STARK qui permettra de recueillir l'eau entraînée par le benzène. Le chauffage dure jusqu'à l'obtention de la quantité d'eau compatible avec la réaction totale. Après refroidissement, on élimine le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le résidu est recristallisé plusieurs fois dans le chloroforme.

Le chemin réactionnel est le suivant:



Nous avons abouti à un rendement de 70%.

2.1.3 Synthèse des copolymères : poly[N-(m,p)vinylbenzylidène-2-aminothiazole-co-N,N- diméthylacrylamide] :Cp₁ et Cp₂



L'imine synthétisée au préalable, possédant un site polymérisable actif (double liaison vinylique), a été copolymérisée avec le N,N-diméthylacrylamide (D.M.A) comme comonomère à des pourcentages 10/90 respectivement, et à des taux différents d'A.I.B.N (5% et 5%). Ces copolymérisations ont été réalisées selon les étapes suivantes:

✱ **Synthèse du copolymère Cp₁:**

La copolymérisation de 0,5553g (2,6 mmol) d'imine styrénique avec 2,3196g (23,4mmol) en DMA (de densité 0,962) a été effectuée dans un tube scellé en présence de 5% d'A.I.B.N (0,1437g) et porté à une température de 65°C durant 95 minutes.

Le tube étant préalablement balayé par un courant d'azote pendant 5 à 10 minutes pour enlever tout l'air dissout.

nous avons abouti à un rendement de 80,20%

✱ **Synthèse du copolymère Cp₂:**

Même protocole opératoire que celui de Cp₁. Ceci à partir de 1,07g (5,01 mmol) d'imine et de 4,461g (45mmol) de DMA.

La masse nécessaire d'amorceur correspondante à 5 ‰ en A.I.B.N étant de 0,0276 g. Ceci à 65°C et durant 95min;

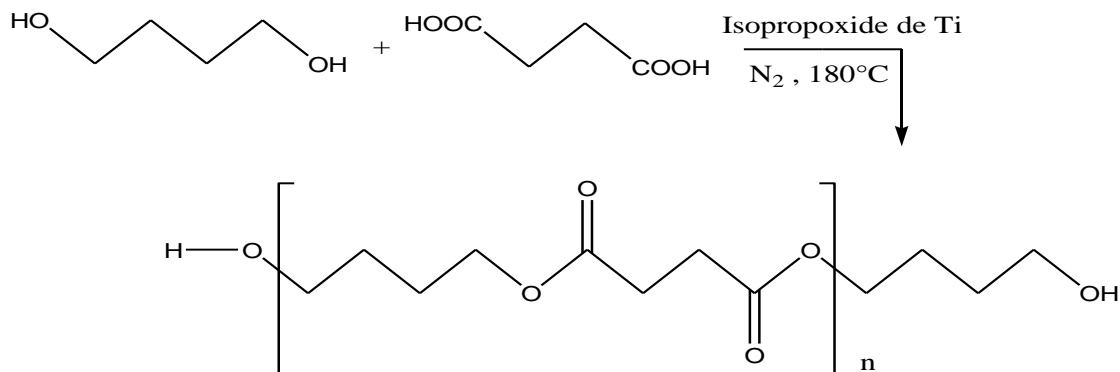
Cette copolymérisation nous a conduit à 4,0112 g en copolymère d'où un rendement de 72,52%.

3. Synthèse des polyesters biodégradables:

Afin de réaliser des matrices support de polymères biodégradables nous avons préparé différents échantillons par polycondensation de diacides et de diols en utilisant des catalyseurs bien appropriés.

3.1 Synthèse du poly(Succinate de Butyl) « PBS » :

Schéma réactionnel :

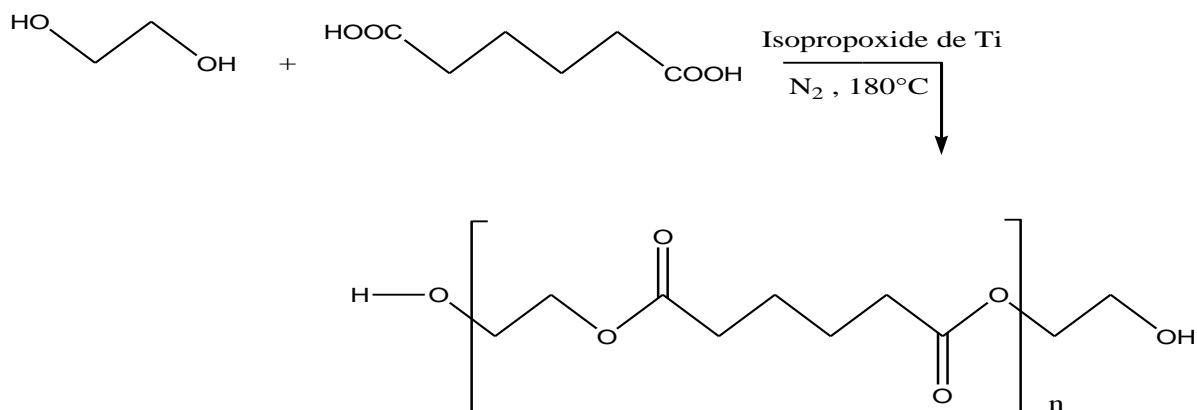


Mode opératoire :

- Dans un ballon bicole de 100 mL muni d'un réfrigérant, on fait réagir 0,12 mole (10,81g) de butane-1,4-diol en présence 0,1 mole (11,81g) d'acide succinique.
- On introduit 1 à 2 % d'isopropoxide de titane.
- Puis, on maintient le mélange à reflux (180°C) sous courant d'azote pendant deux heures sous forte agitation.

Purification :

Afin d'éliminer les monomères résiduels, on chauffe le polymère obtenu à 200°C dans un ballon de 100 mL pendant trois heures sous un vide poussé à l'aide d'une pompe à vide.

3.2 Synthèse du poly(adipate d'éthyl) « PEA » :**Schéma réactionnel :****Mode opératoire :**

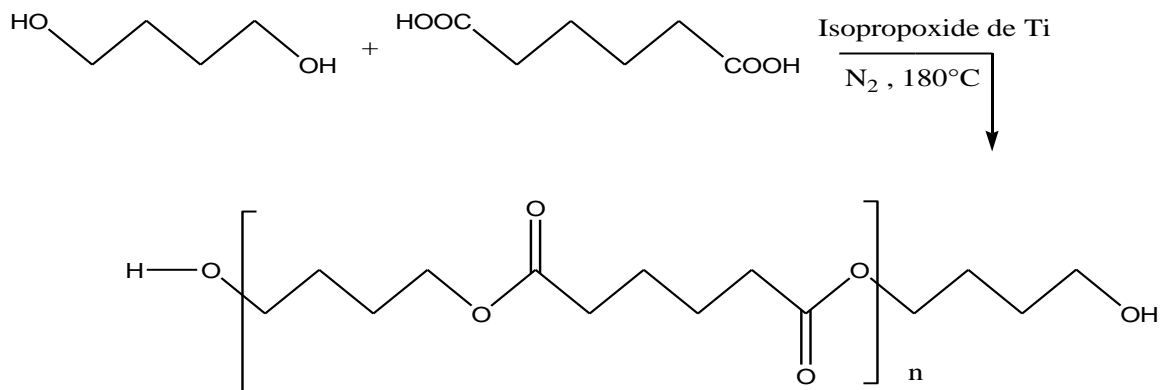
Le même mode opératoire que celui du PSB a été réalisé. On fait réagir 0,12 mole (7,44g) d'éthylène glycol en présence de 0,1 mole (14,61g) d'acide adipique.

Purification :

Le même protocole de purification que celui du PBS a été utilisé.

3.3 Synthèse du polyadipate du buthyl « PBA » :

Schéma réactionnel :



Mode opératoire :

Nous avons utilisé le même mode opératoire que celui du PBS. On fait réagir 0,12mole (10,81g) de butane1,4diol en présence de 0,1 mole (14,61g) d'acide adipique.

4- Protocole et conditions opératoires de fabrication des microsphères par émulsion-évaporation de solvant

Le choix de la technique appropriée se base alors sur les propriétés des microparticules souhaitées (le type de système, la taille, la teneur en matière active et le mode de libération) ainsi que les propriétés des produits à encapsuler.

La formation des microsphères se fait donc en deux étapes :

- ✓ L'émulsion qui est responsable de la taille des gouttelettes et par conséquent des microparticules.
- ✓ L'évaporation de solvant qui permet d'obtenir des microparticules solides.

Dispositif expérimental

La microencapsulation de l'agent actif par évaporation de solvant a été conduite dans un réacteur cylindrique d'un diamètre 80 mm et d'une hauteur de 150 mm sans couvercle. L'agitation est assurée par un agitateur mécanique type VELP SCIENTIFICA muni d'un mobile d'agitation avec deux pas : un à 4 pales et l'autre à 6 pales. Dans la Figure V-1 le montage adopté est schématisé d'une façon simple :

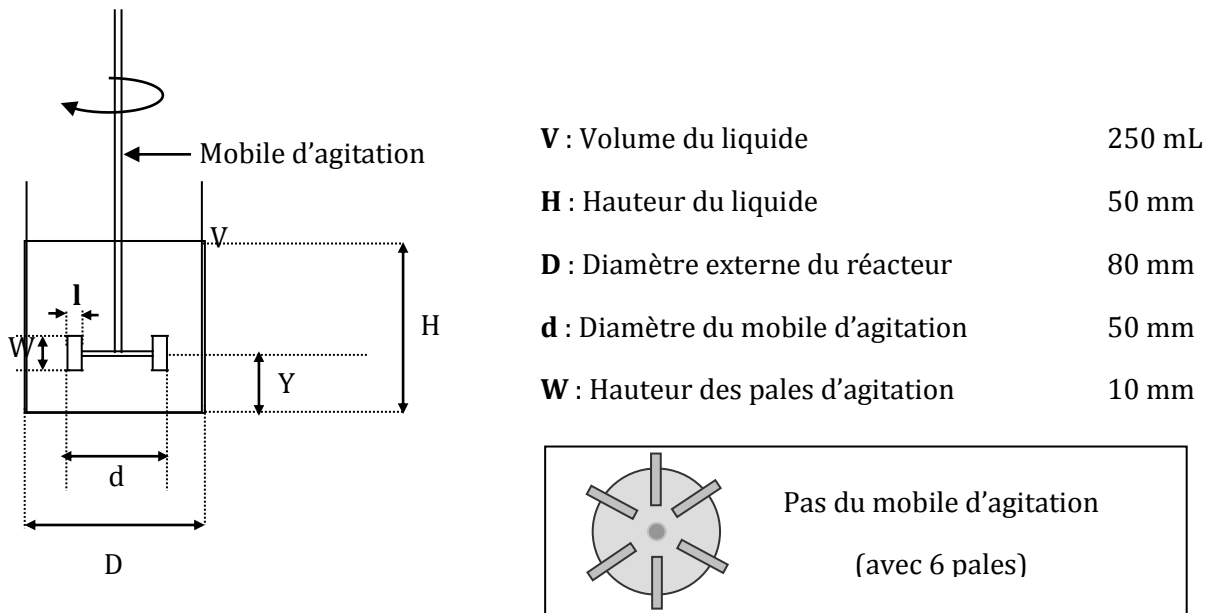


Figure V-1: Dispositif expérimental de l'encapsulation par évaporation de solvant

Le **tableau V-1** résume les différents paramètres étudiés :

Tableau V-1 : Les différents paramètres étudiés

Paramètres Fixes	Paramètres variables
Pourcentage de tensioactif dans la phase aqueuse : 1%	Nature du tensioactif : PVA, Tween 80
Pourcentage du P.A par rapport au polymère : 50%	Polymère matrice: EC10, PBS, PBA, PEA
Pourcentage du polymère dans la phase organique: 3,1%	/
Température du milieu d'encapsulation: 25°C	/
Vitesse d'agitation: 600rpm	/

Le mode opératoire suivi pour la fabrication des microsphères chargées en principe actif se déroule selon les étapes suivantes:

Une quantité de tensioactif (2,5g) est dissoute dans 250 g d'eau fraîchement permutée, sous forte agitation et chauffage. Cette solution aqueuse constitue la phase continue de

l'émulsion. En parallèle, la phase organique (dispersée) est préparée par dissolution sous léger chauffage à reflux (30-35°C) et agitation du polymère matrice (1g de:Ethylcellulose, PBS, PBA ou de PEA) dans le solvant organique (DCM, 32g) contenant le principe actif à encapsuler (0,5g).

Les deux solutions sont refroidies à température ambiante. La solution organique est introduite alors dans le réacteur d'encapsulation contenant la solution aqueuse préalablement agitée mécaniquement (600 t/min) et placée dans un bain thermostaté à 25°C. L'agitation est maintenue tout au long de l'évaporation du solvant afin de maintenir les microparticules en suspension et activer l'évaporation du solvant pour une durée de 3 heures. Le temps de ce processus est contrôlé par l'évolution de la taille des microsphères observées sous microscope optique.

Les microsphères sont alors récupérées par filtration sous vide à l'aide de la trompe à eau et séchées dans un dessiccateur sous vide statique et en présence de CaCl₂ comme desséchant, jusqu'à poids constant.

5. Formulation et remplissage des gélules à base des microsphères élaborées

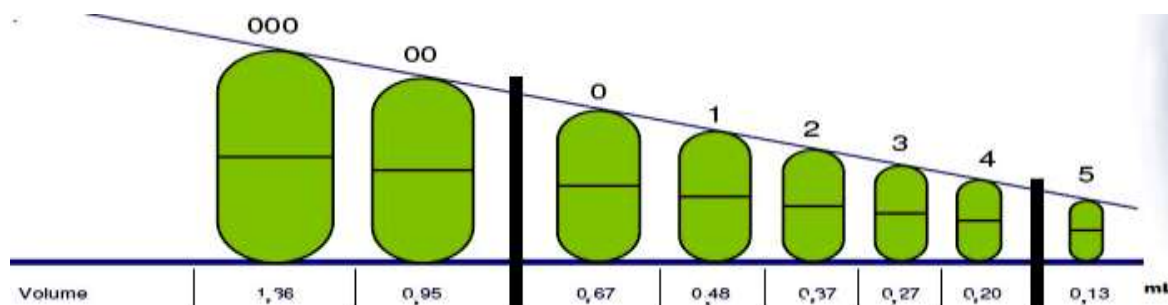
Nous avons choisi les capsules dures dites gélules en gélatine comme formes orales solides soit une forme pharmaceutique pour la présentation finale de notre prodrogue: microsphères biopolymériques encapsulants notre agent antithyroïdien: 2-Aminothiazole.

- Remplissage des gélules:

Ces gélules ont été remplies à l'aide d'un gélulier semi-automatique au Laboratoire de Pharmacie Galénique du Département de Pharmacie de l'UDL de Sidi Bel-Abbès.

Pour cela, nous avons déterminé tout d'abord le volume apparent des microsphères et à base duquel, nous avons pu déterminer le numéro de gélule ainsi que le volume du diluant.

Nous avons déterminé les volumes des diluants; (saccharose); à l'aide de l'abacque (cf. chapitre III) et de la table donnée par la pharmacopée et qui indique les volumes de gélules (volume total) :



6. Caractérisation du V.B.A et des supports type base de Schiff:

Les spectres FTIR du V.B.A et des supports type base de Schiff ont été relevés sur un appareil SCHIMADZU FTIR-8300 au centre de Mesures Physico-chimiques (CMFES) de la faculté des Sciences Exactes, UDL de Sidi Bel-Abbès (ALGERIE).

La microanalyse a été faite au service de microanalyse du CNRS ; division VERNAISON (FRANCE).

Le spectre RMN¹H du monomère (Im) a été réalisé sur un appareil BRUKER à 300 MHz au laboratoire de recherches de « polymères », de la faculté « Es-Sénia » d'Oran (ALGERIE).

7. Caractérisation des matrices biodégradables type polyesters:

□ Les spectres FTIR des polyesters ont été relevés sur un appareil SCHIMADZU FTIR-8300 au centre de Mesures Physico-chimiques (CMFES) de la faculté des Sciences Exactes, UDL de Sidi Bel-Abbès (ALGERIE). L'analyse par infrarouge d'un polyester linéaire donne un spectre de pics caractéristiques du type de liaison du système étudié, l'étude comparative avec les monomères de départ permet de confirmer la structure du polymère obtenu.

□ Les spectres RMN ¹H, (300 MHz) des polyesters ont été enregistrés sur un appareil Brücker au centre de recherches sur les polymères, de la Faculté des sciences d' Es-Sénia d'Oran (Algérie).

□ Les spectres RMN ¹H et ¹³C du polymère PBS ont été enregistrés sur un appareil Brücker AVANCE (500 MHz) de l'université de RENNES- 1 (France).

Les spectres des polymères sont enregistrés dans le chloroforme, ils sont reportés en ppm par rapport aux TMS en utilisant le signal résiduel du solvant deutérié.

□ Les polymères thermoplastiques "semi cristallins" (cas de copolymères) présentent une morphologie plus complexe avec coexistence de phases amorphe et cristalline en proportion variables. Ils présentent une température de fusion de zones cristallines T_f , au delà de celle-ci, leur structure devient amorphe, ils présentent une température vitreuse T_g ($T_g < T_f$), en dessous du T_g les matériaux sont rigides, ils peuvent se fissurer ou se briser en éclats. Au dessus du T_g le polymère devient souple et capable de se déformer élastiquement, d'où la propriété de plasticité.

Nos polymères seront alors utilisés à une température située entre la T_g et la T_f .

La température de transition vitreuse (T_g °C) de notre polymère (PBS) a été déterminée sur un appareil DSC de type Sétraram à l'Université de RENNES-1 (Services Pr J. F Carpentier UMR 6226 CNRS), sur des courbes de chauffage et de refroidissement entre 30 et 250 °C sur un échantillon du PBS de 10,4 mg. Deux cycles "chauffage refroidissement" ont été utilisés, séparés par palier de 10 mn à 50°C. Les vitesses utilisées sont de +10°C/mn pour le chauffage et -20°C/mn pour le refroidissement de l'échantillon. Le chauffage et refroidissement ont eu lieu sous atmosphère d'argon.

□ L'étude viscosimétrique a été réalisée dans le chloroforme à ($20^\circ\text{C} \pm 1$) pour les trois polyesters, le mode opératoire détaillé est décrit dans l'annexe.

Le temps d'écoulement du solvant est $t_0 = 16,91\text{sec}$ à 30°C et $t_0 = 18,18\text{sec}$ à 20°C .

La viscosité réduite de chacun des polymères a été déterminée à partir de la relation suivante :

$$\eta_{sp} = \frac{(t - t_0)}{t_0} \quad (\text{V.1})$$

Et par la relation de Huggins :

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{C} = [\eta] + k_H [\eta]^2 C \quad (\text{V.2})$$

En solution dans le chloroforme, tous les polymères ont un comportement viscosimétrique régulier dans un domaine de concentration allant de 10^{-3} à 10^{-2} g/mL (0,1% à 1%).

Les indices limites de la viscosité mesurée ont permis d'estimer la masse molaire moyenne de tous les polymères, en utilisant la relation de Mark-Houwink :

$$[\eta] = K \cdot \overline{M}_v^a \quad (\text{V.3})$$

Avec $K=24,4 \cdot 10^{-3} \text{ mL/g}$ et $a=0,79$ à $T=20^\circ\text{C}$ [poly(oxysuccinyloxyhexaméthène)] pour les trois polyesters.

K et **a** sont des constantes spécifiques au couple polymère solvant.

Donc l'équation (V-3) s'écrit:

$$[\eta](\text{dL/g}) = 24,4 \cdot 10^{-3} M_v^{0,79} \quad (\text{V.4})$$

$$[\eta](\text{dL/g}) = 16,6 \cdot 10^{-3} M_v^{0,76}$$

Nous avons alors déterminé expérimentalement les viscosités réduites de tous nos polymères en fonction de leurs concentrations dans le chloroforme $\eta_{\text{red}}=f(C)$.

Les viscosités intrinsèques de tous les polymères ont été déterminées par extrapolation à concentration nulle des fonctions linéaires, puis nous avons calculé leurs masses molaires selon la relation de Mark-Houwink.

8. Caractérisation des microparticules

8.1 Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé :

La quantité d'agent actif contenu dans les microparticules fabriquées a été déterminée par la technique d'extraction dans un solvant adéquat. Compte tenu de la polydispersité de ces microparticules, on a effectué les extractions en plusieurs fois (3 fois). Après un temps suffisant pour la solubilisation et le transfert du principe actif vers le solvant, la solution obtenue est analysée par spectrophotométrie UV-Vis afin de déterminer la masse d'agent actif extrait des microparticules.

L'efficacité de la microencapsulation est défini par le rapport de la quantité de P.A déterminée par extraction sur la quantité introduite initialement pour encapsulation.

$$\text{L'efficacité \%} = \left(\frac{m_{p.a.\text{extrait}}}{m_{p.a.\text{initiale}}} \times 100 \right) \quad (\text{V.5})$$

La teneur en principe actif est calculée par l'équation:

$$\text{Teneur \%} = \left(\frac{m_{p.a.\text{extrait}}}{m_{\mu\text{particules}}} \times 100 \right) \quad (\text{V.6})$$

Le rendement (Rdt) de la microencapsulation est bien rapport de la masse du lot de microsphères résultantes sur la somme des masses du principe actif et de la matrice initialement introduites pour encapsulation:

$$\text{Rdt} = \left(\frac{m_{\text{microsphères}}}{m_{\text{P.A.}} + m_{\text{matrice}}} \times 100 \right) \quad (\text{V.7})$$

Protocole d'extraction

Le principe actif a été extrait par l'éthanol absolu comme solvant; une masse d'environ 0,1g de microsphères est introduite dans "v" mL d'éthanol absolu dans un erlenmayer bouché hermétiquement et sous agitation pendant 24 heures (tableau V-2).

Tableau V-2: Extractions du P.A à partir des microparticules par l'éthanol absolu

Lot de microsphères	Masse en Microspheres(mg)	Volume d'éthanol absolu (mL)
PBS _{microspheres}	10	20
EC _{Tween-6pales}	10	50
EC _{Tween-4pales}	15	10
EC _{PVA-4pales}	10	30
EC _{PVA-6pales}	10	50
PBA _{Tween-6pales}	10	30
PBA _{Tween-4pales}	10	30
PBA _{PVA-4pales}	10	30
PBA _{PVA-6pales}	10	40
PEA _{Tween-6pales}	10	30
PEA _{Tween-4pales}	10	30

La solution récupérée est dosée après une dilution appropriée avec l'éthanol absolu par UV-Vis à $\lambda_{\text{max}} = 254\text{nm}$.

8.2 Détermination de la taille des microparticules :

8.2.1 Introduction

La connaissance de la taille et la distribution en taille des microparticules sont essentielles pour la description des systèmes d'émulsion, les aérosols, les suspensions et les poudres. Ces caractéristiques physiques du système, dépendantes des conditions opératoires de fabrication, peuvent affecter les propriétés chimiques, physiques et mécaniques du système de particules. Si le système est constitué de particules de même taille, on parle d'un système monodispersé. Dans le cas contraire, il s'agit d'un système polydispersé (particules de différentes tailles).

La taille des particules, de forme sphérique, est représentée par un diamètre moyen. La littérature fait apparaître plusieurs types de diamètres calculés de différentes manières selon les techniques utilisées. Dans ce travail et pour caractériser la taille des microparticules, on a utilisé trois diamètres moyens : en nombre, en surface et en masse.

Ces diamètres sont calculés comme suit :

Si : - « i » est la classe des particules

- « n_i » est le nombre de particules de la classe i.

Le Diamètre moyen en nombre est calculé à partir du dénombrement des particules de même diamètre ; il est défini mathématiquement par :

$$d_n = d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i} \quad (\text{V.8})$$

Le Diamètre moyen en surface ou « Diamètre de Sauter » est calculé à partir du dénombrement des particules de même surface ; il est défini mathématiquement par :

$$d_s = d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2} \quad (\text{V.9})$$

Le Diamètre moyen en poids (en masse) est calculé à partir du dénombrement des particules de même masse; il est défini mathématiquement par :

$$d_w = d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3} \quad (\text{V.10})$$

Le diamètre moyen en surface (diamètre de Sauter) est souvent utilisé pour caractériser la taille des particules car il se situe toujours entre le diamètre moyen en nombre et en masse.

La polydispersité « δ » (ou Dispersion) d'un système de microparticules peut être calculée. Elle est définie par le rapport du diamètre moyen en masse sur le diamètre moyen en nombre :

$$Dispersion = \frac{d_{43}}{d_{10}} \quad (V.11)$$

Un système monodispersé correspond à une dispersion égale à 1; plus cette valeur s'éloigne de l'unité, plus le système devient polydispersé.

La distribution en taille des particules est représentée par la fréquence (en nombre, en surface ou en masse) en fonction de la taille des particules.

8.2.2 Détermination de la taille des microparticules par microscopie optique

La microscopie, entre autres (la diffraction de la lumière, le mouvement des particules...) est l'une des méthodes utilisée pour la mesure de la taille des particules.

Dans notre travail, nous avons opté pour la mesure de la taille des microparticules par microscopie optique afin d'éviter le comptage des agrégats qui peuvent altérer la taille moyenne des microparticules. Un microscope optique type OPTIKA STEREOMICROSCOPES de la série SZM (SZM 1) doté d'une caméra et d'un logiciel de mesure de diamètres des microparticules est utilisé dans ce cadre.

Méthode :

Pour établir une distribution en taille d'un lot de microparticules, l'observation et la mesure se font sur une population de plus 500 microparticules. Cette population est divisée en classes de microparticules de diamètres d_i qui correspond au centre de la classe ; le domaine de la classe varie selon la taille des microparticules. Nous dénombrons alors l'effectif dans chaque classe puis nous réalisons le calcul statistique à l'aide d'un tableau Excel; on calcule les fréquences pour chaque classe ce qui nous permet de tirer les diamètres moyens : en nombre d_{10} , en surface d_{32} et en masse d_{43} , ainsi que de calculer la polydispersité du lot de microparticules qui est exprimée par d_{43}/d_{10} .

8.3 Caractérisation de la surface et morphologie des microparticules par microscopie Electronique à Balayage « MEB »:

La caractérisation de la surface et de la morphologie de quelques lots de microparticules a été effectuée par microscopie électronique à balayage (MEB) au Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyse Physico-Chimique (CRAPC) à Tipaza, ALGER.

La poudre de microparticules est déposée sur un support cylindrique porte objet métallique sur lequel est collée une pastille de carbone double face autocollante.

L'observation et la prise de photos ont été réalisées avec des grossissements allant de 100 à 2000 fois sous une tension d'un faisceau des électrons primaires entre 10 et 20 Kv, sous pression de 60 Pascal, la taille du faisceau électronique (spot) été de 3,5 à 5 et ceci dans les modes d'électrons secondaires "LFD" avec une distance de travail (WD) de 10 à 11mm.

8.4 Identification de l'agent encapsulé par Spectroscopie InfraRouge :

L'étude comparative des spectres IR des produits de départ et des microparticules, nous permet de s'assurer de la présence effective de l'agent actif dans les microparticules. Les spectres FTIR ont été relevés à l'aide d'un Spectrophotomètre Bruker FTIR ALPHA IFS110.

8.5 Caractérisation des microsphères par Diffraction des Rayons X

Les études de diffraction des rayons X sont effectuées pour déterminer la différence de cristallinité entre les structures de PA, Polymère matrice et Microsphères à base de cette matrice. Les diffractogrammes ont été recueillis en utilisant un rayonnement de cuivre sur un diffractomètre Bruker D8 DISCOVER dans la plage de 2° à $49,99^\circ$ de 2θ à la vitesse de balayage de $4,000^\circ \text{ min}^{-1}$.

9. Libération du P.A à travers les différentes matrices étudiées

9.1 Facteurs influençant les transferts de matières

9.1.1 L'agitation magnétique

L'agitation magnétique joue un rôle important dans les paramètres de transferts de matières (principalement la vitesse de transfert et les tensions de cisaillement). Elle permet ainsi d'obtenir l'homogénéité de la température, de la composition du milieu environnant de la formulation à partir de laquelle l'agent actif diffusera et évite ainsi toute formation de gradient de concentration dans le milieu d'étude. Nous devons alors conserver une concentration uniforme en tout point de la solution et pendant toute la durée de la manipulation.

9.1.2 La température du milieu :

La température est un facteur primordial dans les phénomènes de diffusion. Elle intervient principalement dans la solubilité du principe actif, favorisant celle-ci, elle lui facilite la diffusion. Elle influe directement sur les transferts de matières : principe actif et liquide environnant.

9.1.3 La nature du milieu, son pH et son volume:

La nature du milieu, comme les autres paramètres sus-cités, a une influence très importante et directe sur la diffusion donc sur le transfert de matières, elle intervient sur la vitesse d'hydrolyse et sur la solubilité du principe actif.

L'existence de plusieurs pH le long du tractus digestif influe également sur la solubilité du principe actif et agit donc sur la masse à libérer aux temps infinis.

Ces influences directes conduisent à envisager deux méthodes de travail :

A- Méthode « non sink » : le volume utilisé est conservé tout au long de l'expérience : la concentration du principe actif croît au cours du temps.

B- Méthode « Sink » : le volume est renouvelé par un liquide vierge à chaque prise étudiée, le volume environnant est donc plus important.

9.2 Protocole de libération

9.2.1 A partir des supports Im et Cp₂ en milieux homogènes hydroéthanolique(20/80) (v/v):

9.2.1.1 Identification de la forme hydrolysée de la fonction relais base de Schiff en fonction du pH, et du type de sa catalyse:

Cette étude du type de catalyse et de la forme hydrolysable, en fonction du pH du milieu, a été suivie à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis SHIMADZU 240 IPC à double faisceaux, avec des cellules thermostatées à 37 °C.

A l'aide de micropipettes à pistons réglables, on verse dans la cellule de référence (l = 1cm) et dans la cellule de mesure (l = 1cm) les volumes suivants :

- **Cellule de référence:** 3mL de solution tampon (T) hydroéthanolique à 80% v/v en éthanol.
- **Cellule de mesure:**
 - 2,7mL (T)
 - 0,06mL d'eau distillée
 - 0,24 mL d'une solution de **Im** ou de **Cp₂**: $C = 0,8 \cdot 10^{-2}$ M/L dans l'éthanol absolu.

On tient à préciser que les 0,24 mL de l'imine dans l'éthanol absolu ne sont ajoutés, dans la cellule de mesure qu'une fois la température de travail de 37°C est atteinte dans les deux cellules. L'enregistrement avec cette technique peut démarrer 3 à 4 secondes après l'ajout de l'imine. La concentration initiale de l'imine se trouvera être alors $C_0 = 0,810^{-4}$ M/L.

L'enregistrement des spectres entiers dans le domaine (200 – 450) nm dépend de la vitesse de l'hydrolyse. Dans le cas du monomère et du copolymère porteurs du 2-Aminothiazole, leurs hydrolyses sont plus ou moins lentes.

.2.1.1.1 Mesure du pH :

La mesure du pH se fait sur de plus grandes quantités de mélange réactionnel que celles utilisées pour les mesures cinétiques en UV à l'aide d'un pH mètre digital type TACUSSEL, étalonné au préalable à une température de 25°C à l'aide du tampon aqueux à pH=4,62 (acétates) et contrôlé avec du tampon aqueux pH=7,00 (phosphate) à la même température.

Les pH : 0,18 et 1,30 ont été obtenus avec du HCl en solution dans le mélange réactionnel hydroéthanolique.

Les pH mesurés (pH_{lus}) sont, en réalité, des pH apparents dans les milieux hydroéthanoliques utilisés. En effet, les pH lus sur le **pH-mètre** étalonné avec des tampons aqueux sont reliés aux pH réels par la relation suivante :

$$pH_{\text{corrigé}} = pH_{lu} - \delta$$

Dans la littérature, il n'y a que deux séries de valeurs de δ en fonction de la concentration en alcool [126, 127]. Ces valeurs nous permettent d'avoir par interpolation la valeur de δ correspondant au mélange 20/80 v/v en eau/éthanol (voir le tableau V-3):

Tableau V-3: valeurs de δ correspondant au mélange (20/80)v/v en (eau/éthanol)

% en poids d'éthanol	Valeurs de δ à 25°C	
	Réf.(126)	Réf.(127)
20	-0,03	0,02
35	0,07	0,10
50	0,17	0,20
65	0,19	0,24
80	0,11	0,11

Selon ces valeurs, nous utiliserons pour notre part le terme correctif $\delta=0,11$ afin de calculer les $pH_{réels}$ à partir des pH_{lus} .

Le mélange hydroéthanolique utilisé (20/80 v/v en eau/éthanol) correspond à 83,5% en poids d'alcool. Or, la valeur interpolée à 83,5% en poids d'éthanol est d'environ $\delta=0,11$. Tous nos pH seront donc corrigés par cette valeur de δ .

9.2.1.1.2 Préparation des tampons :

Les mélanges tampons utilisés pour les pH : 3,88 ; 4,88 et 6,18 sont solubles dans notre solvant hydroéthanolique, ils ont été préparés selon les méthodes décrites par PERRIN [127], MICHAELIS et MIZUTANI [128] et R.A.ROBINSON [129] où l'on a échangé le solvant hydroéthanolique à 80% v/v en éthanol. On obtient la série de pH donnée dans le tableau V-4 avec une force ionique μ constante à chaque pH.

Tableau V-4 formules des pHs préparés en fonction des forces ioniques

pH _{lu}	pH _c	Acide	Acide M/L	V ₁ (Acide) mL	Base	Base M/L	V ₂ (Base) mL	μ force ionique 10 ²
3,88	3,77	ClCH ₂ COOH	0,1	29,98	KOH	0,1	6,46	0,646 (P)
4,88	4,77	ClCH ₂ COOH	0,1	19,94	KOH	0,1	8,23	0,823 (P)
6,18	6,17	CH ₃ COOH	0,1	26,67	KOH	0,1	9,96	0,996 (P)

P : selon PERRIN [127]

- **Correction de la force ionique :**

L'hydrolyse de nos produits a été réalisé à force ionique constante égale à 0,01, calculée en tenant compte des différents équilibres de dissociation des constituants du tampon. Les milieux tamponnés ont été corrigés avec des ajouts de KCl pour fixer la force ionique à $\mu = 0,01$ M/L.

$$\mu = \frac{1}{2} \sum z_i^2 C_i + \frac{1}{2} (C_{K^+} + C_{Cl^-})$$

Exemple de calcul :

Selon Perrin [127] la force ionique du couple (ClCH₂COOH/ KOH) correspondant à 80% v/v en éthanol est de $0,823 \cdot 10^{-2}$ M/L, ainsi :

$$\frac{1}{2} z_i^2 C_i = 0,823 \cdot 10^{-2} \text{ avec } C_{K^+} = C_{Cl^-} = C_{KCl}$$

Il vient que :

$$\mu = 0,832 \cdot 10^{-2} + C_{KCl}$$

D'où :

$$C_{KCl} = \mu - 0,832 \cdot 10^{-2} ; (\mu = 0,01 \text{ M/L}).$$

$$C_{KCl} = 1,77 \cdot 10^{-3} \text{ M/L.}$$

A la suite de ceci, il faut ajouter une concentration en KCl égale à $1,77 \cdot 10^{-3}$ M à un litre du mélange réactionnel tamponné.

9.2.1.2 Description d'un essai cinétique :

Nos hydrolyses ont été suivies à la température $(37,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$.

Les hydrolyses de nos composés aux pH choisis sont suffisamment lentes pour permettre le relevé des spectres complets au cours du temps.

Tous nos essais cinétiques ont été réalisés sur le spectrophotomètre piloté par informatique.

9.2.1.2.1 Préparation des cellules :

On remplit les cellules de référence et de mesure comme il a été décrit et selon le mélange réactionnel type :

$C_0 = 0,8 \cdot 10^{-3} \text{ M/L}$ ou $0,8 \cdot 10^{-4} \text{ Mol/L}$: Concentration initiale de **Im** et **Cp₂**.

- pH = 0,18 à pH=6,18
- Ethanol-eau 80/20 % V/V
- Force ionique $\mu=0,01\text{M}$
- $T=37^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$

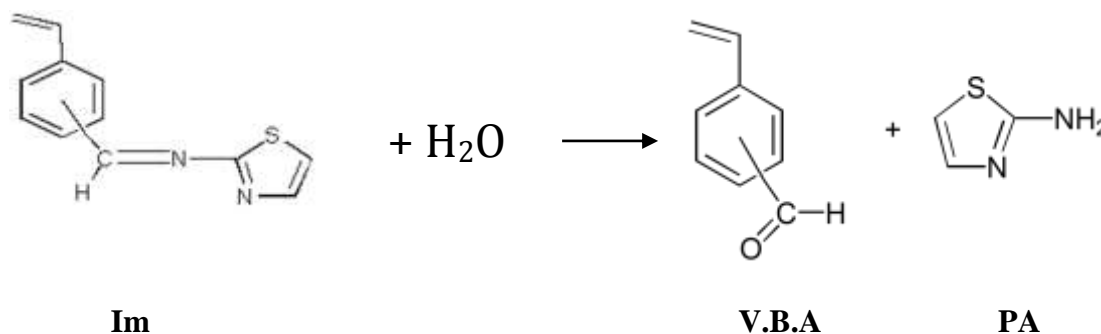
9.2.1.2.2 Démarrage de l'essai :

La mesure du temps démarre à l'instant où l'on injecte à l'aide d'une micropipette à piston les 240 μL de solution mère du composé dans l'éthanol pur.

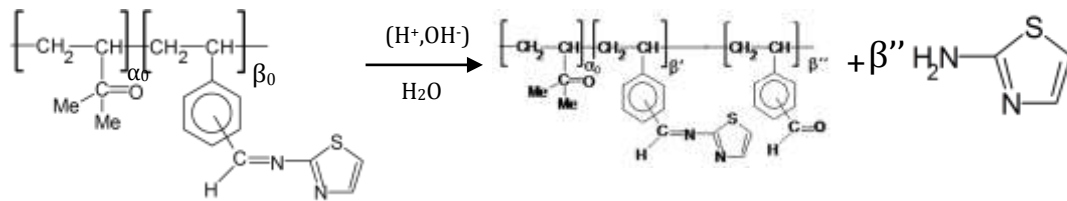
On réalise ensuite l'enregistrement des spectres complets à des temps compatibles avec l'allure de l'hydrolyse.

❖ Hydrolyse de la mono-imine **Im** :

Le suivi cinétique des hydrolyses de ce monomère a eu lieu en envisageant le spectre complet avec des intervalles de temps compatibles avec le déroulement de la réaction :



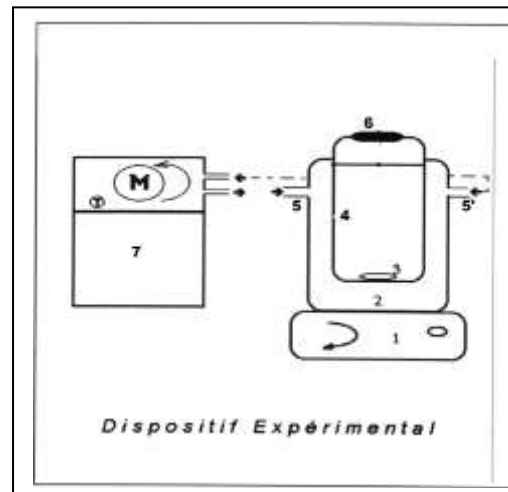
A $t=0$: $C_0 = 0,8 \cdot 10^{-3} \text{ Mol/L}$

Etude cinétique de l'hydrolyse du copolymère Cp₂ :

La concentration initiale C₀ en copolymère utilisé dans les essais cinétiques a été calculée à partir des taux d'incorporation α et β et des masses molaires M₁ et M₂ des comonomères.

9.2.2 A partir des dispersions de Im, Cp₁ et Cp₂ dans des pHs gastrique et intestinal:**9.2.2.1 Dispositif expérimental**

1. Agitateur magnétique.
2. Réacteur à parois thermostatées.
3. Barreau aimanté.
4. Cellule thermostatée.
- 5-5'. Entrée et sortie d'eau.
6. Bouchon
7. Bain thermostaté.
- T Thermomètre.



Ce dispositif expérimental a été adopté à l'ensemble de nos cinétiques.

9.2.2.2 Composition des milieux d'étude

Pour nos différentes études cinétiques, on a choisi de reconstituer deux milieux physiologiques de pH=1,2 et pH=8,0.

Ces milieux correspondent aux temps de séjours les plus importants lors du tractus digestif, ils sont préparés conformément aux normes décrites par la pharmacopée américaine U.S Patent XX :

- **Milieu gastrique stomacal de pH=1,2**

HCl (1N)60 mL
NaCl2g
Eau distilléeq.s.p..... 1000 mL

- **Milieu intestinal de pH= 8,0**

HCl (0,1N)200,5 mL
Borax (0,025M) 500,0 mL
Eau distilléeq.s.p..... 1000 mL

9.2.2.3 Les Conditions opératoires choisies:

Les conditions de mesures, dans lesquelles, ont été réalisées nos expériences sont primordiales et doivent être similaires et répétitives pour toutes les mesures afin d'assurer une meilleure reproductibilité des résultats et des phénomènes observés.

C'est pourquoi, on doit maintenir ces paramètres constants afin d'éviter toute influence sur les transferts de matières :

- L'agitation : Maintenu constante durant toutes les expériences et elle est fixée à 500 r.p.m à l'aide d'un agitateur magnétique.
- La température : Maintenu constante à 37°C° à l'aide d'un bain thermostaté et recouvert de cire pour empêcher toute évaporation.
- La composition du milieu d'étude : La préparation du milieu environnant se fait par quantité de 5 litres afin d'assurer toutes les dilutions nécessaires avec la même solution.
- La longueur d'onde maximale : Les mesures sont effectuées à l'aide d'un appareil UV -Vis. à une longueur d'onde fixe, propre à chaque principe actif dans le milieu d'étude.

9.2.3 A partir des microsphères élaborées:

9.2.3.1 Dispositif expérimental:

Les cinétiques de libération de l'agent actif à partir de microparticules s'effectuent dans des réacteurs spéciaux de capacité d'un litre ou dans des cellules de libération de 100mL. Ces réacteurs ont été conçus à pouvoir prélever la solution en évitant les microsphères qui peuvent perturber l'analyse spectrophotométrique. Comme décrit dans le schéma ci-dessous, par exemple pour le réacteur d'un litre, il est composé d'un erlenmeyer muni d'une sortie équipée d'un tube ; Ce dernier possède une extrémité en verre fritté immergée dans la solution. Ceci permet l'ascension de la solution sans passage des microsphères. Ce réacteur est plongé dans un bain thermostaté à 37°C (température de l'organisme humain).

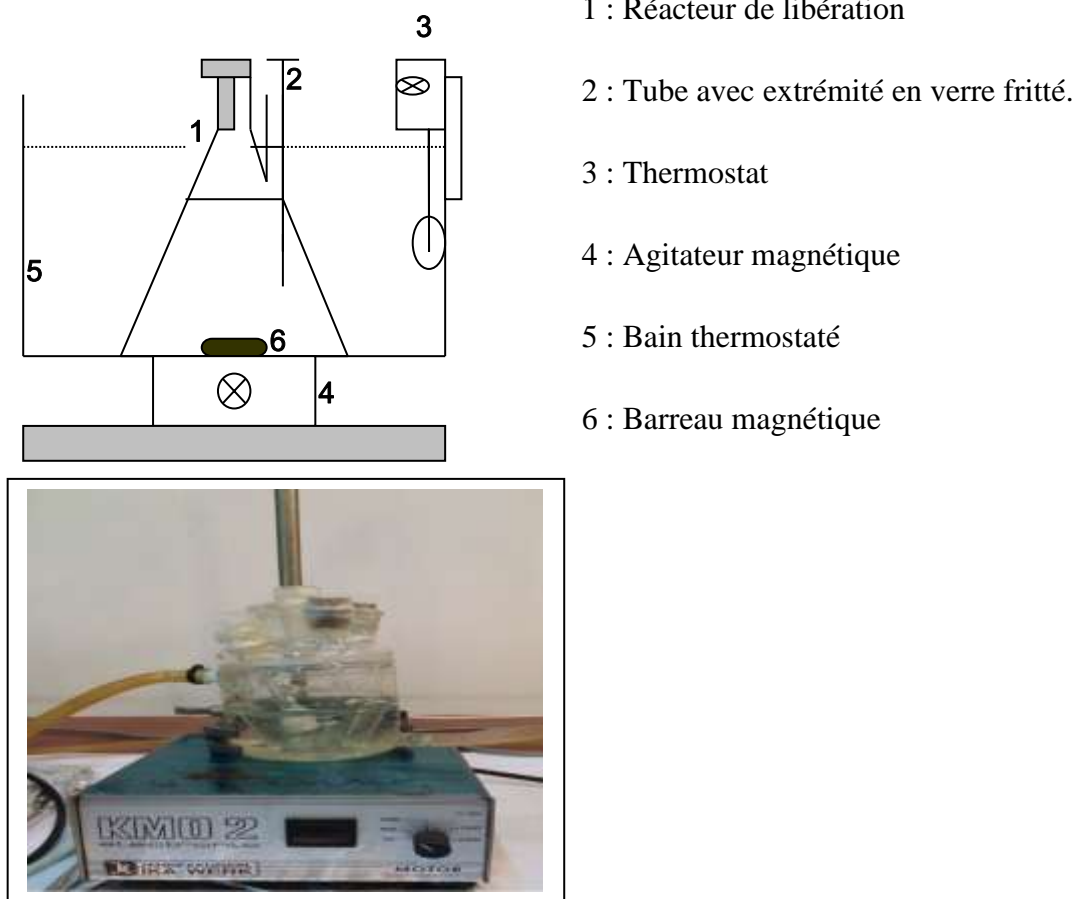


Figure V-2: Dispositifs permettant l'étude de libération

Au cours de nos études cinétiques de libération, des filtres spécifiques pour microsphères et dont les pores sont généralement de 0,2 μ m ont été utilisés.

9.2.3.2 Composition des milieux d'étude :

Les libérations du 2-Aminothiazole à partir des différents lots de microsphères élaborées ont été réalisées dans des milieux de pH gastrique (1,2); préparés conformément aux normes décrites par la pharmacopée américaine U.S Patent XX (cf. paragraphe 9.2.2.2 du même chapitre).

9.2.3.3 Les Conditions opératoires choisies:

Les mêmes conditions opératoires appliquées pour les études de libération à partir des dispersions de monomère et copolymères type base de Schiff ont été adaptées pour les études de libération à partir des microsphères élaborées à base de polymères biodégradables.

9.3 Analyse du principe actif transféré:

L'analyse du principe actif libéré a été effectuée par dosage spectrophotométrique UV-Visible type Shimadzu UV-2401 PC.

9.3.1 Mécanisme de libération du principe actif :

Notre travail a porté sur la réalisation de systèmes matriciels sous forme de dispersions et de microparticules. Dans ce type de systèmes, la libération est souvent contrôlée par une étape d'ordre diffusionnel suivant les lois fondamentales de Fick portant sur la diffusion de la matière. Il est donc très intéressant de faire un rappel succinct des lois de Fick, et particulièrement sur le modèle mathématique qui a été fortement décrit par Crank [130], ce modèle nous a permis de calculer et d'évaluer les différents coefficients de diffusion (Diffusivités) des principes actifs étudiés.

9.3.2 Traitement mathématique du modèle de diffusion :

Selon Fick, la diffusion de la matière dans un milieu isotrope est basée sur l'hypothèse que le flux de matière est proportionnel au gradient de concentration.

La première loi de Fick est alors annoncée comme suit :

$$\Phi = -D.S. \frac{\partial C}{\partial X} \quad (V-12)$$

Φ est le flux de matière diffusante, C : la concentration de la matière diffusante, X : la distance de transfert normale à la section considérée, S : la surface totale de transfert et D : le coefficient de diffusion (Diffusivité).

La densité de flux J_s est donnée par l'équation suivante :

$$J_s = -D \frac{\partial C}{\partial X} \quad (V-13)$$

La deuxième loi de Fick relie la vitesse de diffusion au gradient de concentration :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (V-13)$$

Appliquons ces deux lois pour des formes galéniques : « microsphères »

9.3.2.1 Modèle de diffusion dans une sphère pleine :

Le mécanisme de libération dans les sphères et les microsphères (systèmes monolithiques) est le même sauf que pour les microsphères, on suppose que le principe actif est uniformément distribué (sphères isotropes).

Dans le cas particulier d'une diffusion radiale (sphère) et si D est la constante de diffusion et si r est la distance au centre ; on aura :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(D \cdot r^2 \cdot \frac{\partial C}{\partial r} \right) \quad (V-15)$$

A. Coefficient de diffusion « D » :

Cranck [130] a proposé des solutions analytiques pour la résolution des équations de Fick, en se basant sur les hypothèses suivantes :

- ✓ Constance du coefficient de diffusion
- ✓ Concentration uniforme dans la sphère à $t=0$.
- ✓ Transfert radial.
- ✓ La concentration d'équilibre est atteinte à la surface dès l'instant initial.

Si on note, C_1 la concentration initiale de la sphère et C_0 la concentration à l'équilibre, la concentration C en un point d'abscisse radiale « r », est donnée par la série

trigonométrique suivante :

$$\frac{C - C_1}{C_0 - C_1} = 1 + \frac{2R}{\pi.r} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n} \sin \frac{n.\pi.r}{R} \exp\left(-\frac{D.n^2.\pi^2.t}{R^2}\right)$$

Où R : est le rayon de la sphère.

La concentration au centre C_c , lorsque l'abscisse radiale r tend vers 0, est donnée par l'équation (6) :

$$\frac{C_c - C_1}{C_0 - C_1} = 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2t}{R^2}\right) \quad (V-16)$$

C : Concentration de la matière diffusante pour le liquide et pour le principe actif avec une concentration dépendant de la diffusivité.

Dans le cas d'un transfert radial dans une sphère

D : coefficient de diffusion ($\text{cm}^2.\text{sec}^{-1}$).

R : rayon de la sphère.

r : distance au centre de la forme galénique (abscisse radiale de 0 à R).

Les quantités de matières transférées par diffusion au cours du temps seront exprimées en fraction par rapport aux quantités infinies, par la relation suivante :

$$\frac{m_{\infty} - m_t}{m_{\infty}} = \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left[-\frac{Dn^2\pi^2t}{R^2}\right] \quad (V-17)$$

où: m_{∞} : masse transférée à l'équilibre.

m_t : masse transférée au cours du temps, entre les instants 0 et t.

B. Détermination de D pour les temps courts:

Pour les temps courts de réaction, la détermination de D fait appel à la série suivante, applicable tout au long de la cinétique :

$$\frac{m_t}{m_{\infty}} = 6 \left(\frac{Dt}{R^2}\right)^{\frac{1}{2}} \left\{ \pi^{-\frac{1}{2}} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \text{ierfc} \frac{nR}{\sqrt{Dt}} \right\} - \frac{3Dt}{R^2} \quad (V-18)$$

Lorsque 't' est petit, tous les termes de la série, ainsi que le dernier terme du second membre, peuvent être négligés devant le premier. L'expérience montre que l'erreur ainsi commise sur m_t ne dépasse guère 3%, tant que m_t/m_{∞} ne dépasse pas 10%.

Dans ce cas, la diffusivité est calculée à partir de la tangente à l'origine de la droite obtenue en représentant la quantité absorbée et libérée (en pourcentage) par rapport à la masse

infinie, en fonction de la racine carrée du temps, conformément à l'équation :

$$D = \left(\frac{m_t}{\sqrt{t}} \frac{R\sqrt{\pi}}{6m_\infty} \right)^2 \quad (\text{V-19})$$

Ce qui conduit à l'équation donnant la valeur de **D** :

$$D = \frac{\pi}{36} R^2 (\text{tg } \alpha)^2 \quad (\text{V-20})$$

tg α : pente de la droite $[m_t/m_\infty] = f(\sqrt{t})$

C. Détermination de D pour les temps longs:

Pour les temps longs de réaction, la détermination de **D** fait appel l'équation (V-17). Lorsque t est grand, le premier terme de la série devient prépondérant, on aura alors :

$$1 - \frac{m_t}{m_\infty} \approx \frac{6}{\pi^2} \exp\left[-\frac{D\pi^2 t}{R^2}\right] \quad (\text{V-21})$$

que l'on pourra écrire sous la forme :

$$\text{Ln}\left(1 - \frac{m_t}{m_\infty}\right) = -\frac{D\pi^2 t}{R^2} + \text{Ln}\frac{6}{\pi^2} \quad (\text{V-22})$$

La représentation graphique de $\text{Ln}[1-(M_t/M_\infty)]=f(t)$ permet de calculer la valeur du coefficient de diffusion **D** des temps longs, en évaluant la pente de la droite obtenue :

$$D = -P \left(\frac{R}{\pi} \right)^2 \quad (\text{V-23})$$

Où P est la pente de la droite $\text{Ln}[1-(m_t/m_\infty)]=f(t)$ à des valeurs de $M_t / M_\infty > 60\%$.

9.3.2.2 Application du modèle de diffusion de Fick aux microsphères :

Les coefficients de diffusion sont calculés avec le rayon moyen des microparticules. Ils sont les caractéristiques des systèmes étudiés car ils décrivent la mobilité du principe actif dans une matrice à une température fixe et dans un milieu de libération donné. La diffusion dépend alors de la structure de la matrice. Toutefois, il est à noter que la matrice des microsphères peut présenter une certaine porosité ou tortuosité. Dans ce cas, si le modèle de diffusion de Fick est valable, les diffusivités calculées sont des coefficients efficaces. Ils

représentent à la fois, la diffusion dans les pores et dans la matrice :

- Diffusion dans les pores : transfert du principe actif dans le liquide présent dans le réseau des canules ou pores.
- Diffusion par solubilisation : transfert du principe actif solubilisé dans la matrice à travers les segments des chaînes polymériques.

Selon la structure du polymère et la nature du principe actif, l'un ou l'autre des deux mécanismes prédomine.

On peut aussi préciser le cas où les microsphères peuvent présenter des défauts qui peuvent être à l'origine des anomalies rencontrées lors de l'interprétation du mécanisme de libération :

- Ces systèmes peuvent avoir une distribution en taille large. Par conséquent, il y aura des grosses particules qui contiennent plus d'agent actif et qui le libèrent moins vite et des petites particules qui contiennent à l'inverse moins d'agent actif et qui le libèrent plus rapidement.
- Ces systèmes peuvent contenir des particules non sphériques avec des distorsions (cas rencontré dans les particules séchées par congélation). Le profil de libération peut facilement changer dans ce cas.
- Ces systèmes peuvent être de structure non uniforme où le principe actif n'est pas distribué uniformément dans la totalité du système.

Pour calculer les différents coefficients de diffusion nous avons appliqué les modèles développés ci-dessus.

9.3.3 Calcul de la quantité du principe actif libéré au cours du temps :

La masse du principe actif libéré en fonction du temps est rapportée à sa masse initiale greffée sur le monomère ou le copolymère.

La masse à hydrolyser est de 100 mg, celle-ci est secouée dans 100 mL du milieu d'étude.

Dans cette analyse, on utilise des seringues de 1mL pour pipeter, ceci pour éviter d'aspirer l'huile du monomère ou les grains du copolymère.

La quantité de principe actif libéré est calculée par l'application de loi de la Beer-Lambert. La densité optique est lue sur l'appareil préalablement calibré à la longueur d'onde maximale d'absorption de cet agent actif dans le milieu considéré.

Le taux d'agent actif libéré est calculé par rapport à la masse réelle en agent actif contenu dans le monomère ou le copolymère support (m_i).

$$D.O = \varepsilon \cdot C_d \cdot l$$

Où : D.O: densité optique lue sur le prélèvement dilué.

C_d : concentration de la fraction diluée

C_p : Concentration prélevée

l : largeur de la cuve en quartz (1cm).

$$C_d = D.O / \varepsilon \quad ; \quad (l = 1\text{cm})$$

$$C_p \cdot V_p = C_d \cdot V_d$$

$$C_p = C_d V_d / V_p$$

Pour obtenir la masse m_t du principe actif libéré dans le réacteur, on applique la relation suivante :

$$m_t = D.O \cdot V_d \cdot V_F \cdot M_M / \varepsilon \cdot V_p$$

Avec : V_F : volume du flacon (réacteur) (80 mL).

V_d : volume de la fiole de dilution (20 ou 50 cm^3).

V_p : volume prélevé.

M_M : Masse molaire du principe actif

m_t : masse du principe actif libéré (mg) à l'instant « t ».

Le pourcentage du principe actif libéré correspond au rapport de la masse libérée m_t à la masse initiale en principe actif contenue dans la formulation étudiée de masse m_i :

$$\% \text{ p.a} = \frac{m_t}{m_i} \cdot 100$$

9.4 Modélisation des cinétiques de libération du P.A

Les modèles mathématiques utilisés pour décrire la libération des principes actifs ne sont pas toujours précis et sont des approximations de la libération réelle, car les paramètres changent durant la libération; par exemple, le gonflement de la matrice cause un changement

dans la porosité et la tortuosité, tout comme la distance de diffusion du PA change avec le gonflement et l'érosion de la matrice.

Les modèles mathématiques les plus utilisés par les pharmaciens pour décrire la libération des principes actifs des systèmes matriciels sont ceux de Higuchi et Peppas[131, 132].

9.4.1 Modèle d'Higuchi :

Higuchi a développé des modèles décrivant la libération des principes actifs solubles et peu solubles incorporés dans des matrices solides.

L'équation ci-dessous résume le modèle d'Higuchi et elle est connue comme le modèle simplifié d'Higuchi. Selon lui, la libération de médicament dépend de la racine carrée du temps en obéissant à la loi de Fick qui décrit la diffusion. Cette approche est utilisée pour plusieurs formes pharmaceutiques dont les matrices contiennent des principes actifs solubles[132-136].

$$Q_t = k_H t^{1/2} \quad (V-24)$$

Q_t : quantité de médicament libéré au temps t . k_H : constante de libération d'Higuchi.

C'est un modèle qui permet de calculer la constante de libération d'Higuchi et de comparer la vitesse de libération du principe actif à partir des formulations étudiées.

9.4.2 Modèle de Korsmeyer-Peppas:

En 1983, Korsmeyer *et al* [137] donnent une relation simple qui décrit la libération du médicament à partir d'une équation du système polymère. Ce modèle permet d'attribuer aux cinétiques de libération le type de diffusion sur la base de la valeur de l'exposant n selon l'équation suivante :

$$m_t / m_\infty = k_{K-P} t^n \quad (V-25)$$

m_t / m_∞ : fraction de médicament libérée au temps t .

k_{K-P} : constante de vitesse de libération.

n : exposant de libération.

Dans ce modèle, la valeur de n caractérise le mécanisme de libération du médicament à partir de systèmes de type 'Microsphères' (Tableau V-5)[136, 138].

Pour le cas de comprimés cylindriques, les valeurs de n donnant le type de mécanisme de libération du médicament à partir de ces systèmes sont citées[138,139] :

Tableau V-5 Mécanismes de libération par diffusion à partir des Microsphères; n –l'exposant de libération de modèle "Korsmeyer-Peppas".

n	MECANISME DE TRANSPORT DE L'AGENT ACTIF
$n \leq 0,43$	CAS I: DIFFUSION FICKIENNE
$0,43 < n < 0,89$	TRANSPORT NON-FICKIEN (EROSION ET DIFFUSION)
$n = 0,89$	CAS II DE TRANSPORT (RELAXATION)
$n > 0,89$	SUPER CAS II DE TRANSPORT (RELAXATION)

9.4.3 Modèle de Hixon-Crowel:

Hixson et Crowell [132, 136] donnent une relation simple qui montre que la surface régulière des particules est proportionnelle à la racine cubique de son volume. Ce modèle permet d'attribuer aux cinétiques de libération des systèmes où il y a un changement dans la surface et le diamètre des particules ou des comprimés, selon l'équation suivante :

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = k_{H-C} \cdot t \quad (V-26)$$

W_0 : fraction initiale de médicament dans la forme galénique.

W_t : fraction de médicament libérée au temps t.

k_{H-C} : constante de vitesse de libération "Hixon-Crowel".

CHAPITRE VI

Résultats et Discussions

1. Produits de synthèses

1.1. Caractérisation du monomère type base de Sciff et de ses copolymères supports avec le DMA

1.1.1 Caractérisation du VBA On relève les bandes infrarouges caractéristiques suivantes pour le V.B.A ;

Tableau VI-1: bandes infrarouges caractéristiques du V.B.A

Fonction	ν (cm^{-1})
C=O	bande d'élongation forte à 1701,1
-CH=CH- (aromatique)	bande d'élongation forte à 1604,7
CH ₂ =CH- (Hydrogènes vinyliques)	2 bandes de déformation hors plan à 989,4 et à 918,1
C-H(de la fonction aldéhyde)	Bande d'élongation à 182,4 -2731,0

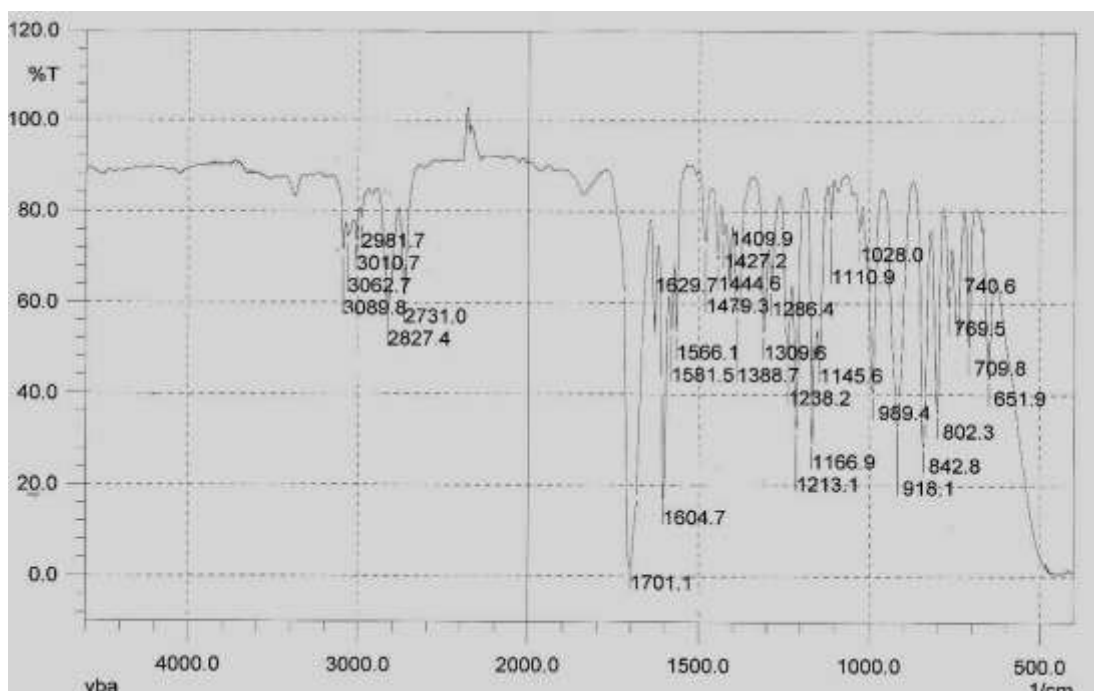


Figure VI-1: Spectre IR du (m,p)-vinylbenzaldehyd en pastille avec le KBr

1.1.2 Caractérisation de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole :

Après recristallisation, on a réalisé comme première technique de caractérisation divers essais de chromatographie sur couche mince (C.C.M) dans des compositions de l'éluant (éther/éther de pétrole) allant de 0% à 70% en éther. Notre produit de synthèse étant pur et apolaire, on a abouti à une seule tache nette à partir de 50% en éther diéthylique.

Or, sachant qu'on ne peut pas se contenter de la C.C.M (probabilité de superposition des taches), on est passé à des analyses plus fiables telles que l'analyse **I.R** la **RMN¹H** et la **microanalyse**:

- ✓ Microanalyse de la base de Schiff : $C_{12}H_{10}N_2S$:214g/mol,

Tableau VI-2 Microanalyse de la base de Schiff

Im	N%
% expérimental	14,16
% théorique	13,46

- ✓ Analyse IR :

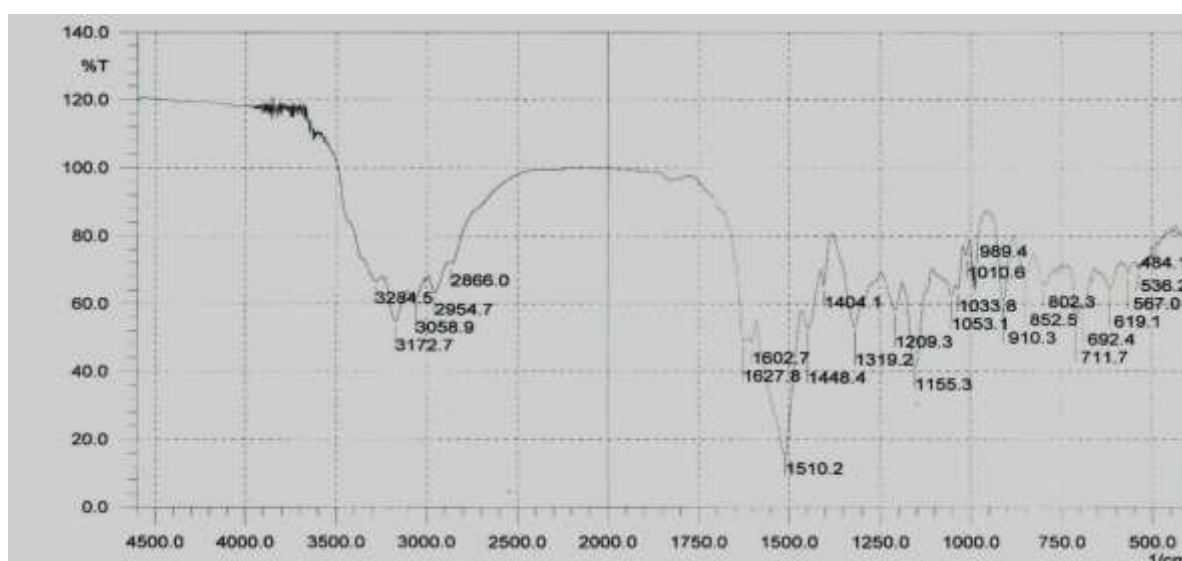


Figure VI-2: Spectre FTIR de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole

Les bandes caractéristiques sont les suivantes :

Tableau VI-3 bandes caractéristiques de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole

Liaison	ν (cm^{-1})
C=N	(double liaison imine) 1627,8
CH ₂ =CH	(Hydrogènes vinyliques) 910,3-989,4
C=C aromatique	1510,2

✓ RMN¹H :

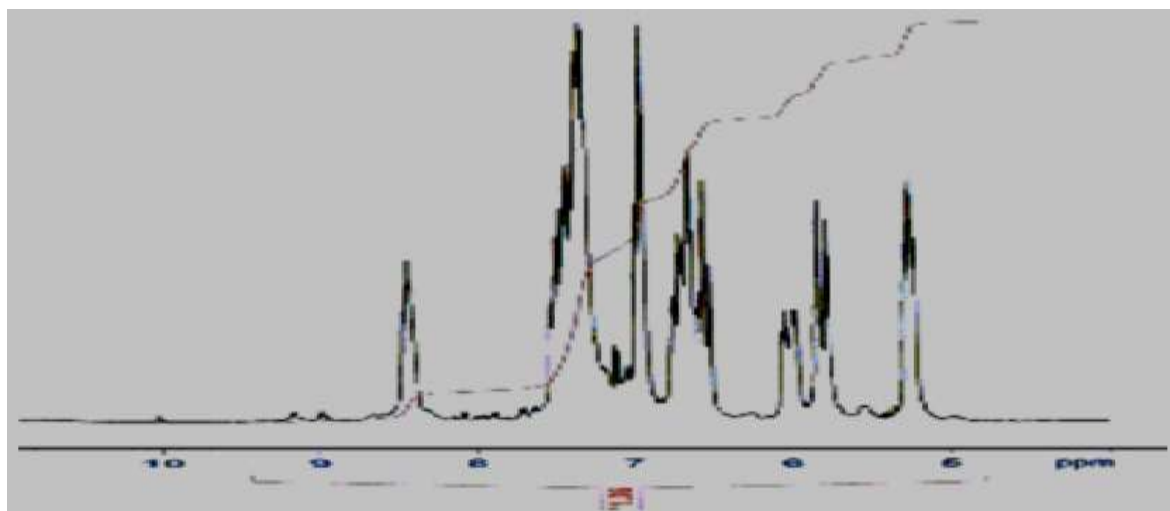


Figure VI-3: Spectre RMN¹H de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole dans le DMSO

Les principaux déplacements sont les suivants:

Tableau VI-4: principaux déplacements de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole

δ (ppm)	Nature	Type
5,20-5,30	2d	$\underline{\text{C}}\text{H}_2 = \text{CH}-$
5,75-6,15	2d	$\text{CH}_2 = \underline{\text{C}}\text{H}-$
6,50 – 7,55	massif	Protons aromatiques, le noyau thiazole
8,45	s	$-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}-$

1.1.3 Caractérisation des copolymères supports Cp₁ et Cp₂ :

A- Analyse infrarouge (pastille KBr) :

Le tableau VI-5 rassemble les bandes caractéristiques des copolymères Cp₁ et Cp₂:

Tableau VI-5 bandes infrarouges caractéristiques des copolymères Cp₁ et Cp₂

	ν (cm ⁻¹)	
	Cp ₁	Cp ₂
C-H (-CH and -CH ₂ -)	2852,5-2925,8	2850,6-2922,0
C=O (amide)	1627,8	1624,0
C=C (aromatique)	1504,4	1508,2
C-H (CH ₃)	1400,2	
C=N	masquée par la forte bande C=O de l'amide	

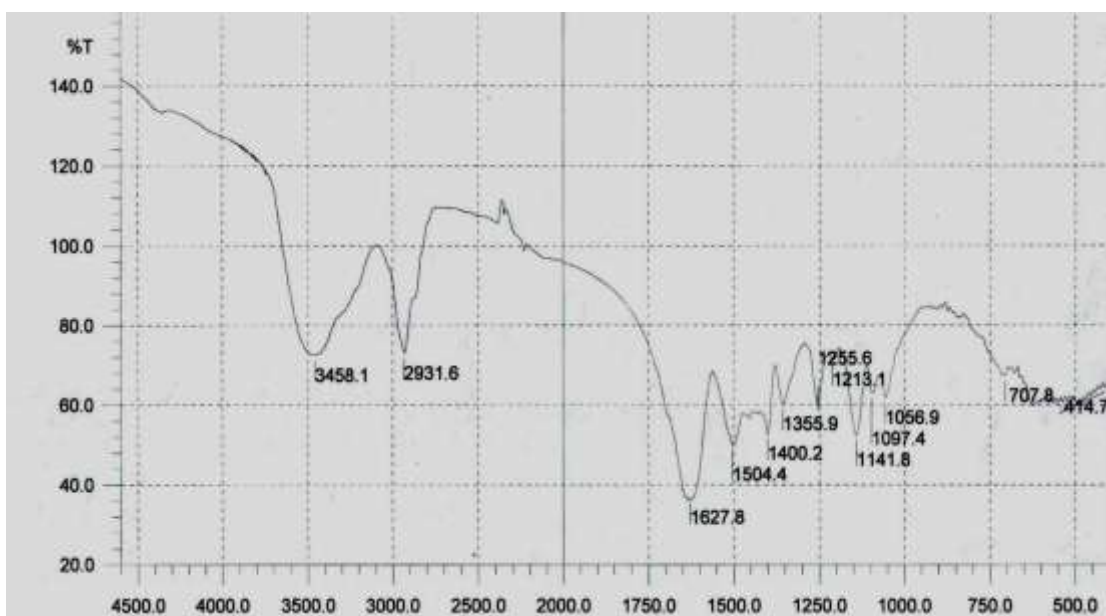


Figure VI-4 Spectre FTIR du copolymère Cp₁ (5%) en pastille avec du KBr

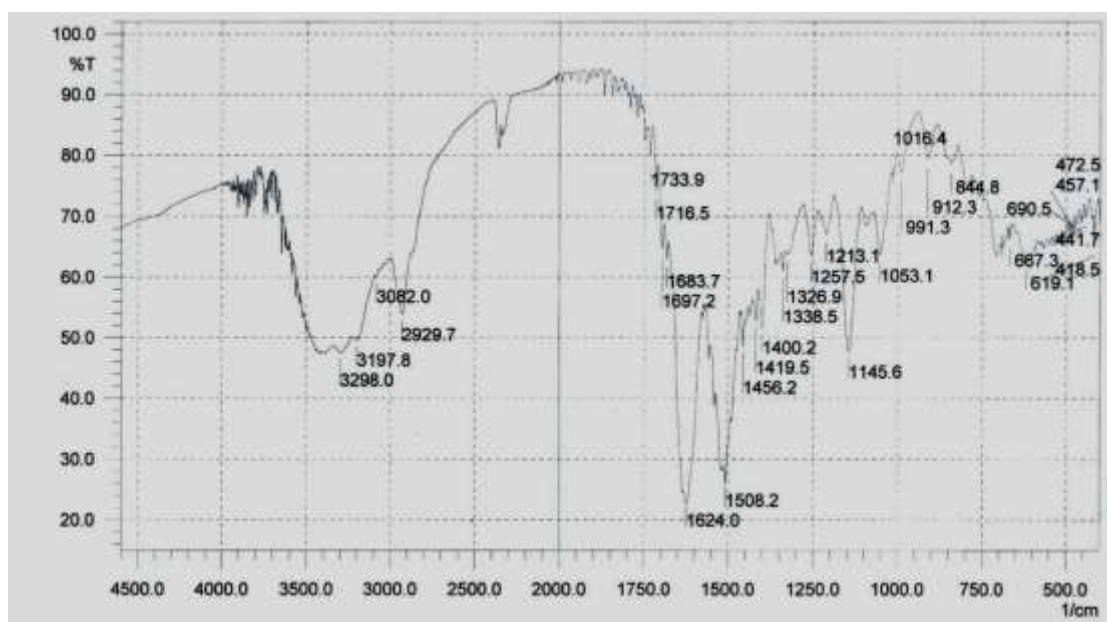


Figure VI-5 Spectre FTIR du copolymère Cp₂ (5%) en pastille avec du KBr

L'absence des bandes caractéristiques des hydrogènes vinyliques à 910,3 et 989,4 cm^{-1} ainsi que l'apparition de la bande caractéristique de la fonction amide à 1627,8 et 1624,0 cm^{-1} nous ont permis de conclure que l'ouverture de la double liaison éthylénique est mise en évidence.

B- Analyse élémentaire :

Les résultats analytiques de la microanalyse sont donnés dans le tableau VI-6 :

Tableau VI-6 Résultats de la microanalyse des copolymères Cp₁ et Cp₂

Copolymer	C%	H%	N%	S%
	exp	exp	exp	exp
Cp ₁	54,34	08,22	12,64	01,65
	54,51	08,33	12,73	01,65
Cp ₂	58,09	06,37	13,46	09,01
	58,06	06,44	13,46	09,01

Les résultats des microanalyses des deux copolymères permettent de calculer les valeurs des taux d'incorporation α et β .

Sachant que les masses molaires du monomère et du comonomère sont respectivement $M_B = 214g$ et $M_A = 99,13g$; on peut déduire les valeurs des masses molaires correspondantes:

$$M = 214 \alpha + 99,13 \beta.$$

- **Calcul des taux d'incorporation α et β :**

L'élément soufre ne pouvant exister que dans la partie structurale revenant au monomère (partie structurale B des copolymères), on préfère expliciter l'exemple de calcul suivant :

En considérant le copolymère Cp, ayant un pourcentage en élément soufre

S% = 09, 01 %, on peut définir le rapport :

$$0,0901 = 32 \beta / (214 \beta + 99,13 \alpha) \quad \text{tel que} \quad \alpha + \beta = 1.$$

$$\text{Par conséquent : } \begin{cases} \alpha = 0,586 \\ \beta = 0,414 \end{cases}$$

De même pour le copolymère Cp₁ on trouve : $\alpha = 0,9457$ et $\beta = 0,0543$.

1.2 Caractérisation des polyesters biodégradables:

1.2.1 Spectroscopie Infrarouge :

Les spectres Infrarouge des polyesters sont représentés sur les Figures (VI-6, VI-7 et VI-8).

Les fréquences des différentes bandes d'absorption caractéristiques apparaissent directement sur les spectres.

Nous avons relevé d'une façon générale les fréquences des fonctions caractéristiques communes pour tous nos polymères :

Tableau VI-7 fréquences des fonctions caractéristiques communes des polyesters

Groupement	Fréquences (cm ⁻¹)
C=O ester	1716-1732
CH ₂	2945-2956
C-O-C ester	1100-1200
OH terminal	3429-3552

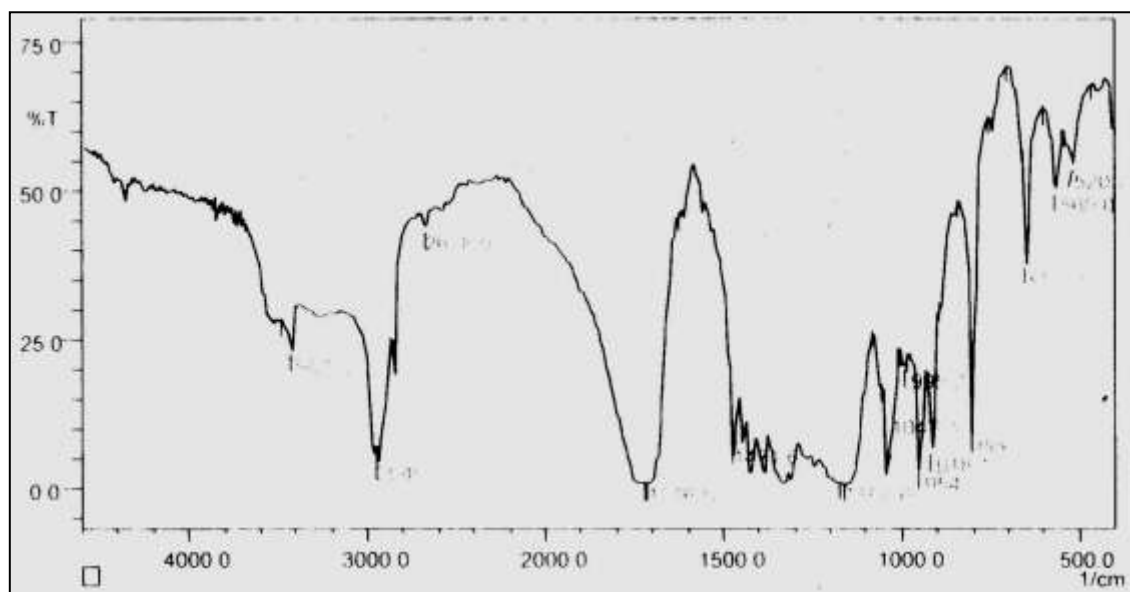


Figure VI-6 : Spectre IR du poly(succinate de buthyl) (PBS).

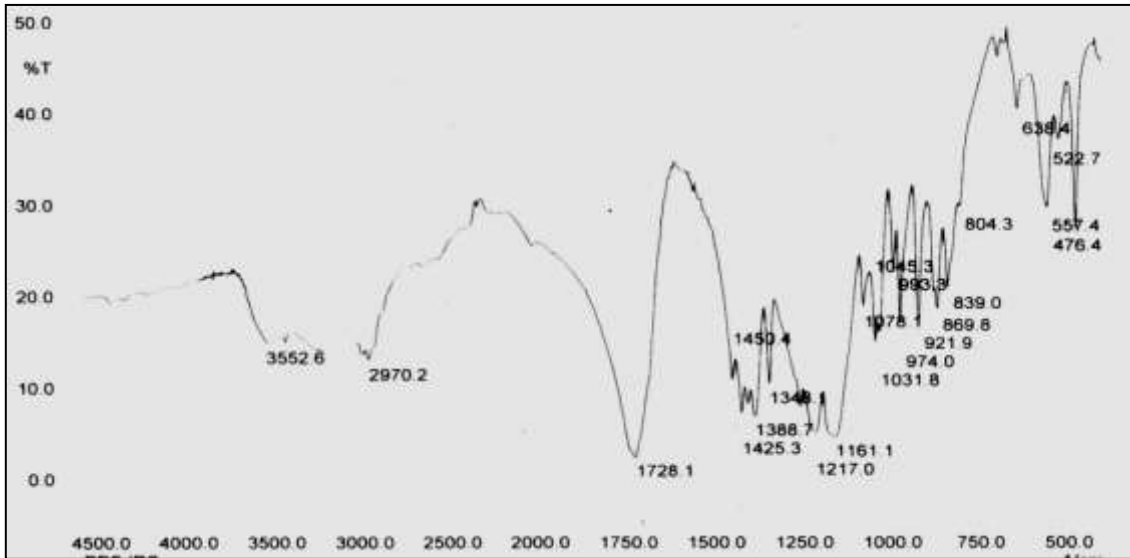


Figure VI-7 : Spectre IR du polyadipate d'éthyl (PEA).

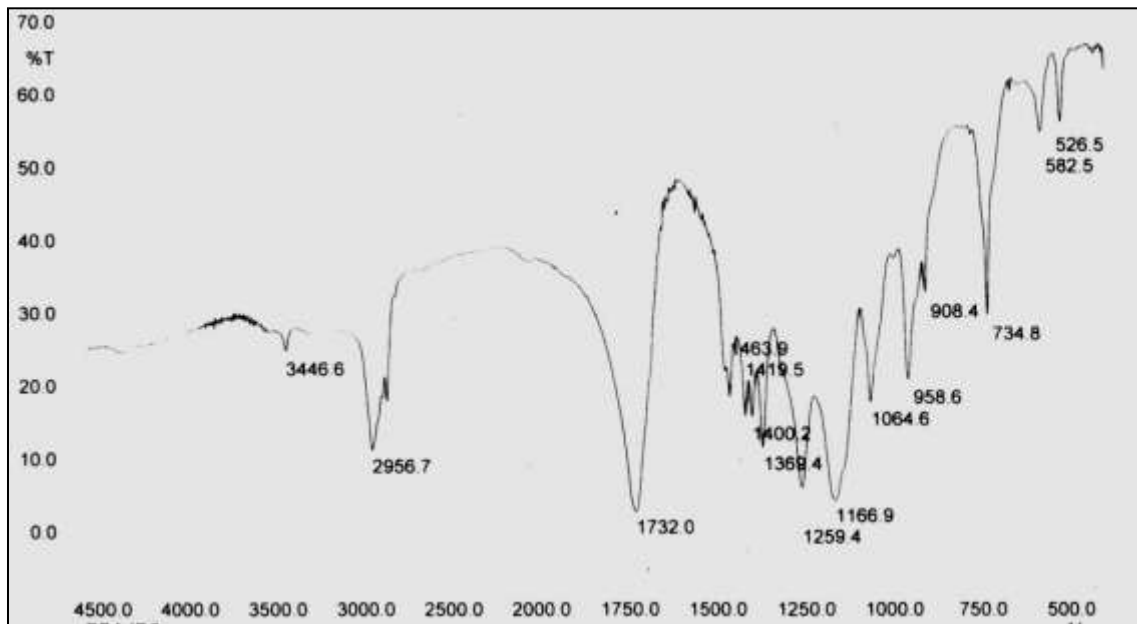


Figure VI-8 : Spectre IR du polyadipate de buthyl (PBA).

1.2.2 Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont notamment utilisés dans l'étude de la stéréorégularité des polymères. Les déplacements chimiques observés sur ces spectres permettent de déterminer la configuration des motifs monomères consécutifs se trouvant dans la chaîne

principale des polymères, d'une façon générale les pics apparaissent plus larges que ceux des monomères, cela est dû à l'effet du voisinage des motifs. La largeur des pics est en rapport direct avec les masses moléculaires des chaînes de polymère.

La RMN des polymères permet de fournir des renseignements sur la microstructure des chaînes et de préciser la structure des motifs élémentaires. Une étude détaillée des intégrations pourrait déterminer la composition et la structure d'un copolymère.

A la différence des petites molécules organiques, les macromolécules en solution jouissent d'une liberté de mouvement relativement réduite, ce qui conduit à un élargissement des pics à la base, il y a une impossibilité de mettre en évidence les couplages spin-spin observés dans le cas des petites molécules. La résolution des pics est bien améliorée avec un appareil à champ élevé (300 ou 500 MHz). Le recours à la spectroscopie RMN ^{13}C bien que plus complexe, présente une meilleure résolution des pics des polymères et par conséquent une meilleure interprétation des spectres.

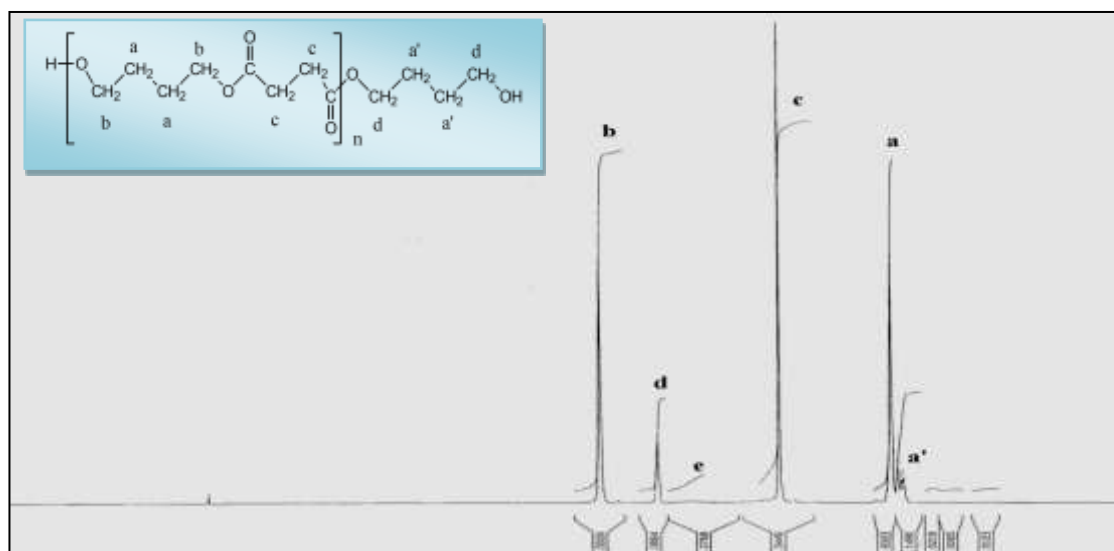


Figure VI-9 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) du PBS.

L'analyse spectroscopique de ce polymère conduit aux résultats regroupés dans le tableau VI-8, qui confirme bien l'obtention des structures attendues. Là aussi, les signaux des protons des extrémités de chaînes sont de faible intensité.

Tableau VI-8 Attribution des signaux RMN ¹H du PBS

Protons caractéristiques	Déplacements chimiques en ppm
CH ₂ (a)	1,65
CH ₂ (a')	1,55
CH ₂ (c)	2,55
CH ₂ (d)	3,55
CH ₂ (b)	4,05

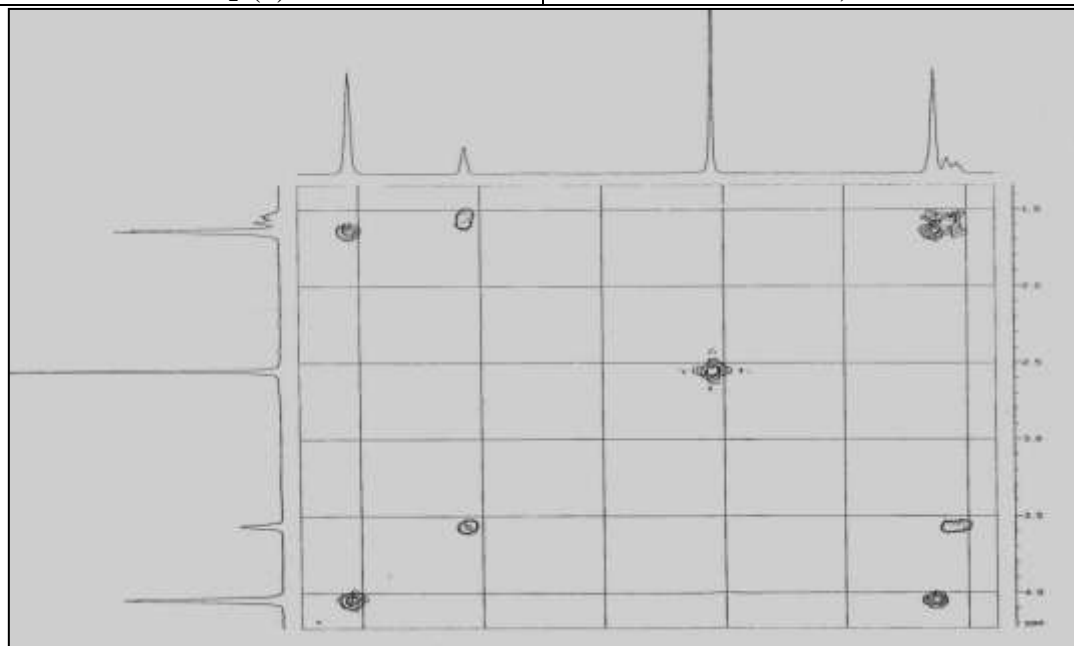


Figure VI-10: Spectre RMN 2D (cosy ¹H-¹H, CDCl₃, 500 MHz) du PBS.

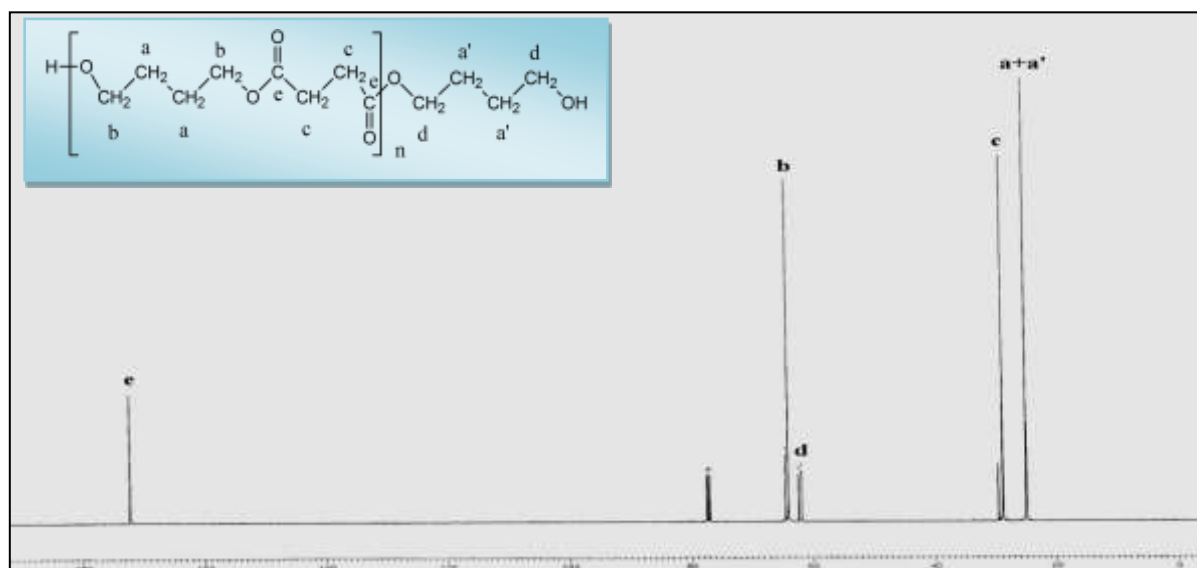


Figure VI-11 : Spectre RMN ¹³C (CDCl₃) du PBS.

- Le tableau VI-9 résume les attributions des signaux aux carbones correspondants du polymère PBS:

Tableau VI-9 signaux des carbones correspondants au PBS

Carbones caractéristiques	Déplacements chimiques en ppm
^a CH ₂	25
^{a'} CH ₂	25
^c CH ₂	29
^d CH ₂	62
^b CH ₂	64
^e CO ester	172

Le spectre RMN¹³C du polymère montre en particulier un signal à 172 ppm relatif aux carbones des esters, absent dans le cas des monomères de départ. Ce spectre a permis de déterminer avec exactitude la fonctionnalité des poly(butylène succinate) préparé.

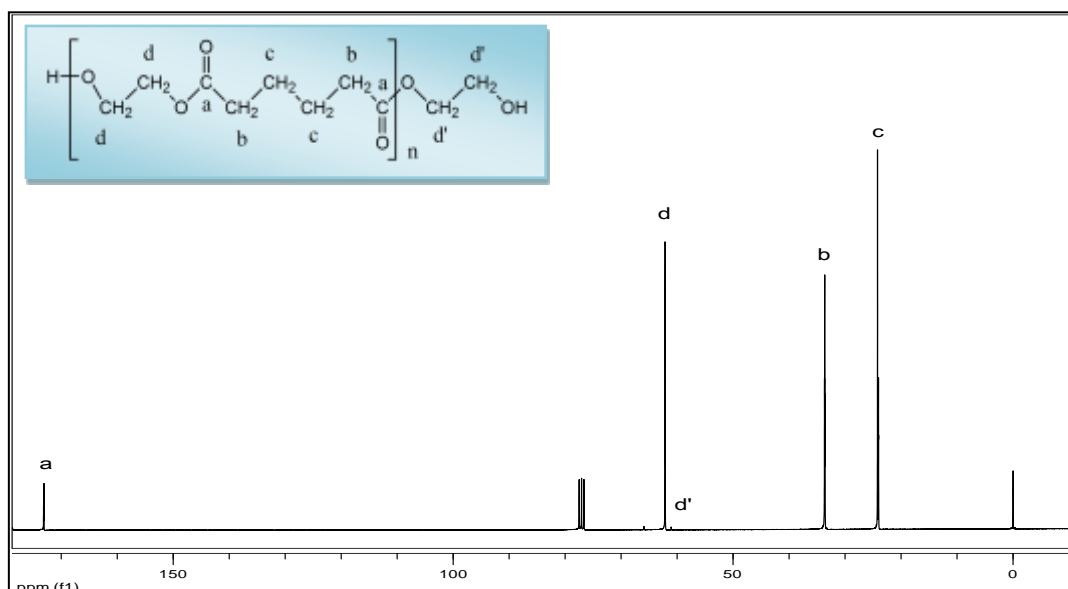


Figure VI-12 : Spectre RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) du PEA.

Le tableau VI-10 résume les attributions des signaux aux carbones correspondants du polymère PEA:

Tableau VI-10 attributions des carbones correspondants au PEA:

Carbones caractéristiques	Déplacements chimiques en ppm
^c CH ₂	24,17
^b CH ₂	33,64
^d CH ₂	62,10
^{d'} CH ₂	62,10
^a CO	173

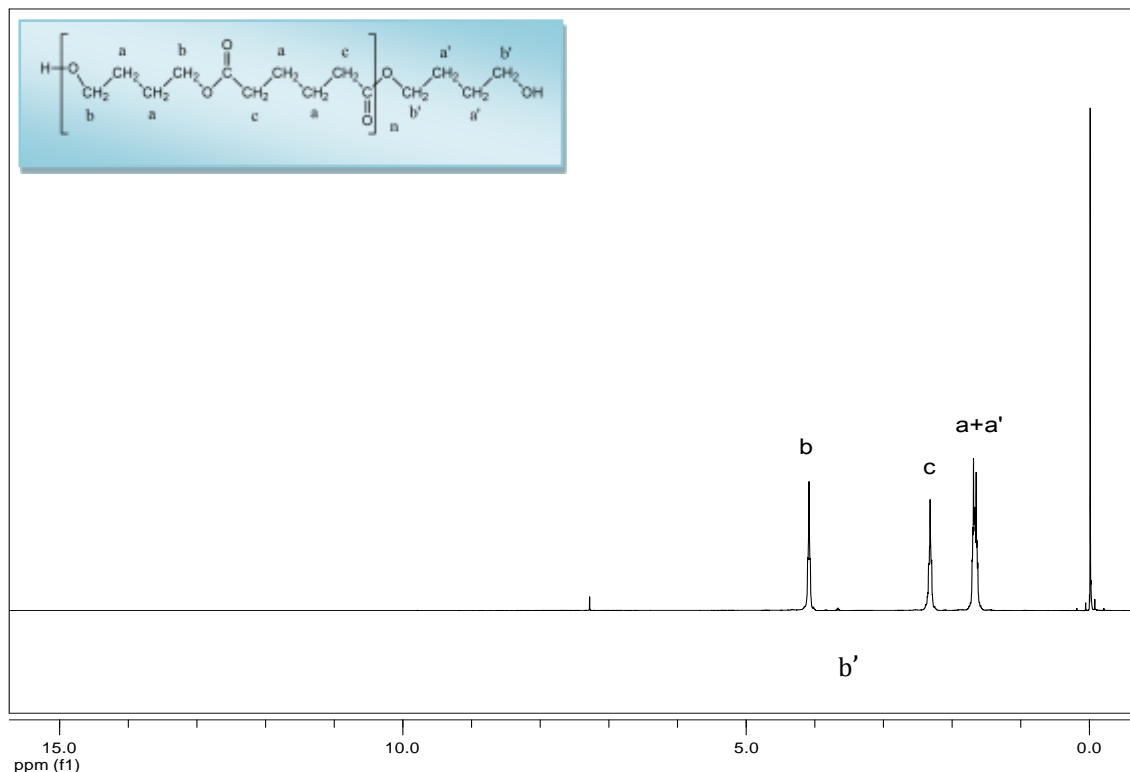


Figure VI-13 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) du PBA.

Les attributions des différents signaux du polymère PBA sont représentés dans le tableau VI-11 :

Tableau VI-11 signaux RMN ^1H du polymère PBA

Protons caractéristiques	Déplacements chimiques en ppm
CH_2 (a)	1,65
CH_2 (a')	1,65
CH_2 (c)	2,30
CH_2 (b)	4,08
CH_2 (b')	4,08

1.2.3 Analyse calorimétrique différentielle (DSC) :

La transition vitreuse T_g dépend de la vitesse, plus la vitesse de chauffage / refroidissement ou de sollicitation sont élevés, plus la T_g est grande, il en est de même pour le point fusion. Exemple : $T_f \text{ PBS (refroidissement)} > T_f \text{ PBS (chauffage)}$. On note une température moyenne $T_g \text{ PBS} = 65 \text{ }^\circ\text{C}$.

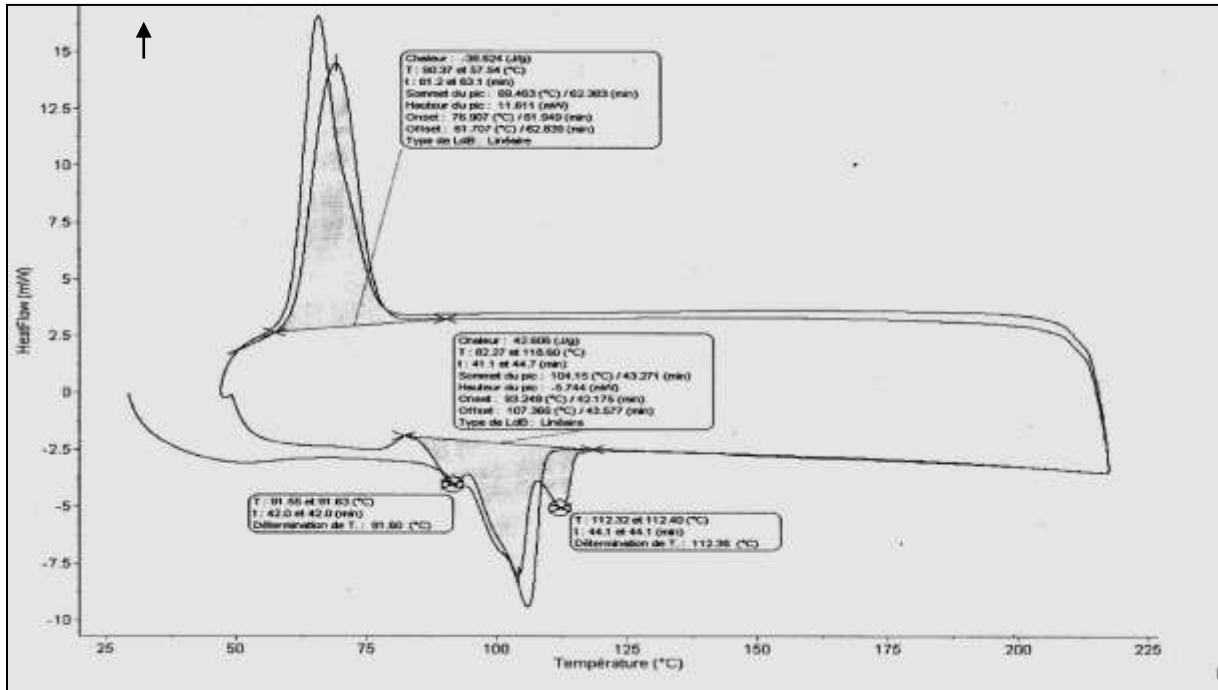


Figure VI-14 : Spectre DSC du poly(Succinate de Butyl) (PBS).

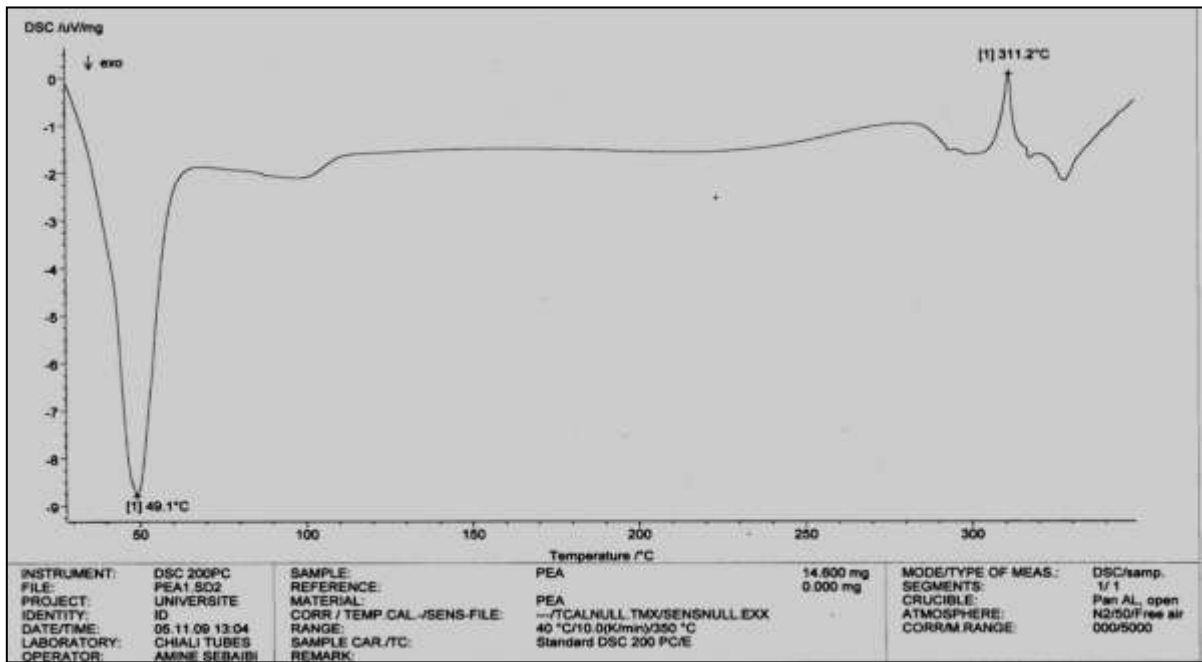


Figure VI-15 Spectre DSC du poly(Adipate d'Ethyl) (PEA).

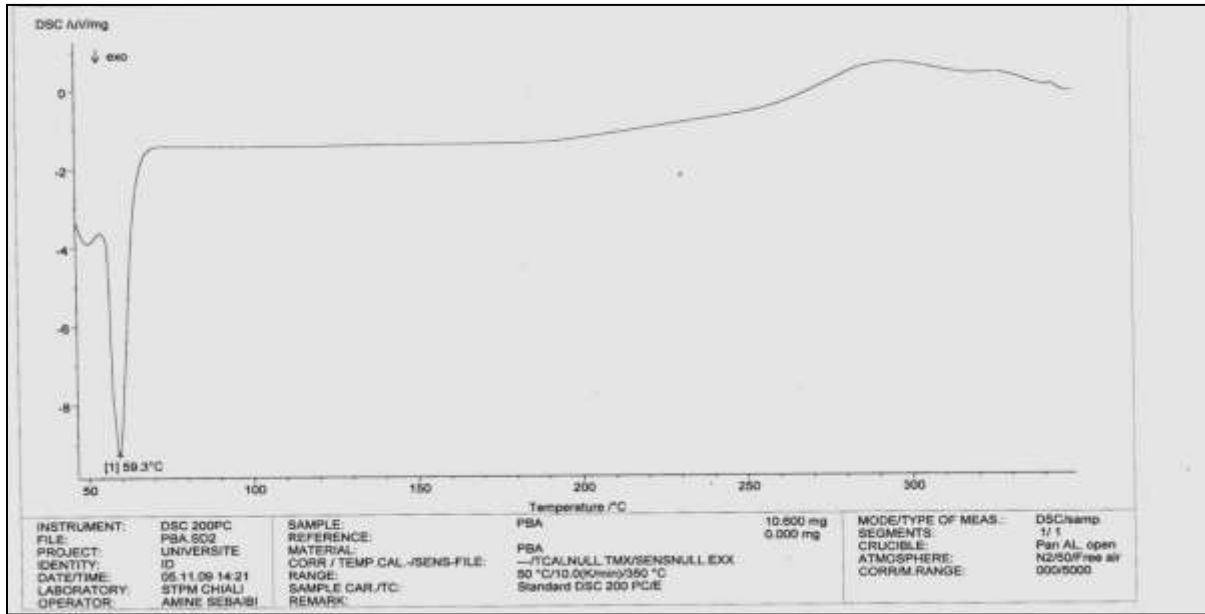


Figure VI-16 Spectre DSC du poly(Adipate de Butyl) (PBA).

Le tableau VI-12 résume les propriétés thermiques des polyesters étudiés :

Tableau VI-12 propriétés thermiques des polyesters étudiés

Type de polymère	Température de fusion T_f (°C)	Température de transition vitreuse T_g (°C)
PBS	104	65
PEA	49,1	/
PBA	59,3	/

1.2.4 Détermination de la masse molaire par viscosimétrie :

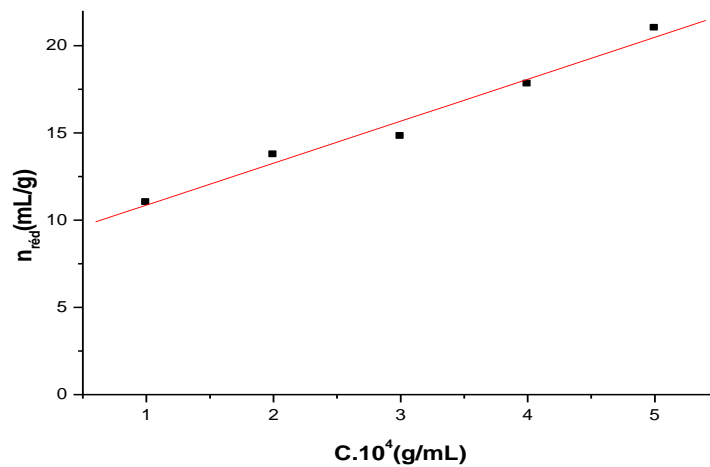


Figure VI-17 : Evolution de la viscosité réduite du PBS en fonction de leurs concentrations.

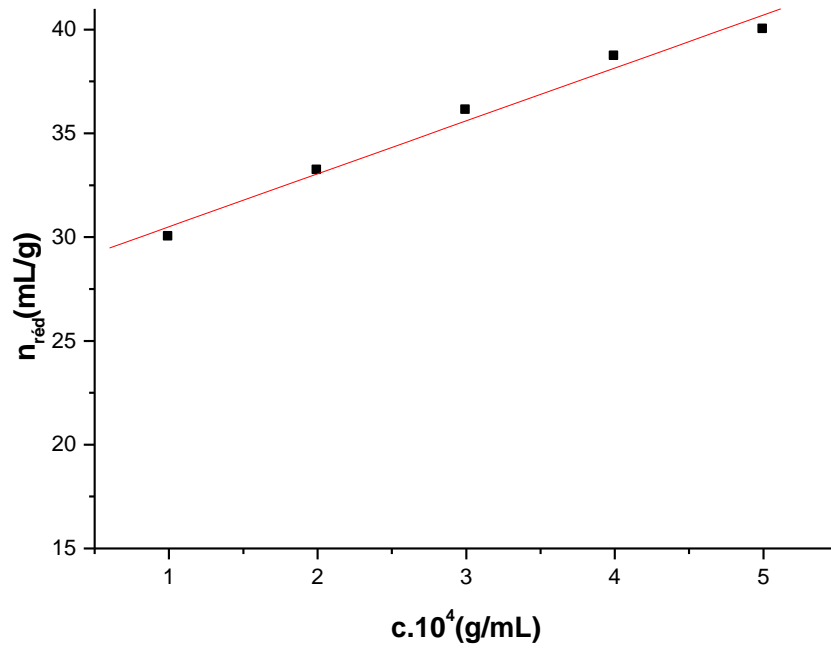


Figure VI-18 : Evolution de la viscosité réduite du PEA en fonction de leurs concentrations.

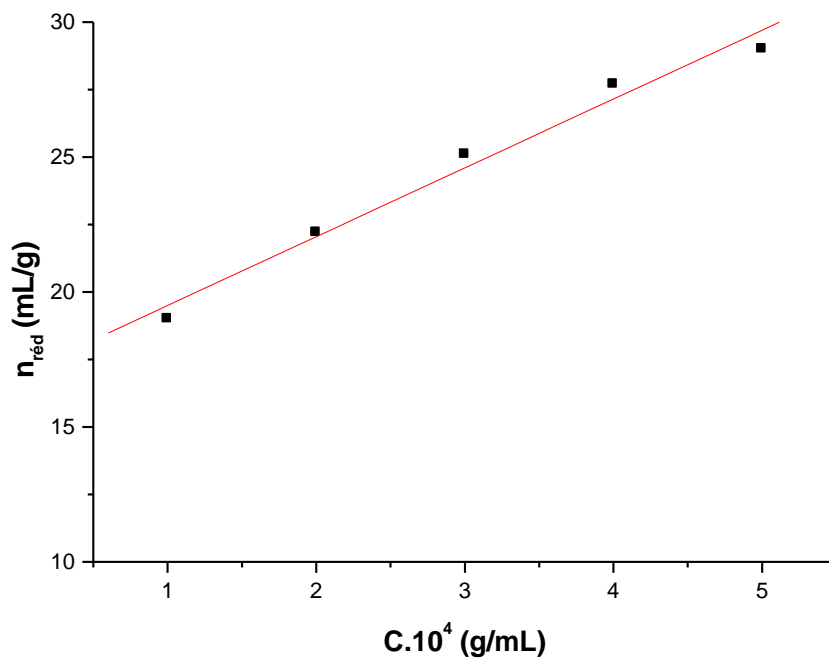


Figure VI-19 : Evolution de la viscosité réduite du PBA en fonction de leurs concentrations.

Les masses molaires moyennes des polymères synthétisés sont donc:

Tableau VI-13 masses molaires moyennes des polymères synthétisés

polymères	$[\eta](\text{mL/g})^{(a)}$	$M_v^{(b)}$
PBS	8,445	1648
PEA	27,95	7400
PBA	16,95	3960

a) la viscosité intrinsèque du polymère final mesurée dans le chloroforme à 20°C.

b) M_v est calculée à partir de la relation de Mark-Houwink.

1.2.5 Propriétés macromoléculaires (La solubilité) :

Le tableau VI-14 montre les résultats d'essais de solubilité effectués sur tous nos polymères synthétisés:

Tableau VI-14 Tests de solubilité des polymères synthétisés

Solvant	PBS	PEA	PBA
CH ₃ OH	insoluble	insoluble	Insoluble
C ₂ H ₅ OH	insoluble	insoluble	Insoluble
H ₂ O	insoluble	insoluble	Insoluble
Ether diéthylique	insoluble	insoluble	Insoluble
CH ₃ Cl	soluble	soluble	Soluble
CH ₂ Cl ₂	soluble	soluble	Soluble
THF	insoluble	soluble	Soluble
Acétone	insoluble	soluble	Soluble
dioxane	soluble	soluble	Soluble
CH ₃ CN	soluble	soluble	/
toluène	/	/	/

Les trois polyesters sont solubles dans beaucoup de solvants organiques comme le chloroforme, l'acétonitrile, l'acétone et le dioxane.

Dans l'eau et dans les alcools, les polymères ne sont pas solubles ni à chaud ni à froid.

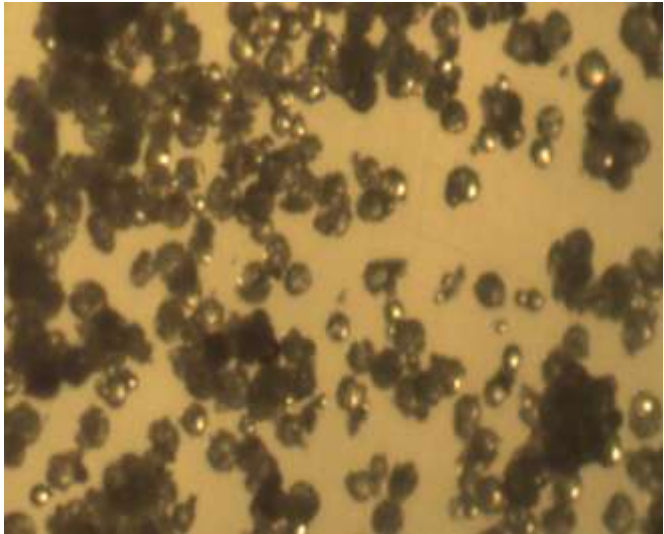
2. Microsphères élaborées:

Dans cette partie de la mise au point expérimentale de quelques formes orales solides, nous avons élaboré plusieurs formules de microsphères par le procédé d'évaporation de solvant à base d'éthylcellulose (polymère biocompatible) et des trois polyesters: PBA, PBS et le PEA (polymères biodégradables) que nous avons synthétisés et caractérisés.

Le mode opératoire de leur élaboration étant bien décrit dans le chapitre précédent, nous nous contentons de préciser que nous avons travaillé pour chaque polymère avec deux type de pales : 4 et 6 d'où l'étude de l'effet du pas du mobile; aussi pour le même pas du mobile, nous avons élaboré des formules de microsphères en variant le tensioactif: soit PVA ou le Tween 80 ; ce qui nous a emmené à faire vingt élaborations dont seulement onze ont réussi; résultat qui est dû en majorité aux caractéristiques du polymère utilisé vis à vis des paramètres physicochimiques étudiés.

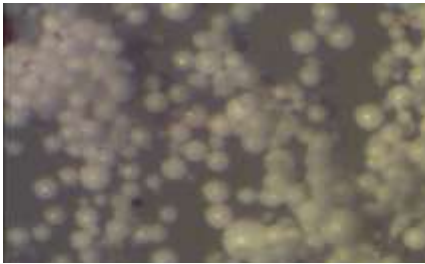
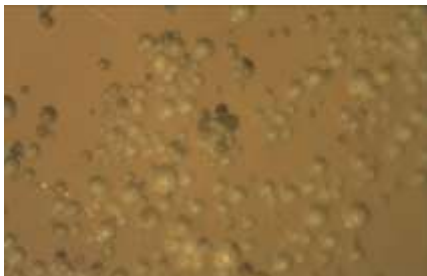
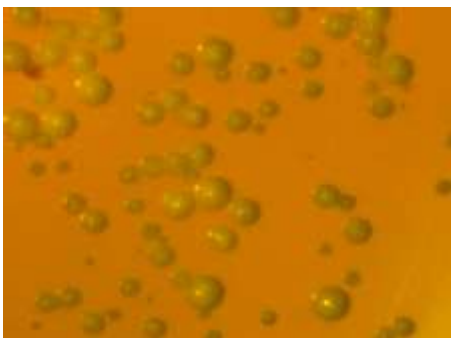
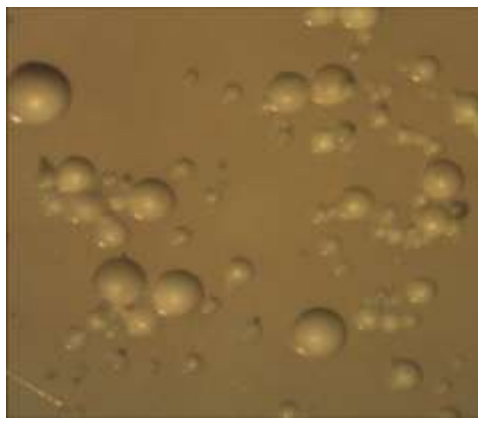
2.1 Observation de la surface et Morphologie des Microsphères par Microscopie Optique (MO)

2.1.1 Microsphère à base du PBS


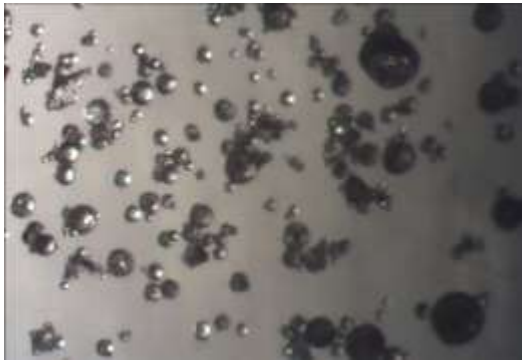
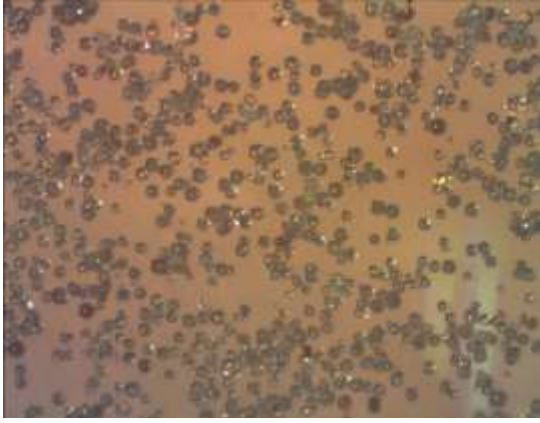
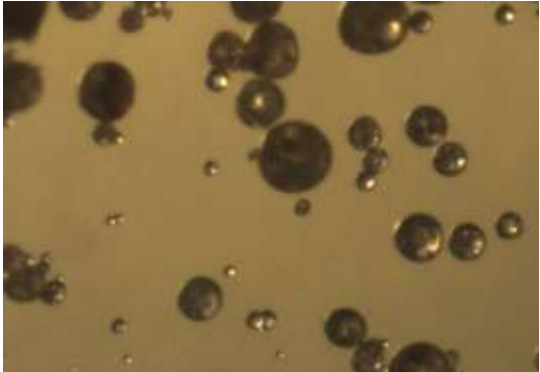
N° du lot	Pas du mobile	Tensioactif	Vue microscopique
01	6 pales	PVA	--
02	6 pales	Tween80	--
03	4 pales	PVA	
04	4 pales	Tween80	--

--: résultat négatif

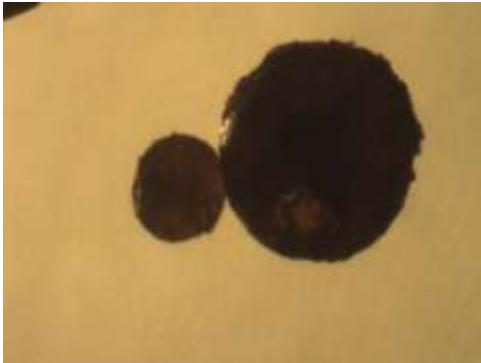
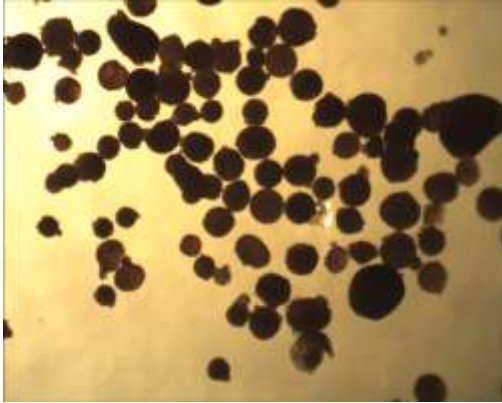
2.1.2 Microsphère à base d'éthylcellulose: Les résultats microscopiques sont illustrés dans le tableau suivant afin de bien voir l'effet du pas du mobile ainsi que celui du tensioactif:

N° du lot	Pas du mobile	Tensioactif	Vue microscopique
05	6 pales	PVA	
06	6 pales	Tween80	
07	4 pales	PVA	
08	4 pales	Tween80	

2.1.3 Microsphère à base du PBA:

N° du lot	Pas du mobile	Tensioactif	Vue microscopique
09	6 pales	PVA	
10	6 pales	Tween80	
11	4 pales	PVA	
12	4 pales	Tween80	

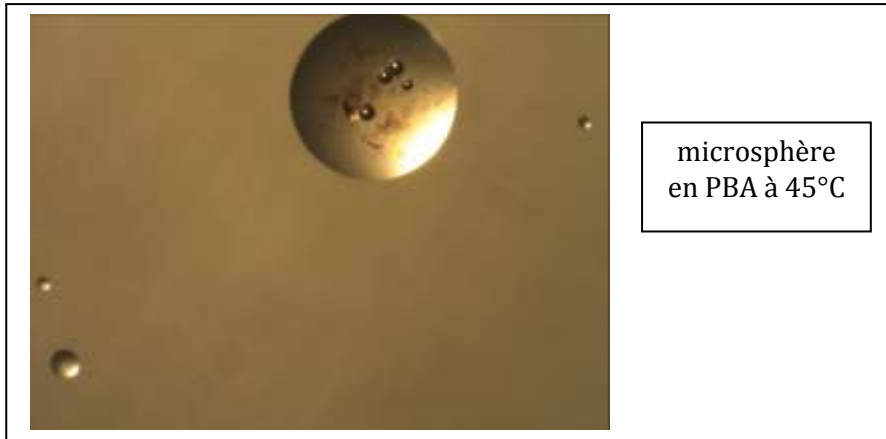
2.1.4 Microsphères à base du PEA :

N° du lot	Pas du mobile	Tensioactif	Vue microscopique
13	6 pales	PVA	--
14	6 pales	Tween80	
15	4 pales	PVA	--
16	4 pales	Tween80	

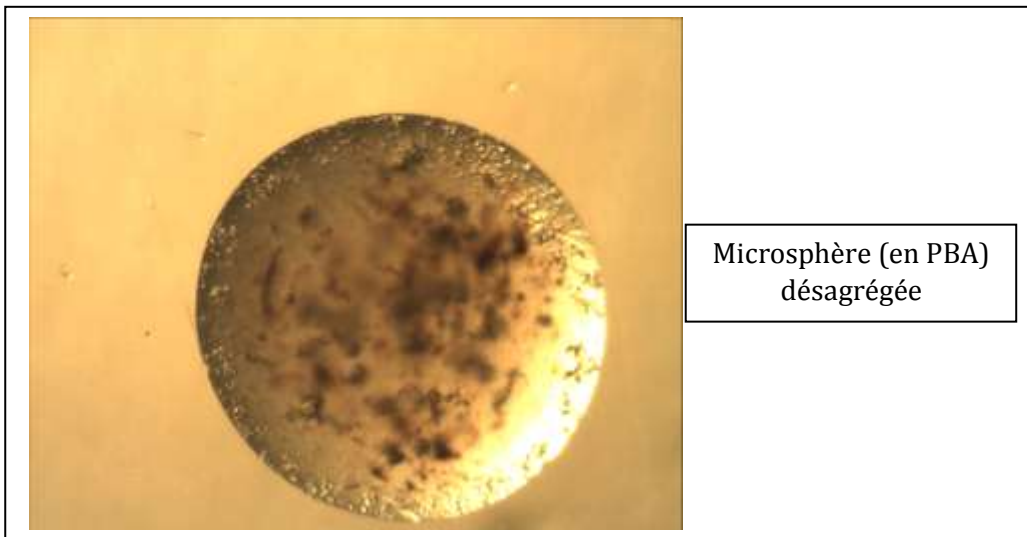
--: résultat négatif.

Selon ces résultats, nous constatons que pour l'éthylcellulose (EC) et le PBA, les résultats sont positifs dans les quatre cas; à savoir la qualité de leurs caractéristiques physicochimiques ; or pour le PBS les microsphères ne se sont formées qu'en utilisant un pas de 4 et le PVA comme tensioactif.

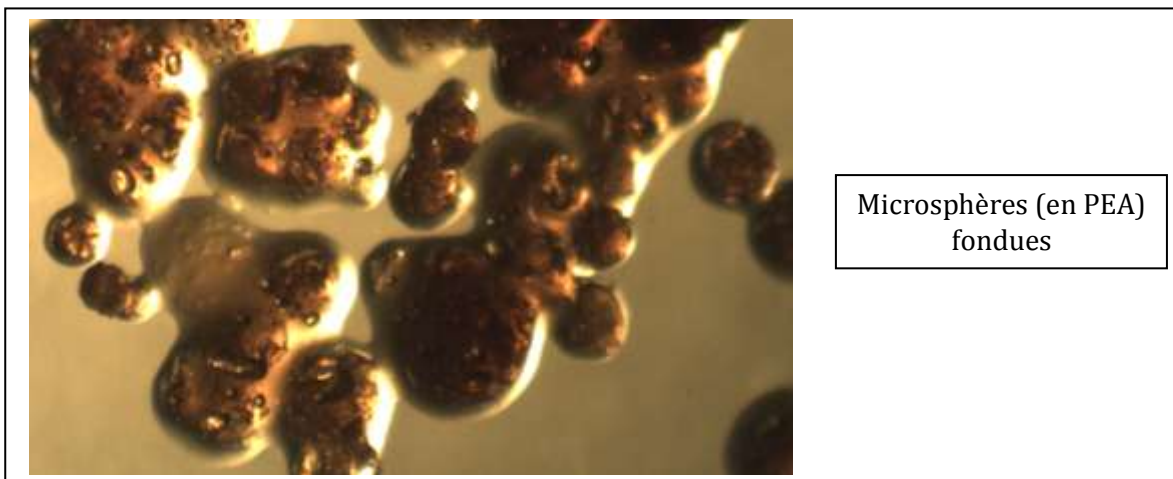
Les microsphères à base de PBA et de PEA commencent à se désagréger à environ 45°C et 39°C, respectivement:



microsphère
en PBA à 45°C



Microsphère (en PBA)
désagrégée



Microsphères (en PEA)
fondues

Les résultats de la microencapsulation qui nous intéressent englobent *le rendement* et les caractéristiques des microsphères à savoir *la teneur en P.A, la taille, la morphologie, la dispersion et le volume apparent*⁽¹⁾.

□ Dimension des microsphères:

La microscopie est l’une des méthodes utilisées pour la mesure de la taille des particules ; elle englobe la microscopie optique, à balayage (MEB) et à transmission(MET). Nous concernant, nous avons caractérisé les tailles de nos microsphères par microscopie optique puis quelques lots par MEB.

➤ **Détermination de la taille des microsphères par microscopie optique :**

Selon la méthode, détaillée dans le chapitre précédant, nous avons abouti aux résultats des distributions en taille de tous les lots; l'un de ces derniers sera pris comme exemple par la suite et les autres sont détaillés en annexe.

✓ **Exemple de calcul :**

Le calcul suivant est celui d’un lot de microsphères (lot11) pour lequel on a distingué 3 Classes de microsphères de diamètres de centres différents (de 50 µm à 250 µm), on dénombre alors l’effectif dans chaque classe, et on fait le calcul ci-dessous.

TableauVI-15 : Résultats de distribution en taille du lot (11)

classe	centre de classe d _i (µm)	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n _i	n _i *d _i	%	n _i *d _i ²	%	n _i *d _i ³	%	n _i *d _i ⁴
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	50	38	1900	2,600	95000	0,854	475E+4	0,272	237500000
2	150	451	67650	92,607	10147500	91,275	152212,5E+4	87,196	2,2832E+11
3	250	14	3500	4,791	875000	7,870	21875E+4	12,531	5,4688E+10
somme	/	503	73050	100	11117500	100	174562,5E+4	100	2,8324E+11

Diamètres moyens (µm) :

d₁₀ = 145,228

d₃₂ = 157,015

d₄₃ = 162,259

Dispersion (δ) = d₄₃/d₁₀,

δ = 1,11

⁽¹⁾Les volumes apparents de chaque lot sont mentionnés par la suite dans la partie "remplissage des gélules".

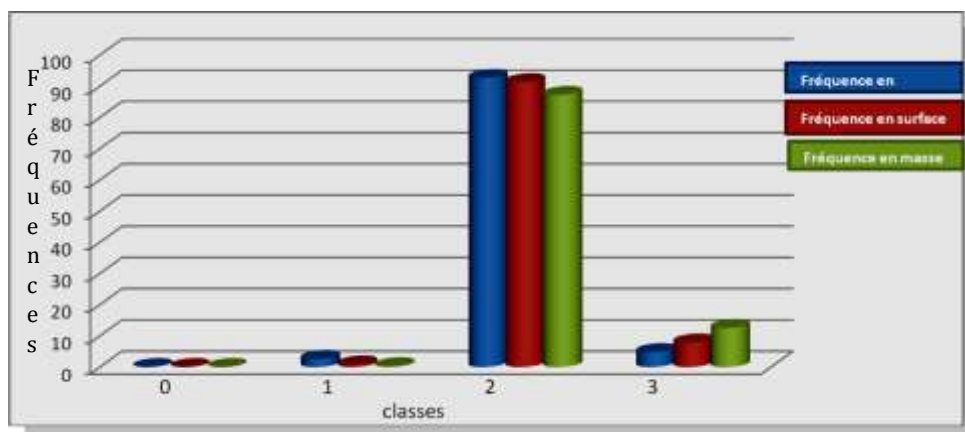


Figure VI-20 : Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du P.A (lot(11))

Tableau VI-16 : Résultats granulométriques de la microencapsulation du P.A

Formulation	d₁₀ (µm)	d₃₂ (µm)	d₄₃ (µm)	Efficacité (%)	Rdt (%)	Teneur (%)	Dispersion
3: PBS-4pales-PVA	27,799	33,242	34,702	16,98	38,05	14,86	1,25
5: EC-6pales-PVA	51,00	61,90	65,80	25,60	57,41	14,86	1,29
6-EC-6pales-Tween80	68,13	80,51	85,11	33,92	80,04	14,13	1,24
7: EC-4pales-PVA	70,00	70,00	70,00	21,91	47,89	15,25	1,00
8:EC-4pales-Tween80	10,48	17,51	30,14	17,13	43,26	13,20	2,87
9: PBA-6pales-PVA	288,80	302,04	305,29	19,81	38,34	17,22	1,05
10: PBA-6pales-Tween80	273,53	296,66	298,87	07,47	23,32	10,67	1,09
11:PBA-4pales-PVA	145,22	157,01	162,25	23,96	36,84	21,67	1,11
12:PBA-4pales-Tween80	157,43	185,33	198,48	27,91	66,92	13,90	1,26
14: PEA-6pales-Tween80	274,2	343,76	375,55	0,018	04,00	0,63	1,36
16:PEA-4pales-Tween80	143,90	154,73	158,85	0,02	02,13	0,32	1,10

Ces résultats paraissent de bons à excellents pour tous les lots sauf pour les lots (8) et (14) où les indices de polydispersité dépassent les 1,3 chose qui est inacceptable par la pharmacopée. Aussi, nous constatons de très faibles rendements, teneurs et efficacité pour

les lots à base de PEA (14 et 16); aussi leur effritement est à environ 39°C. De là nous avons éliminé ces deux lots pour la suite de nos études.

L'effet du tensioactif n'a pas un grand impact sur la taille des microparticules sauf pour le cas des formules (07) et (08) où (en les comparant) nous voyons bien que l'utilisation du Tween80 fait diminuer clairement la taille des microsphères.

Dans le cas général, l'augmentation du nombre de pales fait diminuer la taille des microparticules, phénomène expliquant:

* dans le cas des formules à base du PBS, la taille des microsphères en utilisant 4 pales est de l'ordre de 30µm mais en augmentant le nombre de pales à 6 nous sommes arrivés jusqu'à la destruction ou la non formation des microparticules à cause de la forte rupture des chaînes du polymère matrice. Aussi, en comparant les formules (03) et (04) où nous avons utilisé le même nombre de pales mais le Tween 80 comme tensioactif (qui dans la plupart des cas que nous avons étudié fait diminuer la taille des microparticules) nous avons abouti à un résultat négatif; ce dernier tensioactif ne nous a pas permis d'aboutir, dans ce cas, à des microparticules de taille plus faible que 30µm ce qui peut être expliqué par l'intervention de l'effet de la matrice.

*Dans le cas du PBA, le phénomène de la microencapsulation multinucléaire ne nous permet pas de bien voir et juger l'effet du nombre de pales sur la taille des microparticules (figure VI-23).

2.2 Observation de la surface et morphologie des microsphères par Microscopie Optique à Balayage (MEB)

Ces analyses MEB de ces lots confirment les indices de dispersion presque unitaires.

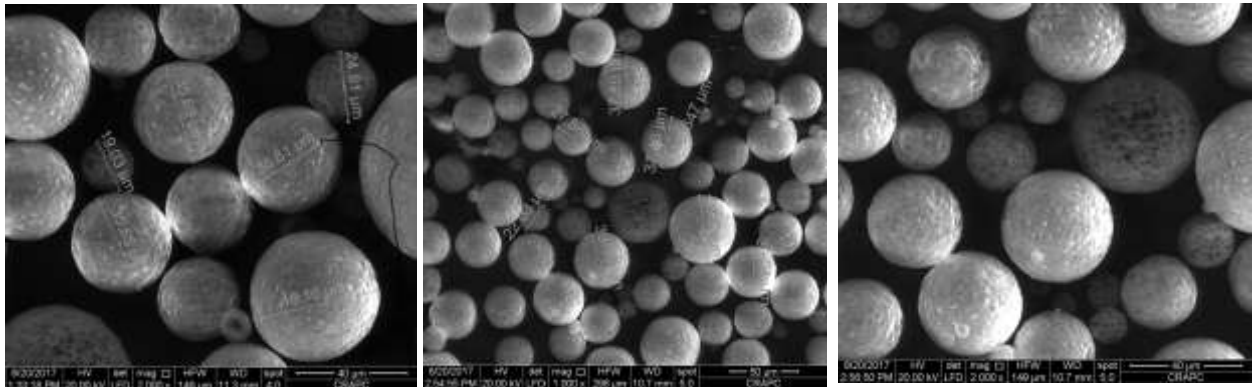


Figure VI-21. Micrographies MEB des Microsphères du lot 7 (EC-4pales-PVA)

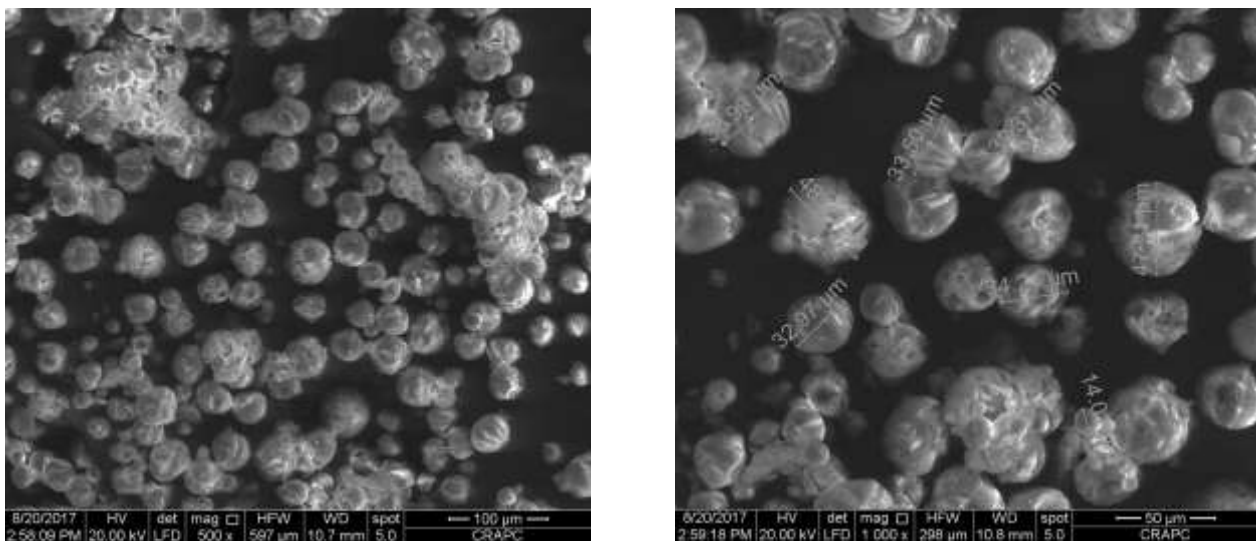


Figure VI-22. Micrographies MEB des Microsphères du lot 3 (PBS-4pales-PVA)

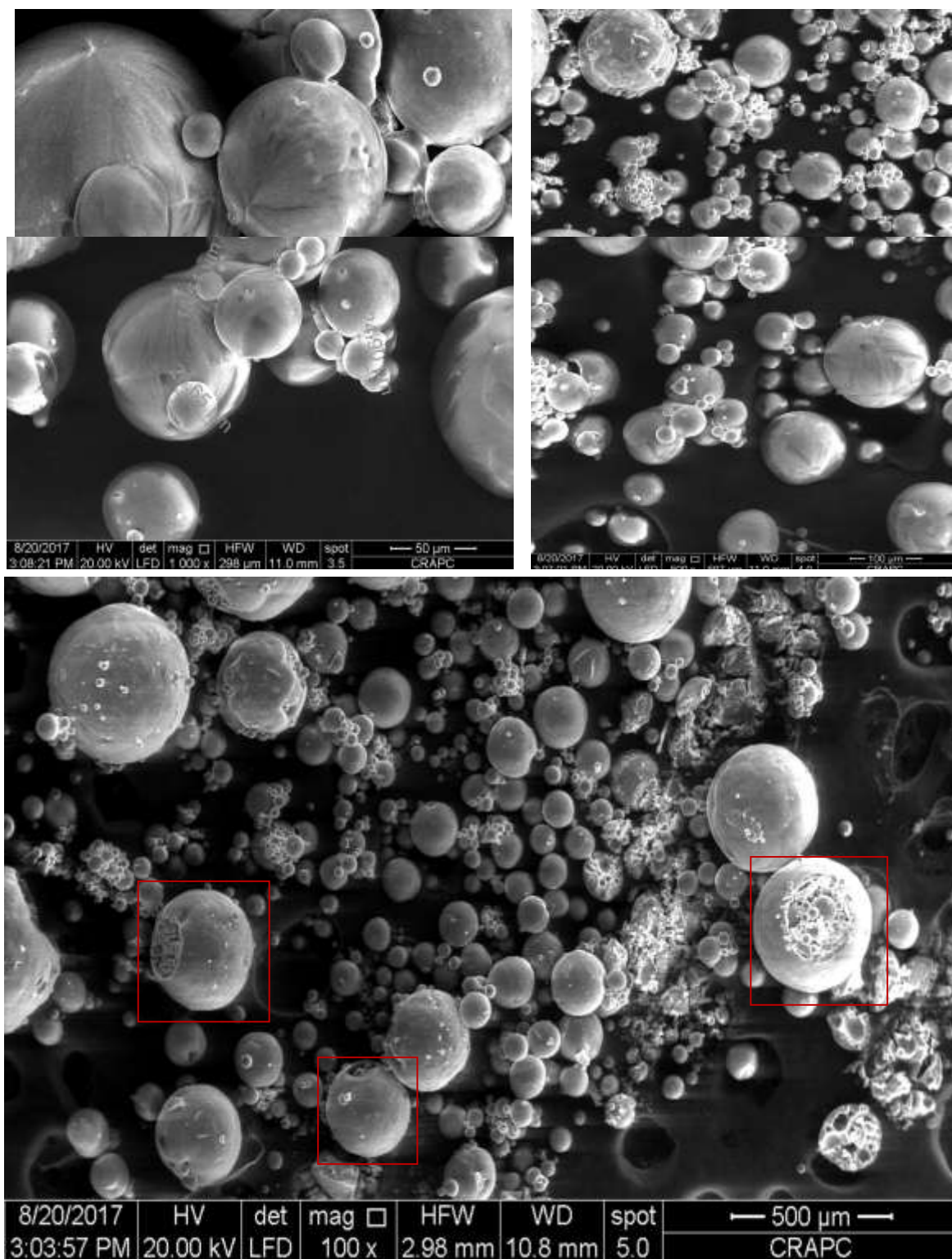


Figure VI-23. Micrographies MEB des Microsphères du lot 11 (PBA-4pales-PVA)

L'observation par Microscopie Electronique à Balayage de ces lots de microsphères préparées montre que ces dernières ont une forme sphérique; paraissent avec une surface uniformément poreuse et plus ou moins ridée pour les microsphères à base d'EC₁₀ (figure VI-21); des surfaces plus ou moins enchevêtrées avec des dimensions de pores non uniformes pour le lot à base du PBS (figure VI-22) et des surfaces lisses à ridées dont les pores sont non observables attestant en forte probabilité une faible porosité ou bien de faibles dimensions des pores pour les lots à base du PBA; aussi dans ce dernier cas nous constatons les microparticules de cette dernière formulation paraissent multinucléaires, cependant, nous devons noter que quelques unes de ces sphères contiennent quelques microsphères de plus petites dimensions(figure VI-23). Ce phénomène peut être expliqué par l'enrobage de quelques gouttelettes de la phase organique par la matrice polymérique lors de l'encapsulation et ceci à 600rpm comme décrit dans le travail de C. Jégat et J. L. Traverdet (2000) [140], où ils ont étudié l'effet de la vitesse d'encapsulation pour un cas similaire et ils ont conclu que ce phénomène apparaissait à vitesse d'agitation inférieure à 1000rpm et n'existe plus à des vitesses supérieures à cette dernière, en plus, il constatèrent que le diamètre de Sauter pour ce type de particules ne varie pas en augmentant la vitesse d'agitation.

2.3 Analyse des Microsphères par Spectroscopie Infra-Rouge (IR) :

Nous donnons les spectres IR de l'agent actif encapsulé pur, du polymère matrice et des microsphères correspondantes. Prenons comme exemple le lot (03) où les spectres sont présentés dans les Figures VI-23 (les spectres des autres lots sont donnés en annexe).

Le spectre IR du lot de microsphères est comparé avec les spectres du P.A pur et avec celui de la matrice (PSB). L'analyse confirme la présence des bandes caractéristiques du 2-aminothiazole dans le spectre des Microsphères préparées. D'autre part, l'étude comparative des spectres IR des produits de départ et des microparticules, nous a permis de s'assurer de la présence effective de l'agent actif dans les microparticules.

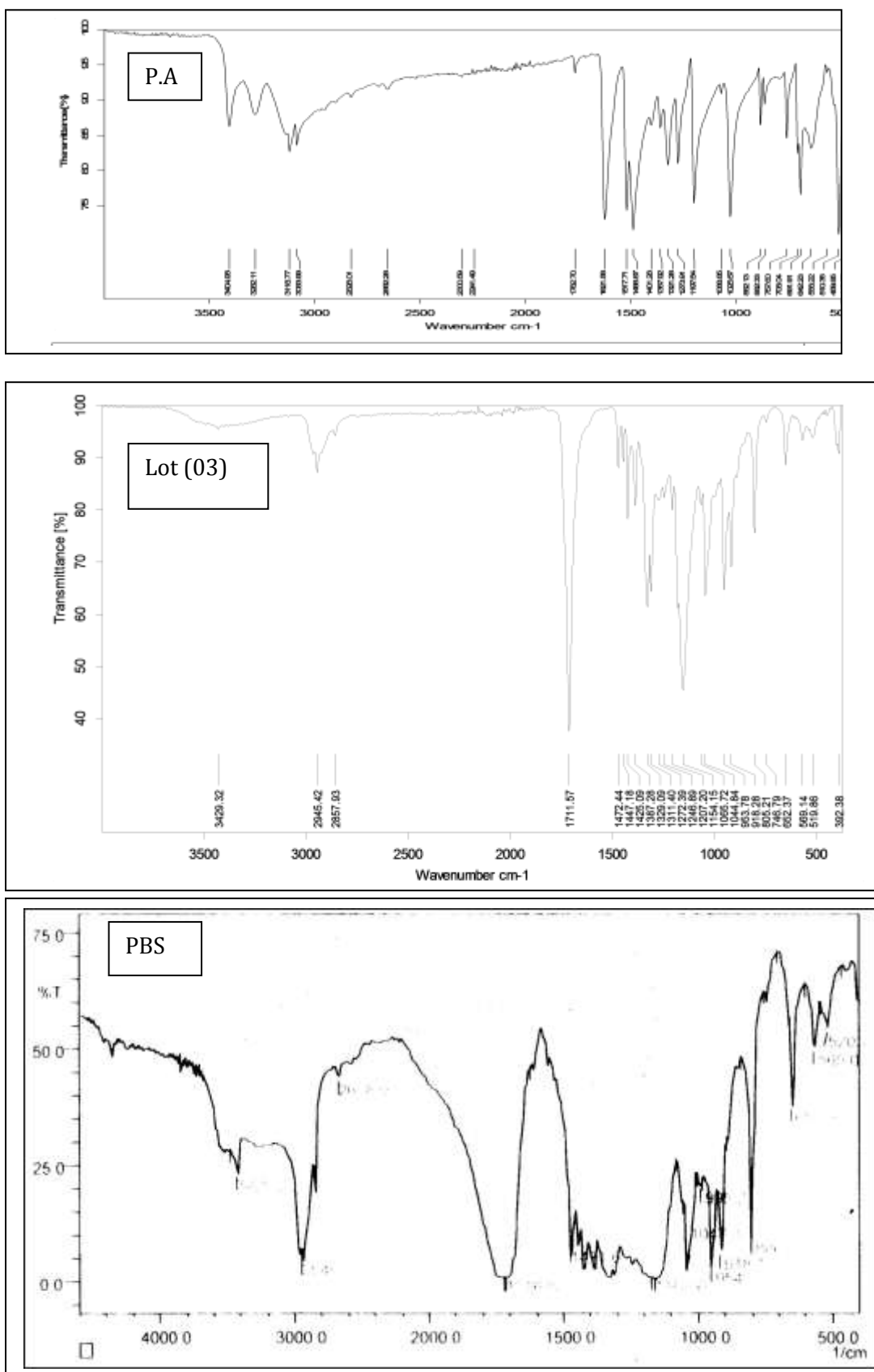


Figure VI-24: spectres IR du P.A, du polymère matrice PSB et des microsphères du lot 3

2.4 Caractérisation des Microsphères par DRX

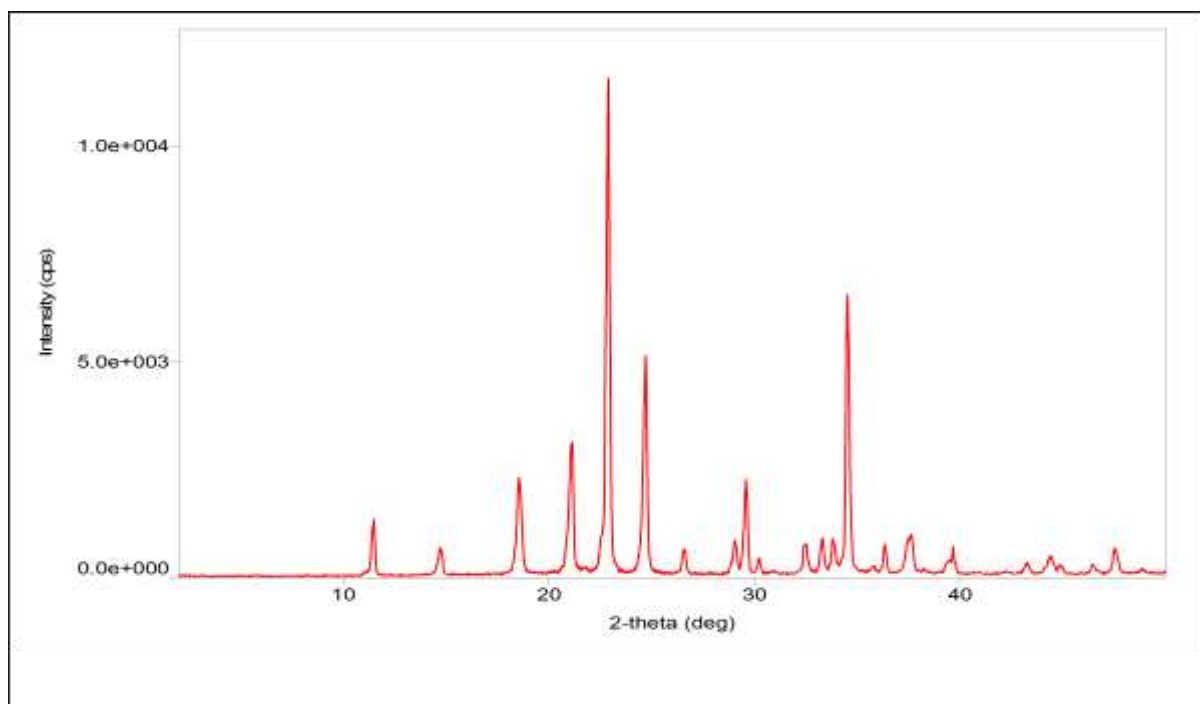


Figure VI-25: :Diffractogrammes RX du PA

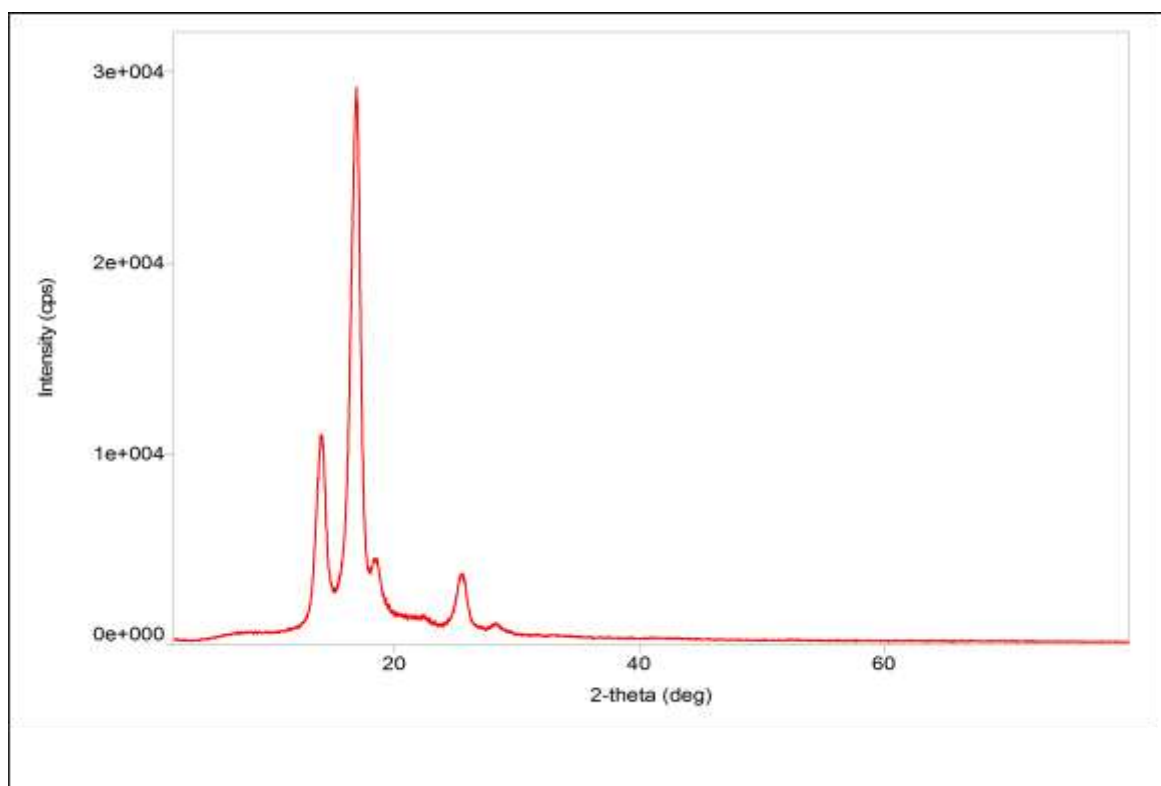


Figure VI-26: :Diffractogrammes RX du lot de microsphères à base de PBS.

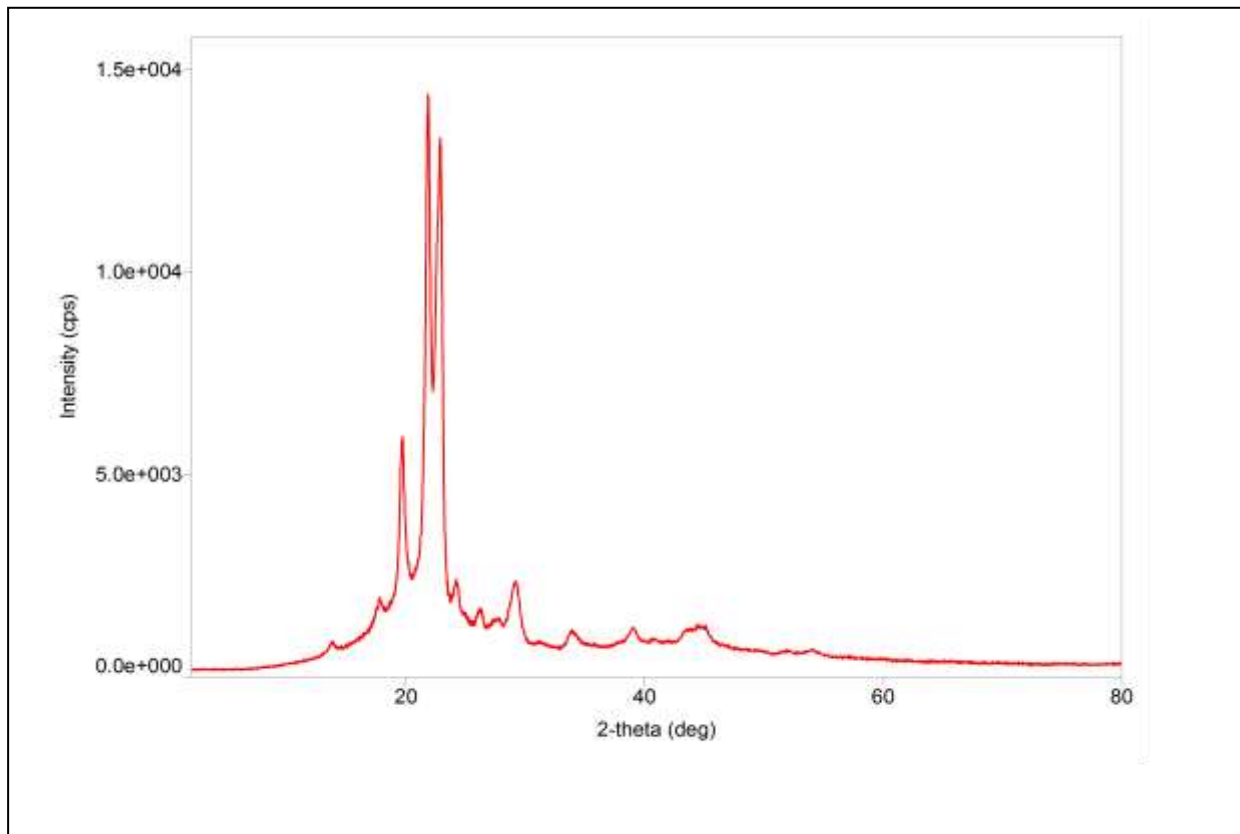


Figure VI-27 :Diffractogrammes RX du PBS

A partir de l'analyse par diffraction des rayons X (figure VI-25), la présence de nombreux pics de diffraction dans le diffractogramme du 2-Aminothiazole pur indique que le P.A est sous une forme cristalline, les pics très intenses à $11,5^\circ$, $18,5^\circ$, $21,4^\circ$, $22,7^\circ$, $24,7^\circ$, $29,6^\circ$ et $34,5^\circ$ ont été sélectionnés comme pics caractéristiques pour le 2-Aminothiazole. Dans le diffractogramme des microsphères, certains pics de diffraction ont disparu et d'autres sont apparus. En fait, les pics à $21,1^\circ$, $22,7^\circ$, $29,6^\circ$ et $34,5^\circ$ ont disparu complètement et de nouveaux pics à 14° , 17° et $22,4^\circ$ sont apparus. Un pic intéressant du PBS ($2\theta = 22,4^\circ$) mais plus large et de plus faible intensité, apparaît dans le spectre des microsphères.

Nous constatons donc sur celui du lot de microsphères la disparition de quelques pics caractéristiques du P.A et d'autres du polymère matrice ainsi que la diminution des intensités de quelques pics caractéristiques du polymère matrice qui ont apparus et ces derniers paraissent larges comparés avec ceux dans le diffractogramme du polymère (PBS) pur. Ceci va en faveur de l'encapsulation effective du P.A par le PBS. Il en est de même pour quelques

autres lots dont les diffractogrammes sont donnés en Annexes accompagnés avec ceux des polymères matrices correspondants.

3. Formulation et remplissage de gélules à base des mirosphères

Dans le tableau VI-17; ci-dessous; nous avons attribué pour chaque type de microsphères: le volume apparent, le numéro de gélule et le volume de diluant:

Tableau VI-17: Caractéristiques des gélules élaborées

Mélange	Volume (mL)	N° gélule	Volume de diluant (mL)
EC/PA (6pales;Tween80)	1,1	000	0,26
EC/PA (4pales; Tween80)	0,4	1	0,08
EC/PA (4 pales; PVA)	0,4	1	0,08
PAB/PA (6pale;Tween80)	< 0,1	5
PAB/PA (4pales; PVA)	< 0,1	5
PSB/PA (4pales; PVA)	0,1	5	0,03
PAB/PA (6pales;PVA)	< 0,1	5
PAB (4pales;Tween80)	0,25	3	0,02

NB : pour les volumes < 0,1 mL on peut les considérer à 0,05mL et volume de diluant est dans ce cas 0,08 mL

Ces gélules fabriquées à base de gélatine, se désagrègent rapidement; et c'est pourquoi nous nous sommes contentés des cinétiques de libération des microsphères déjà étudiées.

4. Etude cinétique des libérations à partir des formes choisies

4. 1. Etude des cinétiques de libération du principe actif à partir du monomère (Im) et de son copolymère Cp₂ en milieux homogènes hydroéthanoliques (20/80) :

Tout d'abord, et avant d'entamer ces études cinétiques, nous rappelons que nous avons commencé par identifier la forme hydrolysée de notre fonction relais base de Schiff en fonction du pH, et le type de sa catalyse selon les protocoles et méthodes décrits dans le chapitre précédant (chapitre V) .

4.1.1 Hydrolyse de la mono-imine Im :

Avant d'entamer cette étude nous avons pris les spectres dans l'éthanol pur des composés de départ et des produits d'hydrolyse séparément comme le montre les figures: VI-27, VI-28 et VI-29; il y a un fort chevauchement des bandes qui apparaissent dans les mêmes domaines de longueurs d'onde. De ce fait, il est difficile de choisir la longueur d'onde analytique.

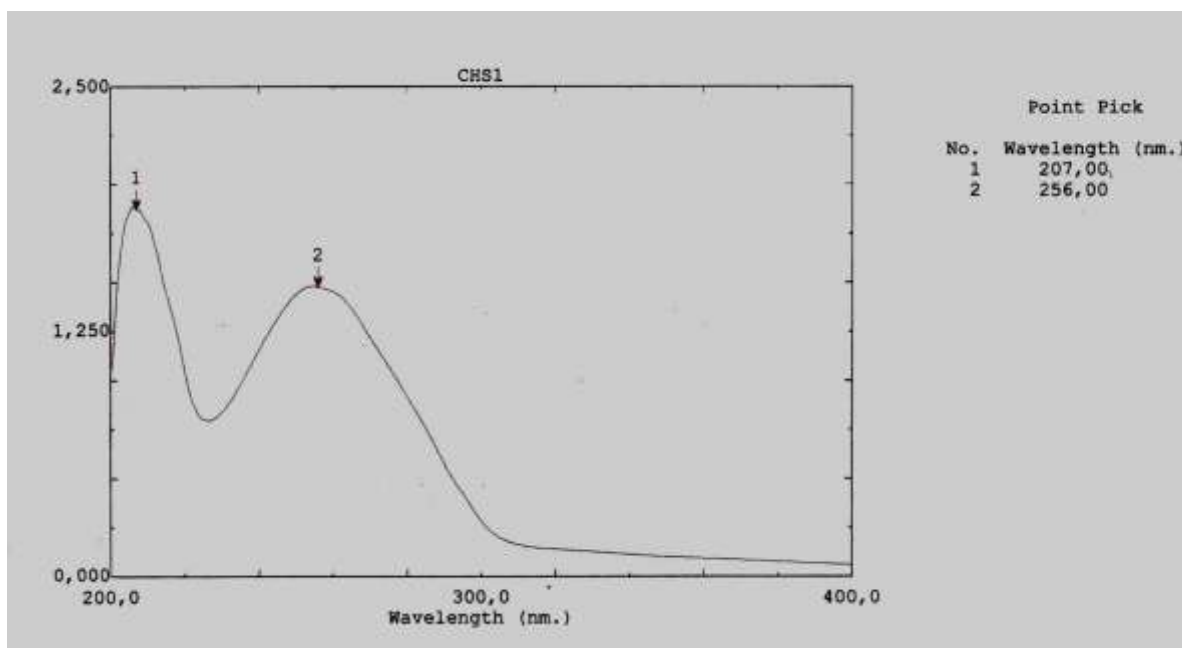


Figure VI-28: *Spectre UV-Vis de la N-vinylbenzylidène 2-aminothiazole Dans l'éthanol pur.*

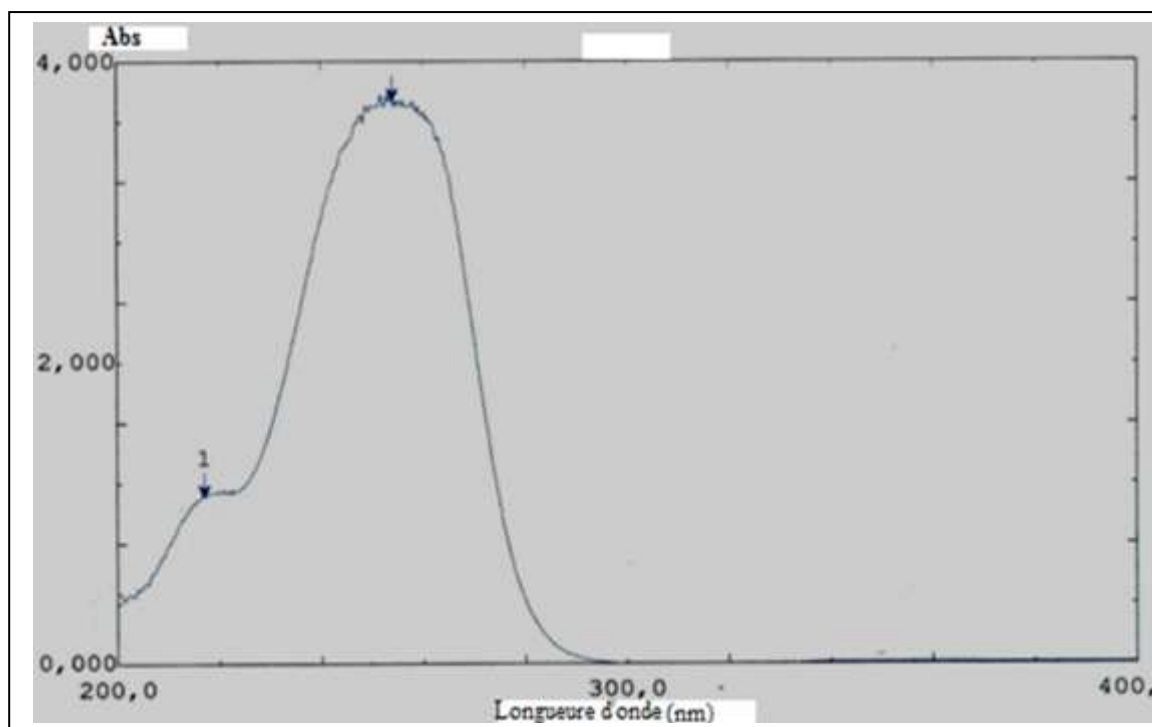


Figure VI-29 : Spectre UV-Vis du 2-aminothiazole dans l'éthanol pur.

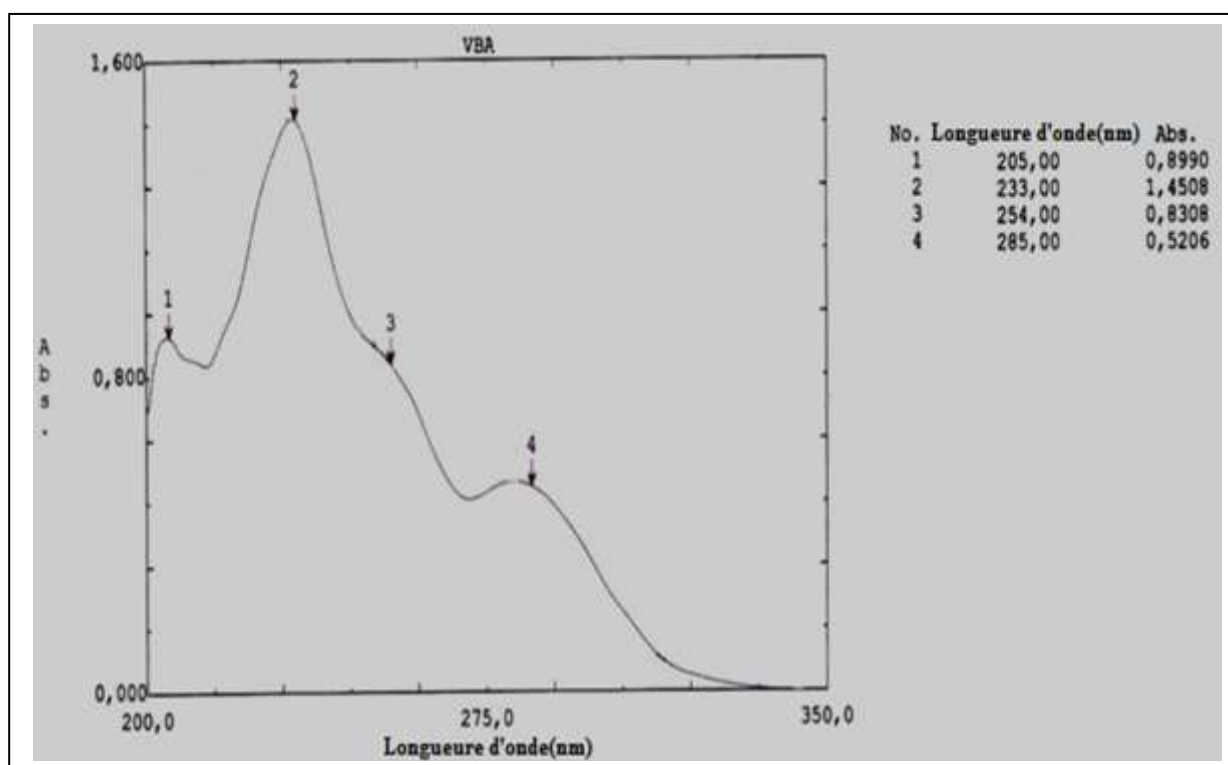
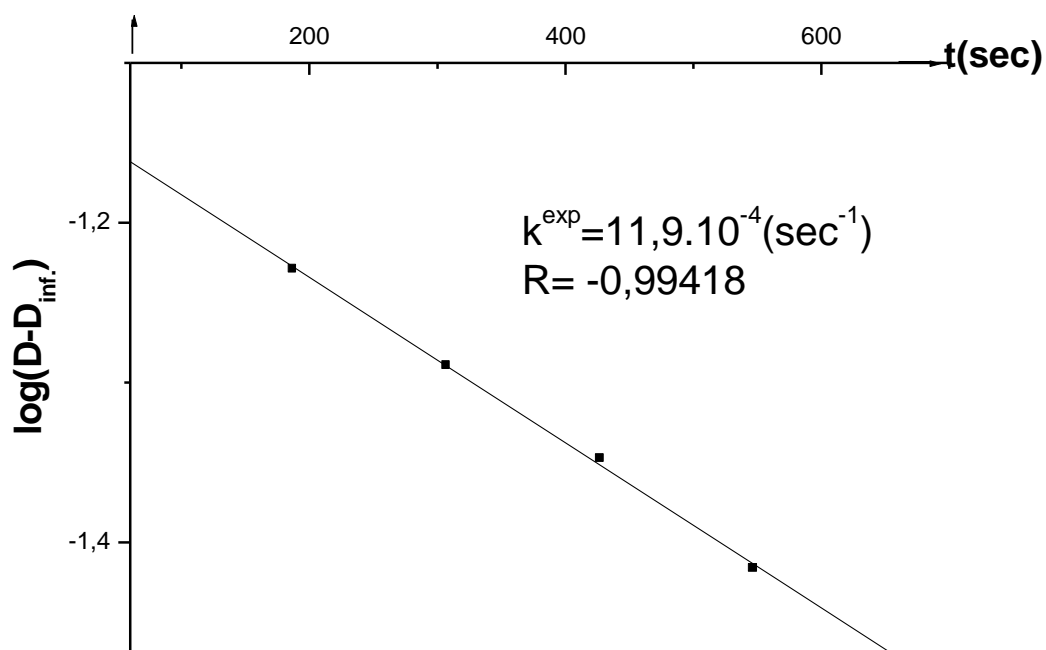


Figure VI-30 : Spectre UV-Vis du vinylbenzaldéhyde dans l'éthanol pur.

Il nous a fallu aller au-delà de $\lambda = 344$ nm pour observer un écart des spectres dû à l'hydrolyse (cf annexe). Plus bas que cette longueur d'onde les spectres sont trop proches les

uns des autres. Pour I_m , les longueurs analytiques utilisées sont comprises entre 350 et 360nm et permettent d'accéder aisément à la constante cinétique expérimentale d'ordre apparent unitaire $k_{\text{exp}} (\text{S}^{-1})$, ceci se voit nettement sur les figures de VI-31 à VI-34.

Dans tous les cas, il a été jugé nécessaire de corriger la densité optique lue du D_{∞} .



**Figure VI-31 : $\log(D-D_{\infty})=f(t)$ pour la monoimine (I_m) dans le $\text{pH}=1,30$
($C_0=10^{-3} \text{Mol/L}$; $T=37^{\circ}\text{C}$; 80% en éthanol ; $\lambda=365\text{nm}$).**

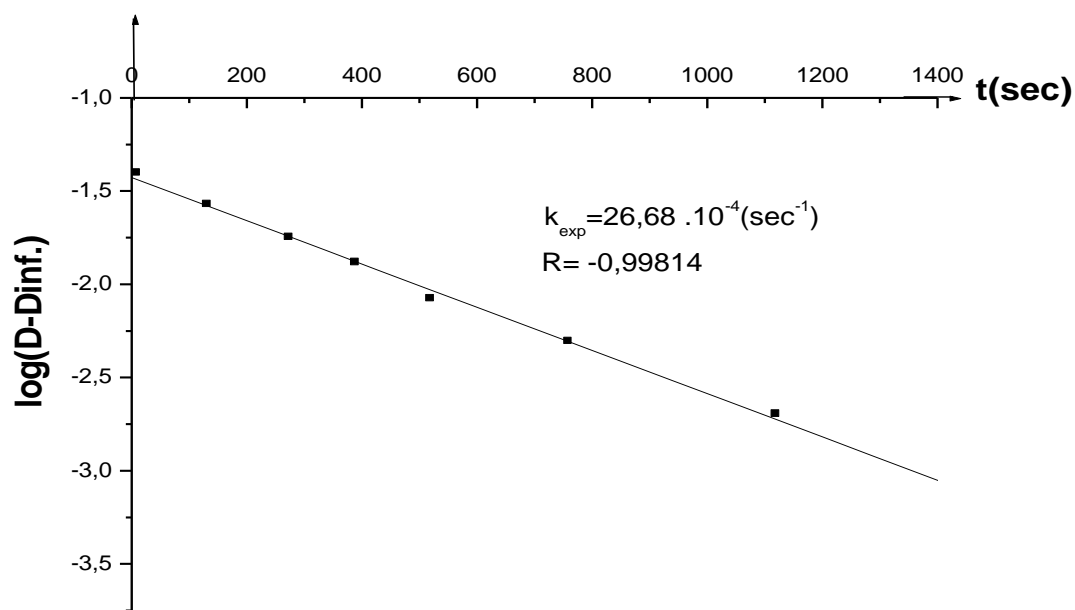


Figure VI-32 : $\log(D-D_{\infty})=f(t)$ pour la monoimine (Im) dans le $pH=0,18$ ($C_0=10^{-3} \text{ Mol/L}$; $T=37^{\circ}\text{C}$; 80% en éthanol ; $\lambda=365\text{nm}$).

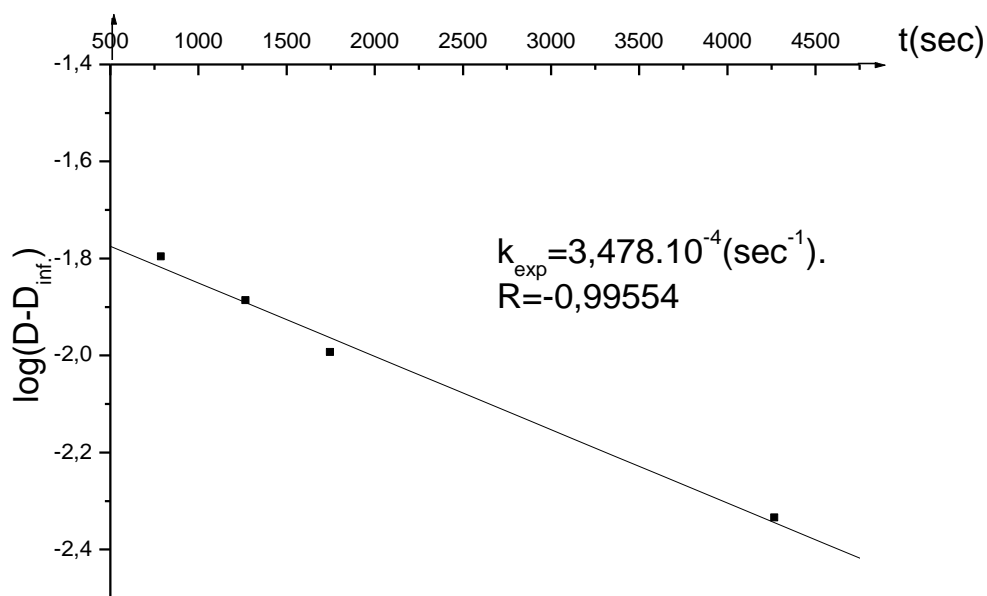


Figure VI-33 : $\log(D-D_{\infty})=f(t)$ pour la monoimine (Im) dans le $pH=3,88$ ($C_0=10^{-3} \text{ Mol/L}$; $T=37^{\circ}\text{C}$; 80% en éthanol ; $\lambda=365\text{nm}$).

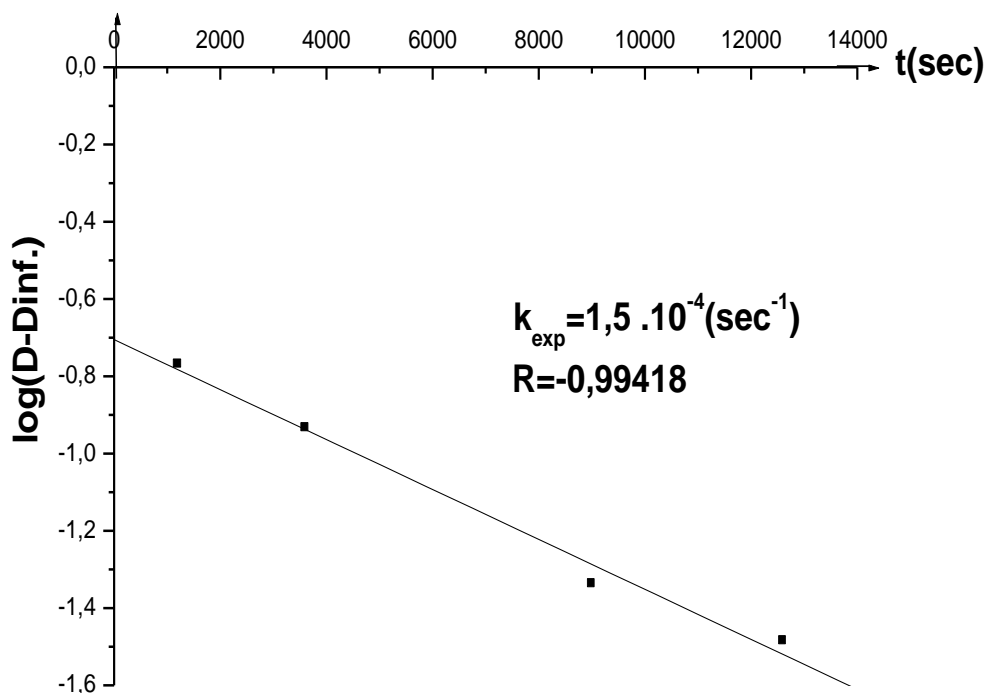


Figure VI-34: $(D-D_{\infty}) = f(t)$ pour la monoimine (Im) dans le pH=6,18
 ($C_0 = 10^3 \text{ Mol/L}$; $T=37^\circ\text{C}$; 80% en ethanol; $\lambda=365\text{nm}$).

❖ *Vérification de la loi de Beer-Lambert :*

Sur la longueur d'onde analytique $\lambda = 350 \text{ nm}$, il a été vérifié la loi de Beer-Lambert.

C'est dans ce sens qu'on a vérifié que l'ordre de réaction est unitaire par rapport à l'imine en portant $\log D^c = f(\text{temps})$ où D^c est la densité optique corrigée du D^∞ (toujours faible) lue au temps t_∞ . Ces graphes sont des droites qui nous ont permis le calcul de la densité optique initiale $D^{0,c}$ par extrapolation à $t=0$ et la constante de vitesse expérimentale apparente d'ordre 1 : $k_{\text{obs}} (\text{S}^{-1})$ (figure VII-8).

Ainsi la loi du premier ordre s'applique à l'hydrolyse de notre imine :

$$D^c = D^{c,0} e^{-k_{\text{obs}} \cdot t}$$

$$\log(D^c) = \log(D^{c,0}) - (k_{\text{obs}} / 2,3) t.$$

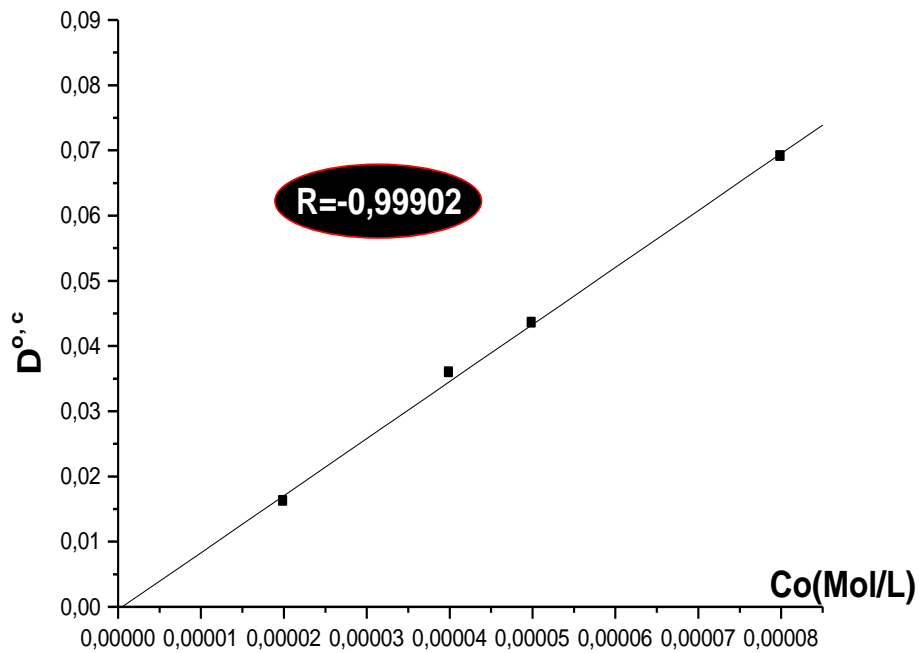


Figure VI-35 : Densité optique corrigée $D^{0,c}$ en fonction de la concentration initiale de la *N*-vinylbenzylidène-2-aminothiazole dans le $pH=4,88$ à $37^\circ C$

Le tableau VI-18 engendre les valeurs des temps de demi-réaction, les constantes cinétiques et les densités optiques aux temps initiaux qui confirment la loi de Beer-Lambert :

Tableau VI-18: Temps de demi-réaction, constantes cinétiques et densités optiques aux temps initiaux

$C_0 \cdot 10^4$ M/L	2	4	5	8
$K_{obs} \cdot 10^3$ (sec ⁻¹)	1,24	1,98	1,92	1,12
$t_{1/2}$ (sec)	558	349	360	618
$D^0_{350} \cdot 10^3$	16,12	37,46	43,46	69,02

4.1.2 Etude cinétique de l'hydrolyse du copolymère Cp₂ :

Comme nous l'avons déjà cité la concentration initiale C₀ en copolymère utilisé dans les essais cinétiques a été calculée à partir des taux d'incorporation α et β et des masses molaires M₁ et M₂ des comonomères.

La masse du motif copolymère est donc :

$$M = \alpha M_1 + \beta M_2 \quad (\text{gr / mol}) \quad ; \text{ avec: } \begin{cases} M_1 = 99,13. \text{ gr} \\ M_2 = 208 \text{ gr} \end{cases}$$

Copolymère	α	β	M	C ₀ (M/l)
Cp ₂	0,586	0,414	146,69	0,8.10 ⁻³

La même difficulté est rencontrée dans les spectres U.V relevés au cours de l'hydrolyse du copolymère Cp₂ : nous avons été obligés là aussi de choisir une longueur d'onde analytique λ= 292nm où l'on observe une variation de la densité optique.

Cela a permis l'accès aux constantes cinétiques expérimentales (k_{exp}) tout en vérifiant l'ordre apparent unitaire, comme le montrent les figures de VI-36 à VI-39:

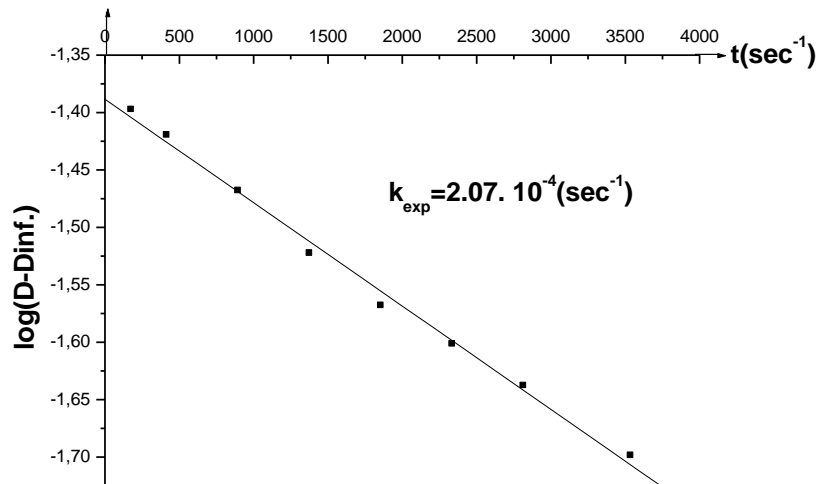


Figure VI-36 : log(D^c)=f(t) pour le copolymère Cp₂ à pH=1,30

C₀=0,8 . 10⁻³ Mol/L ; T=37°C ; λ=350nm

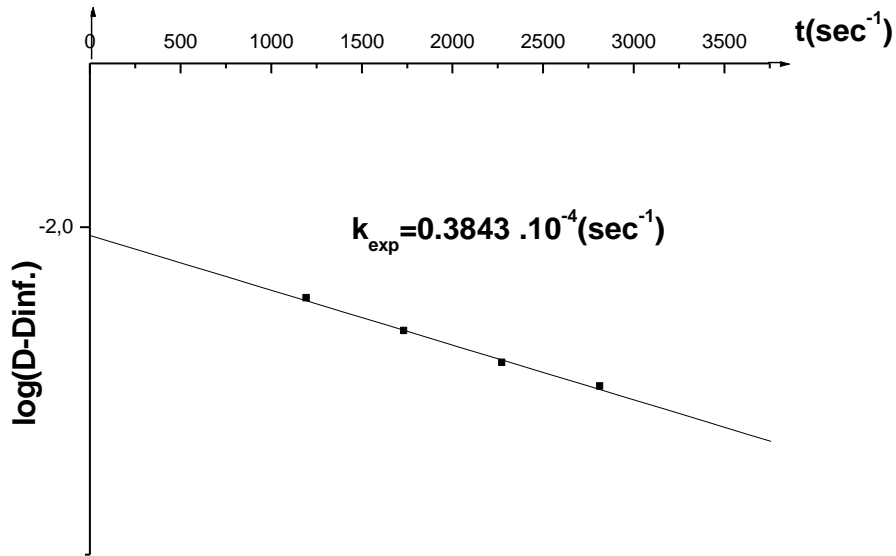


Figure VI-37: $\log(D^c)=f(t)$ pour le copolymère Cp_2 à $pH=6,18$

$Co=0,8 \cdot 10^{-3} Mol/L ; T=37^{\circ}C ; \lambda=350nm.$

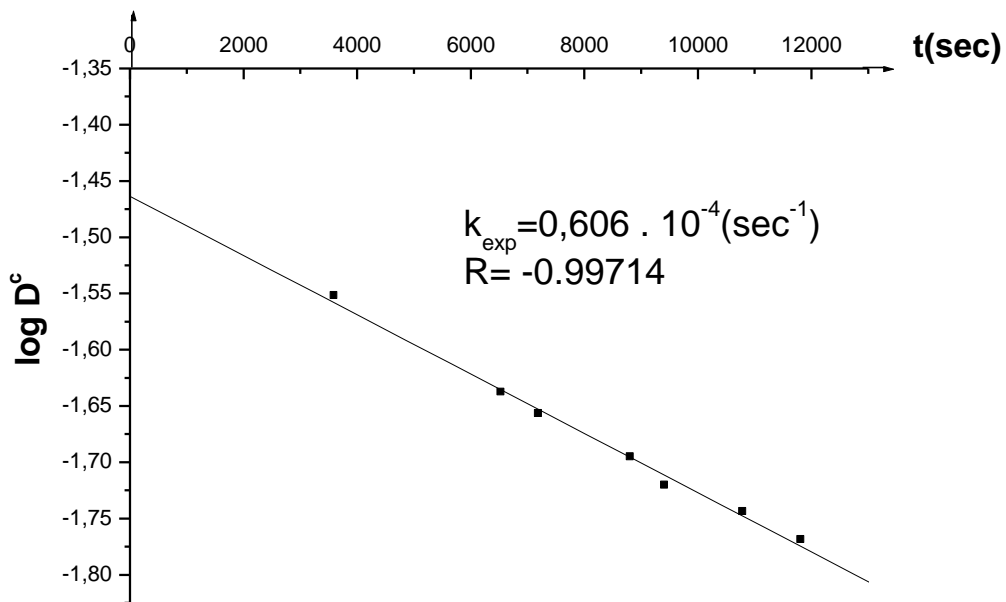


Figure VI-38 : $\log(D^c)=f(t)$ pour le copolymère Cp_2 à $pH=3,88$

$Co=0,8 \cdot 10^{-3} Mol/L ; T=37^{\circ}C ; \lambda=350nm$

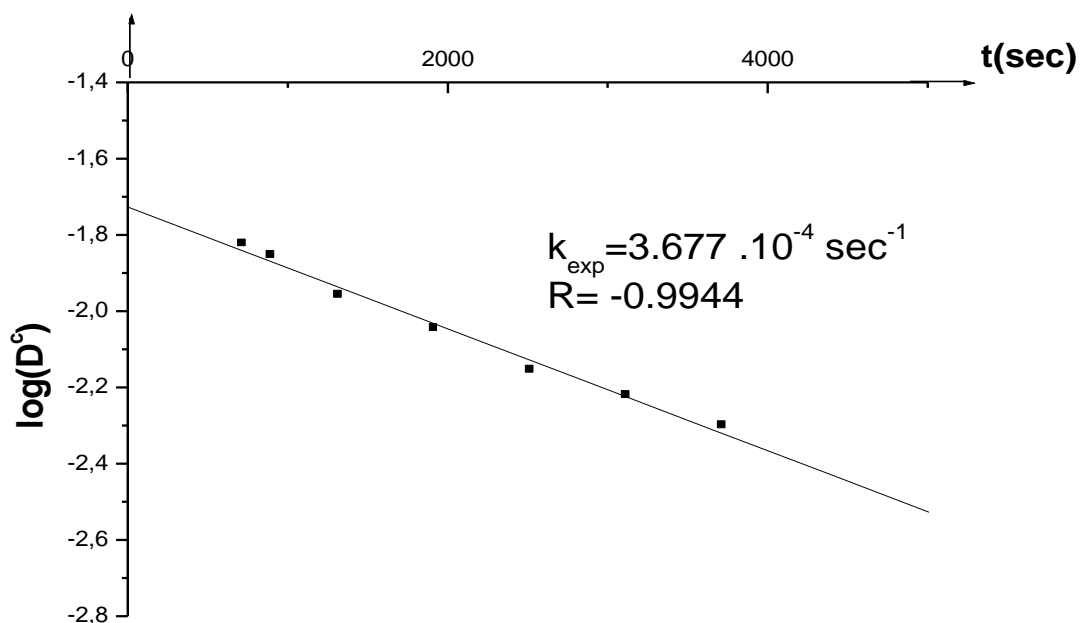


Figure VI-39 : $\log(D^c)=f(t)$ pour le copolymère Cp_2 à $pH=0,18$

$C_0=0,8 \cdot 10^{-3} \text{ Mol/L} ; T=37^\circ\text{C} ; \lambda=350\text{nm}.$

Nous avons reporté les résultats cinétiques obtenus dans l'hydrolyse de la monoimine **Im** et de son copolymère **Cp₂** avec le N,N-diméthylacrylamide(**D.M.A**) sur la figure VI-39 et le tableau VI-19 :

Tableau VI-19 : Constantes cinétiques des hydrolyses de (Im) et (Cp₂), et leurs rapports dans des pH différents.

pH	$k^{Im}(s^{-1}) \cdot 10^4$	$k^{Cp_2}(s^{-1}) \cdot 10^4$	k^{Im} / k^{Cp_2}
0,18	26,680	3,670	7,27
1,30	11,900	2,070	5,75
3,88	03,478	0,606	5,74
6,18	01,500	0,384	4,00

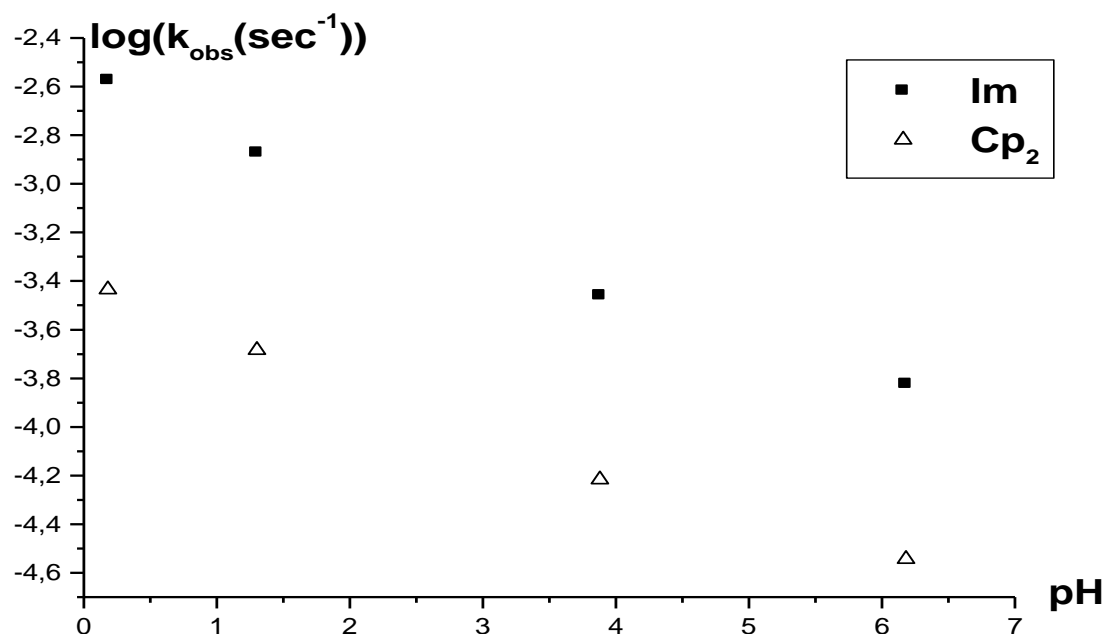


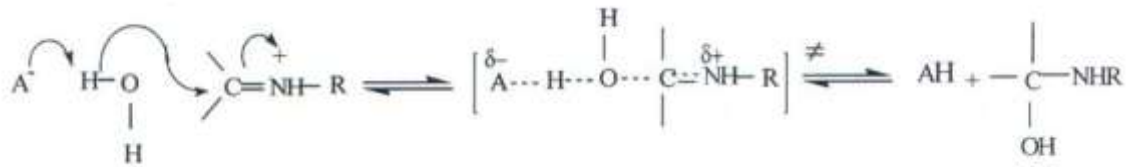
Figure VI-40: $\log(k^{obs.}(sec^{-1}))=f(pH)$ pour le monomère **Im** et son copolymère **Cp₂** ($T=37^{\circ}C$; $Co=0,8 \cdot 10^{-3}$).

Sur la figure (VI-40) sont reportées les courbes de stabilité $\log(k_{obs}(s^{-1}))=f(pH)$ de **Im** et **Cp₂**. D'autre part, le tableau (VI-19) indique les rapports $(k^{Im}(s^{-1})/k^{Cp2}(s^{-1}))$, à partir de ces derniers, on peut tirer les remarques suivantes :

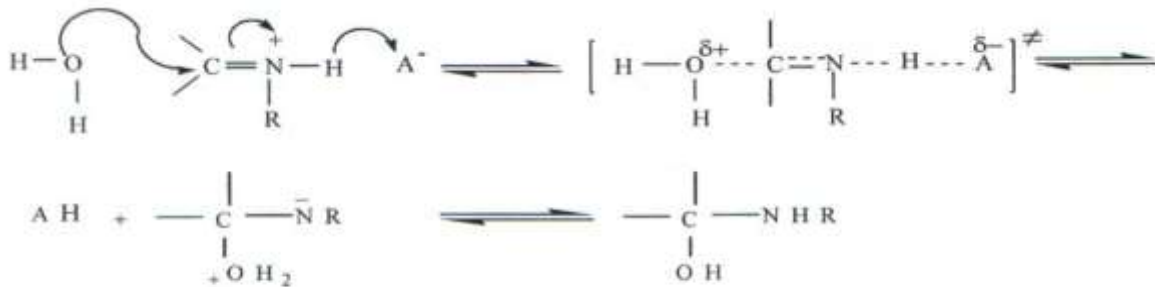
- Le monomère s'hydrolyse toujours plus rapidement que le copolymère **Cp₂**. Les rapports $k^{Im}(s^{-1})/k^{Cp2}(s^{-1})$ sont nettement supérieurs à 1 (varient de 4 à 7,2) selon le pH.
- La vitesse d'hydrolyse s'accroît avec l'acidité, quelque soit le composé **Im** ou **Cp₂**.
- Les constantes cinétiques obtenues aux pH : 0,18 ; 1,3 et 3,88 font partie de la « zone A » de catalyse acide de la courbe : $\log(k_{obs}(s^{-1}))=f(pH)$.

La fonction imine protonée subit en **zone A** l'addition nucléophile de la molécule d'eau quelque soit le composé. Il est admis les deux mécanismes indiscernables en **zone A** :

• Mécanisme(a) proposé par JENCKS

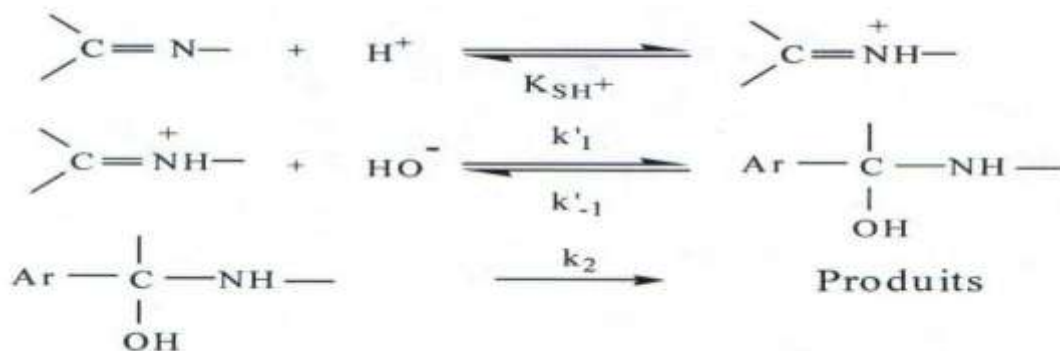


• Mécanisme (b) proposé par SWAIN



Au pH=6,18, on est en zone de palier basique P, ou « zone de non catalyse » où l'imine protonée subit l'action nucléophile de l'hydroxyle OH⁻ :

• Mécanisme (b) attaque déterminante de OH⁻ sur l'imine



4.2 Etude des cinétiques de libération du principe actif à partir des dispersions en monomère et copolymères Cp₁ et Cp₂ dans des pHs gastrique et intestinal:

➤ Recherche de λ_{max} :

Le spectre d'absorption du 2-aminothiazole $DO=f(\lambda)$, dans le milieu proposé, permet de déterminer la longueur d'onde à laquelle l'absorbance est maximale " λ_{max} ". Cette opération est répétée pour les deux milieux considérés.

Cette valeur λ_{max} est maintenue constante pour toutes les mesures qui sont faites dans le même milieu, à pH donné.

Les Figures VI-41 et VI-42 qui suivent représentent les courbes spectrales d'absorption du 2-aminothiazole dans les milieux de pH=1,2 et pH=8 à 37°C et à une concentration de 10^{-4} Mol.L⁻¹.

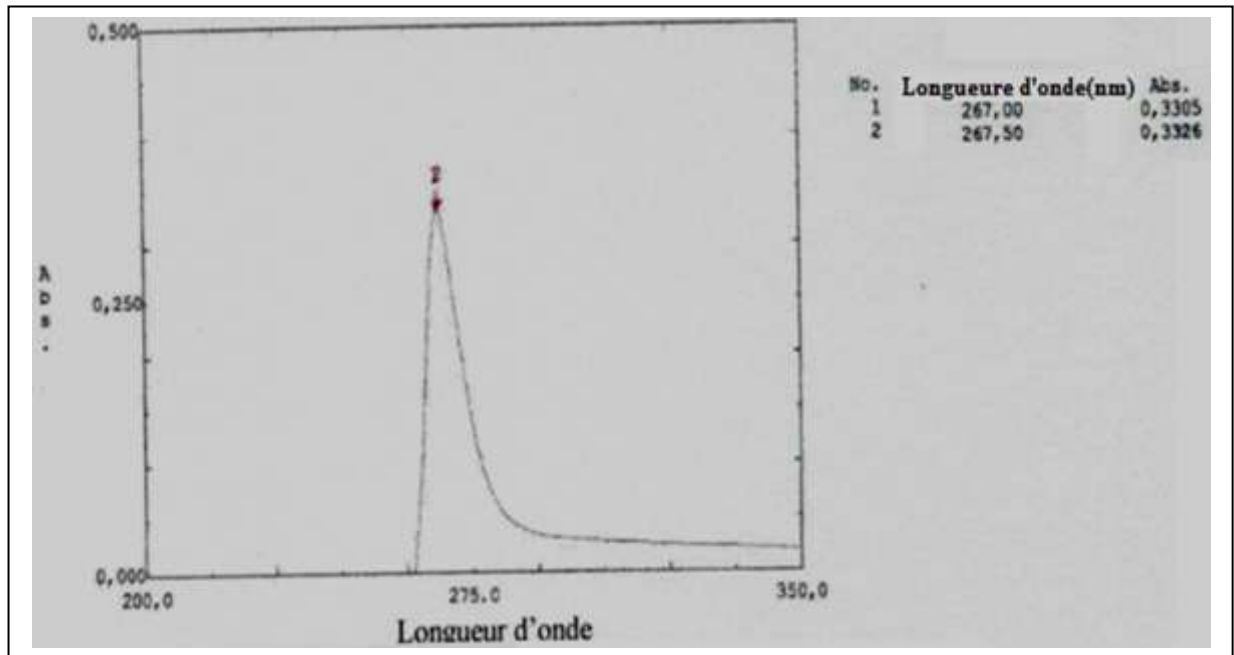


Figure VI-41 : Spectre UV du 2-Aminothiazole dans le pH1,2 à 37°C

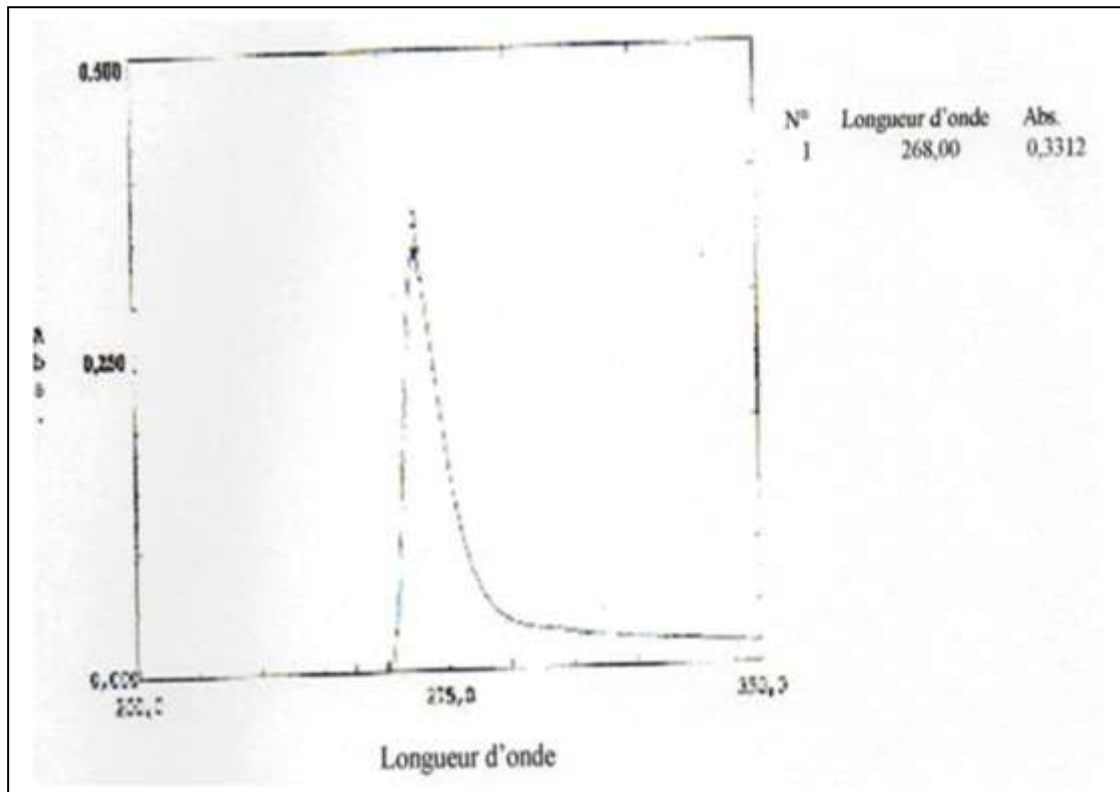


Figure VI-42: Spectre UV du 2-Aminothiazole dans le pH8,0 à 37°C

➤ Calcul de "ε"

Les droites d'étalonnage $D.O=f(C)$ ou $A=f(C)$, sont obtenues à partir de 5 à 6 solutions standard de concentration (C) connues allant de 10^{-5} à 10^{-4} mol.L⁻¹. La tangente à l'origine de la droite $D.O=f(C)$ permet de calculer la valeur de "ε", selon la loi de Beer-Lambert.

$$D.O = \text{Log} \left(\frac{I}{I_0} \right) = \epsilon.l.C \quad ; \quad D.O = \epsilon.l.C$$

Où: * I/I_0 : Transmittance.

* ϵ : Coefficient d'absorption spécifique (L. mol⁻¹.cm⁻¹).

* C : la concentration en mol/L de la solution.

* l : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

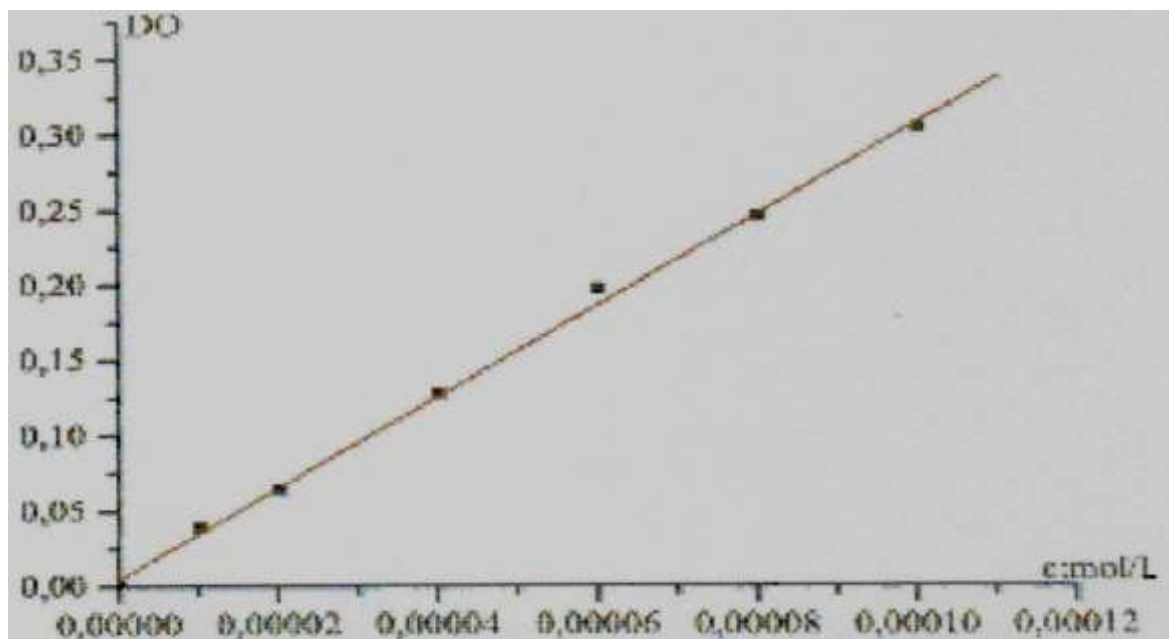


Figure VI-43: Droite d'étalonnage du P.A dans le pH1,2

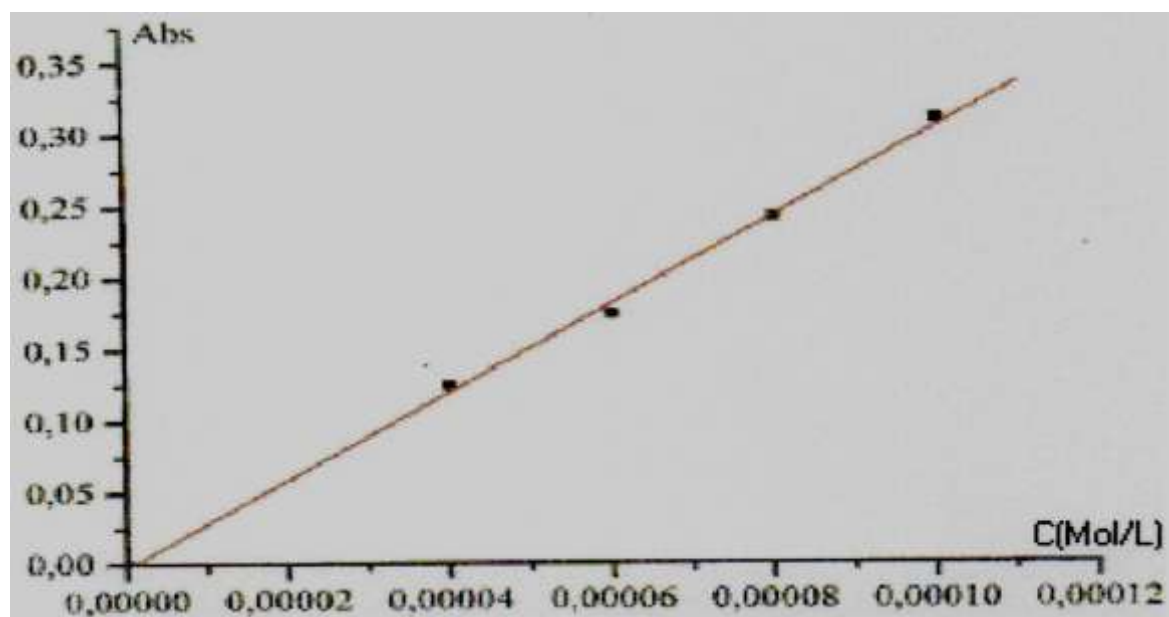


Figure VI-44: Droite d'étalonnage du P.A dans le pH8,0

Les droites D.O f(C) étant linéaires, leurs pentes à l'origine correspondent à ϵ :

- * pour le pH=1,2: $\epsilon = 3038 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.
- * et pour le pH= 8: $\epsilon = 3065 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

4.2.1 Profils de libération:

Les résultats des cinétiques de libération du 2-aminothiazole à partir du monomère Im et de ses copolymères supports Cp₁, Cp₂ dans les différents milieux physiologiques choisis sont regroupés dans la Figure VI-45 (pour le pH=1,2) et la Figure VI-46 (pour le pH=8).

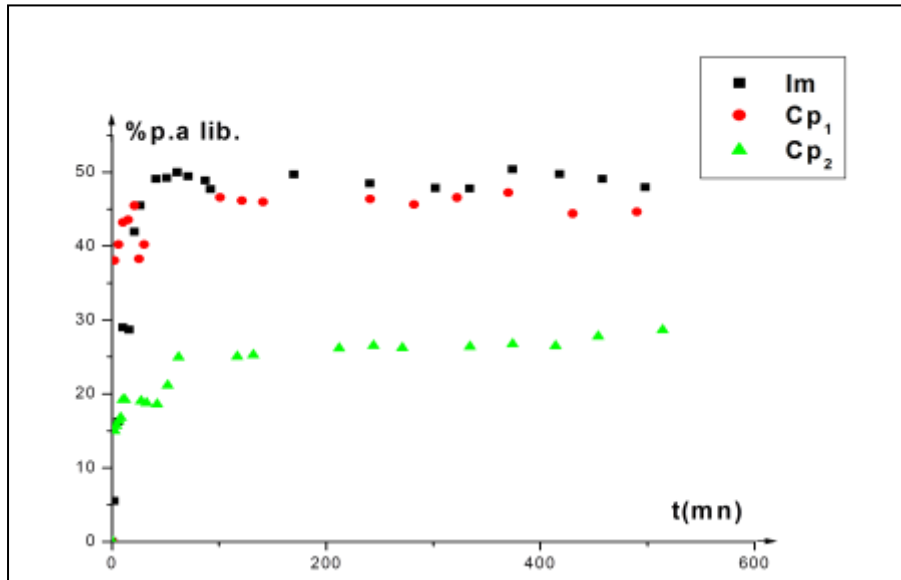


Figure VI-45: % du P.A libéré en fonction du temps dans le pH= 1,2 (37°C, 500rpm)

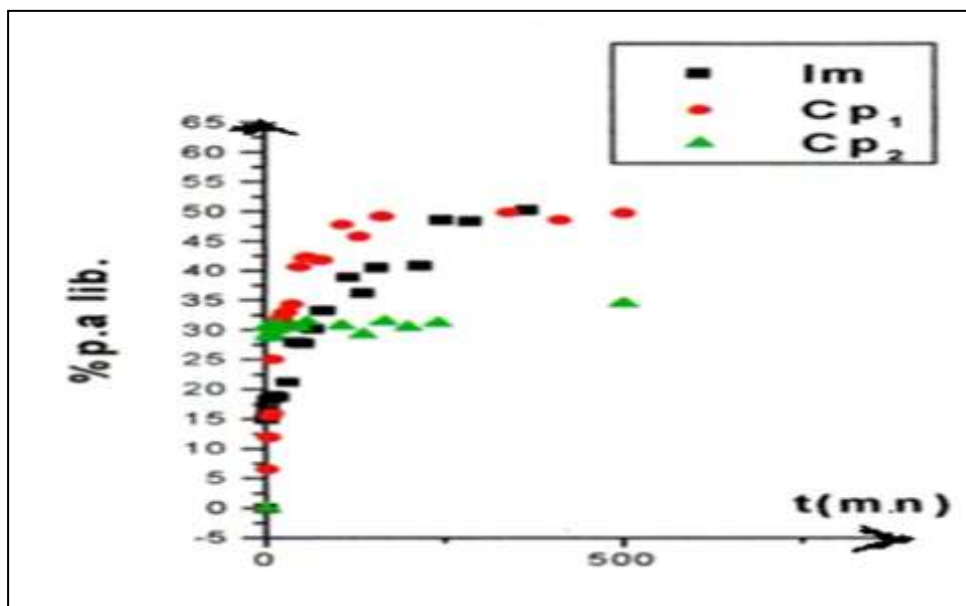


Figure VI-46: % du P.A libéré en fonction du temps dans le pH= 8,0 (37°C, 500rpm)

Les résultats montrent que la libération du P.A du monomère Im est plus rapide que celle obtenue des copolymères Cp₁ et Cp₂ dans le milieu acide. Après 1 heure, le pourcentage de médicament libéré par Im atteint 50 % alors qu'il n'est que de 45% et 25 % pour Cp₁ et Cp₂, respectivement. Cette remarque est en accord avec la théorie parce que la libération à partir du copolymère inclut une étape supplémentaire, soit la diffusion du liquide dans la structure enchevêtrée des copolymères.

Les cinétiques ne peuvent pas être décrites par les équations des cinétiques classiques simples. Le caractère diffusionnel de cette libération a été démontré quand on trace le pourcentage de médicament libéré en fonction de la racine carrée de temps, où une linéarisation des points expérimentaux, aux temps courts des réactions, est obtenue (Figures VI-47-a et VI-47-b).

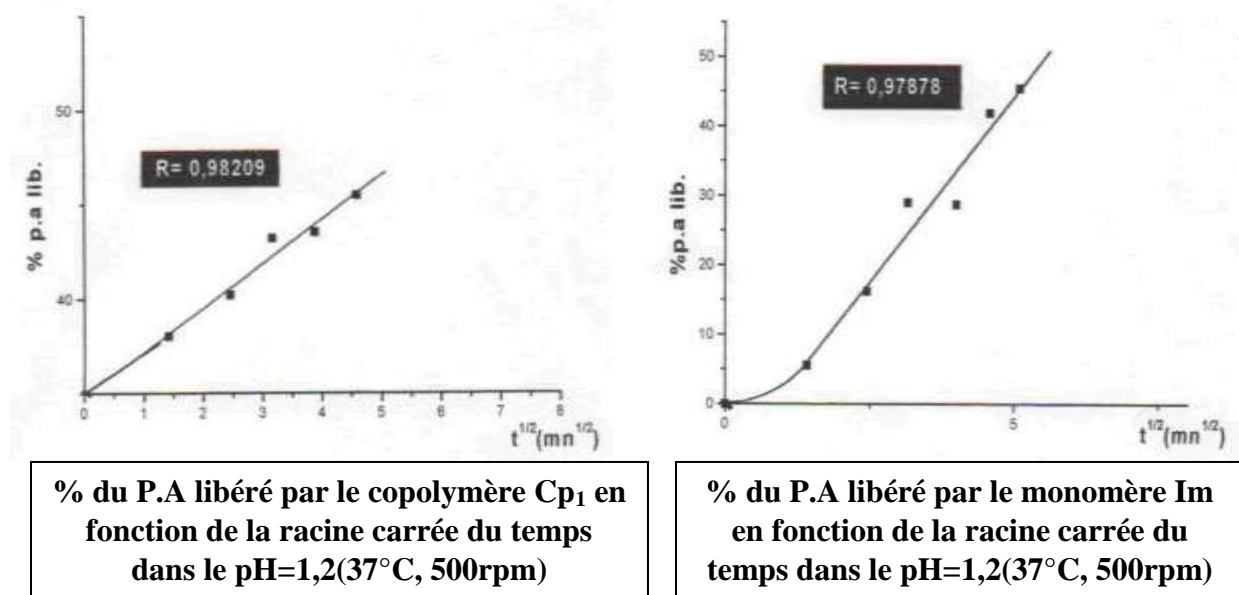


Figure VI-47-a

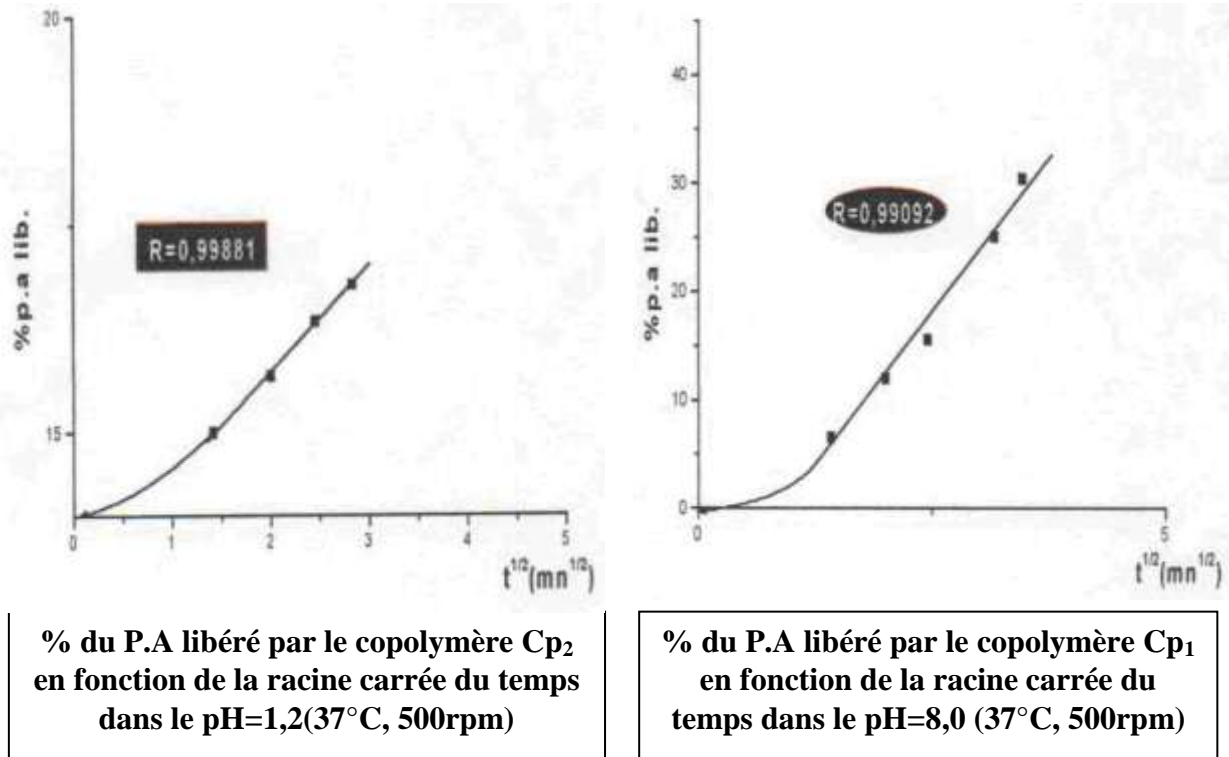


Figure VI-47-b

Dans ce cas-là, nous pouvons dire que la cinétique de libération est contrôlée par la diffusion selon les lois de Fick.

4.2.2 Les taux du P.A libéré à l'infinie

Tableau VI-20: les taux du P.A libéré à l'infinie par les supports: monomère Im, Cp₁ et Cp₂

pH	Support	m _∞ (PA) (mg)	Masse initiale du PA (mg)	Masse initiale du support (mg)	Y%
pH=1,2	Im	26,67	46,77	100,80	57,02
	Cp ₁	01,52	02,97	100,00	51,32
	Cp ₂	05,82	18,96	100,00	30,68
pH=8	Im	30,03	46,73	100,70	64,26
	Cp ₁	01,51	02,97	100,00	50,74
	Cp ₂	07,59	18,96	100,00	40,01

Y% représente les taux de libération aux temps infinis.

A partir de ces résultats, nous pouvons déduire que pour les deux pHs, les pourcentages du principe actif libéré sont plus faibles pour les copolymères que dans le cas du

monomère. Ceci est certainement dû à leurs plus fortes masses. La présence du comonomère hydrophylque: DMA favorise une hydrolyse plus rapide de la liaison imine "fonction relais".

Dans cette première partie du travail, le 2-aminothiazole a été greffée par le biais d'une liaison chimique sur un monomère styrénique qui est par la suite copolymérisé avec le DMA.

Ces formulations (monomères et copolymères supports du principe actif) ont permis alors de modifier (ralentir/accélérer) sa libération dans le milieu acide de pH=1,2 et dans le milieu basique de pH=8.

Les résultats obtenus ont montré l'importance de l'effet du poids moléculaire moyen des copolymères supports et de leur structure (valeur des taux d'incorporation α et β) sur la vitesse de libération du principe actif.

On peut conclure de cette partie que la vitesse de libération dépend du type de support (monomère, copolymère), du poids moléculaire et de la structure du copolymère support ainsi que du pH du milieu de libération.

4.3 Comparaison des effets retards des libérations dans les deux milieux de pH gastrique: hydroethanolique homogène et celui de disperssion insolubles

Afin de déterminer quelle est la meilleure forme de présentation possible, nous allons comparer les différents résultats obtenus dans les mêmes conditions opératoires de pH et de température. on a évalué les pourcentages en principe actif libéré en fonction du temps, pour les formes : monomère (Im) et copolymère (Cp₂) supports dans le pH gastrique à 37°C (figure VI-48):

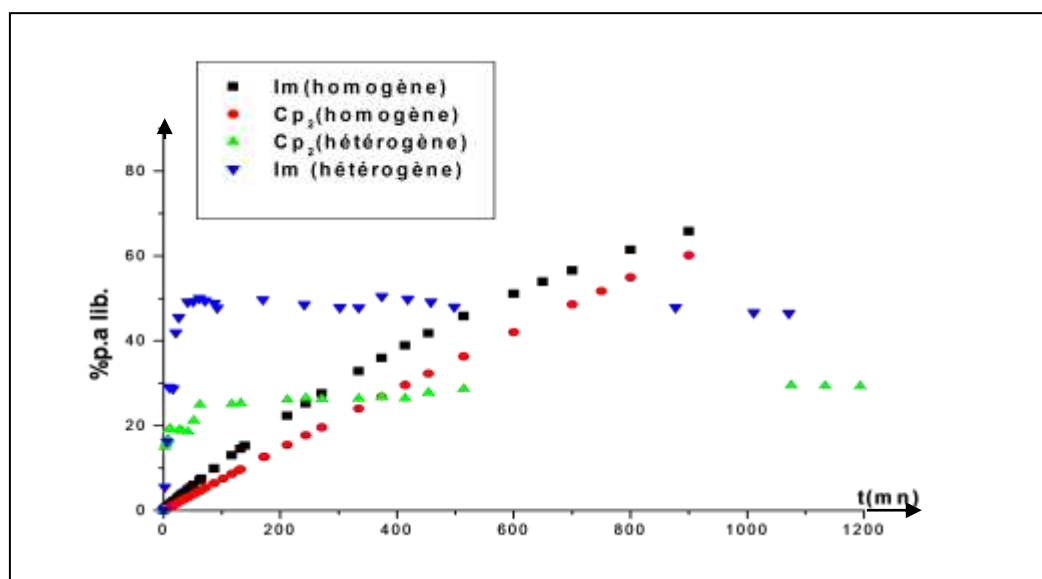


Figure VI-48: % du P.A libéré en fonction du temps à travers les supports Im et Cp₂ dans les milieux homogènes et hétérogènes dans le pH gastrique(37°C, 500rpm)

Le P.A, administré sous une forme hétérogène, se libère dès les temps courts d'une façon constante, ce qui n'est pas vérifié dans les conditions homogènes.

De ce fait, l'effet retard est meilleur dans les conditions hétérogènes.

Il faut noter que l'insolubilité des supports (I_m et Cp_2) influe sur la vitesse de libération du principe actif, ceci est dû au fait que pour avoir l'hydrolyse dans les milieux hétérogènes quatre étapes différentes sont nécessaires :

- 1/- Formation d'une pellicule de liquide physiologique autour des grains jusqu'à l'établissement d'un équilibre grain-milieu.
- 2/- Diffusion d'un flux de liquide environnant à travers les volumes libres existants dans la structure des grains.
- 3/- Réaction chimique (hydrolyse) de la liaison « relais » médicament-support.
- 4/- Le principe actif, ainsi solubilisé par le liquide piégé dans les volumes libres des structures des grains, formera un flux « sortant » vers le milieu externe.

Ces quatre étapes nécessitent plus de temps comparé à celui observé dans des suspensions homogènes. L'aspect homogène, résultat d'une solubilité totale du principe actif accélère sa libération.

Les pourcentages en principe actif libéré illustrés par la figure VI-48 ci-dessus montrent à l'équilibre des écarts assez importants pour chaque support :

- Pour le support imine styrénique (I_m) : on passe d'environ 50% à environ 66%.
- Et pour le copolymère Cp_2 : on passe d'environ 28% à environ 61%.

Soient des rapports de : 1,32 et 2,18 respectivement.

Il est nécessaire d'avoir des supports biodégradables qui sont éliminés facilement par l'organisme car ils peuvent être administrés selon plusieurs manières : orale, sous cutanée, intramusculaire, implantation, ..., ainsi, l'élimination des supports solubilisés sera plus facile; ce qui minimise la toxicité que peuvent présenter ces derniers comparés aux supports insolubles.

Mais actuellement, d'autres techniques sont mises au point, et elles consistent à implanter le « support-médicament » directement au niveau de la partie malade.

L'homogénéité des supports insolubles a été réalisée grâce à l'addition d'un pourcentage assez élevé en éthanol, or le corps humain ne dispose pas d'un tel volume, mais ceci

n'empêche pas d'avoir des médicaments ayant un effet similaire à celui de l'éthanol, et il reste aux toxicologues de classer la toxicité du médicament.

Dans la partie homogène, on remarque la présence de « pics » de « solubilité » du p.a dans le milieu, ce qui en réalité diminue son temps thérapeutique; à l'inverse du milieu hétérogène, où la libération du p.a est nettement retardée ce qui nous permet un gain de matière dans le temps: pour l'Im, on passe de 50% à 66 % et pour Cp₂ on passe de 28% à 61% avec des rapports de 1,32 (Im), 2,18 (Cp₂); et l'effet retard est bien notre premier objectif.

Or l'inconvénient que nous pouvons toucher à ce stade est la toxicité exprimé par la non dégradation de ces polymères; ce qui nous a poussé à synthétiser des polymères biodégradables à base desquels nous avons pu élaborer d'autres formes orales solides type microparticules.

4.4 Etude de la libération du 2-aminothiazole à partir des microsphères :

Nous rappelons que le même dispositif utilisé dans les parties précédentes a été adopté pour suivre la libération du 2-aminothiazole à partir des microsphères élaborées à $T=37 \pm 0,5$ °C.

A l'instant initial, m₀ (80mg ou 100 mg) de microsphères sont introduites dans le réacteur de libération contenant (80mL ou 100 mL) de solution à pH =1,2. La quantité de principe actif libéré est déterminée par dosage spectrophotométrique UV-Vis dans le milieu de pH=1,2 à $\lambda_{\max}= 268$ nm.

4.4.1 Résultat de la libération

La libération du principe actif à partir de ces systèmes a été entreprise dans des milieux de pH gastrique (1,2). L'influence des paramètres du procédé et la nature du polymère matriciel sur le taux de libération de l'agent actif ont été étudiées.

4.4.1.1 Profils des libérations

Les profils des pourcentages cumulés de libération en forme protonée en fonction du temps sont présentés sur les graphes des Figures VI-49 et VI-50.

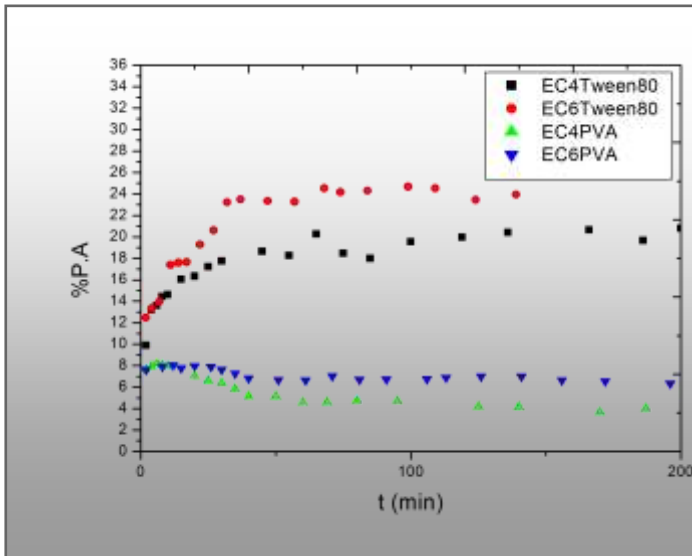


Figure VI-49: % du P.A libéré en fonction du temps à travers les matrices en EC₁₀ dans le pH=1,2 (37°C, 500rpm)

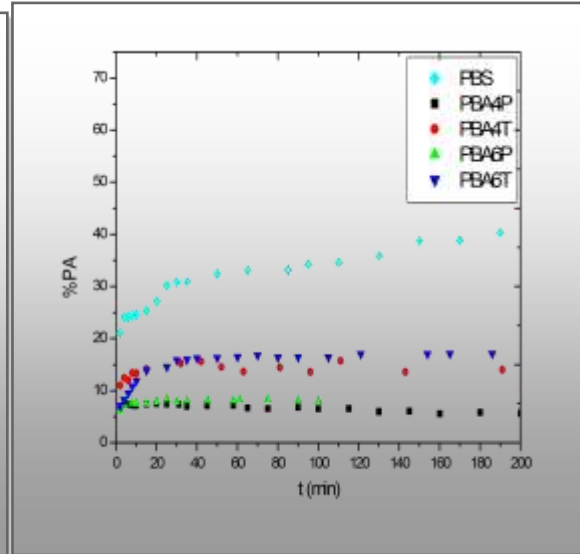


Figure VI-50: % du P.A libéré en fonction du temps à travers les matrices en polyesters biodégradables dans le pH=1,2 (37°C, 500rpm)

Nous remarquons une libération lente du P.A au cours du temps. Cela peut s'expliquer par sa faible solubilité et l'hydrophobie de la matrice Ethylcellulose (EC) dans le milieu d'étude reconstitué pH 1,2 à 37 °C. Aussi, selon ces profils de libération, la libération s'avère de type prolongée.

De plus, une relation linéaire a été obtenue en présentant le taux de principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps comme le montre les figures VI-51 et VI-52

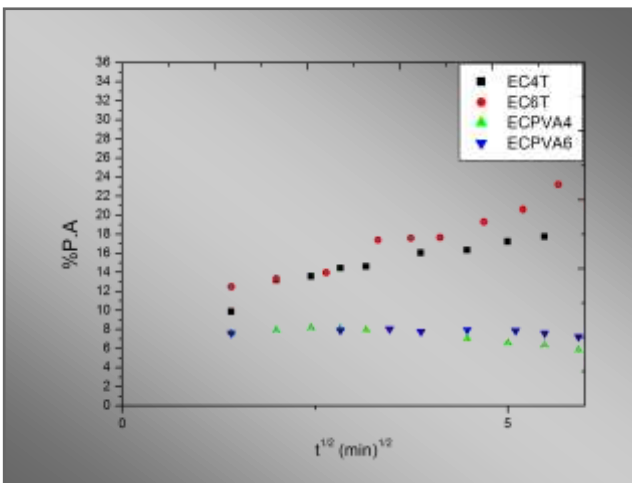


Figure VI-51: % du P.A libéré en fonction de la racine carrée du temps à travers les matrices en EC₁₀ dans le pH=1,2 (37°C, 500rpm)

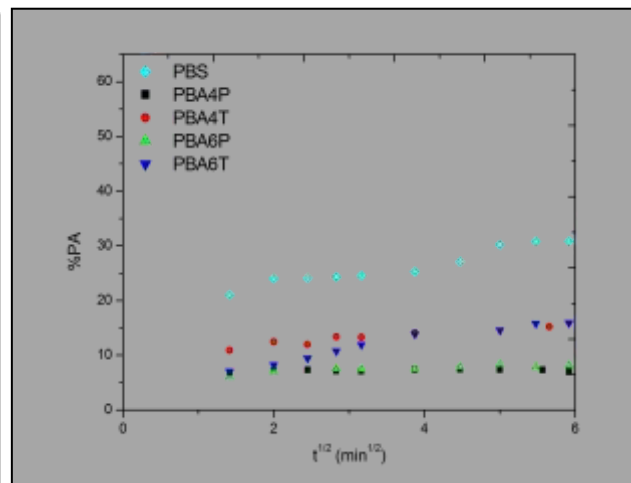


Figure VI-52: % du P.A libéré en fonction de la racine carrée du temps à travers les matrices en polyesters biodégradables dans le pH=1,2 (37°C, 500rpm)

4.4.1.2 Calcul des masses à l'infinie:

A l'équilibre (au temps infini), l'exploitation du tracé : $\log_{10}(m_t/m_i)=f(1/t)$ nous permet d'évaluer la masse infinie du P.A libéré : lorsque « t » tend vers l'infini, « 1/t » tend vers « 0 », donc l'ordonnée à l'origine n'est que : **$\log_{10} (m_\infty / m_i)$** .

Prenons l'exemple du lot (03):

A $1/t=0$: $\log_{10} (m_t/m_i)=\log_{10} (m_\infty/m_i)= A$

Soit $Y=10^X$; avec $X=A= -0,10543$, $Y=0,78445$

$$m_i=5,95\text{mg}$$

D'où : $m_\infty= Y*m_i$; **$m_\infty= 4,66\text{mg}$**

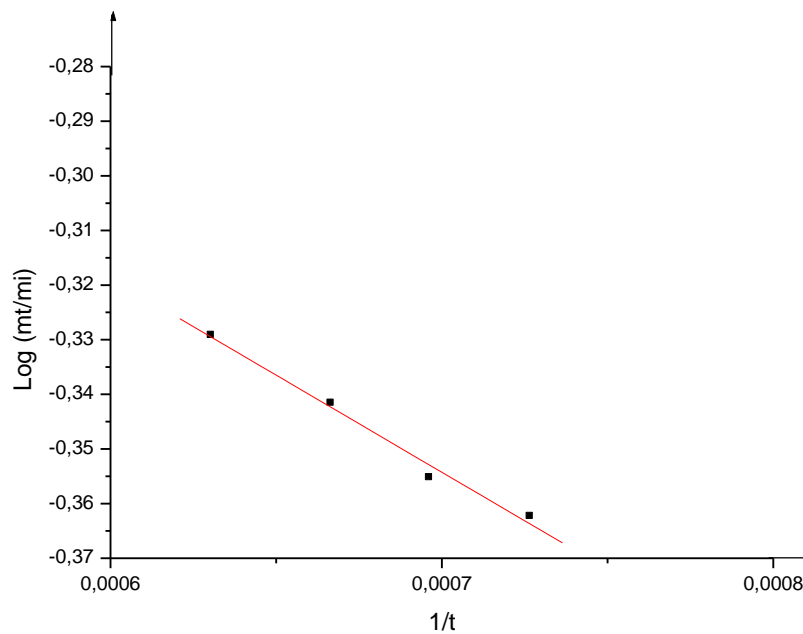


Figure VI-53. $\log (m_t / m_i)$ en fonction de $1/t$ de PA libéré par les Microsphères du lot(03) dans le pH = 1,2 (37°C).

Les masses à l'infinie des autres lots sont données en annexes.

4.4.1.3 Coefficients de diffusion :

Le traitement mathématique des équations de diffusion dans une sphère nous permet de calculer les coefficients de diffusion du P.A pour nos systèmes matriciels. Des solutions simplifiées sont données pour le calcul de la diffusivité dans les temps courts et longs de la cinétique.

Rappelons qu'il s'agit d'une libération à partir d'un ensemble de microparticules de formes sphériques. Dans ce cas ; pour l'application de ce modèle ; on a supposé que :

- ❖ Deux transferts de matières ont lieu : la pénétration par diffusion du liquide dans les microsphères à travers la structure du polymère matrice et la libération du P.A vers l'extérieur de la microparticule. Puisqu'on ne peut pas déterminer la masse du liquide entrant, les coefficients de diffusion sont calculés seulement pour le P.A libéré.
- ❖ Les deux transferts de matières sont contrôlés par la diffusion.
- ❖ Les microsphères sont considérées comme des sphères de diamètres égaux au diamètre moyen des microparticules donné en nombre, en surface et en masse. Trois valeurs de diffusivité «D» sont alors calculés pour chacun des deux lots de microsphères.
- ❖ Les microsphères fabriquées représentent des systèmes poreux et par conséquent, les coefficients de diffusion calculés sont efficaces.

A) Aux temps courts : « $D_{t,c}$ »

Les résultats montrent que la masse du P.A transférée à l'infini n'est pas totale.

En traçant alors la courbe $\frac{m_t}{m_\infty}$ en fonction de la racine carrée du temps aux premiers points de la cinétique, on a pu calculer les diffusivités du 2-aminothiazole dans les formes matricielles étudiées. La diffusivité est calculée à partir de la tangente à l'origine de la droite obtenue ; conformément à l'équation :

$$D = \left(\frac{m_t}{\sqrt{t}} \frac{R\sqrt{\pi}}{6m_\infty} \right)^2$$

Ce qui conduit à l'équation donnant la valeur de **D** :

$$D = \frac{\pi}{36} R^2 (\operatorname{tg} \alpha)^2$$

$\operatorname{tg} \alpha$: pente de la droite $(m_t/m_\infty) = f(\sqrt{t})$.

B) Aux temps longs : « $D_{t,l}$ »

La résolution des équations de Fick permet aussi de calculer les coefficients de diffusion dans les temps longs $m_t/m_\infty > 60\%$, ils sont déterminés à partir de l'équation suivante:

$$\operatorname{Ln} \left(1 - \frac{m_t}{m_\infty} \right) = -\frac{D\pi^2 t}{R^2} + \operatorname{Ln} \frac{6}{\pi^2}$$

La représentation graphique de $\operatorname{Ln}[1-(m_t/m_\infty)] = f(t)$ permet de calculer la valeur du coefficient de diffusion **D** des temps longs, en évaluant la pente de la droite obtenue et appliquant l'équation :

$$D = -P \left(\frac{R}{\pi} \right)^2$$

Où **P** est la pente de la droite $\operatorname{Ln}[1-(m_t/m_\infty)] = f(t)$ à des valeurs de $M_t / M_\infty > 60\%$.

Tableau VI-21: Diffusivité des formules étudiées

LOT	d_{32}	$D_{t,c}(\text{cm}^2 \text{sec}^{-1})$	$D_{t,l}(\text{cm}^2 \text{sec}^{-1})$
03	33,24	3,38E-10	1,08E-10
05	61,90	3,85 E-10	2,47E-10
06	80,51	9,47E-09	1,57E-09
07	70,00	8,66E-09	3,18E-9
08	17,51	3,38E-10	1,08E-10
09	302,04	7,65E-09	8,03E-09
10	296,66	2,99E-07	9,52E-09
11	157,01	2,80E-16	6,59E-14
12	185,33	1,26E-08	4,22E-09

Selon le tableau (VI-21), les diffusivités entre temps longs et temps courts sont du même ordre pour le même lot sauf pour les lots 10,11 et 12 à base du PBA ce qui peut être expliqué par le phénomène de microencapsulation multinucléaire. Concernant les lots à base de l'EC et du PBS (lots de 03 à 08), les vitesses de diffusion aux temps courts sont supérieures à ceux aux temps longs ce qui atteste une distribution du P.A beaucoup plus sur les surfaces des microsphères.

4.4.2 Mécanisme de libération et analyse mathématique :

Les modèles cinétiques de Higuchi, de Korsmeyer-Peppas et de Hixon-Crowell (cf. chapitre V; paragraphe 9.5) ont été appliqués sur les profils de libération *in-vitro* du P.A objet de ce travail afin de déterminer le mécanisme qui règle le transfert du P.A vers l'extérieur des Microsphères plongées dans le pH 1,2. Les résultats de l'application des équations (V-24), (V-25) et (V-25) (cf. chapitre V, paragraphe 9.4) aux pourcentages du P.A libérés en fonction du temps sont reportés sur le Tableau VI-22. Les figures VI-54, VI-55 et VI-56 représentent respectivement les modèles Hixon-Crowell, Higuchi et korsmeyer-Peppas pour la formule (03) que nous citons comme exemple. Les résultats de modélisation des autres lots sont bien illustrés en annexes.

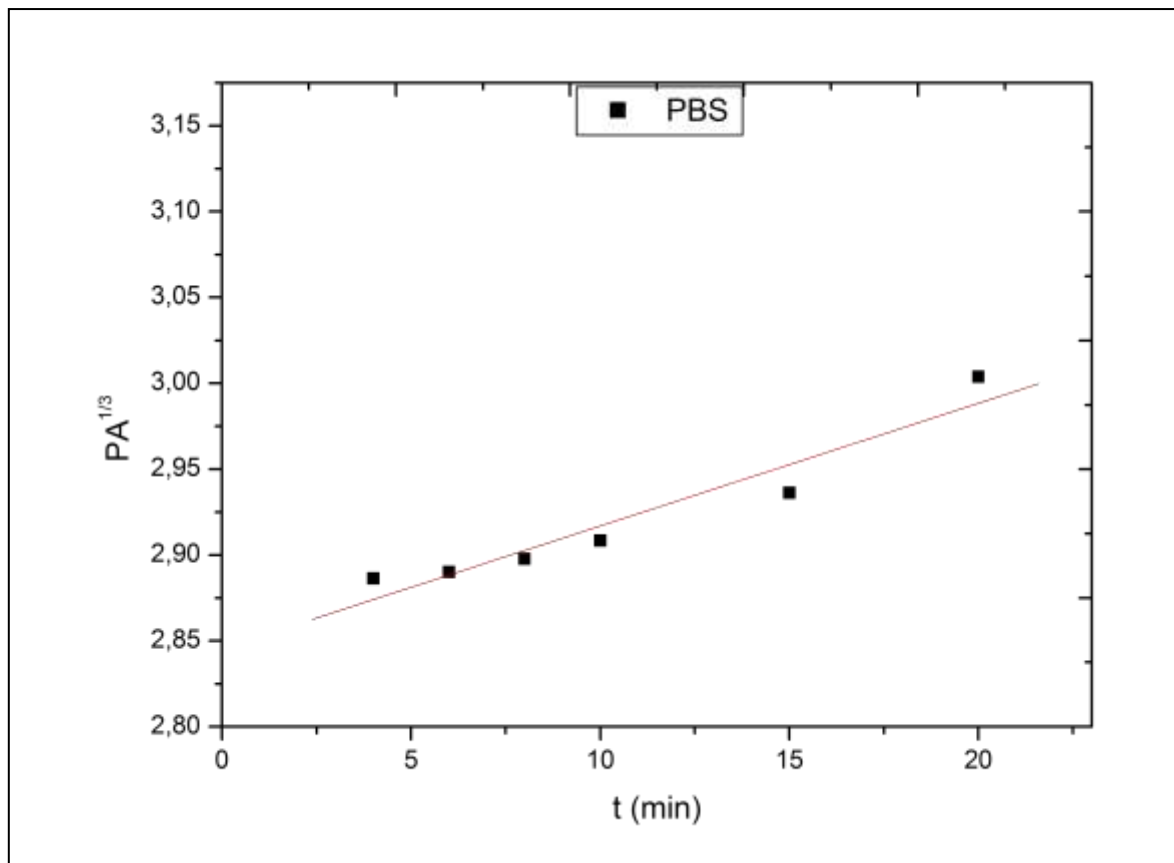


Figure VI-54 : La courbe Hixon-Crowell de la libération du P.A à partir des microsphères de la formule (03).

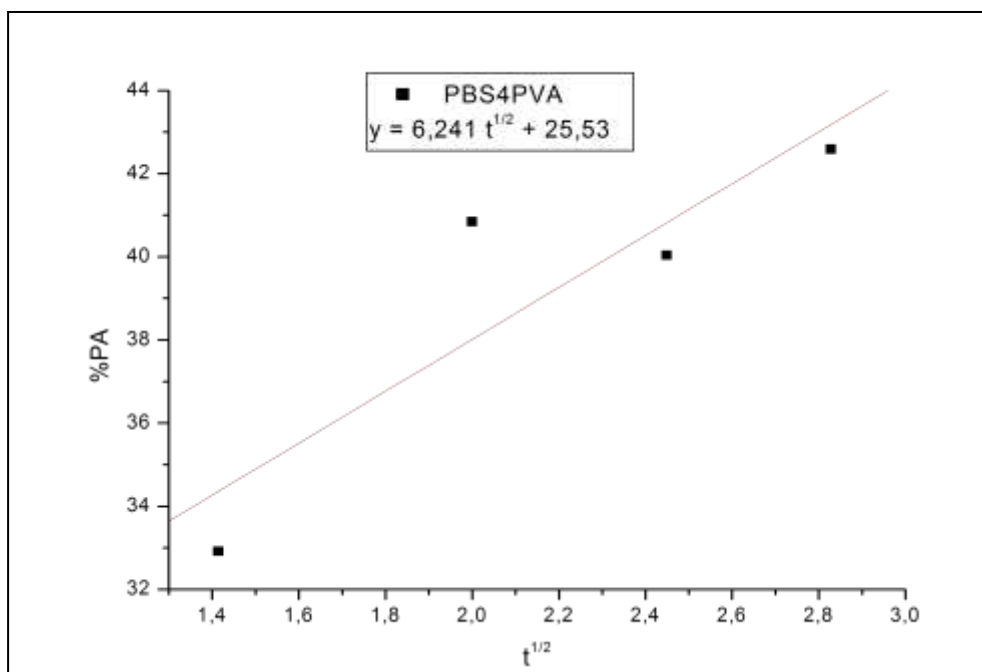


Figure VI-55 : La courbe Higuchi de la libération du P.A à partir des microsphères du lot(03).

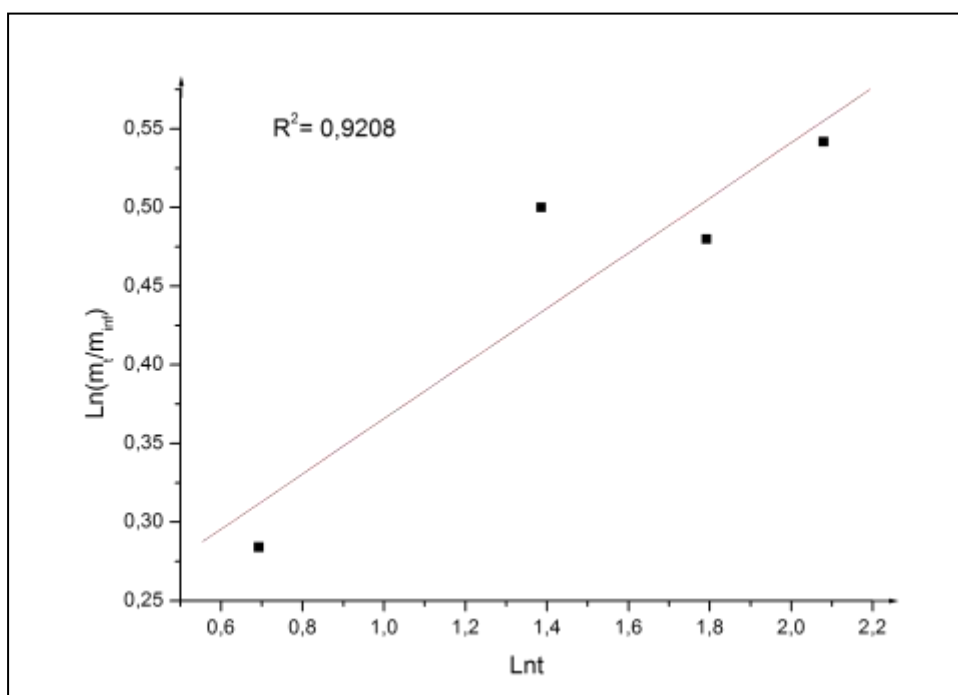


Figure VI-56 : La courbe Korsmeyer-Peppas de la libération du P.A à partir des microsphères du lot(03).

Tableau VI-22 : Coefficients de corrélation et constantes de libération du P.A à partir des Microsphères

Modèles Cinétiques							
Lot	Equation d'Higuchi		Equation de Korsmeyer-Peppas			Equation de Hixon-Crowel	
	k_H (min ^{-1/2})	r^2	n	k_{K-P} (min ⁻ⁿ)	r^2	k_{H-C} (min)	r^2
3: PBS-4-PVA	6,241	0,989	0,180	2,878	0,9208	0,0420	0,8512
5: EC-6-PVA	0,0336	0,970	0,028	7,06 E-9	0,9972	0,000183	0,9756
6: EC-6-T80	2,325	0,974	0,201	0,245	0,9725	0,01556	0,9750
7: EC-4-PVA	0,519	0,998	0,123	0,00124	0,9861	0,0097	0,9908
8: EC-4-T80	1,169	0,993	0,145	0,00193	0,9639	0,0094	0,9775
9: PBA-6-PVA	0,192	0,956	0,073	0,02800	0,9138	0,0013	0,9400
10: PBA-6-T80	2,146	0,980	0,34	0,00055	0,9963	0,0372	0,9845
11: PBA-4-PVA	0,221	0,982	0,07	0,00138	0,9842	0,00334	0,9735
12: PBA-4-T80	1,325	0,983	0,11	0,0065	0,9880	0,0156	0,9892

k_H , k_{K-P} et k_{H-C} : Les constantes d'Higuchi, de Korsmeyer-Peppas et de Hixon-Crowel respectivement; n: l'exposant de libération de Korsmeyer-Peppas; r^2 : Coefficient de corrélation; T80: Tween80.

Les valeurs des constantes de libération de Higuchi confirment les remarques antérieures sur l'effet du *diamètre moyen de Sauter* (d_{32}) sur la libération du principe actif à partir des microsphères, où elle est plus rapide avec les plus petites Microsphères. Ces résultats nous montrent que la libération dépend du type de la matrice, du pas et de la nature du surfactant.

Les résultats obtenus sont aussi tracés selon le modèle de Korsmeyer-Peppas afin de trouver la valeur de n, qui détermine le mécanisme de la libération du P.A.

Pour les valeurs donnés par l'équation de Korsmeyer-Peppas, les valeurs des constantes cinétiques k_{K-P} ne peuvent pas être comparées parce qu'elles dépendent de l'exposant n. Par ailleurs, selon la valeur de n, on peut spécifier le mécanisme de diffusion s'il est du type Fickien ou non (inférieurs à 0,43).

D'une part, le modèle de diffusion dans une sphère, explicité dans les paragraphes concernant le mécanisme de libération du principe, a été testé puisque nous avons obtenu une bonne linéarité des points expérimentaux en fonction de la racine carrée du temps (le coefficient de régression R^2 varie de 0,9800 à 0,9996). Nous avons calculé les coefficients de diffusion aux temps courts en utilisant le diamètre moyen d_{32} . D'autre part, en appliquant les modèles de Higuchi et de Korsmeyer-Peppas détaillés auparavant, on a obtenu aussi de bonnes corrélations comme l'indique les coefficients de régression regroupés dans le tableau et qui varient entre 0,9564 et 0,9984 pour ceux de Higuchi et de 0,9138 à 0,9985 pour ceux de Korsmeyer-Peppas .

A partir des résultats de la modélisation selon Higuchi et en fixant les paramètres de tensioactif et du pas, les rapports des constantes de dissolution varient comme suit: $6,241\text{min}^{-1/2}$ pour la formule en PBS; $0,519\text{min}^{-1/2}$ pour celle en EC (formule 07) et $0,221\text{min}^{-1/2}$ pour celle en PBA (formule 11). L'effet de la matrice sur la dissolution est donc bien net.

5. Conclusion:

Dans ce chapitre, nous avons présenté et discuté les résultats d'élaboration de différentes formes galéniques à libérations prolongées par divers techniques physicochimiques: copolymérisation, synthèse de polyesters biodégradables que nous avons utilisés comme matrices dans la formulation des prodrogues microparticulaires à base de notre agent antithyroïdien. Plusieurs facteurs ont été étudiés afin de moduler (accélérer ou ralentir) la libération de ce principe actif.

Les microsphères élaborées sont de formes sphériques homogènes avec des indices de polydispersités agréés par la pharmacopée sauf pour la formule (14) où il dépasse les 1,3.

L'insolubilité des supports, de l'éthylcellulose et même celle des polymères biodégradables, matrices synthétisées dans le pH gastrique rend la libération du principe actif plus lente du fait de l'intervention d'au moins 4 étapes.

Dans le cadre des supports type base de Schiff, la prodrogue macromoléculaire Cp_2 a marqué un effet retard plus meilleur et accentué en milieu hétérogène. Le risque de toxicité inhérent avec ces supports ne figure pas dans le cadre des microsphères où les matrices utilisées sont biodégradables.

*Conclusion Générale et
Perspectives*

Conclusion Générale et Perspectives

Au début de cette thèse, le but essentiel était l'amélioration de l'activité du médicament au niveau de l'organisme, notamment par l'introduction d'une molécule « espaceur » entre le support de base (copolymère) et la molécule du médicament afin d'éviter toute interaction chimique médicament-polymère, ceci afin d'améliorer par la suite la libération prolongée de l'agent actif : Pour cela, on a pu synthétiser deux copolymères du type [N-(m,p) benzylidène-2-aminothiazole N,N-diméthyl acrylamide] avec différents taux d'incorporation en base de SCHIFF : **Cp₁** ($\beta=5,43\%$) et **Cp₂** ($\beta=41,4\%$). Le monomère support, N-(m,p) vinylbenzylidène-2-aminothiazole, a été synthétisé à partir de la condensation du (m,p)-vinylbenzaldéhyde (V.B.A) sur l'amine primaire « médicament » (2-aminothiazole). Cet aldéhyde styrénique est accessible grâce à la réaction de Sommelet appliquée au chlorométhylstyrène (C.M.S) mélange (m,p) (60/40) commercialisé. Tous les produits de synthèse ont été caractérisés. Les diverses études cinétiques de libération de notre P.A à travers ces supports dans des milieux l'études homogènes et hétérogènes nous ont permis de tirer les conclusions suivantes:

✚ en milieu hydroéthanolique homogène (20/80) et selon un balayage de pH:

- La réaction d'hydrolyse est du pseudo ordre 1 par rapport aux substrats dans nos conditions expérimentales.
- Le monomère Im s'hydrolyse toujours plus rapidement que le copolymère correspondant Cp₂ quelque soit le pH.

✚ en milieu hétérogène dû à l'insolubilité des dispersions en monomères et copolymères supports dans le pH gastrique:

- la libération du principe actif est contrôlée par les phénomènes de diffusion.
- Il n'y a pas d'effet de masse pour Im, seule la réaction d'hydrolyse régie la libération, tandis qu'au niveau des 2 copolymères Cp₁et Cp₂: l'effet de masse prime sur la réaction d'hydrolyse, car les structures enchevêtrées ralentissent la diffusion du liquide donc retardent la libération.

à travers la comparaison des résultats dans ces deux milieux:

- L'effet retard est accentué en milieu hétérogène.
- L'insolubilité des supports (Im et Cp₂) rend la libération du principe actif plus lente du fait de l'intervention d'au moins 4 étapes où la diffusion est le processus le plus lent.

Cette étude comparative nous a permis de dire que : l'effet retard du 2-aminothiazole greffé sur des supports types : imine styréniq ue, copolymère à base de cette dernière et du N,N-diméthylacrylamide , est plus accentué en milieux hétérogènes qu'en milieux homogènes, et que l'idéal est d'avoir des supports solubles et biodégradables afin de minimiser les problèmes de toxicité que peuvent présenter les supports insolubles, en raison de leur accumulation dans notre organisme.

La partie qui est venue par la suite n'était que les perspectives de la première où les inconvénients que peut poser un support polymérique non dégradable à savoir son accumulation dans les tissus du corps humain présentant ainsi un certain taux de toxicité. C'est dans ce sens et sans n'ég l i ger notre premier but que nous avons mis les rails sur le domaine de synthèse du biodégradable. Ceci en synthétisant le PBA, le PBS et le PEA; comme étant des polyesters biodégradables pouvant servir de matrices de principes actifs; par polycondensation de diacides et de diols en utilisant des catalyseurs bien appropriés. Tous les polyesters synthétisés ont été caractérisés et les spectres obtenus ont bien confirmés et avec précision les structures des polymères en question.

De nouveaux systèmes monolithiques (microsphères) chargés de principe actif ont été préparés en utilisant le procédé physico-chimique de microencapsulation par évaporation de solvant. L'optimisation des conditions expérimentales a permis d'obtenir des microparticules type microsphères de propriétés bien définies (taille, teneur en matière active). La libération de cet agent actif à partir de ces microsphères a été aussi étudiée dans des milieux de pH gastrique (pH=1,2).

Après avoir réalisé ces étapes de synthèses et d'études de libération on a pensé à la fabrication d'une forme pharmaceutique orale solide. Nous avons choisi des gélules à base de gélatine, des gélules qui se désagrègent en un laps de temps et nous nous retrouvés ainsi avec des microsphères libres dont les cinétiques de libérations ont été déjà étudiées.

La technique de formulation par microencapsulation a donné des résultats intéressants tout en optimisant des formules et paramètres physicochimiques qui nous ont permis d'obtenir des microsphères bien sphériques et individualisées. Ces facteurs à prendre en considération sont par exemple :

- La température
- La viscosité du milieu
- La vitesse d'agitation
- L'épaisseur de la membrane
- La nature (forme géométrique).

Les indices de polydispersité des formules élaborées paraissent de très bons à excellents pour tous les lots sauf pour les lots (8) et (14) où l'indice de polydispersité dépasse les 1,3 chose qui est inacceptable par la pharmacopée; aussi nous constatons de très faibles rendements, teneurs et efficacité pour les lots à base de PEA.

- ❑ *Comme perspectives, nous envisageons de synthétiser des copolymères et hydrogels biodégradables selon diverses nouvelles techniques de polymérisation afin de pouvoir confronter le domaine du cancer de la thyroïdie..... Aussi, nous comptons approfondir nos connaissances dans les formes à libération modifiée, Formuler de nouveaux systèmes de type microcapsules, liposomes et nanoparticules....*

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. Poujol S., Pinguet F., Bressole F., Boustta M. & Vert M., *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 2000, **15**, 99.
2. Karavas E., Georgarakis E., Sigalas M. P., Avgoustakis K. & Bikiaris D., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnike.V*, 2007, **66**, 334.
3. Li S., *Macromolecular Bioscience*, 2003, **3**, 657.
4. Ayache J. M., Devissaguet J. Ph., Guyot-Hermann A. M., *Galencia II, Biopharmacie, Technique et Documentation, Paris, 1^{ère} Ed.*, 1978, 584.
5. Fransis Suh J. K., Matthew H. W. T., *Biomaterials*, 2000, **21**, 2589.
6. Kulkarni R. K., Hegyeli E. G., Leonard A. F., *J. Biomed. Mater.*, 1971,**15**, 169 .
7. Rokkanen P. U., Bostman O., Hirvensalo E., Makela E. A., Vihtonen K., Tormala P., *Biomaterials*, 2000,**21**, 2607.
8. Koontz J. L., Marcy J. E., O'Keefe S. F. & Duncan S.E., *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009,**57**, 1162.
9. Tomihata K., Susuki M., Oka T., Ikada Y., *Polym. Degrad. Stab.*, 1998, **59** ,13.
10. Postair E., "*Les matières Plastiques à Usage Pharmaceutique*", Ed. Lavoisier, 1991.
11. Tsuji K., *J. Microencapsulation*, 2001, **18(2)**, 137.
12. Meghir S. , *Pesticide Science*, 1984, **15**, 265.
13. Richard J., Benoit J.P., *Microencapsulation, Techniques de l'Ingenieur*, 2000, **2210**, 1.
14. Boh B., Sumiga B., *RMZ Materials and Geoenvironment*, 2008, **55**, 329.
15. Finch C.A., Bodmeier R., *Microencapsulation, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim*, 2005, **10**, 575.
16. Vandamme T., Poncelet D., *Subra-Paternault, Microencapsulation : des sciences aux technologies, Tech et Doc, Paris*, 2007.
17. Madene A., Jacquot M., Scher J., Desorby S., *International Journal of Food Science and Technology*, 2006, **41**, 1.
18. Kreuter J. , *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 2006, **198358**, 242.
19. Allémann E., Gurny R., Doelker E., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1993, **39**, 173.

20. Veiseh O., Sun C., Gunn J., Kohler N., Gabikian P., Lee D., Bhattarai N., Ellenbogen R., Sze R., Hallahan A., Olson J., Zhang M., *Nano Letters*, 2005, **5**, 1003.
21. Tahara K., Sakai T., Yamamoto H., Takeuchi H., Kawashima Y., *International Journal of Pharmaceutics*, 2008 , **354**, 210.
22. Florindo H. F., Pandit S., Gonçalves L. M. D., Alpar H. O., Almeida A.J. , *Vaccine*, 2008, **26**, 4168.
23. Zhang Y., Yang F., Yang Y., Song F., Xu, A., *Acta Pharmacologica Sinica*, **29**, 1370.
24. Hachicha W., Kodjikian L., Fessi H., *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, **324**, 176.
25. Hamoudeh M., Diab R., Fessi H., Dumontet C., Cuchet D., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2008, **34**, 707.
26. Menei P., Montero-Menei C., Venier M., Benoit J., *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2005, **2**, 363.
27. Guerrero S., Muñiz E., Teijón C., Olmo R., Teijón J. M., Blanco M.D., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, **97**, 3153.
28. Sanders L. M., Kent J. S., McRae G. I., Vickery B. H., Tice T. R., Lewis D.H., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1984, **73**, 1294.
29. Nicholas A. P., McInnis C., Gupta K. B., Snow W. W., Love D. F., Mason D. W., Ferrell T. M., Staas J. K., Tice T.R., *Neuroscience Letters*, 2002, **323**, 85.
30. Lamprecht A., Yamamoto H., Takeuchi H., Kawashima Y., *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 2003, **90**, 313.
31. Birrenbach G., Speiser P.P., *Journal of Pharmaceutical Sciences*,1976, **65**, 1763.
32. Shive, M. & Anderson, J., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997,**28**, 5.
33. Coffin M. D., McGinity J.W., *Pharmaceutical Research*,1992, **9**, 200.
34. Vanderhoff J., El-Aassar M., Ugelstad J., Polymer Emulsification Process. US patent, 4 177 177, 1979.
35. Fessi H., Devissaguet J., Puisieux F., Process for the preparation of dispersible colloidal systems of a substance in the form of nanoparticles. US patent 5 118 528,1992.
36. Leroux J., Allémann E., Doelker E., Gurny R., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1995, **41**, 14.
37. Lemoine D., Prétat V., *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 1998, **54**, 15.

38. Lamprecht A., Ubrich N., Hombreiro Pérez M., Lehr C., Hoffman M., Maincent P., *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, **184**, 97.
39. Tewes F., Munnier E., Antoon B., Ngaboni Okassa L., Cohen-Jonathan S., Marchais H., Douziech-Eyrolles L., Soucé M., Dubois P., Chourpa I., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics : official Journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 2007, **66**, 488.
40. Nihant N., Schugens C., Grandfils C., Jérôme R., Teyslié P., *Pharmaceutical Research*, 1994, **11**, 1479.
41. Péan J. M., Venier-Julienne M. C., Boury F., Menei P., Denizot B., Benoit J.P., *Journal of Controlled Release: official Journal of the Controlled Release Society*, 1998, **56**, 175.
42. Iwata M., McGinity J.W., *Journal of Microencapsulation*, 1992, **9**,201.
43. Fattal E., Pecquet S., Couvreur P., Andremont A., *International journal of Pharmaceutics*, 2002, **242**, 15.
44. Lecaroz C., Gamazo C., Renedo M. J., Blanco-Prieto M.J., *Journal of Microencapsulation*, 2006, **23**, 782.
45. Ubrich N., Bouillot P., Pellerin C., Hoffman M., Maincent P., *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 2004, **97**, 291.
46. Li M., Rouaud O., Poncelet D., *Int. J. Pharm.*, 2008, **363**, 26.
47. Lee P. I., *Journal of Membrane Science*, 1980, **7**, 255.
48. Al Haushey L., Bolzinger M. A., Bordes C., Gauvrit J. Y., Briançon S., *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, **344**, 16.
49. Bile J., La microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple. Thèse de doctorat. Chimie théorique et/ou physique, 2015, Université Claude Bernard-Lyon I.
50. Kim B.K., Hwang S.J., Park J.B., ParkH.J., *J. Microencapsul*, 2005, **22**, 193.
51. Maia J.L., Santana M.H.A., Ré M.I., *J. Chem. Eng.*, 2004, **21** ,01.
52. Freytag T., Dashevsky A., Tillman L., Hardee G.E., Bodmeier R., *J. Control. Release*, 2000, **69**,197.
53. Herrmann J., Bodmeier R., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1998, **45**, 75.
54. Shi M., Yang Y-Y., Chaw C-S., Goh S-H., Moochhala S. M., Heller S. Ng., *J. Controlled Release*, 2003, **89**, 167.
55. Bodmeier R., Mc Ginity J.W., *Int. J. Pharm.*, 1988, **43**, 179.

56. Van Dijkhuizen-Radersma R., Peters F.L., Stienstra N.A., Grijpma D.W., Feijen J., De Groot K., Bezemer J.M., *Biomaterials*, 2002, **23**(6), 1527.
57. Sansdrap P., Moes A.J., *Int. J. Pharm.*, 1993, **98**,157.
58. Liggins R.T., D'Amours S., Demetrick J.S., Machan L.S., Burt H.M., *Biomaterials*, 2000, **21**,1959.
59. Benoit M.A., Baras B., Gillbard J., *Int. J. Pharm.*, 1999, **184**,73.
60. Zhu K.J., Li Y., Jiang H.L., Yasuda H., Ichimaru A., Yamamoto K., Lecomte P., Jerome R., *J. Microencapsul.*, 2005, **22**, 25.
61. Le Corre P., Le Guevello P., Gajan V., Chevanne F., Le Verge R., *Int. J. Pharm*, 1994, **107**,41-49.
62. Jeong J.C., Lee J., Cho K., *J. Control. Rel.*, 2003, **92**, 249.
63. Yang C.Y., Tsay S.Y., Tsiang R.C.C., *J. Microencapsul.*, 2000, **17**,269.
64. André-Abrant A., Taverdet J.L., Jay J., *Eur. Polym. J.*, 2001, **37**, 955.
65. Yang Y.Y., Chung T.S., Ng N.P., *Biomaterials*, 2001, **22**, 231.
66. Chung T.W., Huang Y.Y., Liu Y.Z., *Int. J. Pharm.*, 2001, **212**,161.
67. Sah H., Toddywala R., Chien Y.W., *J. Control. Release*, 1994, **30**, 201.
68. Mouffok M., Mesli A., Abdelmalek I., Gontier E., *J. Serb. Chem. Soc.*,2016, **81**(10), 1183.
69. Thompson C. J., Hansford D., Higgins S., Rostron C., Hutcheon G.A., Munday D.L., *Int. J. Pharm.*, 2007, **329**, 53.
70. Kiliçarslan M., Baykara T., *Int. J. Pharm.*, 2003, **252**, 99.
71. Jeffery H., Davis S.S., O'Hagan D.T., *Pharm. Res.*, 1993, **10**, 362.
72. Dhanaraju M.D., Sathyamoorthy N., Sundar V.D., Suresh C., *Asian J. Pharm. Sci.*, 2010, **5**, 114.
73. Li M., Rouaud O., Poncelet D., *Int. J. Pharm.*, 2008, **363**,26.
74. Grandfils C., Flandroy P., Nihant N., Barbette S., Jerome R., Teyssie P., Thibaut A., *J. Biomed. Mater. Res.*, 1992, **26**,467.
75. Jeyanthi R., Mehta R.C., Thanoo B.C., De Luca P.P., *J. Microencapsul.*, 1997, **14**,163.
76. Li W. I., Anderson K.W., Mehta R.C., De Luca P.P., *J. Control. Release*, 1995, **37**, 199.
77. Hinze J.O., *AIChE J*, 1955, **1**,289.
78. Zhang J.X., Zhu K.J., Chen D., *J. Microencapsul.*, 2005, **22**,117.

79. Gabor F., *J. Microencapsul.*, 1999, **16**,1.
80. Li W.I., Anderson K.W., De Luca P.P., *J. Control. Release*, 1995, **37**,187.
81. O'Hagan D.T., *Adv. Drug Del. Rev.*, 1998, **34**, 305.
82. Mao, S., Xu, J., Cai, C., Germershaus, O., Schaper, A., Kissel T., *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, **334**, 137.
83. Fessi H., Devissaguet J., Puisieux F., US patent 5 049 322 17, 1991.
84. Quintanar-Guerrero D., Allémann E., Fessi H., Doelker E., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1998, **24**, 1113.
85. Zweers M. L. T., Grijpma D. W., Engbers G. H. M., Feijen J., *Journal of Biomedical Materials research. Part B, Applied Biomaterials*, 2003, **66**, 559.
86. Couvreur P., Kante B., Grislain L., Roland M., Speise P., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1982, **71**, 790.
87. Montasser I., Briançon S., Fessi H., Lieto J., Procédé de préparation de systèmes colloïdaux de type nanocapsule par polycondensation interfaciale. *Brevet Français 0003133*, 2000.
88. Munshi N., De T., Maitra A., *Journal of Colloid and Interface Science*, 1997, **190**, 387.
89. Esposito E., Cortesi R., Nastruzzi C., *Biomaterials*, 1996, **17**, 2009.
90. Sansdrap P., Moës A.J., *Journal of Microencapsulation*, 1998, **15**, 545.
91. Merodio M., Arnedo A., Renedo M. J., Irache J.M., *European Journal of Pharmaceutical Sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 2001, **12**, 251.
92. Olivier J-C, *NeuroRx : Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2005, **2**, 108.
93. Puglisi G., Giammona G., Fresta M., Carlisi B., Micali N., Villari A., *Journal of Microencapsulation*, 1993,**10**, 353.
94. Hombreiro Pérez. M., Zinutti C., Lamprecht A., Ubrich N., Astier A., Hoffman M., Bodmeier, R., Maincent P., *Journal of Controlled Release : official journal of the Controlled Release Society*, 2000, **65**, 429.
95. Lamprecht A., Ubrich N., Hombreiro Pérez M., Lehr C., Hoffman M., Maincent P., *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, **196**, 177.

96. Diab R., Hamoudeh M., Boyron O., Elaissari A., Fessi H., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2009, **10**, 1.
97. Coombes A. G., Tasker S., Lindblad M., Holmgren J., Hoste K., Toncheva V., Schacht E., Davies M. C., Illum L., Davis S.S., *Biomaterials*, 1997, **18**, 1153.
98. Klose D., Siepmann F., Elkharraz K., Krenzlin S., Siepmann J., *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, **314**, 198.
99. Abdelmalek I., Mesli A., Svahn I., Simonneaux G., *Biointer. Res. Appl. Chem.*, 2017, **7(1)**, 1939.
100. Merine H., Merine Ho., *Ind. J. of Pharma. Education and Research*, 2015, **49 (4)**, 301.
101. Khoukhi O., El Bahri Z., Diaf K., Baitiche M., *Chemical Papers*, 2016, **70 (6)**, 828.
102. Lagarce F., Garcion E., Faisant N., Thomas O., Kanaujia P., Menei P., Benoit J.P., *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, **314**, 179.
103. Okada M., *Prog Polym Sci.*, 2002, **27**, 87.
104. Albertsson A.-C., Varma I. K., *Advances in Polymer Science*, 2002, **157**, 1.
105. Kawashima N., Ogawa S., Obuchi S., Matsuo M., Yagi T., *Biopolymers*, 2002, **4**, 251.
106. Ranucci E., Liu Y., Söderqvist Lindblad M., Albertsson A.-C. ,*Macromol. Rapid Comm.*, 2000, **21**, 680.
107. Fujimaki T., *Polym. Degrad. Stab.*, 1998, **59**, 209.
108. Ishioka R., Kitakuni E., Ichikawa Y., *Biopolymers*, 2002, **4**, 275.
109. Albertsson A.-C., Ljungquist O., *J. Macromol. Sci.*, 1986, **23**, 411.
110. Ajioka M., Enomoto K., Suzuki K., Yamaguchi A., *J. Environ. Polym. Degrad.*, 1995, **3**, 225.
111. Brode G. L., Kolesk J. V., *J. Macromol. Sci. - Chem.*, 1972, **6**, 1109.
112. Uhrich K. E., Cannizzaro S. M., Langer R. S., Shakesheff K. M., *Chemical Reviews*, 1999, **99**, 3181.
113. Clarinval A.M., F. Montfort Windels, les polymères biodégradables. CRIF centre de recherche collective des secteurs, 2003.
114. Trimaille T.; Möller M.; Gurny R., *J. Polym. Sci. A*, 2004, **42**, 4379.
115. SIMON P., " *Pharmacologie*", Ed. Marketing Editeur des Préparations Grandes Ecoles-Médecine, 32 rue Bargue 75015 Paris, 1982.

116. Buri P., Puisieux F., Doelker E., Benoit J. P., «*Formes Pharmaceutiques Nouvelles*», Ed. Technique et Documentation Lavoisier, II rue Lavoisier-F 75384 Paris Cedex 08, 1985.
117. Holm B., Schnohr P., Jensen G., *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1983, **56**, 260.
118. Graham Patrick L., «*Chimie Pharmaceutique* », 2^{ème} Ed., Department of Chemistry, Paisley University, 2003.
119. MERCK , Réactif, Produits Chimiques, 2000.
120. Schmit H., «*Elements de Pharmacie* », Flamarion, 1^{ère} Ed., (1980).
121. Vidal du particulier, 1996.
122. Diaf. K., El Bahri.Z.,Chafi. N., Mesli A., Besbes.N., *Journal de la Société Chimique de Tunisie*, 2014, **16**, 53.
123. Bengharez Z., El Bahri Z., Mesli A., *International Journal of Chemical Kinetics*, 2013, 404.
124. Moulay A.A, Chafi N., Belarbi L., Bengharaz Z., Mesli A., *J. Mater. Environ. Sci.*, 2013, **4 (3)**, 474.
125. Schiff H., *Am. Chem*, 1864,**131**, 118.
126. Bates R. G., Paabo M., Robinson R. A., *J. Phys. Chem.*, 1963, **67**, 1833.
127. Perrin D.D., *Aust.J.Chem*, 1963, **16**, 572.
128. Michaelis L. et Mizutani M., *J. Phys. Chem. Soc.*, 1925, **116**, 146.
129. Robinson R. A., *Buffer Solutions D*, 1963.
130. Cranck J., *The Mathematics of Diffusion*, Clarendon, Oxford, 2nd Ed, 1975, **6**, 85.
131. Mourao S. C., Da Silva C., Bresolin T. M. B., Serra C. H. R., Porta V., *Int. J. Pharmaceu.*, 2010, **386**, 201.
132. Ramteke K. H., *Sch. Acad. J. Pharm.*, 2014, **3(5)**, 388.
133. Higuchi T., *J. Pharm. Sci.*, 1961, **50**, 874.
134. Higuchi T., *J. Pharm. Sci.*, 1963, 52, 1145.
135. Arifin D. Y., Lee L. Y., Wang C. H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2006, **58**, 1274.
136. Dash S., Murthy P. N., Nath L., Chowdhury P., *Acta Polo. Pharm.*, 2010, **67**, 217.
137. Korsmeyer R. W., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N. A., *Int. J. Pharm*, 1983,**15**, 25.

138. Ritger P. L., Peppas N. A., *Journal of Controlled Release*, 1987, **5**, 23.
139. Akter M., Banik S., Salim Hossain M., *J. Appl. Pharmaceu. Sci.*, 2012, **02(05)**, 8.
140. Jégat C., Traverdet J.L., *Polymer Bulletin*, 2000, **44**, 345.

ANNEXES

 ANNEXES

La viscosimétrie :

1. Rappels théoriques :

L'étude de la viscosité des solutions macromoléculaires est une méthode empirique très utile pour déterminer la masse macromoléculaire des polymères. Elle permet d'étudier le type d'agrégation développé par ces macromolécules.

moléculaires. Elle nous permet aussi de déterminer la valeur de la concentration de recouvrement C^* indiquant le passage des chaînes de polymère du régime dilué au régime semi dilué. L'emploi intensif de cette méthode ainsi que son avantage résident dans la facilité, la rapidité de sa mise en oeuvre et dans la possibilité de l'utiliser dans un très grand domaine de masses moléculaires.

2. Différentes expressions de la viscosité :

La viscosité d'une solution de polymère est la mesure de son aptitude à résister à l'écoulement. Cette résistance est due aux interactions intermoléculaires. La viscosité cinématique ($\eta_{ciné}$) découle de la loi de Poiseuille. Elle est donnée par la formule suivante:

$$\eta_{ciné} = \frac{\eta}{\rho} = k \cdot t \quad (\text{stoke}) \quad \text{Équation (1)}$$

L'addition des molécules de polymère à un solvant augmente généralement sa viscosité. Pour relier cet accroissement de viscosité aux propriétés du soluté, plusieurs relations exprimant la viscosité sont définies: viscosité relative (η_{rel}), viscosité spécifique (η_{sp}), viscosité réduite (η_{red}), viscosité inhérente (η_{inh}) et viscosité intrinsèque $[\eta]$:

➤ *Viscosité relative* : $\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_o}$ (sans unité) Équation (2)

➤ **Viscosité spécifique :** $\eta_{sp} = \eta_{rel} - 1$ (sans unité) Équation (3)

➤ **Viscosité inhérente :** $\eta_{inh} = \frac{1}{C} \ln \frac{\eta}{\eta_0}$ (dL/gr) ou (mL/gr) Équation (4)

➤ **Viscosité réduite :** $\eta_{red} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 \cdot C} = \frac{\eta_{sp}}{C}$ (dL/gr) ou (mL/gr) Équation (5)

➤ **Viscosité intrinsèque :** $[\eta] = \lim_{C \rightarrow 0} \frac{\eta_{sp}}{C}$ (dL/gr) ou (mL/gr) Équation (6)

$[\eta]$: appelée aussi Indice limite de la viscosité

C: concentration du polymère en g/dL ou en g/mL.

η_0 : viscosité du solvant pur.

La viscosité intrinsèque d'un échantillon macromoléculaire est déterminée graphiquement à partir de la mesure directe de η_{red} à une température donnée.

Le procédé graphique employé le plus souvent pour déterminer les viscosités intrinsèques $[\eta]$ pour des solutions de polymères neutres et en régime dilué découle de l'équation empirique de Huggins.

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{C} = [\eta] + k_H [\eta]^2 C \quad \text{Équation (7)}$$

K_H : est la constante de Huggins qui est indépendante de la concentration. C'est une constante empirique reliée aux interactions hydrodynamiques intermoléculaires (interactions polymère/solvant).

3. Relation entre la viscosité et la masse molaire :

Staudinger proposait une relation empirique:

$$[\eta] = Cste.M \quad \text{Équation (8)}$$

Cette équation est valable pour les polymères non ramifiés de structure peu flexibles. Plusieurs chercheurs ont proposé d'autres équations empiriques pour les chaînes macromoléculaires douées d'une bonne flexibilité. Il convient surtout de retenir la relation publiée par Mark-Houwink et qui généralise la relation de Staudinger :

$$[\eta] = K \cdot \overline{M}_v^a \quad \text{Équation (9)}$$

L'équation de Mark-Houwink met en évidence la relation entre la masse moléculaire moyenne viscosimétrique et la viscosité intrinsèque du polymère.

Où k et a: sont des constantes pour un système polymère-solvant à une température donnée.

4. Relation entre la viscosité intrinsèque et le temps d'écoulement :

Selon la loi de Poiseuille, la viscosité d'un liquide est donnée par :

$$\eta = \rho \cdot k \cdot t \quad (\text{Pois ou g/sec.cm}) \quad \text{Équation (10)}$$

Avec

η : viscosité de la solution appelée aussi viscosité absolue ou dynamique.

ρ : la densité de la solution.

K: la constante de proportionnalité qui dépend des caractéristiques du capillaire.

t: le temps d'écoulement de la solution.

Donc :

$$\eta_{rel} = \frac{(\rho \cdot t)}{(\rho_0 \cdot t_0)} \quad \text{Équation (11)}$$

ρ_0 : la densité de solvant pur.

t_0 : le temps d'écoulement de solvant pur.

Pour une solution diluée, on peut supposer que $\rho_0 = \rho$

Donc :

$$\eta_{rel} = \frac{t}{t_0} \quad \text{et} \quad \eta_{sp} = \frac{(t - t_0)}{t_0} \quad \text{Équation (12)}$$

5. Paramètres influençant la viscosité des polymères :

- **Nature du solvant :** La viscosité est une méthode de caractérisation liée directement aux propriétés hydrodynamiques des macromolécules en solution. Elle varie avec le solvant.
- **Influence de la température :** Des mesures viscosimétriques effectuées à température variable montrent que la viscosité intrinsèque augmente ou diminue avec la température selon le couple polymère/solvant considéré. La viscosité intrinsèque peut être indépendante de la température.

6. Appareillage utilisé :

Les mesures viscosimétriques ont été effectuées via un viscosimètre capillaire type Thermovisc 100-B125 (Ubbelohde). La température est maintenue constante à l'aide d'un bain thermostaté à $(30 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ ou à $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ (Figure -1).



Figure 1: Viscosimètre à capillaire utilisé type Ubbelohde

Le principe de la mesure est basé sur la détermination du temps d'écoulement d'un volume V de la solution à travers un capillaire.

La Figure (2) représente le schéma d'un tube capillaire pour viscosimètre selon Ubbelohde. Ce dernier est constitué de trois parties cylindriques: Le tube avec capillaire (1) ; Le tube avec ventilation (2) et le tube de remplissage (3) qui contient un réservoir (4). Le tube capillaire (5) avec sphère de mesure (6), les marques annulaires M1 et M2 imprimées sur le tube (1) définissent le débit et la fin du temps d'écoulement de la solution.

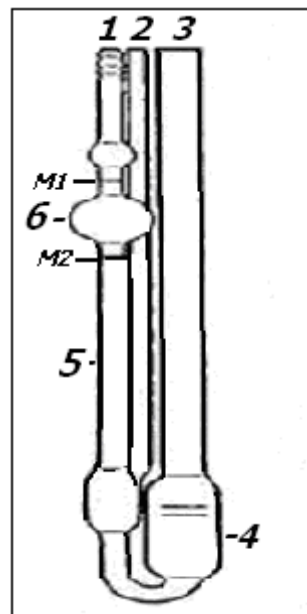


Figure 2 : Schéma d'un capillaire pour viscosimètre type Ubbelohde

7. Détermination de la masse molaire des polymères :

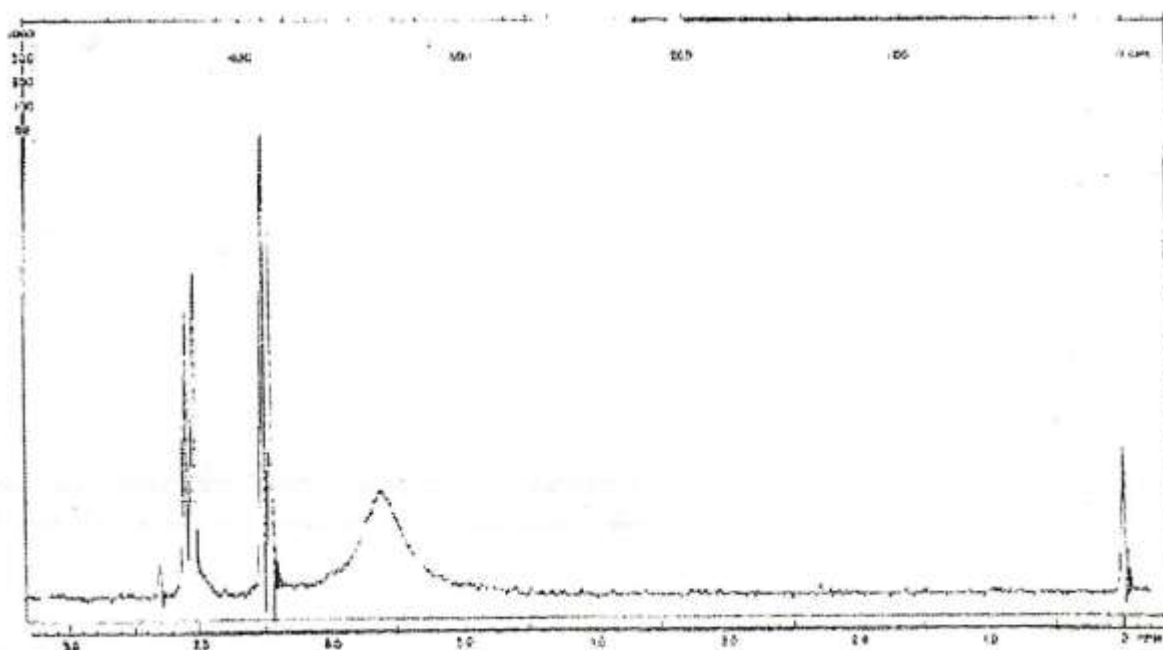
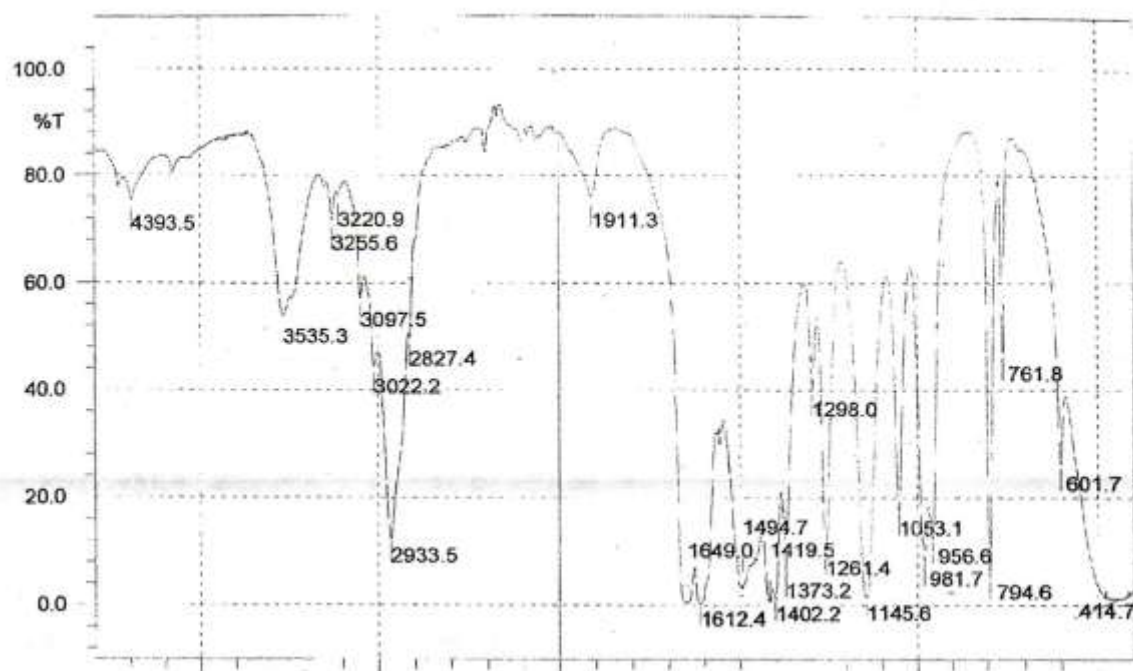
Pour déterminer la masse des polymères ; La première étape consiste à mesurer le temps d'écoulement de solvant (t_0) et les temps d'écoulement des différentes concentrations de polymères.

Les mesures de temps d'écoulement ont été réalisées à l'aide de viscosimètre de type Ubbelohde placés dans un bain thermostaté à 30°C ou 20°C. Toutes les solutions introduites dans le viscosimètre sont préalablement filtrés sur des membranes en téflon de diamètre de pores égal à 0,2 μm .

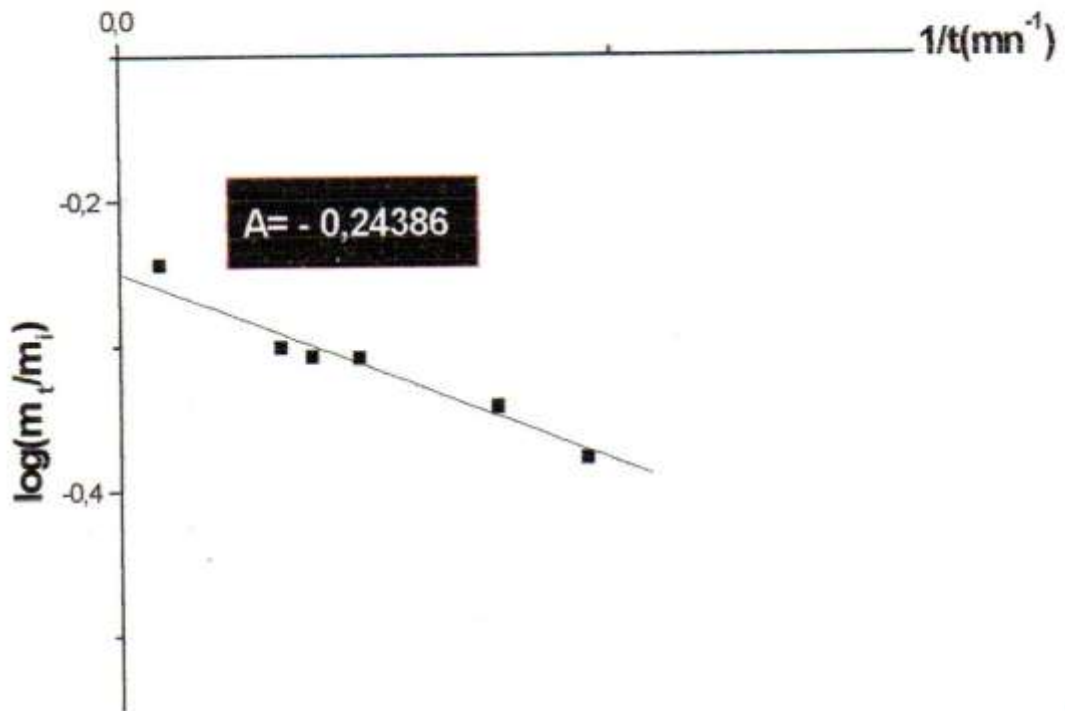
Les mesures viscosimétriques entreprises en milieu chloroforme ont pour but de déterminer les viscosités intrinsèques des polymères car ils ont un comportement régulier dans ce solvant. Une solution mère est préparée par dissolution du polymère dans le chloroforme. Un volume donné de la solution mère est introduit dans le viscosimètre et la mesure de temps d'écoulement est effectuée à l'aide d'un Chronomètre. Pour obtenir les valeurs à d'autres concentrations, cette première solution est diluée par additions successives de volumes connus de solvant. Après addition du chloroforme, la solution est agitée et le capillaire du viscosimètre est rincé par la nouvelle solution après plusieurs passages de celle-ci dans le capillaire. Les temps d'écoulement dans le capillaire sont mesurés pour chaque solution. En portant la viscosité réduite (η_{red}) en fonction de la concentration (C) on obtient pour tous les polymères des droites dont l'extrapolation à C=0 fournit la viscosité intrinsèque $[\eta]$.

Spectres et graphes complémentaires à la partie expérimentale de la thèse

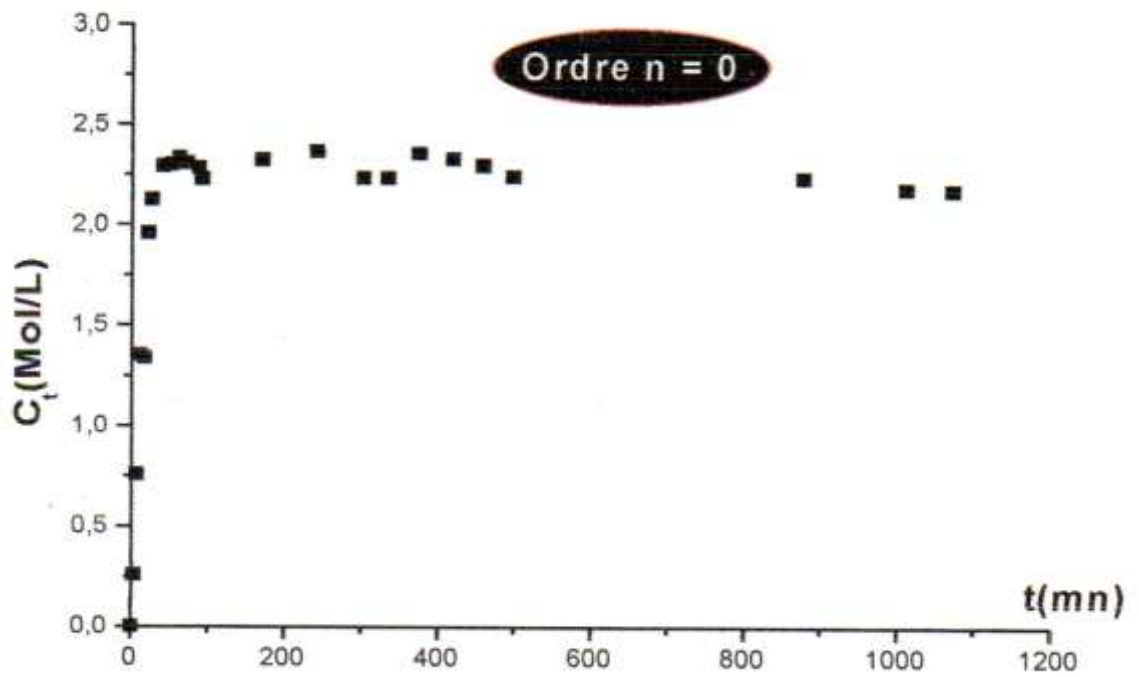
Le spectre FTIR du N,N-diméthylacrylamide utilisé comme comonomère est le suivant:



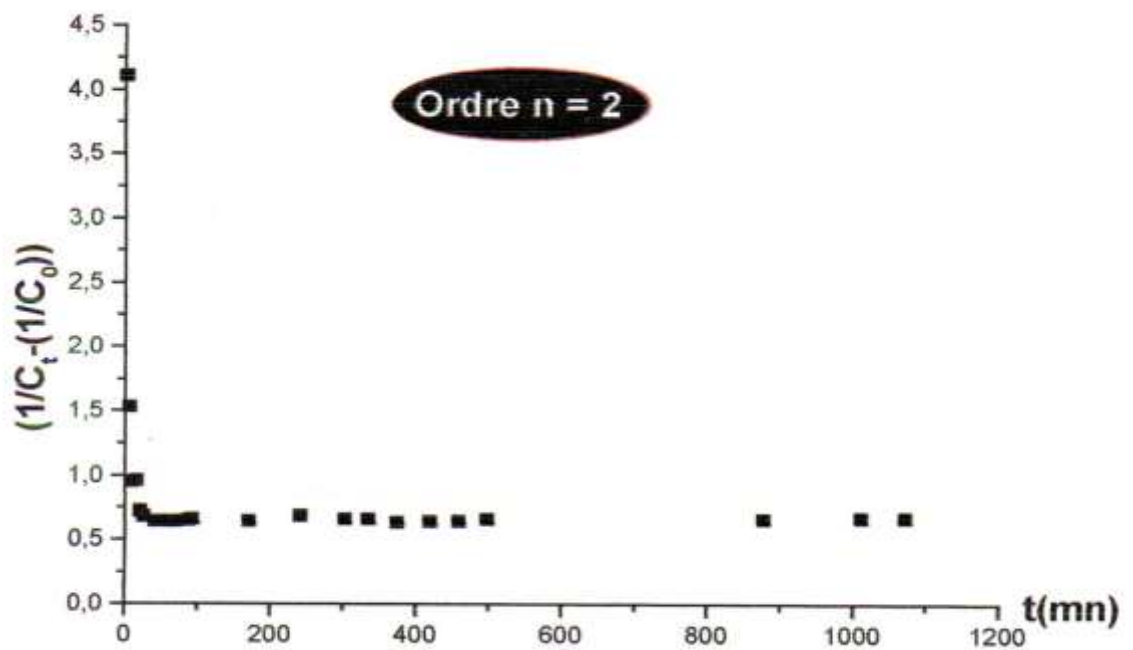
Spectre RMN¹H du 2-aminothiazole



$\log(m_t/m_i) = f(1/t)$ du monomère en dispersion dans le pH=1,2

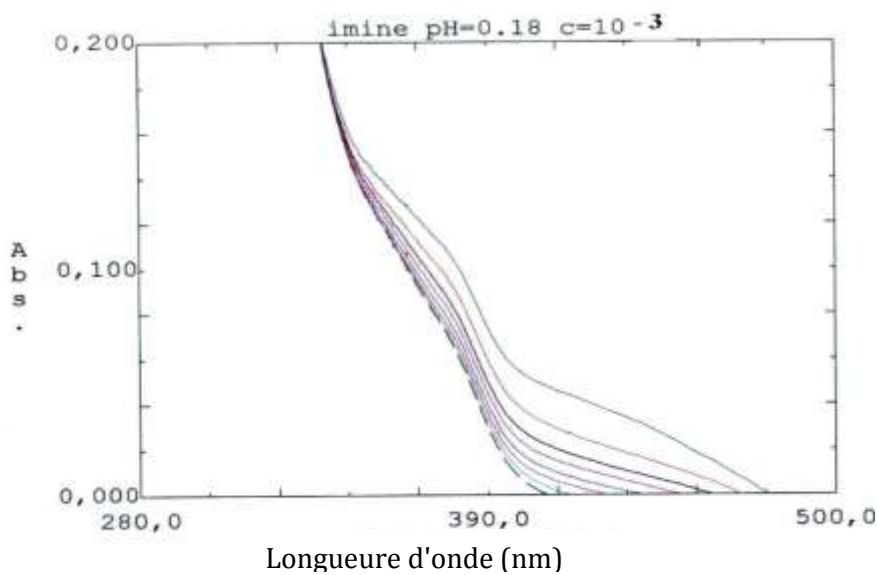


$C_t = f(t)$ de la dispersion en Im, pH=1,2 à (37°C et 500rpm)

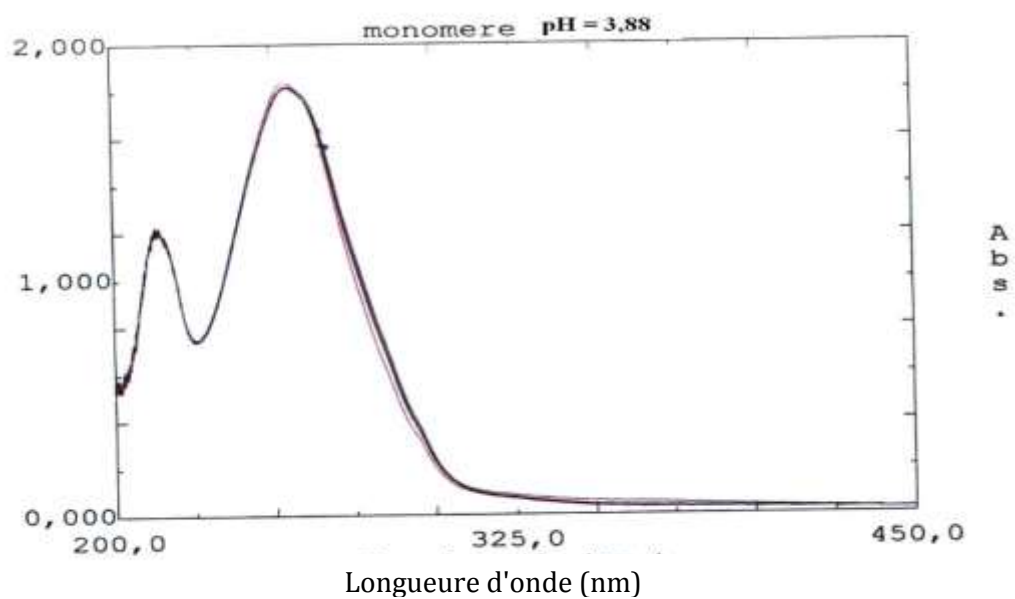


Dispersion en Im, pH=1,2(37°C et 500rpm)

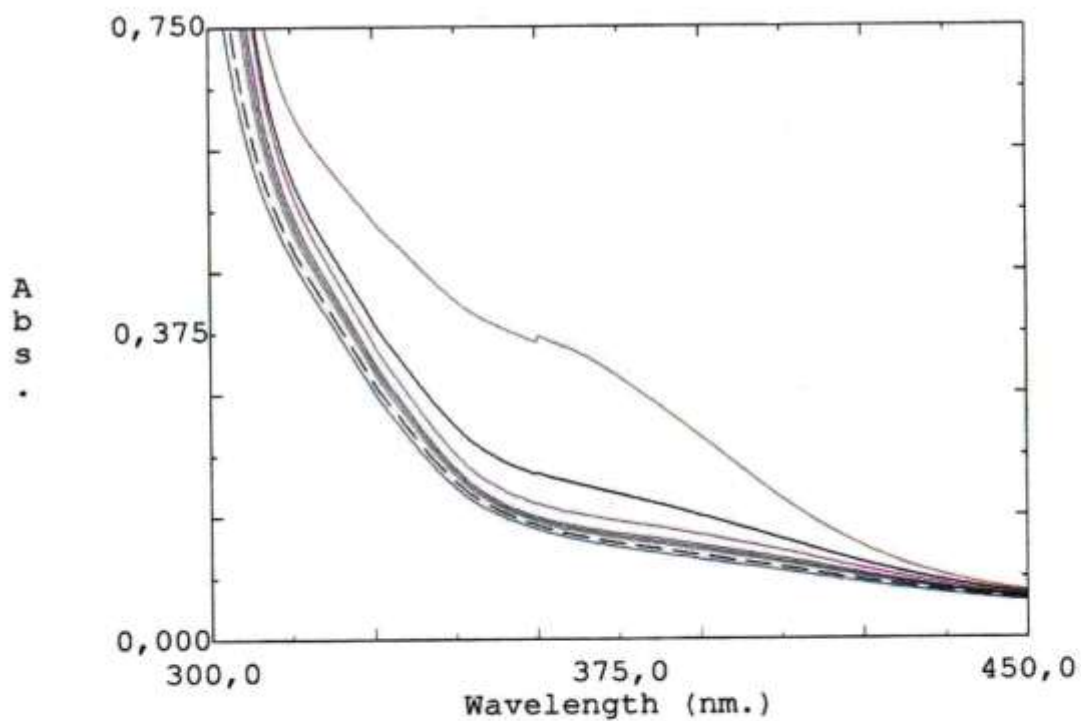
Spectre U.V des hydrolyses homogènes en milieux hydroéthanoliques :



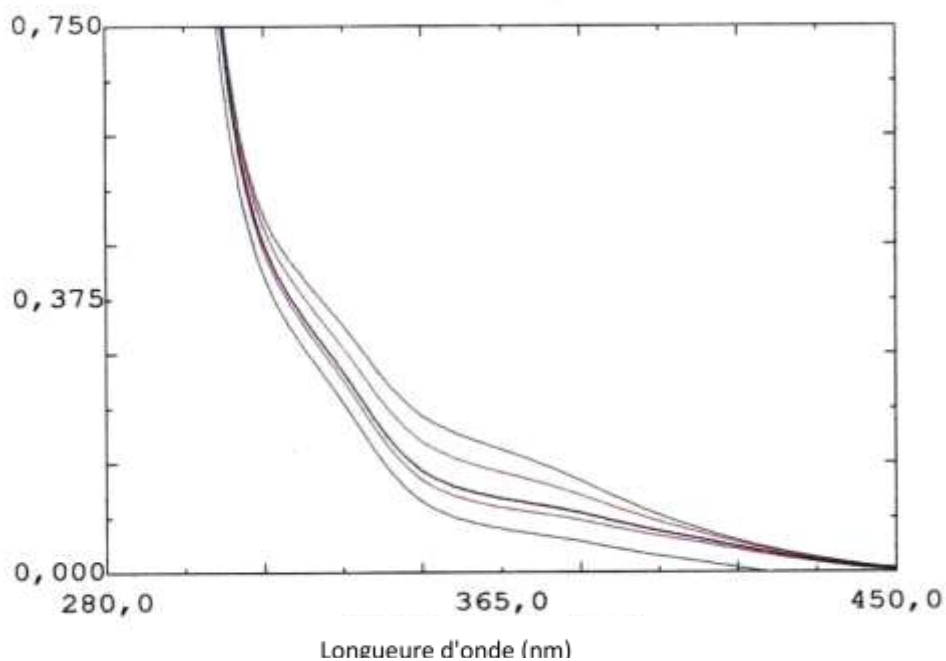
Spectres d'hydrolyses de la monoimine à une concentration de 10^{-3} Mol/L dans le pH=0.18 à 37°C.



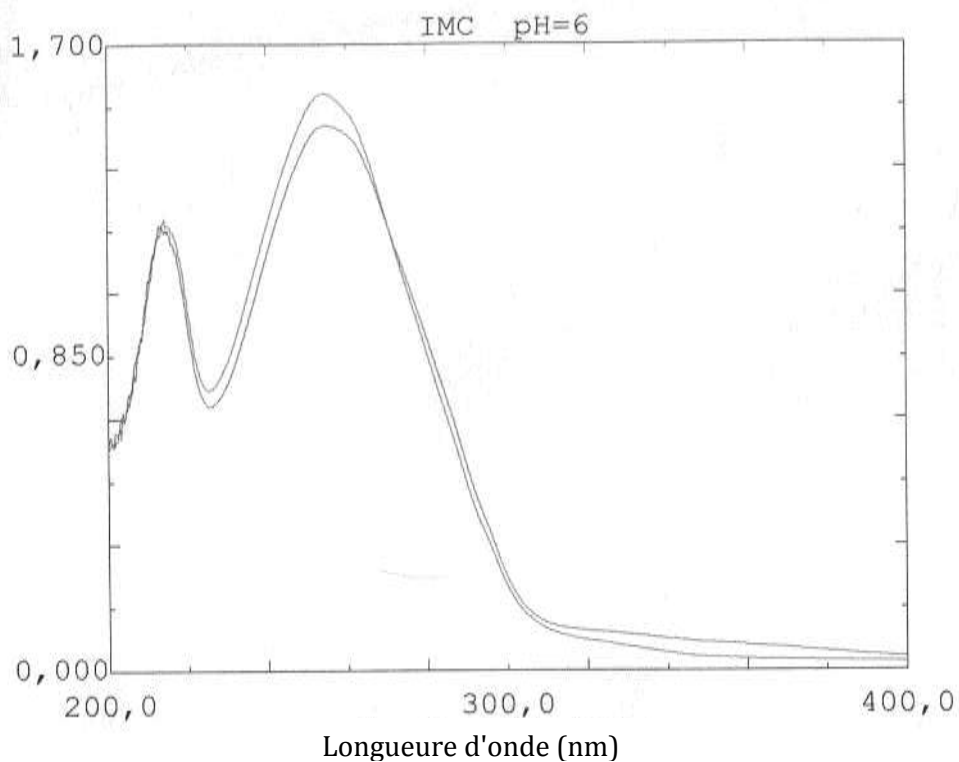
Spectres d'hydrolyses de la monoimine à une concentration de 10^{-4} Mol/L dans le pH=3,88 à 37°C.



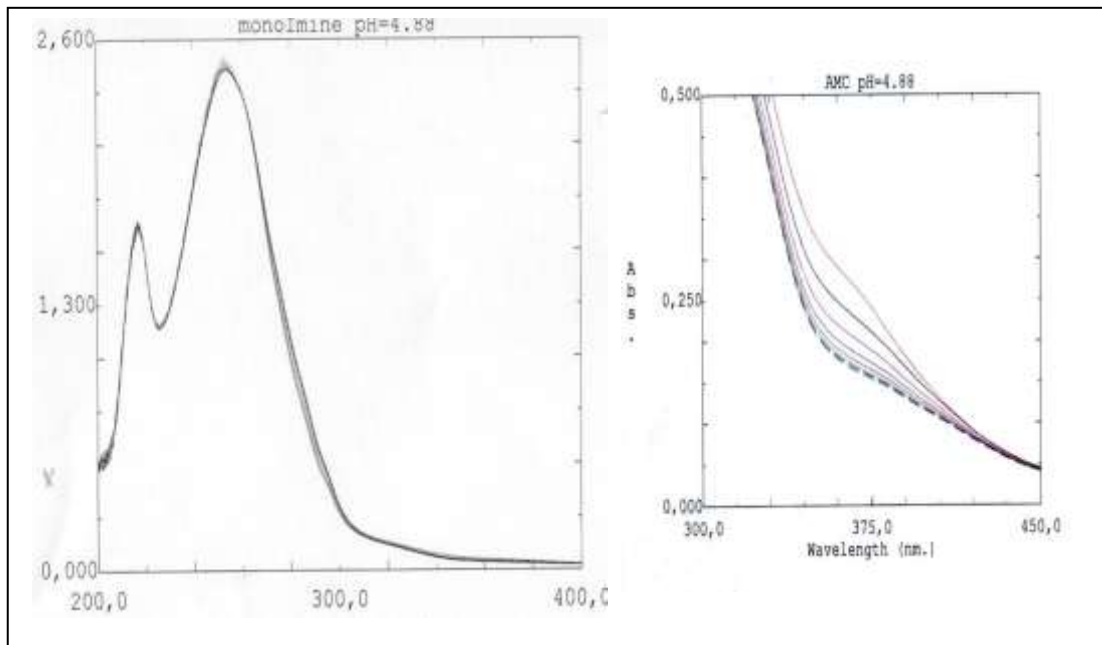
Spectres d'hydrolyse de la monoimine dans le domaine [300-450]nm pour une concentration de 10^{-3} Mol/L, pH=3,88 à 37°C



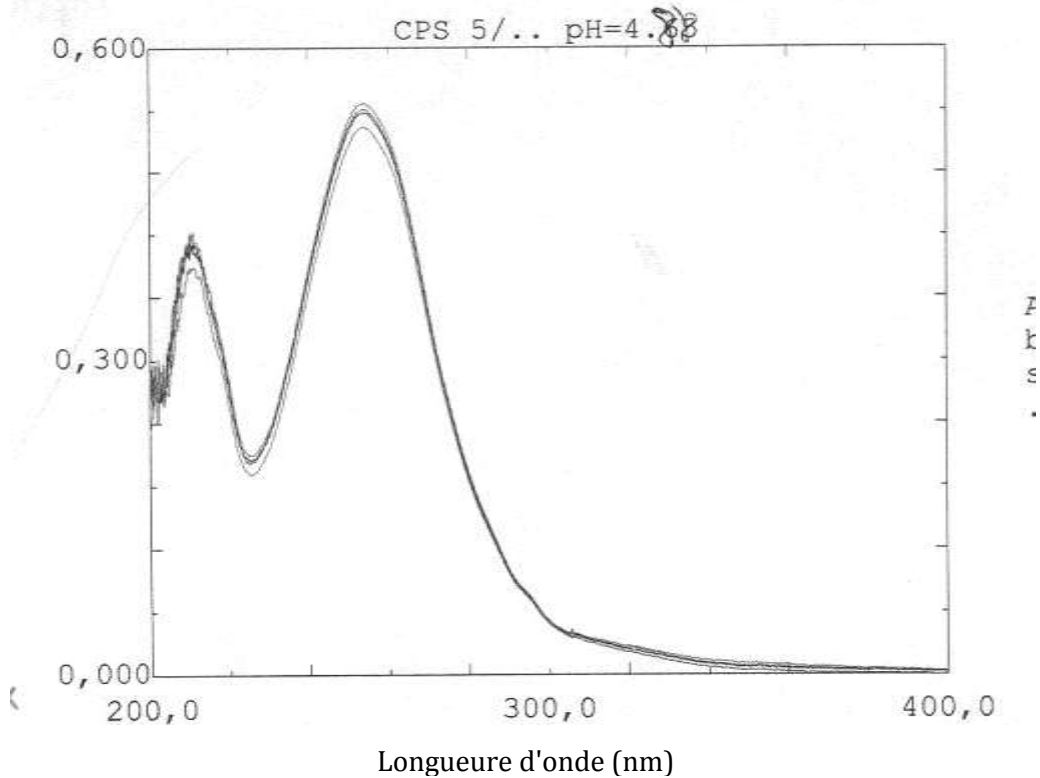
Spectres d'hydrolyse de la monoimine dans le domaine [280-400]nm pour une concentration de 10^{-3} Mol/L dans le pH=6.18 à 37°C.



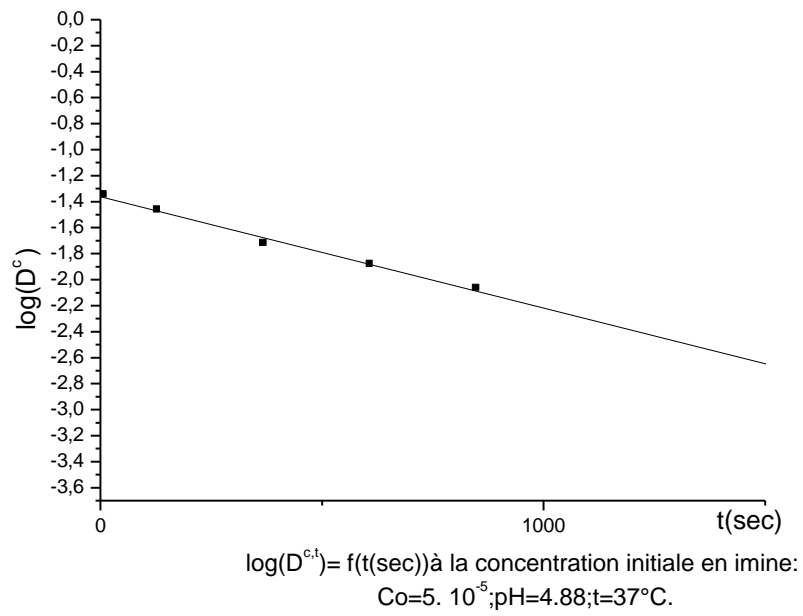
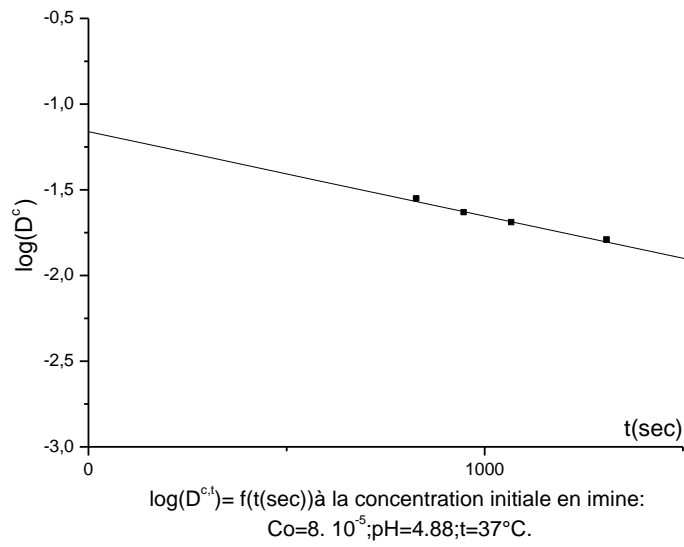
Spectres d'hydrolyse de la monoimine pour une concentration de 10^{-3} Mol/L dans le pH=6.18 à 37°C.

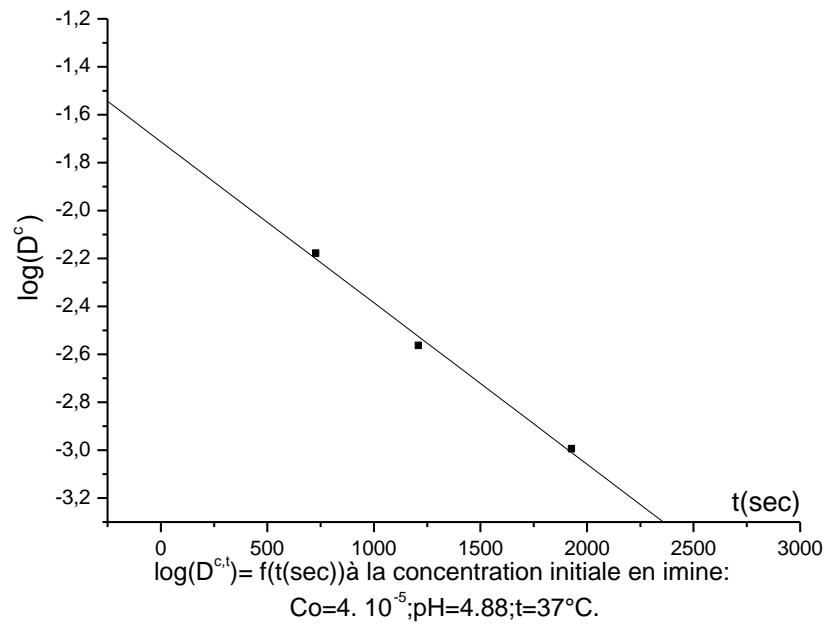


Représentation spectrale de l'hydrolyse de la monoimine dans le pH=4,88 ; C=10⁻³ Mol/L.

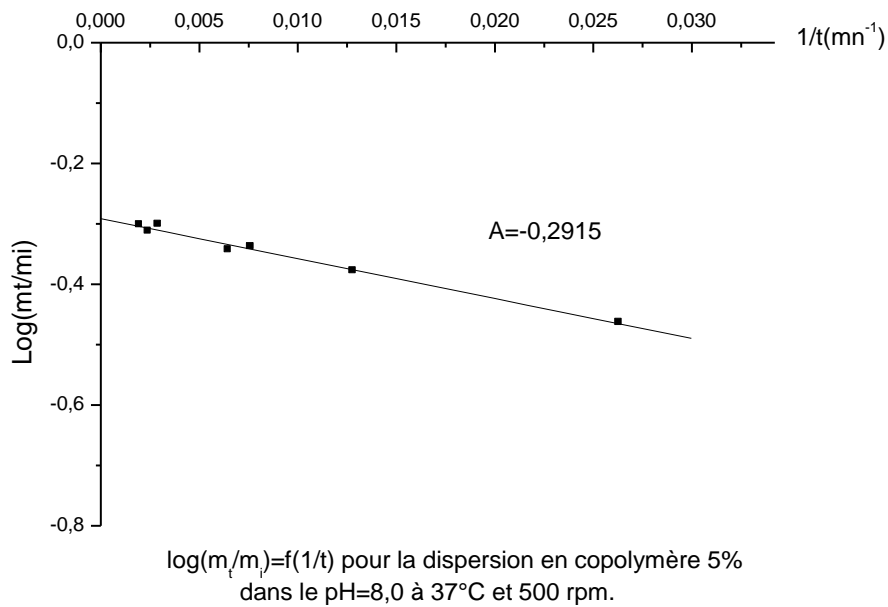


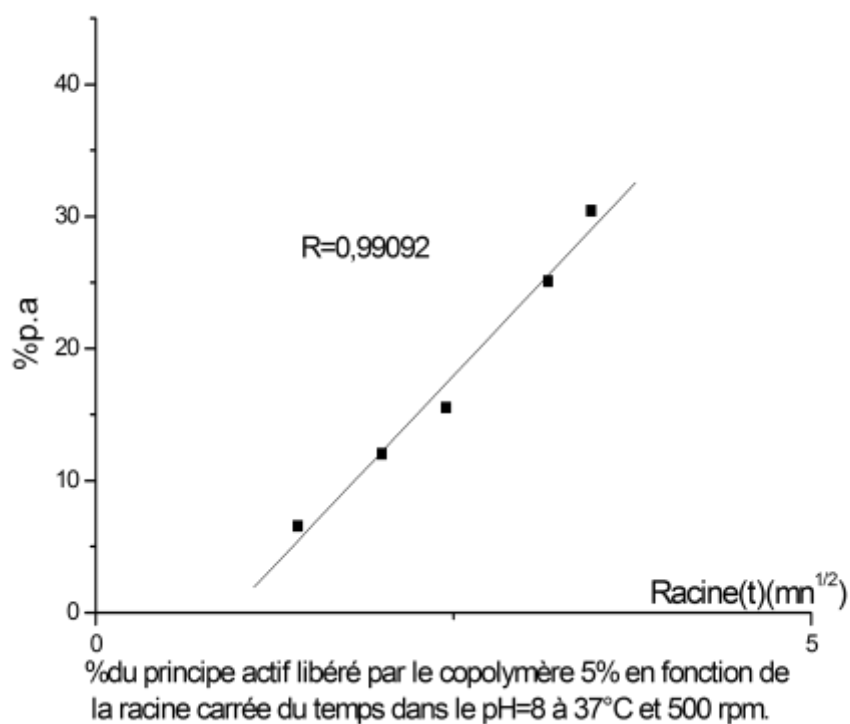
Spectres d'hydrolyse du copolymère Cp₂ dans le pH=6.18 à 37°C.



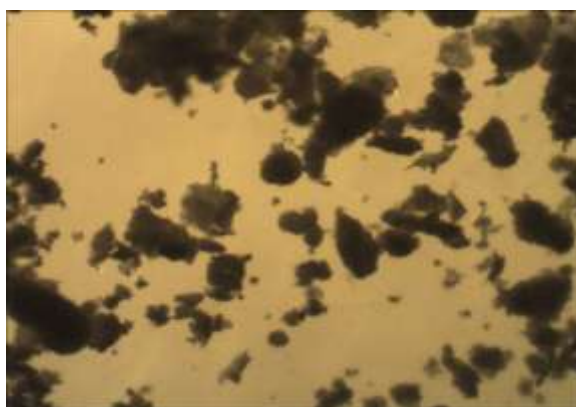


Hydrolyse de Im, Cp1 et Cp2 en milieux hétérogènes:

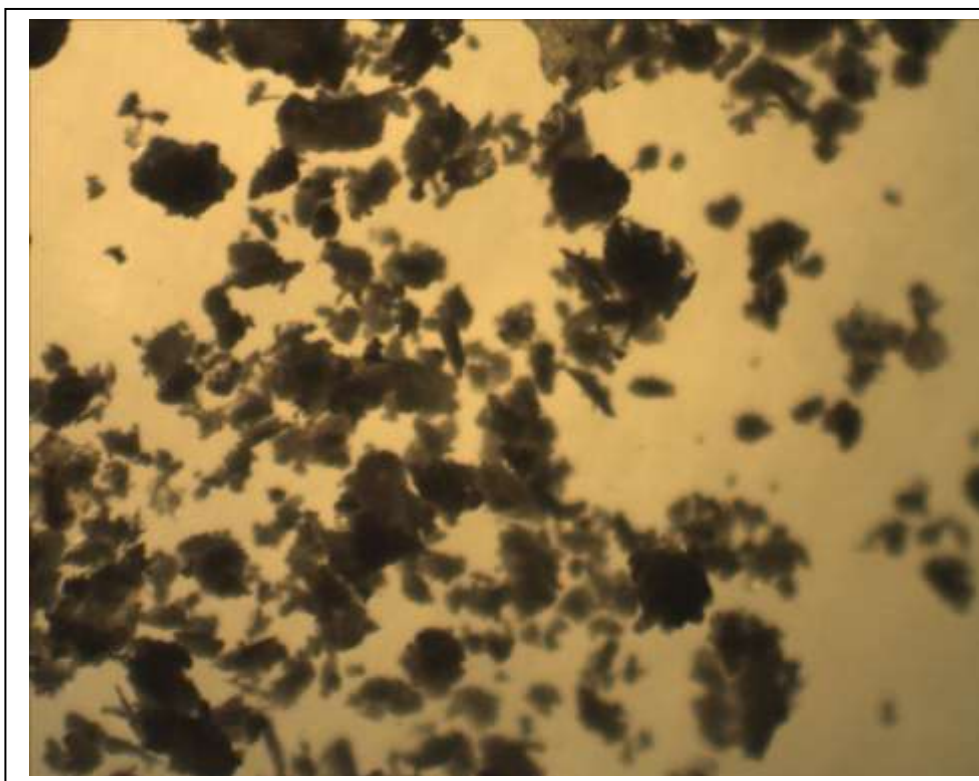




Résultats complémentaires à la microencapsulation et la libération à travers les microparticules élaborées:



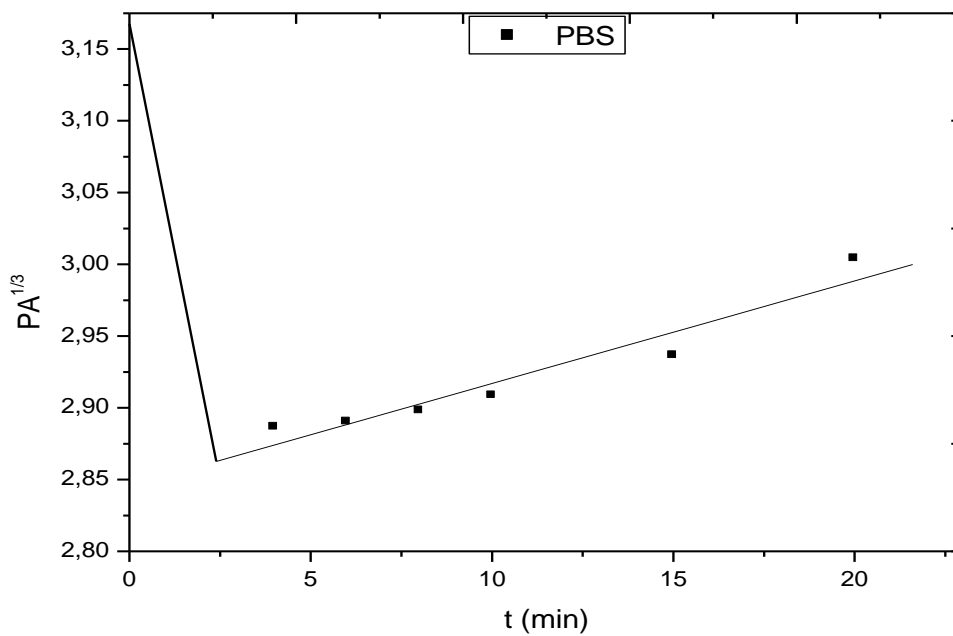
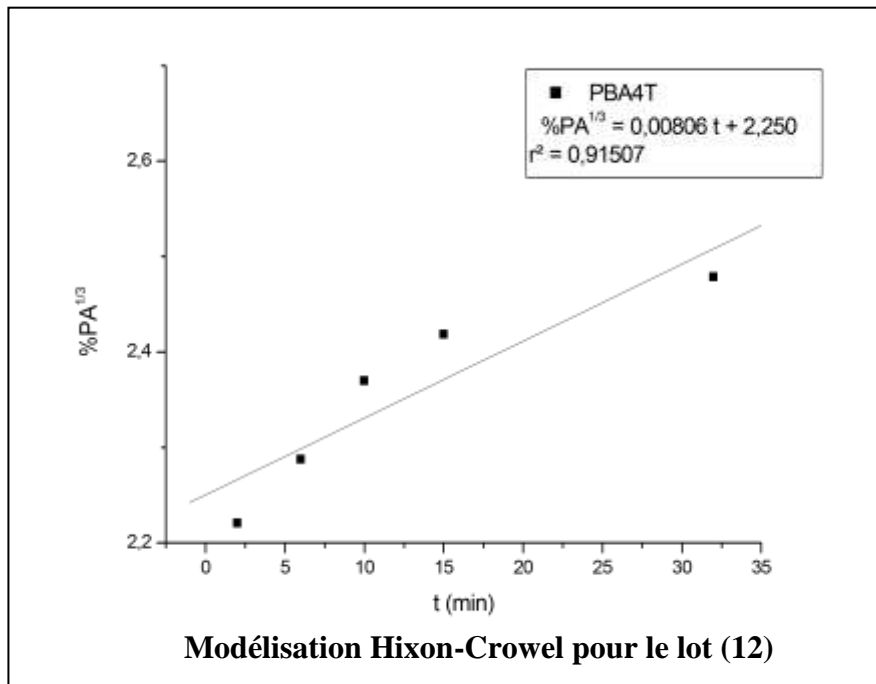
Résultat négatif de la préparation de microsphères à base du PSB avec 2 pales et le Tween80 comme tensioactif à 300rpm

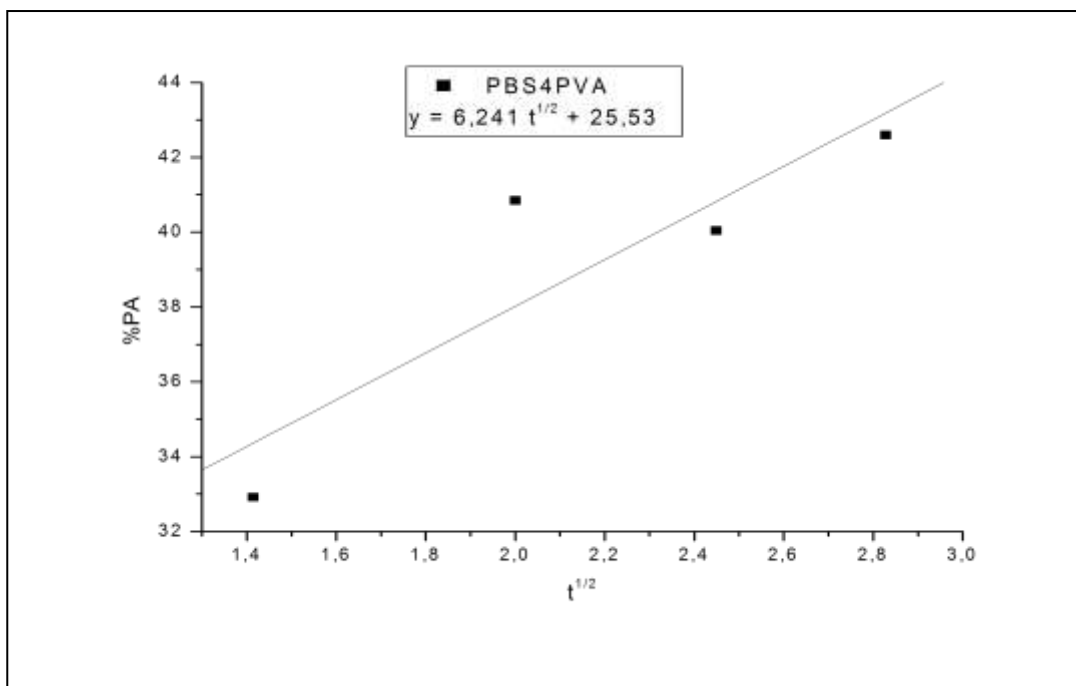
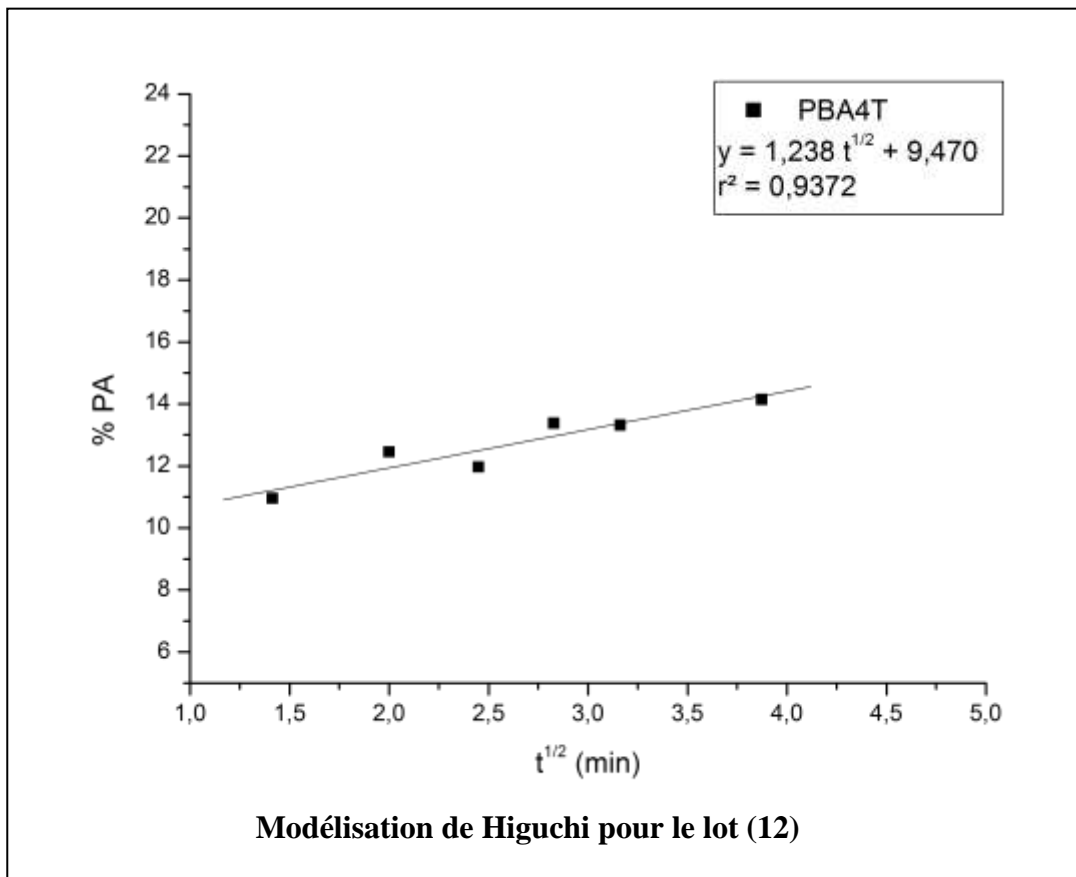


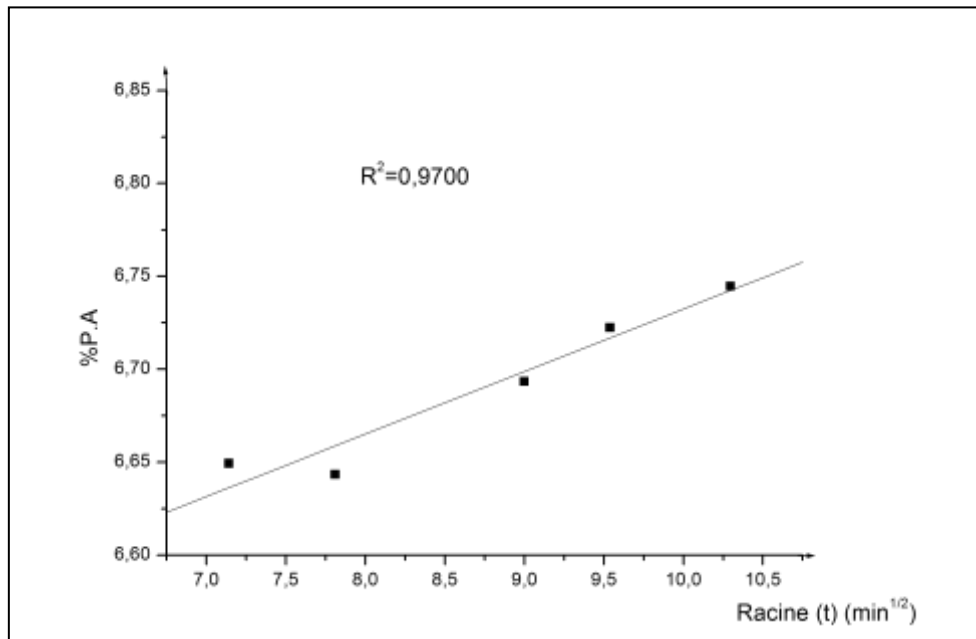
Résultat négatif de la préparation de microsphères à base du PSB avec 4 pales et le Tween 80 comme tensioactif à 600rpm

Masses à l'infinies des cinétiques de libération à partir des lots de microsphères

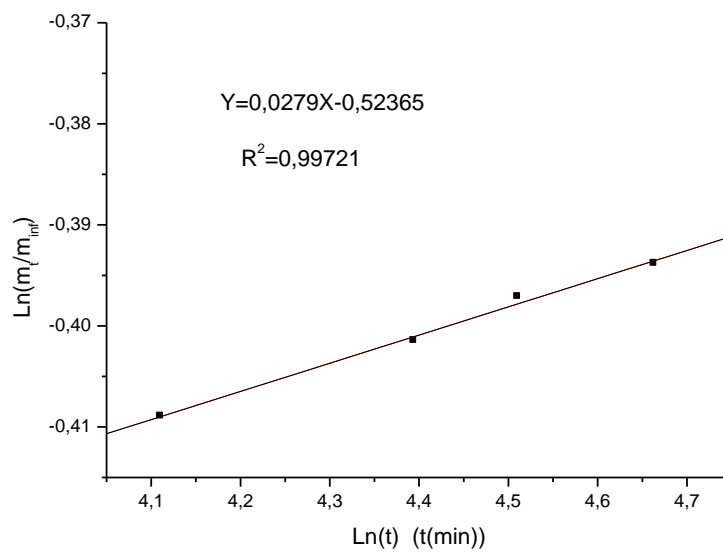
N° du lot	Masse à l'infini(mg)	m_i
03	9,33	11,90
05	1,19	11,90
06	3,80	14,12
07	0,90	15,25
08	3,37	13,22
09	1,12	13,78
10	1,54	08,85
11	1,43	21,68
12	2,02	11,12

Modélisation Mathématique**Modélisation Hixon-Crowel pour le lot(03)**

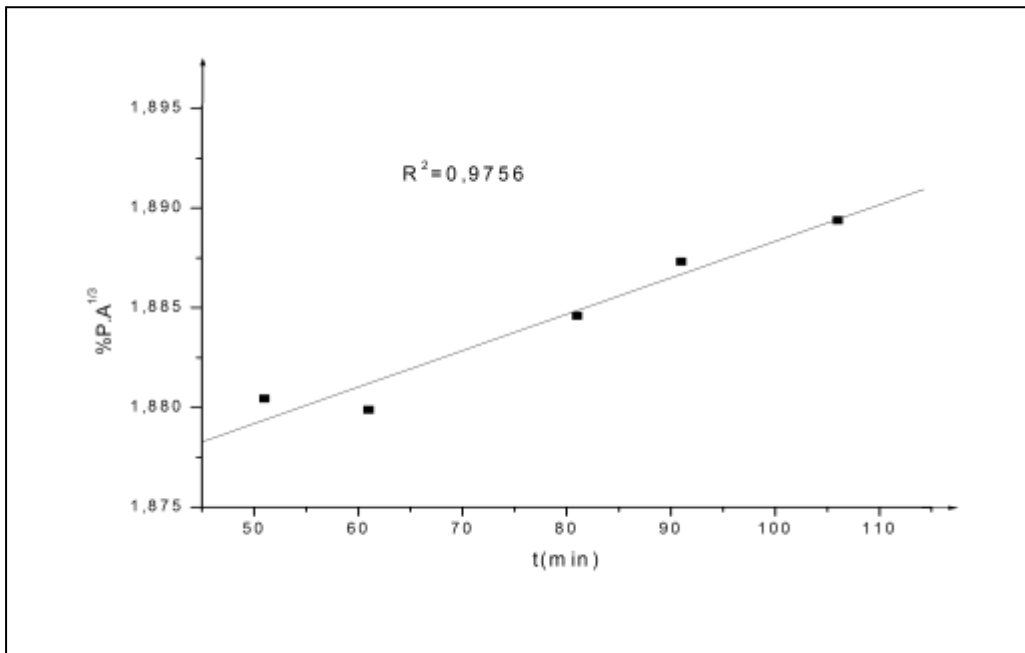




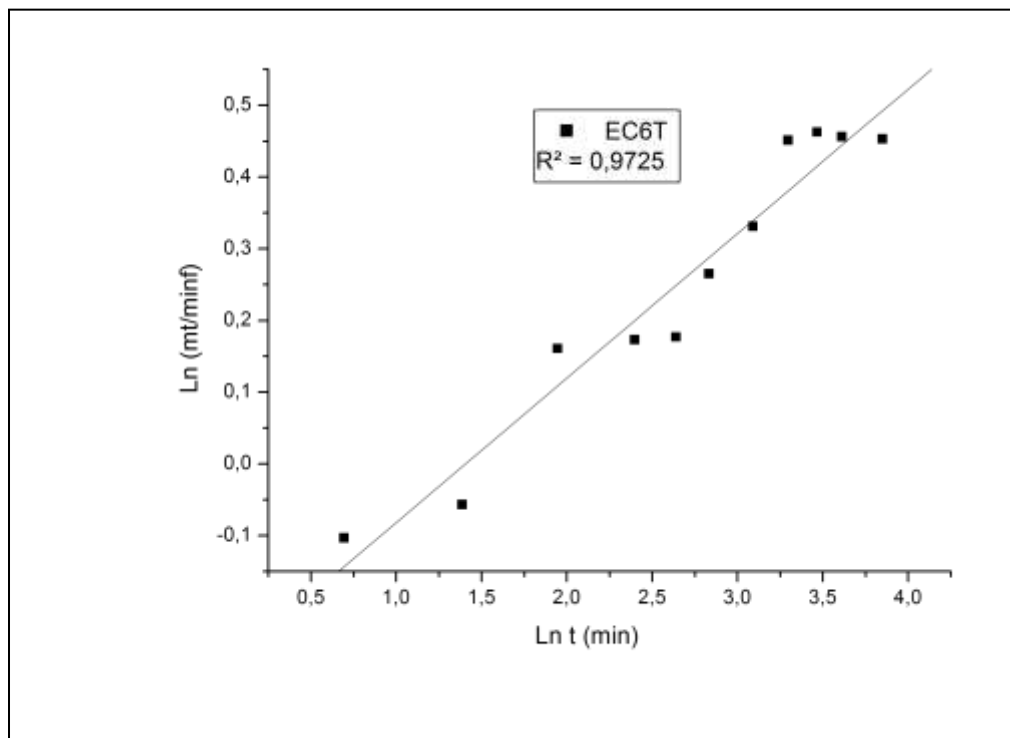
Modélisation de Higuchi pour la formule (05)



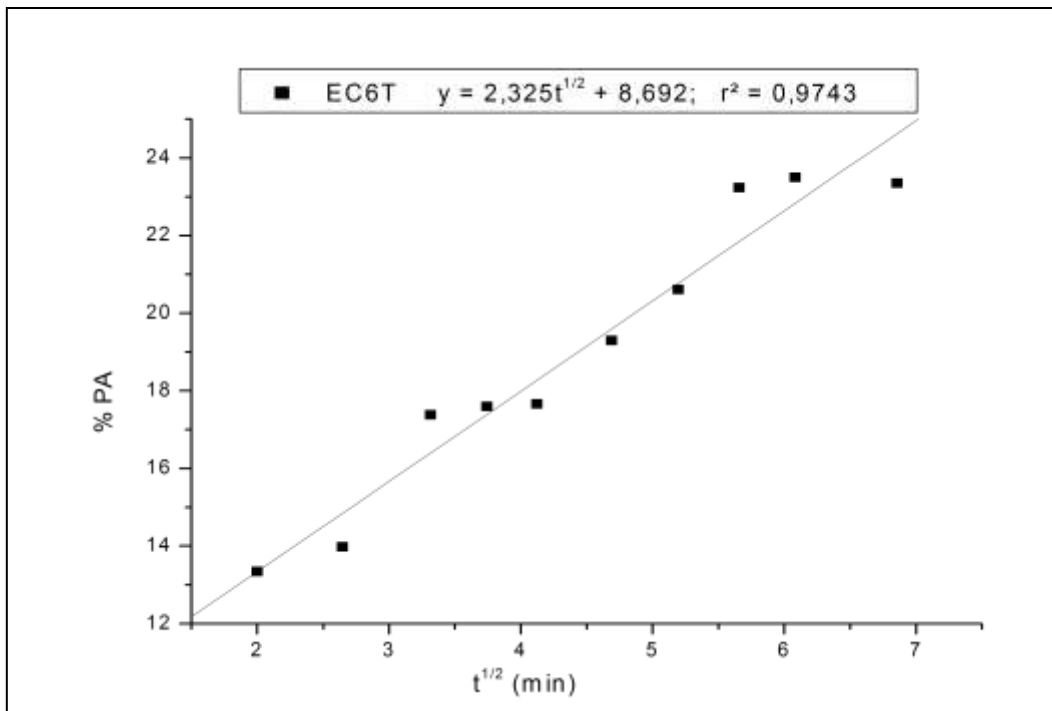
Modélisation Korsmeyer-Peppas pour le lot (05)



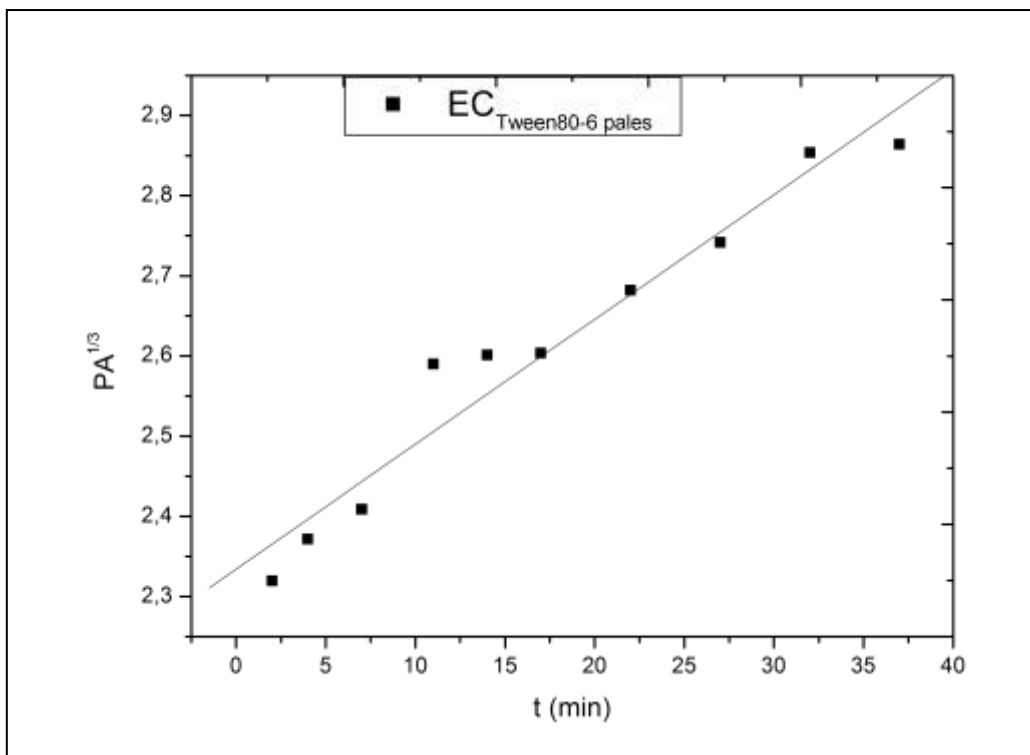
Modélisation- Hixon Crowel pour la formule (05)



Modélisation Korsmeyer-Peppas pour le lot (06)



Modélisation de Higuchi pour la formule (06)



Modélisation- Hixon Crowel pour la formule (06)

❖ distribution en taille de la formule (03)

✓ **Tableau A-1** : Résultats de distribution en taille du lot (11)

classe	centre de classe $d_i(\mu\text{m})$	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n_i	$n_i \cdot d_i$	%	$n_i \cdot d_i^2$	%	$n_i \cdot d_i^3$	%	$n_i \cdot d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	7,5	65	487,5	2,595	3656,25	0,6260	27421,875	0,1412	205664,063
2	22,5	313	7042,5	37,5	158456,25	27,133	3565265,63	18,365	80218476,6
3	37,5	300	11250	59,904	421875,0	72,240	15820312,5	81,493	593261719
somme	/	678	18780	100	583987,5	100	19413000	100	673685859

✓ Diamètres moyens (μm) :

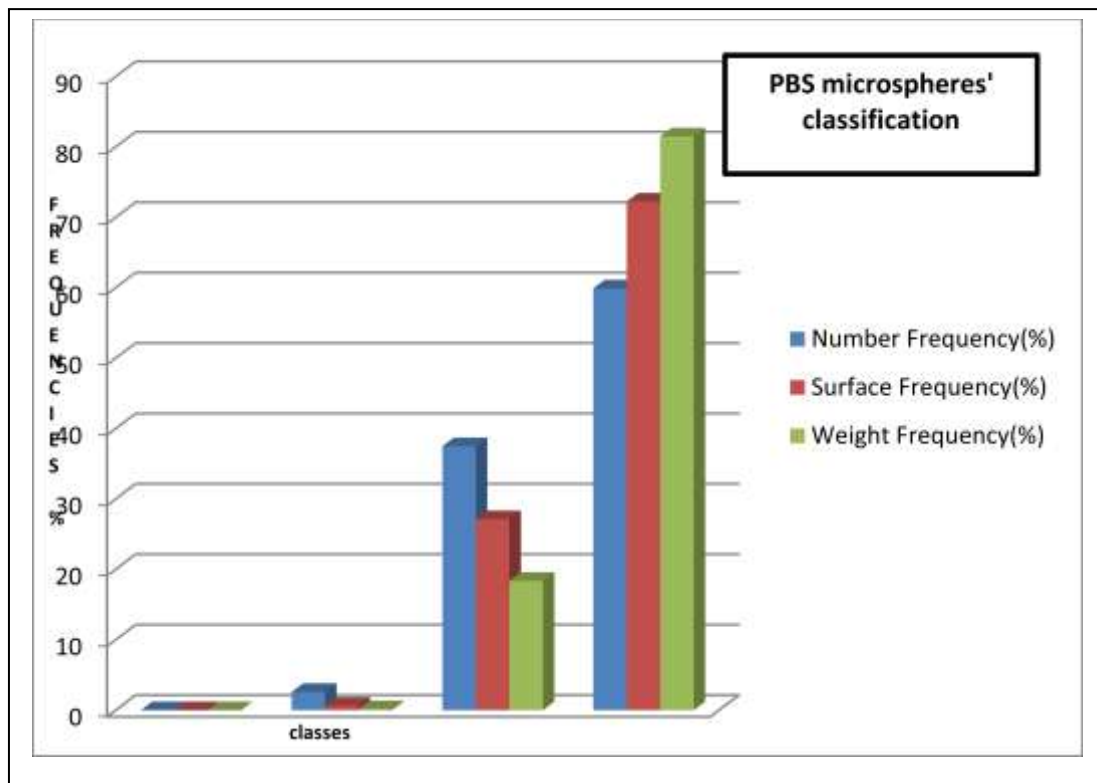
$$d_{10} = 27,699115$$

$$d_{32} = 33,2421499$$

$$d_{43} = 34,7028208$$

$$\text{Dispersion } (\delta) = d_{43}/d_{10},$$

$$\delta = 1,25$$

**Distribution en taille pour le lot (03)**

❖ distribution en taille de la formule (08)

✓ Tableau A-1 : Résultats de distribution en taille du lot (08)

classe	centre de classe $d_i(\mu\text{m})$	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	10	492	4920	93,893	49200	78,343	492000	44,727	4920000
2	30	4	120	2,290	3600	5,7324	108000	9,8181	3240000
3	50	4	200	3,816	10000	15,923	500000	45,454	25000000
somme	/	500	5240	100	62800	100	1100000	100	33160000

✓ Diamètres moyens (μm) :

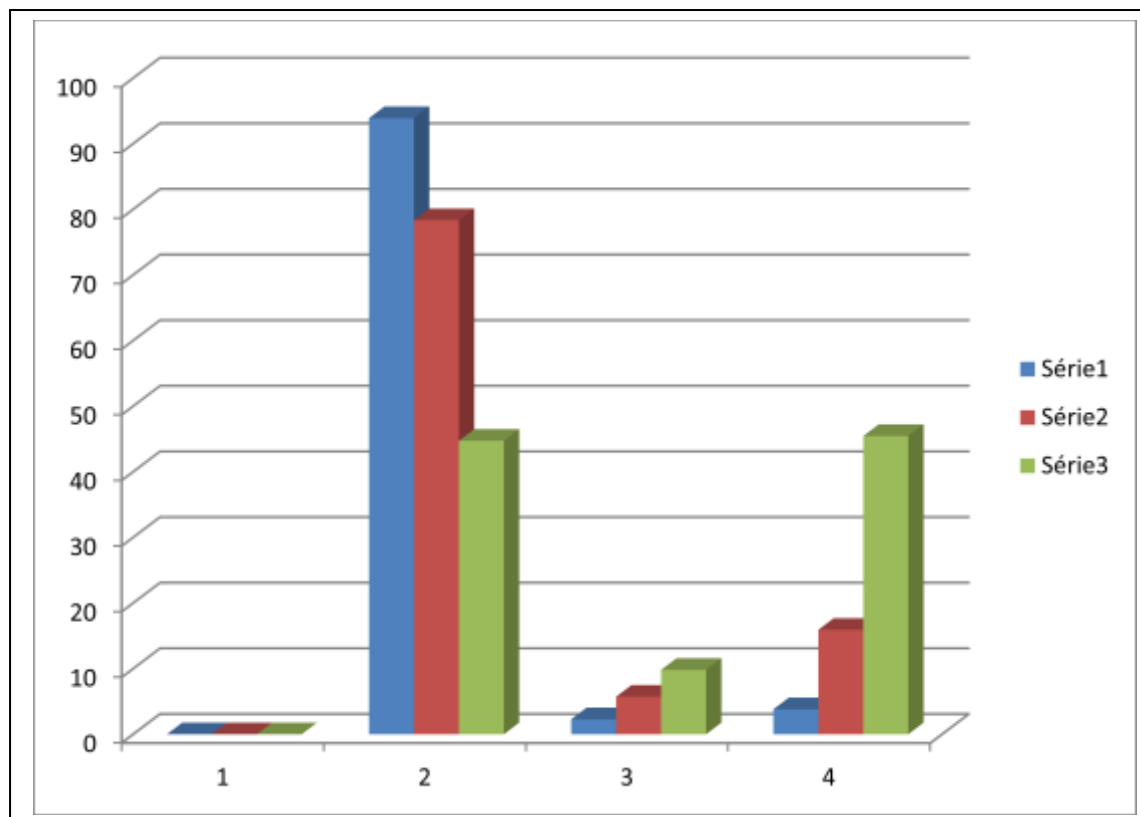
$$d_{10} = 10,48$$

$$d_{32} = 17,51$$

$$d_{43} = 30,14$$

$$\text{Dispersion } (\delta) = d_{43}/d_{10},$$

$$\delta = 2,87$$



Distribution en taille pour le lot (08)

❖ distribution en taille de la formule (07)

✓ **Tableau A-1 : Résultats de distribution en taille du lot (07)**

classe	centre de classe $d_i(\mu\text{m})$	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	10	45	450	2,6533	4500	0,6965	45000	0,167	450000
2	30	316	9480	55,896	284400	44,024	8532000	31,807	255960000
3	50	135	6750	39,799	337500	52,244	16875000	62,910	843750000
4	70	4	280	1,6509	19600	3,0340	1372000	5,114	96040000
somme	/	500	16960	100	646000	100	26824000	100	1196200000

✓ Diamètres moyens (μm) :

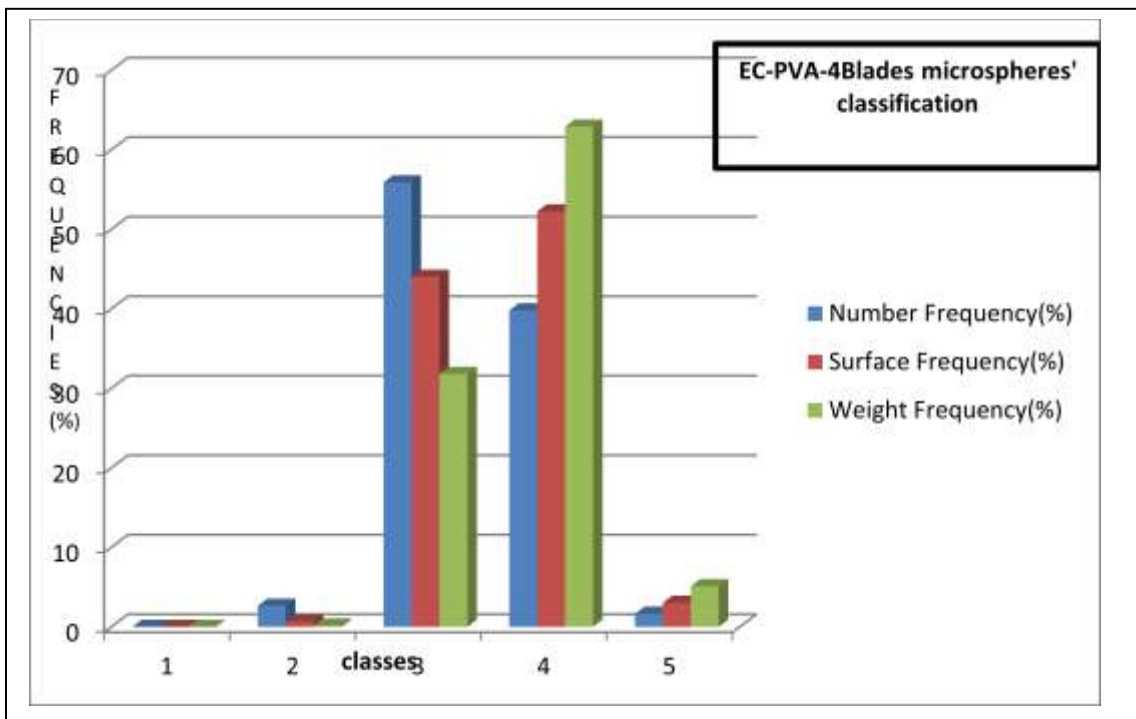
$d_{10} = 70,00$

$d_{32} = 70,00$

$d_{43} = 70,00$

$Dispersion (\delta) = d_{43}/d_{10}$,

$\delta = 1,00$



Distribution en taille pour le lot (07)

❖ distribution en taille de la formule (06)

✓ Tableau A-1 : Résultats de distribution en taille du lot (06)

classe	centre de classe $d_i(\mu\text{m})$	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	10	2	20	0,05836	200	0,0077836	2000	0,00096	20000
2	30	51	1530	4,46454	45900	1,7863397	1377000	0,66561	41310000
3	50	118	5900	17,2162	295000	11,480832	14750000	7,12990	737500000
4	70	189	13230	38,6051	926100	36,042031	64827000	31,3363	4537890000
5	90	107	9630	28,1003	866700	33,730297	78003000	37,7053	7020270000
6	110	36	3960	11,5552	435600	16,952714	47916000	23,1618	5270760000
somme	/	503	34270	100	2569500	100	206875000	100	1,7608E+10

✓ Diamètres moyens (μm) :

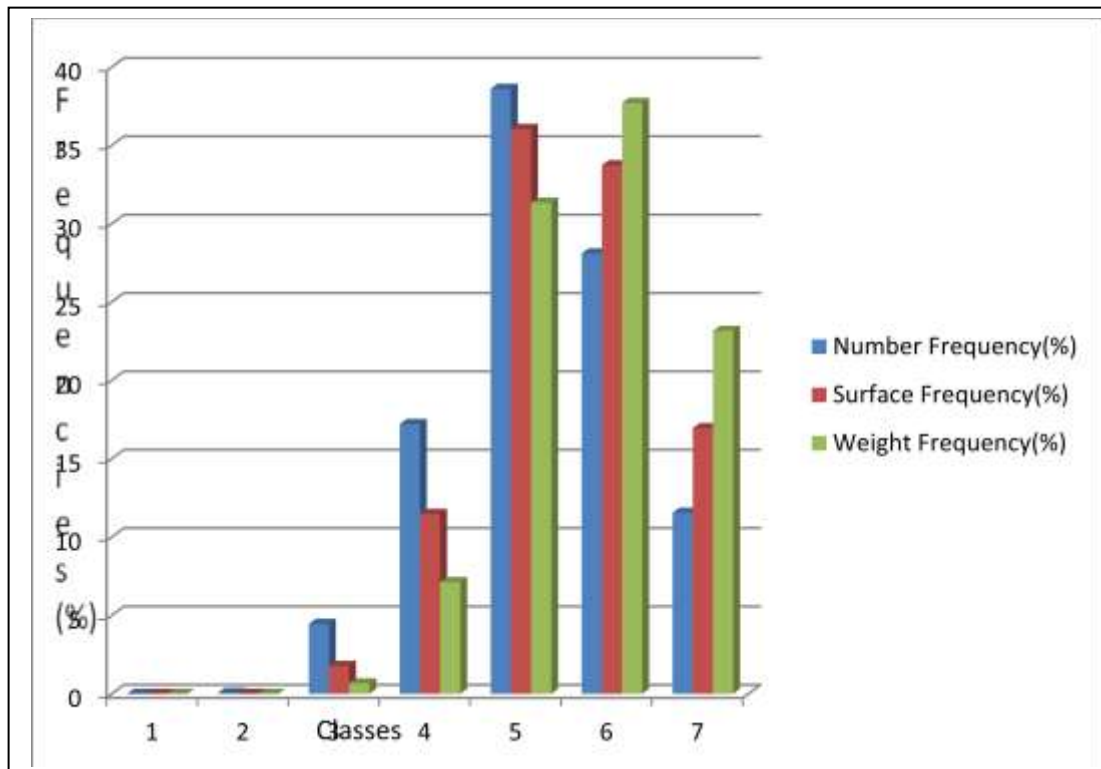
$$d_{10} = 68,13$$

$$d_{32} = 80,51$$

$$d_{43} = 85,11$$

$$\text{Dispersion } (\delta) = d_{43}/d_{10},$$

$$\delta = 1,24$$



Distribution en taille pour le lot (06)

❖ distribution en taille de la formule (12)

✓ **Tableau A-1** : Résultats de distribution en taille du lot (12)

classe	centre de classe $d_i(\mu\text{m})$	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	50	41	2050	2,61479	102500	0,75897	5125000	0,20475	256250000
2	150	379	56850	72,5127	8527500	63,1432	1279125000	51,1036	1,9187E+11
3	250	78	19500	24,8724	4875000	36,0977	1218750000	48,6915	3,0469E+11
somme	/	498	78400	100	13505000	100	2503000000	100	4,9681E+11

✓ Diamètres moyens (μm) :

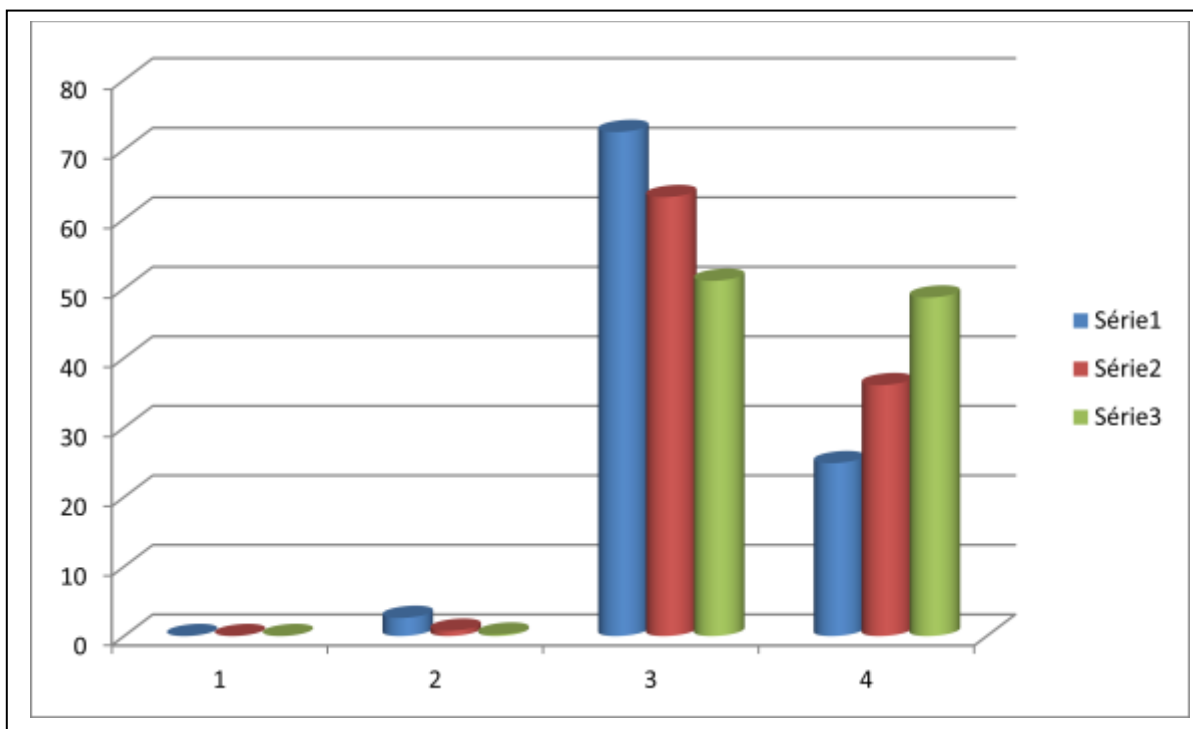
$$d_{10} = 157,43$$

$$d_{32} = 185,34$$

$$d_{43} = 198,48$$

$$\text{Dispersion } (\delta) = d_{43}/d_{10},$$

$$\delta = 1,26$$

**Distribution en taille pour le lot (12)**

❖ distribution en taille de la formule (09)

✓ **Tableau A-1** : Résultats de distribution en taille du lot (09)

classe	centre de classe $d_i(\mu\text{m})$	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	100	31	3100	2,14681	310000	0,72093	31000000	0,23868	310000000
2	300	466	139800	96,8144	41940000	97,5348	1,2582E+10	96,8740	3,7746E+12
3	500	3	1500	1,03878	750000	1,74418	375000000	2,88728	1,875E+11
somme	/	500	144400	100	43000000	100	1,2988E+10	100	3,9652E+12

✓ Diamètres moyens (μm) :

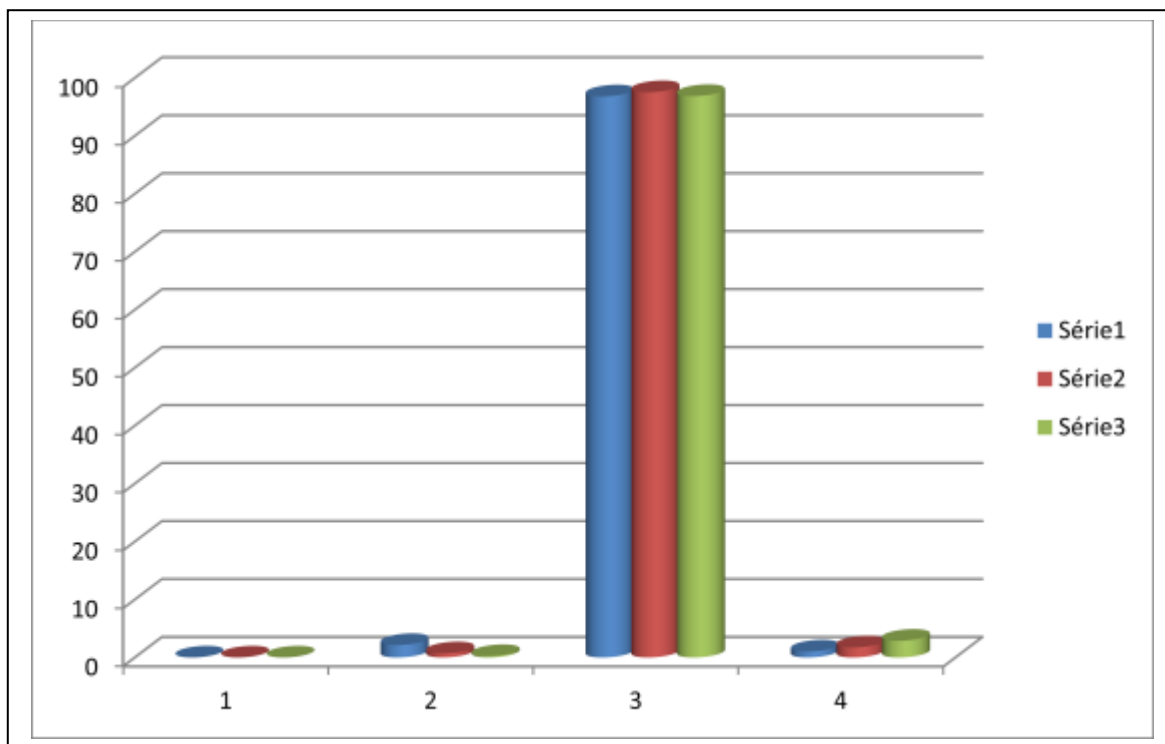
$$d_{10} = 288,8$$

$$d_{32} = 302,05$$

$$d_{43} = 305,29$$

$$\text{Dispersion } (\delta) = d_{43}/d_{10},$$

$$\delta = 1,05$$

**Distribution en taille pour le lot (09)**

❖ distribution en taille de la formule (10)

✓ **Tableau A-1** : Résultats de distribution en taille du lot (10)

classe	centre de classe $d_i(\mu\text{m})$	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	100	70	7000	4,8375	700000	1,6662	70000000	0,56166	7000000000
2	300	459	137700	95,1624	41310000	98,3337	1,2393E+10	99,4383	3,7179E+12
somme	/	529	144700	100	42010000	100	1,2463E+10	100	3,7249E+12

✓ Diamètres moyens (μm) :

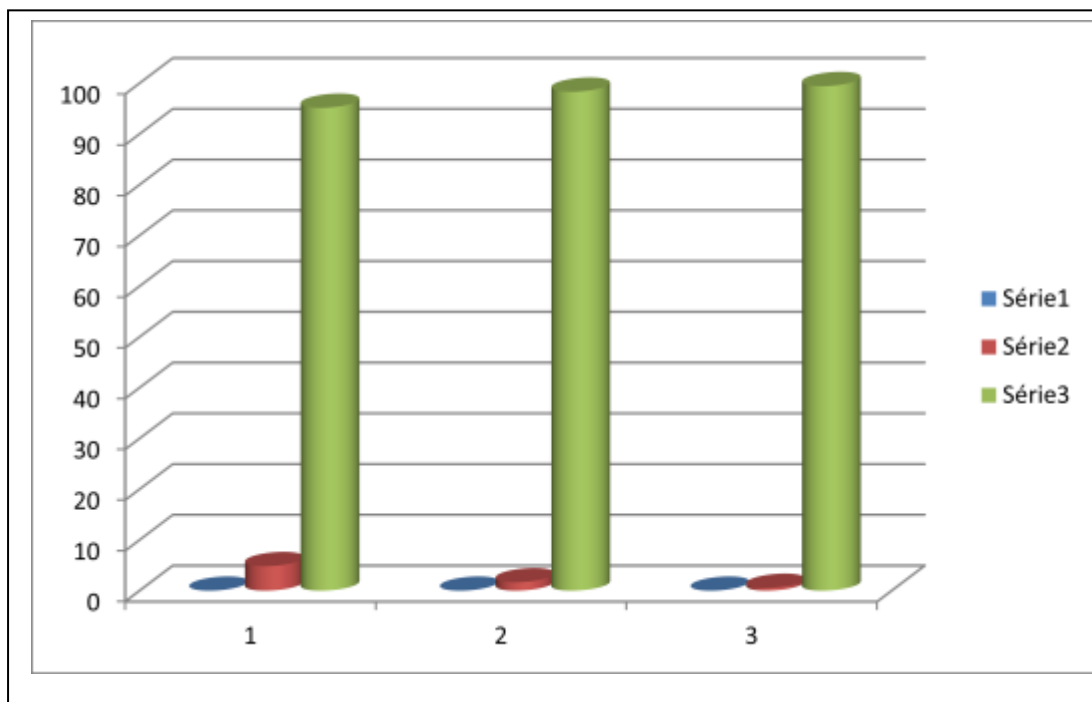
$$d_{10} = 273,53$$

$$d_{32} = 296,66$$

$$d_{43} = 298,87$$

$$\text{Dispersion } (\delta) = d_{43}/d_{10},$$

$$\delta = 1,09$$

**Distribution en taille pour le lot (10)**

❖ distribution en taille de la formule (05)

✓ Tableau A-1 : Résultats de distribution en taille du lot (05)

classe	centre de classe $d_i(\mu\text{m})$	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	10	25	250	0,98039	2500	0,17099	25000	0,02762	250000
2	30	97	2910	11,4117	87300	5,97127	2619000	2,89360	78570000
3	50	222	11100	43,5294	555000	37,96169	27750000	30,6595	1387500000
4	70	142	9940	38,9803	695800	47,59233	48706000	53,8128	3409420000
5	90	12	1080	4,23529	97200	6,64842	8748000	9,66523	787320000
6	110	2	220	0,86274	24200	1,65526	2662000	2,94111	292820000
somme	/	500	25500	100	1462000	100	90510000	100	5955880000

✓ Diamètres moyens (μm) :

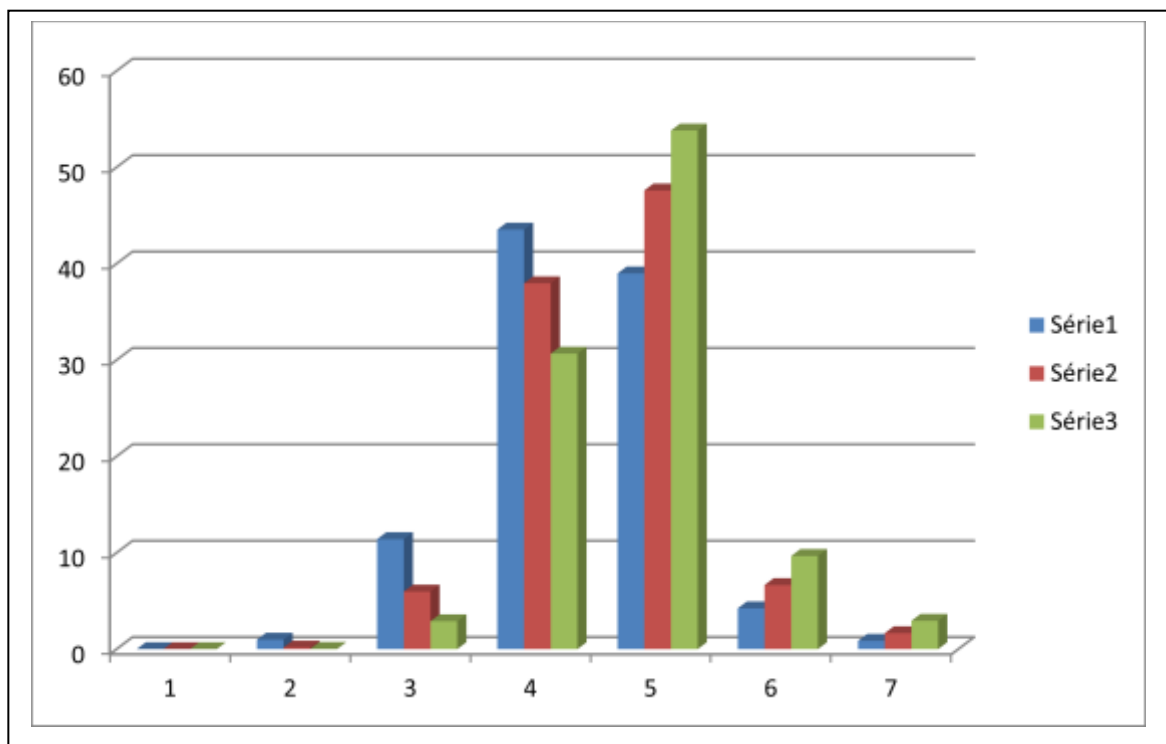
$d_{10} = 51,00$

$d_{32} = 61,90$

$d_{43} = 65,80$

$Dispersion (\delta) = d_{43}/d_{10}$

$\delta = 1,29$



Distribution en taille pour le lot (05)

❖ distribution en taille de la formule (16)

✓ **Tableau A-1** : Résultats de distribution en taille du lot (16)

classe	centre de classe $d_i(\mu\text{m})$	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	50	41	2050	2,79863	102500	0,92907	5125000	0,30021	256250000
2	150	458	68700	93,7883	10305000	93,4058	1545750000	90,5469	2,3186E+11
3	250	10	2500	3,41296	625000	5,66508	156250000	9,15281	3,9063E+10
somme	/	509	73250	100	11032500	100	1707125000	100	2,7118E+11

✓ Diamètres moyens (μm) :

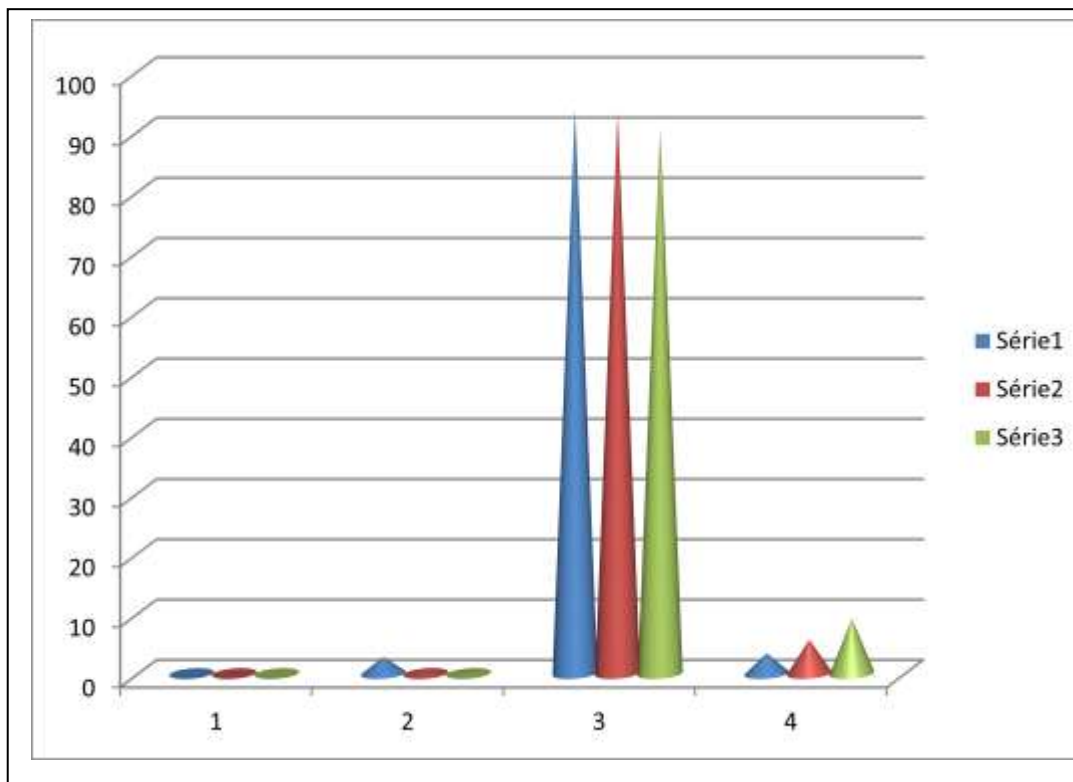
$d_{10} = 143,90$

$d_{32} = 154,73$

$d_{43} = 158,85$

$Dispersion (\delta) = d_{43}/d_{10}$,

$\delta = 1,10$



Distribution en taille pour le lot (16)

❖ distribution en taille de la formule (14)

✓ Tableau A-1 : Résultats de distribution en taille du lot (14)

classe	centre de classe $d_i(\mu\text{m})$	Effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	50	2	100	0,07293	5000	0,01177	250000	0,00171	12500000
2	150	113	16950	12,3632	2542500	5,98939	381375000	2,61341	5,7206E+10
3	250	213	53250	38,8402	13312500	31,3604	3328125000	22,8063	8,3203E+11
4	350	118	41300	30,1239	14455000	34,0518	5059250000	34,6690	1,7707E+12
5	450	42	18900	13,7855	8505000	20,0353	3827250000	26,2266	1,7223E+12
6	550	12	6600	4,81400	3630000	8,55123	1996500000	13,6812	1,0981E+12
somme	/	500	137100	100	42450000	100	1,4593E+10	99,9982	5,4803E+12

✓ Diamètres moyens (μm) :

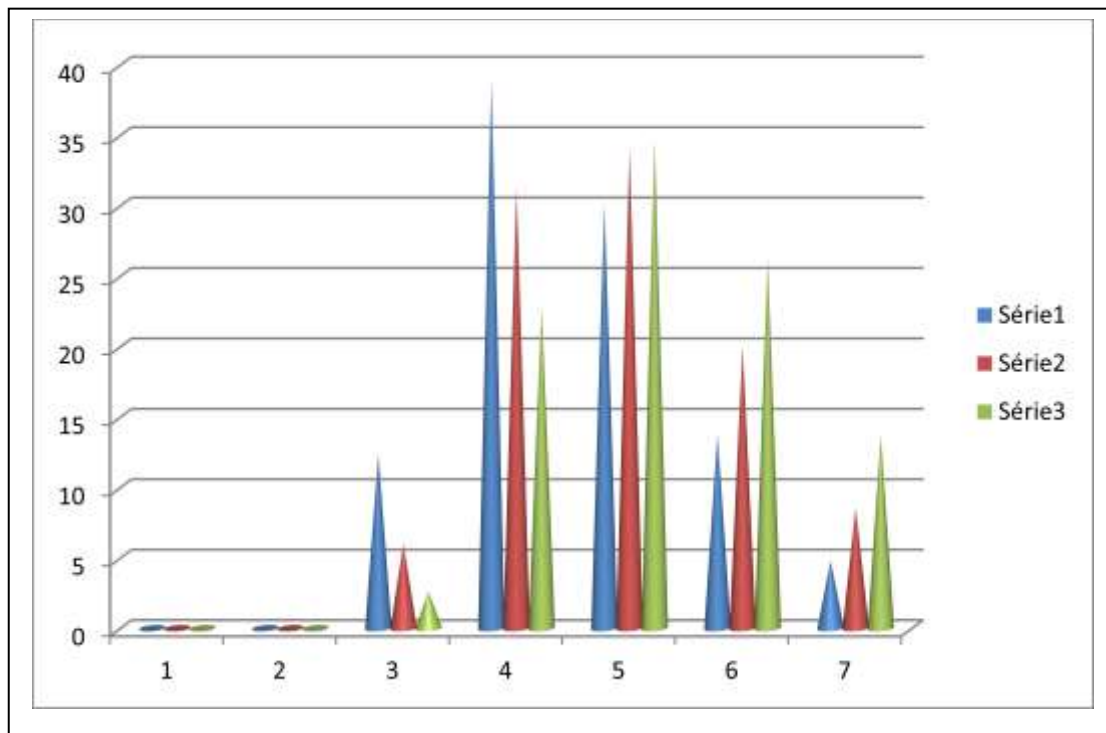
$d_{10} = 274,20$

$d_{32} = 343,76$

$d_{43} = 375,55$

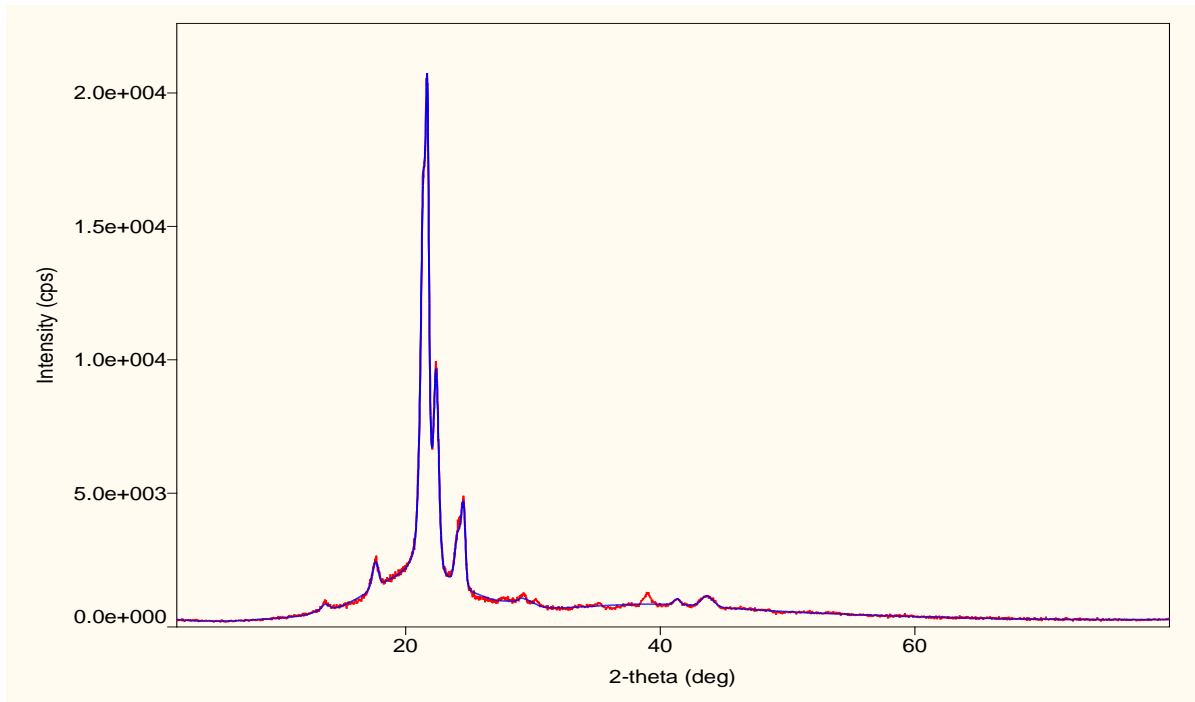
$Dispersion (\delta) = d_{43}/d_{10}$,

$\delta = 1,36$

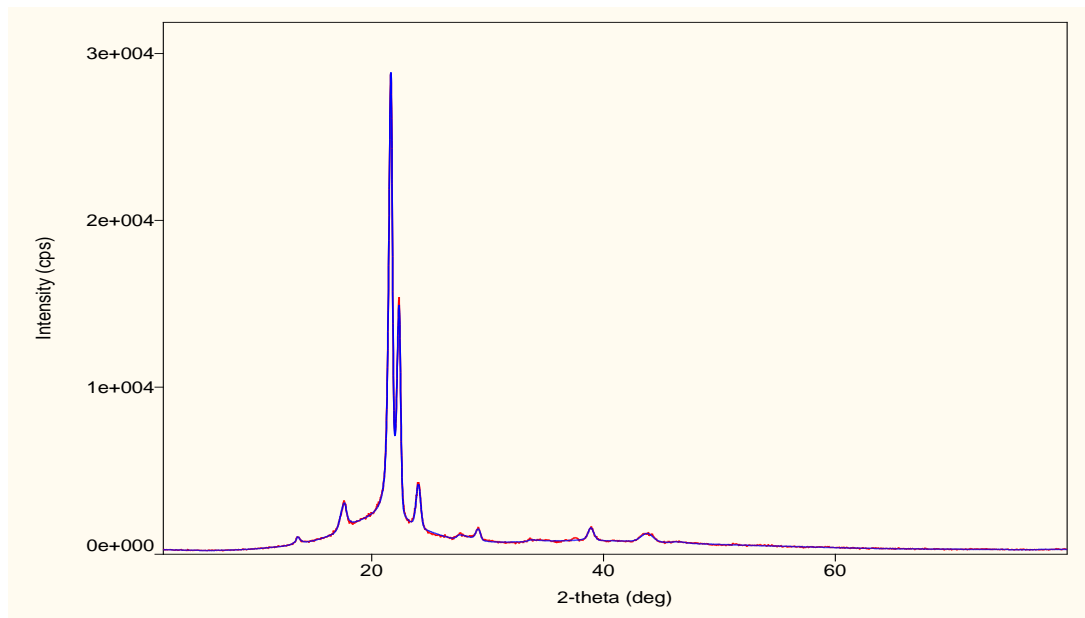


Distribution en taille pour le lot (14)

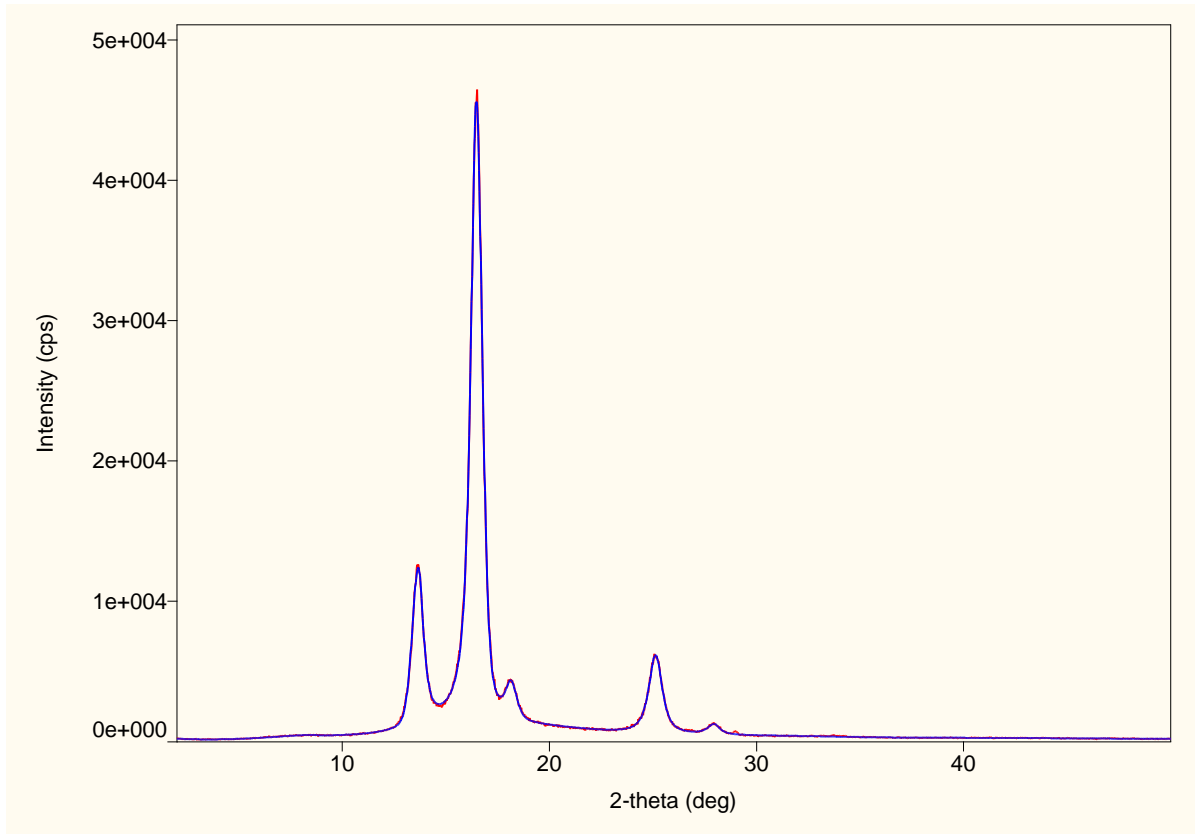
➤ Analyse de quelques lots de microsphères élaborées et leurs matrices par DRX:



Diffractogramme des RX du lot (11)

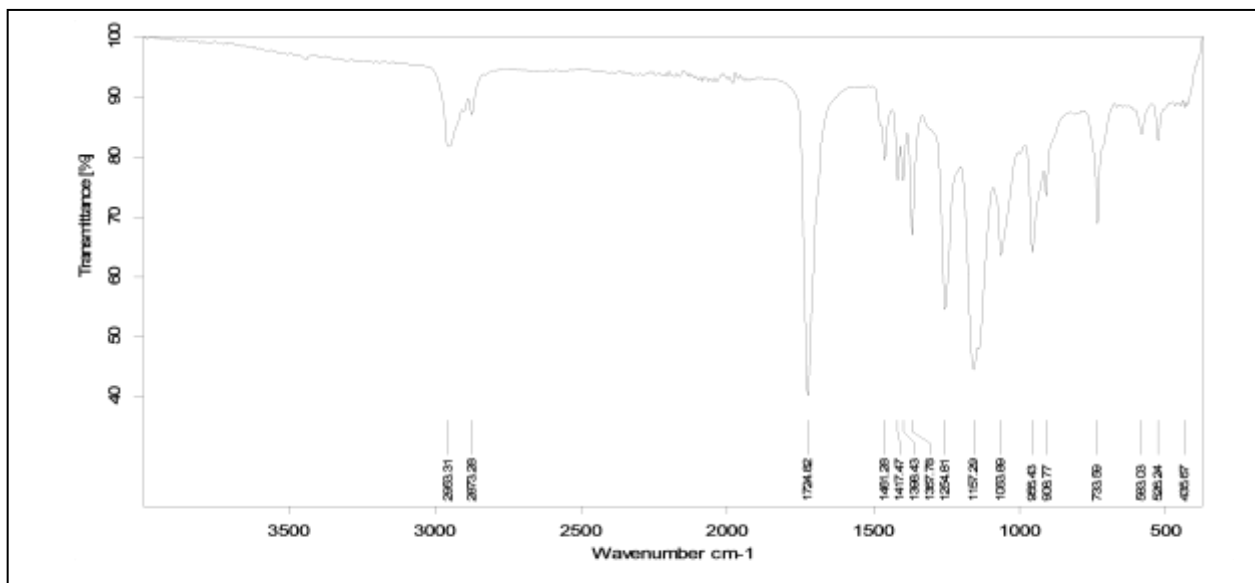


Diffractogramme des RX du PBA

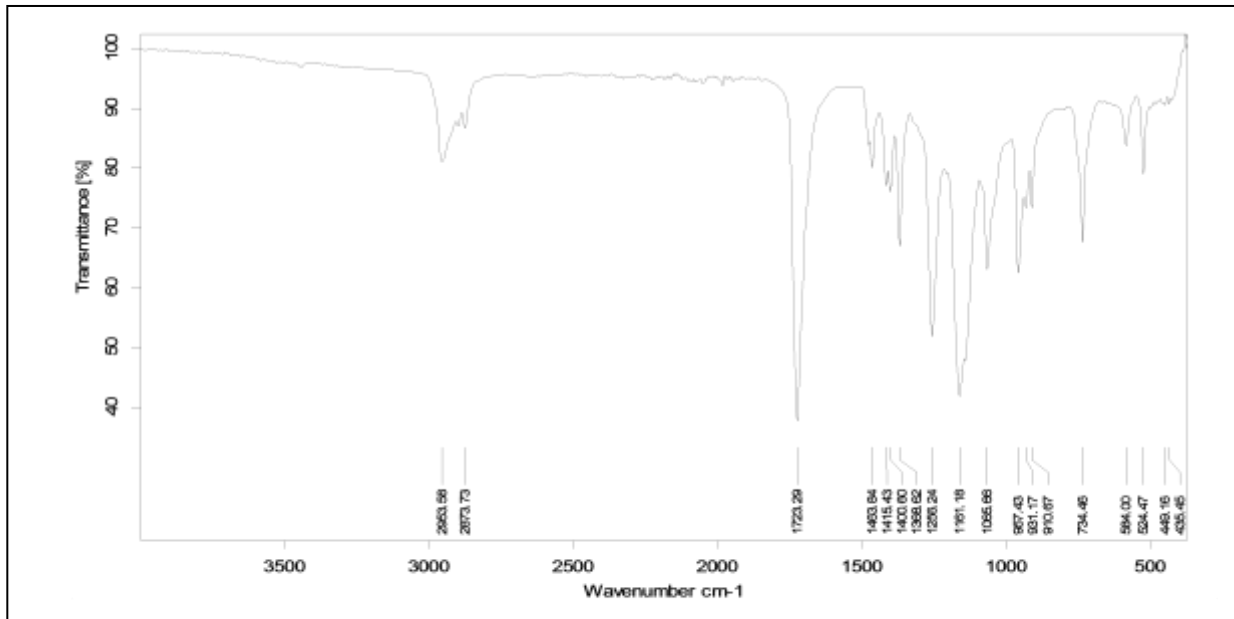


Diffractogramme des RX du lot (07)

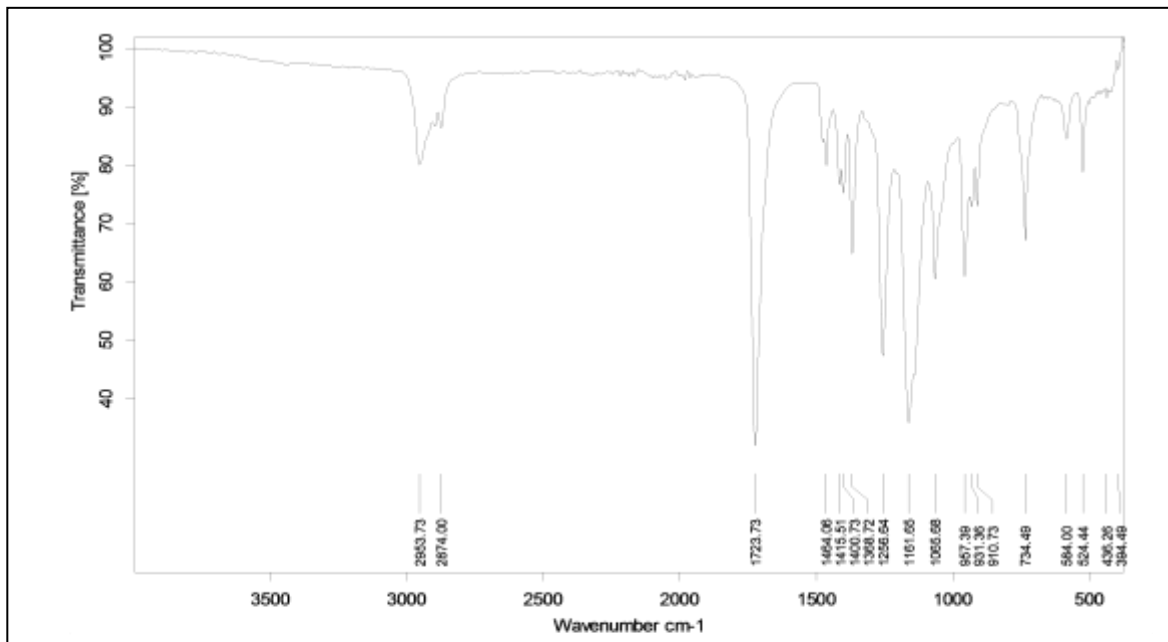
➤ **Analyse IR des lots de microsphères élaborées:**



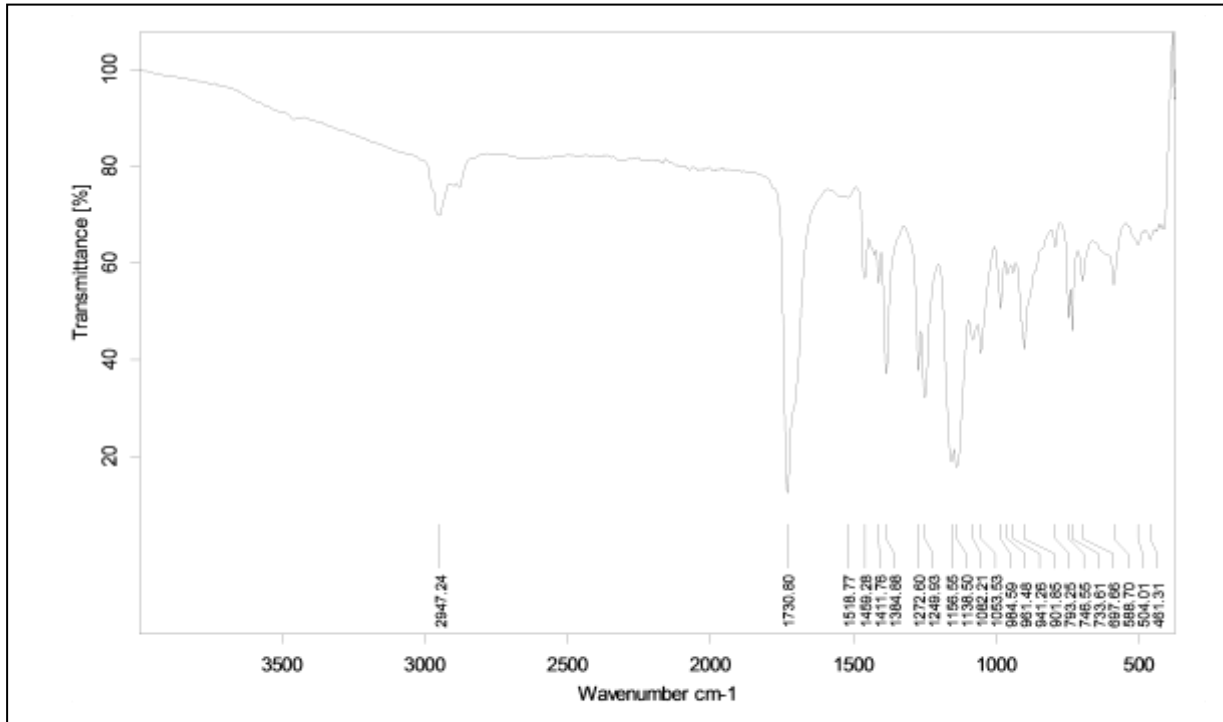
Spectre IR du lot (09)



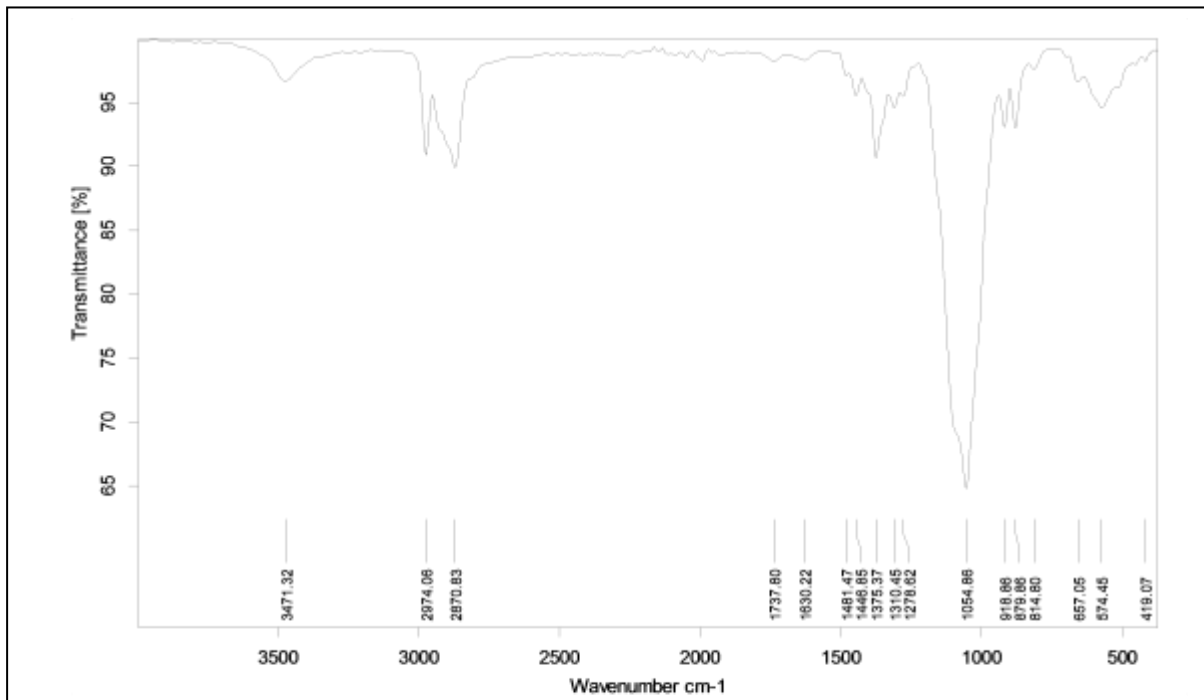
Spectre IR du lot (06)



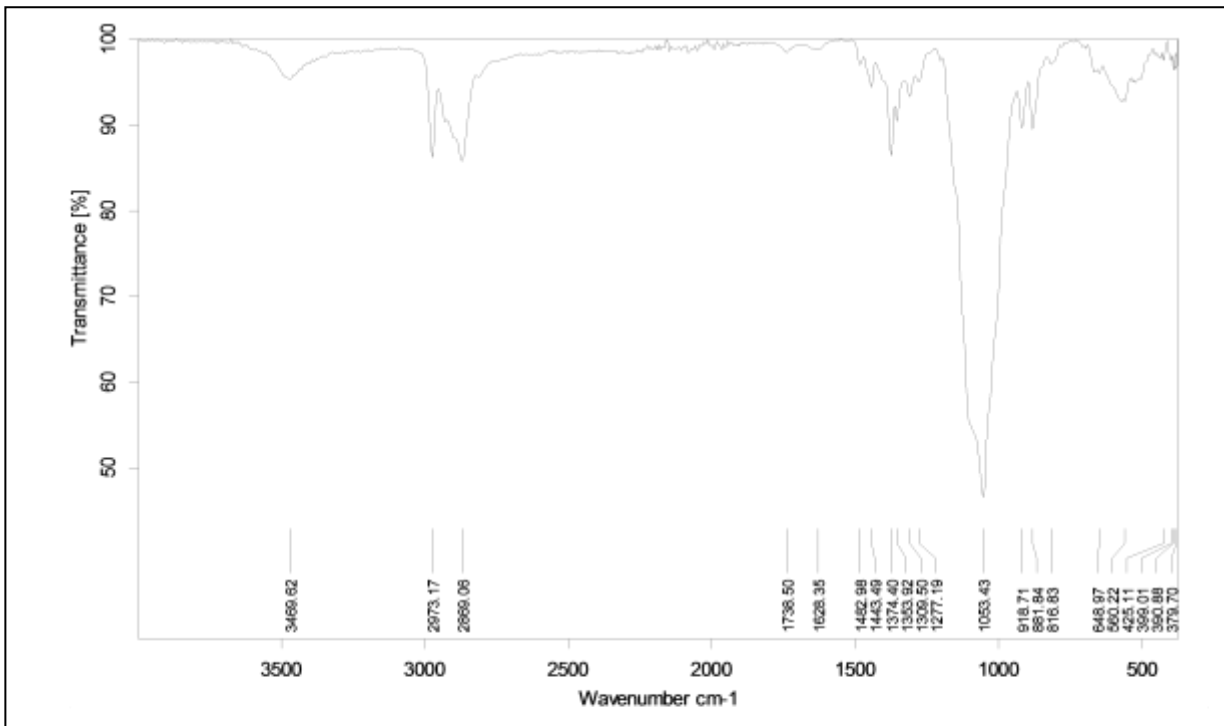
Spectre IR du lot (14)



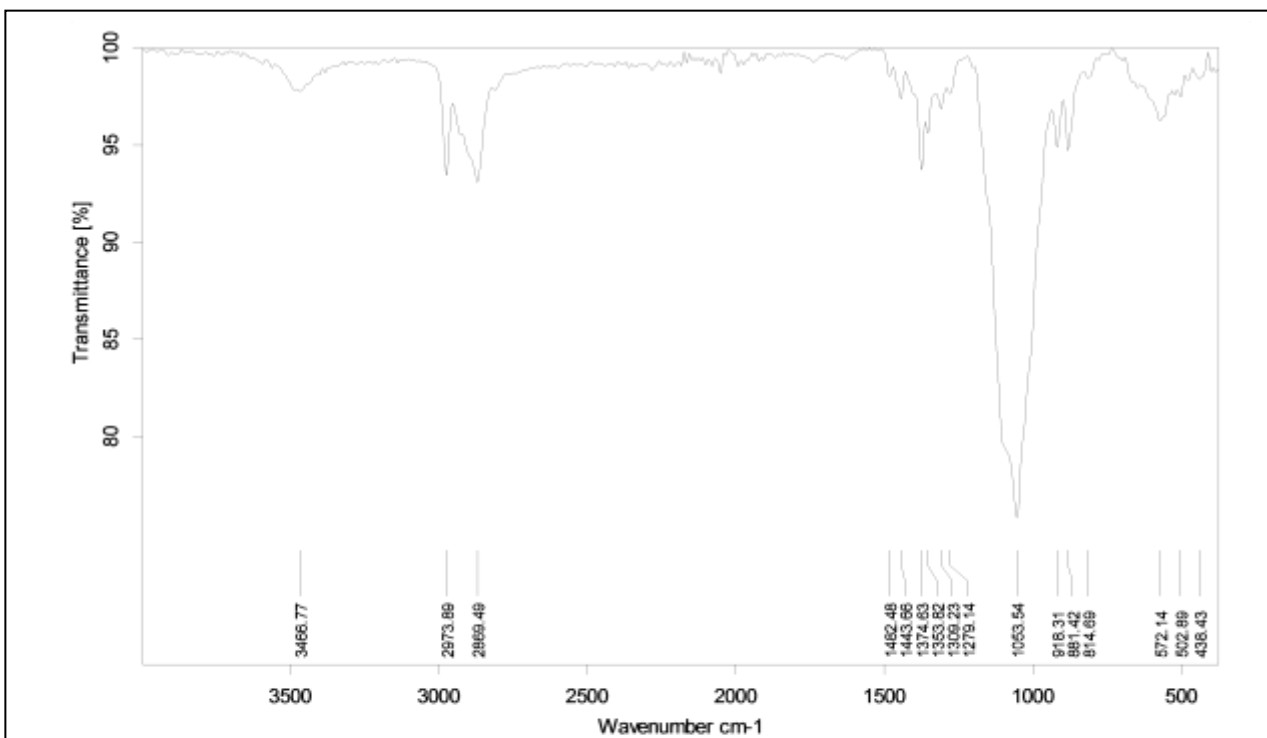
Spectre IR du lot (16)



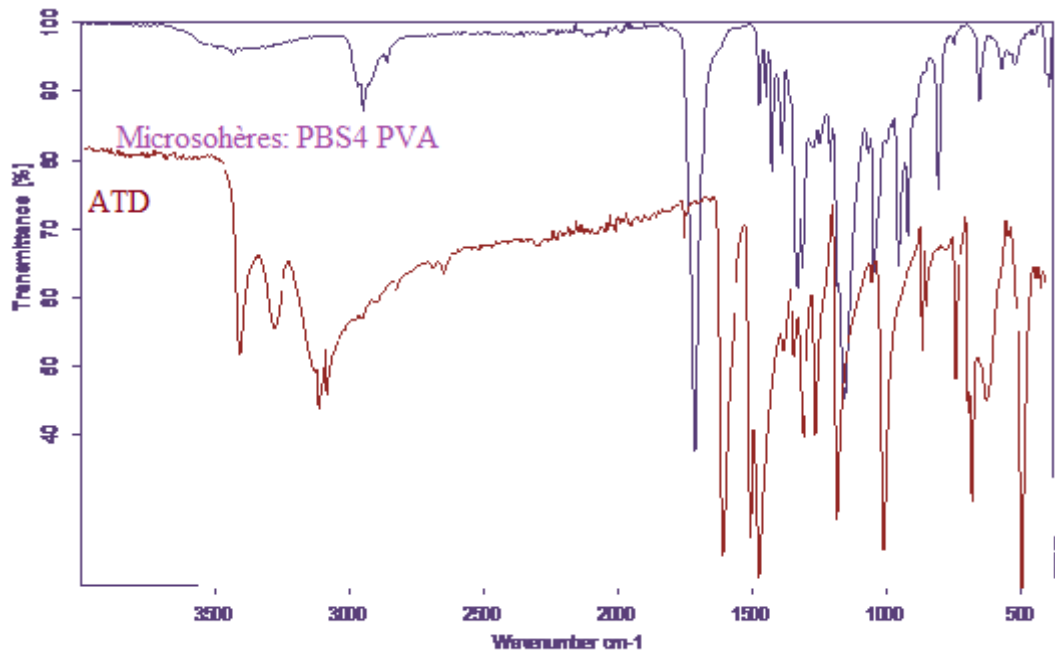
Spectre IR du lot (11)



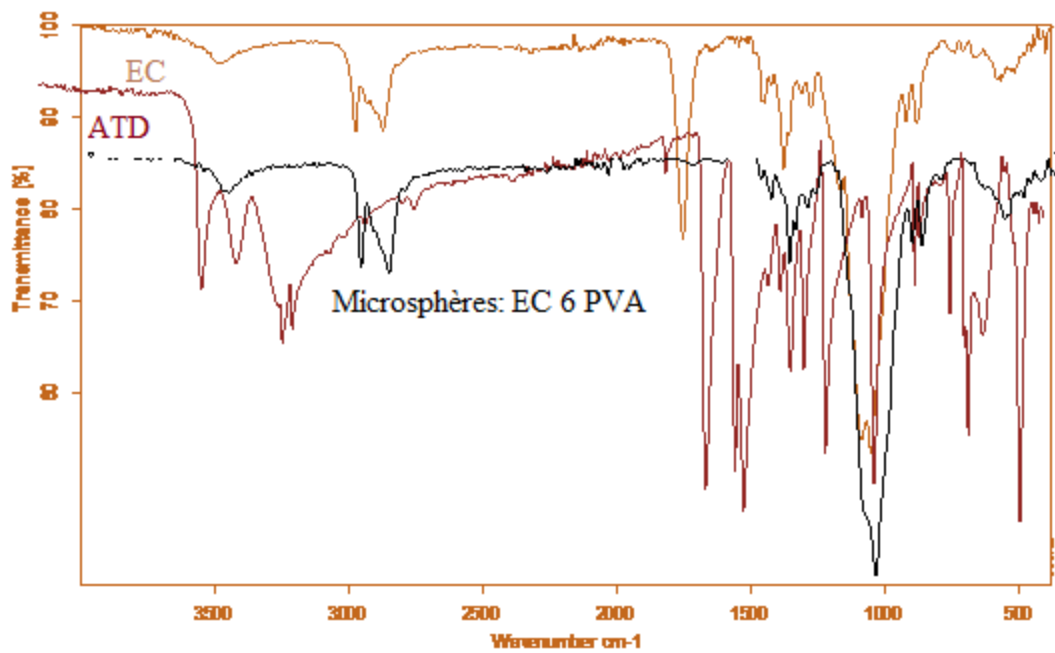
Spectre IR du lot (07)



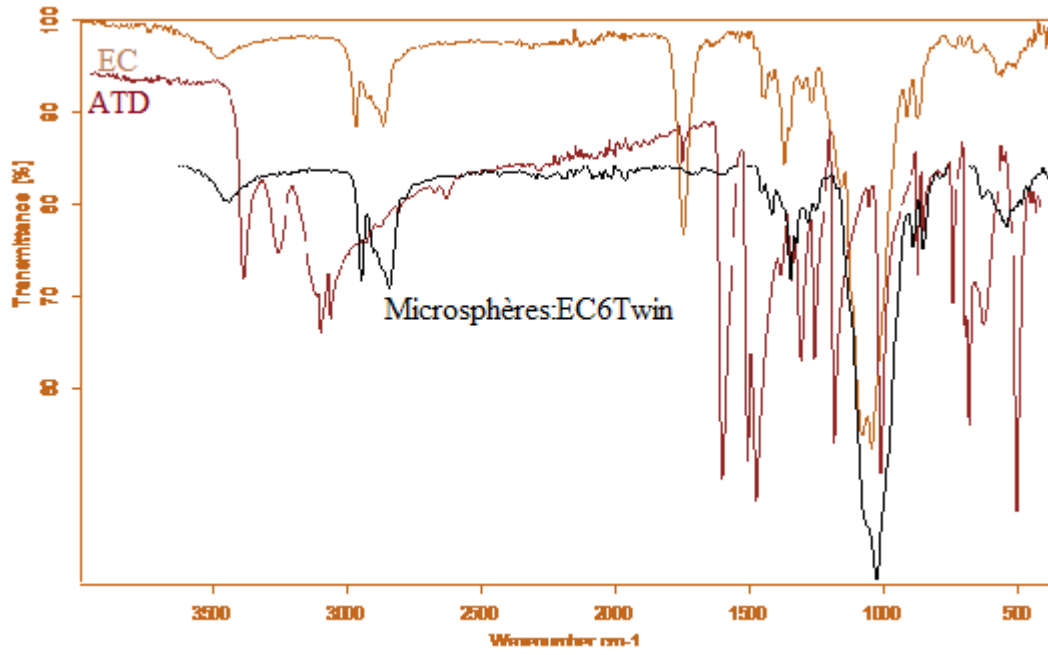
Spectre IR du lot (05)



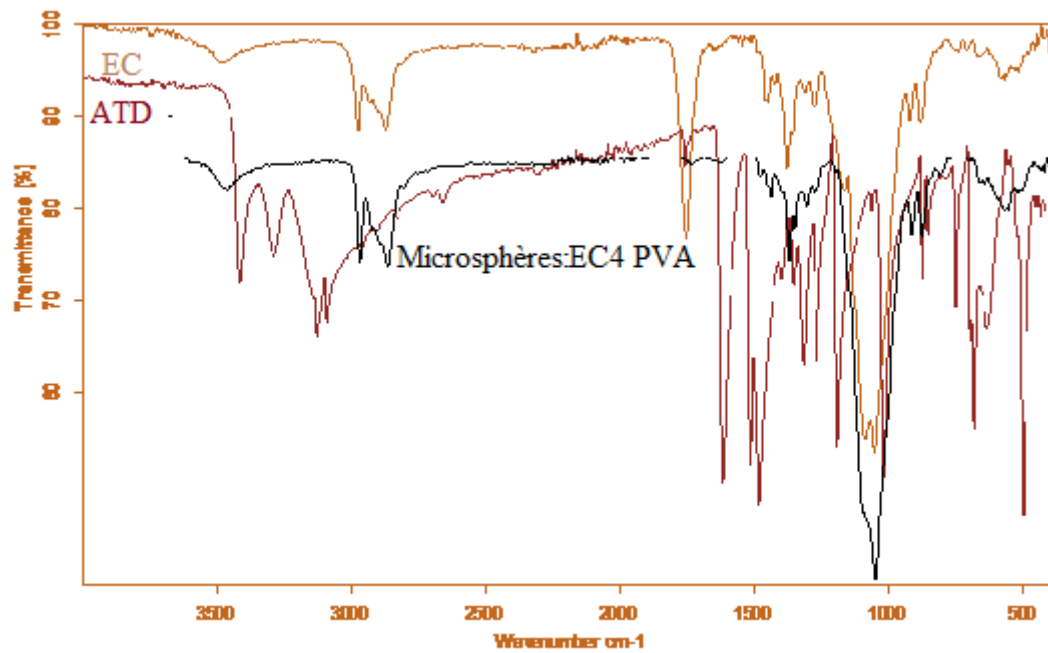
Superposition des spectres IR pour le lot (03)



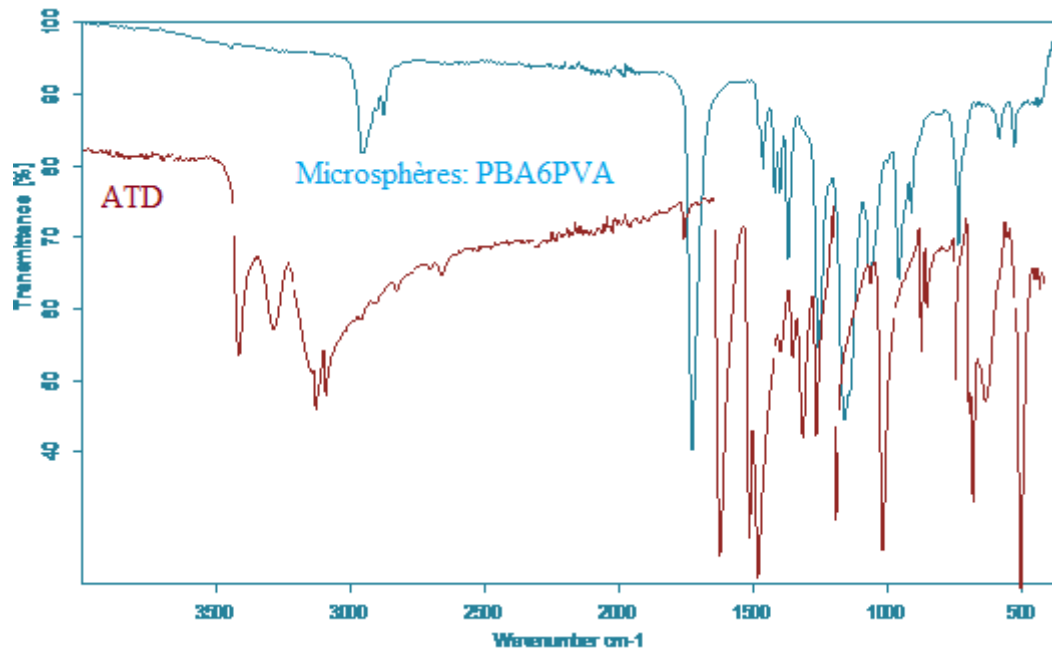
Superposition des spectres IR pour le lot (05)



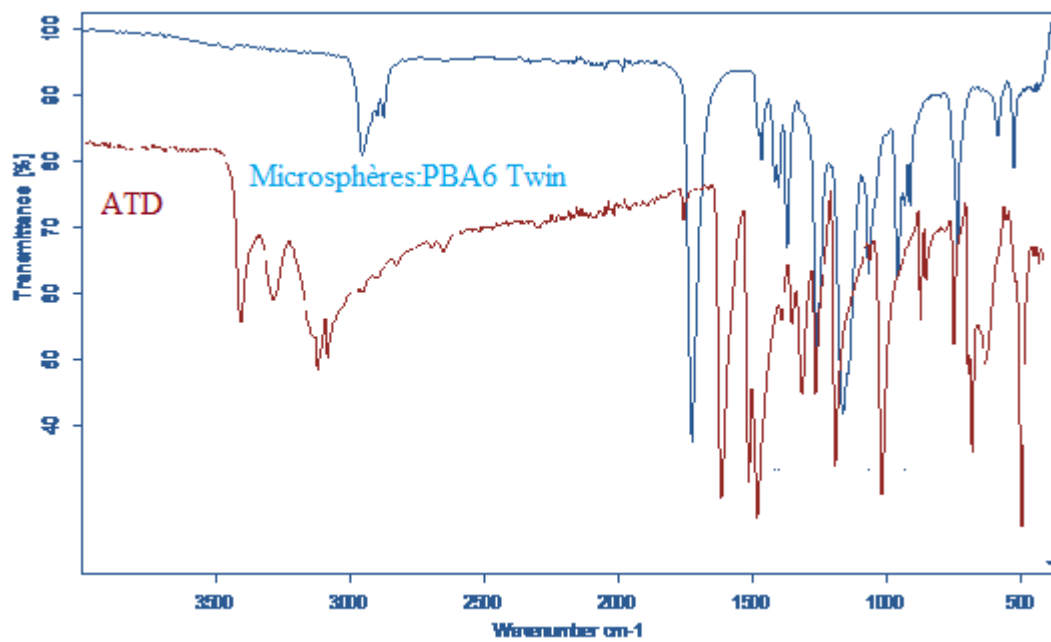
Superposition des spectres IR pour le lot (06)



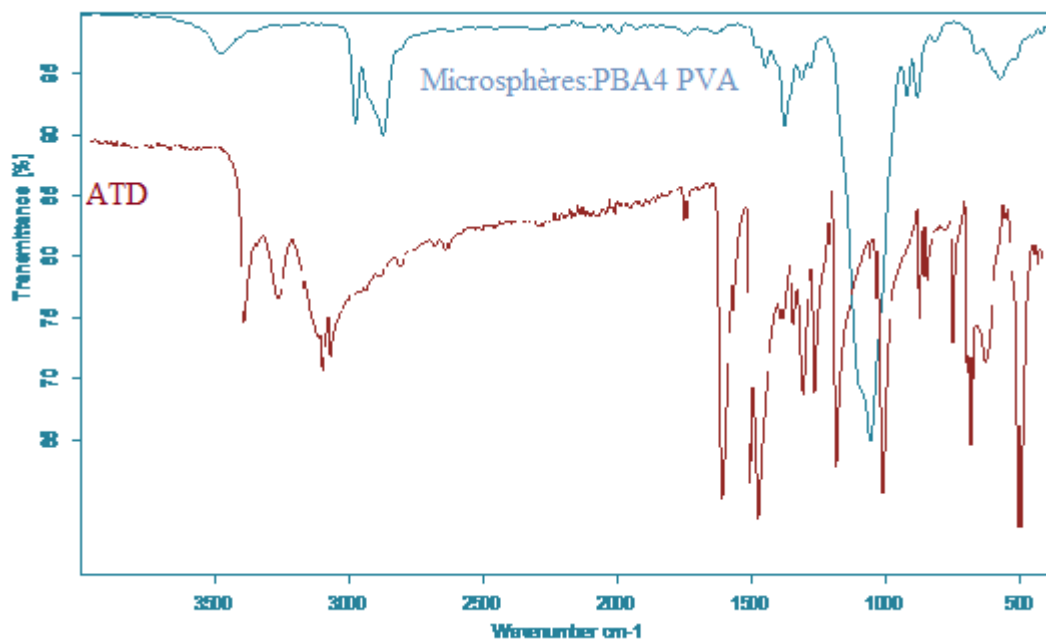
Superposition des spectres IR pour le lot (07)



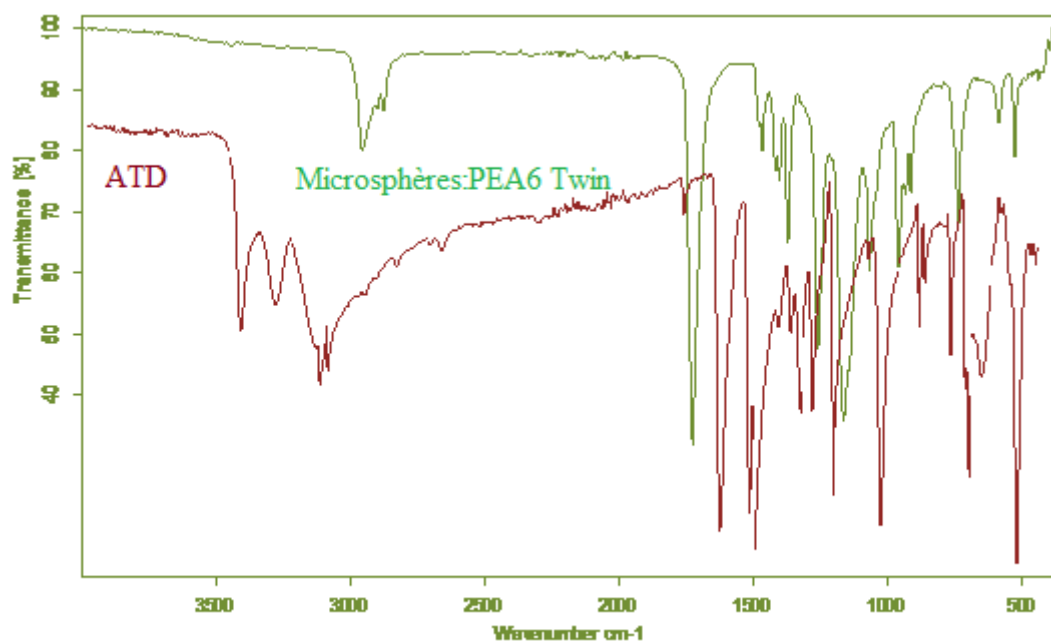
Superposition des spectres IR pour le lot (09)



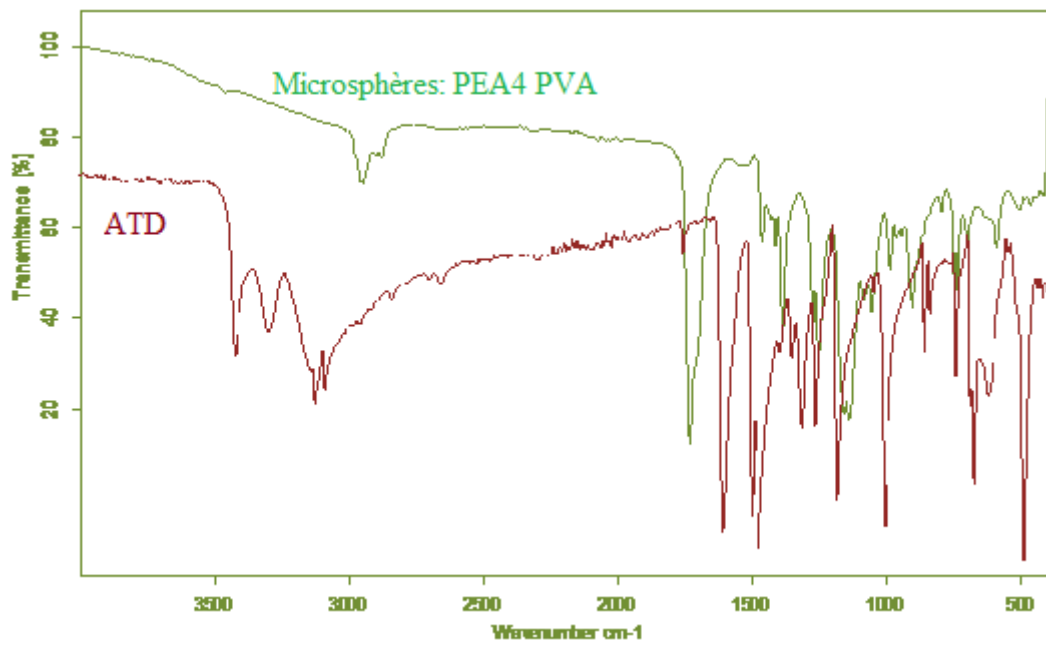
Superposition des spectres IR pour le lot (10)



Superposition des spectres IR pour le lot (11)



Superposition des spectres IR pour le lot (14)



Superposition des spectres IR pour le lot (16)

Publications,
Communications et Encadrement

Publications, Communications et encadrement

Publications internationales

1/- Drug release studies of an antithyroidian from synthesized and characterised monomer and copolymers carriers in gastric and intestinal media

SOUMIA CHIRANI*, CHAFI NAFA and MESLI ABEDERREZZAK

International journal of chemical sciences

Int. J. Chem. Sci.: 11(2), 2013, 689-700

ISSN 0972-768X

www.sadgurupublications.com

2/- Elaboration of Microspheres' Capsules Based on Ethylcellulose and Synthesized Poly (Butylsuccinate) as Biodegradable Matrices for Drug Delivery of an Antithyroidian Agent

Soumia Chirani, Mohamed Oussama Lebig, Sarah Bouameur, Meriyem Mouffok,

Naziha Chirani, Nafa Chafi*, Kaddour Guemra

Indian Journal of Pharmaceutical Education and Researches (IJPER) (Classe A)

Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research | Vol 51 | Issue 1 | Jan-Mar, 2017

ISSN 0019-5464

www.ijper.org

3/-

History and Applications of Hydrogels

Naziha CHIRANI*, L'Hocine Yahia, Lukas Gritsh, Federico Leonardo Motta, Soumia

CHIRANI and Silvia Faré

Journal of Biomedical Sciences

ISSN 2254-609X

www.jbiomed.com

4/- Article en cours:

Hydrolysis' mechanism during the release of the antithyroïdian: 2-Aminothiazole from monomer and copolymer carriers in different hydroethanolic media at 37°C

S. Chirani^{1,2}, N. Chirani^{3,4}, N. Chafi^{1,3}, A. Mesli^{1,3,*}

International Journal of chemical kinetics

DOI 10.1002/Kin.20777

Wileyonlinelibrary.com

Quelques communications nationales :

1- "Etude de la libération prolongée d'un principe actif antithyroïdien fixé sur co-polymère et synthèse d'un vecteur biodégradable"

S. CHIRANI, O. LEBIG, N. CHIRANI, N. CHAFI, A. MESLI et K. GUEMRA.

IV ème Journée du Département de Pharmacie

04 Juillet 2011. SBA.

2- " Etude de la libération du principe actif : Théophylline à travers une matrice (PLA/Eud) dans un pH gastrique (1,2) à 37°C" .

O. LEBIG, S. CHIRANI, K. GUEMRA et W. CHAIBI

IV ème Journée du Département de Pharmacie

04 Juillet 2011. SBA.

3- "Nanovecteurs et théranostic du cancer"

S. BOULENOUAR, S. BOUAMEUR et S. CHIRANI

8èmes journées Nationales de Pharmacie et 6^{ème} journée printanière de la douleur

03 Juin 2010. Batna

4. "Synthèse de prodrogues antithyroïdiennes à base: d'un flavonoïde, du 2-Aminothiazole et étude de la libération contrôllée dans des milieux physiologiques gastriques reconstitués, à 37°C".

S. CHIRANI , N. CHIRANI , N. CHAFI et A. MESLI

8ème Congrès de la Société Algérienne de Chimie (SAC'09); 26,27 et 28 Mai 2009

Béjaïa.

5. "Synthèse de la N-vinylbenzylidène-2-aminothiazole et l'effet de ses copolymérisations avec le N,N- diméthylacrylamide sur l'effet retard du principe actif"

S. CHIRANI, N. CHIRANI, K. DIAF, A. MOULAY, N. CHAFI et A. MESLI

1^{ères} Journées de Chimie de l'EMP(Jch1); 28-29 Mars 2005

EMP, Borj El Bahri, Alger.

Quelques Communications internationales :

1. Effect of some drug's chemical structures on their microencapsulation by ethylcellulose matrix

S. Chirani *, S. Benmahammed, S. Addadi , S. Bouameur et N. Chafi

International conference on chemical, Environmental and Biological Sciences (CEBS-2015).

IICBE INT'L CONFERENCE. 18-19 Mars 2015 à Dubai.

2. Bioencapsulation of Aminocetophen(paracetamol) in Ethylcellulose Matrix and Study of its Drug Delivery from Microparticles

S. Chirani *, S. Addadi , S. Benmahammed, S. Bouameur

International conference on chemical, Environmental and Biological Sciences (CEBS-2015).

IICBE INT'L CONFERENCE. 18-19 Mars 2015 à Dubai.

3. Microencapsulation of Phenobarbital by Ethylcellulose Matrix

S. Bouameur, S. Chirani

International conference on chemical, Environmental and Biological Sciences (CEBS-2015).

IICBE INT'L CONFERENCE. 18-19 Mars 2015 à Dubai.

4. Effet du pH sur la cinétique de libération de l'antithyroïdien : 2-aminothiazole greffé dans différentes formes de biomatériaux- Dosage par UV-Visible

S. CHIRANI , N. CHAFI et A. MESLI

5^{ème} Rencontre Internationale sur la Chimométrie et la Qualité. Avril 2013

Fès MAROC

5. "An antithyroidian release's study from synthesized and characterised monomer and copolymer carriers in gastric and intestinal media"

S. CHIRANI , N. CHAFI et A. MESLI

The 1st International Conference on Science Diplomacy and Developments in Chemistry

24 -26 NOVEMBRE 2012, Alexandrie ; EGYPT

6. S. CHIRANI , N. CHIRANI , N. CHAFI et A. MESLI

Rencontre Pierre-Gilles de Gennes 2007 Polymères, Matière Molle, Systèmes Biologiques;

28Juin 2007

Casablanca, MAROC.

7. "Synthèse de 4-thiazolidinone biologiquement actives à base d'aldimines dérivées hétérocycliques nitrés"

S. CHIRANI , N. CHIRANI, N. CHAFI et A. MESLI

6ème Rencontre sur la Chimie Héthérocyclique; 25-26 Mai 2007

Casablanca, MAROC.

8. "Synthèse et étude de la réactivité des époxydes - application à la synthèse de fongicides imidazolique"

N. CHIRANI , S. CHIRANI, K.GUEMRA

6ème Rencontre sur la Chimie Héthérocyclique; 25-26 Mai 2007

Casablanca, MAROC.

9. "Extraction de Flavonoïdes inhibiteurs de la thyroïde d'activité de type 1 et étude de leur effet retard dans un pH gastrique à 37°C

S. CHIRANI , N. CHIRANI , N. CHAFI et A. MESLI

Premier colloque International de Chimie; 21-23 Novembre 2007

Batna, ALGERIE.

10. "Synthèse et étude en milieux physiologiques gastriques homogène et hétérogène de la libération contrôlée de matériaux supports de principe actif antithyroïdien: 2-

Aminothiazole"

S. CHIRANI , N. CHIRANI , N. CHAFI et A. MESLI

Matériaux 2006; 13-17 Novembre 2006

Dijon, FRANCE

Encadrement de:

- **Quatre (04) thèses** pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie
- **Un mémoire** de Master en Chimie Appliquée

**titre de la thèse : ELABORATION DE DIFFERENTES FORMES A LIBERATION PROLONGEE DU
"2-AMINOTHIAZOLE" PAR COPOLYMERISATION, MICROENCAPSULATION ET
FORMULATION DE GELULES**

المخلص: بنيت هذه الأطروحة أساسا على تطبيق بعض التقنيات والأشكال الغالينية للعامل الفعال: " 2 – أمينوثيازول " (كونه فعالا ضد الإفراط اليودي في الغدة الدرقية) وهذا بطرق مختلفة: كيميائية، فيزيائية وفيزيوكيميائية.

- نتطرق في بادئ الأمر إلى دراسة تحرير هذا الأخير انطلاقا من صيغيات مصنعة (جزيئات أحادية ومماكبات مشتركة) إذ بينت النتائج أن تحرير يتأثر بالوزن الجزيئي للحوامل وأن هذا الأخيرة رغم أنها قد قللت من عدد الجرعات إلا أنها تظل غير بيولوجية التحليل.
 - كجزء ثاني قمنا بتصنيع كيميائي لمماكبات أستيرية بيولوجية التحليل وذلك لدراسة التحرير عبرها مما أدى إلى استنتاج أنه لكل من: الشكل، التكوين ونوع القالب تأثير كبير على استخلاص العامل الفعال. أما الجزء الثالث خاص بالميكروكيسة بتبخر المحلل الذي يسمح بتحضير أنظمة ميكرو سكوبية (ميكروكورات) من نوع متراصة، وذلك للحصول على أنظمة جديدة حاملة للعامل الفعال ذات التكوين المحدد والخواص المراقبة (الحجم، النسبة في القالب، الطونسيوأكثيف المستعمل ...) قصد تأمين التحرير المراقب.
 - وأخر تطبيق عملي كان وضع تركيبة ملانمة وملا كيسولات جيلاتينية بالميكروكيسولات المصنعة أنفا وهذا لإعطائها شكلا صيدلانيا.
- الكلمات المفتاحية:** تحرير ممدد الأجل – شكل غليبي – مماكبات بيولوجية التحليل – ميكروكيسة بتبخر المحلل – عامل فعال – ضد الإفراط اليودي الدريقي.
-

Abstract: This thesis concerns the application of certain techniques of formulation of galenic forms by different ways: chemical, physical and physico-chemical.

The first part concerns the study of 2-aminothiazole antithyroidian drug release from the synthesized formulations (monomer and copolymers supports). Results showed that the drug release is influenced by the molecular weight of polymers supports. The second part concerns the synthesis of biodegradable polyesters used as matrices in the study of the release our antithyroidian from microparticles based on these vectors. The third part concerns the microencapsulation by evaporation of solvent which allow the elaboration of several microscopic systems (microspheres) of monolithic type, to obtain new devices charged of 2-aminothiazole to insure a controlled drug release. Finally we've formulate capsules made on gelatine and wich contain a dose of 100mg on synthesized microspheres.

Keywords: controlled drug release, galenic forms, microencapsulation, evaporation of solvent, diffusion.

Résumé: Cette thèse porte sur l'application de certaines techniques de formes galéniques de principe actif par différentes voies : chimiques, physiques et physico-chimiques. La première partie s'intéresse à l'étude de la libération de l'agent antithyroïdien 2-aminothiazole à partir des formulations synthétisées (monomère et copolymères supports). Les résultats ont montré que la libération est influencée par le poids moléculaire des supports. La deuxième partie porte sur la synthèse de polyesters biodégradables que nous avons utilisés par la suite comme matrices pour la microencapsulation du 2-aminothiazole

La troisième partie concerne la microencapsulation par évaporation de solvant qui a permis l'élaboration de divers systèmes microscopiques (microsphères) de type monolithique toujours à partir des trois polyesters et de l'éthylcellulose comme polymères vecteurs, afin d'obtenir de nouveaux systèmes chargés du 2-aminothiazole, dans le but d'assurer une libération prolongée.

Comme étape finale, nous avons formulé et élaboré des gélules en gélatine à base des microsphères.

Mots clés : Polymère biodégradable, matrice, microparticules, antithyroidien, évaporation de solvant, diffusion.

Auteur : Soumia CHIRANI Faculté des Sciences, Université Djillali Liabès de Sidi Bel Abbès.

Sidi Bel Abbès 22000, Algérie.dz

sschirani@yahoo.com
