

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE & POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
SIDI BEL-ABBÈS

BP 89 SBA22000 –ALGERIE-

Tel / FAX: 048 -77- 66-20

T H È S E

Présentée et soutenue par

Hanane MERINE Ep RAHOUI

Pour obtenir le Diplôme de

Doctorat 3^{ème} cycle

Spécialité : CHIMIE

Option : POLYMÈRES FONCTIONNEL ET ENVIRONNEMENT

**LIBÉRATION CONTRÔLÉE DE L'ANTIPYRINE, DU
KÉTOPROFÈNE ET DE LA BENZOCAINE A PARTIR DE
DIFFÉRENTES FORMULATIONS.
ÉTUDE DES INTERACTIONS DES MÉLANGES.**

soutenue le : 11/12/2017

Devant le jury composé de :

<i>Président :</i>	Mr Abderrezzak MESLI,	Prof, UDL,Sidi Bel Abbès.
<i>Examineurs :</i>	Mr Nafa CHAFI,	Prof, UDL,Sidi Bel Abbès.
	Mr Rachid MEGHABAR,	Prof, Univ. Es-Sénia, Oran.
<i>Directeur :</i>	Mme Haouaria MERINE,	Prof, UDL,Sidi Bel Abbès.
<i>Co-directeur :</i>	Mme Zineb ELBAHRI,	Prof, UDL,Sidi Bel Abbès.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A Brahim, mon époux.

Ce travail te doit beaucoup...Qu'il soit pour toi le témoignage de mon infinie reconnaissance pour ces années de compréhension.

A Mohammed Al Amine, notre fils.

A mes parents.

Merci pour tout ! Merci pour votre confiance, votre écoute, votre compréhension, vos conseils, vos encouragements, votre soutien, merci surtout pour votre patience et pour tout votre amour ! Merci infiniment.

A ma sœur Fatima Zohra.

Merci pour ta présence, ton soutien, ton réconfort, ta patience et ton amour. Merci de m'accompagner et de te projeter avec moi dans ces nombreux projets.

A mes frères : Abdel Kader, Mohammed et Abdel Djawed.

Merci pour vos présence, pour vos soutien, vos bonnes humeurs et pour les bons moments passés ensemble.

A mes Nièces : Nada, Iness, et la petite Syrine.

A toute ma famille.

Remerciements

Au cours de ces années de thèse, j'ai eu la chance de rencontrer de nombreuses personnes. Elles ont fait de cette expérience un apprentissage agréable par les discussions tant scientifiques qu'extra-professionnelles que nous avons pu avoir et ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Ce travail de recherche a été réalisé au laboratoire de Chimie OrganiquePhysique et Macromoléculaire (**LCOPM**) de la Faculté des Sciences Exactes de l'Université «**Djillali LIABES**» de Sidi Bel Abbès sous la direction de Monsieur le **Professeur A. MESLI**.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au **Pr. Haouaria MERINE**, ma directrice de thèse pour son accompagnement, sa patience et son implication quotidienne et ses suggestions pertinentes dont elle a pu me faire part lors de la réalisation de ce projet. Je tiens également à la remercier pour nos agréables moments passés ensemble pendant toutes ces années et pour tous les échanges que nous avons pu avoir.

Je remercie également **Pr.Zineb ELBAHRI**, ma co-directrice de thèse, pour son enthousiasme, et son aide et pour la confiance qu'elle m'a témoignée durant toutes ces années dans l'orientation de ce travail.

Mes sincères remerciements à Monsieur, **Pr A. MESLI** de la faculté des Sciences Exactes de l'Université "**Djillali LIABES**", pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Un grand merci à Monsieur le **Pr N. CHAFI** qui a accepté de juger ce travail. Je tiens à lui exprimer respectueusement ma profonde gratitude pour son aide scientifique.

Je tiens également à remercier Monsieur **R. MEGHABAR**, Professeur à l'U.G.M d'Oran d'avoir eu la gentillesse de prendre part à ce jury afin d'examiner mon travail. Je lui adresse mes remerciement les plus respectueux.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui ont collaboré, notamment, le **Pr.K.Guemra**, le **Dr. BASSOU**, pour leur longues discussions et pour leurs très bons et très loyaux services.

Je tiens aussi à exprimer toute ma reconnaissance à Mr M.DAHAOUI, Technicien du Laboratoire (**LCOPM**).

Je remercie également Madame **B. BOUTOUIZGHA** ex responsable du Centre de Mesures et Madame N.Douar responsable actuel du Centre de Mesures de la Faculté des Sciences Exactes (**CMFS**) de Sidi Bel Abbas pour leur aide précieuse et leur encouragements.

Je tiens sincèrement à remercier **le Pr Ali MANSRI** Directeur du Laboratoire d'Application des Electrolytes et des Polyélectrolytes Organiques (**LAEPO**), de l'Université

de Tlemcen. qui nous a permis de réaliser les analyses **DSC** au sein de son laboratoire.

Un grand merci au responsable de Service Central d'Analyse du CNRS à Solaize (**France**) pour les microanalyse réalisées au sein de son laboratoire .

Je tiens sincèrement à remercier Mr Samir MESLI (PH au CHU de BORDEAUX 2) et le professeur M. LANDRY, responsable du plateau technique (MEB) de l'université Bordeaux 2, France pour la réalisation des observations en microscopie électronique à balayage .

Je tiens à remercier également **la Pr S.TALEB** directrice du Laboratoire des Matériaux et Catalyse de la Faculté des Sciences Exactes de Sidi Bel Abbes. qui nous a permis de réaliser les spectres Infra-Rouge, et Un grand merci au **Dr G.MIMANE** pour son dynamisme et sa gentillesse.

Je remercie tous les autres membres de laboratoire qui ont contribué à l'ambiance et donc à la qualité de vie pendant ces années, notamment : **Imene Amrane, Walaa Abiras, Merieme Mouffok, Imene Boukhouya, Karima Badis, Kheira Mehida, Soumia Chirani, Rajaa Lahmar, Asmaa Ziane, Oum Kheir Khoukhi, Wahiba CHAIB.**

Enfin, je remercie mon entourage pour le travail de fond qu'ils ont fait. Merci à mes amis pour les pauses divertissements que nous avons pu avoir et qui m'ont permis d'être plus à même de retourner travailler.

Table des matières

Dédicaces	i
Remerciements	ii
Liste des Figures	xii
Table des Tableaux	xiv
Liste des abréviations	xv
Liste des symboles	xvi
Introduction générale	1
1 Etude bibliographique	4
1.1 Généralités sur les formes galéniques	4
1.1.1 Introduction	4
1.1.2 Formes orales solides	4
1.1.2.1 Définition de la galénique	4
1.1.2.2 Les différentes formes galéniques	5
1.1.3 Systèmes de délivrance de médicaments	16
1.1.3.1 La biodisponibilité et l'activité thérapeutique des principes actifs	16
1.1.3.2 Généralités sur les systèmes de délivrances des médicaments .	18
1.1.4 Choix de la matrice d'enrobage	25
1.1.4.1 Les polymères naturels	26
1.1.4.2 Les polymères synthétiques	27
1.1.5 Libération du principe actif dans les comprimés matriciels	29
1.1.5.1 Processus de libération	29
1.1.5.2 Cinétiques de libération	33
1.1.6 Rappel théorique du modèle de diffusion	34
1.1.6.1 Traitement mathématique du modèle de diffusion	35
1.1.6.2 Modèles mathématiques empiriques de la diffusion du P.A . .	36
1.2 Généralités sur la micro-encapsulation	38
1.2.1 Principe de la micro-encapsulation	38
1.2.2 Caractéristiques physico-chimiques des microparticules	39
1.2.3 Méthodes de microencapsulation :	40
1.2.3.1 Procédé physico-chimique de microencapsulation par évapo- ration/extraction de solvant	41
1.2.3.2 Polymères d'enrobage et procédés d'encapsulation :	45
1.2.3.3 Quantification de l'actif encapsulé	47
1.2.4 Emulsion et stabilité	48

Table des matières

1.2.4.1	Généralité	48
1.2.4.2	Stabilisation et déstabilisation des émulsions	49
1.2.5	Influence des paramètres de formulation sur les caractéristiques des microparticules	55
1.2.5.1	Le solvant de la phase organique	55
1.2.5.2	La nature du principe actif	57
1.2.5.3	Le polymère d'enrobage	57
1.2.5.4	Le couple actif/polymère	58
1.2.5.5	L'agent stabilisant	59
1.2.5.6	La Fraction de phase organique/aqueuse	59
1.2.6	Impact des paramètres du procédé sur les caractéristiques des microparticules	61
1.2.6.1	Influence de la vitesse d'agitation et du cisaillement	61
1.2.6.2	Impact des conditions d'évaporation	61
1.2.7	Mécanismes de libération du principe actif et effet des paramètres d'encapsulation	62
1.2.7.1	Les différents types de libération	62
1.2.7.2	Mécanismes de la libération contrôlée :	63
1.2.7.3	Profils de libération pour des microsphères polymériques non dégradables	64
1.2.7.4	Effet des caractéristiques des microparticules sur la libération du principe actif	67
Bibliographie		71
2 Synthèse et caractérisation des polymères et copolymères vecteurs		86
2.1	Introduction	86
2.2	Synthèse et caractérisation des produits	86
2.2.1	Synthèse de poly(ϵ -caprolactone) :	86
2.2.1.1	Réactifs utilisés :	86
2.2.1.2	Mode opératoire :	86
2.2.1.3	Caractérisation du poly(ϵ -caprolactone) :	87
2.2.2	Synthèse et caractérisation de poly (Acide Lactique)«PLA»	92
2.2.2.1	Réactifs utilisés :	92
2.2.2.2	Mode opératoire :	92
2.2.2.3	Caractérisation de PLA :	92
2.2.3	Synthèse des copolymères à base de méthacrylate de méthyle	101
2.2.3.1	Réactifs utilisés :	101
2.2.3.2	Mode Opératoire	101
2.2.3.3	Purification des copolymères :	103
2.2.3.4	Caractérisation des copolymères :	103
Bibliographie		109

Table des matières

3 Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.	110
3.A Les disques	110
3.A.1 Conditions expérimentales et techniques d'analyses	110
3.A.1.1 Introduction	110
3.A.1.2 Conditions Expérimentales :	110
3.A.1.3 Analyse des quantités transférées :	121
Bibliographie	130
3.A.2 Suivi de la Libération des principes actifs à partir des disques	132
3.A.2.1 Suivi de la libération de l'Antipyrine dans le milieu gastrique (pH=1,2)	132
3.A.2.2 Suivi de la libération de la Benzocaïne dans le milieu gastrique (pH=1,2)	137
3.A.2.3 Suivi de la libération du Kétoprofène dans le milieu gastrique (pH=1,2)	140
Bibliographie	150
3.B Micro-sphères	151
3.B.1 Protocoles expérimentaux d'élaboration des microsphères et étude cinétique	151
3.B.1.1 Préparation des microsphères :	151
3.B.1.2 Méthodes expérimentales d'analyse et de Caractérisation	158
3.B.1.3 Etude de la libération des agents actifs encapsulés	171
Bibliographie	174
3.B.2 Résultats de la microencapsulation et Etude cinétique	175
3.B.2.1 Introduction	175
3.B.2.2 Caractéristiques des microsphères chargées de Kétoprofène :	175
3.B.2.3 Caractéristiques des microsphères chargées de Benzocaïne :	184
3.B.2.4 Caractéristiques des microsphères chargées d'Antipyrine :	190
Bibliographie	196
3.B.3 Modélisation des cinétiques et évaluation du mécanisme de libération des agents actifs encapsulés	197
3.B.3.1 Introduction	197
3.B.3.2 Résultats de la modélisation des cinétiques de libération du kétoprofène	197
3.B.3.3 Résultats de la modélisation des cinétiques de libération de la Benzocaïne	199
3.B.3.4 Résultats de la modélisation des cinétiques de libération de l'Antipyrine	200
Conclusion générale	201
A Annexe A	203
A.A Suivi de la libération des principes actifs forme disque dans le milieu gastrique (pH = 1,2) :	203
A.A.1 Benzocaïne	203
A.A.2 Kétoprofène	205

Table des matières

A.B Suivi de la libération des principes actifs à différents pH=1,2;4,5;6,4;7,4) : .	207
A.B.1 Benzocaïne	207
A.B.2 Kétoprofène	209
B Annexe B	212
B.A Spectres infrarouges :	213
B.A.1 Kétoprofène	213
B.A.2 Antipyrine	220
B.B Distribution en taille	222
B.B.1 Kétoprofène	222
B.B.2 Benzocaïne	229
B.B.3 Antipyrine	230
B.C Libération des agents actifs encapsulés	232
B.C.1 Kétoprofène	232
B.C.2 Benzocaïne	234
B.C.3 Antipyrine	236
C Annexe C	238
C.A Spectres infrarouges :	239
C.B DSC :	241
C.C RMN C^{13}	244

Table des figures

1.1	Représentation schématique de la cinétique de libération d'un PA incorporé dans une forme pharmaceutique [9].	5
1.2	Profils des concentrations plasmatiques obtenues à partir des différentes formes à libération modifiée.	6
1.3	Pompe osmotique avec membrane de séparation [13].	9
1.4	Classification des formes orales solides en fonction du profil de la libération.	12
1.5	Modèle Les formes orales solides [23].	16
1.6	Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.	17
1.7	Pompe osmotique.	19
1.8	Libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir	21
1.9	Schématisation d'un système matriciel.	22
1.10	Schématisation Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte. . .	23
1.11	Système à libération contrôlée par la diffusion (type matriciel hydrophile) avant ($t = 0$) et après la libération partielle du PA ($t = t$) [55]	24
1.12	Structure de la cellulose.	26
1.13	Structure moléculaire et fibrillaire de la cellulose [67].	27
1.14	Structure moléculaire de l'éthylcellulose.	27
1.15	Structure moléculaire de l'éthylcellulose.	28
1.16	Structure de poly(ϵ -caprolactone) (PCL).	29
1.17	Processus de transport de masse.	30
1.18	Processus diffusionnels.	30
1.19	La mobilité des macromolécules.	31
1.20	Dissolution du polymère.	31
1.21	L'érosion chimique et/ou enzymatique.	32
1.22	L'érosion physique.	33
1.23	Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée [88].	33
1.24	Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération [12].	34
1.25	Représentation schématique d'une microsphère et d'une microcapsule. . . .	38
1.26	Schématisation des différentes étapes d'un procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.	42
1.27	Différents types d'émulsions.	48
1.28	Description d'une émulsion double directe.	49
1.29	Schématisation des différents mécanismes de déstabilisation des émulsions [133].	50
1.30	Stabilisation des gouttes d'huile dans l'eau : par des tensioactifs monomériques, b) par des polymères et c) par des solides divisés [134]	50
1.31	Structure schématique d'un tensioactif [135]	51

Table des figures

1.32	Représentation schématique des quatre catégories de tensioactifs [137] . . .	52
1.33	Microréacteurs et systèmes à libération déclenchée et prolongée (Richard et Benoit, 2000) [194].	63
1.34	Représentation schématique des différents modes de relargage des microparticules et allure des cinétiques de relargage [96].	65
1.35	La libération des principes actifs dans les de systèmes biodégradables [96]. .	66
2.1	Spectre IR du poly(ϵ -caprolactone).	88
2.2	Spectre RMN C13 du PCL.	90
2.3	Thermogramme de la DSC pour PCL.	91
2.4	Spectre IR du poly(Acide Lactique) (PLA).	93
2.5	Spectre $RMNC^{13}$ du PLA.	94
2.6	Spectre DSC du poly(Acide Lactique) (PLA).	95
2.7	Viscosimètre à capillaire utilisé type KPG Cannon - Fenske.	98
2.8	Schéma d'un capillaire pour viscosimètre type KPG Cannon - Fenske. . . .	99
2.9	La variation de la viscosité spécifique en fonction de la concentration La masse moléculaire M_v est déterminée à partir de la relation de «MARK HOUWINK».	100
2.10	Spectre IR de CP3	104
2.11	Spectre RMN C^{13} du CP_3	105
2.12	Thermogramme du copolymère CP_3	106
3.A.1	Formule chimique de l'Antipyrine.	113
3.A.2	structure chimique de la Benzocaïne.	114
3.A.3	Structure chimique de la Kétoprofène	115
3.A.4	Assemblage pour la préparation des disques	116
3.A.5	L'anatomie du tractus gastro-intestinal et ses particularités (variations de pH et nature des enzymes présentes le long du TGI)	118
3.A.6	Dispositif Expérimental de libération.	119
3.A.7	Spectres UV de l'Antipyrine dans le pH =1,2 à différentes concentrations. .	121
3.A.8	Spectres UV de Kétoprofène dans le pH =1,2 à différentes concentrations. .	122
3.A.9	Spectres UV de la Benzocaïne dans le pH =1,2 à différentes concentrations.	122
3.A.10	Droite Etalon de l'Antipyrine dans le pH =1,2.	123
3.A.11	la droite d'Etalon de la Kétoprofène au pH = 6,4.	124
3.A.12	la droite d'Etalon de la Benzocaine au pH = 4,5.	124
3.A.13	% du principe actif libéré par la forme galénique D(VP) en fonction du temps dans le pH= 1,2.	132
3.A.14	% du principe actif libéré par les formes galéniques D(VAc1) et D(VAc2) en fonction du temps dans le pH= 1,2.	133
3.A.15	Le comportement des disques avant et après libération de p.a dans le milieu physiologique.	134
3.A.16	% Antipyrine libéré à partir des trois disques en fonction de la racine carrée du temps	136
3.A.17	% de la Benzocaïne libérée par les formes galéniques (DB1, DB2, DB3 et DB4) en fonction du temps dans le pH= 1,2	137

Table des figures

3.A.18	% Benz libéré à partir des quatre disques en fonction de la racine carrée du temps	139
3.A.19	% du Kétoprofène libéré par les formes galéniques (DK1, DK2, DK3 et DK4) en fonction du temps dans le pH= 1,2	140
3.A.20	% du Kétoprofène libéré à partir des différents disques en fonction de la racine carrée du temps	142
3.A.21	% de la Benzo. libérée à partir des disques DB1, DB3) en fonction du temps aux pH= 1,2 ; 4,5 ; 6,4 et 7,4.	143
3.A.22	% de la Benzo. libérée à partir de disque DB2 en fonction du temps aux pH= 1,2 ; 4,5 ; 6,4 et 7,4.	144
3.A.23	% du Benzocaine libéré à partir des différents disques en fonction de la racine carrée du temps.	146
3.A.24	% du principe actif libéré à partir des disques DK1 et DK4 en fonction du temps aux pH= 1,2 ; 4,5 ;6,4 ;7,4.	147
3.A.25	% du principe actif libéré à partir des disques DK2 et DK3 en fonction du temps aux pH= 1,2 ; 4,5 ;6,4 ;7,4.	147
3.A.26	% du Kétoprofène libéré à partir des différentes formes galéniques en fonction de la racine carrée du temps.	149
3.B.1	Dispositif expérimental de l'encapsulation par évaporation de solvant. . . .	152
3.B.2	Procédé d'évaporation par solvant à double émulsion eau / huile / eau. . .	157
3.B.3	Spectres d'absorption l'UV de la Kéto dans l'éthanol.	158
3.B.4	Droite d'étalonnage du Kéto dans l'éthanol absolu à $\lambda_{max}=253nm$	159
3.B.5	Spectres d'absorption l'UV de la Benzocaïne dans l'éthanol.	159
3.B.6	Droite d'étalonnage de la Benzo dans l'éthanol absolu à $\lambda_{analytique}=294nm$. .	160
3.B.7	Spectres d'absorption dans l'UV de l'Antipyrine dans l'eau.	160
3.B.8	Droite d'étalonnage de l'AP dans l'eau distillée à $\lambda_{max}=241nm$	161
3.B.9	Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de Ket (lot K1).	166
3.B.10	Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de Benz (lot B1).	168
3.B.11	Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de l'Antipyrine (lot A ₃).	170
3.B.12	Dispositif expérimental de libération.	172
3.B.13	Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K1).	177
3.B.14	Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K2).	178
3.B.15	Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K3).	178
3.B.16	Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K4).	179
3.B.17	Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K5).	179
3.B.18	Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K6).	179

Table des figures

3.B.19	spectres IFR du lot K6 et ses produits de départ.	181
3.B.20	Profils de libération des microsphères du Kéto.	182
3.B.21	Profils de libération des microsphères du Kéto.	183
3.B.22	Photos par MEB des microsphères de Benz préparées dans les conditions (B1).185	
3.B.23	Photos par MEB des microsphères de Benz préparées dans les conditions (B2).186	
3.B.24	spectres IFR du lot B1 et ses produits de départ.	187
3.B.25	Spectres FTIR du lot B2 et ses produits de départ.	188
3.B.26	Profils de libération de la Benzo à partir des microsphères des lots B1 et B2. 189	
3.B.27	Photos par Microscope des microsphères de l'Antipyrine préparées dans les conditions (A1).	191
3.B.28	Photos par Microscope des microsphères de l'Antipyrine préparées dans les conditions (A2).	192
3.B.29	Photos par Microscope des microsphères de l'Antipyrine préparées dans les conditions (A3).	192
3.B.30	Spectres FTIR du lot A1 et ses produits de départ.	194
3.B.31	Profils de libération de l'Antipyrine à partir des microsphères des Lots A1,A2 et A3.	195
3.B.32	% ket libéré en fonction de la racine carrée du temps	197
3.B.33	% Benzo libéré en fonction de la racine carrée du temps	199
3.B.34	% de Antipyrine libéré en fonction de la racine carrée du temps	200
A.A.1	Ln(mt/mi) de Benzocaïne en fonction du Lnt dans le pH =1,2	203
A.A.2	%Benzocaïne ^{1/3} libéré en fonction du temps dans le pH=1,2	204
A.A.3	Log mt de Benzocaïne en fonction du temps dans le pH= 1,2.	204
A.A.4	mt de Benzocaïne en fonction du temps dans le pH = 1,2.	205
A.A.5	Ln(mt/mi) de Kétoprofène en fonction du lnt dans le pH =1,2	205
A.A.6	%Kétoprofène ^{1/3} libéré en fonction du temps dans le pH=1,2	206
A.A.7	Log mt de Kétoprofène en fonction du temps dans le pH= 1,2.	206
A.A.8	mt de Kétoprofène en fonction du temps dans le pH = 1,2.	207
A.B.9	Ln(mt/mi) de Benzocaïne en fonction du lnt à différent pH.	207
A.B.10	%Benzocaïne ^{1/3} libéré en fonction du temps à différent pH.	208
A.B.11	Log mt de Benzocaïne en fonction du temps à différent pH.	208
A.B.12	mt de Benzocaïne en fonction du temps à différent pH.	209
A.B.13	Ln(mt/mi) de Kétoprofène en fonction du lnt à différent pH.	209
A.B.14	%Kétoprofène ^{1/3} libéré en fonction du temps à différent pH.	210
A.B.15	Log mt de Kétoprofène en fonction du temps à différent pH.	210
A.B.16	mt de Kétoprofène en fonction du temps à différent pH.	211
B.A.1	Spectres FTIR du lot K1 et ses produits de départ.	213
B.A.2	Spectres FTIR du lot K2 et ses produits de départ.	214
B.A.3	Spectres FTIR du lot K3 et ses produits de départ.	215
B.A.4	Spectres FTIR du lot K4 et ses produits de départ.	216
B.A.5	Spectres FTIR du lot K5 et ses produits de départ.	217
B.A.6	Spectres FTIR du lot K7 et ses produits de départ.	218
B.A.7	Spectres FTIR du lot K8 et ses produits de départ.	219

Table des figures

B.A.8 Spectres FTIR du lot A2 et ses produits de départ.	220
B.A.9 Spectres FTIR du lot A3 et ses produits de départ.	221
B.B.10 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Keto (lot K2).	222
B.B.11 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K3).	223
B.B.12 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K4).	224
B.B.13 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K5).	225
B.B.14 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K6).	226
B.B.15 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K7).	227
B.B.16 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K8).	228
B.B.17 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de la Benzocaïne (lot B2).	229
B.B.18 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de l'An- tipyrine (lot A1).	230
B.B.19 Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de l'An- tipyrine (lot A2).	231
B.C.20 Ln(mt/mi) de Kétoprofène en fonction dans le pH=1,2.	232
B.C.21 %Kétoprofène ^{1/3} libéré en fonction du temps dans le pH =1,2.	232
B.C.22 Log mt de Kétoprofène en fonction du temps dans le pH =1,2.	233
B.C.23 mt de Kétoprofène en fonction du temps dans le pH =1,2.	233
B.C.24 Ln(mt/mi) de Benzocaïne en fonction du lnt dans le pH =1,2	234
B.C.25 %Benzocaïne ^{1/3} libéré en fonction du temps dans le pH=1,2	234
B.C.26 Log mt de Benzocaïne en fonction du temps dans le pH= 1,2.	235
B.C.27 mt de Benzocaïne en fonction du temps dans le pH = 1,2.	235
B.C.28 Ln(mt/mi) de Antipyrine en fonction du lnt dans le pH =1,2	236
B.C.29 %Antipyrine ^{1/3} libéré en fonction du temps dans le pH=1,2	236
B.C.30 Log mt de Antipyrine en fonction du temps dans le pH= 1,2.	237
B.C.31 mt de Antipyrine en fonction du temps dans le pH = 1,2.	237
C.A.1 Spectres FTIR du copolymère CP1.	239
C.A.2 Spectres FTIR du copolymère CP2.	239
C.A.3 Spectres FTIR du copolymère CP4.	240
C.B.4 Thermogramme du copolymère CP1.	241
C.B.5 SThermogramme du copolymère CP2.	242
C.B.6 Thermogramme du copolymère CP4.	243
C.C.7 Spectre RMN C ¹³ du copolymère CP1.	244

Liste des tableaux

1.1	Les modèles mathématiques régissant les mécanismes de libération.	36
1.2	Mécanismes attendus à partir de différentes formes pour chaque valeur de n.	38
1.3	Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé [110].	41
1.4	Caractéristiques des différentes méthodes d'encapsulation [120].	44
1.5	Polymères d'enrobage et procédés d'encapsulation [118].	46
1.6	quelques types de procédés et propriétés des systèmes de microsphères obtenus [118].	47
1.7	Echelle des valeurs de HLB des tensioactifs et application appropriée.	53
1.8	Exemples de tensioactifs ou agents dispersants utilisés dans l'encapsulation par évaporation de solvant [118].	54
1.9	Caractéristiques des principaux solvants cités dans la littérature et utilisés dans le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant [154].	56
1.10	impact des conditions de formulation sur les propriétés des microsphères.	60
1.11	Influence des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères (Li et al.,2008 [112]).	62
2.1	Caractéristiques des réactifs	86
2.2	bandes IR caractéristiques de PCL synthétisé.	89
2.3	Déplacements chimique des signaux en $RMN^{13}C$ de PCL.	90
2.4	Valeur de l'enthalpie et de la température de fusion de PCL.	91
2.5	Caractéristiques des réactifs	92
2.6	bandes IR caractéristiques de PLA synthétisé	93
2.7	Attribution des signaux RMN C13 du polymère PLA.	95
2.8	Propriétés thermiques de poly(Acide Lactique) (PLA)	95
2.9	Résultat de mesures Viscosimétriques	100
2.10	Caractéristiques des réactifs	101
2.11	Conditions expérimentales de la synthèse des copolymères.	103
2.12	Les bandes caractéristiques des copolymères	104
2.13	les Valeurs des signaux $RMN^{13}C$ des copolymères	105
2.14	Résume les propriétés thermiques des copolymères CP1(VAc), CP2(VAc) et CP(VP)	106
2.15	Résume les propriétés thermiques des copolymères CP_1 , CP_2 , CP_3 et CP_4	106
2.16	Masses viscosimétriques des copolymères.	107
2.17	Microanalyses des copolymères effectuées sur les éléments C, H et N	107
2.18	Taux d'incorporation α et β expérimentaux et rapports α/β	108
2.19	Réactivités comparées de VP et AV dans les copolymères CP1, CP2, CP3 et CP4	108
3.A.1	Quelques propriétés de l'antipyrine	113
3.A.2	Quelques propriétés de la Benzocaïne	114
3.A.3	Quelques propriétés de la Kétoprofène.	115

Liste des tableaux

3.A.4	Caractéristiques des disques composés de l'Antipyrine.	116
3.A.5	Caractéristiques des disques composés de la Benzocaïne dans le pH=1,2. . .	117
3.A.6	Caractéristiques des disques composés de la Benzocaïne à différents pH=1,2;4,5;6,4 et 7,4.	117
3.A.7	Caractéristiques des disques composés de Kétoprofène dans le pH= 1,2 . .	117
3.A.8	Caractéristiques des disques composés de Kétoprofène à différents pH=1,2;4,5;6,4 et 7,4	117
3.A.9	Valeurs de λ_{max} et de ε_{max} de l'Antipyrine obtenues dans le pH gastrique (1,2).	125
3.A.10	Valeurs de λ_{max} et de ε obtenues dans les différents milieux.	125
3.A.11	Espèces présentes dans les milieux de libération, calculées à partir de l'équa- tion d'Henderson $pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$	129
3.A.12	Résultats des modèles mathématiques de la libération de l'Antipyrine. . . .	135
3.A.13	Résultats des modèles mathématiques de la libération du la benzocaïne . . .	138
3.A.14	Résultats des modèles mathématiques de la libération du principe actif (Ket) .	141
3.A.15	Résultats des modèles mathématiques de la libération du principe actif (Benz).	145
3.A.16	Résultats des modèles mathématiques de la libération du principe actif (Ket).	148
3.B.1	Compositions et conditions opératoires des différentes microsphères du Ket par évaporation de solvant.	155
3.B.2	Compositions et conditions opératoires des différentes microsphères du Benz par évaporation de solvant.	156
3.B.3	Compositions et conditions opératoires des différentes microsphères du An- tipyrine par évaporation de solvant (double émulsion).	157
3.B.4	Valeurs expérimentales des maximums d'absorption et les coefficients d'ex- tinction molaire des principes actifs étudiés.	161
3.B.5	Masses de microsphères de chaque lot équivalentes à m Ket=50mg.	173
3.B.6	Résultats de la microencapsulation du Kétoprofène et les caractéristiques des microsphères obtenues.	176
3.B.7	Masses expérimentales prises pour chaque lot qui contient mKet=50mg. .	182
3.B.8	Valeurs des %Ketoprofène libéré après 60 (1) et 120 (2)minutes de cinétique	183
3.B.9	Résultats de l'encapsulation de la Benzocaïne par évaporation de solvant .	185
3.B.10	Résultats de l'encapsulation de l'Antipyrine par évaporation de solvant . . .	190
3.B.11	Résultats des modèles mathématiques appliqués à la libération de la Kéto- profène.	198
3.B.12	Résultats des modèles mathématiques impliqués dans la libération de prin- cipe actif.	199
3.B.13	Résultats des modèles mathématiques impliqués dans la libération du prin- cipe actif.	200

Liste des abréviations

PCL	Polyε-CaproLactone
PLA	Poly (Acide Lactique)
AIBN	l'AzobIsoButyroNitrile
AV	Acetate de Vinyl
VP	N-Vinyl-2Pyrrolidone
MMA	Methyl Methacrylate
DCM	DiChlorométhane
TMS	TétraMéthylSilane
EC	Ethyle Cellulose
CAB	Cellulose Acétate Butyrate
PVA	PolyVinylAlcool
CP₁	Poly(N-vinyl-2pyrrolidone -co-méthacrylate de méthyl) 1%
CP₂	poly(N-vinyl-2pyrrolidone -co-méthacrylate de méthyl) 1 ‰
CP₃	poly(acetate de vinyl-co-methacrylate de methyl) 1%
CP₄	poly(acetate de vinyl-co-methacrylate de methyl) 1‰
Mv	Masse Viscosimétrique
Pa	Principe actif
AP	Antipyrine
Benz	Benzocaïne
Ket	Kétoprofène
w/o/w	eau/huile/eau
TGI	Tractus Gastrointestinal
F.g	Forme Galénique.
HCl	Acide Chlorhydrique
NaCl	Chlorure de Sodium
NaOH	Hydroxide de Sodium
KH₂PO₄	Dihydrogénophosphate de potassium
pKa	Constante d'acidité
IR	Infra-Rouge.
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire
DSC	Analyse Calorimétrique Différentielle
MEB	Microscope Electronique a balayage
Tf	Température de fusion
Tg	Température de transition vitreuse
THF	TétraHydroFurane
UV.vis	Ultra-Violet visible

Liste des symboles

η_0	Viscosité du solvant pur
η	Viscosité de la solution
η_{rd}	Viscosité réduite
η_{sp}	Viscosité spécifique
$[\eta]$	Viscosité intrinsèque
K_h	Coefficient d'Huggins
ρ_0	la densité de solvant pur
a, K	Constante de Mark-Houwink
t	Temps d'écoulement de la solution
t_0	Temps d'écoulement du solvant pur
t_m	Temps d'écoulement moyen
V	Volume de la solution
V_e	Volume équivalent
C	La concentration du polymère en g/mL.
λ_{max}	Longueur d'onde max
ε	coefficient d'absorption absolu
$dn_{(10)}$	Diamètre moyen en nombre
$ds_{(32)}$	Diamètre de Sauter
$dw_{(43)}$	Diamètre moyen en poids
m_t	la masse du principe actif libérée à l'instant "t".
m_0	masse initiale de la forme galénique.
x	la distance de transfert normale à la section considérée
S	Surface totale de transfert
D	Coefficient de diffusion.
$M_\infty(m_\infty)$	.masse totale d'agent actif transféré à l'équilibre.
K_0	Constante du modèle d'Ordre 0
K_1	Constante du modèle d'Ordre 1
K_H	Constante du modèle de Higuchi
K_K	Constante du modèle de Kosmayer-Peppas
K_s	Constante du modèle de Hixon-Cronell

Introduction générale

La voie orale est la plus répandue pour l'administration de nombreux principes actifs. Elle présente beaucoup d'avantages et peu d'inconvénients. Tout cela explique le fait que 80% des médicaments soient pris par voie orale. Le type de thérapie recherchée, chronique ou aiguë, la nature du polymère, de l'agent actif, le taux de libération de ce dernier, ainsi que ses interactions avec la matrice et sa solubilité dans les milieux physiologiques, se trouvent à la base des profils de libération des médicaments.

Le médicament doit être administré à des doses précises et à des intervalles de temps réguliers, nécessitant parfois un réveil nocturne du malade. Dans ces cas, la présentation en formes à libération modifiée s'impose.

Les formes orales solides offrent certains avantages tels qu'une stabilité et une mania-bilité améliorée ainsi qu'une grande précision de dosage. Elles représentent également une alternative de formulation pour les principes actifs sensibles en milieu aqueux. De plus, la possibilité de réaliser un enrobage de la forme finale permet au goût de devenir un facteur moins critique. Cette capacité offre également l'opportunité de développer des formulations à libération modifiée, techniquement plus difficiles pour les formes liquides.

Parmi les formes solides, il existe notamment les comprimés et les formes microparticulaires contenant des principes actifs et conçus en utilisant plusieurs procédés. L'un des procédés les plus couramment utilisé est l'inclusion du principe actif dans une matrice. L'intérêt d'un tel procédé est de pouvoir mettre en œuvre une technologie simple de fabrication : « technologie classique et maîtrisée de fabrication des comprimés (disques) ». Dans ce cas, le facteur clé est le choix de l'excipient qui est considéré comme un ajout inerte, mais aujourd'hui l'excipient est devenu fonctionnel. C'est la fonction attendue de cet excipient qui garantit les propriétés physiques et biopharmaceutiques requises de la forme pharmaceutique [1-3]. Dans le cas des formes matricielles, la nature de l'agent matriciel déterminera le type de la matrice.

Pour les formes microparticulaires qui sont préparées par les techniques de microencapsulation, les principes actifs (solides, liquides ou gaz) sont enfermés dans une microparticule grâce à la formation d'un enrobage entier ou périphérique. Cette technique est largement utilisée dans plusieurs systèmes de délivrance de médicaments depuis sa première application en 1930.

L'administration de médicaments sous forme de microparticules offre plusieurs avantages : la protection du principe actif, une libération contrôlée, une réduction de la fréquence d'administration, un meilleur confort pour le patient. Les méthodes de routine pour fabriquer ces microparticules souffrent cependant de coefficients de variation élevés (10 à 50%), de variation entre lots, d'une faible efficacité d'encapsulation et requièrent une grande quantité d'ingrédients. Par conséquent, il est souhaitable d'utiliser des méthodes qui permettent de surmonter ces problèmes.

L'élaboration des systèmes complexes de libération nécessite l'utilisation de matériaux avec des propriétés favorables au contact avec le tissu humain. De nombreuses

études dans le domaine montrent l'importance et l'utilité des polymères, mettant en évidence leurs propriétés de biocompatibilité et d'antigénicité, qui font des composés macromoléculaires des candidats idéaux à l'élaboration des matrices pour l'inclusion et la libération des médicaments. Le rôle du polymère n'est pas seulement celui de support pour l'inclusion du médicament, il assure dans le même temps la libération contrôlée/soutenue du principe actif, le maintien constant de sa concentration dans l'organisme à un niveau thérapeutique pour une durée plus longue et dans la majorité des cas, il réalise le transport et la protection du principe actif jusqu'à la "cible". Parce que la pharmacologie des médicaments est influencée significativement par la nature du "transporteur", le choix du système transporteur est d'une importance capitale pour l'efficacité du traitement.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est d'étudier la libération des principes actifs (Antipyrine, Ketoprofène et benzocaïne) à partir de différentes formes de préparation (polymères/principes actifs) et étude des interactions des mélanges. Deux méthodologies ont été utilisées pour la préparation des systèmes « polymères-principe actif » : formulation de disques à libération prolongée de type matriciel et formulation de microsphères par le procédé de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant.

Des modèles mathématiques empiriques et mécanistiques (ordre zéro, ordre 1, Higuchi, Korsmeyer-Peppas et Hixon-Cronell) ont été testés pour décrire la libération des molécules actives à partir de leurs supports polymériques. Ces modèles peuvent être utiles pour corréler les données expérimentales obtenues et les comparer, afin d'analyser l'effet de la matrice et le mode de fabrication sur la libération des principes actifs en raison.

La thèse est structurée en plusieurs chapitres : Chapitre de la partie Bibliographique contient trois sous-chapitres

- Le premier sous-chapitre porte sur une revue bibliographique sur l'ensemble des formulations orales solides, sur les systèmes de délivrance de médicaments.
- Le deuxième sous-chapitre aborde des généralités sur la microencapsulation.
- Le troisième sous-chapitre porte sur les paramètres relatifs au procédé d'encapsulation par émulsion- évaporation de solvant.

Chapitre de la partie expérimentale à savoir :

- La préparation des matrices biodégradables et biocompatibles par des réactions de polymérisation et de copolymérisation avec différents monomères et co-monomères selon le cas : ϵ -caprolactone, acide lactique, le méthacrylate de méthyle et les co-monomères correspondants : N-vinyl -2-pyrrolidone et l'acétate de vinyle ainsi on a choisi l'éthylcellulose pour la fabrication des microsphères.
- Développement des techniques de formulation utilisées comme vecteurs des principes actifs choisis diviser en deux parties.
 1. La partie A présente l'étude expérimentale de l'élaboration des formes orales solides (types disque), chargées des principes actifs : Antipyrine, Ketoprofène et benzocaïne selon le cas par une dispersion du principe actif pur dans une matrice de mélange de composition définie de copolymères, PCL et /ou PLA.

Introduction générale

Les résultats de l'étude de la libération des principes actifs à travers des formulations types disques dans des milieux gastro-intestinaux de pH 1,2 ; 4,0 ; 6,4 et 7,4 selon le cas ont été exploités dans cette partie.

2. La partie B englobe les protocoles expérimentaux d'élaboration des microsphères et les conditions opératoires de l'étude cinétique. Enfin les caractérisations des microsphères obtenues et l'étude de libération des principes actifs à travers les microparticules dans le milieu gastrique (pH 1,2) ont été abordées dans cette partie.

Les résultats obtenus durant ce travail ont permis la publication d'un article dans un journal de renommée internationale (catégorie A) :

Hanane Merine and Haouaria Merine,
Controlled Release of Antipyrine from Tablets Using Synthesized Copolymers as Matrices in Gastric Medium, **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research** | Vol **49** | Issue **4** | **Oct-Dec, 2015**, DOI : 10.5530/ijper.49.4.7

Bibliographie

- [1] MORETON, R.C., Functionality and performance of Excipients, in Pharmaceutical Technology.2006. p. 1-4.
- [2] MONTEL, J., Roles passifs et actifs des substances auxiliaires. STP Pharma 1990. 6(Hors-série) : p. 45-47.
- [3] Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients, in PHARMACOPEE EUROPEENNE. 2008, Conseil de l'Europe : Strasbourg. p. 3573-3575.

Etude bibliographique

1.1 Généralités sur les formes galéniques

1.1.1 Introduction

Les formes orales solides sont des formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale. L'administration du principe actif par cette voie a été, généralement, la voie la plus commode et la plus utilisée [1]. Cette voie consiste au passage du principe actif à travers la partie gastro-intestinal. Une fois administré, le principe actif passe rapidement le long de cette partie et est absorbé principalement au niveau de l'iléon. La partie gastro-intestinale est le site d'absorption préféré pour divers agents thérapeutiques à cause de la facilité d'administration et le confort aux patients [2]. Malheureusement, son importante variabilité, liée principalement au temps de vidange gastrique, peut conduire à une mauvaise reproductibilité des effets thérapeutiques et à une diminution de la biodisponibilité.

Les formes galéniques orales sont des comprimés, granulés, poudres et des capsules souvent fournies comme des systèmes à libération instantanée [3, 4]. Diverses expressions ont été proposées pour désigner les formes galéniques permettant d'accroître la durée d'action des entités médicamenteuses [5, 6] forme à libération ou action soutenues, contrôlées, différées, ralenties, programmées, prolongées, etc.

1.1.2 Formes orales solides

1.1.2.1 Définition de la galénique

La galénique est la science et l'art de conserver et de présenter les médicaments, de la manière la plus adaptée à leur mode d'administration, avec la garantie d'un dosage précis, d'une stabilité satisfaisante et d'une utilisation simple permettant l'observance d'un traitement.

Une forme galénique(ou forme médicamenteuse), désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients(matières inactives) pour constituer un médicament ; l'usage du terme «forme posologique» n'est pas recommandé, car c'est un calque de l'anglais dosage form.

Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc. On distingue parmi les formes orales sèches : les comprimés, les capsules, les granulés et les poudres orales.

1.1.2.2 Les différentes formes galéniques

1.1.2.2.1 Les comprimés

Un comprimé est un médicament solide, de forme cylindrique le plus souvent, destiné à être pris par voie orale. Le comprimé contient une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives (substance médicamenteuse) qui est concentré et solidifié sous la forme d'une dose. Certains comprimés contiennent un excipient qui va permettre l'enrobage ou qui va modifier la couleur ou le goût de la substance ou qui va modifier le système de libération dans le tube digestif. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryo-dessiccation (lyophilisation) [7].

Selon le type de libération on distingue deux grandes catégories de comprimés :

- Les comprimés à libération conventionnelle
- Les comprimés à libération modifiée

Les comprimés à libération conventionnelle /(ou immédiate) :

On appelle comprimé conventionnel (forme à libération immédiate) sont des formes pour lesquelles la libération du principe actif n'a 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. Les formes à libération immédiate doivent être capables de libérer le ou les principes actifs dans le tractus digestif, sans délai ni prolongation de sa dissolution ou de son absorption. En outre [8], il est spécifié qu'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% du principe actif incorporé durant l'heure.

Un système à libération immédiate implique une constante de vitesse de libération supérieure à la constante de vitesse d'absorption (Figure 1.1).

k_1 : constante de libération ;

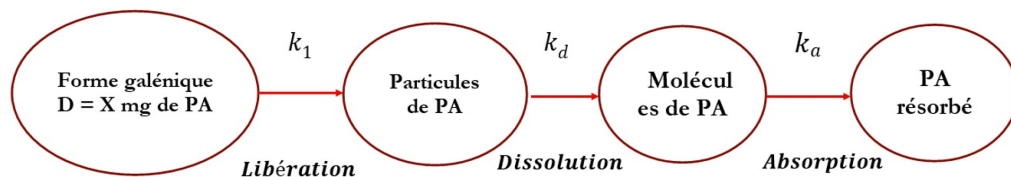


FIGURE 1.1 – Représentation schématique de la cinétique de libération d'un PA incorporé dans une forme pharmaceutique [9].

k_d : constante de dissolution ;

k_a : constante de vitesse d'absorption ;

k_e : constante d'élimination.

Dans ce type de libération, l'absorption de l'agent actif à travers la membrane biologique constitue l'étape limitant et non pas la libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique [10].

Lorsque le principe actif présente une action pharmacologique et un temps de demi-vie plasmatique court, ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée.

La Figure 1.2 représente les profils des concentrations plasmatiques obtenus à partir de ces différentes formes à libération. Dans le cas de la libération immédiate, les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non-respect de la posologie.

Les comprimés comprenant ce type de libération sont :

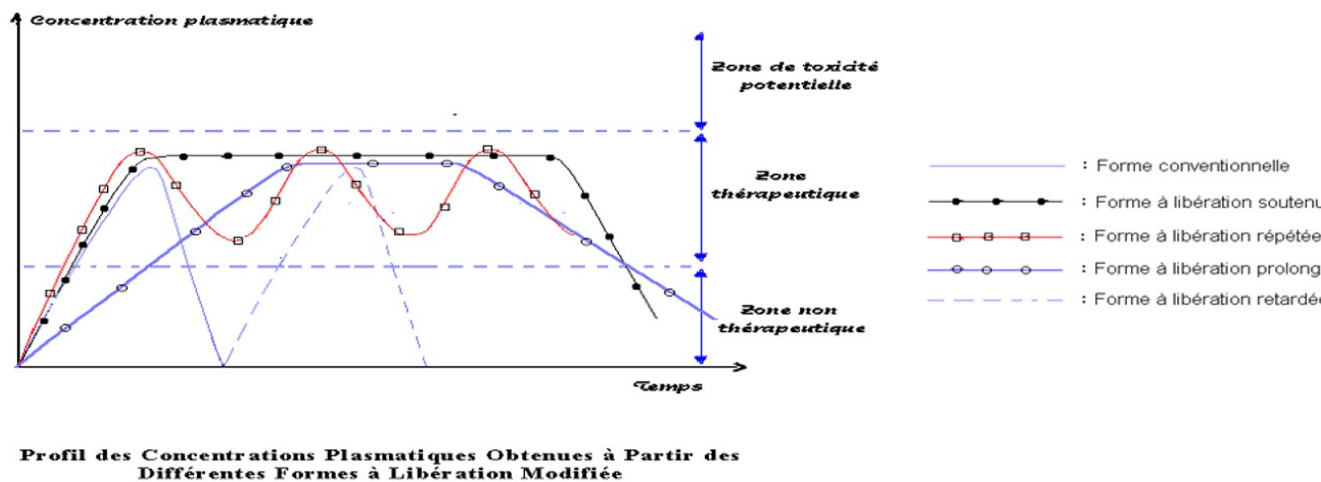


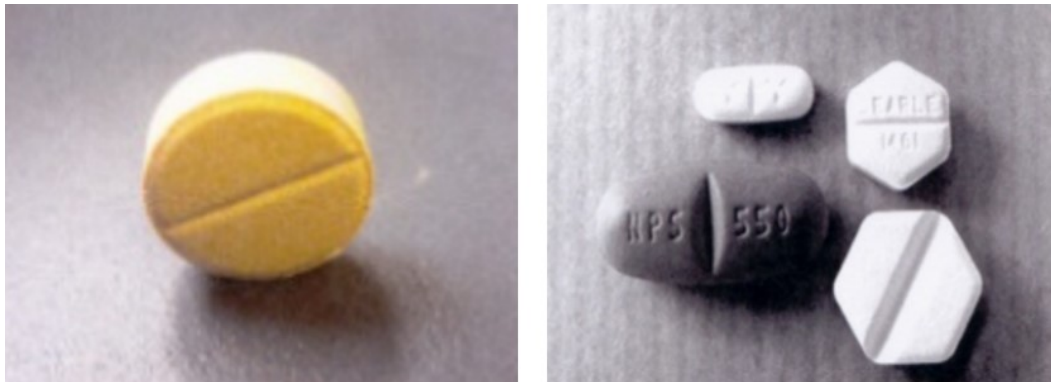
FIGURE 1.2 – Profils des concentrations plasmatiques obtenues à partir des différentes formes à libération modifiée.

- Les comprimés nus ou non enrobés : comprennent des comprimés à couche unique obtenus d'une seule compression et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement résultant de compressions successives [7]. Ils peuvent être de formes très diverses, sécables ou non et ils se désagrègent rapidement.
- Les comprimés enrobés : recouvert d'une ou plusieurs couches constituant l'enrobage, telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives [7]. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé. Un comprimé dragéifié, quant à lui, est enrobé avec du sucre. L'avantage de l'enrobage est de masquer un goût (amertume) ou une odeur désagréable de certains principes actifs et ainsi faciliter leur administra-

Chapitre 1. Etude bibliographique

tion et améliorer l'observance ; de protéger certains principes actifs sensibles de la lumière, de l'air ou de l'humidité, de prévenir certaines incompatibilités.

La désagrégation de ce type de comprimé est plus longue, et dépend du type d'enrobage : inférieur à 30 minutes pour les comprimés pelliculés et inférieur à 60 minutes pour les comprimés dragéifiés.



Les comprimés à libération modifiée

En accord avec la Pharmacopée Européenne [7], on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de libération de la (ou des) substance(s) active(s). Les formes à libération modifiée comprennent les formes à libération prolongée, à libération retardée et à libération contrôlée.



A) Les comprimés à libération prolongée (forme LP)

Plusieurs procédés pharmaceutiques permettent de prolonger la libération d'un agent actif et ainsi de réduire la fréquence d'administration en comparaison aux médicaments conventionnels. Ce type de système libère le PA de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée [11].

La vitesse de libération du principe actif peut simplement être prolongée par la présence d'un enrobage. Exemple : Adalat® retard comprimé filmé :



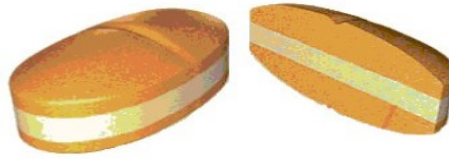
La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial :

- Inclusion des particules de principe actif dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme.
- Enrobage de chaque particule d'un film plus ou moins perméable.
- Des particules différemment enrobées peuvent être séparées dans des comprimés multicouches.

Entre deux prises, la concentration plasmatique en PA dans la fenêtre thérapeutique est maintenue. Leur fréquence d'administration s'en trouvant réduite, les systèmes à libération prolongée apportent un réel avantage par rapport aux formes conventionnelles. En effet, Des prises quotidiennes répétées réduisent la compliance du patient, augmentant le risque d'erreur et donc de toxicité [12].

Ces comprimés sont très nombreux et sont classés principalement en deux catégories :

- Les comprimés à libération séquentielle : la dose unitaire totale de principe actif est ainsi divisée en fractions libérant la substance active à des temps différents (exemple : comprimés à double noyau, comprimés multicouches). Les comprimés multicouches sont la technologie utilisée dans le Madopar®DR (Dual Release). Les comprimés de Madopar DR sont constitués de 03 couches et leur but est une libération biphasique de levodopa. La première couche libère rapidement une partie de la levodopa (50 mg) et la totalité du bensérazide. La deuxième couche est uniquement protectrice, elle ne contient pas de principe actif. La troisième couche libère de façon prolongée le reste de levodopa (150 mg).



- Les formes à libération continue : la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération (exemple : comprimé matriciel, comprimé osmotique...). Le système Oros (Oral Osmotic System) est basé sur la pression osmotique (Figure 1.7). Les comprimés sont constitués d'un noyau à deux compartiments (un compartiment avec le principe actif + un compartiment faisant office de « moteur osmotique »). Le noyau est entouré d'une membrane semi-perméable percée d'un orifice. La pénétration d'eau dans le noyau génère une pression osmotique permettant l'expulsion du principe actif à travers l'orifice de sortie à vitesse constante [13].

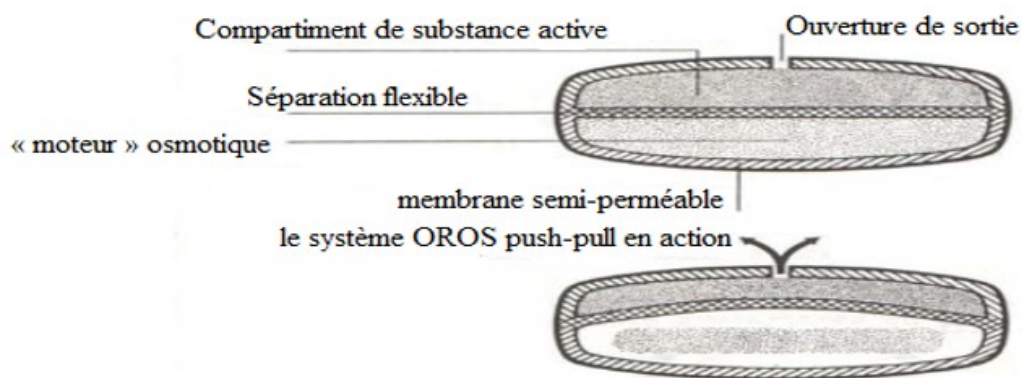


FIGURE 1.3 – Pompe osmotique avec membrane de séparation [13].

Il s'agit de préparations dont la vitesse de libération de la substance active est inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie (Figure 1.2). La dose de principe actif total y est toujours plus élevée que dans une forme à libération conventionnelle.

La vitesse de libération plus lente a pour but d'obtenir une concentration en principe actif la plus constante possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre d'administration. La difficulté est grande car cette concentration en principe actif doit toujours être comprise entre le seuil d'activité et le seuil de toxicité.

B) Les comprimés à libération retardée

Les comprimés à libération retardée sont des formes galéniques où le principe actif est libéré à un moment ou un lieu différent par rapport à la forme conventionnelle administrée par la même voie. Les systèmes à libération retardée présentent un temps

de latence entre l'administration de la forme pharmaceutique et la libération du principe actif [14]. Ce sont par exemple les comprimés gastro-résistants, formulés de façon à résister aux sucs gastriques puis à se désagréger dans l'intestin. Ils ne doivent pas être écrasés.

Leur but est :

- Protection du principe actif contre une dégradation par les acides de l'estomac (Nexium®)
- Protection de la muqueuse gastrique contre une irritation par le principe actif (Aspirine® Cardio)

Ces comprimés sont généralement obtenus en les recouvrant d'un enrobage gastro-résistant (acétophthalate de cellulose en solution à 15% dans l'acétone, alcool éthylique ou isopropylique).

Ils sont généralement utilisés pour les principes actifs irritants pour l'estomac ou pour protéger certains principes actifs sensibles à l'acidité des sucs digestifs. La cinétique de libération ne peut d'ailleurs être altérée et doit être immédiate une fois le processus enclenché [12].

Un cas particulier de la libération retardée concerne la libération ciblée. Le principe actif est alors libéré uniquement au niveau des tissus, de la population de cellules ou de récepteurs ciblés, en laissant les autres sites vierges de toute substance active [9] -ex. formes coloniques [15].

C) Les comprimés à libération contrôlée ou accélérée

Une forme pharmaceutique à libération contrôlée peut être définie comme étant un système capable de délivrer une substance active au niveau d'une cible fixée, à une vitesse et pendant une durée prévue pour obtenir l'effet thérapeutique désiré [15]. Elles sont appelées aussi formes à libération d'ordre cinétique zéro [7, 11, 12, 14–17]. Elles offrent une vitesse de libération indépendante du temps et une concentration plasmatique efficace constante compris dans la fenêtre thérapeutique pendant une période de temps déterminée [12].

Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché (Figure 1.2). Il devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants [18–21].

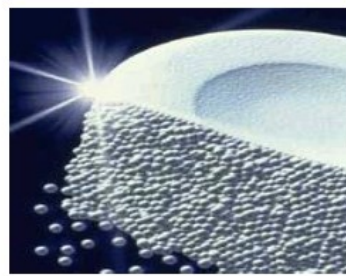
Les avantages de la libération contrôlée sont nombreux :

- La réduction des prises journalières,
- Accroissement du confort du malade,
- Amélioration de l'observance du traitement,
- Diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.

Les comprimés à libération accélérée sont des préparations dont la vitesse de libération de la substance active est plus rapide que celle de la forme à libération conventionnelle

destinée à la même voie d'administration. Ils sont généralement administrés après mise en solution. Ils comprennent :

- **Les comprimés effervescents** : sont des comprimés non enrobés renferment dans leur composition des produits acides et bicarbonate qui réagissent rapidement avec l'eau en libérant de gaz carbonique. Dissolution rapide [7]. Le but de ces comprimés est de faciliter la prise ou l'absorption. Ils sont utilisés pour administrer des principes actifs dont on souhaite une action rapide.



- **Les comprimés solubles** : Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration [7]. La solution peut être légèrement blanchâtre en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés.
- **Les comprimés dispersibles** : Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés facilement mis en solution dans l'eau avant absorption en donnant une dispersion homogène [7].
- **Les comprimés orodispersibles** : sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés [7].
- **Les lyophilisats oraux** : sont des formes obtenues par lyophilisation d'une préparation semi-solide (forme solide très hydrophile est extrêmement friable). Les lyophilisats oraux sont destinés à être placés dans la bouche, à croquer, à sucer ou être dispersés (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration ex (Spasfon Lyoc®, Vogalène Lyoc ®) [22].

Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale :

Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont le plus souvent des comprimés non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la (ou des) substance (s) active(s), ou la libération et l'absorption de la (ou des) substance(s) active(s) dans une partie définie de la cavité buccale [7]. La figure 1.4 suivante récapitule les différentes classifications des formes galéniques



Lyoc®

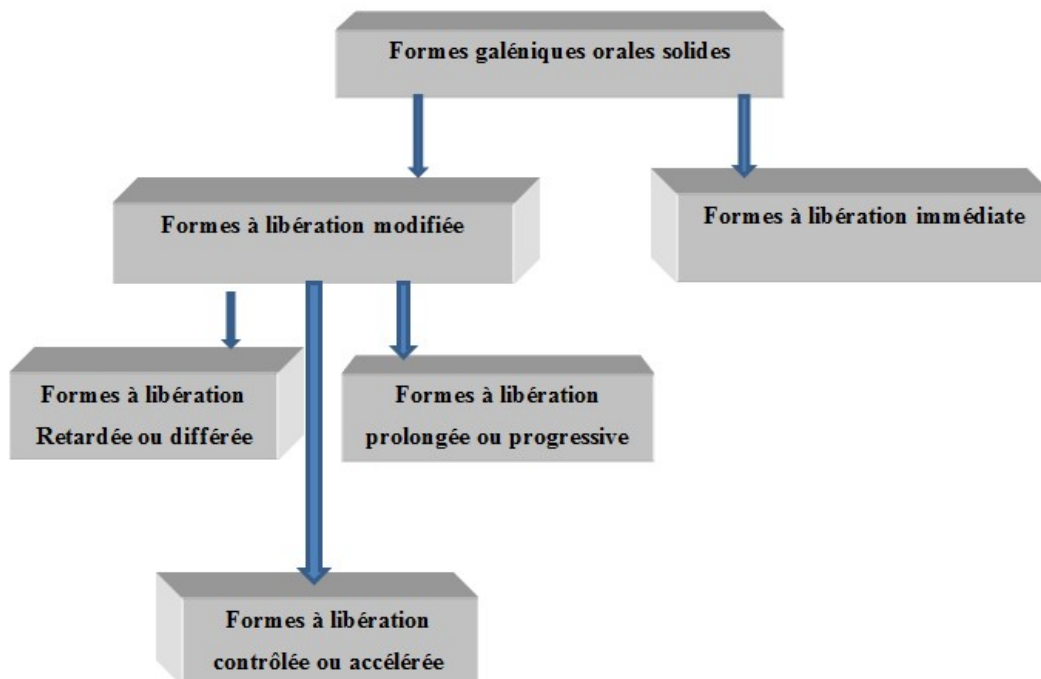


FIGURE 1.4 – Classification des formes orales solides en fonction du profil de la libération.

1.1.2.2.2 Les capsules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance active (5). Elles sont généralement destinées à l'administration par voie orale.

L'enveloppe de la capsule est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par d'autres composants, par exemple, de glycérol ou de sorbitol.

Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. Les capsules peuvent être colorées ou opacifiées.

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées :

Les capsules à enveloppe dure ou gélules :

Destinées principalement à contenir des poudres et des liquides non aqueux (avec un scellage adéquat), présentent d'autres avantages que d'autres formes orales : Goût déplaisant facilement masqué, facile à avaler, moins d'excipients nécessaires, libération rapide et uniforme des PA, possibilité d'opacité à la lumière. Dite aussi des gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique [7].



Les capsules à enveloppe dure ou molle,

destinées à contenir des poudres, des liquides non aqueux, des solutions, des émulsions, des suspensions, pâtes

Les capsules à libération modifiée :

Sont des capsules à enveloppe dure ou molle, dont le contenu ou l'enveloppe sont préparés avec des excipients spéciaux [7]. Les pellets sont dans ce cas enrobés par un film contrôlant la vitesse et/ou le lieu de libération du principe actif. Les capsules à



libération modifiée comprennent les capsules à libération prolongée et à libération retardée. Exemple : Entocort® CIR (Controlled Ileal Release), qui libère de façon prolongée le principe actif au niveau de l'iléon et de la première partie du gros intestin. L'indication de ces capsules étant la maladie de Crohn, ce contrôle de la libération permet de cibler le lieu de l'inflammation.

Les capsules gastrorésistantes :

Sont des capsules à libération retardée destinées à résister au suc gastrique et à libérer 1 (ou les) principe(s) actif(s) dans le suc intestinal. Elles sont généralement préparées en remplissant des capsules avec des granulés ou des particules déjà recouverts d'un enrobage gastrorésistant, ou dans certains cas en recouvrant des capsules dures ou molles d'une enveloppe gastrorésistante (capsules entériques) [7].

1.1.2.2.3 Les granulés

Les granulés sont de petites sphères dont la masse est comprise entre 0,05g et 0,06g et constituées de PA et d'un mélange d'excipients comme la gomme arabique, le lactose ou le sirop simple. Les granulés sont destinés à la voie orale. Certains granulés sont avalés tels quels, d'autres sont croqués ou dissous ou désagregés dans de l'eau ou d'autres liquides appropriés avant administration [22].

On distingue plusieurs catégories de granulés :

- Les granulés enrobés,
- Les granulés effervescents,
- Les granulés à libération modifiée,
- Les granulés gastrorésistants.

Les granulés enrobés :

Sont généralement des préparations multidoses constituées de grains enrobés d'une ou plusieurs couches de mélanges d'excipients divers [7].



Les granulés Effervescents :

Sont des granulés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement avec l'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration [7]. Le but de ces granulés est de faciliter la prise ou l'absorption.

Les granulés à libération modifiée :

Sont des granulés, enrobés ou non, préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de libération de la (ou des) substance(s) active(s). On distingue deux types de granulés :

- Les granulés à libération prolongée ;
- Les granulés à libération retardée.

Les granulés gastrorésistants :

Sont des granulés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal.

1.1.2.2.4 Poudres orales

Les poudres orales sont des préparations solides constituées de particules plus ou 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 [22].

Les différentes formes orales sèches précédemment décrites sont regroupées dans l'organigramme suivant (figure 1.5).

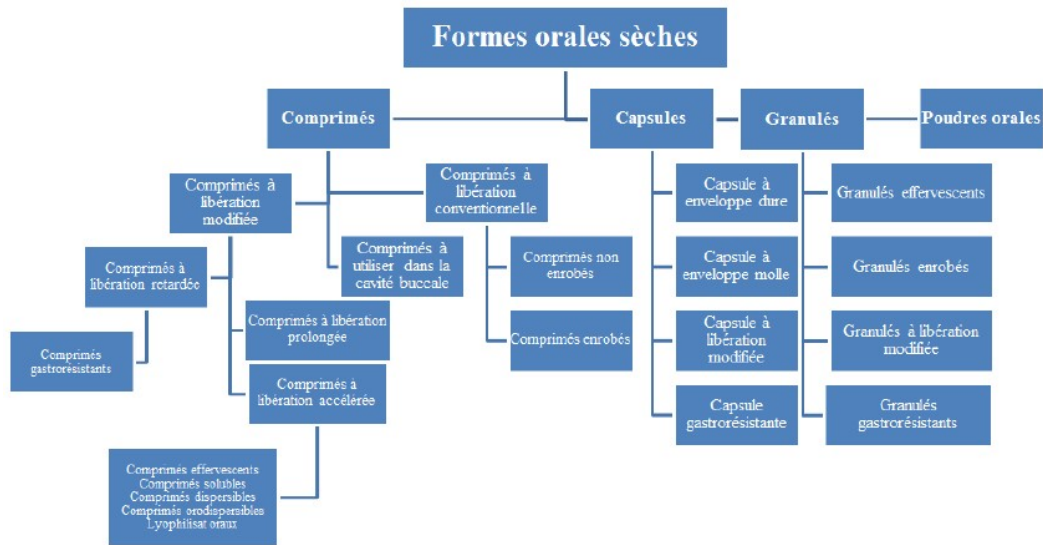


FIGURE 1.5 – Modèle Les formes orales solides [23].

1.1.3 Systèmes de délivrance de médicaments

1.1.3.1 La biodisponibilité et l'activité thérapeutique des principes actifs

Un médicament n'est pas seulement une molécule, c'est cette dernière associée à son support galénique qui fait le médicament. Afin qu'une molécule ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique, qu'elle migre et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée. C'est ce qu'on appelle la mise à disposition du principe actif vis-à-vis de l'organisme.

Alors la formulation permet d'optimiser l'efficacité de la molécule thérapeutique tout en réduisant les effets secondaires.

Parmi les avantages du concept de formulation :

- Choix de la voie d'administration la plus économique ;
- Contrôle de la libération du principe actif ;
- Diminuer la fréquence des prises ;
- Amélioration de l'observance ;
- Amélioration de la biodisponibilité.

Cette mise à disposition correspond donc aux phases successives de libération, dissolution, transport et absorption [24–26].

Pour atteindre l'effet thérapeutique recherché, il faut que le principe actif parvienne au niveau plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique correspondant aux concentrations données comme le montre la figure 1.6 [27, 28].

Pour que la molécule thérapeutique exerce de façon efficace son activité thérapeutique, il est nécessaire que sa concentration sanguine atteigne un taux suffisant pour

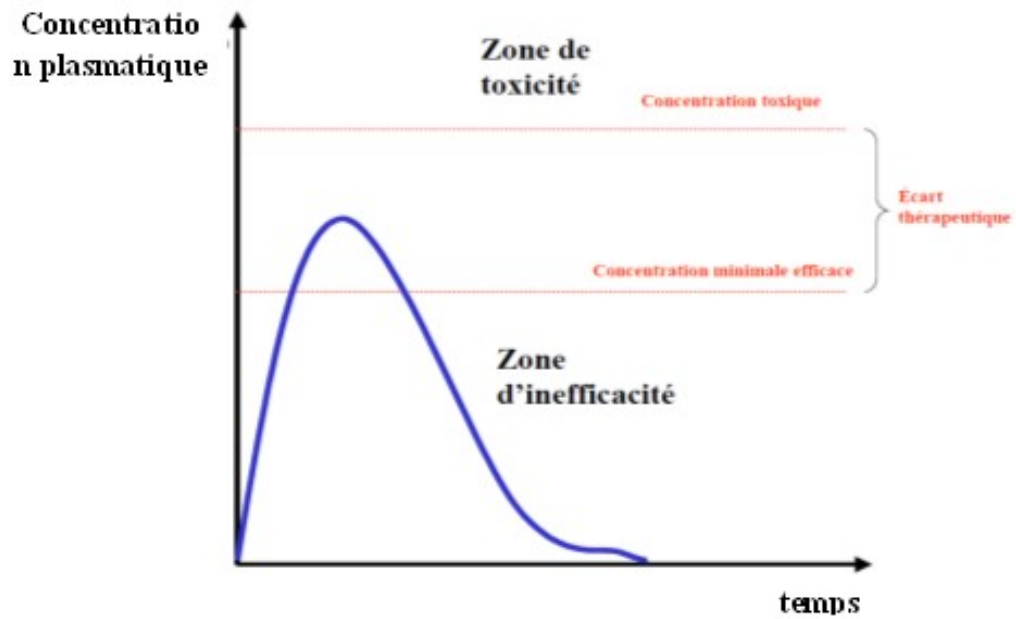


FIGURE 1.6 – Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

un effet thérapeutique mais pas supérieur au seuil de toxicité.

- la partie inférieure représentant la concentration minimale efficace pour éviter une inefficacité ou une activité insuffisante, et,
- la partie supérieure représentant la concentration maximale toxique à partir de laquelle existe le risque d'effets indésirables voire de toxicité.

1.1.3.2 Généralités sur les systèmes de délivrances des médicaments

Les systèmes de délivrance des médicaments représentés par le sigle SDM qui provient de l'expression anglo-saxon « drug delivery systems » représenté par le sigle DDS [29] sont définis : « toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme, de la substance pharmacologiquement active ». Les SDM comprennent :

- Pratiquement toutes les formes pharmaceutiques sauf dites conventionnelles (les comprimés simples, les gélules simples et les solutions injectables),
- Un certain nombre de dispositifs médicaux tels, par exemple, les stylos injecteurs programmés pour un mode de délivrance appropriée, les ciments osseux conçus pour libérer un antibiotique selon une cinétique donnée, les endoprothèses pharmaco-actives, etc...

A ce jour, quatre technologies permettent d'obtenir une libération prolongée du principe actif à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale :

Les pompes osmotiques [30], les résines échangeuses d'ions [31], les systèmes réservoirs [32, 33] et les systèmes matriciels [34, 35].

1.1.3.2.1 Pompes osmotiques

Les pompes osmotiques sont des petits réservoirs où le principe actif est contenu dans un noyau non digestible et recouvert d'une membrane semi-perméable. Le comprimé a une petite ouverture percée au laser. Dans le tractus gastro-intestinal, l'eau traverse la membrane par osmose, disperse le médicament et l'expulse par l'ouverture à un débit constant. Il existe plusieurs variantes de ce système dont les pompes osmotiques de types push-pullMD, L-OROSMD et OROS Tri LayerMD. Dans le système push-pull, le comprimé est composé de deux compartiments dont un seul contient le principe actif. L'eau pénètre dans le compartiment inactif par osmose (moteur osmotique). Un polymère gonfle et exerce une pression sur le compartiment contenant le médicament. Ce dernier sera donc expulsé par l'ouverture dans le comprimé et ceci à une vitesse constante (Figure 1.7). Les pompes osmotiques libèrent le PA en continu selon une cinétique d'ordre 0 grâce à un gradient osmotique. L'osmose est définie comme étant la diffusion d'un fluide, à travers une membrane semi-perméable, vers une solution plus concentrée en électrolytes, jusqu'à ce que l'équilibre osmotique soit atteint de part et d'autre de la membrane [36]. Le système L-OROS est une capsule de gélatine molle et l'OROS Tri Layer est constitué de trois compartiments, dont deux contiennent le principe actif. Les pompes osmotiques sont utilisées dans plusieurs formulations médicamenteuses dont l'Adalat XL, le Ditropan XLMD, le Concerta, etc. On peut voir des photos de plusieurs formulations.

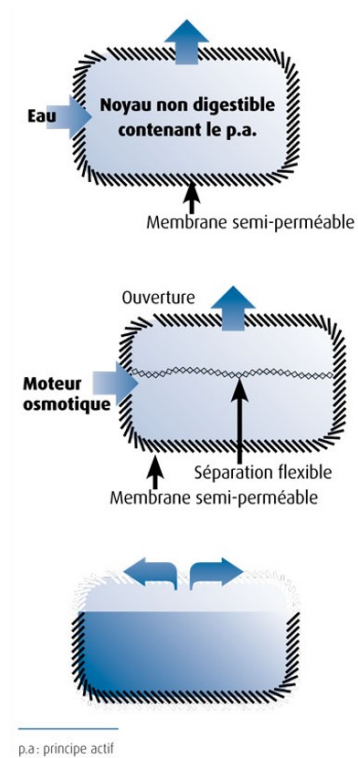


FIGURE 1.7 – Pompe osmotique.



1.1.3.2.2 Les résines échangeuses d'ions

Une résine échangeuse d'ions est un solide macromoléculaire insoluble dans l'eau qui, au contact d'une solution, peut échanger les ions qu'il contient avec d'autres ions de même signe provenant de la solution. Une solution cationique du principe actif passe par une colonne contenant de la résine échangeuse d'ions, un complexe est formé par le remplacement des atomes d'hydrogènes. Ainsi le complexe PA résine est lavé et un comprimé, capsule ou une suspension peut être obtenus. Ces systèmes libèrent le principe actif par échange ionique.

La libération de l'agent actif à travers ce système dépend du pH et la concentration des électrolytes dans le tractus gastro intestinal. La libération est plus importante dans l'estomac que dans l'intestin grêle [37, 38] et la vitesse de diffusion dépendra de la surface, de la longueur et de la rigidité de la résine [12].

1.1.3.2.3 Systèmes réservoirs (systèmes enrobés)

Les systèmes réservoirs remontent à l'application en pharmacie du phénomène de la coacervation et de la microencapsulation.

Ils sont constitués d'une membrane polymérique (film de polymère gonflant ou nongonflant) entourant le principe actif. On pourra donc moduler la libération du principe actif en modifiant la « structure » de la membrane. Leur principal avantage est de pouvoir assurer une cinétique d'ordre zéro mais leur réalisation est difficile et coûteuse [39, 40]. La géométrie de ce type de système est sphérique, cylindrique ou sous forme d'un disque. Le mécanisme qui régit la libération de l'agent actif à travers la membrane est souvent de nature dissolution-diffusion. La libération commence par la dissolution du principe actif à l'intérieur du noyau à cause de la pénétration du solvant dans le système, suivie par la diffusion du principe actif (Figure 1.8).

La fragilité d'un tel système cause souvent des « éclatements », ce qui peut entraîner de graves conséquences pour le patient, en raison de la dose importante de médicament contenue dans le réservoir (cas de surdosage (*over-dose*)) ou « dose dumping » [21].

Il existe plusieurs agents d'enrobage comme les *silicones*, les *hydrogels*, l'*éthyl cellulose*, l'*acétate de cellulose* et l'*éthylène-vinyl-acétate*. Ces agents d'enrobage sont classés en :

- Matériaux poreux : ils retiennent l'agent actif dans leurs pores.
- Matériaux subissant une érosion chimique ou biologique, exemple : la *Gélucire*.
- Matériaux semi-perméables qui engendrent la formation de gradients osmotiques

La vitesse de libération dépend des facteurs suivants :

- La concentration initiale en principe actif contenue dans le réservoir.
- L'épaisseur de la membrane.
- La nature du polymère et la diffusivité du principe actif à travers le polymère.
- Les interactions chimiques polymère/ matrice et le principe actif.
- La masse moléculaire du principe actif.

- La structure et surtout la masse moléculaire du polymère

L'application médicale la plus connue du système réservoir, est Norplant® de WyethAyerst. Il s'agit d'un implant flexible de six tubes de silicone (diamètre : 2.4 mm ; longueur : 34 mm), contenant chacun 36 mg de levonorgestrel, qui, après administration intradermique dans l'avant-bras chez la femme, permet une contraception pour une période de 5 - 6 ans [41, 42]. Mais finalement, pour des raisons de risque de « dose dumping », le système réservoir est devenu un choix moins populaire dans le domaine de la libération contrôlée [41].

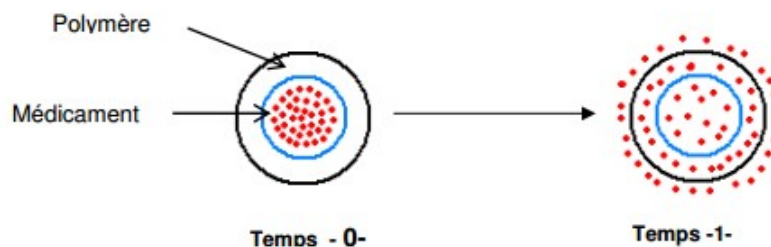


FIGURE 1.8 – Libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir

1.1.3.2.4 Les Systèmes matriciels

En première approche, une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient. On l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices [43]. Notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral. Selon P. Buri [43], le terme « matrice » a été utilisé pour la première fois, en 1959, par Wiegand et Taylor [44] pour désigner un système décrit l'année précédente, par Campbell et Theivagt [45]. Selon Chandrasekaran et al [46], la paternité du terme « matrice » a été attribuée à T. Higuchi [47, 48] qui a été l'inventeur de cette forme médicamenteuse en 1963 en faisant référence à une revue antérieure de LAZARUS et COOPER [49]. Dans les systèmes matriciels, le principe actif : PA est dispersé d'une façon uniforme dans une matrice polymérique soit par un simple mélange physique du PA et de polymère, soit par la solubilisation du PA dans une solution de polymère suivie d'une évaporation du solvant. Dans ce type de système à libération prolongée, le PA n'est pas attaché chimiquement au réseau polymère, mais piégé dans ce dernier, celui-ci servant comme moyen de transport (Figure 1.9) [50, 51].

Par conséquent, la libération du principe actif se fait par sa dissolution à l'intérieur de la matrice polymère suivie par sa diffusion [39]. Toutefois, dans le cas des principes actifs peu solubles, la dissolution peut devenir un facteur limitant. La vitesse de dis-

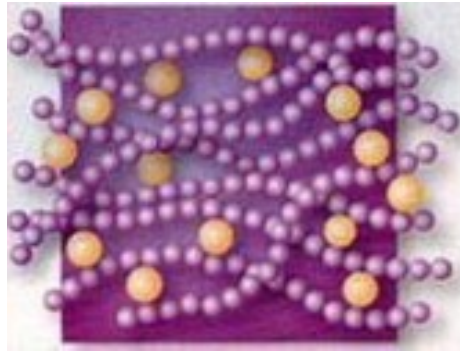


FIGURE 1.9 – Schématisation d'un système matriciel.

solution du principe actif est influencée par la vitesse de pénétration de l'eau à travers la matrice. Les particules du médicament présentes à la surface des comprimés sont dissoutes en premier. Cependant, la vitesse de libération du principe actif diminue avec le temps, car la distance parcourue par les molécules du principe actif dissous pour atteindre l'extérieur du comprimé augmente. La diminution de la quantité libérée en fonction du temps est proportionnelle à la racine carrée du temps. Toutefois, cette cinétique de libération est seulement observée pour la libération de 50-60% de la quantité totale du médicament [40].

Plusieurs paramètres contrôlent la libération du PA à travers la matrice :

- La concentration initiale du PA ;
- La solubilité du PA ;
- La porosité de la matrice ;
- La nature du polymère constituant la matrice.

Les systèmes matriciels offrent plusieurs avantages et ils sont les plus utilisés parmi les nombreuses formes pharmaceutiques utilisées pour la libération contrôlée car ils sont [52] :

- Les plus simples à produire par compression directe.
- Les plus sécuritaires à cause de la dispersion du principe actif dans une matrice continue et unique dont le polymère qui forme la matrice constitue le système de contrôle de la libération. Ceci évite la désintégration immédiate de la forme pharmaceutique ce qui empêche une élévation rapide de la dose libérée et le risque de dose dumping qui résulte d'un dommage à la membrane [40, 53].
- Faible coût.

Selon la nature du support et le mécanisme de libération, on distingue trois grandes catégories :

- Matrices inertes :
 - matrices minérales
 - matrices plastiques

- Matrices hydrophiles (gonflement par hydratation)
- Les matrices érodables :
 - matrices lipidiques
 - matrices polymériques

Les matrices inertes :

Ces matrices administrées par voie orale, ne subissent aucune érosion, dégradation ou solubilisation du polymère de base. Elles sont composées de supports indéformables (comme le polyéthylène et l'éthylcellulose les copolymères méthacryliques (Eudragit insolubles), les chlorures et acétate de polyvinyle...) qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles [54]. Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse (Figure 1.10) (squelette insoluble) et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques. . L'étape limitant la libération du PA est la pénétration de l'eau ou du fluide du TG1 (Tractus gastro-intestinal) dans la matrice ; un agent de mouillage peut être inclut dans la formulation dans le but de faciliter le mouillage du polymère, et par conséquent favoriser la dissolution du PA et sa diffusion le long des canalicules créés, qui sont libres de substances solides. Dans de telles formulations, la vitesse de libération du PA doit être modulée en fonction de la diffusion de celui-ci le long des pores formés, en respectant l'équation de Higuchi [48] :

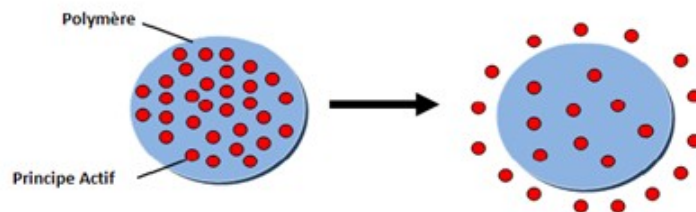


FIGURE 1.10 – Schématisation Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte.

En fonction de la nature de l'excipient, on distingue :

- **Les matrices minérales** : composées d'un excipient minéral (sulfate de calcium et de phosphate de calcium anhydres ou de talc, aussi des silicates mixtes d'aluminium et de magnésium).
- **Les matrices plastiques** : composées d'un polymère thermoplastique (Polyéthylène, chlorure de polyvinyle, copolymère de méthylacrylate-méthacrylate, éthylcellulose).

Les matrices hydrophiles :

Cette catégorie de polymères représente les matériaux formant un gel in-situ. En premier lieu, le polymère s'hydrate et gonfle donnant lieu à une couche gélifiante. La libération du PA est donc contrôlée par la pénétration du fluide digestif et la diffusion du PA à travers la couche gélifiée. La matrice hydratée augmente de volume sans nécessairement être désagrégée ou dégradée par la présence des enzymes (Figure 1.11). Les propriétés du polymère de la formulation, adaptée aux propriétés physico-chimiques du PA influencent sa libération de manière à réaliser une libération indépendante du pH, des enzymes et de la motilité du TGI. La barrière de diffusion générée par l'hydratation du polymère freine la diffusion rapide du PA à travers une matrice godée et gélifiée et contrôle également la pénétration de l'eau à l'intérieur de la matrice [55]. Par conséquent, la vitesse de libération dépend des propriétés d'hydratation du polymère, de la couche hydratée, de la porosité de la matrice ainsi que la nature du PA. La diffusion du PA suit l'équation de Higuchi. Parmi les polymères hydrophiles on cite : méthyl cellu-

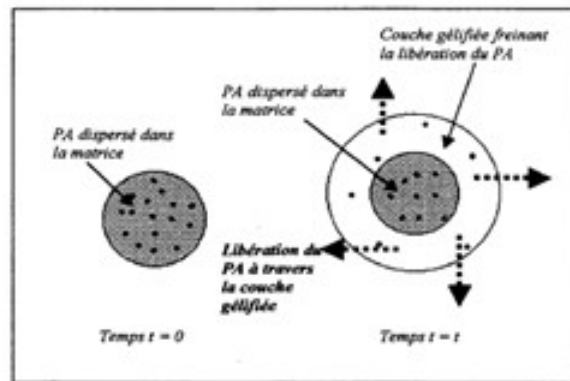


FIGURE 1.11 – Système à libération contrôlée par la diffusion (type matriciel hydrophile) avant ($t = 0$) et après la libération partielle du PA ($t = t$) [55] .

lose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, carboxyméthylcellulose de sodium, carboxypolyméthylène, alginate de sodium, amylose réticulé.

Les matrices érodables :

Les matrices érodables subissent une certaine érosion lors de leur transit gastro-intestinal sous l'action des enzymes ou de pH. On distingue :

- Les matrices lipidiques ou hydrophobes : constituées de corps gras (glycérides, acides, alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique. Suite au caractère hydrophobe de ces produits, la présence des surfactants polymériques hydrophiles induit la pénétration de l'eau ou du fluide du TG1 et par conséquent la bio-érosion de la matrice, facilitant ainsi la libération du PA. La dispersion du PA et d'autres excipients dans la base lipidique se fait selon trois méthodes :
 1. La technique d'évaporation du solvant, dans laquelle une solution du PA et des excipients est incorporée dans la base fondue. Le solvant est ensuite évaporé [56].
 2. Mélange physique de tous les ingrédients suivi, soit d'une compression directe [57, 58] soit d'une granulation humide [59].
 3. La technique de la fusion dans laquelle Le PA et les excipients sont ajoutés à la base légèrement chauffée au-dessus de sa température de fusion (approximativement 90°C pour la cire de Carnauba). Le mélange est ensuite nébulisé et congelé [60] ou solidifié et granulé [61].
- Les matrices polymériques : composées par un polymère de solubilité pH-dépendante (acétophtalate de cellulose, phtalate de l'hydroxypropylméthylcellulose, sels minéraux insolubles polyvinylpyrrolidone, acétate de vinyle). La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice.

1.1.4 Choix de la matrice d'enrobage

Plusieurs polymères naturels et synthétiques ont été largement utilisés pour modifier la libération des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques solides comme les comprimés matriciels à libération contrôlée ou prolongée. L'utilisation des polymères synthétiques dans les formulations pharmaceutiques est plus facile à cause de la possibilité d'adapter leurs caractéristiques au but visé. Ainsi, les polymères synthétiques, comme le polyéthylène glycol, l'acide poly (DL-lactique) et d'autres, sont très répandus. Le polyvinyle alcool, la poly N-vinyle pyrrolidone et le polyéthylène glycol sont des polymères qui contrôlent la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur de la matrice et leur gonflement contrôle la libération du principe actif [62]. Toutefois, les polymères naturels sont plus utilisés grâce à leurs caractéristiques de biocompatibilité et biodégradabilité. L'immunogénicité faible de certains de ces polymères présente aussi une importance majeure pour leur usage. Ainsi, les formulations qui ont à la base des polysaccharides provenant des sources végétales (amidon, pectine, cellulose, inuline), animales (chitosane, le sulfate de chondroïtine), des algues (alginate) ou des micro-organismes (dextrane) sont largement utilisées pour la libération contrôlée

ou retardée des principes actifs administrés par la voie orale [63]. Le caractère le plus important de la préparation des comprimés matriciels est que la libération peut durer des jours et des semaines plutôt que quelques heures ou minutes comme avec les comprimés traditionnels [64, 65]. Les formes galéniques (forme disque) et les microsphères préparées dans cette étude sont composées de principe actif pur et de la matrice (polymères naturels ou synthétiques et copolymères afin d'étudier l'effet de la matrice sur la modification de la libération. Pour cela, nous avons choisis les matrices suivantes :

1.1.4.1 Les polymères naturels

Les polymères naturels sont des matériaux synthétisés par les êtres vivants [66] : végétaux, animaux et micro-organismes. Ils possèdent des rôles structuraux ou servent de réserves en énergie. Ils peuvent être synthétisés directement au sein d'une plante au cours de sa croissance, ou être produits à partir de processus biologiques, par exemple la culture en anaérobiose de micro-organismes (champignons, bactéries) en présence de composés organiques. Leurs utilisations récentes dans la formulation de matières plastiques (polysaccharides, protéines) et dans le secteur médical, dépendent des modifications apportées à leurs propriétés physico-chimiques initiales. Parmi les polymères naturels :

- La famille la plus importante est celle des polysaccharides comme l'amidon dont les sources principales sont le maïs, le blé et la pomme de terre, la cellulose (papier). Cette dernière est un polymère correspondant à la combinaison de plusieurs molécules de glucose, liées entre elles. Sa structure est donnée par formule suivante représentée dans la (Figure 1.12).

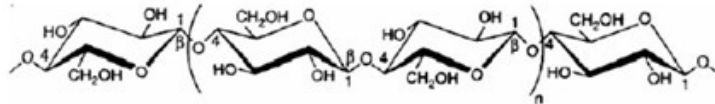


FIGURE 1.12 – Structure de la cellulose.

Les liaisons intermoléculaires de type liaison hydrogène (pont hydrogène) qui associent les polymères de celluloses entre eux lui confèrent une structure fibrillaire. A l'état natif, les chaînes de la cellulose s'organisent sous forme de micro-fibrilles qui s'agglomèrent à leur tour dans les macro-fibrilles pour donner enfin la fibre de cellulose comme le montre la (Figure 1.13). Le traitement mécanique et chimique de la cellulose native aboutit à la cellulose en poudre et à la cellulose microcristalline.

- Les dérivés de cellulose sont généralement produits en différentes qualités qui se distinguent par leur degré de substitution et de polymérisation (viscosité). Ces dérivées sont préparées par éthérification à partir d'une forme purifiée de la cellulose traitée par la soude caustique qui conduit à une cellulose alcaline réactive ; cette dernière en présence du chloroalcane à température élevée sera convertie en une dérivée cellulosique (exemple, l'éthylcellulose est fabriquée à

partir de cellulose végétale (généralement issue de bois ou de coton), partiellement étherifiée, après un traitement alcalin, par réaction avec du chloroéthane

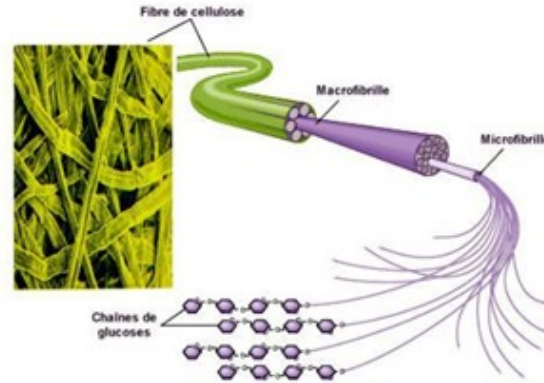


FIGURE 1.13 – Structure moléculaire et fibrillaire de la cellulose [67].

— le chitosane un agent antibactérien d'origine naturelle. Il provient de la désacétylation de la chitine extraite de la carapace des crustacés [68]. Il est non toxique, biodégradable et biocompatible. Son efficacité antibactérienne augmente avec l'augmentation de sa masse molaire et de son degré de désacétylation [69, 70]. Dans notre travail, l'éthylcellulose (poudre) fournis par SIGMA a été testé dans la fabrication des microsphères. L'éthylcellulose est un matériau d'enrobage particulièrement approprié (Figure 1.14), car il s'adapte bien à la formation d'un film et est généralement considéré comme non toxique, non allergène et non irritant. Pour adapter la cinétique de libération de PA à partir de formulation enrobées d'éthylcellulose et pour optimiser la stabilité à long terme.

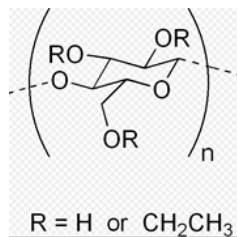


FIGURE 1.14 – Structure moléculaire de l'éthylcellulose.

1.1.4.2 Les polymères synthétiques

1.1.4.2.1 Les «biopolymères»

Les matériaux « biopolymères » ou « bioplastiques » sont produits au départ de ressources renouvelables (amidon, sucres) soit via une voie chimique ou biotechnolo-

gique et ils sont biodégradables. Par exemple : les polyamides (PA), les polyhydroxyalkanoates ou PHA (polymères microbiens), le poly(acide lactique) ou PLA, et les polyesters tels que la poly(ϵ -caprolactone) (PCL) et le poly(éthylène adipate) (PEA), répondent aux normes de la biodégradabilité. Ces polymères renferment des liaisons hydrolysables sous l'action des micro-organismes [71]. Ces dernières années les polymères biodégradables ont été largement utilisés dans la formulation des médicaments [72–76]. On a retenu deux polymères biodégradables dans notre étude :

1. Le poly(acide lactique) ou PLA (Figure 1.15) :

Le poly(acide lactique) est en effet facile à préparer dans une gamme variée de masses molaires, et présentent l'avantage d'être dégradés en milieu aqueux par hydrolyse des fonctions ester du squelette, plus ou moins rapidement selon leur structure chimique.

Le PLA a été le polymère le plus étudié et utilisé pour la préparation de mi-

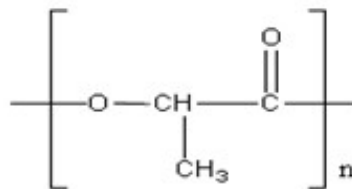


FIGURE 1.15 – Structure moléculaire de l'éthylcellulose.

croosphères et des nanosphères, et il est agréé par la FDA (Food and Drug Administration) pour des injections intraveineuses et intramusculaires. Le PLA est hydrophobe, insoluble dans l'eau mais soluble dans de nombreux solvants organiques, et ses produits de dégradation (l'acide lactique en particulier) ne sont pas toxiques. Les applications actuelles et potentielles du PLA s'étendent de l'industrie de l'emballage aux applications biomédicales. Ainsi, des fils de suture et des vis pour résorber les fractures sont en PLA. Le PLA permet aussi la réalisation d'objets par injection ou moulage ; il est étirable sous forme de films ou de fibres (filets pour l'agriculture ou la pêche).

2. Le polyester poly(ϵ -caprolactone) (PCL) :

Grace aux bonnes caractéristiques et propriétés biologiques telles que : la biocompatibilité, la biodégradabilité, la non-toxicité, sa perméabilité élevée, son utilisation dans les systèmes de libération contrôlée est très intéressante, la PCL (Figure 1.16) est très largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique [77], de plus, il se dégrade lentement si, on le compare à d'autres polymères biodégradables comme le Poly (D, L-lactide-co-glycolide acide) (PLGA) par exemple. Aussi, il favorise le prolongement de la libération des agents actifs [76–78].

Les polycaprolactones ont même été aussi choisis pour la fabrication des microparticules [78–81] et des nanoparticules [82] grâce à leurs poids moléculaires moyens bas.

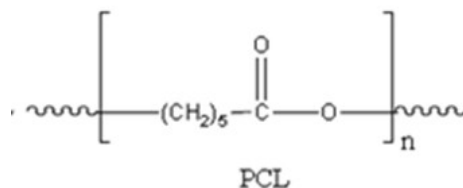


FIGURE 1.16 – Structure de poly(ϵ -caprolactone) (PCL).

3. Les polymères Biocompatibles :

Différents types de polymères Biocompatibles, sont disponibles dans le commerce pour la préparation de film d'enrobage pour une libération contrôlée, comme les polyoléfines sont des polymères et des co-polymères d'hydrocarbures éthyléniques, le poly(alcool vinylique) (PVA), le poly-vinylpyrrolidone (PVP) et les dérivés acrylique (poly(acrylique) acide, et les dérivés polyméthacrylates (Eudragit®, poly[butyl methacrylate-co-(2-diméthylaminoéthyl)méthacrylate-co-méthylméthacrylate]) et le poly(vinylpyrrolidone-co-vinylacétate)PVPVA sont largement utilisés comme matrices dans la fabrication de formes orales à libération prolongée (comprimés, dragées, granulés...). Ils peuvent être appliqués à partir de solutions organiques ou de dispersions aqueuses [83].

Dans la présente partie de cette thèse, nous avons préparé et étudié des formes galéniques (forme disque) et des microsphères composées d'agent actif (Kétoprofen, antipyrine) dispersé dans une matrice copolymère synthétisé à base de méthacrylate de méthyle. Ces copolymères sont insolubles dans les milieux aqueux et les milieux gastro-intestinaux reconstitués,

Pour cela nous avons choisis les copolymères suivants synthétisés à deux taux (1% et 1%, en initiateur (AIBN))

- poly(N-vinyl-2-pyrrolidone -co-méthacrylate de méthyle) 1 % et 1 %,
- poly(acétate de vinyl-co-méthacrylate de méthyle) 1 % et 1 %,

1.1.5 Libération du principe actif dans les comprimés matriciels

Un médicament est constitué d'un principe actif et de « substances inertes » adaptées à la voie d'administration à laquelle il est destiné et que l'on appelle excipient. La substance active est présentée à une concentration appelée « dosage ». Elle possède des propriétés pharmacologiques qu'elle exerce sur une cible organique ou fonctionnelle, d'où résulteront les indications thérapeutiques. L'objet de la pharmacologie est d'étudier le devenir de médicament dans l'organisme depuis sa prise par le malade jusqu'à son effet thérapeutique puis son élimination.

1.1.5.1 Processus de libération

Plusieurs phénomènes peuvent être utilisés pour contrôler de manière efficace les cinétiques de libération :

- Pénétration de l'eau dans la matrice du fait des gradients de concentration ;
- Dissolution des cristaux et des agrégats de polymorphes de PA ;
- Dissolution des excipients ;
- Diffusion des ions/molécules de PA et/ou des excipients dissous du fait du gradient de concentration ;
- Gonflement et/ou dissolution du polymère .

Le contrôle de la libération de principe actif à partir de comprimés matriciels polymériques nécessite trois types de processus de transport de masse [84] (Figure 1.17)

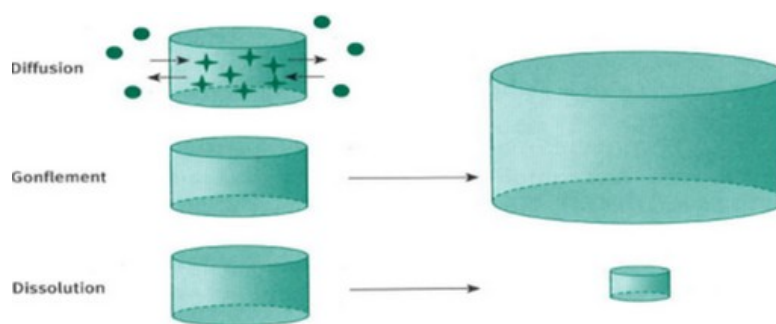


FIGURE 1.17 – Processus de transport de masse.

a) Processus diffusionnels :

Trois espèces peuvent diffuser : l'eau dans le comprimé, le principe actif hors du système et les molécules de polymère désenchevêtrées dans le milieu de libération.

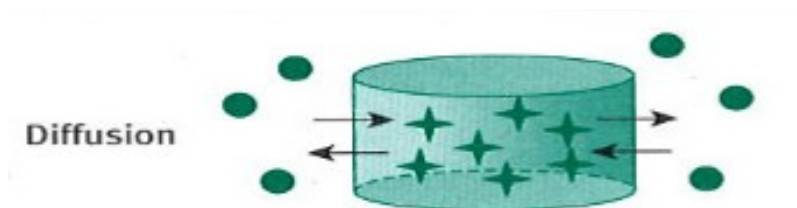


FIGURE 1.18 – Processus diffusionnels.

b) Gonflement du polymère :

En premier lieu, le polymère ne subit aucune modification chimique, il n'est pas dégradé, l'eau diffuse simplement à l'intérieur du réseau polymère, le gonfle, ce qui permet aux médicaments piégés à l'intérieur de se libérer.

Les systèmes de libération contrôlés par gonflement sont initialement secs et quand ils sont placés dans le corps, ils absorberont l'eau ou autres fluides du corps et gonfleront. Ces systèmes permettant la diffusion du PA à travers : le

réseau gonflé dans l'environnement externe. La plus part des matières utilisées dans ces système sont les hydrogels (absorbant de l'eau ou autres fluides sans être dissoudre).

La capacité du gonflement de polymère se manifeste quand le gonflement peut être déclenché par un changement de l'environnement entourant le système de la libération. Dépendant du polymère, le changement environnement peut impliquer le pH, la température, ou la force ionique, et le système peut se rétrécir ou gonfler sur un changement de n'importe lequel de ces facteurs environnementaux.

Les conséquences du gonflement du polymère sont :

- L'augmentation des chemins de diffusion pour le principe actif engendre la diminution de la vitesse de libération.
- L'augmentation de la mobilité des macromolécules : mobilité des molécules/ions PA incorporés (Apparition d'un « front de gonflement » qui sépare la partie non gonflée (mobilité réduite)/partie gonflée (mobilité accrue) ce qui résulte une augmentation de la vitesse de libération, la diffusion du principe actif est limitée dans la partie sèche (non gonflée) (Figure 1.19).

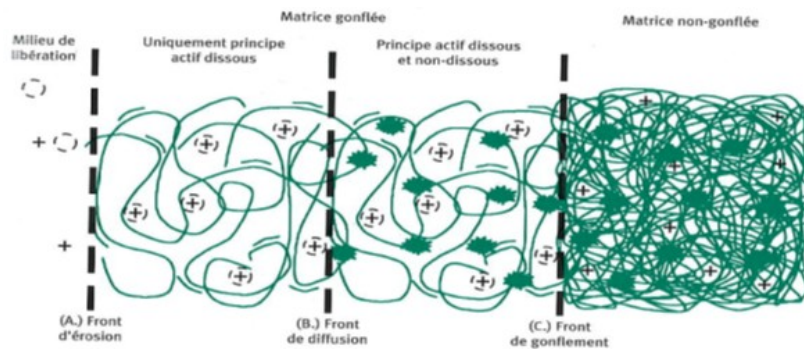


FIGURE 1.19 – La mobilité des macromolécules.

c) Dissolution du polymère :

En fonction des propriétés des polymères, la dissolution est (*plus/moins*) rapide, la diminution des chemins de diffusion engendre l'augmentation de la vitesse de libération des principes actifs



FIGURE 1.20 – Dissolution du polymère.

d) Erosion du système matriciel :

L'érosion des systèmes matriciels (i.e. comprimés) dans les milieux de dissolution peut être chimique et/ou enzymatique. La façon la plus simple d'obtenir un système de libération érodable (Figure 1.21) est de formuler le principe actif avec un polymère naturel ou synthétique qui est soluble dans un milieu aqueux et de laisser la formulation se dissoudre dans ce milieu [85] (Helier et al., 1978). La matrice polymérique peut aussi être dégradée par les enzymes du tractus gastro-intestinal et le principe actif peut être libéré à l'extérieur du comprimé à mesure que la matrice est dégradée. Ceci fait que la libération du principe actif est contrôlée par la vitesse de clivage enzymatique des liaisons constituant la matrice. Pour contrôler la dissolution dans le temps, différentes molécules hydrophobiques peuvent aussi être ajoutées. Trois types de mécanismes d'érosion

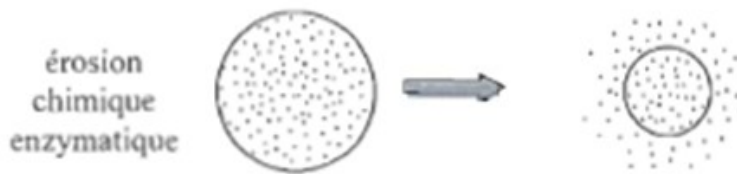


FIGURE 1.21 – L'érosion chimique et/ou enzymatique.

ont été proposés par Helier (1980). Le type I d'érosion inclue les polymères solubles dans l'eau qui ont été transformés en polymères insolubles par des ponts intermoléculaires (réticulation) et leur solubilisation se fait par l'hydrolyse de ces ponts intermoléculaires (i.e. la gélatine réticulée). Le type II d'érosion inclue les polymères qui sont initialement insolubles dans l'eau, mais qui deviennent solubles par ionisation (i.e. l'alginate est insoluble au pH acide et devient soluble à pH basique).

Finalement, le type III d'érosion est représenté par des polymères hydrophobes qui sont transformés en petites molécules hydrosolubles par scission des chaînes polymériques principales, tel que les polymères utilisés pour l'administration des agents actifs par la voie intra-musculaire et sous-cutanée, comme les implants.

Deuxième type d'érosion des systèmes matriciels, l'érosion physique ; la libération des principes actifs peut aussi être contrôlée par la présence d'un champ magnétique. Ainsi, des microbilles magnétiques sont dispersées à l'intérieur d'une matrice qui contient le principe actif. En présence d'un milieu aqueux et d'un champ magnétique oscillant, la libération du médicament peut être accélérée, ce qui conduit à la concentration du principe actif dans le tissu ou l'organe cible (Figure 1.22). La vitesse de libération du principe actif peut ainsi être contrôlée par l'intensité du champ magnétique externe [86]. Ce type de thérapie est utile pour le traitement des tumeurs primaires qui sont bien localisées dans l'organisme.

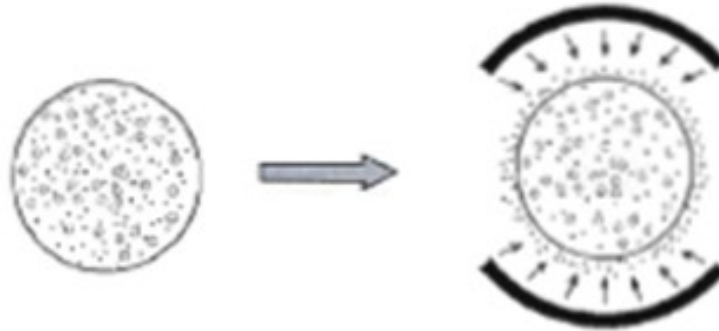


FIGURE 1.22 – L'érosion physique.

1.1.5.2 Cinétiques de libération

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 [87].

- 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 (Figure 1.23).
- 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 [12, 88].

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

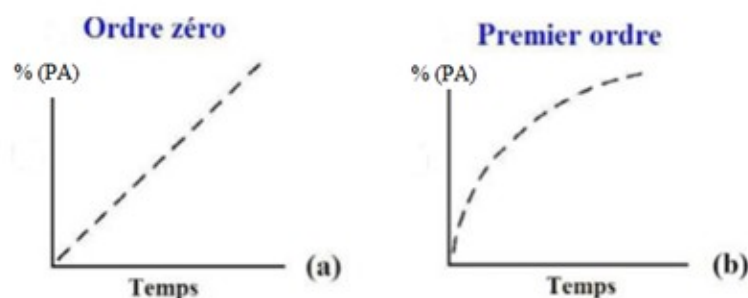


FIGURE 1.23 – Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée [88].

Comme montre la figure 1.23, une importante quantité de principe actif soit 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 » (Figure 1.24). 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.

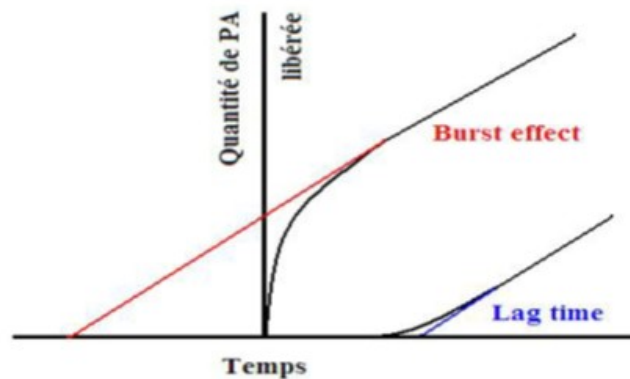


FIGURE 1.24 – Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération [12].

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 fabrication.

1.1.6 Rappel théorique du modèle de diffusion

Notre travail a porté sur la réalisation de systèmes matriciels sous forme de disque et des microsphères. Dans les systèmes matriciels, la libération est souvent contrôlée par une étape d'ordre diffusionnel suivant les lois fondamentales de Fick portant sur la diffusion de la matière.

1.1.6.1 Traitement mathématique du modèle de diffusion

Selon Fick [89], la théorie mathématique de diffusion 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 :

$$\Phi = -D.S.\frac{\partial C}{\partial X} \quad (1.1)$$

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 :

$$J_s = -D\frac{\partial C}{\partial X} \quad (1.2)$$

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

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (1.3)$$

Appliquant ces deux lois pour des formes galéniques disques. La diffusion dans un disque est décrite selon les solutions proposées par Cranck pour la résolution des équations de Fick. En considérant un disque d'épaisseur h , où l'on ne tient compte que de la diffusion dans le sens de l'épaisseur ($\frac{h}{d} \ll 1$); le transfert de matière est décrit comme suit :

Pour une diffusion unidimensionnelle, la solution analytique s'écrit :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (1.4)$$

La solution de l'équation (1.3) est donnée par :

$$\frac{C - C_1}{C_0 - C_1} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \cos \frac{(2n+1).\pi.r}{h} \exp \left(D \frac{-(2n+1)^2.\pi^2.D.t}{h^2} \right) \quad (1.5)$$

Où C_0 est la concentration finale à l'équilibre supposée atteinte par les faces du disque dès l'instant où ce dernier est en contact avec le liquide diffusant. La diffusion dans les temps courts, si « $M_t/M_{\infty} < 10\%$ » est exprimée par :

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 4 \left(\frac{Dt}{h^2} \right)^{\frac{1}{2}} \left\{ \pi^{-\frac{1}{2}} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc} \frac{nh}{2\sqrt{Dt}} \right\} \quad (1.6)$$

1.1.6.2 Modèles mathématiques empiriques de la diffusion du P.A

Un grand nombre de modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la libération de molécules actives à partir de matrices polymériques. Ces modèles peuvent être utiles pour corréler les données expérimentales et les comparer, afin d'analyser l'effet de matériau et le mode de fabrication sur la libération de notre principe actif. Nous avons appliqué quatre modèles mathématiques à notre étude afin de mieux identifier le mécanisme de libération du principe actif étudié : ordre zéro, premier ordre, Higuchi et Korsmeyer-Peppas. Le Tableau 1.1 récapitule les équations des modèles les plus utilisés et la nature des mécanismes qui contrôlent la libération.

TABLEAU 1.1 – Les modèles mathématiques régissant les mécanismes de libération.

Modèle mathématique	Equation	Nature du mécanisme
Ordre zéro	$Mt = Mo + K_0t$	Vitesse de libération indépendante de la concentration du principe actif dissous
Première ordre	$dC/dt = -K_1[C]$	Vitesse de libération dépendante de la concentration du principe actif dissous
Higuchi	$Mt = K_H t^{0.5}$	Libération par diffusion
Korsmeyer-Peppas	$Mt/Mo = K_{KP} t^n$	La magnitude de l'exposant n indique le mécanisme de libération (transport Fickien, transport non-Fickien)

- Mt : quantité du principe actif libéré dans le temps t ;
- Mo : quantité initiale du principe actif dans la forme posologique ;
- Mo : quantité totale du principe actif libéré lorsque la forme posologique est épuisée ;
- K_0 : constante du modèle d'Ordre Zéro ;
- K_1 : constante du modèle de Première ordre ;
- K_H est la constante dans le modèle de Higuchi [48] ;
- K_{KP} est la constante de libération incorporant les caractéristiques structurelles et géométriques de la forme posologique ; n est l'exposant diffusionnel indiquant le mécanisme de libération du principe actif [62].

- **Ordre Zéro** : Quand un principe actif suit une cinétique d'ordre zéro, c'est-à-dire qu'il est libéré de façon constante au cours du temps. Il s'agit véritablement d'un système à libération contrôlée. Pour étudier cette cinétique de libération, les données obtenues à partir des études de libération *in vitro* sont tracées en tant que montant cumulé de P.A libérée en fonction du temps. Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution du P.A de plusieurs types de formes de dosage pharmaceutique à libération modifiée, comme dans le cas de certains systèmes transdermiques, des systèmes osmotiques, etc [90].
- **Première ordre** : La cinétique de premier ordre correspond à la majorité des profils observés lors de la libération de principes actifs encapsulés dans les nano/microparticules. Au début de la libération la vitesse est rapide (diffusion du principe actif encapsulé proche de la surface) puis se ralentit (diffusion plus lente au travers de la matrice). Les données obtenues sont tracées en tant que log du pourcentage cumulé de P.A restant en fonction du temps, ceci donnerait une ligne droite avec une pente qui représente le k_1 . Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution de P.A dans des formes pharmaceutiques qui contiennent des P.A solubles dans l'eau dans des matrices poreuses [91].
- **Higuchi** : Le premier exemple d'un modèle mathématique destiné à décrire la libération du P.A à partir d'un système matriciel a été proposé en 1961 par Higuchi [48]. Initialement conçu pour les systèmes planaires, il a ensuite été étendu à différentes géométries et des systèmes poreux [92]. Les données sont tracées en tant que pourcentage cumulatif du P.A libéré par rapport à la racine carrée du temps. Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution d'un P.A à partir de plusieurs types de formes pharmaceutique à libération modifiée [93].
- **Hixson-Crowell** : Dans ce modèle, la racine cubique de la fraction du PA restant diminue linéairement avec le temps. Ce modèle est souvent adapté à la dissolution d'une poudre et aux formes multi-particulaires où la dissolution est due à l'érosion de la matrice [94].
- **Korsmeyer-Peppas** : Korsmeyer et al. (1983) [62] ont proposé une relation simple qui décrit la libération d'un P.A. Dans ce modèle, la valeur de n qui caractérise le mécanisme de libération du P.A, est donné comme décrit dans le Tableau 1.2. Les données de libération *in vitro* sont tracées comme le log du pourcentage cumulé du P.A libéré en fonction du log du temps.

Lorsque $n=0,5$, le mécanisme de libération suit la diffusion de Fick, et si n est compris entre 0,5 et 1,0 la libération suit un mécanisme non fickien. Lorsque $n=0,5$, la libération est contrôlée par diffusion et dépendante du temps tandis que, lorsque $n=1,0$, la libération du médicament est contrôlée par gonflement et est indépendante du temps. Les valeurs de n comprises entre 0,5 et 1,0 indiquent la superposition des deux phénomènes, connus comme anormale transport.

Le modèle qui présente un coefficient de corrélation r^2 plus élevé est considéré comme le modèle cinétique plus approprié pour décrire la libération de notre principe actif à partir des microparticules.

TABLEAU 1.2 – Mécanismes attendus à partir de différentes formes pour chaque valeur de n .

Couche mince	Forme cylindrique	Forme sphérique	Mécanisme de libération
$0,5 < n$	$0,45 < n$	$0,43 < n$	Diffusion de Fick
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transport non-Fickien
$n = 1,0$	$n = 0,89$	$n = 0,85$	Cas II de transport
$n > 1,0$	$n > 0,89$	$n > 0,85$	Super cas II de transport

1.2 Généralités sur la micro-encapsulation

1.2.1 Principe de la micro-encapsulation

La micro-encapsulation représente l'ensemble des technologies utilisées pour la préparation de microparticules individualisées, composées d'un matériau enrobant contenant une matière active [95]. La terminologie "microcapsules" sous-entend des entités particulières de diamètre compris entre 1 et 1000 μm . Les matériaux d'enrobage utilisés dans ce type de formulation peuvent être des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou encore des lipides. Selon la nature de ces systèmes, on peut distinguer (Figure 1.25) :

- le système matriciel (microsphère) : dans ce cas, la particule est constituée d'un réseau polymérique ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve dispersée ou dissoute l'espèce à encapsuler.
- le système réservoir (microcapsule) : dans ce cas, la particule est constituée d'un cœur liquide (plus ou moins visqueux) ou solide composé ou contenant l'espèce à encapsuler, entouré d'une écorce (enveloppe) solide et continue de matériau enrobant.

Dans les deux types de systèmes, l'espèce encapsulée peut aussi être adsorbée à la surface de la matrice. Les matériaux (polymères et lipides) utilisés pour obtenir ces

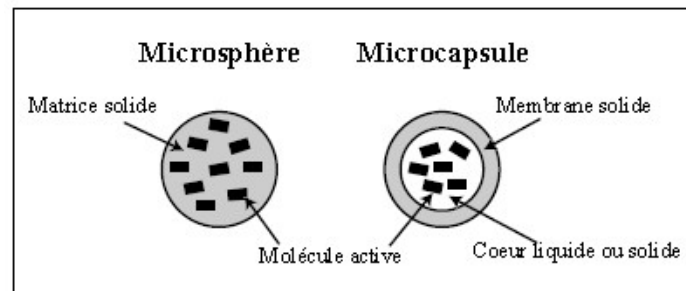


FIGURE 1.25 – Représentation schématique d'une microsphère et d'une microcapsule.

structures sont nombreux et variés [96,97]. Nous pouvons distinguer :

- Les polymères d'origine naturelle : gélatine, alginate de sodium, chitosane, amidon...

- Les polymères cellulosiques : éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose...
- Les polymères de synthèse : copolymères acryliques et méthacryliques, polyoléfinés, copolymères (acrylo-) vinyliques, polycaprolactone, polymères d'acides lactiques et glycoliques.
- Les lipides et cires minérales : corps gras solides, glycérides, cires (d'abeille, decarnauba...), cires minérales.

Par rapport aux liposomes, l'intérêt majeur de ces matériaux particuliers réside dans la nature solide de leur matrice ou de leur membrane, qui leur confère une grande stabilité et des propriétés performantes d'encapsulation sur des temps longs [98]. La substance encapsulée peut se présenter sous la forme de fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou encore d'un composé gazeux [99].

1.2.2 Caractéristiques physico-chimiques des microparticules

Les caractéristiques physicochimiques des microparticules dépendent du type de système, du type de polymère ou de lipide utilisé et aussi du processus de fabrication qui régit les paramètres du procédé (vitesse d'évaporation du solvant, température, ...). Plus de 200 types de formulation différents dans l'arrangement de la microparticule et sa teneur en matière active sont actuellement citées dans la littérature [98, 100]. Défini comme le rapport entre la masse de matière active sur la masse totale de la microparticule, le taux d'encapsulation (ou teneur en matière active) peut être élevé dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90%. Cependant, il reste relativement faible de l'ordre de 20 à 35% dans le cas des systèmes matriciels ou microsphères. Le lien établi entre la particule et la molécule active influence aussi sa cinétique de libération. En effet, la molécule active peut être piégée dans le système au cours du processus de fabrication ou après formation de la particule. Dans le premier cas, un couplage covalent entre la molécule et le polymère peut s'établir, la molécule peut se trouver sous forme de solution solide ou dispersée au sein de la matrice et sa libération peut être gouvernée par une réaction chimique (hydrolyse ou autre...) ou autre mécanisme comme la diffusion. Dans le deuxième cas, après fabrication de la particule, la molécule active est adsorbée à sa surface; elle peut alors rester à la surface ou diffuser vers la matrice et former une solution solide [96], sa libération dépendra alors de ses interactions avec le matériau d'enrobage.

Les principaux paramètres qui gouvernent les propriétés de libération de la matière active à partir de ces systèmes sont :

- Les paramètres externes tels que la température [101], le pH [102, 103], la présence d'enzyme dans le milieu continu qui peuvent dégrader la particule, l'humidité,...
- Les paramètres intrinsèques à la phase interne tels que la solubilité de l'espèce, sa température d'ébullition et de fusion,...
- Les paramètres intrinsèques à la matrice ou à la membrane tels que la taille de la particule [104-107], l'épaisseur de la membrane, la structure chimique du polymère, sa masse moléculaire [108], sa cristallinité et sa porosité [109], la tortuosité des pores, le degré de gonflement...

1.2.3 Méthodes de microencapsulation :

Différentes méthodes de microencapsulation ont été mises en œuvre et qui sont classifiées sur la base de différents critères. [95] proposent quatre manières différentes de classer les méthodes d'encapsulation :

- Les procédés peuvent être classés selon l'emploi ou non de solvant organique, techniques telles que la coacervation complexe utilisant des fluides supercritiques.
- La nature du milieu dispersant peut également servir de base à une classification : il peut être liquide (polycondensation interfaciale, coacervation, ...), gazeux (spraydrying, enrobage en lit fluidisé, ...), ou encore à l'état supercritique (séparation de phase, ...).
- La famille à laquelle appartient le matériau d'enrobage peut également permettre de classer les modes d'encapsulation : à base de polymères préformes (coacervation, ...), des lipides (spray-congealing, ...), ou encore des monomères (polycondensation interfaciale, polymérisation en milieu dispersé, ...).
- 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 classifiées selon la dernière proposition sont récapitulées et citées dans le tableau présenté ci-dessous.

TABEAU 1.3 – Classification des techniques d’encapsulation selon la nature du procédé [110].

Type de procédé	Mode d’encapsulation	Gamme de tailles de microcapsules obtenues	Types de produits obtenus
Procédés physico-chimiques	Séparation de phase ou coacervation (simple ou complexe)	2 - 1200 μ m	Microcapsules Microsphères
	Evaporation-extraction de solvant	0,5 - 200 μ m	Microspheres
	Gélification thermique d’émulsions (hot melt)		Microspheres
Procédés chimiques	Polycondensation interfaciale	2 - 2000 μ m	Microcapsules
	Polymérisation interfaciale	2 - 2000 μ m	Microcapsules
	Polymérisation en milieux disperse par voie radicalaire ou anionique		Microspheres
Procédés mécaniques	Nébulisation /séchage (spray drying)	1 - 200 μ m	Microspheres
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200 - 800 μ m	Microspheres
	Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)	35 - 5000 μ m	Microcapsules
	Extrusion/Sphéronisation	>200 μ m	Microspheres

1.2.3.1 Procédé physico-chimique de microencapsulation par évaporation/extraction de solvant

Dans le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant plusieurs systèmes interviennent :

- une phase organique composée du polymère et du principe actif dissout ou dispersé dans un solvant organique
- une phase aqueuse contenant un agent de dispersion ou stabilisant
- un système d’agitation plus ou moins cisailant
- un système d’évaporation à pression réduite ou température contrôlée si nécessaire.

Le principe de la microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple repose sur deux étapes principales (Figure 1.26) [111, 112] :

- l’émulsification sous agitation de la phase organique dans la phase aqueuse stabilisée grâce à l’agent stabilisant.
- l’étape d’évaporation au cours de laquelle le solvant passe de la phase organique

à la phase aqueuse par gradient de concentration puis s'évapore à l'interface eau/air.

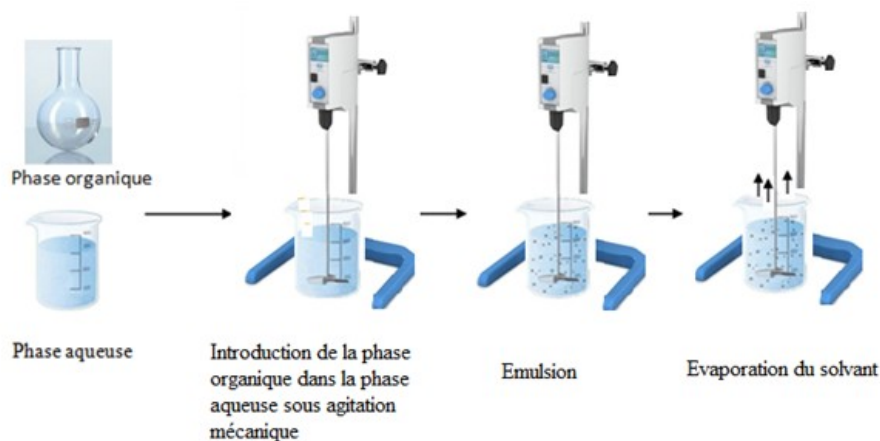


FIGURE 1.26 – Schématisation des différentes étapes d'un procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.

Au cours du transfert du solvant à travers l'interface phase organique/phase aqueuse, les gouttelettes de phase organique s'appauvrissent en solvant et le polymère contenu dans ces gouttelettes précipite en piégeant le principe actif, des microparticules pourront être obtenues et récupérées par filtration ou centrifugation. La taille des particules formées sera directement liée à la taille des gouttelettes d'émulsion s'il ne se produit aucun phénomène de déstabilisation. De plus, les conditions d'évaporation doivent être sélectionnées de manière rigoureuse de façon à ce que le solvant restant dans les microparticules doit être à l'état de traces afin de respecter les limites des réglementations en vigueur.

Dans le cas de la microencapsulation de principes actifs hydrophiles, la méthode d'évaporation de solvant en émulsion simple H/E (huile/eau) n'est plus appropriée. En effet, lors de l'émulsification il s'effectue un partage entre la phase organique et la phase aqueuse qui résulte en une perte du principe actif dans la phase aqueuse externe.

Des alternatives sont possibles pour limiter le transfert de la matière active vers la phase externe comme l'utilisation de co-solvant au sein de la phase organique, comme l'éthanol ou le méthanol par exemple, dans lequel l'actif sera soluble [113]. L'eau de la phase externe peut également être remplacée par une huile afin de limiter la solubilité de l'actif au sein de la phase externe et ainsi réduire les pertes. Enfin, il est également possible de réaliser une émulsion double « E/H/E » dans laquelle l'actif sera solubilisé dans l'eau de la première émulsion eau/huile et qui sera ensuite dispersée dans une solution aqueuse contenant un agent de surface pour réaliser une émulsion double. Cette dernière technique est plus difficile à mettre en place et peut entraîner des problèmes d'instabilité avec notamment une coalescence partielle des gouttelettes aqueuses internes résultant en des particules poreuses [114-116].

Le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple permet la fabrication de microsphères qui ont une taille généralement comprise entre 0,5 et 200 μm . La teneur maximale en principe actif est inférieure à 25% [117,118,90]. Les conditions de réalisation de ce procédé restent très commodes, utilisant généralement des systèmes d'agitation usuels ainsi que des conditions ambiantes de température et de pression [119]. L'inconvénient de cette technique réside essentiellement dans le fait qu'elle nécessite l'utilisation de solvants organiques et qui peuvent demeurer en quantités non négligeables dans les microsphères obtenues [112].

L'étude faisant l'objet de cette partie de la thèse concerne la technique de microencapsulation par évaporation/extraction de solvant en émulsion simple qui sera développée plus spécifiquement dans la partie suivante.

Dans le tableau 1.3 nous avons cité les différentes techniques de microencapsulation existantes et utilisées pour la formulation de principes actifs et le tableau 1.4 montre que chacune d'elles génère des particules avec des caractéristiques différentes. La technique ainsi que la formulation sont donc à sélectionner rigoureusement en fonction du cahier des charges et de l'application future. Différents éléments sont à prendre en considération et étudiés avec attention :

- la taille moyenne des microparticules ainsi que leur polydispersité
- la structure interne des particules
- la teneur en principe actif
- l'état de surface
- la cinétique de libération
- la stabilité au stockage
- les obligations réglementaires en vigueur en fonction du domaine d'application et du mode d'administration
- les contraintes de fabrication et le coût.

TABLEAU 1.4 – Caractéristiques des différentes méthodes d'encapsulation [120].

Technique	Avantages	Inconvénients	Classification des particules	Nature et forme physique des actifs encapsulés
Nébulisation/séchage (<i>spray drying</i>)	T technique simple Temps de procédé court Absence de réaction chimique	Perte de matières premières par adhérence aux parois de l'appareillage Non applicable aux systèmes de viscosité trop élevée Morphologies finales avec défauts ou déformations	Microsphère	Hydrophile ou hydrophobe, liquide ou solide
Procédés mécaniques				
Enrobage en lit d'air fluidisé (<i>spray coating</i>)	Absence de réaction chimique Films d'enrobage uniformes	Granulométrie initiale élevée avec une distribution étroite (>100µm) Agglomération	Microcapsule	Hydrophile ou hydrophobe, solide
Géification ou congélation de gouttes (<i>prilling</i>)	Particules denses et non poreuses Technique simple Absence de réaction chimique Utilisation de substances actives thermolabiles Absence de solvant Temps de procédé court	Taux d'encapsulation faible Bouchage de la buse	Microsphère	Hydrophile ou hydrophobe, liquide ou solide
Procédés chimiques				
Polycondensation interfaciale en émulsion	Contrôle de l'épaisseur de la paroi ainsi que de la masse moléculaire des chaînes formées	Possibilité de réactions chimiques non contrôlées entre la matière active et les monomères Nombreux lavages nécessaires	Microcapsule	Hydrophile ou hydrophobe, liquide
Polymérisation en milieu dispersé	Coût faible Équipement usuel		Microsphère	Hydrophile ou hydrophobe, liquide
Coacervation simple ou complexe	Absence de solvant organique Utilisation de matériel usuel et de conditions ambiantes	Agents réticulants classiques toxiques (glutaraldéhyde)	Microcapsule (microsphère possible pour coacervation)	Hydrophobe, liquide
Procédés physico-chimiques				
Géification thermique d'émulsion (<i>hot melt</i>)	Utilisation de substances actives thermolabiles Technique simple Particules denses et non poreuses Absence de solvant Temps de procédé court	Formes cristallines non souhaitées lors du refroidissement en fonction de la matrice utilisée	Microsphère	Hydrophile ou hydrophobe, liquide ou solide
Evaporation/extraction de solvant	Utilisation de matériel usuel et de conditions ambiantes Technique simple	Utilisation de solvants organiques toxiques et présence de solvant résiduel	Microsphère	Hydrophile ou hydrophobe, liquide ou solide

1.2.3.2 Polymères d'enrobage et procédés d'encapsulation :

L'utilisation des polymères dans ces procédés engendre alors des systèmes complexes, présentant de nombreux paramètres physicochimiques dont la maîtrise est essentielle afin de contrôler leurs propriétés d'applications, ils restent à ce jour encore peu exploitées.

Leur application la plus connue reste les papiers copiant à base de carbone, qui utilisent des microcapsules sensibles à la pression. Certains produits thérapeutiques basés sur la technologie des microparticules sont actuellement sur le marché : le Leupron Depot®, l'Enantone Depot® et le Decapeptyl Depot® composés de copolymères biodégradables d'acides lactiques et glycoliques et utilisés dans le traitement du cancer de la prostate.

Administrées par voie orale, les protéines et les peptides sont rapidement dégradés par les enzymes présentes dans les fluides gastriques et intestinaux. Ainsi, des particules polymériques sont actuellement testées pour l'encapsulation et la protection de ces molécules [121-122].

Il est à noter que le temps de circulation des particules à base de polymère peut être augmenté par greffage de groupements PEG à la surface des vecteurs empêchant ainsi l'opsonisation des particules [123].

Pour des tailles inférieures au micron, après 30 ans de recherche, seul un agent de diagnostic médical utilise cette technologie, il s'agit de Abdoscan® obtenu à base polypropylène.

Les matériaux d'enrobage sont choisis en fonction du type de procédé utilisé pour la formation de microsphères ou microcapsules ; ils peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Le tableau 1.5 regroupe quelques exemples de polymères associés au procédé d'encapsulation correspondant.

TABLEAU 1.5 – Polymères d’enrobage et procédés d’encapsulation [118].

Origine du matériaux d’enrobage	Polymères d’enrobage	Procédé utilisé	Domaine d’application
Polymères d’origine naturelle	Gélatine	Coacervation complexe	Arômes, parfums, cosmétique,
	Alginate de sodium	Coacervation complexe	Cellules, arômes, parfums, produits
	Chitosane	Coacervation complexe Spray-drying	Produits pharmaceutiques
Polymères cellulosiques	Ethylcellulose	Coacervation simple Spray-drying	Produits pharmaceutiques et phytosanitaires.
	Hydroxy-propyl-methylcellulose	Spray-coating	
Polymères synthétiques	Polymères acryliques et méthacryliques	Spray-drying Spray-	Produits pharmaceutiques et phytosanitaires
	Homopolymères et copolymères d’acide lactique et d’acide glycolique (PLA,	Coacervation simple Spray-drying Evaporation de solvant	

A chaque procédé correspondent un domaine de tailles et une distribution granulométrique particulière. Le procédé gère également le taux d’encapsulation ainsi que le type de morphologie obtenu qui, en grande partie, est responsable du type de libération de la matière active (tableau 1.6).

Chapitre 1. Etude bibliographique

TABLEAU 1.6 – quelques types de procédés et propriétés des systèmes de microparticules obtenus [118].

Procédé	Domaine de tailles (µm)	Distribution granulométrique	Morphologie	Taux D' encapsulation (%)	Type de libération
Polymérisation en milieu dispersé (émulsion) par voie radicalaire	0,1-15	Étroite	Microsphère	< 50	Libération prolongée par diffusion à travers la membrane ou la matrice. Libération déclenchée (pH, déshydratation, effet
Polycondensation interfaciale	0,5-50	± large	microcapsule	< 80	
Polyaddition interfaciale	0,2-5	± large	microcapsule	< 80	
Spray-drying	1-50	Large	Microsphère		
Coacervation complexe	5-200	± large	microcapsule	70 à 90	Libération prolongée par diffusion à travers la membrane ou la matrice. Libération déclenchée par effet thermique ou
Coacervation simple	20-200	± large	microsphère microcapsule	< 60	
Emulsion-évaporation de solvant	0,5-200	± large	Microsphère	< 25	
Extrusion / sphéronisation	>200	Étroite	Microsphère	< 50	
Spray-coating	>100	Étroite	Microsphère	60-90	

1.2.3.3 Quantification de l'actif encapsulé

Le principe actif présent au sein des microparticules est caractérisé par plusieurs grandeurs [124, 125]. La plus commune est le rendement d'encapsulation (yield en anglais) qui a pour formule :

$$\text{rendement.d. encapsulation} = \frac{m(\text{microsphère.obtenue})(g)}{m(\text{polymère} + \text{principe.actif.introduits})(g)} \times 100$$

Il est aussi utilisé la teneur en principe actif (loading en anglais) ou taux d'encapsulation, qui est défini comme :

$$\text{teneur.en.principe.actif} = \text{taux.d. encapsulation} = \frac{m(\text{actif.encapsule})(g)}{m(\text{particules})(g)} \times 100$$

Enfin, l'efficacité d'encapsulation (encapsulation efficiency en anglais) est également un paramètre utilisé lors de la réalisation de microparticules :

$$efficacité.d.encapsulation = \frac{masse.d.actif.encapsule(g)}{masse.d.actif.introduits(g)} \times 100$$

Du fait de leur structuration, la teneur en principe actif encapsulé peut être très élevée dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90 % (rapport massique). Celles rencontrées dans les microsphères sont plus faibles, de l'ordre de 20 à 35 % au maximum [117].

1.2.4 Emulsion et stabilité

1.2.4.1 Généralité

En majorité, les procédés de microencapsulation sont basés sur les émulsions qui sont régies par des phénomènes complexes et nécessitent des études et essais préalables. Une émulsion représente une dispersion colloïdale de deux liquides non miscibles l'un dans l'autre tels que l'eau et l'huile, à laquelle on ajoute généralement un agent de surface (tensioactif). Le processus de dispersion consiste à cisailier l'une des phases dans l'autre de manière à former des gouttes dont la taille peut varier de 0,1 μm à environ 10 μm . Les émulsions de type eau-dans-huile (E/H) ou huile-dans-eau (H/E) sont appelées émulsions simples ; elles sont composées d'une phase dispersée dans une phase continue. Les émulsions de type huile-dans-eau-dans-huile (H1/E/H2) ou eau-dans-huile-dans eau (E1/H/E2) sont des émulsions doubles ou multiples. Elles sont constituées d'une émulsion simple dispersée dans une phase continue ; elles ont été particulièrement étudiées depuis une cinquantaine d'année [126, 127], notamment pour des applications d'encapsulation. Ces différents systèmes sont schématisés sur la figure 1.27. On peut rencontrer d'autres types d'émulsion comme les émulsions mixtes

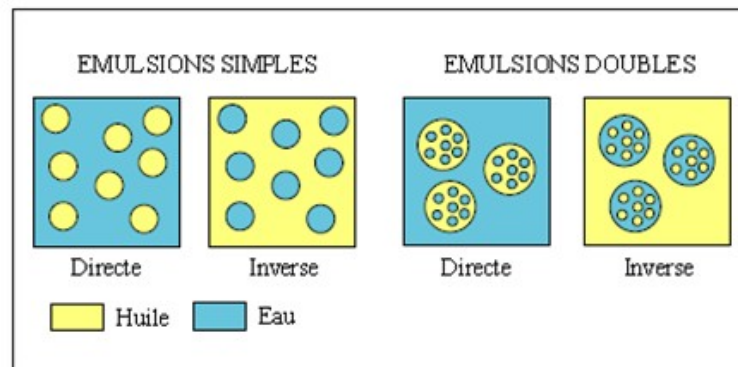


FIGURE 1.27 – Différents types d'émulsions.

(E1+E2/H) ou (H1+H2/E). Il s'agit de la combinaison de deux émulsions simples ayant des phases dispersées de composition différente mais une phase continue identique [128, 129]. Le type d'une émulsion simple, direct ou inverse, est fixé au premier

ordre par la solubilité préférentielle du tensioactif dans l'une ou l'autre des phases, en accord avec la règle empirique de Bancroft : le recours à un tensioactif hydrosoluble permet de former préférentiellement une émulsion directe, alors qu'un tensioactif liposoluble favorise une émulsion inverse [130]. La spécificité des émulsions doubles directes vient du fait qu'elles contiennent à la fois des films interfaciaux inverses (entre deux gouttes internes) et des films directs (entre deux globules) (figure 1.28). Ainsi, généralement, les émulsions doubles directes font intervenir dans leur composition deux agents de surface : l'un hydrosoluble qui stabilise les films directs et l'autre liposoluble qui stabilise les films inverses.

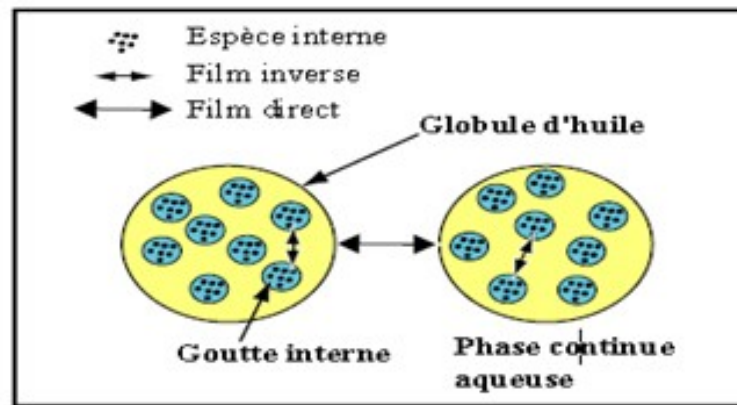


FIGURE 1.28 – Description d'une émulsion double directe.

1.2.4.2 Stabilisation et déstabilisation des émulsions

Une émulsion étant un système thermodynamiquement instable, elle tend vers la séparation des deux phases non miscibles, pour amener le système vers son état de plus faible énergie. Il existe différents mécanismes de déstabilisation pouvant engendrer cette séparation de phases, représentés schématiquement sur la Figure 1.29. Ces mécanismes peuvent être classés en deux catégories [131, 132] :

- les mécanismes dus à des phénomènes réversibles de migration des gouttes, qui induisent une modification de la répartition des gouttes dans l'espace (sédimentation, crémage et floculation réversible),
- les mécanismes dus à des phénomènes irréversibles engendrant une variation de la taille de gouttes (floculation irréversible, coalescence et mûrissement d'Ostwald).

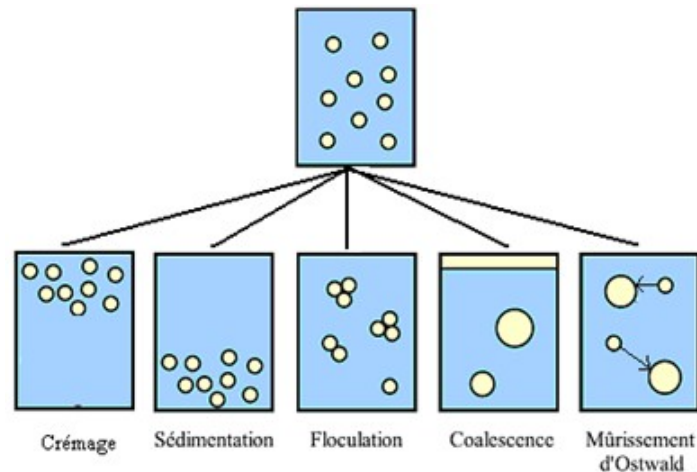


FIGURE 1.29 – Schématisation des différents mécanismes de déstabilisation des émulsions [133].

Il est possible de bloquer ou de ralentir les différents processus de déstabilisation en utilisant différents additifs (tensioactifs ou surfactants, polymères, protéines, particules solides ...), qui peuvent être introduits dans une des deux phases de l'émulsion (figure 1.30).

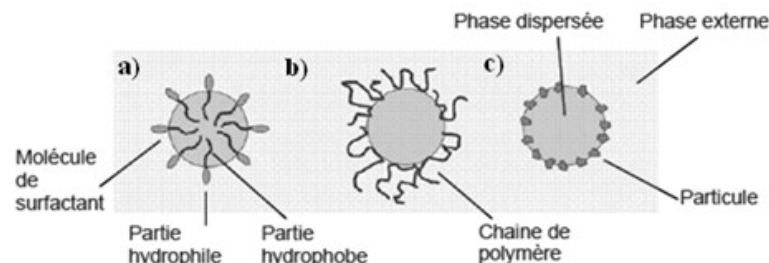


FIGURE 1.30 – Stabilisation des gouttes d'huile dans l'eau : par des tensioactifs monomériques, b) par des polymères et c) par des solides divisés [134]

A) Les tensioactifs

Un tensioactif est une molécule qui possède à la fois une partie polaire hydrophile (ayant une affinité pour l'eau) et une partie apolaire hydrophobe (n'ayant pas d'affinité pour l'eau, mais pour les phases grasses) (Figure 1.31).

Cette structure amphiphile permet aux molécules tensioactives de se positionner préférentiellement aux interfaces eau/huile des gouttes en émulsion, ce qui a pour conséquence de diminuer la tension interfaciale et de faciliter le fractionnement des gouttes [135].

La valeur de la tension interfaciale d'un système eau/huile dépend essentiellement de

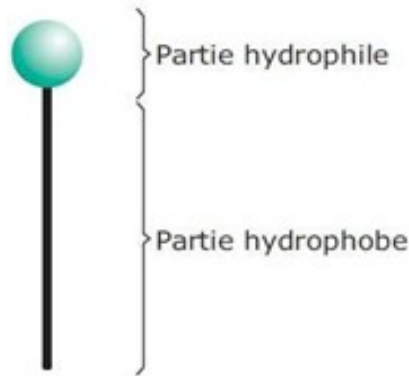


FIGURE 1.31 – Structure schématique d'un tensioactif [135]

la nature des tensioactifs et leur concentration. En général, le tensioactif est soluble préférentiellement dans une des deux phases, mais il peut être partiellement soluble dans les deux phases. Sa concentration est définie par rapport à la phase dans laquelle il est introduit.

A faible concentration, les tensioactifs s'adsorbent à l'interface entre les deux phases, afin que chaque partie de la molécule se trouve en contact avec la phase liquide pour laquelle elle a le plus d'affinité. Ce phénomène d'adsorption entraîne une diminution progressive de la tension interfaciale. Lorsque l'interface est saturée, les molécules tensioactives s'auto-associent, et si leur solubilité dans la phase liquide est suffisante, elles pourront former des micelles. La tension de surface atteint alors un palier pour une concentration limite appelée Concentration Micellaire Critique (CMC). La valeur de la CMC n'est pas toujours la même quand elle est déterminée à l'interface liquide/air ou à une interface liquide/liquide [136].

Les molécules tensioactives peuvent être classées en quatre catégories distinctes en fonction de la nature de leur tête polaire (Figure 1.32) :

- les tensioactifs anioniques, avec une partie hydrophile chargée négativement,
- les tensioactifs cationiques, avec une partie hydrophile chargée positivement,
- les tensioactifs zwitterioniques avec une partie hydrophile globalement neutre mais composée de charges positives et négatives,
- les tensioactifs non-ioniques, sans charge

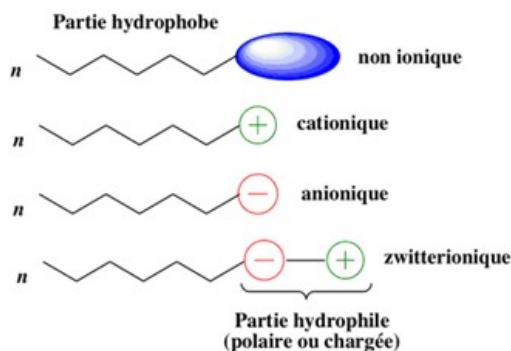


FIGURE 1.32 – Représentation schématique des quatre catégories de tensioactifs [137]

La sélection d'un tensioactif approprié à un type d'émulsion est nécessaire. La règle de Bancroft permet de façon générale d'envisager une gamme de tensioactifs pour un type d'émulsion [138]; les tensioactifs hydrosolubles tendent à donner les émulsions Huile/Eau et les tensioactifs liposolubles sont utilisés dans les émulsions Eau/Huile. Cette règle (règle de Bancroft) permet ainsi d'identifier la phase continue d'une émulsion car la phase dispersante représente la phase où le tensioactif est soluble. Il existe une échelle empirique proposée par Griffin [139] qui permet de classer chaque groupe tensioactif suivant leur indice HLB « Balance Hydrophile-Lipophile ». C'est une échelle semi-empirique. La méthode HLB prédit, à partir de la structure des molécules, quelles sont leurs fonctions d'usage, en particulier les propriétés émulsifiantes (H/E ou E/H). En effet, les agents tensioactifs ont des propriétés étroitement liées à la structure de leurs molécules. Cette approche est basée sur le fait que des molécules ont des groupes hydrophiles, d'autres ont des groupes lipophiles et d'autres enfin ont les deux types de groupes. Le pourcentage en poids de chacun des deux groupes dans une molécule ou dans un mélange peut pronostiquer quel comportement a une structure moléculaire particulière.

Les agents stabilisants pour des émulsions de type E/H ont un indice HLB plutôt bas, typiquement de l'ordre de 4. Ils sont peu solubles dans l'eau. Les composés qui se trouvent en haut de cette échelle sont les surfactants hydrophiles qui possèdent une grande solubilité dans l'eau et qui sont de bons solubilisants. Les détergents et les stabilisateurs d'émulsions de type H/E ont des nombres HLB intermédiaires.

TABLEAU 1.7 – Echelle des valeurs de HLB des tensioactifs et application appropriée.

<u>Domaine HLB</u>	<u>Application</u>
3 – 6	Emulsifiants pour émulsion E/H (W/O)
7 – 9	Agent mouillant
8 – 18	Emulsifiants pour émulsion H/E (O/W)
13 – 15	Détergent solubilisations composés organiques antimoussants
15 – 20	Emulsifiants pour émulsion E/H (W/O)
1.5 – 3	Agent mouillant

B) Les polymères :

Les polymères sont des Stabilisant macromolécules, pouvant être d'origine organique, ou inorganique : on distingue des macromolécules naturelles comme la protéine, amidons, et gommés, et des macromolécules synthétiques ou encore des polymères naturels modifiés comme l'alcool polyvinylique, acide polyacrylique, polyvinylpyrrolidone.

Ces polymères jouent le rôle d'un tensioactif, et 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.

On a choisi de donner dans le tableau suivant (Tableau 1.8) 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 ; la technique qui est adoptée dans notre travail pour la fabrication des microparticules type «matricielles».

L'alcool polyvinylique est beaucoup utilisé pour la préparation des émulsions «H/E» et particulièrement dans le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant comme tensioactif non-ionique .Cet agent tensioactif a été aussi utilisé dans la préparation des microparticules envisagées dans cette étude.

Chapitre 1. Etude bibliographique

TABLEAU 1.8 – Exemples de tensioactifs ou agents dispersants utilisés dans l'encapsulation par évaporation de solvant [118].

Tensioactif	Type d'émulsion	Principe actif	Polymère matrice	Solvant	Réf.
P.V.A Polyvinyl alcool	H/E	Atrazine	Ethylcellulose Polyméthylméthacrylate Cellulose acétate butyrate	Dichlorométhane	140
		Benzoate d'éthyle	Ethylcellulose	Dichlorométhane	141
		Metribuzine	Ethylcellulose Polyméthylméthacrylate Cellulose acétate butyrate	Dichlorométhane	140
		Acyclovir	PolyLacticGlycolicAcid	Dichlorométhane	142
	E/H/E	3,4-diaminopyridine	Poly(ϵ -caprolactone)	Dichlorométhane	143
		5-Fluorouracil	Eudragit RS100	Dichlorométhane	144
				Dichlorométhane	145
	E/H/E	Cyclosporine	poly(orthoester)/ poly(D,L-lactid-co-glycolid) 50/50		145
		Vitamine B12	Polyéthylène glycol terephthalate/polybutylène terephthalate	Chloroforme	146
Stéarate de sucrose	E/H	Verapamil HCl	Eudragit RS 100	Acétone/méthanol	147
Lauryl sulfate de Sodium	H/E	Nalbuphine	poly(D,L-lactid-co-glycolid)	Dichlorométhane	148
Stéarate d'Aluminium	E/H	KCl	Ethylcellulose	Acétone	149
Ester de sucre DK F-10	E/H	Théophylline	Dextran et dérivés Cellulose	Acétone	150
Tween 80	E/H	Salbutamol	Ethylcellulose	Acétone	151
		Indométhacine	Ethylcellulose	Acétone	152
Trioléate de Sorbitane	E/H	3,4-diaminopyridine	Eudragit RS	Ethanol: Acétone 1 :3	143

C) Les particules solides

Différents types de solides divisés peuvent être utilisés pour stabiliser les émulsions :

- les particules naturelles (pollen, spore...),
- les particules minérales (silice, carbone...),
- les particules métalliques (oxydes et hydroxydes de métal) ou encore les cristaux liquides [140].

Les solides divisés stabilise l'émulsion, lorsqu'elles se fixent à l'interface, une barrière solide et rigide entre les gouttes est créée, éliminant alors le rapprochement des gouttes et donc les mécanismes de déstabilisation, tels que la floculation et la coalescence [153].

1.2.5 Influence des paramètres de formulation sur les caractéristiques des microparticules

1.2.5.1 Le solvant de la phase 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 1.9) à savoir le chloroforme, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle ou encore le formate d'éthyle. Il s'agit du chloroforme, du dichlorométhane, de l'acétate d'éthyle ou encore du formate d'éthyle. Concernant le chloroforme, de par 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. Néanmoins, il présente une toxicité supérieure à celle de l'acétate d'éthyle ainsi qu'au formate d'éthyle et il est également déclaré comme cancérigène par l'agence de protection de l'environnement.

Chapitre 1. Etude bibliographique

TABLEAU 1.9 – Caractéristiques des principaux solvants cités dans la littérature et utilisés dans le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant [154].

Solvant	Pression de vapeur saturante à 20°C (mbar)	Point d'ébullition (°C)	Solubilité dans l'eau à 20°C (g/l)	Toxicité	Références
Chloroforme	212	61	8	Toxicité élevée (>Dichlorométhane)	[155,156,157]
Dichlorométhane (chlorure de méthylène)	453	37,9	20	Toxicité élevée	[114,158,119,159,160,161]
Acétate d'éthyle	100	77	90	Faible toxicité	[162,163]
Formate d'éthyle	259	54	105	Faible toxicité	[119,164]

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. [119, 165]

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 [162, 166]. A l'inverse, par exemple, le dichlorométhane qui présente une grande immiscibilité avec l'eau, confère aux particules une forme sphérique[145].

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 [167]. 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 [146]. 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 ca-

ractéristiques du solvant de manière à ce qu'il permette une précipitation rapide du polymère tout en limitant la perte de principe actif.

1.2.5.2 La nature du principe actif

S'agissant de la microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple, un le principe actif peut se partager entre la phase aqueuse et la phase organique lors de l'émulsification [168]. Cette technique est alors plus commode aux principes actifs lipophiles et impose donc le choix d'un type d'émulsion en fonction de la nature du principe actif surtout le cas des principes actifs plus ou moins hydrophiles. D'une part, une émulsion H/E est utilisée pour l'encapsulation d'un principe actif lipophile afin de limiter ses pertes au sein de la phase aqueuse externe. et d'autre part, il faut utiliser une émulsion E/H pour encapsuler un principe actif hydrophile afin aussi de limiter son transfert vers la phase externe huileuse.

En effet, les actifs hydrophiles tels que la caféine, l'acide salicylique ou encore l'insuline et l'albumine de sérum bovin migrent préférentiellement vers le milieu aqueux externe. Au contraire, 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 [167].

Cependant, les principes actifs hydrophiles ne seront que très peu encapsulés [146] et le taux d'encapsulation est nettement important lorsqu'il s'agit d'actifs hydrophobes [105, 169]. Dans leurs travaux, obtiennent des taux d'encapsulation supérieurs à 95% qu'ils expliquent par le fait que le taxol est un principe actif hydrophobe et qui va se partager préférentiellement en faveur de la phase organique [159].

1.2.5.3 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. Par exemple, Zhu et al., 2005 [170] ont prouvé que le taux d'encapsulation de l'ibuprofène est largement influencé par l'utilisation d'une matrice enrobante contenant des taux différents en poly(ϵ -caprolactone). En outre, Le Corre et al., 1994 [171] ont également prouvé que le taux d'encapsulation de la bupivacaïne était jusqu'à deux fois moins important en utilisant l'acide polylactique comparé à l'acide poly(lactique-co-glycolique), les taux d'encapsulation variaient de 20,7% à 49,6% en utilisant le même procédé. De plus, Benoit et al., 1999 [161] et Kim et al., 2005 [119] ont supposé que l'encapsulation de principes actifs hydrophobes était favorisée dans les zones amorphes du polymère. Par conséquent un faible taux de cristallinité est favorable à un taux d'encapsulation plus élevé.

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 [172] due à une précipitation plus rapide du polymère dans les gouttelettes ce qui résulte en un taux d'encapsulation plus élevé [119, 173].

La concentration du polymère ainsi que sa masse molaire possèdent une forte influence sur la taille des particules, elles 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 [141].

Il a été prouvé théoriquement qu'une augmentation de la masse ou la masse molaire du polymère à volume de solvant fixé engendre une phase organique davantage visqueuse résultant en une augmentation de la taille des microparticules obtenues. Expérimentalement, Benoit et al., 1999 [161] ont prouvé que les tailles des microparticules de poly(ϵ -caprolactone) contenant de l'albumine de sérum bovin augmentent d'un facteur 2,7 lorsque la concentration en polymère passe de 0,5% à 6%. De même, Jeong et al., 2003 [172] ont prouvé que la taille des microparticules de poly(ϵ -caprolactone) augmente de 21,3 μ m à 38,8 μ m en utilisant respectivement 2.7% et 7% de polymère au sein de la phase organique. Yang et al., 2000 ont également mesuré que la taille des microsphères d'éthylcellulose obtenues est 2,6 fois plus importante en utilisant 8% de polymère par rapport à 4%. En effet, une augmentation de la concentration en polymère engendre une phase organique davantage visqueuse résultant en une réduction de l'efficacité de rupture [174].

1.2.5.4 Le couple actif/polymère

D'une part, l'affinité entre le principe actif et le polymère possède un certain impact sur l'efficacité de l'encapsulation. Chung et al., 2001 [175] ont prouvé qu'en utilisant un même actif, comme la lidocaïne par exemple, l'efficacité d'encapsulation pouvait être jusqu'à deux fois moins importante avec le poly(DL-acide lactique) comparé au poly(L-acide lactique). En effet, la matrice de poly(L-acide lactique) est davantage hydrophobe et cristalline par rapport à celle de poly(DL-acide lactique) [176] ce qui lui confère une affinité plus importante en vers le principe actif. 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, 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. Les études entreprises par Thompson et al., 2007 [177] ; Kilicarslan et Baykana, 2003 [147] , ont montré qu'une augmentation du rapport actif/polymère est favorable à un taux encapsulation plus élevé jusqu'à un certain seuil [177, 147]. 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 [172, 119, 161, 178, 179]. 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 [112]. Dans tous les cas et quel que soit l'affinité du principe actif et du polymère concernés, il existe un taux maximal d'encapsulation donné pour un couple polymère/actif au-delà du quelle principe actif va se solubiliser dans la phase aqueuse ou former des cristaux [105].

1.2.5.5 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 [179, 180]. Dans ce contexte, Kim et al., 2005 [119] ont démontré que, à même procédé, l'utilisation d'alcool polyvinylique permet une stabilisation maximale de l'émulsion . S'agissant de l'effet de l'émulsifiant sur la taille des particules, il a été observé qu'une augmentation de la concentration en agent stabilisant permet une diminution de la taille des gouttelettes. Ce phénomène est vérifié jusqu'à une certaine concentration limite à partir de laquelle les tailles de gouttelettes ne sont plus modifiées ; Ceci est en accord avec la théorie.

1.2.5.6 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 [105]. 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 [141]. 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 75 μm à 40 μm [181].

Les études empiriques ont montré que la solidification des gouttelettes d'émulsion est rapide pour des expériences avec des émulsions diluées. D'une part, les rapports de fraction de phase organique/phase aqueuse égales 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 [182]. Ce résultat peut être expliqué par un transfert de masse de solvant rapide provoqué par des conditions Sink plus favorables (volume en phase aqueuse externe plus important).

Chapitre 1. Etude bibliographique

Ainsi un séchage rapide va provoquer une distribution plus homogène en actif au sein des microparticules qui ne sera 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 de phase organique/aqueuse. Le tableau 3.2 résume l'impact des conditions de formulation sur les propriétés des microsphères.

TABLEAU 1.10 – impact des conditions de formulation sur les propriétés des microsphères.

	Facteur	Taille moyenne	Taux d'encapsulation	Morphologie de surface	Références
Paramètres de formulation	Augmentation du rapport actif / polymère	Augmentation	Augmentation puis diminution à partir de 1/1	Constellée de trous	[183]
			diminution à partir de 1/5	Sphérique et relativement lisse	[179]
	Augmentation du caractère hydrophile de l'actif	/	diminution	Lisse avec quelques trous	[114]
	Augmentation de la viscosité de la phase organique	Augmentation	Augmentation	Lisse, particules sous forme individuelles ou agrégées	[119,184,185]
	Augmentation de la concentration de tensioactif	diminution	diminution	/	[170,105,179, 183,186]
	Augmentation de la fraction de phase dispersée/phase aqueuse	diminution	/	/	[141,187,181]
	Diminution de la solubilité de solvant au sein de la phase aqueuse externe	/	diminution	Sphérique	[167]
	Diminution du volume de solvant au sein de la phase organique	Augmentation	/	/	[141,105]

1.2.6 Impact des paramètres du procédé sur les caractéristiques des microparticules

1.2.6.1 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 [188].

La variation de la vitesse d'agitation de l'émulsion permet de modifier la taille des microparticules [180]. Dans la majorité des travaux, les résultats expérimentaux étaient en accord avec la théorie, ils montraient que les tailles des particules diminuent lorsque la vitesse d'agitation augmente [170, 173, 189-191]. 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 [105]. La force de cisaillement liée au système d'agitation est aussi un paramètre important affectant la taille des particules.

Beaucoup de travaux de recherche prouvent qu'une augmentation de la vitesse d'agitation a pour conséquence une diminution du taux d'encapsulation du principe actif considéré [171, 141].

1.2.6.2 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 [112, 182, 192].

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 [112]. 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 des 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 po-

lymère 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.

Les conclusions concernant les différences de taux d'encapsulation pour des conditions d'évaporation sous pression normale et réduite sont controversées. De plus, pour des conditions d'évaporation à pression normale l'état de surface de la particule réalisée est rugueux et poreux ce qui augmente la surface de contact avec le milieu aqueux externe et donc peut engendrer des pertes de principe actif.

Le tableau 1.11 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 1.11 – Influence des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères (Li et al., 2008 [112]).

	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

1.2.7 Mécanismes de libération du principe actif et effet des paramètres d'encapsulation

1.2.7.1 Les différents types de libération

Les microsphères polymériques peuvent être utilisées afin de libérer le principe actif avec un taux contrôlé et/ou un ciblage. Les facteurs qui affectent la libération du principe actif sont la structure de la matrice dans laquelle l'actif est contenu et les propriétés physico- chimiques associées au polymère et au principe actif. En prenant en considération les interactions matière active/milieu extérieur, deux types de microparticules sont décrits :

- Les microparticules qui ne doivent pas libérer leur contenu telles que les micro-réacteurs contenant des enzymes ou des bactéries [193].
- Les microparticules qui libèrent leur principe actif [106].

Pour les microparticules qui libèrent leur contenu, il faut faire la distinction entre deux systèmes (figure 1.33) :

- les systèmes à libération déclenchée
- les systèmes à libération prolongée (Richard et Benoit, 2000).

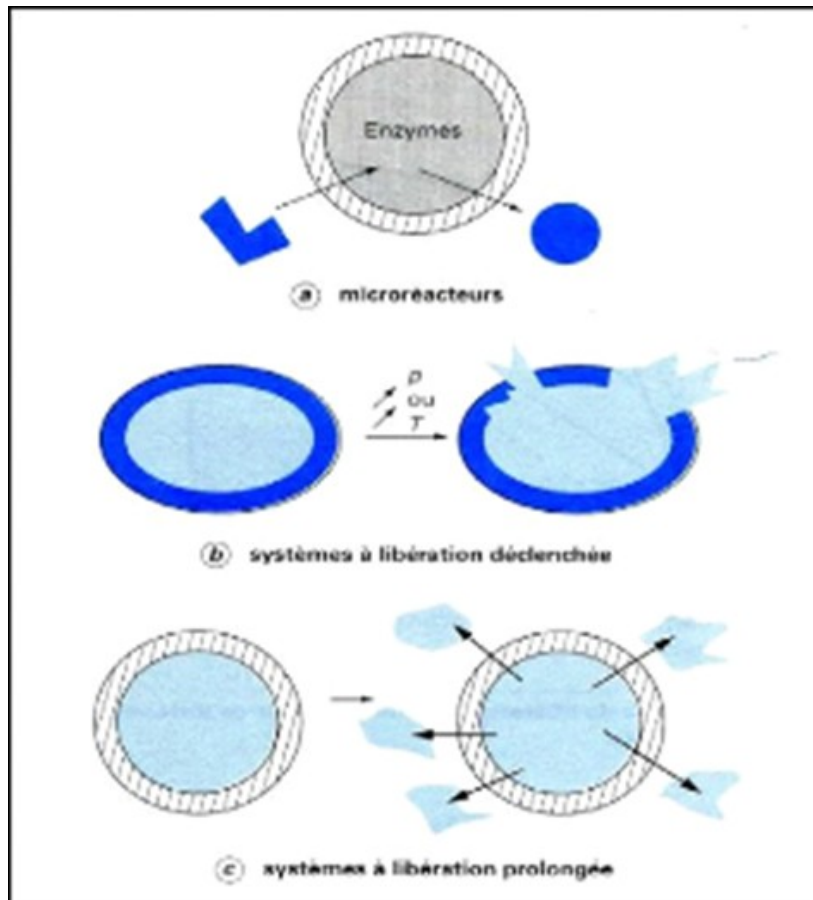


FIGURE 1.33 – Microréacteurs et systèmes à libération déclenchée et prolongée (Richard et Benoit, 2000) [194].

1.2.7.2 Mécanismes de la libération contrôlée :

Les systèmes à libération contrôlée possèdent des exigences particulières au (x) matériau(x) impliquée (s), qui sont de nature polymérique sous forme de matériau plein ou d'une membrane [195].

1.2.7.2.1 Systèmes à libération déclenchée :

sont généralement des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité, qui vont libérer brutalement leur contenu. Les mécanismes de la libération connus dans ce cas sont :

- **Mécanismes de libération par éclatement** : sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique)
- **Mécanismes de libération par fusion** : sous l'effet de la température [195].

1.2.7.2.2 Systèmes à libération prolongée :

sont majoritairement des microsphères [195] et les mécanismes mis en jeu sont :

- **Mécanismes de libération par dégradation** : La plupart des polymères biodégradables se dégradent par hydrolyse en composés de taille de plus en plus faibles, biologiquement éliminables, dans certains métabolique. La dégradation peut s'effectuer selon un hydrolyse en masse, il est uniforme dans toute la matrice polymère ou bien se produire uniquement sur la surface du polymère.
- **Mécanisme de libération par diffusion uniquement** : La diffusion se produit quand un principe actif traverse le polymère qui forme le système de libération. La diffusion peut se produire à l'échelle macroscopique à travers les pores dans la matrice ou à l'échelle moléculaire par le passage entre les chaînes de polymères (lois de FICK).

- **Mécanismes de libération par gonflement suivi d'une diffusion** : Parmi les nombreux mécanismes de libération du principe actif, nous souhaitons développer plus particulièrement ce mécanisme qui a été observé dans nos travaux. La compréhension des mécanismes de gonflement des polymères dans l'organisme est importante pour permettre de concevoir un système particulier de libération contrôlée et d'expliquer les comportements cinétiques qui leurs sont associés. La matière active est dissoute ou dispersée au sein d'une matrice polymérique capable de la quitter. En premier lieu, le polymère ne subit aucune modification chimique, il n'est pas dégradé, l'eau diffuse simplement à l'intérieur du réseau polymère, le gonfle, ce qui permet aux médicaments piégés à l'intérieur de se libérer.

Les systèmes de libération contrôlée par gonflement sont initialement secs et quand ils sont placés dans le corps, ils absorberont l'eau ou autres fluides du corps et gonfleront. Ces systèmes permettant la diffusion du principe actif à travers le réseau gonflé dans l'environnement externe. La plus part des matières utilisées dans ces systèmes sont les hydrogels (absorbent de l'eau ou autres fluides sans être dissous).

La capacité du gonflement de polymère se manifeste quand le gonflement peut être déclenché par un changement de l'environnement entourant le système de la libération. Dépendant du polymère, le changement environnement peut impliquer le pH, la température, ou la force ionique, et le système peut se rétrécir ou gonfler sur un changement de n'importe lequel de ces facteurs environnementaux.

1.2.7.3 Profils de libération pour des microsphères polymériques non dégradables

En fonction de l'application visée, les nano/microparticules sont conçues pour libérer le principe actif, soit de manière déclenchée, soit de manière continue (figure 1.34). Les systèmes à libération déclenchée sont généralement des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité qui vont libérer brutalement leur contenu

par éclatement de cette membrane. La rupture est alors déclenchée, soit par une pression (mécanique ou osmotique), une variation de température, une variation de pH ou encore la dégradation enzymatique de la membrane. Les systèmes à libération continue sont majoritairement des microsphères. Les mécanismes mis en jeu sont, soit la diffusion de l'espèce à travers la matrice, soit la dégradation (érosion) ou la dissolution de la matrice ou encore un couplage des deux [196].

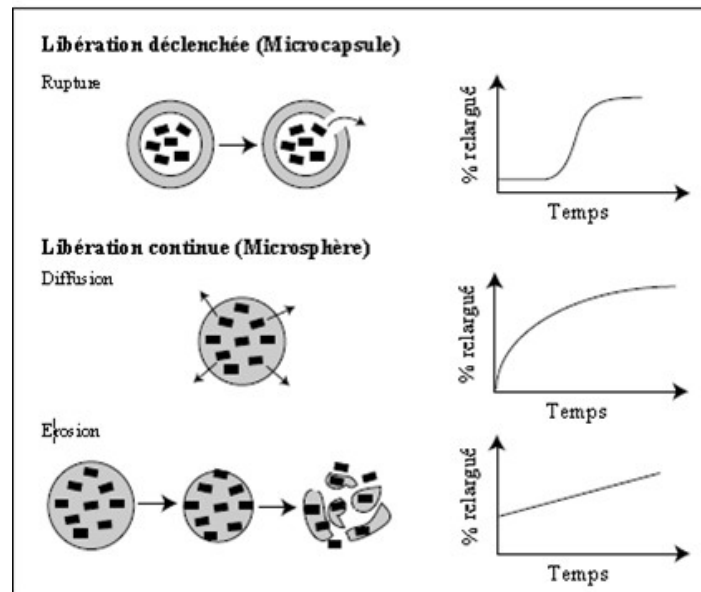


FIGURE 1.34 – Représentation schématique des différents modes de relargage des microparticules et allure des cinétiques de relargage [96].

Les profils de la figure 1.34 représentent l'allure générale des différents modes de relargage des microparticules [96]. Cependant, les cinétiques de libération de l'espèce encapsulée sont avant tout déterminées par les caractéristiques physicochimiques du système. En plus des mécanismes généraux, il existe d'autres voies par lesquelles la vitesse de libération du principe actif peut être augmentée. Par exemple, l'application d'un champ magnétique externe sur des particules contenant une sonde magnétique permet de cibler le site de la libération du principe actif. Les ultrasons peuvent également accentuer l'érosion de la matrice de polymère, accélérant ainsi la libération. La libération des principes actifs étant gouvernée par de multiples paramètres, il en résulte divers profils de libération cumulée au cours du temps dans le cas de systèmes biodégradables et qui sont schématisés dans la figure 1.35 :

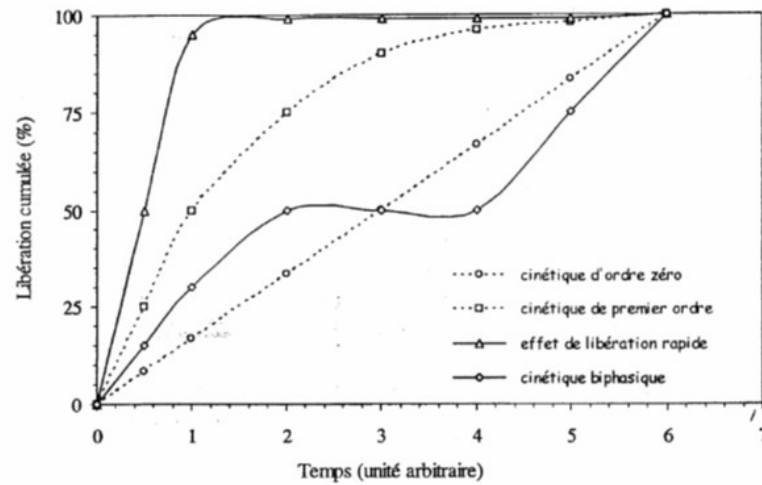


FIGURE 1.35 – La libération des principes actifs dans les de systèmes biodégradables [96].

L'effet de libération rapide, « burst effect », caractérise une libération immédiate du principe actif. Le vecteur n'est donc pas efficace pour une libération contrôlée/prolongée après l'injection. Ce type de profil de libération est observé généralement dans les cas de principe actifs adsorbés en surface des particules, lorsque les interactions principe actif-polymère ne sont pas très fortes, dans le cas d'une distribution inhomogène du principe actif dans la matrice ou encore dans le cas de particules poreuses. Le principe actif est alors libéré avant que la matrice ne se dégrade.

- Une cinétique d'ordre zéro reflète une libération idéale et totalement contrôlée.
- La cinétique de premier ordre correspond à la majorité des profils observés lors de la libération de principes actifs encapsulés dans les nano/microparticules. Au début de la libération la vitesse est rapide (diffusion du principe actif encapsulé proche de la surface) puis se ralentit (diffusion plus lente au travers de la matrice).
- La cinétique biphasique reflète un mode de libération généralement dépendant de la dégradation de la matrice. Dans un premier temps, la cinétique de libération correspond à la diffusion du principe actif au proche voisinage de la surface. Dans un second temps, il faut attendre la dégradation de la matrice pour que la totalité de principe actif soit libérée.

En considérant un processus purement diffusionnel de la molécule active à travers la matrice polymérique, la libération sera décrite par une cinétique obéissant à la loi d'Higuchi [197] :

$$Q = K_H t^{0,5} \quad (1.7)$$

avec :

Q : fraction de principe actif libéré dans le temps (%)

K_H : constante de dissolution d'Higuchi (%/s^{-0.5})

T : temps(s)

Cette loi montre que la quantité libérée de matière active est directement proportionnelle à la racine carrée du temps.

Le profil de libération le plus souhaité serait d'avoir une libération constante en fonction du temps. Cependant, très généralement, les profils de libération sont plus compliqués et contiennent deux comportements.

Initialement la matière active présente sur les couches superficielles de la microsphère est libérée. Ceci engendre une première étape rapide appelée effet « burst » [198-200]. Il s'en suit une libération davantage modérée dépendant de la diffusion de l'actif situé dans les régions internes à travers la matrice polymérique et/ou de la dégradation du polymère [114, 174, 179, 201, 202].

Certains chercheurs ont été capables d'obtenir des cinétiques ajustables en fonction de l'application finale désirée. Par exemple, une cinétique avec deux étapes [203] ; en effet, ces auteurs ont prouvé que la libération d'estradiol au sein de microparticules d'acide poly (lactique-co-glycolique) augmente les 30 premiers jours jusqu'à 30%, à 40 jours, la quantité libérée augmente de nouveau et atteint 100% en 60 jours.

1.2.7.4 Effet des caractéristiques des microparticules sur la libération du principe actif

1.2.7.4.1 Influence de la taille des microparticules

La vitesse de libération est inversement proportionnelle à la taille des particules [204]. En effet, la libération de la matière active diminue lorsque la taille augmente et ce pour deux raisons. D'une part la surface de contact avec le milieu extérieur diminue et d'autre part la distance à parcourir pour atteindre le milieu de libération extérieur est plus importante [174, 190]. Dans le cas de particules de petites tailles, la surface de contact est donc plus importante et l'actif est rapidement en contact avec le milieu de libération [172, 179].

1.2.7.4.2 Influence de la nature de la matrice enrobante

Les propriétés physico-chimiques du polymère enrobant influencent la cinétique de libération du principe actif. Par conséquent si un polymère ne permet pas d'obtenir une cinétique de libération suffisante il est possible d'utiliser un co-polymère ou bien de modifier la nature de la matrice enrobante.

- **propriétés de dégradation** La nature de la matrice enrobante agit de manière considérable sur la cinétique de libération pour des systèmes dégradables, Edlund et Albertsson, 2000 [205] ont utilisé des mélanges d'acide polylactique et de poly(1,5-dioxepan-2-one) afin d'encapsuler de l'amitriptyline. Les résultats démontrent qu'une augmentation de la quantité en poly(1,5-dioxepan-2-one) accélère la cinétique de libération avec une libération pratiquement complète en

70 jours pour des microparticules constituées de 60% de poly(1,5-dioxepan-2-one) contre seulement 30% libérés pour 10% de poly(1,5-dioxepan-2-one). Cela est expliqué par l'augmentation du taux de dégradation de la matrice polymérique enrobante dû à un taux de cristallinité moins important pour le poly(1,5-dioxepan-2-one). De la même façon, les travaux de Suave et al., 2010 [157] ont également montré que la libération de malathion depuis des microsphères de poly(3-hydroxybutyrate)/poly(ϵ -caprolactone) est plus rapide pour des matrices ayant des compositions élevées en poly(3-hydroxybutyrate) et poly(ϵ -caprolactone). Propriétés cristallines La cinétique de libération est fortement influencée par la structure cristalline du polymère enrobant avec une libération plus rapide obtenue pour des matrices moins cristallines [172, 170, 206, 205, 207]. En effet, la libération est favorisée au sein des matrices amorphes qui se dégradent plus facilement [172, 157, 114] comparées aux matrices cristallines qui sont essentiellement imperméables à l'eau [119].

Des résultats contradictoires ont été obtenus par Izumikawa et al. 1991 [206] et qui ont démontré que des microparticules davantage amorphes libèrent le principe actif moins rapidement que les microparticules cristallines. Cela a été expliqué par le fait que la baisse de la cristallinité des microparticules favorise les interactions entre l'actif hydrophobe qui est la progestérone et la matrice polymérique d'acide polylactique.

- **Masse molaire** En fonction des propriétés initiales du polymère enrobant, la masse molaire influe notamment sur la cristallinité ainsi que sur la dégradabilité. Ces propriétés (cristallinité et dégradabilité) ont chacun une influence sur la cinétique de libération du principe actif.

Dans un premier temps, il a été prouvé que la cinétique de libération augmente lorsque la masse molaire du polymère diminue. En effet, des faibles masses molaires résultent en des microsphères de tailles plus petites qui ont donc une surface de contact plus importante ainsi qu'une distance de parcours moins importante pour la diffusion de l'actif vers le milieu de libération externe [174].

Pour les polymères dégradables, la dégradation montre que la libération du principe actif est dépendante de la masse molaire du polymère. Dans une étude de Jalil et al., [208], il a été prouvé que les sphères de polymère de faible masse molaire se dégradent rapidement contrairement aux sphères formées par un polymère de haute masse molaire où la quantité de produits dégradés et la masse molaire totale restent constantes pour des périodes de temps plus importantes. De ce fait les polymères de faibles masses molaires connaîtront une cinétique de libération plus rapide.

1.2.7.4.3 Influence des propriétés du principe actif

La structure et les propriétés physico-chimiques du principe actif conditionnent sa libération. En effet, si la matière à encapsuler est très hydrophobe le partage ne sera pas en faveur du milieu aqueux de libération et les conditions Sink seront difficiles à établir [114]. De même, plus le taux de cristallisation du principe actif est important

et plus la libération sera lente [170].

- **Affinité actif/polymère** : L'affinité entre le principe actif et le polymère enrobant est un paramètre conditionnant la libération [209].
- **Teneur en principe actif** : Pour des particules de tailles similaires, la libération sera plus rapide pour des taux d'encapsulation plus importants [168, 141, 206, 210].

Comme le gradient est la force motrice pour la diffusion du principe actif, il sera observé une libération plus rapide lorsque les particules contiennent une quantité importante de principe actif. De plus, à des forts taux de charges, l'actif diffuse dans le milieu extérieur en laissant des pores vides ou des réseaux interconnectés. Ceci facilite le relargage de l'actif restant ainsi que la pénétration du milieu externe accélérant ainsi la dissolution du principe actif [174]. En outre, une augmentation de la teneur en principe actif va diminuer la cristallinité des polymères semi-cristallins résultant donc en une libération plus rapide [159].

- **Localisation du principe actif** : La distribution du principe actif au sein des particules affecte son profil de libération. Comme expliqué précédemment, les cinétiques de libération présentent généralement deux phases distinctes en fonction de la disponibilité de l'actif et dépendant de sa localisation au sein de la particule.

La première est une phase de relargage rapide (effet « burst »), attribuée à l'actif situé à la surface de la particule [159, 206, 211]. L'effet « burst » peut être expliqué par la nature instable des gouttelettes d'émulsion qui peut mener à leur coalescence localisant le principe actif à la surface des microparticules de polymère. Le même principe est évoqué dans les travaux de Yang et al., 2001 [174]. En effet, les résultats montrent que les microparticules plus petites résultant de l'utilisation d'une concentration supérieure en alcool polyvinylique libèrent moins rapidement leur contenu. Le résultat inverse aurait été attendu car d'après Roy et al., 1992 [204], la surface de contact est plus importante pour des microparticules de petits diamètres ce qui permet une libération rapide. Ce phénomène peut être expliqué par la distribution du principe actif au sein de la matrice. En effet, l'utilisation d'une concentration plus importante en alcool polyvinylique augmente la stabilité de l'émulsion permettant ainsi d'éviter la coalescence ce qui limite la localisation du principe actif à la surface des particules. De ce fait, le principe actif est davantage distribué à l'intérieur des microsphères plutôt qu'à l'extérieur ralentissant ainsi la cinétique de libération.

1.2.7.4.4 Influence de l'état de surface de la particule

Dans le cas où la matrice polymérique a une cinétique de dégradation lente, la morphologie de la particule joue un rôle critique afin d'obtenir la cinétique de libération désirée [205]. La présence de pores ou de cratères à la surface de la particule augmente la surface de contact favorisant la pénétration de l'eau dans la matrice enrobante et donc la dissolution et la libération du principe actif [212, 213]. Au contraire, une

surface lisse et non poreuse retarde la cinétique de libération [170]. Izumikawa et al., 1991 [206] ont également montré que pour les microsphères poreuses préparées dans des conditions d'évaporation à pression ambiante le taux de libération du principe actif est plus important que pour une pression réduite due à la surface lisse des particules.

Bibliographie

- [1] A A Deshpande, C T Rhodes, N H Shah, and A W Malick. Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence : An overview. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22 :531–539, 1996. (Cité en page 4.)
- [2] K S Soppimath, A R Kulkarni, W E Rudzinski, and T M Aminabhavi. Microspheres as floating drug-delivery systems to increase gastric retention of drugs. *Drug Metabolism Review*, 33 :149–160, 2001. (Cité en page 4.)
- [3] G S Kwon. Polymeric drug delivery systems. *Taylor & Francis*, 2005. (Cité en page 4.)
- [4] V. V. Ranade. Drug delivery systems.5a. orale drug delivery. *J. Clin.Pharmacol*, 31(98), 1991. (Cité en page 4.)
- [5] J. Lazarus and J. Cooper. Oral prolonged action medicaments. *Pharm. Pharmacol*, 11(5) :257–290, 1959. (Cité en page 4.)
- [6] W.H. Helfand and D.L. Cowen. Evolution of pharmaceutical oral dosage forms. *Pharmacy in History*, 25(1) :3–18, 1983. (Cité en page 4.)
- [7] *Pharmacopée Européenne*. (Cité en pages 5, 6, 7, 10, 11, 13, 14 et 15.)
- [8] *Guidance for Industry : Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms : Development, Evaluation and Application of In Vitro/ In Vivo Correlation*, FDA, CDER, 1997. (Cité en page 5.)
- [9] K. Amighi. Formes á action ou á libération modifiée. *Cours de Pharmacie Galénique et Biopharmacie*, page 7, 2007. (Cité en pages viii, 5 et 10.)
- [10] V.H. Li, J.R. Robinson, and V.H. Lee. Influence of drug properties and routes of drug administration on the design of sustained and controlled release systems. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*, pages 3–61, 1987. (Cité en page 6.)
- [11] S Venkatraman, N Davar, A Chester, and L Kleiner. *An overview of Controlled Release Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, New York, 2000. (Cité en pages 8 et 10.)
- [12] G W Jantzen and J R Robinson. *Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems, Drugs and Pharmaceutical Sciences*. Modern Pharmaceutics, New York, 2002. (Cité en pages viii, 8, 10, 20, 33 et 34.)
- [13] [http ://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm](http://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm) CAPP-INFO-N 36 or [http ://www.hug-ge.ch/QuickPlace/pharmacoclin/Main.nsf/](http://www.hug-ge.ch/QuickPlace/pharmacoclin/Main.nsf/), September 2005. (Cité en pages viii et 9.)
- [14] N Rouge, P Buri, and E Doelker. Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for the site-specific delivery. *Int. J. Pharm*, 136 :117–139, 1996. (Cité en page 10.)

Bibliographie

- [15] M E Sangalli, A Maroni, L Zema, C Buseti, F Giordano, and A Gazzaniga. vitro and in vivo evaluation of an oral system for time and/or site-specific drug delivery. *J. Control. Release*, 73 :103–110, 2001. (Cité en page 10.)
- [16] M.E. Sangalli, A Maroni, A Foppoli, L Zema, F Giordano, and A Gazzaniga. Different hpmc viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system : a study on process parameters and in vitro performances. *Eur. J. Pharm. Sci*, 22 :469–476, 2004. (Cité en page 10.)
- [17] P. Buri. *J. suisse de pharm.* (114) :405–411, 1976. (Cité en page 10.)
- [18] W. Yie Chien and S. Lin. Drug delivery : Controlled release. page 1082. (Cité en page 10.)
- [19] J. Siepmann and F Siepmann. Time-controlled drug delivery systems. In *Modern pharmaceuticals*, page 1. (Cité en page 10.)
- [20] N. G. DAS and S.K. DAS. N. g. das and s.k. das. In *Pharmtech*, page 10, 2003. (Cité en page 10.)
- [21] S Segot-Chicq, E Teillaud, and N A Peppas. Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. intérêt et applications. *S. T. P. PHARMA*, page 25, 1985. (Cité en pages 10 et 20.)
- [22] Olivier Allo, Pascale Blanc, and Marie-Ange. *tome1 : les formes pharmaceutiques*. Pharmacie Galénique BP S14, 2013. (Cité en pages 11, 14 et 15.)
- [23] Vincent Grenouilleau. Modification galénique des formes orales sèches : amélioration des pratiques en gériatrie, thèse de doctorat, 2014. (Cité en pages viii et 16.)
- [24] Welling Peter and G. Absorption of drugs. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, pages 19–33, 2007. (Cité en page 16.)
- [25] Mayersohn and M. Principles of drug absorption. *Modern pharmaceuticals*, pages 23–80, 2005. (Cité en page 16.)
- [26] J, F Siepmann, and T Florence Alexander. Factors influencing oral drug absorption and drug availability. *Modern pharmaceuticals*, pages 117–154, 2002. (Cité en page 16.)
- [27] A Le HIR, J C Chaumeil, and D Brossard. *Biodisponibilité des formes orales*. MASSON, PARIS, 2009. (Cité en page 16.)
- [28] J A Uchizono. *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. McGraw Hill, 2006. (Cité en page 16.)
- [29] Puisieux, F, M Seiller, and J P Devissaguet. Les systèmes de délivrance des médicaments : un réel progrès pour la thérapeutique, annales pharmaceutiques françaises. Master’s thesis, 2006. (Cité en page 18.)
- [30] Y Qiu and G Zhang. In : *Research and development aspects of oral controlled release dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed D L Wise and Marcel Dekker, pages 465–504. New York, 2000. (Cité en page 18.)

Bibliographie

- [31] F Atyabi, H L Sharma, H A H Mohammad, and J T Fell. Controlled drug release from coated floating ion exchange resin beads. , *J. Control.Release*, 42 :25–28, 1996. (Cité en page 18.)
- [32] M Ichikawa, S Watanabe, and Y Miyake. A new multiple-unit oral floating dosage system. i : Preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics. *J. Pharm. Sc*, 80 :1062–1066, 1991. (Cité en page 18.)
- [33] V Iannuccelli, G Coppi, M T Bernabei, and R Cameroni. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. part i. formulation study. *Int. J. Pharm*, 174 :47–54, 1998. (Cité en page 18.)
- [34] E Bugarelli, F Forni, and M T Bernabei. Effect of matrix composition and process conditions on casein-gelatin beads floating properties. *Int. J. Pharm*, 198 :157–165, 2000. (Cité en page 18.)
- [35] J Hamdani, A J Moés, and K Amighi. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. *Int. J. Pharm*, 245 :167–177, 2002. (Cité en page 18.)
- [36] C L Stevenson, F Theeuwes, and J C Wright. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, volume 225-253., chapter Osmotic Implantable Delivery Systems. New York, 2000. (Cité en page 18.)
- [37] H C Ansel. Modified release dosage forms and drug delivery systems. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, pages 229–236, 1999. (Cité en page 20.)
- [38] M Ungur. Formulation de comprimé pour libération soutenue de principe actif. Master's thesis, Université de Montréal, Mémoire (M.Sc.), 2004. (Cité en page 20.)
- [39] R I Mahato. Biopharmaceutical and physiological considerations. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery 2007 : Boca Raton, FL : CRC Press*, pages 29–43, 2007. (Cité en pages 20 et 21.)
- [40] F Brouillet. *Contribution au developpement de matrices hydrophiles a base d'amylose substitue : aspects physicochimiques et galeniques*. PhD thesis, Université de Montreal, 2007. (Cité en pages 20 et 22.)
- [41] A.K. Dash and G.C. Cudworth. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 40 :1–12, 1998. (Cité en page 21.)
- [42] V.V. Ranade. "drug delivery systems". implants in drug delivery. *Journal of Clinical Pharmacology*, 30 :871–889, 1990. (Cité en page 21.)
- [43] P. Buri. Définition et classification des systèmes matriciels. in *S. T. P. PHARMA.*, pages 193–199, 1987. (Cité en page 21.)
- [44] R.G. Wiegand and J.D. Taylor. An exponential expression for in vitro release of drug from sustained-release preparations. *Drug Standards.*, 27 :165–171, 1959. (Cité en page 21.)

Bibliographie

- [45] D.J. Campbell and J.G. Theivagt. Determination of drug release from gradual release preparations. *Drug standards*, 26 :73–76, 1958. (Cité en page 21.)
- [46] S.K. Chandrasekan, R.M. Wright, and M.J. Yuen. Controlled release : status and future prospects in : Controlled release delivery systems. *New York, Roseman et S.Z. Mansdorf Ed., Marcel Dekker*, page 8 T., 1983. (Cité en page 21.)
- [47] Higuchi. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm.Sci*, 50 :874, 1961. (Cité en page 21.)
- [48] T. Higuchi. Mechanism of sustained-action medication : theoretical analysis of rate release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci*, 52 :1145, 1963. (Cité en pages 21, 23, 36 et 37.)
- [49] J. Lazarus and J. Cooper. Absorption, testing and clinical evaluation of oral prolonged action drug. *J. Pharm. Sci*, 50 :715–732, 1961. (Cité en page 21.)
- [50] N. A. Peppas and C. Bindschaedler. *S T P Pharma*, 2 :38–46, 1986. (Cité en page 21.)
- [51] Dunn R L. *Polymeric matrices in "Polymeric mgs and drug delivery systems*. 469. ACS Symposium, Washington U.S.A, 1991. (Cité en page 21.)
- [52] T. Salsa, F. Veiga, and M.E. Pina. Oral controlled release dosage forms i.cellulose ether polymers in hydrophilic matrices. *Drug development and industrial Pharmacy*, 23(9) :929–938, 1997. (Cité en page 22.)
- [53] Y. Zhou and X.Y. Wu. Finite element anaysis of diffusional drug release from complexe matrix system i. complex gemoetries and composite structures. *Journal of controlled release*, 49 :277–288, 1997. (Cité en page 22.)
- [54] A Le Hir. *Pharmacie galénique : bonne pratiques de fabrication des médicaments*, page 251. Masson, Paris, 8ème édition edition, 2001. (Cité en page 23.)
- [55] Jantzen G M and Robinson J R. *Modern pharmaceutics*, volume 72, chapter Sustained and controlled release drug delivery systems, pages 575–609. Marcel Dekker Inc, New York, 1996. (Cité en pages viii et 24.)
- [56] Dakkuri A, Schroeder H. G., and DeLuca P.P. Sustained release from inert wax matrices. ii. effect of surfactants on tripeleennamine hydrochloride release. *J. Phm. Sci*, 67(3) :354–357, 1978. (Cité en page 25.)
- [57] D'Arcy P F, Griffin J P, Jenkins J S, Kirk W F, and Peacock A W C. Sustained release formulation of prednisolone administered orally to man. *Phm. Sci*, 60 :1028–1033, 1971. (Cité en page 25.)
- [58] Desai S J and Simonelli A P. and Higuchi W. Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. *J. Phm. Sci*, 54 :1459–1464, 2001. (Cité en page 25.)
- [59] Wiseman E H and Federici N J. Development of a sustained-release aspirin tablet. *J. Pharm. Sci*, 57 :1535–1539, 1986. (Cité en page 25.)
- [60] Schwartz J B, Simonelli A P, and Higuchi W. Drug release from wax matrices. ii. application of a mixture theory to the suiphanilamide-wax system. *J. Pharm. Sci*, 57 :278–282, 1968. (Cité en page 25.)

Bibliographie

- [61] Lordi N G. *The theory and practice of industrial pharmacy*, chapter Sustained releare dosage froms, pages 43 0–456. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986. (Cité en page 25.)
- [62] Korsmeyer R W, Gurny R, Doelker E, Buri P, and Peppas N A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. 1. Pharm*, 15 :25–35, 1983. (Cité en pages 25, 36 et 37.)
- [63] Sinha V R and Kumria R. Microbially triggered drug delivery to the colon. *Eur. 1. Pharm. Sei*, 18 :3–18, 2003. (Cité en page 26.)
- [64] S Leon and A B C Yu. *Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics*, chapter Modified release drug products, pages 169–187. Stamford, fourth edition edition, 1999. (Cité en page 26.)
- [65] S Furlanetto, M Cirri F Maestrelli, G Corti, and P Mura. Study of formulation variables influencing the drug release rate from matrix tablets by experimental design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 62(1) :77–84, 2006. (Cité en page 26.)
- [66] Chandra, R, and R Rustgi. *Progress in Polymer Science*, volume 23, chapter , Biodegradable polymers, pages 1273–1335. 1998. (Cité en page 26.)
- [67] Luginbühl, R, and H Leuenberger. Use of percolation theory to interpret water uptake, disintegration time and intrinsic dissolution rate of tablets consisting of binary mixtures. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 69(3) :127–134, 1994. (Cité en pages viii et 27.)
- [68] Rinaudo M. *Progress in Polymer Science*, volume 31. 2006. (Cité en page 27.)
- [69] Lim S H and Hudson S M. Polymer review. *Journal of Macromolecular Science*, 43 :223–269, 2003. (Cité en page 27.)
- [70] NoH K andPark N Y, Lee S H, and Meyers S P. *International Journal of Food Microbiology*, 74 :65–72, 2002. (Cité en page 27.)
- [71] Kim, D Y, and Y H Rhee. Biodegradation of microbial and synthetic polyesters by fungi. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 61(4) :300–308, 2003. (Cité en page 28.)
- [72] X Yang, B Zhu, T Dong, P Pan, X Shuai, and Y Inoue. *Macromol biosci*. 8 :1116, 2008. (Cité en page 28.)
- [73] S Sahoo, A Sasmal, D Sahoo, and P Nayak. *J. Appl. Polymer Science*, 118 :3167, 2010. (Cité en page 28.)
- [74] Z Mao, B Wang, L Ma, C Gao, and J Shen. *Nanomedicine : Nanotechnology, biology, and medicine*. 3 :2015, 2007. (Cité en page 28.)
- [75] V Natarajan, N Krithica, B Madhan, and P K Sehgal. *J. Pharmaceutical Sciences*, 100 :195, 2011. (Cité en page 28.)
- [76] K Diaf, Z El Bahri, N Chafi, L Belarbi, and A Mesli. *Chemical papers*. 66(8), 2012. (Cité en page 28.)

Bibliographie

- [77] L Belarbi, N Boudouaia, and A Mesli. *Physical and Chemical News*, volume 46. 2009. (Cité en page 28.)
- [78] MR Aberturas, J Molpeceres, M Guzman, and F Garcia. *J Microencapsul*, 19 :61, 2002. (Cité en page 28.)
- [79] RC Mundargi, S Srirangarajan, SA Agnihotri, SA Patil, S Ravindra, SB Setty, and TM Aminabhavi. *J. Controlled Release*, 119 :59, 2007. (Cité en page 28.)
- [80] S Gibaud, N Jabir Al Awwadi, C Ducki, and A Astier. *Int J Pharm*, 269 :491, 2004. (Cité en page 28.)
- [81] Wawrezynieck A and Benoit J P. *Medecine-Sciences*, 24 :659–664, 2008. (Cité en page 28.)
- [82] Tamarro L, Russo G, and Vittoria V. *Journal of Nanomaterials*, 8 :10–1155, 2009. (Cité en page 28.)
- [83] S Muschert, F Siepmann, B Leclercq, B Carlin, and J Siepmann. Simulated foodeffects on drug release from ethylcellulose : Pva-peg graft copolymer-coated pellets. *DrugDev. Ind. Pharm*, 36(2) :173–179, February 2010. (Cité en page 29.)
- [84] Winzenburg G, Schmidt c, Fuchs S, and Kissel T. Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems. *Adv. Drug Delivery Rev*, 56 :1453–1466, 2004. (Cité en page 30.)
- [85] Heller J, Baker R W, Gale R M, and Rodin J O. Controlled drug release by polymer dissolution i.partial esters of maleic anhydride copolymers-properties and theory. *J. Appl. Polym. Sci.*, 22 :1991 –2009, 1978. (Cité en page 32.)
- [86] Langer R. Novel drug delivery systems. *Chemistry in Britain*, 26 :232 –236, 1990. (Cité en page 32.)
- [87] H-W Hui, J R Robinson, and V H Lee. *Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems*, chapter Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications, pages 373–432. New York, 1987. (Cité en page 33.)
- [88] PG Welling and M R Dobrinska. *Dosing Consideration and Bioavailability Assessment of Controlled Drug Delivery Systems*, chapter Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications,, pages 253–291. New York, 1987. (Cité en pages viii et 33.)
- [89] Cranck. *The Mathematics of Diffusion*, volume 6. Oxford, 2nd ed edition, 1975. (Cité en page 35.)
- [90] Freitas M N and Marchetti J M. *Int. J. Pharm*, 201 :295, 2005. (Cité en page 37.)
- [91] Narisimhan B, Mallapragada S K, Peppas, and N A. *Encyclopedia of controlled drug delivery*, chapter Release kinetics, data interpretation. John Wiley and Sons, Inc, New York, 1999. (Cité en page 37.)
- [92] Grassi M and Grassi G. *Curr. Drug Deliv*, volume 97. 2 edition, 2005. (Cité en page 37.)
- [93] Shoaib H M, Tazeen J, Merchant A H, and Yousuf I R. *Pak. J. Pharm. Sci*, 119 :19, 2006. (Cité en page 37.)

- [94] PharmaTutor, Formulation and Evaluation of Amoxicillin Trihydrate Modified Release Dosage Forms 2015. PharmaTuto.
- [95] Richard, J., Benoit, J.P., 2000, Microencapsulation, Techniques de l'Ingenieur, J 2210, 1-20.
- [96] Kreuter J., 1994. Nanoparticles, in : J. Kreuter (Ed.), Colloidal Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, New York, 219-343.
- [97] Gombatz W., Pettit D.K., 1995. Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery, Rev. Bioconjugate Chem., 6, 332-351
- [98] Couvreur P., Dubernet C., Puissieux F., 1995. Controlled drug delivery with nanoparticles : current possibilities and future trends, Eur. J. Pharm. Biopharm., 41, 2-13
- [99] Boh, B., Sumiga, B., 2008, Microencapsulation technology and its applications in building construction materials, RMZ Materials and Geoenvironment, Vol. 55(3), 329-344
- [100] Pinto Reis C., Neufeld R.J., Ribeiro A.J., Veiga F., 2006. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drugloaded polymeric nanoparticles, Nanomedicine : Nanotech., Biology and Medic., 2, 8-21
- [101] Gao H., Yang W., Min K., Zha L., Wang C., Fu S., 2005. Thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide) nanocapsules with controlled permeability, Polymer, 46, 1087-1093
- [102] Lamprecht A., Yamamoto H., Takeuchi H., Kawashima Y., 2004. pH-sensitive microsphere delivery increases oral bioavailability of calcitonin, J. Control. Release, 98, 1-9
- [103] Sauer M., Streich D., Meier W., 2001. pH-sensitive nanocontainers, Adv. Mater., 13, 1649-1651
- [104] Siepmann J., Faisant N., Akiki J., Richard J., Benoit J.P., 2004. Effect of the size of biodegradable microparticles on drug release : experiment and theory, J. Control. Release, 96, 123-134
- [105] Sansdrap P., Moes A.J., 1993. Influence of manufacturing parameters on the size characteristics and the release profiles of nifedine from poly(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres, Int. J. Pharm., 98, 157-164
- [106] Berklund C., King M., Cox A., Kim K., Pack D.W., 2002. Precise control of PLG microsphere size provides enhanced control of drug release rate, J. Control. Release, 43, 47-58.
- [107] Berklund C., Kim K., Pack D.W., 2003. PLG microsphere size controls drug release rate through several competing factors, Pharm. Res., 20, 1055-1062.
- [108] Capan Y., Woo B.H., Gebrekidan S., Ahmed S., DeLuca P.P., 1999. Influence of formulation parameters on the characteristics of poly(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres containing poly(L lysine) complexed plasmid DNA, J. Control. Release, 60, 279-286

- [109] Klose D., Siepmann F., Elkharraz K., Krenzlin S., Siepmann J., 2006. How porosity and size affect the drug release mechanisms from PLGA-based micro-particles, *Int. J. Pharm.*, 314, 198-206
- [110] Finch, C.A., Bodmeier, R., 2005, *Microencapsulation*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim ,10.1002/14356007.a16-575.
- [111] O'Donnel P.B., McGinity J.W.,1997. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 28,25-42.
- [112] Li M., Rouaud O., Poncelet D., 2008. Microencapsulation by solvent evaporation : State of the art for process engineering approaches, *Int. J. Pharm.*, 363,26-39.
- [113] Pandya P., Gattani S., Jain P., Khirwal L., Surana S., 2008. Co-solvent Evaporation Method for Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Poorly Aqueous Soluble Drug Simvastatin : In vitro-In vivo Evaluation, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 9,1247-1252.
- [114] Perez M.H., Zinutti C., Lamprecht A., Ubrich N., Astier A., Hoffman M., Bodmeier R., Maincent P., 2000. The preparation and evaluation of poly(ϵ -caprolactone) microparticles containing both lipophilic and hydrophilic drug, *J. Control. Rel.*, 65,429-438.
- [115] Witchi C., Doelker E., 1998. Influence of the microencapsulation method and peptide loading on poly(lactic acid) and poly(lactic-co-glycolic acid) degradation during in vitro testing, *J. Control Release*, 51,327-341.
- [116] C. Schugens, N. Laruelle, N. Nihant, C. Grandfils, R. Jerome, P. Teyssié, 1994. Effect of the emulsion stability on the morphology and porosity of semi crystalline poly l-lactide microparticles prepared by w/o/w double emulsion- evaporation, *J. Control. Release*, 32,161-176.
- [117] Benoit J.P., Richard J., Venier-Julienne M.C., 2013. *Microencapsulation. Techniques de l'ingénieur*, J2210,1-22.
- [118] El Bahri Z., 2007. *Microencapsulation par évaporation de solvant. Thèse de doctorat.*
- [119] Kim B.K., Hwang S.J., Park J.B., Park H.J., 2005. Characteristics of felodipine-located poly(ϵ -caprolactone) microspheres, *J. Microencapsul.*, 22,193-203.
- [120] Kerdudo A., 2014. *Optimisation de la conservation des cosmétiques : impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation. Thèse de doctorat. Nice.*
- [121] O'Hagan D.T., 1998. Microparticles and Polymers for the Mucosal Delivery of Vaccines, *Adv. Drug Del. Rev.*, 34, 305-320.
- [122] Carino G.P., Jacob J.S., Mathiowitz E., 2000. Nanospheres based oral insulin delivery, *J. Control Rel.*, 65, 261-269

- [123] Mosqueira V.C.F., Legrand P., Morgat J.L., Vert M., Mysiakine E., Gref R., Devissaguet J.P., Barrat G., 2001. Biodistribution of long-circulating PEG-grafted nanocapsules in mice : Effects of PEG chain length and density, *Pharm. Res.*, 18, 1411-1419
- [124] Gupta K.C., Ravi Kumar M.N.V., 2001. pHdependent hydrolysis and drug release behavior of chitosan/poly(ethylene glycol) polymer network microspheres, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 12, 753-759.
- [125] Shu B., Yu W., Zhao Y., Liu X., 2006. Study on microencapsulation of lycopene by spray-drying. *J. Food Eng.*, 76, 664-669.
- [126] W. Seifriz, Studies in Emulsions. III. Double Reversal of Oil Emulsions Occasioned by the Same Electrolyte, *J. Phys. Chem*, Vol. 29, 1925, 739-749.
- [127] C.M. Adeyeye, J.C. Price, Effect of non-ionic surfactant concentration and type on the formation and stability of W/O/W multiple emulsions : microscopic and conductimetric evaluations, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 1, 1991, 725-736.
- [128] D. Clausse, I. Pezron, A. Gauthier, Water transfer in mixed water-in-oil emulsions studied by differential scanning calorimetry, *Fluid Phase Equilibria (13th IUPAC Conference on Chemical Thermodynamics)*, Vol. 110, 1995, 137-150.
- [129] A. Drelich, J.L. Grossiord, F. Gomez, D. Clausse, I. Pezron, Mixed O/W emulsions stabilized by solid particles : A model system for controlled mass transfer triggered by surfactant addition, *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol. 386, 2012, 218-227.
- [130] M. Poux, J.P. Canselier, Procédés d'émulsification : techniques et appareillage, *Technique de l'Ingénieur*, J2 153, 2004, 1-14.
- [131] P. Brochette, Formulation des émulsions et des microémulsions, *Les cahiers « Formulation et Formation »*, Vol. 7, 1996, 62-89.
- [132] J.P. Canselier, M. Poux, Procédés d'émulsification : mécanismes de formations des émulsions, *Technique de l'Ingénieur*, J2 152, 2004, 1-11.
- [133] O. Carrier, De la formation de gouttelettes à l'émulsification : approche expérimentale à microéchelle, Université de Lorraine, Laboratoire Réactions et Génie des Procédés, Thèse de Doctorat, 2012.
- [134] S. Fouilloux, Nanoparticules et microfluidique pour un système modèle d'émulsions de Pickering, Etude des mécanismes de stabilisation et déstabilisation, Université Pierre et Marie Curie, Thèse de Doctorat, 2011.
- [135] A.L. Fameau, A. Saint-Jalmes, F. Cousin, J-P Douliez, J.P, Acides gras : tensioactifs verts et propriétés moussantes originales, *Technique de l'Ingénieur*, IN 156, 2012, 1-11.
- [136] A. Drelich, Emulsions formulés avec des particules de silice : caractérisation, stabilité, transfert de matière, Université de Technologie de Compiègne, Thèse de doctorat, 2009.

- [137] [http:// biochimej.univangers.fr/ Page2/ COURS/ 3CoursdeBiochSTRUCT/ 4BiochimieIndust rielle/ 1BiochIndust.htm](http://biochimej.univangers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/4BiochimieIndustrielle/1BiochIndust.htm). Consulté le 08 Juillet 2014.
- [138] B. Jönsson, B. Lindman, K. Holmberg, B. Kromberg, Surfactants and polymers in aqueous solution, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, 1998.
- [139] W.C. Griffin, J. Soc.Cosmetic Chemists,5,249,1954.
- [140] O.D. Dailey, C.C. Dowler, B.G. Mullinix, J.Agric.Food Chem. 1993, 41, 1517-1522.
- [141] A. André-Abrant, J.L. Taverdet and J.Jay, Eur. Polym. J., 2001, 37, 955-963.
- [142] E.G. de Jalon, M.J. Blanco-Prieto, P. Ygartua, S. Santoyo, Eur. J. of Pharm. And Biopharm.,2003, 56, 183-187,.
- [143] S. Gibaud, A. Bonneville, A. Astier, Int. J. Pharm., 2002, 242, 197-201.
- [144] A. Lamprecht, H.Yamamoto, H.Takeuchi, Y. Kawashima, J. Controlled Release, 2003, 90, 313-322.
- [145] M. Shi , Y-Y Yang , C-S. Chaw, S-H. Goh, S. M. Moochhala , S. Ng , J. Heller, J. Controlled Release, 2003, 89, 167-177.
- [146] R. Van Dijkhuizen-Radersma, F.L. Peters, N.A. Stienstra, D.W. Grijpma, J. Feijen, K.de Groot, J.M. Bezemer, Biomaterials, 2002, 23(6), 1527-1536.
- [147] M. Kiliçarslan, T. Baykara, Int. J. Pharm. ,2003, 252, 99-109.
- [148] I. Liu Fang, J.H. Kuo, K.C. Sung, O.Y.P. Hu, Int. J. Pharm. 2003, 257, 23-31.
- [149] P.C. Wu, Y.B. Huang, J.I. Chang, M.J. Tsai, Y-H. Tsai, Int. J. Pharm., 2003, 260, 115-121.
- [150] Y. Miyazaki, K. Ogihara, S. Yakou, T. Nagay, K. Takayama, Int. J. Pharm. 2003, 258, 21-29.
- [151] A. Amperiadou, M. Georgarakis, Int. J. Pharm. 1995, 115, 1-8.
- [152] G. Uzunkaya, N. Bergisadi, Il Farmaco, 2003, 58, 509-512.
- [153] B. P. Binks and T. S. Horozov, Colloidal particles at liquid interfaces, Cambridge University Press, 2006.
- [154] 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.
- [155] Bolourtchian N., Karimi K., Aboofazeli R., 2005.Preparation and characterization of ibuprofen microspheres, J. Microencapsul., 22, 529-538.
- [156] Huang Y.Y., Chung T.W., Tzeng T.W., 1997.Drug release from PLA/PEG microparticulates, Int. J. Pharm., 156, 9-15.
- [157] Suave J., Dall'Agnol E.C., Pezzin A.P.T., Meier M.M., Silva D.A.K., 2010. Biodegradable microspheres of poly(3-hydroxybutyrate)/poly(ϵ -caprolactone) loaded with Malathion pesticide : preparation, characterization, and in vitro controlled release testing, J. Appl. Polym. Sci., 117 3419-3427.

- [158] Al Haushey L., Bolzinger M.A., Bordes C.,Gauvrit J.Y., Briancon S., 2007. Improvement of a bovine serum albumin microencapsulationprocess by screening design, *Int. J. Pharm.*, 344, 16-25.
- [159] Dordunoo S.K., Jackson J.K., Arsenault L.A.,Oktaba A.M., Hunter W.L., Burt H.M., 1995. Taxol encapsulation in poly (ϵ - caprolactone) microspheres, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 36279-282.
- [160] Aberturas M.R., Molpeceres J., Guzman M.,Garcia F., 2002. Development of a new cyclosporine formulation based on poly (caprolactone) microspheres, *J. Microencapsul.*, 19, 61-72.
- [161] Benoit M.A., Baras B., Gillbard J., 1999. Preparation and characterization of protein-loaded poly(ϵ -caprolactone) microparticles fororal vaccine delivery, *Int. J. Pharm.*, 184,73-84.
- [162] Freytag T., Dashevsky A., Tillman L., Hardee G.E., Bodmeier R., 2000. Improvement of the encapsulation efficiency of oligonucleotide- containing biodegradable microspheres, *J. Control. Release*, 69,197-207.
- [163] Sah H., 1997. Microencapsulation techniques using ethyl acetate as a dispersed solvent : effects of its extraction rate on the characteristics of PLGA microspheres, *J. Control. Release*, 47,233-245
- [164] Sah H., 2000. Ethyl formate-alternative dispersed solvent useful in preparing PLGA microspheres, *Int. J. Pharm.*, 195, 103-113.
- [165] Maia J.L., Santana M.H.A., Ré M.I., 2004.The effect of some processing conditions on the characteristics of biodegradable microspheres obtained by an emulsion solvent evaporation process. *Braz. J. Chem. Eng.*, 21,01-12.
- [166] Herrmann J., Bodmeier R., 1998. Biodegradable somatostatin acetate containing microspheres prepared by various aqueous and non-aqueous solvent evaporation methods, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 45, 75-82
- [167] Bodmeier R., McGinity J.W., 1988. Solvent selection in the preparation of poly(d,l-lactide) microspheres prepared by the solvent evaporation method, *Int. J. Pharm.*, 43, 179-186.
- [168] Bodmeier R., McGinity J.W., 1987. The preparation and evaluation of drug-containing poly(d,l-lactide) microspheres formed by the solvent evaporation method, *Pharm. Res.*, 4, 465-471.
- [169] Liggins R.T., D'Amours S., DemetrickJ.S.,Machan L.S., Burt H.M., 2000. Paclitaxel loaded poly(l-lactic acid) microspheres for the prevention of intraperitoneal carcinomatosis after a surgical repair and tumor cell spill, *Biomaterials*, 21,1959-1969.
- [170] Zhu K.J., Li Y., Jiang H.L., Yasuda H., Ichimaru A., Yamamoto K., Lecomte P., Jerome R., 2005. Preparation, characterization and in vitro release properties of ibuprofen-loaded microspheres based on polylactide, poly(ϵ -caprolactone) and their copolymers, *J. Microencapsul.*, 22, 25-36.

- [171] Le Corre P., LeGuevello P., GajanV.,Chevanne F., LeVerge R., 1994. Preparation and characterization of bupivacaine-loaded polylactide and polylactide-co-glycolide microspheres, *Int. J. Pharm.*, 107,41-49.
- [172] Jeong J.C., Lee J., Cho K., 2003. Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly(ϵ -caprolactone) microspheres, *J. Control. Rel.*, 92, 249-258.
- [173] Yang C.Y., Tsay S.Y., Tsiang R.C.C.,2000.An enhanced process for encapsulating aspirin in ethylcellulose microcapsules by solvent evaporation in an O/W emulsion, *J. Microencapsul.*, 17,269-277.
- [174] Yang Y.Y., Chung T.S., Ng N.P., 2001. Morphology, drug distribution and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double emulsion solvent extraction/evaporation method, *Biomaterials*, 22,231-241.
- [175] Chung T.W., Huang Y.Y., Liu Y.Z.,2001.Effectsof the rate of solvent evaporation on the characteristics of drug loaded PLLA and PDLLA microspheres, *Int. J. Pharm.*, 212,161-169.
- [176] Sah H., Toddywala R., Chien Y.W., 1994.The influence of biodegradable micro-encapsule formations on controlled release of a protein. *J. Control. Release* 30,201-211.
- [177] Thompson C. J., Hansford D., HigginsS.,Rostron C.,Hutcheon G.A.,MundayD.L., 2007. Evaluation of ibuprofen-loaded microspheres prepared from novel copolyesters. *Int. J. Pharm.*, 329,53-61.
- [178] Jeffery H., Davis S.S., O'Hagan D.T., 1993. The preparation and characterization of poly(lactide-co-glycolide) microparticles : II. The entrapment of a model protein using a (water-in-oil)-in water emulsion solvent evaporation technique, *Pharm. Res.*, 10, 362-368
- [179] Dhanaraju M.D., Sathyamoorthya N., Sundar V.D., Suresh C., 2010. Preparation of poly (epsilon-caprolactone) microspheres containing Etoposide by solvent evaporation method, *Asian J. Pharm. Sci.*, 5, 114-122.
- [180] Grandfils C., Flandroy P., Nihant N., BarbetteS.,Jerome R., Teyssie P., Thibaut A., 1992. Preparation of poly (D,L) lactide microspheres by emulsion-solvent evaporation, and their clinical applications as a convenient embolicmaterial,*J.Biomed. Mater. Res.*, 26,467-479.
- [181] Jeyanthi R., Mehta R.C., ThanooB.C.,DeLuca P.P., 1997. Effect of processing parameters on the properties of peptide-containing PLGA microspheres, *J. Microencapsul.*, 14,163-174.
- [182] Li W.-I., Anderson K.W., Mehta R.C., DeLuca P.P., 1995 a. Prediction of solvent removal profile and effect on properties for peptide loaded PLGA microspheres prepared by solvent extraction/evaporation method, *J. Control. Release*, 37, 199-214.

- [183] Jeffery H., Davis S.S., O'Hagan D.T., 1993. The preparation and characterization of poly(lactide-co-glycolide) microparticles : II. The entrapment of a model protein using a (water-in-oil)-in water emulsion solvent evaporation technique, *Pharm. Res.*, 10, 362-368.
- [184] Rodriguez M., Vila Jato J.L., Torres D., 1998. Design of a new multiparticulate system for potential site-specific and controlled drug delivery to the colonic region, *J. Control. Release*, 55, 67-77.
- [185] Rafati H., Coombes A.G., Adler J., Holland J., 1997. Davis S.S., Protein-loaded poly(dl-lactide-co-glycolide) microparticles for oral administration : formulation, structural and release characteristics, *J. Control. Release*, 43, 89-102.
- [186] Conti B., Genta I., Modena T., Pavanetto F., 1995. Investigation on process parameters involved in polylactide-co-glycolide microspheres preparation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21, 615-622.
- [187] Jeffery H., Davis S.S., O'Hagan D.T., 1991. The preparation and characterisation of poly(lactide-co-glycolide) microparticles. I : Oil-in-water emulsion solvent evaporation, *Int. J. Pharm.*, 77, 169-175.
- [188] Hinze J.O., 1955. Fundamentals of the hydrodynamic mechanism of splitting in dispersion processes, *AIChE J.*, 1, 289-295.
- [189] Zhang J.X., Zhu K.J., Chen D., 2005. Preparation of bovine serum albumin loaded poly (d,l-lactic-co-glycolic acid) microspheres by a modified phase separation technique, *J. Microencapsul.*, 22, 117-126.
- [190] Mateovic T., Kriznar B., Bogataj M., Mrhar A., 2002. The influence of stirring rate on biopharmaceutical properties of Eudragit RS microspheres. *J. Microencapsul.*, 19, 29-36.
- [191] Gabor F., 1999. Ketoprofen-poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) microspheres : influence of manufacturing parameters and type of polymer on the release characteristics, *J. Microencapsul.*, 16, 1-12.
- [192] Li W.I., Anderson K.W., DeLuca P.P., 1995b. Kinetic and thermodynamic model in the formation of polymeric microspheres using solvent extraction/evaporation method, *J. Control. Release*, 37, 187-198.
- [193] Matsuura S., Ishii R., Itoh T., Hamakawa S., Tsunoda T., Hanaoka T., Mizukami F., 2011. Immobilization of enzyme-encapsulated nanoporous material in a microreactor and reaction analysis, *Chem. Eng. J.*, 167, 744-749.
- [194] Richard, J., Benoit, J.P., 2000, Microencapsulation, *Techniques de l'Ingénieur*, J 2210, 1 -20
- [195] Guery J., 2006, Emulsions doubles cristallisables : stabilité, encapsulation et relargage, Docteur en physique (Spécialité : Sciences des Matériaux), Université du Paris VI, Laboratoire de Liquides Ioniques et Interfaces Chargées à Paris, P38.
- [196] Shah SS, Cha Y, Pitt CG. Poly(glycolic acid-co-D,L-lactic acid) : diffusion or degradation controlled drug delivery, *J. Control. Rel.* 18 (1992) 261-270.

- [197] Dash S., Murthy P.N., Nath L., Chowdhury P., 2010. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta. Pol. Pharm.*, 67, 217-23.
- [198] Huang X and Brazel CS, On the importance and mechanisms of burst release in matrix controlled drug delivery systems. *J Control Release* 73 (2001) 121-36.
- [199] Yeo Y and Park K. Control of encapsulation efficiency and initial burst in polymeric microparticle systems. *Arch Pharm Res.* 27 (2004)1-12.
- [200] Madene A, Jacquot M, Scher J and Desobry S. Flavour encapsulation and controlled release. *International Journal of Food Science and Technology* 41(2006) 1-21.
- [201] Shinha V.R., Trehan A., 2005. Formulation, characterization, and evaluation of ketorolac tromethamine-loaded biodegradable microspheres, *Drug. Deliv.*, 12,133-139.
- [202] Dhanaraju M.D., Vema K., JayakumarR., Vamsadhara C., 2003. Preparation and characterisation of injectable microspheres of contraceptive hormones, *Int. J. Pharm.*, 268,23-29.
- [203] Makino K., Mogi T., Ohtake N., Yoshida M., Ando S., Nakajima T., Ohshima H., 2000. Pulsatile drug release from poly (lactide-co- glycolide) microspheres : how does the composition of the polymer matrices affect the time interval between the initial burst and the pulsatile release of drugs, *Colloids Surf. B : Biointerfaces*, 19,173-179.
- [204] Roy S., Pal M., Gupta B.J., 1992. Indomethacin-loaded microspheres : design and preparation by a multiple-emulsification technique and their in vitro evaluation, *Pharm. Res.*, 9,1132-1136.
- [205] Edlund U., Albertsson A.C.,2000.Morphology engineering of a novel poly(l-lactide)/poly(1,5-dioxepane-2-one) microsphere system for controlled drug delivery, *J. Polym. Sci. : Part A : Pol. Chem*, 38,786-796.
- [206] Atkins P.W., 1998. *Physical Chemistry*,sixthed., Oxford University Press, Oxford,UK.
- [207] Miyajima M., Koshika A., Okada J.,IkedaM.,Nishimura K., 1997. Effect of polymer crystallinity on papaverine release from poly(l-lactic acid) matrix, *J. Control. Release*, 49,207-215.
- [208] Jalil R., Nixon, J.R.,1990.Microencapsulation using poly(l-lactic acid) II : preparative variables affecting microcapsule properties, *J. Microencapsul.*, 7,25-39.
- [209] SandersL.M.,McRaeG.I.,VitaleK.M.,KellB.A., 1985. Controlled delivery of LHRH analogues from biodegradable injectable microspheres, *J. Control. Release*, 2,187-195.
- [210] Huang Y.Y., Chung T.W., Tzeng T.W., 1997.Drug release from PLA/PEG microparticulates, *Int. J. Pharm.*, 156, 9-15.

Bibliographie

- [211] Jameela S.R., Suma N., JayakrishanaA.,1997. Protein release from poly (epsilon-caprolactone) microspheres prepared by melt encapsulation and solvent evaporation techniques : a comparative study. J. Biomater. Sci. Polym., 8, 457-466.
- [212] Gautier H., Guicheux J., Grimandi G., FaivreA., DaculsiG., MerleC., 1998. In vitro influence of apatite-granule-specific area on human growth hormone loading and release, J. Biomed. Mater. Res., 40, 606 -613.
- [213] DasS.K., DasN.G., 1998 Preparation and in vitro dissolution profile of dual polymer (*Eudragit*TM RS100 and RL100) microparticles of diltiazem hydrochloride, J. Microencapsul., 15, 445-452.

Synthèse et caractérisation des polymères et copolymères vecteurs

2.1 Introduction

Ce chapitre est consacré à la synthèse et caractérisation des polymères et des copolymères qui vont être utilisés par la suite comme matrices supports des principes actifs choisis dans ce travail. Initialement, nous avons synthétisé les polymères biodégradables (Poly ϵ -caprolactone : (PCL) et poly (acide lactique : (PLA) et des copolymères biocompatibles à base de méthacrylate de méthyle à deux taux d'amorceur. Pour identifier les polymères et les copolymères synthétisés, nous avons utilisé les techniques de caractérisation usuelles telles que la RMN carbone 13, la spectroscopie infrarouge (IR), la viscosimétrie, la Calorimétrie différentielle à balayage DSC, et la microanalyse.

2.2 Synthèse et caractérisation des produits

2.2.1 Synthèse de poly(ϵ -caprolactone) :

2.2.1.1 Réactifs utilisés :

Les réactifs utilisés pour la synthèse du PCL ont été acquis auprès de firmes de renom ce qui atteste de leur grande pureté. Les caractéristiques physiques des réactifs utilisés sont reportées dans le tableau 2.1.

TABLEAU 2.1 – Caractéristiques des réactifs

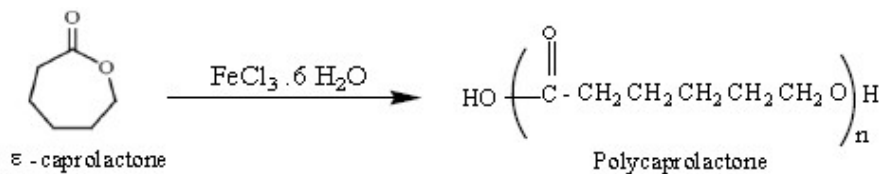
Réactifs	M (g/mol)	Teb (°C)	Tf (°C)	g/cm3	Pureté (%)
ϵ -caprolactone	114,07	235,3	/	1,0757	99,0
FeCl ₃ .6H ₂ O	270,34	-	37	-	99,0
Chloroforme	119,38	Ébullition(95%) 60-62	-91	1,474-1,480	99,0
Méthanol	32,04	40	97,6	1,323	99,7

2.2.1.2 Mode opératoire :

Le poly(ϵ -caprolactone) a été polymérisé en masse selon le mode opératoire suivant : Dans un tube à essai, on introduit 472 μ mol de FeCl₃. 6H₂O et 20 mL de ϵ -caprolactone. On laisse la réaction pendant trois heures sous barbotage d'azote, on

Chapitre 2. Synthèse et caractérisation des polymères et copolymères vecteurs

obtient un précipité blanc. La purification s'effectue par la méthode (solvant/non-solvant) (Chloroforme/méthanol) suivie d'une filtration et séchage sous vide [1]. Le schéma général de la réaction de polymérisation est comme suit :



Détermination du taux de conversion :

Le taux de conversion est donné par la formule suivante :

$$\text{taux de conversion} = \frac{\text{quantité recupere en produit}(g)}{\text{quantité du monomère initial}(g)} \times 100 \quad (2.1)$$

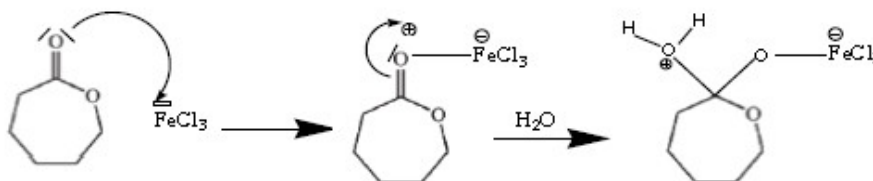
Donc :

$$T_{\text{conv}}(\text{PCL}) = \frac{17,9917}{20} = 89,96\% \quad (2.2)$$

Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme réactionnel de la polymérisation du PCL est le suivant :

- 1) Attaque de l'oxygène du carbonyle par l'amorceur .

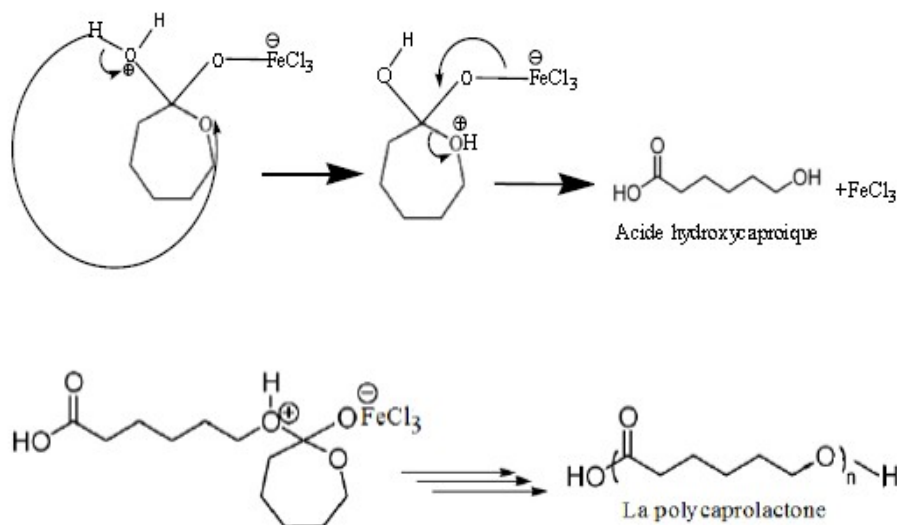


- 2) Transfert d'hydrure et rupture de la liaison oxygène-acyle conduit à la formation de l'acide hydroxycaproïque et libération de l'amorceur.
- 3) La propagation de la réaction de polymérisation s'effectue par action l'acide hydroxycaproïque avec une molécule de monomère activée :

2.2.1.3 Caractérisation du poly(ϵ -caprolactone) :

2.2.1.3.1 Spectroscopie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés à la température ambiante sur le spectrophotomètre Alpha. Bruker ATR Diamand au laboratoire de chimie des polymères, Université



d'ORAN. Les principales bandes d'absorption caractéristiques de PCL synthétisé ainsi que leurs attributions sont reportées dans le tableau 2.2 ou la position des bandes d'absorption est donnée en nombre d'ondes en cm^{-1} . Le spectre IR de PCL est présenté dans la figure 2.1.

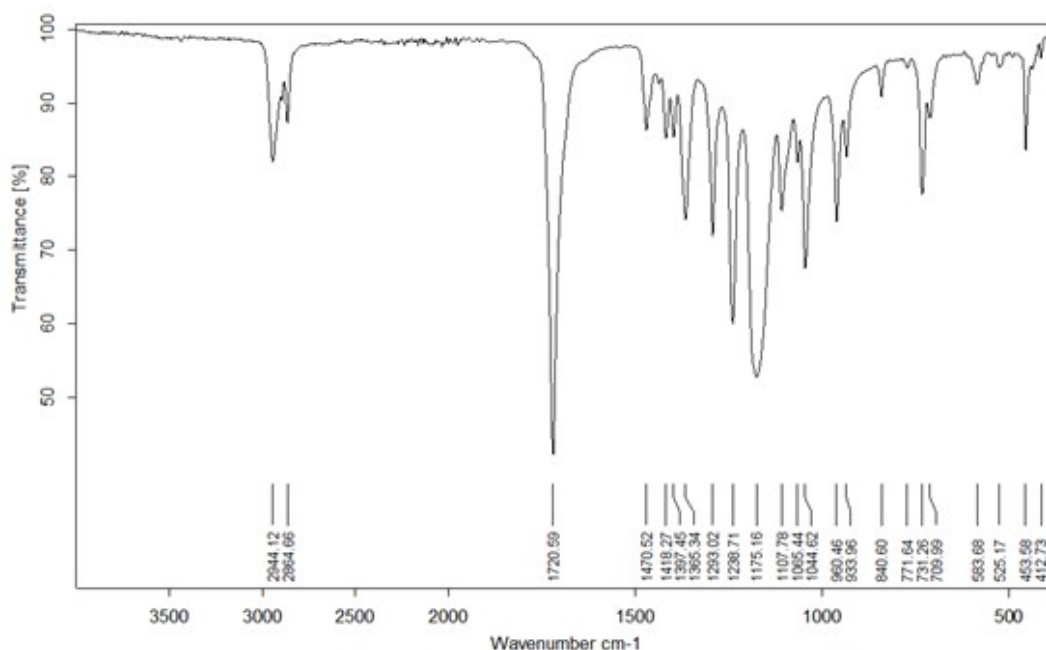


FIGURE 2.1 – Spectre IR du poly(ϵ -caprolactone).

D'après le tableau 2.2, on remarque que les principales bandes d'élongation et de déformation permettant l'identification du polymère synthétisé ont été observées.

TABLEAU 2.2 – bandes IR caractéristiques de PCL synthétisé.

N°	Groupements	Bandes, observés $\nu(cm^{-1})$
1	CH ₂ asy	2944,12
	CH ₂ sy	2864,66
2	C=O de l'ester	1720,59
3	OC-O sy	1175,16
4	COC asy	1238,71
5	C-O	1293,02
6	C-C	1107,78
7	δ C-C	731,26
8	δ C-H asy	1365,34
9	δ C-H asy	1470,52
10	δ C-C	731,26

Ainsi, la bande du groupement C=O de l'ester aliphatique, ce qui confirme l'ouverture du cycle et l'obtention de la structure aliphatique du polymère synthétisé.

2.2.1.3.2 Résonance Magnétique Nucléaire $RMN^{13}C$:

Le spectre $RMN^{13}C$ a été relevé sur le spectrophotomètre BRUCKER à 300 MHz à Oran. Les mesures ont été effectuées sur des échantillons dissous dans le chloroforme. Les déplacements chimiques exprimés en ppm sont mesurés par rapport au TMS et le tableau 2.3 résume les attributions des signaux aux carbones correspondants. Tous les signaux observés sont des singulets, puisque aucun effet de la tacticité ne peut être détecté pour les PCL. Le spectre obtenu est représenté sur la figure 2.2.

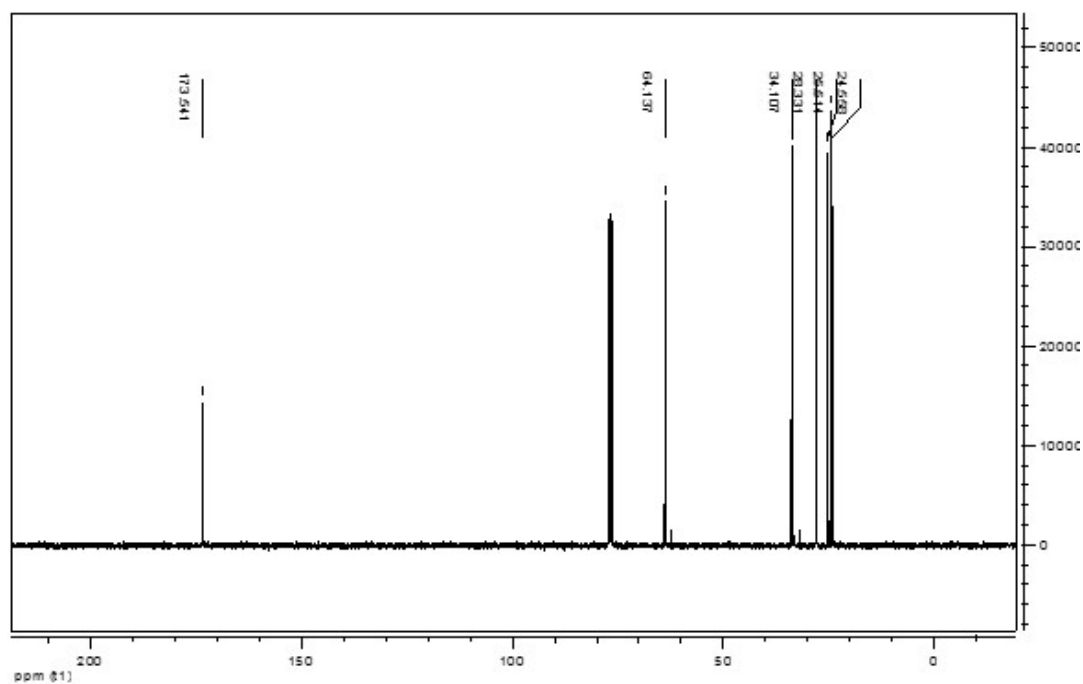
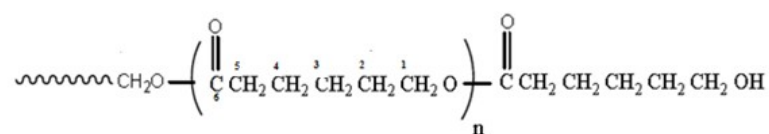


FIGURE 2.2 – Spectre RMN C13 du PCL.

TABEAU 2.3 – Déplacements chimique des signaux en $RMN^{13}C$ de PCL.

Carbone	Déplacements chimiques en ppm
3CH_2	24,558
4CH_2	25,514
2CH_2	28,331
5CH_2	34,107
1CH_2	64,137
$^6CO(ester)$	173,541

Chapitre 2. Synthèse et caractérisation des polymères et copolymères vecteurs

2.2.1.3.3 Analyse calorimétrique différentielle (DSC) :

Le thermogramme d'analyse calorimétrique différentielle de polycaprolactone PCL a été obtenu avec un appareil DSC de type Pyris 6 - Perkin Elmer. Les mesures ont été effectuées selon un cycle thermique à 10°C par minute puis le cycle thermique a été effectuée entre 10°C à 200°C avec une vitesse de chauffage de 5°C/min. au laboratoire d'Application des Electrolytes et des Polyélectrolytes Organiques (LAEPO), Université de Tlemcen. Le thermogramme de PCL est présenté sur la figure 2.3. La valeur de

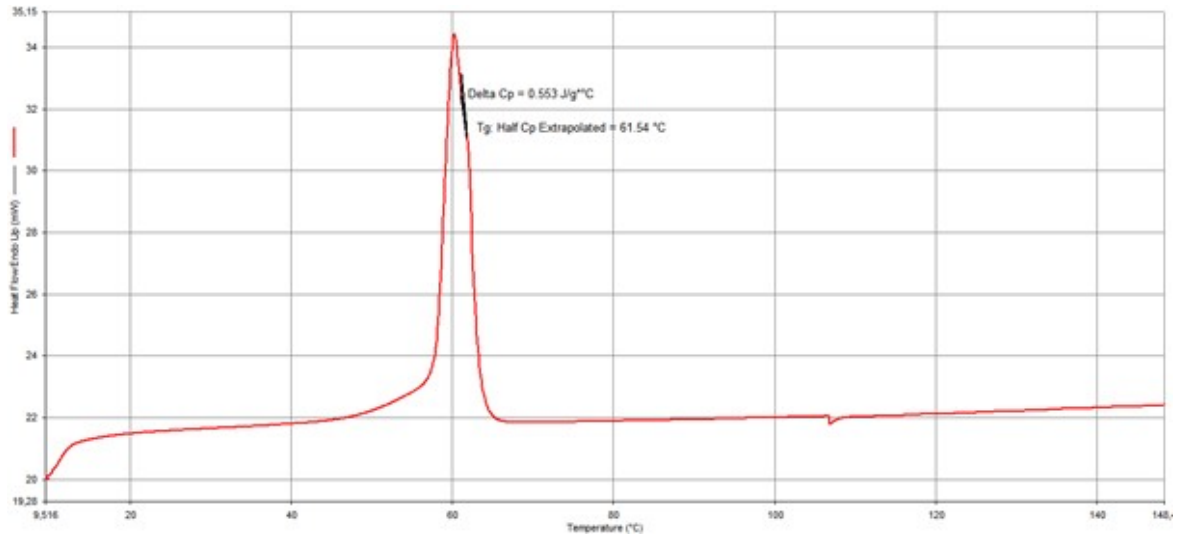


FIGURE 2.3 – Thermogramme de la DSC pour PCL.

l'enthalpie et de la température de fusion obtenues sont reportées dans le tableau 2.4.

TABLEAU 2.4 – Valeur de l'enthalpie et de la température de fusion de PCL.

	PCL
$\Delta H_f(J/g)$	-106,91
$T_f(^{\circ}C)$	61,54

2.2.2 Synthèse et caractérisation de poly (Acide Lactique) «PLA»

2.2.2.1 Réactifs utilisés :

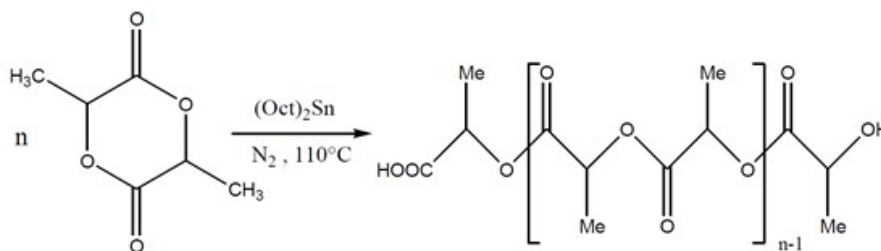
TABLEAU 2.5 – Caractéristiques des réactifs

Réactifs	M(g/mol)	Teb(°C)	Tf(°C)	g/cm^3	Pureté (%)
D,L-lactide	144,92	/	92-94	/	98
Octanoate d'étain II dihydraté (SnCl ₂ 2H ₂ O)	225,63	623	38	1,251	/
Chloroforme	119,38	Domaine, d'ébullition (95%) 60-62	-91	1,474-1,480	99,0
Méthanol	32,04	40	97,6	1,323	99,7

2.2.2.2 Mode opératoire :

La polymérisation du D,L-acide lactique (3,6-Diméthyl-[1,4]dioxane-2,5-dione) par ouverture de cycle a été faite en présence de 0,1% en mole d'octanoate d'étain à 110°C sous agitation magnétique et sous atmosphère inerte d'azote pendant 5 heures [2]. Le polymère obtenu a été solubilisé dans le chloroforme puis purifié par précipitation dans le méthanol à plusieurs reprises.

Schéma réactionnel :



2.2.2.3 Caractérisation de PLA :

2.2.2.3.1 Spectroscopie infrarouge :

Le spectre IR du polymère a été enregistré à la température ambiante à l'aide du spectrophotomètre Alpha. Bruker ATR Diamand au laboratoire de chimie des polymères, Université d'ORAN.

On relève les bandes caractéristiques suivantes présentées dans le tableau suivant (Tableau 2.6), la figure 2.4 présente le spectre IR de PLA.

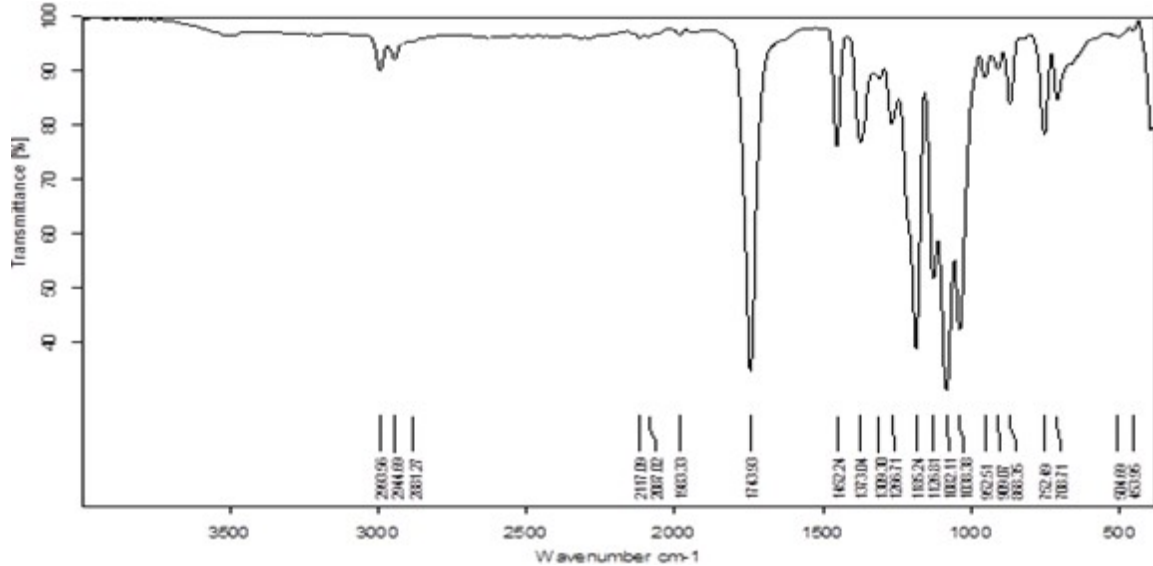


FIGURE 2.4 – Spectre IR du poly(Acide Lactique) (PLA).

TABLEAU 2.6 – bandes IR caractéristiques de PLA synthétisé

Groupelement	Fréquences(cm^{-1})
C=O ester	1743,90
CH_3	1452,24
C-O ester	1100-1260
OH terminal	2990,56

2.2.2.3.2 Résonnance magnétique nucléaire :

La RMN du polymère PLA permet de fournir des renseignements sur la micro-structure des chaînes et de préciser la structure des motifs élémentaires c'est-à-dire les enchainements résultat de l'ouverture du cycle (OCO) du monomère lactide. Le spectre $RMN^{13}C$ a été relevé fait sur l'appareil BRUCKER à 300 MHz en utilisant le chloroforme comme solvant. Les déplacements chimiques exprimés en ppm sont mesurés par rapport au TMS en utilisant le signal résiduel du solvant deutéré. Le spectre $RMN^{13}C$ de polyester est présenté dans la figure 2.5.

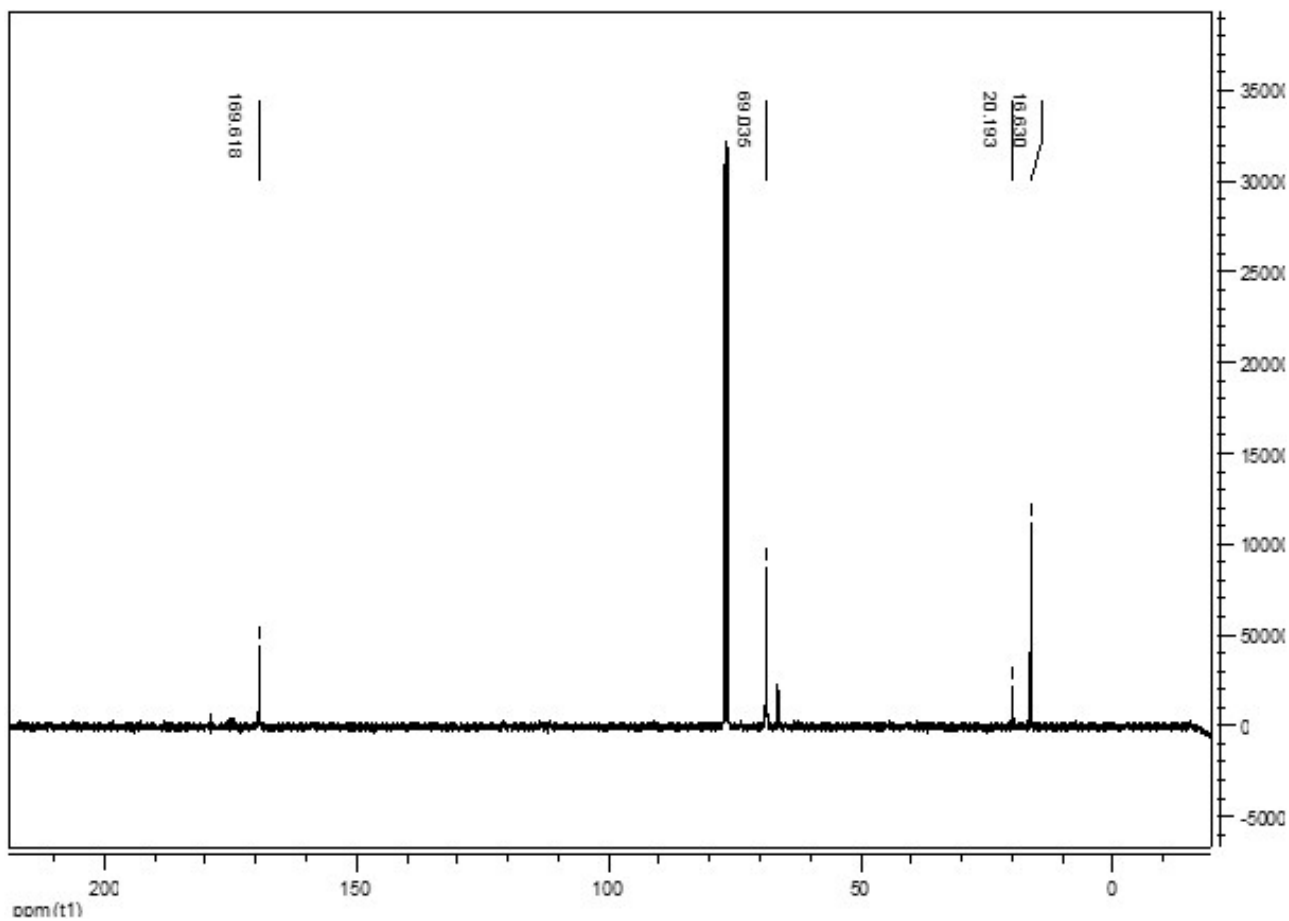
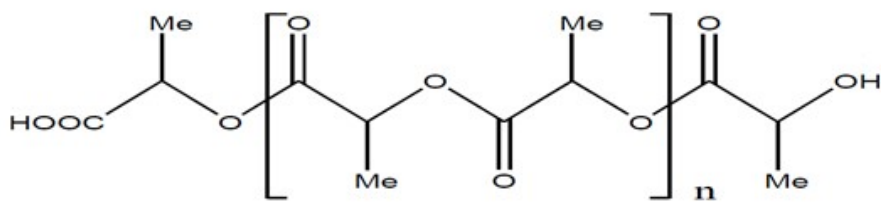


FIGURE 2.5 – Spectre $RMNC^{13}$ du PLA.

Les attributions des différents signaux sont représentés dans le tableau 2.7 :

TABLEAU 2.7 – Attribution des signaux RMN C13 du polymère PLA.

Carbone	Déplacements chimiques en ppm
C=O	169,618
C-O	69,035
CH_3COO	20,193
$CH_3 - COH$	16,63

2.2.2.3.3 Analyse calorimétrique différentielle (DSC) :

Par analyse thermogravimétrique, on a mesuré les températures de transition vitreuse et de fusion du PLA obtenu. L'appareil utilisé est un appareil DSC de type Sétaram (LABORATOIRE CHIALI) Le thermogramme DSC de poly(D,L-Lactide)

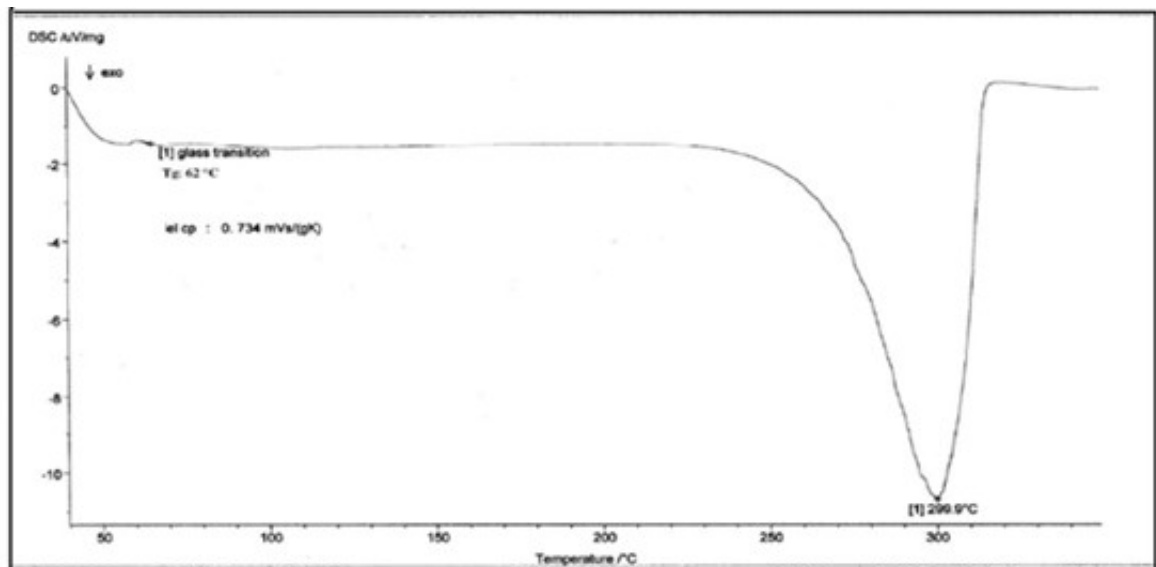


FIGURE 2.6 – Spectre DSC du poly(Acide Lactique) (PLA).

(PLA) est représenté dans la figure 2.6. La T_g °C et T_f °C ont été déterminée sur la courbe de chauffage entre 40 et 350 °C sur un appareil type DSC 200 PC PHOX d'un échantillon de 17,2 mg. La vitesse de chauffe utilisée est de 10 °C/mn. Le chauffage a en lieu sous atmosphère d'argon. Le tableau 2.8 suivant résume les propriétés thermiques de poly(Acide Lactique) (PLA) étudié .

TABLEAU 2.8 – Propriétés thermiques de poly(Acide Lactique) (PLA)

Type de polymère	Température de fusion T_f (°C)	Température de transition vitreuse T_g (°C)
PLA	300	62

2.2.2.3.4 Viscosimétrie :

2.2.2.3.4.1 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'aggrégation développé par ces macromolécules. 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 dilués [3]. 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 [4].

• 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 (η ciné) découle de la loi de Poiseuille. Elle est donnée par la formule suivante :

$$\eta_{cine} = \frac{\eta}{\rho} = K.t \quad (\text{Stokes}) \quad \text{équation(1)}$$

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 $[\eta]$:

$$\text{Viscosité relative : } \eta_{rel} = \frac{\eta_0}{\eta} \text{ sans unité} \quad \text{équation(2)}$$

$$\text{Viscosité spécifique : } \eta_{cp} = \eta_{rel} - 1 \text{ sans unité} \quad \text{équation(3)}$$

$$\text{Viscosité inhérente : } \eta_{inh} = \frac{1}{C} \ln \frac{\eta}{\eta_0} \text{ dL/g ou mL/g} \quad \text{équation(4)}$$

$$\text{Viscosité réduite : } \eta_{red} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 \cdot C} = \eta_{sp} \text{ dL/g ou mL/g} \quad \text{équation(5)}$$

$$\text{Viscosité intrinsèque : } [\eta] = \lim_{C \rightarrow 0} \left(\frac{\eta_{sp}}{C} \right) \text{ dL/g ou mL/g} \quad \text{équation(6)}$$

$[\eta]$: 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 [5].

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{C} = [\eta] + K_h[\eta]^2.C$$

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).

- **Relation entre la viscosité et la masse molaire :**

Staudinger [6] proposait une relation empirique :

$$[\eta] = C_{ste}.M$$

Cette équation est valable pour les polymères non ramifiés de structures 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 [7] et qui généralise la relation de Staudinger :

$$[\eta] = K.\bar{M}_v^a$$

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-température donné.

- **Relation entre la viscosité intrinsèque et le temps d'écoulement :**

Selon la loi de Poiseuille, la viscosité d'un liquide est donnée par :

$$\eta = \rho.k.t \quad (Poise/oug/sec.cm)$$

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 :

$$\eta_{rel} = \frac{(\rho.t)}{(\rho_0.t_0)}$$

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 :

$$\eta_{sp} = \frac{(t - t_0)}{t_0}$$

- **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 températures variables 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 [8].

2.2.2.3.4.2 Appareillage utilisé :

Les mesures viscosimétriques ont été effectuées à l'aide d'un viscosimètre capillaire type KPG Cannon - Fenske . La température est maintenue constante à l'aide d'un bain thermostaté à (30 plus ou moins 0,1) °C. Le principe de la mesure est basé sur



FIGURE 2.7 – Viscosimètre à capillaire utilisé type KPG Cannon - Fenske.

la détermination du temps d'écoulement d'un volume V de la solution à travers un capillaire. La figure 2.8 représente le schéma d'un tube capillaire pour viscosimètre. Ce dernier est constitué de deux parties cylindriques : le tube avec capillaire (1) et le tube de remplissage (2) qui contient deux repères A et B imprimés sur le tube (1) définissant le début et la fin du temps d'écoulement de la solution.



FIGURE 2.8 – Schéma d'un capillaire pour viscosimètre type KPG Cannon - Fenske.

2.2.2.3.4.3 Détermination de la masse molaire du polymère :

Pour déterminer la masse de PLA ; La première étape consiste à mesurer le temps d'écoulement du solvant (t_0) et les temps d'écoulement des différentes concentrations de polymères.

Toutes les solutions introduites dans le viscosimètre sont préalablement filtrés sur des membranes en téflon de diamètre de pores égal à $0,2\mu\text{m}$. Les mesures viscosimétriques entreprises en milieu chloroforme ont pour but de déterminer les viscosités intrinsèques de polymère 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 $[\eta]$.

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

Avec $K = 16,6 \cdot 10^{-3} \text{ mL/g}$ et $a = 0,79$ à $T = 30^\circ\text{C}$ [polyoxy-1-oxo-3methyl-triméthylène)] pour PLA.

L'étude viscosimétrique a été réalisée dans le chloroforme à (30°C plus ou moins 1)

Chapitre 2. Synthèse et caractérisation des polymères et copolymères vecteurs

pour le PLA.

Le temps d'écoulement du solvant pur $t = 15,398$

t_m : Le temps d'écoulement moyen.

En traçant $\eta_{red} = f(C)$, on obtient une droite dont l'ordonnée à l'origine est la viscosité intrinsèque $[\eta]$:

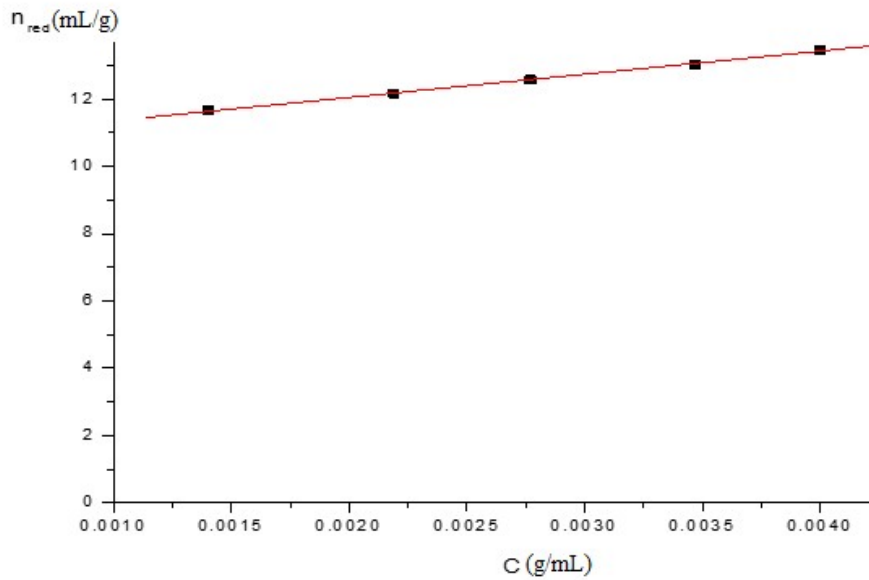


FIGURE 2.9 – La variation de la viscosité spécifique en fonction de la concentration La masse moléculaire M_v est déterminée à partir de la relation de «MARK HOUWINK».

$$[\eta] = K \cdot \bar{M}_v^a$$

D'où :

$$\bar{M}_v^a = \left[\frac{[\eta]}{k} \right]^{1/a}$$

k, a : Les constantes caractéristiques.

TABLEAU 2.9 – Résultat de mesures Viscosimétriques

Solvant	Température (°C)	k	a	$[\eta]$ (mL/g)	$\bar{M}_v^a$ (g/Mol)
Chloroforme	30	$16,6 \cdot 10^3$	0,79,,	11,35835	3736

2.2.3 Synthèse des copolymères à base de méthacrylate de méthyle

2.2.3.1 Réactifs utilisés :

TABLEAU 2.10 – Caractéristiques des réactifs

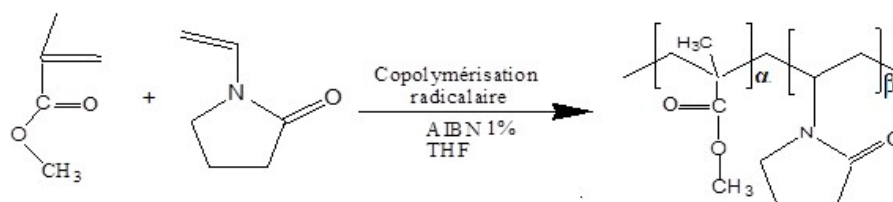
Réactifs	M(g/mol)	Teb(°C)	Tf(°C)	g/cm^3	Pureté(%)
Méthacrylate de méthyle (MMA)	100,12	101	-48	0,942-0,944	99,0
1vinyl-2pyrrolidone (VP)	111,15	92-95	13-14	1,04	/
Acétate de vinyle (VA)	86,09	72,7	-93	0,930-0,932	99,0
Azobisisobutyronitrile (AIBN)	164,21		101,5	1,1	/
Tétrahydrofurane (THF)	72,17	65-66,5	-108,5	0,886-0,889	/
Heptane	100,20	98,42	-90,54	1L- >0,69KG ; 1KG- >1,45	Limites maximum d'impuretés

2.2.3.2 Mode Opératoire

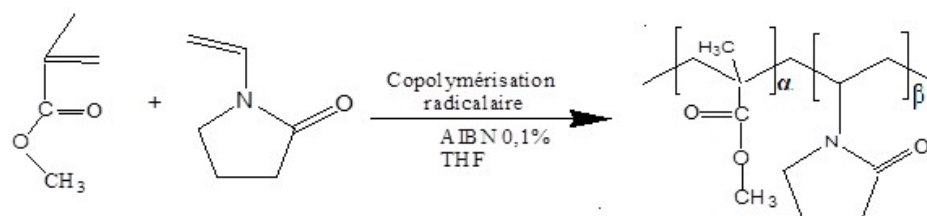
Tous nos copolymères (CP1, CP2, CP3 et CP4) ont été obtenus en solution dans le tétrahydrofurane (THF) par voie radicalaire utilisant, l'azobisisobutyronitrile (AIBN) comme initiateur à des taux différents (1% et 1‰) sous atmosphère inerte (N_2) à 65°C pendant des temps réactionnels variables. On dissout à l'instant initial dans un tube de polymérisation en verre un mélange équimolaire de monomère (soit 25 millimoles) et du comonomère correspondant dans 5mL de THF anhydre et (1% ou 1‰) selon le cas en masse d'AIBN. Après dégazage à l'azote, le tube de copolymérisation est plongé dans un thermostat à bain d'huile réglé à 65°C. Nous avons réalisé la copolymérisation en deux expériences avec le même mode opératoire mais à des temps réactionnels variables Le tableau 2.10-2.11 récapitule les conditions expérimentales de la synthèse de nos copolymères :

Schémas réactionnels

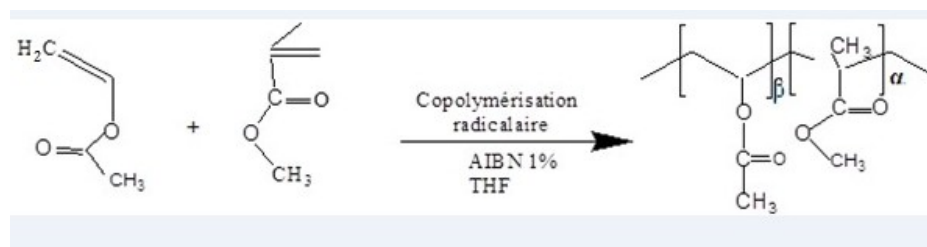
- CP1 ou CP(VP)



- CP2



- CP3 ou CP(VAc 1%)



- CP4 ou CP(VAc 0,1%)

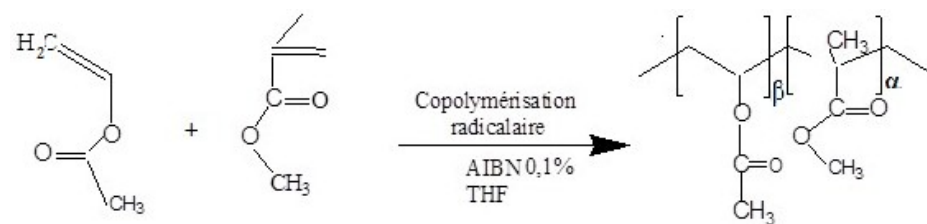


TABLEAU 2.11 – Conditions expérimentales de la synthèse des copolymères.

	Monomère	Comonomère	% AIBN	L'aspect	Le rendement
CP ₁	(VP)	(MMA)	1 %	Solide blanc	92,54%
CP(VP)					73%
CP ₂	(VP)	(MMA)	1‰	Solide blanc	72,17%
CP ₃	(VA)	(MMA)	1%	Solide blanc	85,44%
CP(VAc 1%)					85%
CP ₄	(VA)	(MMA)	1‰	Solide blanc	90,15%
CP (VAc 0,1%)					81%

2.2.3.3 Purification des copolymères :

La purification de nos copolymères a été établie par la méthode de précipitation fractionnée par addition de non solvant. La méthode de précipitation fractionnée par addition de non solvant a été réalisée comme suit :

Le copolymère obtenu a été solubilisé dans le THF puis la solution a été versée dans un bécher. Un volume de l'Heptane est mis dans une burette. De l'heptane est ajoutée progressivement sur la solution du copolymère sous une agitation continue jusqu'à l'apparition d'un trouble et même au-delà.

Après murissement de quelques heures, le trouble est redissout par variation de température. On laisse la solution au repos et on revient à la température initiale et le mélange est laissé au repos plusieurs heures. La phase concentrée est séparée par décantation ; puis dissoute dans une petite quantité de solvant et enfin isolée en versant la solution dans le précipitant pur (de volume 3 fois plus que le solvant). Le solide obtenu après filtration sous vide est séché à 30°C jusqu'à ce que le poids soit constant. Le surnageant est traité à nouveau par une quantité supplémentaire de précipitant d'une manière à obtenir une nouvelle fraction. Ce procédé est répété jusqu'à ce qu'une large quantité de précipitant soit sans effet [9].

Le copolymère solide est stocké dans un dessiccateur sous vide.

2.2.3.4 Caractérisation des copolymères :

2.2.3.4.1 Spectroscopie Infrarouge

L'IRTF est une technique basée sur l'analyse vibrationnelle des liaisons chimiques d'un composé à une fréquence de vibration et associées à un groupe moléculaire particulier. Le type de groupes fonctionnels présents dans la molécule correspondant aux fréquences auxquelles l'absorption est observée. Les spectres IR ont été relevés à la température ambiante sur le spectrophotomètre Alpha. Bruker ATR Diamand au laboratoire de chimie des polymères, Université d'ORAN. On remarque l'absence des

Chapitre 2. Synthèse et caractérisation des polymères et copolymères vecteurs

bandes de déformation hors plan du groupe vinyle dans la région $900\text{-}990\text{ cm}^{-1}$ et l'apparition des bandes de valences des C-H de la chaîne polymérique dans la région $2980\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ ce qui confirme la copolymérisation et l'absence de traces de monomères.

On relève les bandes caractéristiques suivantes (Tableau 2.12) :

Nous donnons à titre d'exemple le spectre IR du composé CP3 (Fig. 2.10).

TABLEAU 2.12 – Les bandes caractéristiques des copolymères

Copolymère	liaison	$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$
CP_1 et CP_2	C=O (VP)	1654,69
	C=O (ester)	1722,82
	C-O (ester)	1189,89
	C-H (alcane)	2950,23
	-CH ₃ -	1428,23
CP_3 et CP_4	C=O(ester)	1725,06
	C-O (ester)	1140,65
	C-H	2948,51
	-CH ₃ -	1438,10

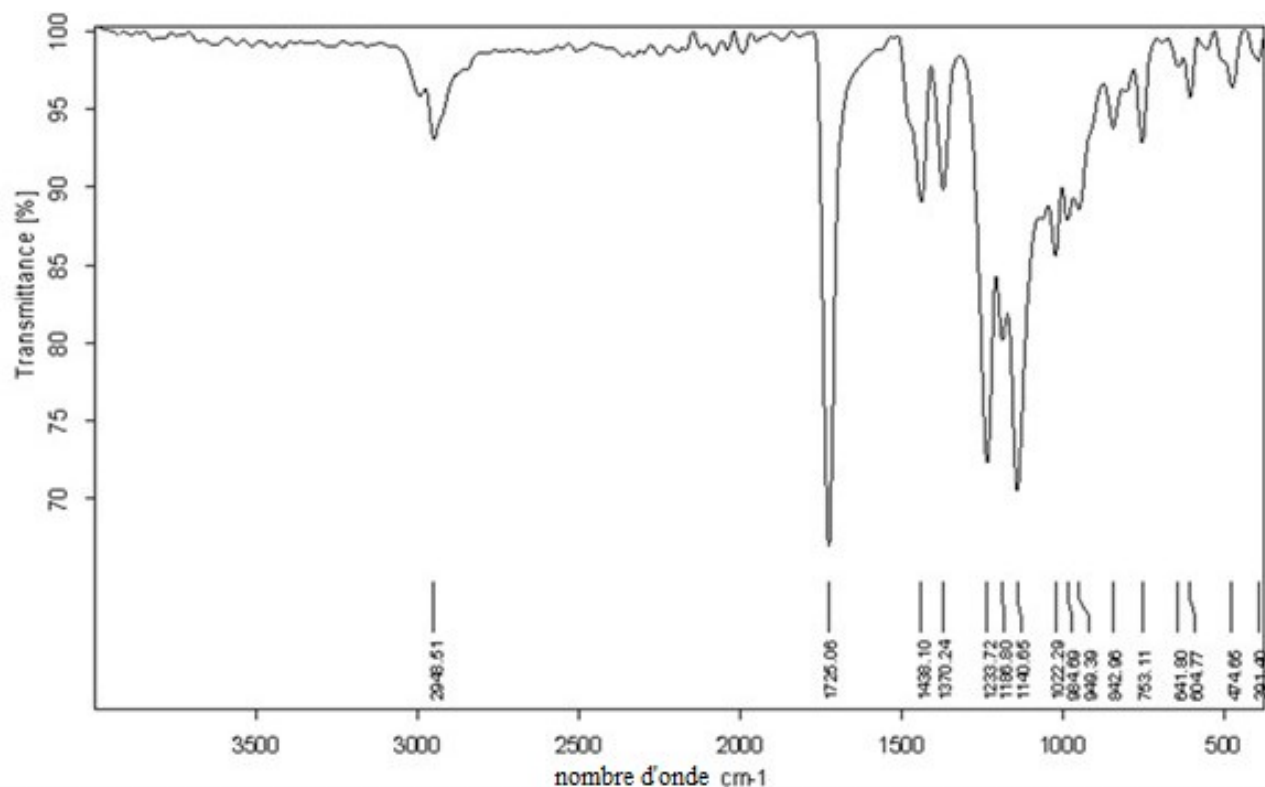


FIGURE 2.10 – Spectre IR de CP3

2.2.3.4.2 Résonnance Magnétique Nucléaire $RMN^{13}C$:

Les spectres des copolymères ont été enregistrés dans le chloroforme. L'appareil utilisé est de type BRUCKER à 300 MHz en utilisant le chloroforme comme solvant. Les déplacements chimiques exprimés en ppm sont mesurés par rapport au TMS sont récapitulés dans le tableau 4.13. Les signaux de carbone (C=O) des motifs MMA, VP et AC apparaissent entre 170,33 et 175,42 ppm. La région spectrale autour de 18,28 et 51,74 correspond aux déplacements chimiques des carbones aliphatiques de la chaîne polymérique de nos copolymères. Le spectre $RMN^{13}C$ de CP3 est présenté dans la figure 2.11.

TABLEAU 2.13 – les Valeurs des signaux $RMN^{13}C$ des copolymères

	Cp (VAc)	Cp (VP)
C=O	170,33	175,42
O – CH ₃	51,77	51,74
CH ₂ –	31,85-44,54	31,23-44,83
C – CH ₃	20,97	18,28

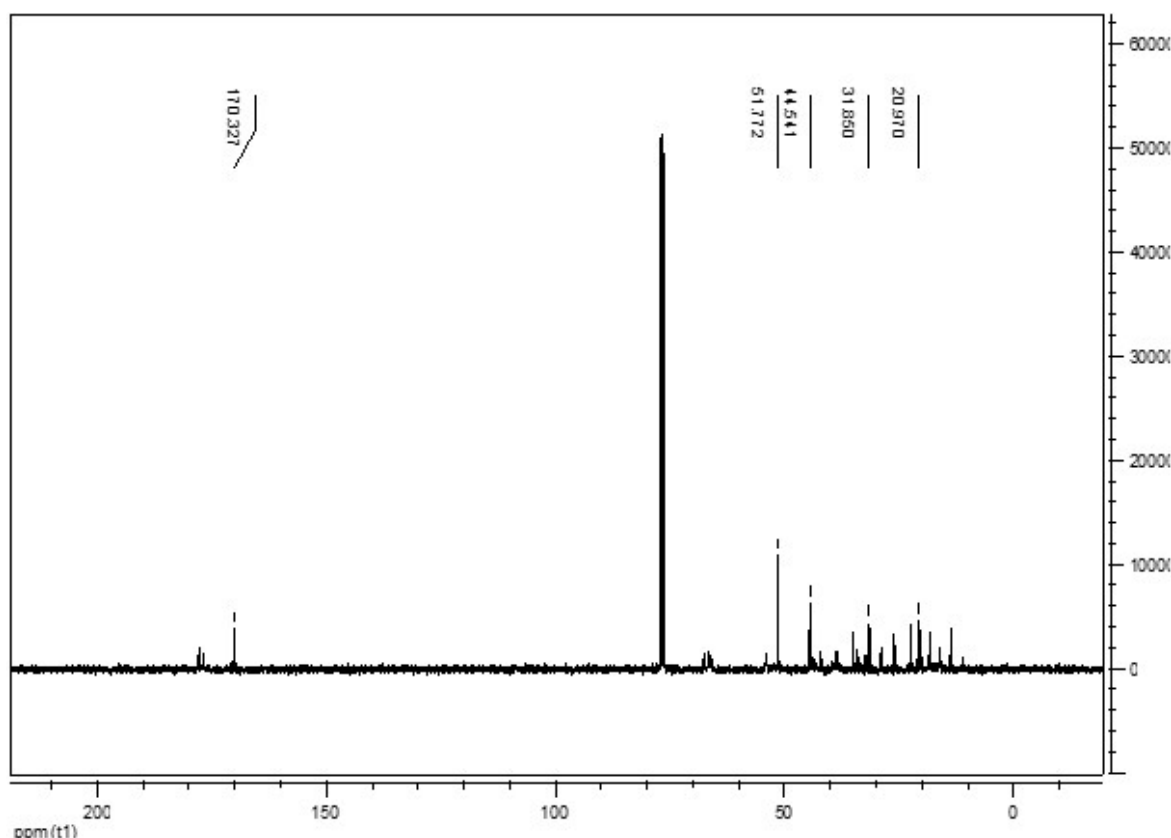


FIGURE 2.11 – Spectre RMN C^{13} du CP_3

Chapitre 2. Synthèse et caractérisation des polymères et copolymères vecteurs

2.2.3.4.3 Analyse calorimétrique différentielle (DSC) :

Par analyse thermogravimétrique, on a mesuré les températures de transition vitreuse des copolymères obtenus par les deux expériences

TABLEAU 2.14 – Résume les propriétés thermiques des copolymères CP1(VAc), CP2(VAc) et CP(VP)

Copolymère	CP(VAc 1%)	CP(VAc 0,1%)	CP(VP)
Tg(°C)	77,9	89,3	120,9

TABLEAU 2.15 – Résume les propriétés thermiques des copolymères CP_1 , CP_2 , CP_3 et CP_4

Copolymère	CP_1	CP_2	CP_3	CP_4
Tg(°C)	171,11	127,92	140	99,13

On donne à titre d'exemple le thermogramme du copolymère CP_3 (Fig.2.12)

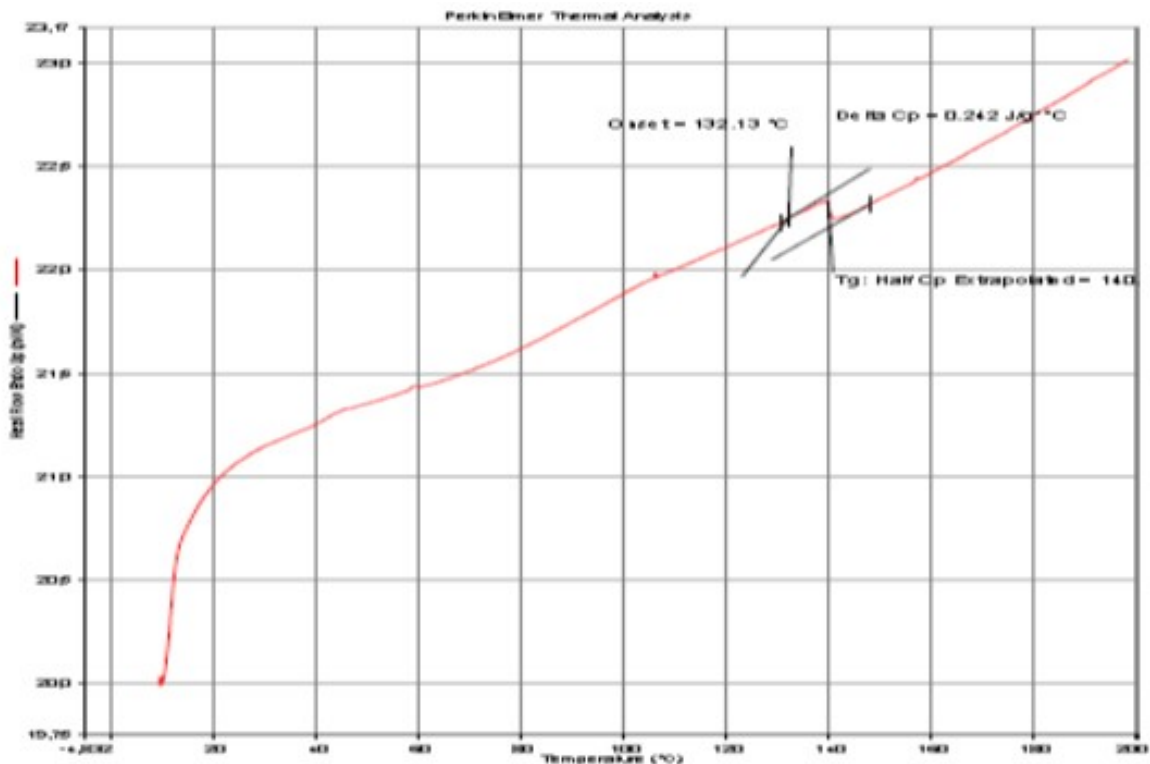


FIGURE 2.12 – Thermogramme du copolymère CP_3

2.2.3.4.4 Masses viscosimétriques :

La masse moléculaire M_v des copolymères est déterminée à partir de la relation de « MARK HOUWINK ».

$$[\eta] = K \cdot \bar{M}_v^a$$

D'où :

$$M_v^a = \left[\frac{[\eta]}{k} \right]^{1/a}$$

Les résultats sont donnés dans le tableau 2.19

TABLEAU 2.16 – Masses viscosimétriques des copolymères.

Copolymères	Mv (g/Mol)
Cp(VAc 1 %)	6723
Cp(VAc 0,1 %)	9378
Cp(VP)	20797

2.2.3.4.5 Microanalyses :

Les microanalyses des copolymères synthétisés ont été effectuées au Service Central d'Analyse du CNRS à Solaize (France).les résultats sont donnés dans le tableau 2.17

TABLEAU 2.17 – Microanalyses des copolymères effectuées sur les éléments C, H et N

Composés	CP1	CP2	CP3	CP4
H%exp	57,71	60,34	58,24	57,11
C%exp	7,57	8,00	7,71	7,60
N%exp	5,82	3,75	-	-

Les taux d'incorporation α et β de nos copolymères calculés à partir des microanalyses de l'azote N% pour les copolymères CP1 et CP2 et du carbone pour les copolymères CP₃ et CP₄ sont regroupés dans le tableau 2.18

TABLEAU 2.18 – Taux d'incorporation α et β expérimentaux et rapports α/β

Composés	CP1	CP2	CP3	CP4
α %	56,37	72,36	54,29	27,77
β %	43,63	27,64	45,71	72,22
α/β	1,30	2,62	1,19	0,38

On remarque que les taux d'incorporation β des copolymères CP_1 et CP_3 sont systématiquement égaux à leur taux initiaux ($\beta_0 = 50\%$) dans les milieux réactionnels «nourriciers» par contre les copolymères CP_2 et CP_4 présentent des taux d'incorporation inférieurs ou supérieurs à leur taux initiaux. Ces résultats sont en concordance avec les conditions expérimentales proposées initialement.

A titre d'exemple, le rapport expérimentale $\alpha/\beta = 1,3$ du copolymère CP1 nous donne approximativement 1 motif de MMA pour 1 motif de VP. Au départ le rapport $\alpha_0/\beta_0 = 1$ (mélange équimolaire (25mmoles) des monomères : MMA et VP). On peut calculer le pourcentage théorique %VP dans le copolymère CP1 selon le rapport ci-dessous :

$$\%(VP)_{th} = \frac{(1 * 111,207)}{(1 * 111,207 + 1 * 100,11)} = 52,63$$

Le calcul du même pourcentage à partir de la microanalyse du copolymère CP1 ($\alpha/\beta = 1,3$; $\alpha = 1,3$ et $\beta = 1$;) conduit au résultat suivant :

$$\%(VP)_{exp} = \frac{(1 * 111,207)}{(1 * 111,207 + 1,3 * 100,11)} = 46,077$$

On déduit la réactivité du comonomère VP est voisine de 88%

$$\frac{\%(VP)_{exp}}{\%(VP)_{theo}} = 88\%$$

Les valeurs calculées des réactivités de VP et AV pour tous les copolymères sont données dans le tableau 2.19.

TABLEAU 2.19 – Réactivités comparées de VP et AV dans les copolymères CP1, CP2, CP3 et CP4

Copolymères	CP1	CP2	CP3	CP4
$\frac{\%(VPouAV)_{exp}}{\%(VPouAV)_{theo}}$	88 %	57 %	91 %	150 %

Bibliographie

- [1] Guirous, Houria., Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone. mémoire de magister.Boumerdes. 2011.
- [2] Hichem B, Kaddour G, Imene B. Synthesis and in vitro biodegradation of poly(ethylene adipate-co-D,L-lactic acid) copolymers (PLEA). Orient J Chem 2014 ;30(3).
- [3] Prud Homme J., Prud'Homme RE., Canada : Montréal ; partie B : 1981.
- [4] Weill G., Quivoron C., Initiation à la Chimie et à la Physico-Chimie Macromoléculaire : [chapitre5] ; 1970
- [5] Huggins ML., J Amer, Chem Soc ; 64 : 2716,1942.
- [6] Staudinger H., Die H'ochmolekularen Organischen Vertrndugen, Verlag, Julius Springer. Berlin 1932.
- [7] Mark H., Der Feste Korper, Hirzel, Leipzig. ; 103, 1938.
- [8] Terayama H., J Polym Sci, 19 : 181, 1965
- [9] Lamide, « Thermodynamics of Polymer Solution » Elsevier, Amsterdam, p58-106, 1990.

Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

3.A Les disques

3.A.1 Conditions expérimentales et techniques d'analyses

3.A.1.1 Introduction

Les conditions dans lesquelles sont réalisées nos expériences sont importantes pour déterminer la reproductibilité et la facilité de la mise en œuvre des phénomènes observés. Le principe de dosage par U.V ,des solutions diluées des prises du liquide physiologique artificiellement préparé, a été choisi pour suivre les cinétiques de la libération contrôlée du principe actif. Pour cela, un spectrophotomètre UV- Vis SHIMADZU UV-2401 PC à doubles faisceaux, calibré à la longueur d'onde « λ_{max} » du principe actif dans le milieu considéré a été utilisé.

Les effets «retard» du principe actif varient selon divers facteurs tels que : le pH du milieu d'étude et le type de matrice polymérique.

Lorsque le principe actif pur est dispersé dans la matrice d'enrobage, les facteurs qui peuvent influencer sur sa libération par diffusion sont :

- la vitesse de « pénétration » du liquide dans la forme galénique à travers les interstices (volumes libres) de la matrices (copolymères et/ou polymères) (capacité d'absorption du liquide par la matrice).
- La vitesse de « dissolution » du principe actif par le liquide piégé.
- La « diffusion » du principe actif à travers la matrice d'enrobage.

3.A.1.2 Conditions Expérimentales :

La nature et la dose du médicament à administrer ont un effet important sur la formulation. On considère deux sortes de principes actifs :

- 1) les PA insolubles qui exercent un effet local dans une région du tractus gastro-intestinal (TGI) (i.e. les antiacides)
- 2) les PA solubles qui exercent un effet systémique suite à leur dissolution et à leur absorption subséquente dans une des régions du TGI.

Les propriétés physico-chimiques du principe actif sont aussi d'une importance primordiale, comme sa stabilité envers la chaleur (granulation humide, pré compression et compression), sa compatibilité avec les autres ingrédients de la formulation, sa comprimabilité, sa solubilité gouvernant le besoin d'un délitant, sa granulométrie montrant le rôle du rapport des tailles des particules médicament/excipient [1,2] et finalement sa dose déterminant l'usage et la quantité d'un diluant [3]. La connaissance des propriétés physico-chimiques du principe actif constitue l'étude de préformulation, dont le but est de déterminer les propriétés physiques et chimiques du principe actif seul et lorsqu'il est mélangé avec les autres excipients de la forme finale.

3.A.1.2.1 Quelques paramètres physico-chimiques à considérer dans une forme orale à libération contrôlée

— Dose du principe actif

La limite de la dose du PA à administrer dans une forme solide orale, à libération immédiate ou contrôlée, ne devrait pas dépasser 0,5-1,0 g [4,5] à cause du volume de la forme pharmaceutique à réaliser et du risque de toxicité de l'administration d'une concentration élevée de PA.

— Solubilité du principe actif

La solubilité du PA influence son passage à travers la membrane biologique, qui est de nature lipidique. Les PA faiblement solubles (moins de 0,01 mg/mL) ne sont pas de bons candidats pour la libération contrôlée puisque leur absorption est fonction de leur dissolution dans le milieu de libération. Afin d'augmenter la dissolution d'un PA faiblement soluble, on peut réduire la taille des particules du PA et ainsi augmenter leur surface.

— Coefficient de partage du principe actif

Le coefficient de partage est défini comme étant le rapport de la fraction du PA dans une phase lipidique sur la fraction du PA dans la phase aqueuse adjacente, à l'équilibre. Or, pour obtenir un effet thérapeutique, le principe actif, une fois dissous dans le fluide du TGI, doit franchir la membrane biologique, de nature lipidique pour se rendre vers d'autres organes ou systèmes, d'où l'importance du coefficient de partage dans le design d'un système à libération contrôlée. Généralement, un PA à coefficient de partage très élevé est très hydrophobe et franchira facilement la membrane biologique aboutissant à son accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination très lente comme les phénothiazines [6] et plusieurs autres qui font aussi partie de cette classe, telles que la benzophétamine et la phentermine [7]. Par contre, un PA à faible coefficient de partage pénétrera difficilement la membrane biologique ce qui amènera une pauvre biodisponibilité du médicament.

D'autre part, ces effets du coefficient de partage sur la biodisponibilité du PA influencent également la diffusion du PA à travers une membrane polymérique. Par conséquent, le choix de la membrane polymérique dans de tels systèmes est fonction du coefficient de partage du PA.

3.A.1.2.2 Facteurs influençant les transferts de matières :

— **L'agitation du milieu :**

L'agitation joue un rôle important sur les vitesses de transfert de matières. L'influence de l'agitation a été décrite par une étude sur le transport d'un plastifiant à partir d'un polymère plongé dans un liquide [8]. Elle permet d'homogénéiser la température et la composition du liquide environnant et d'éviter ainsi la formation de gradient de concentration et par conséquent éviter les erreurs lors des analyses par spectrophotométrie UV-Vis.

La composition de la solution est maintenue uniforme grâce à l'action d'un agitateur magnétique. Elle est constamment agitée de la même façon.

— **La température du milieu :**

Le facteur de température joue un rôle très important sur le phénomène de diffusion. Il intervient directement sur la solubilité du principe actif donc il influe sur les transferts de matières.

Toutes nos expériences ont été effectuées à température constante $37^{\circ}\text{C} \pm 0.1$, température physiologique du corps humain.

— **La nature du milieu, son pH et son volume :**

La nature du milieu, c'est-à-dire son pH et sa composition, de même son volume possèdent un grand effet sur les transferts de matières puisqu'ils agissent énormément sur la solubilité de l'agent actif, sa mobilité et la quantité transférée à l'équilibre.

Concernant le volume du milieu, deux méthodes expérimentales sont souvent utilisées pour l'étude de libérations in-vitro des médicaments :

- * La méthode « non sink », où le volume est utilisé pour toute la manipulation. La concentration en principe actif augmente au cours de l'expérience.
- * La méthode « sink », où le volume est constamment renouvelé par du liquide vierge. L'avantage de la première méthode est d'être beaucoup plus facile à mettre en œuvre tandis que la seconde reproduit au mieux les conditions du tube digestif

Les paramètres suivants doivent être maintenus constants d'une manipulation à l'autre.

- * La fabrication, la forme et la composition du disque.
- * La composition du milieu d'étude (préparation d'une quantité importante, qui assure toutes les dilutions pendant toute la durée de l'expérience).
- * La température doit être maintenue constante à 37°C à l'aide d'un bain thermostaté.
- * L'agitation reste constante durant toutes nos expériences, et fixée sur 500 r.p.m à l'aide d'un agitateur magnétique.

3.A.1.2.3 Généralités sur les principes actifs

L'objectif principal de notre travail est d'étudier l'effet retard des principes actifs choisis : Antipyrine, la Benzocaïne et la Kétoprofène, dispersés dans différentes matrices polymères et/ou copolymères soumis à des conditions opératoires définies.

— L'Antipyrine

L'antipyrine ou (phénazone) (Fig. 3.A.1) a été synthétisée pour la première fois en 1884. Elle appartient à la même famille que la phénylbutazone : c'est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des pyrazolés [9]. Elle a été his-

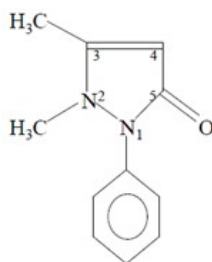


FIGURE 3.A.1 – Formule chimique de l'Antipyrine.

toriquement utilisée pour ses propriétés analgésiques et antipyrétiques mais son utilisation principale de nos jours est la réalisation du test à l'antipyrine pour l'évaluation de la fonction oxydative du foie. Parce que l'antipyrine est métabolisée exclusivement par les oxydases hépatiques, le test à l'antipyrine peut servir à estimer la capacité oxydative du foie et le suivi de pathologies hépatiques, lorsque le malade constitue ses propres valeurs de référence, en effectuant des mesures répétées de clairance [10]. L'Antipyrine est aussi utilisée comme médicament pour les maladies des oreilles (Analgésique).

TABLEAU 3.A.1 – Quelques propriétés de l'antipyrine

Masse Moléculaire	188,23 g/mol
Etat physique	Poudre cristalline
Solubilité	Soluble dans l'eau (1700g/L at 20° C), dichlorométhane
Température d'ébullition	319 °C
Température de fusion	114 °C
Masse volumique	1,19 g/cm ⁻³

— Benzocaïne :

La benzocaïne est un anesthésique local essentiellement utilisé pour une action de surface sur la peau ou les muqueuses. Cet anesthésique agit en bloquant la perméabilité de la membrane des neurones aux ions sodiums, empêchant ainsi leur dépolarisation et donc la transmission de l'influx nerveux [11]. Sa structure chimique est représentée sur la Figure 2 : il s'agit de l'ester éthylique de l'acide para-amino-benzoïque (éthyl 4-aminobenzoate), facilement obtenue par réaction sur l'éthanol absolu en présence d'acide sulfurique.

La benzocaïne est une poudre cristalline ou cristaux incolores, de saveur amère,

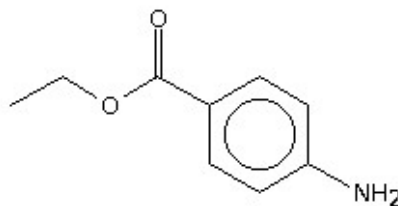


FIGURE 3.A.2 – structure chimique de la Benzocaïne.

très peu soluble dans l'eau dans sa forme non protonée, soluble dans l'eau chaude ou dans l'eau glycinée, soluble dans l'alcool (6% d'alcool absolu), l'éther (5,5%), le benzène et le chloroforme.

La benzocaïne possède une fonction ester instable dans le milieu acide ($pK_a = 2,49$) [12]. Son hydrolyse donne l'acide p-aminobenzoïque protonée ($PABAH^+$) qui possède un $pK_a = 4,9$ [13]. Au-dessus du $pH = 6$, la fonction ester n'est pas affectée par l'hydrolyse.

TABLEAU 3.A.2 – Quelques propriétés de la Benzocaïne

Masse Moléculaire	165,2 g/mol
Etat physique	Poudre cristalline
Solubilité	Soluble dans l'eau (0,4 mg/mL at 20° C), méthanol, chloroforme (500 mg/mL), éthanol, dichloromethane (50 mg/mL), et ether (250 mg/mL).
Point d'ébullition	172 °C
Point de fusion	89 - 92 °C
Densité	$\approx 1,1 g/cm^3$

— Kétoprofène

Le kétoprofène [2- (benzoyl-3 phényl) propionique] est un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS), largement utilisé dans le but de réduire la douleur, l'inflammation et la rigidité causée par plusieurs conditions telles que l'ostéoarthritis, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou les crampes abdominales associées aux menstruations. Le mécanisme d'action du kétoprofène est principalement associé à l'inhibition de la capacité du corps à synthétiser des Prostaglandines. Le kétoprofène est généralement formulés et administrés sous forme de mélange racémique de R et S énantiomères, qui sont équivalentes sur une base par poids. Il présente une sélectivité énantiomérique, seul le S (+) - énantiomère présentant une activité pharmacodynamique [14,15]. Des formes posologiques classiques de ce médicament, administrées par voie orale, sont rapidement et presque complètement absorbées par le tractus gastro-intestinal, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans

les 1-3 h [14,16]. Le kétoprofène est un médicament de modèle approprié pour la formulation de formes de dosage à libération contrôlée en raison de sa demi-vie d'élimination plasmatique courte et faible solubilité dans l'eau syndiquées, qui affecte sa biodisponibilité [17,18]. Les formes posologiques à libération modifiée peuvent être bénéfiques, ce qui permet seulement une administration quotidienne du médicament avec une amélioration conséquente de la compliance du patient [19].

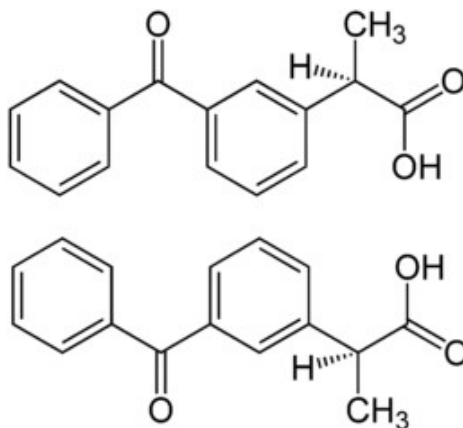


FIGURE 3.A.3 – Structure chimique de la Kétoprofène

TABEAU 3.A.3 – Quelques propriétés de la Kétoprofène.

Masse Moléculaire	254,2806 g/mol
Etat physique	Poudre blanche
Solubilité	Soluble dans l'eau (51 mg/L), dichloromethane, chloroforme.
Point de fusion	51°C

3.A.1.2.4 Préparation des formes galéniques :

Les formes galéniques étudiées se composent de :

1. du principe actif.
2. la matrice d'enrobage qui contient un mélange de polymères (EC, PCL et PLA) ou du copolymères (P(MMA-co-VP) et P(MMA-co-AV). Ces composants sont intimement mélangés selon la composition massique désirée.

La composition de chaque forme galénique est exprimée par deux chiffres :

1. Le premier indiquant le pourcentage de la matrice
2. Le second indiquant le pourcentage du principe actif présent dans la forme galénique.

Dans notre cas nous avons préparé des disques à composition 80/20 :

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

1. 80% en masse du mélange de matrices polymériques
2. 20% restant est du principe actif.

Préparation des formes galéniques Le mélange polymère et/ou copolymère et principe actif pur de la composition voulue est dispersé et homogénéisé à sec dans un mortier. De l'éthanol absolu est alors pulvérisé par petite quantité sur le mélange intimement écrasé dans un mortier formant ainsi une pâte. Pour façonner les disques, la pâte est placée dans un moule support d'une presse hydraulique et les disques sont formés après application d'une faible pression suffisante pour façonner un disque. Les disques obtenus sont séchés sous vide dans un dessiccateur pendant un temps suffisant pour l'évaporation complète de l'éthanol (jusqu'à poids constant). Le diamètre (d) et l'épaisseur (h) des disques sont mesurés à l'aide d'un pied à coulisse. Les valeurs données sont des moyennes d'une dizaine de mesures. Les caractéristiques des formes

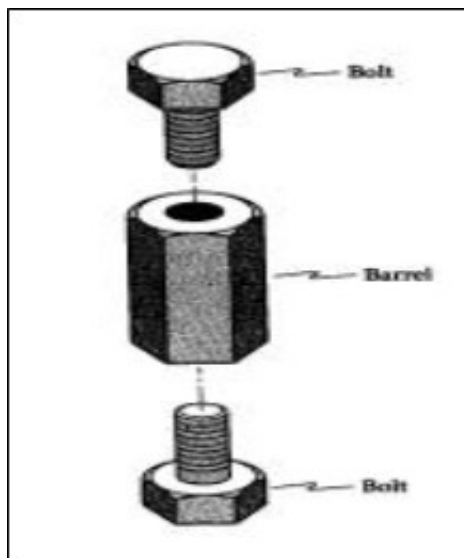


FIGURE 3.A.4 – Assemblage pour la préparation des disques

galéniques choisies et préparées pour les différents principes actifs sont résumées dans les Tableaux 3.A.4, 3.A.5, 3.A.6, 3.A.7 et 3.A.8

TABEAU 3.A.4 – Caractéristiques des disques composés de l'Antipyrine.

disques	composition	$m_0(\text{mg})$	$m_{pa}(\text{mg})$
D(VAc1)	Cp (VAc 1%)/AP	397,2	79,44
D(VAc2)	Cp (VAc 0,1%)/AP	408,1	81,62
D(VP)	Cp (VP)/AP	365	73

Remarque : La libération de l'Antipyrine a été suivie seulement dans le pH gastrique.

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

TABLEAU 3.A.5 – Caractéristiques des disques composés de la Benzocaine dans le pH=1,2.

disques	Composition	$m_0(\text{mg})$	$m_{pa}(\text{mg})$
DB1	EC 22 /Benz	200	40
DB2	EC 22;PCL; Cp_3 (50/25/25)% /Benz	195,6	39,12
DB3	EC22;PCL; Cp_1 (50/25/25)% /Benz	185,3	37,06
DB4	PLA /Benz	118,6	23,72

TABLEAU 3.A.6 – Caractéristiques des disques composés de la Benzocane à différents pH=1,2;4,5;6,4 et 7,4.

disques	Composition	$m_0(\text{mg})$	$m_{pa}(\text{mg})$
DB1	EC 22 /Benz	193,3	38,66
DB2	EC 22;PCL; Cp_3 (50/25/25)% /Benz	200	40
DB3	EC22;PCL; Cp_1 (50/25/25)% /Benz	200	40

TABLEAU 3.A.7 – Caractéristiques des disques composés de Kétoprofène dans le pH= 1,2 .

disques	composition	$m_0(\text{mg})$	$m_{pa}(\text{mg})$
DK_1	EC22; PCL (50/50) /Ket	182,9	36,58
DK_2	EC 22; PCL; Cp_1 1%(50%-25%-25%)/Ket	187,2	37,44
DK_3	EC 22; PCL; Cp_3 (50%-25%-25%)/Ket	171,1	34,22
DK_4	EC 22; PCL; Cp_4 (50%-25%-25%)/Ket	200	40

TABLEAU 3.A.8 – Caractéristiques des disques composés de Kétoprofène à différents pH=1,2;4,5;6,4 et 7,4 .

disques	composition	$m_0(\text{mg})$	$m_{pa}(\text{mg})$
DK_1	EC22; PCL (50/50) /Ket	198,9	39,78
DK_2	EC 22; PCL; Cp_1 1%(50%-25%-25%)/Ket	200	40
DK_3	EC 22; PCL; Cp_3 (50%-25%-25%)/Ket	200	40
DK_4	EC 22; PCL; Cp_4 (50%-25%-25%)/Ket	198,9	39,78

3.A.1.2.5 Composition du milieu d'étude :

Le tractus gastro-intestinal (TGI) (Figure 3.A.5) est une voie d'administration de choix pour l'administration de la plupart des principes actifs médicamenteux, indépendamment de leur structure ou poids moléculaire [20]. Le pH du milieu physiologique le

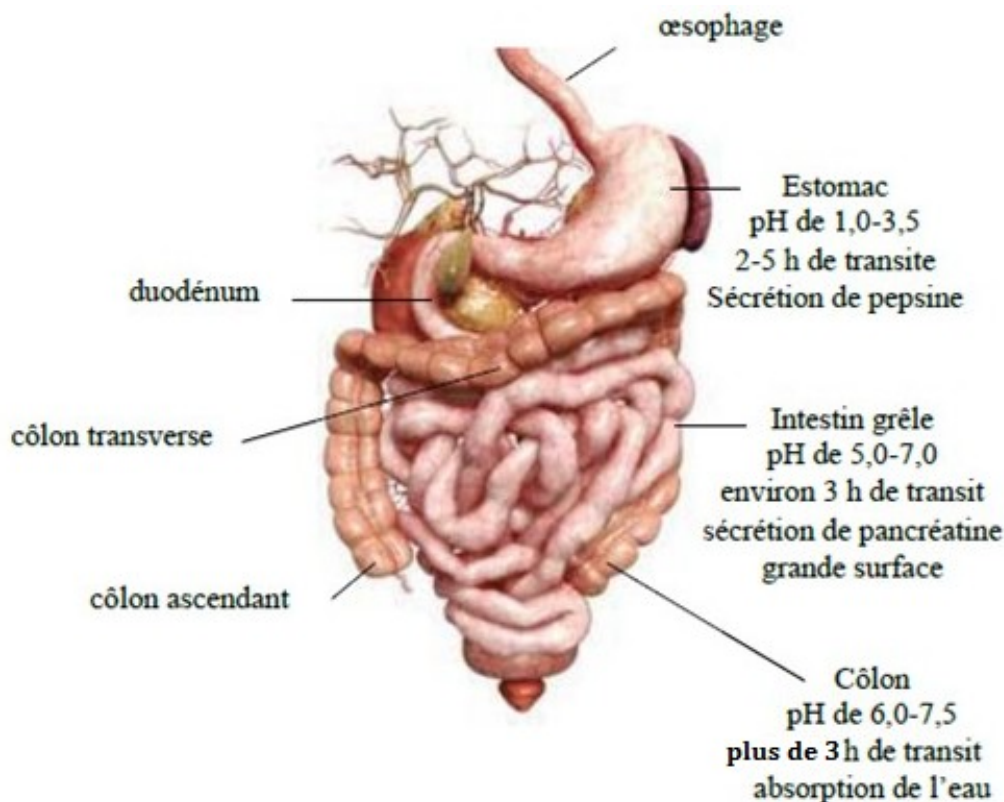


FIGURE 3.A.5 – L'anatomie du tractus gastro-intestinal et ses particularités (variations de pH et nature des enzymes présentes le long du TGI)

long du tractus gastro-intestinal varie de 1 à 8. Les différentes cinétiques de libération d'agent actif étudié ont été alors suivies dans des milieux physiologiquement reconstitués de pH=1,2 ; 4,5 ; 6,4 et 7,4. Ces milieux sont conformément préparés aux normes décrites par les directives de la dissolution des formes orales [21].

- **Milieu gastrique stomacal de pH = 1,2**
 - HCl : 1N, 60 mL
 - NaCl : 02 grammes
 - Eau distillée q.s.p, 1000mL
- **Milieu digestif dans le duodénum : pH= 4,5**
 - 2,99 g de solution d'acétate de sodium tri-hydraté
 - 1,66 g de l'acide Acétique glacial
 - Eau distillée q.s.p, 1000 mL
- **Milieu digestif dans le jéjunum pH = 6,4**

- 50 mL de solution de phosphate de potassium monobasic (0,2M)
- 11,6 mL de NaOH (0,1N)
- au distillée q.s.p, 200 mL

• **Milieu intestinal de pH = 7,4**

La composition de la solution tampon de phosphate à pH = 7,4 est [22] :

- KH_2PO_4 : (0,2M), 250mL
- NaOH : (0,1N), 195,5 mL
- Eau distillée q.s.p, 1000mL

3.A.1.2.6 Dispositif Expérimental :

La libération des principes actifs à partir des formes galéniques (disques) a été suivie dans le dispositif expérimental de libération suivant à une température réglée à 37°C.

(1) Agitateur magnétique.

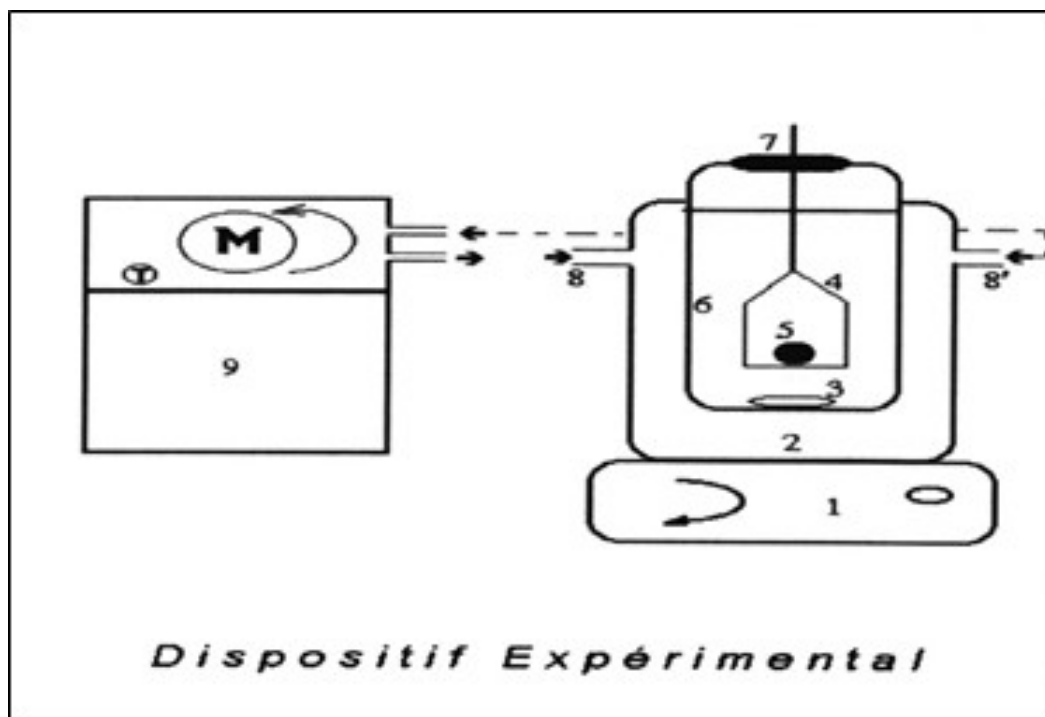


FIGURE 3.A.6 – Dispositif Expérimental de libération.

- (2) Réacteur à parois thermostatées.
- (3) Barreau aimanté.
- (4) Support en fibres de verre (nacelle).
- (5) Forme galénique (disque).
- (6) Flacon.
- (7) Bouchon.

(8-8') Entrée et sortie d'eau.

(9) Bain thermostaté.

(T) Thermomètre.

- **Suivi de la libération des principes actifs dans différents pH :**

Afin d'évaluer le taux libéré du principe actif dans les différents pH : Gastrique (1,2), Duodénal (4,5), Jéjunal (6,4) et Intestinal (7,4) en fonction du temps, nous avons préparé des formes galéniques forme disque (Matrice/ principe actif pur,) à composition massique (80/20) pour l'Antipyrine, la Benzocaïne et la kétoprofen. Nous avons successivement plongé dans ces différents pH physiologiques artificiellement reconstitués selon le temps de séjour le long du tractus digestif [23] :

- gastrique pH = 1,2 temps de séjour : 2 heures
- duodénum pH = 4,5 temps de séjour : 1 heure
- jéjunum pH = 6,4 temps de séjour : 3 heures
- intestinal pH = 7,4 temps de séjour : plus de 3 heures

- **Suivi de la libération de l'Antipyrine :**

À l'instant initial $t=0$, la forme galénique préalablement pesée, est placée dans une nacelle en fil puis plongée dans le réacteur, à double parois, thermostaté à la température de $37 \pm 0,5$ ° C contenant 100 mL du milieu gastrique. Une vitesse d'agitation de 500 rpm est maintenue constante tout au long des cinétiques. À chaque instant «t», un volume de 1 mL du milieu liquide est prélevé, convenablement dilué puis analysé par spectrophotométrie UV-Vis à la longueur d'onde analytique (230 nm).

- **Suivi de la libération du Ketoprofne et de la Benzocaïne à différents pH :**

À l'instant initial $t=0$, la forme galénique préalablement pesée, est placée dans une nacelle en fil puis plongée dans le réacteur contenant 900 mL du milieu gastrique (pH = 1,2). À chaque instant « t », un volume de 3 mL du liquide est prélevé, puis analysé par spectrophotométrie UV-Vis à la longueur d'onde analytique de chaque principe actif. Après deux heures, on plonge le disque dans un autre réacteur contient 100 mL de solution à pH = 4,5 (duodénum) et on suit la libération du principe actif dans le milieu à chaque instant t pendant 1 heure. Ensuite, on enlève la forme galénique de ce milieu et on la replonge dans un autre dispositif contenant 900mL du milieu physiologique à pH =6.4 puis pH =7,4 en suivant la libération selon le temps de séjour de chaque milieu.

Concernant le volume du milieu, nous avons utilisés pour l'étude de libérations in-vitro des médicaments la méthode «sink», où le volume est constamment renouvelé par du liquide vierge. L'avantage de cette méthode est de reproduire au mieux les conditions du tube digestif.

3.A.1.3 Analyse des quantités transférées :

Toutes les formes galéniques subissent un double transfert de matières :

- L'agent actif qui se libère vers l'extérieur de la forme galénique.
- Le liquide qui diffuse dans la structure enchevêtrée du copolymère-matrice.

3.A.1.3.1 Analyse des principes actifs libérés :

3.A.1.3.1.1 Recherche de λ_{max} :

Les valeurs des longueurs d'onde, présentant un maximum d'absorption dans le pH gastrique (Antipyrine) et les différents milieux physiologiques (pH =1,2 ; 4,5 ; 6,4 et 7,4) pour les principes actifs (Ketoprofen et la Benzocaïne) sont déterminées en faisant les spectres UV de solutions à concentrations connues.

Les valeurs de λ_{max} ainsi trouvées sont maintenues constantes pour toutes les mesures faites dans le même milieu (pH donné).

Les figures 3.A.7, 3.A.8 et 3.A.9 présentent les courbes d'absorption de l'Antipyrine, kétoprofen et la Benzocaïne à différentes concentrations.

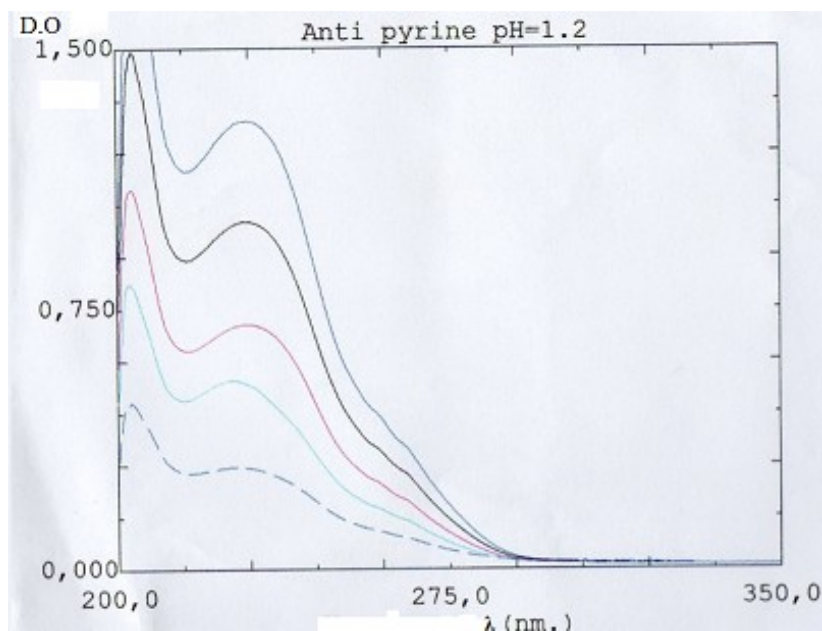


FIGURE 3.A.7 – Spectres UV de l'Antipyrine dans le pH =1,2 à différentes concentrations.

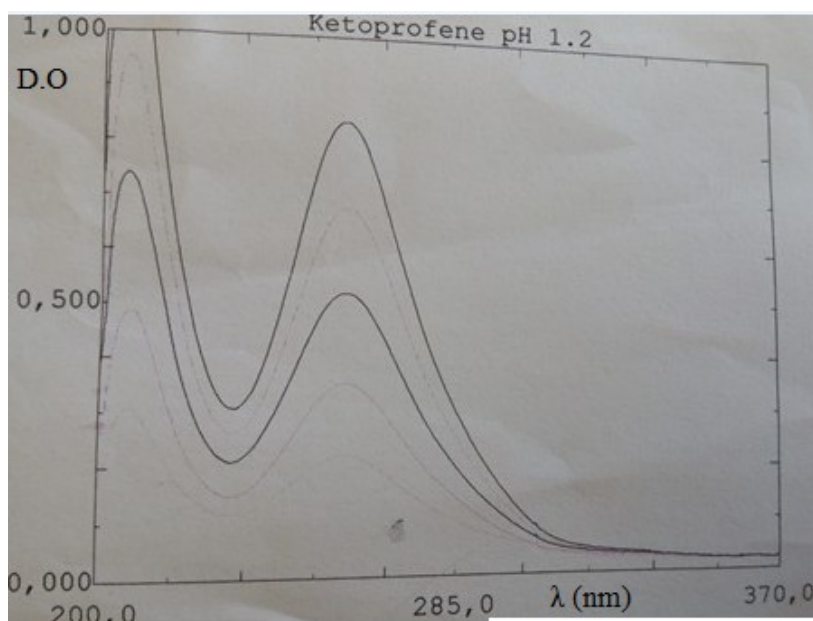


FIGURE 3.A.8 – Spectres UV de Kétoprofène dans le pH =1,2 à différentes concentrations.

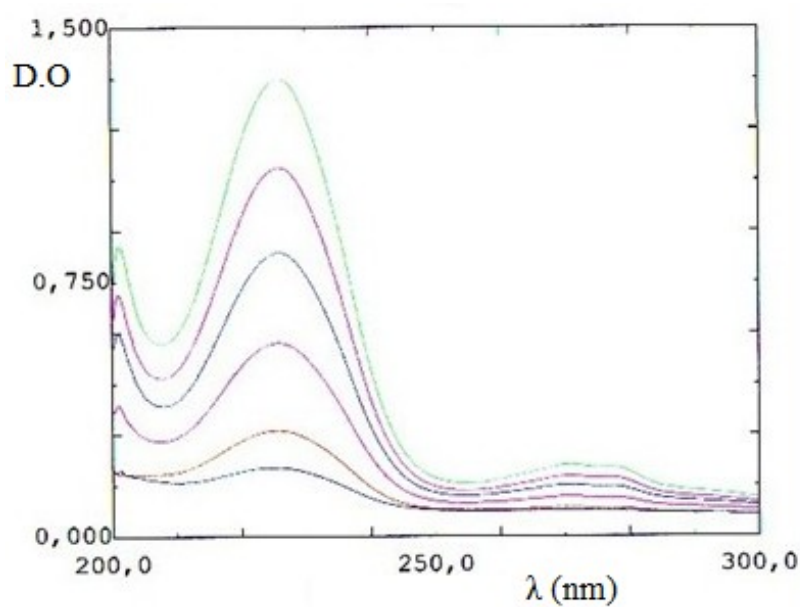


FIGURE 3.A.9 – Spectres UV de la Benzocaïne dans le pH =1,2 à différentes concentrations.

3.A.1.3.1.2 Droites d'Etalonnage et Calcul de ε :

Pour des concentrations faibles de notre principe actif dans le milieu étudié pH = 1,2 ; 4,5 ; 6,4 et 7,4, la densité optique (D.O) et la concentration sont liées par la loi de BEER-LAMBERT :

$$D.O = \log \left(\frac{I_0}{I} \right) = \varepsilon lc \quad (3.1)$$

Où : $\frac{I_0}{I}$: La transmittance.

c : La concentration de la solution en mol/L

l : La longueur de la cuvette en quartz ($1 = 1cm$).

Il est possible à partir de 4 à 5 solutions de concentrations connues de tracer la droite d'étalon permettant de déterminer le coefficient d'absorption absolu (ε) des principes actifs. La valeur de la tangente de la droite obtenue donne la valeur de ε . Les figures 3.A.10, 3.A.11 et 3.A.12 présente la droite $D.O = f(C)$ de l'Antipyrine , la Benzocaïne et la Kétoprofène aux pH = 1,2 ; 4,5 ; 6,4 et 7,4 ; successivement.

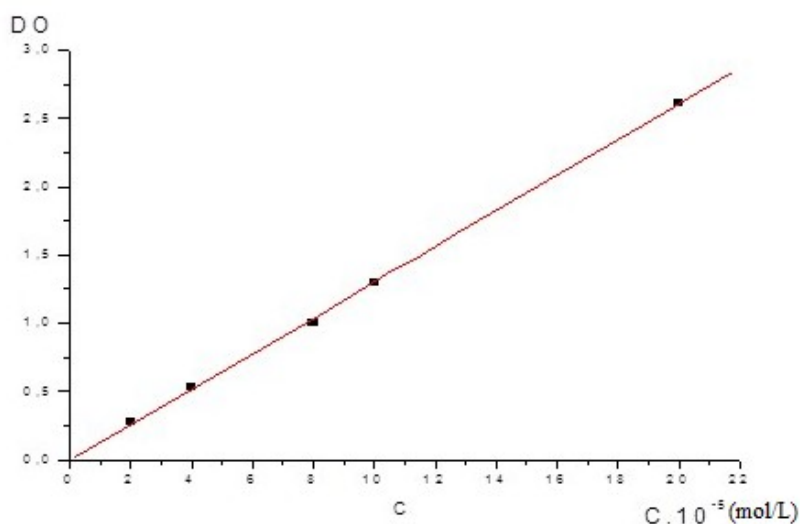


FIGURE 3.A.10 – Droite Etalon de l'Antipyrine dans le pH =1,2.

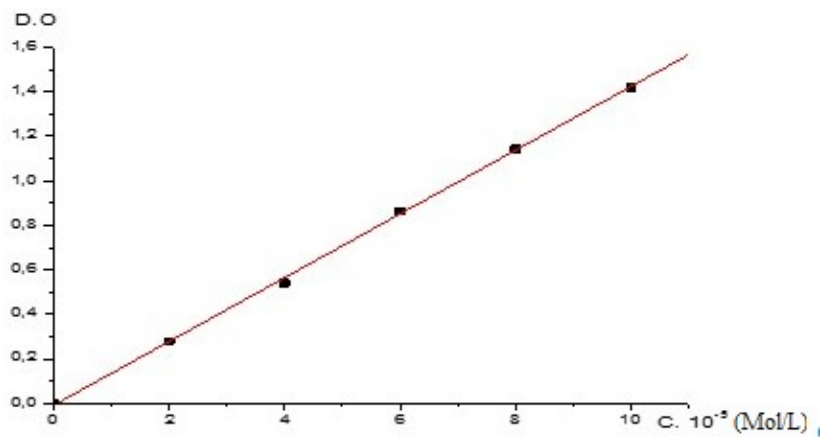


FIGURE 3.A.11 – la droite d'Etalon de la Kétoprofène au pH = 6,4.

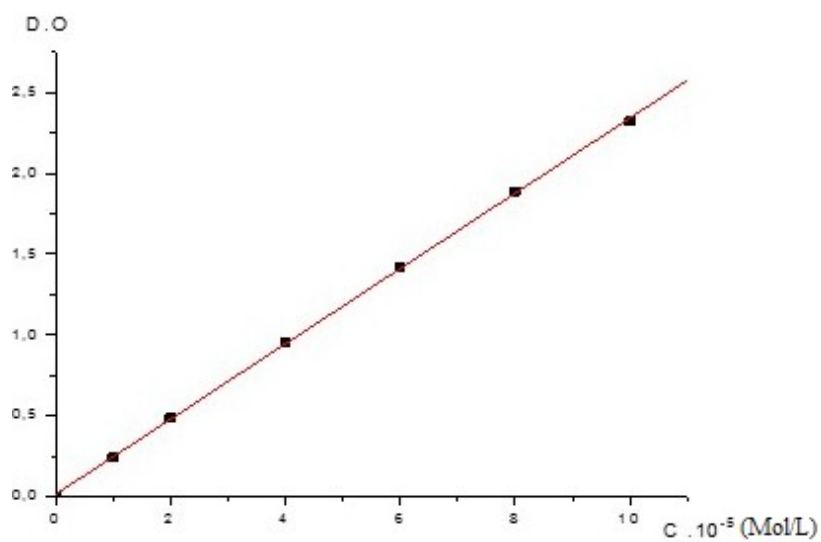


FIGURE 3.A.12 – la droite d'Etalon de la Benzocaine au pH = 4,5.

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

Les longueurs d'onde λ_{max} et les coefficients d'extinction molaires ε_{max} correspondants aux différents principes actifs sont regroupés dans les tableaux 3.A.9 et 3.A.10 :

TABLEAU 3.A.9 – Valeurs de λ_{max} et de ε_{max} de l'Antipyrine obtenues dans le pH gastrique (1,2).

Principe actif	Milieu	$\lambda_{max}(nm)$	$\varepsilon_{max}(L.mole^{-1}.cm^{-1})$
Antipyrine	pH=1,2	230	13000

TABLEAU 3.A.10 – Valeurs de λ_{max} et de ε obtenues dans les différents milieux.

Principe actif	Milieu	$\lambda_{max}(nm)$	$\varepsilon_{max}(l.mole^{-1}.cm^{-1})$
Kétoprofène	1,2	258	15100
	4,5	258	14600
	6,4	263	14300
	7,4	263	15900
Benzocaine	1,2	226	13300
	4,5	226	23300
	6,4	285	9850
	7,4	285	17650

3.A.1.3.1.3 Calcul de la masse transférée dans les milieux physiologiques :

La masse du principe actif prélevée en fonction du temps, est rapportée à la masse initiale du principe actif dispersé dans la matrice. Connaissant la valeur de « ε », il est possible de calculer la concentration Cd ou CR à partir de la loi de BEER LAMBERT :

$$D.O = \varepsilon lc \quad (3.2)$$

Ou :

$D.O$: densité optique lue à chaque prise d'analyse.

l : la longueur de la cuve en quartz (1cm)

C : peut-être diluée (C_d) ou réelle (C_R)

Donc : $C = \frac{D.O}{\varepsilon}$

Si la concentration est diluée :

$$C_p V_p = C_d V_d$$

d'où $C_p = \frac{C_d V_d}{V_p}$ (Concentration de la fraction prélevée) La masse du principe actif libérée au cours du temps t est calculée de la manière suivante :

$$m_t = \frac{D.O.V_d V_F.M_{p.a}}{\varepsilon V_p}$$

Avec :

V_d : le volume de la dilution.

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

V_p : le volume prélevé (1mL ou 3mL).

m_t : la masse du principe actif libérée à l'instant « t ».

V_p : le volume du flacon (réacteur) (100mL ou 900mL).

Le pourcentage de l'agent libéré en fonction du temps est rapporté à :

$$\%p.a = \left(\frac{m_t}{m_i} \right) \times 100$$

Remarque : si le volume prélevé n'a pas subi de dilution, la masse du principe actif à l'instant t est égale :

$$m_t = \frac{D.O.V_F.M_{p.a}}{\varepsilon}$$

Remarque importante : la masse initiale du principe actif dans chaque milieu pH = 4,5 ; 6,4 et 7,4 est calculée en fonction de la masse finale du milieu qui précède.

Ex : $m_{t_{pH=4,5}} = m_t + m_{t_{pH=1,2}}^{\infty}$

3.A.1.3.1.4 Recherche de l'espèce prédominante du principe actif :

En fonction du pH du milieu de libération et à partir de l'équation d'Henderson, on peut connaître l'espèce de matière active prédominante dans le milieu considéré.

- **L'Antipyrine :** $pK_a = 1,4$ [24]

Dans le pH = 1,2.

$$\begin{aligned} pH &= pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \Rightarrow 1,2 = 1,4 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \\ \frac{[B]}{[BH^+]} &= 10^{1,2-1,4} = 10^{-0,2} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 0,630 \\ &\Rightarrow [BH^+] = 1,6[B] \quad (3.3) \end{aligned}$$

Dans ce milieu, la forme protonée est presque 2 fois plus que sa forme libre, donc dans le milieu on dose les deux espèces libres et protonée .

- **La Kétoprofène :** $pK_a = 4,45$ [25]

Dans le pH = 1,2.

$$\begin{aligned} pH &= pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \Rightarrow 1,2 = 4,45 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \\ \frac{[B]}{[BH^+]} &= 10^{1,2-4,45} = 10^{-3,25} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 0,00056 \\ &\Rightarrow [BH^+] = 1786[B] \quad (3.4) \end{aligned}$$

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

Dans ce milieu, la forme protonée est prédominante.

Dans le pH = 4,5

$$\begin{aligned} pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]} &\Rightarrow 4,5 = 4,45 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \\ \frac{[B]}{[BH^+]} &= 10^{4,5-4,45} = 10^{-0,05} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 1,122 \\ &\Rightarrow [B] = 1,13[BH^+] \quad (3.5) \end{aligned}$$

Dans ce milieu, les formes libre et protonée sont presque égales .

Dans le pH = 6,4

$$\begin{aligned} pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]} &\Rightarrow 6,4 = 4,45 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \\ \frac{[B]}{[BH^+]} &= 10^{6,4-4,45} = 10^{-1,95} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 89,125 \\ &\Rightarrow [B] = 90[BH^+] \quad (3.6) \end{aligned}$$

Dans ce milieu la forme libre est presque 90 fois plus importante que sa forme protonée.

Dans le pH = 7,4

$$\begin{aligned}
 pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]} &\Rightarrow 7,4 = 4,45 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \\
 \frac{[B]}{[BH^+]} &= 10^{7,4-4,45} = 10^{-2,95} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 891,25 \\
 &\Rightarrow [B] = 891,25[BH^+] \quad (3.7)
 \end{aligned}$$

Dans ce milieu, la forme libre est prédominante.

• La Benzocaine : pKa = 2,49 [26]

Dans le pH = 1,2.

$$\begin{aligned}
 pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]} &\Rightarrow 1,2 = 2,49 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \\
 \frac{[B]}{[BH^+]} &= 10^{1,2-2,49} = 10^{-1,29} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 0,051 \\
 &\Rightarrow [BH^+] = 19,61[B] \quad (3.8)
 \end{aligned}$$

Dans ce milieu la forme protonée est presque 20 fois plus importante que sa forme libre.

Dans le pH = 4,5

$$\begin{aligned}
 pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]} &\Rightarrow 4,5 = 2,49 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \\
 \frac{[B]}{[BH^+]} &= 10^{4,5-2,49} = 10^{2,01} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 102,32 \\
 &\Rightarrow [B] = 102,32[BH^+] \quad (3.9)
 \end{aligned}$$

Dans ce milieu, la forme libre est prédominante .

Dans le pH = 6,4

$$\begin{aligned}
 pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]} &\Rightarrow 6,4 = 2,49 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \\
 \frac{[B]}{[BH^+]} &= 10^{6,4-2,49} = 10^{3,91} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 8128,30 \\
 &\Rightarrow [B] = 8128,30[BH^+] \quad (3.10)
 \end{aligned}$$

Dans ce milieu, la forme libre est prédominante.

Dans le pH = 7,4

$$\begin{aligned}
 pH &= pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \Rightarrow 7,4 = 2,49 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \\
 \frac{[B]}{[BH^+]} &= 10^{7,4-2,49} = 10^{4,91} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 81283,05 \\
 &\Rightarrow [B] = 81283,05[BH^+] \quad (3.11)
 \end{aligned}$$

Dans ce milieu, la forme libre est prédominante.
 Les différentes espèces présentes dans les milieux de libération concernant les principes actifs étudiés sont récapitulées dans le tableau suivant.

TABLEAU 3.A.11 – Espèces présentes dans les milieux de libération, calculées à partir de l'équation d'Henderson $pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$

X p.a	[B] = X[BH ⁺]				
	pKa	pH = 1,2	pH = 4,5	pH = 6,4	pH = 7,4
Antipyrine	1,4	0,625	-	-	-
Kétoprofen	4,45	1786	1,13	90	891,25
Benzocaïne	2,49	19,61	102,32	8128,30	81283,05

Bibliographie

- [1] Caraballo I., Millan M. and Rabasco A. M. (1996), Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets, *Pharm. Res.* 13(3) : 387-390
- [2] Millan M., Caraballo I. and Rabasco A.M. (1998), The role of the drug/excipient particle size ratio in the percolation model for tablets, *Pharm. Res.* 15 (2) : 216-220
- [3] Chowhan Z. T. and Chi L.-H. (1986), Drug-excipient interactions resulting from powder mixing III. Solid state properties and their effect on drug dissolution, *J. Pharm. Sci.* 75(6) : 534-541.
- [4] Kwan K. C., Dobrinska M. R., Rogers J. D., Till A. E., and Yeh K. C. (1986), Biopharmaceutics in "The theory and practice of industrial pharmacy" ed by Lachman L., Lieberman H. A and Kanig J. L., Lea and Febiger, Philadelphia, pp-197-242
- [5] Jantzen G. M., and Robinson J. R. (1996), Sustained- and controlled-release drug delivery systems in "Modern pharmaceuticals", ed by Banker G.S. and Rhodes C. T., New York, Marcel Dekker Inc., Vol. 72, pp. 575-609
- [6] Murthy K. S. and Zografi G. (1970), Oil-water partitioning of chlorpromazine and other phenothiazine derivatives using dodecane and n-octanol, *J. Pharm. Sci.* 59- 1281-1287
- [7] Beermann B., Kellstrom K. and Rosen A (1972), Metabolism of propanthelin in man, *Clin. Pharmacol. Ther.* 13 : 212-217
- [8] D. Messadi, J.L. Taverdet, J.M. Vergnaud, I.E.C. Prod. Res. and develop., 142-146 (1983).
- [9] Benoist JM, Montastruc JL, Giroud JP. Analgesiques coordinateurs, pharmacologie Clinique base de la thérapeutique. Expansion Scientifique Française. 2nd ed; 1988
- [10] HARTLEB, M. Drugs and the liver. Part II. the role of the antipyrine test in drug metabolism studies. *Biopharm. Drug Dispos.*, , 12, 559-570, 1991.
- [11] M. A. Luciano Pinto, Leonardo Fernandes Fraceto Maria Helena A. Santana, Thelma A. Perthinhez, Sergio Oyama, Junior, Eneidade Paulaa, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2005, 39, 956
- [12] G. Völgyi, R. Ruiz, K. Box, J. Cover, E. Bosch, K. Tabacs- Novak, *Analytica Chimica Acta*, 2007, 583, p. 418.
- [13] Albert and E.P. Serjeant ?The Determination of Ionization Constants?, 2ed edition, 1971, p-82.
- [14] F. Jamali, DR Brocks Pharmacocinétique cliniques de kétoprofène et ses énantiomères *Clin. Pharmacokinet.*, 19 (3) (1990), pp. 197-217.

- [15] MA Solinís, Y. De la Cruz, RM Hernández, AR gascon, B. Calvo, JL Pedraz Libération des énantiomères de kétoprofène de HPMC K100M études matrices-diffusion Int. J. Pharm., 239 (2002), pp. 61-68.
- [16] K. Parfitt (Ed.), Martindale :. La référence complète du médicament (32ème édition), The Pharmaceutical Press, Londres (1999), pp 48-49.
- [17] MJ Habib, R. Mesue Le développement de formulations à libération contrôlée de kétoprofène à usage oral Dev drogue. Ind. Pharm., 21 (1995), pp. 1463-1472.
- [18] GF Palmieri, G. Bonacucina, P. Di Martino, S. Martelli La microencapsulation de kétoprofène / microsphères de polymère semi-solides Int. J. Pharm., 242 (2002), pp. 175-178.
- [19] A. Roda, L. Sabatini, M. Mirasoli, M. Baraldini, E. Roda La biodisponibilité d'une nouvelle formulation de kétoprofène pour l'administration orale une fois par jour Int. J. Pharm., 241 (2002), pp. 165-172.
- [20] Touitou, Y., 2013. Pharmacologie et thérapeutiques UE 2.11. Elsevier Masson, France
- [21] FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products (1981) Pharm Ind 43, 334- 343.
- [22] Direction Européenne de la Qualité du Médicament and Soins de Santé, «Monography 2.9.3.- Essai de dissolution des formes solides.», in Pharmacopée Européenne 7.3, 2013. H.O.Ammar, R.M. Khalil, Drug Development and Industrial Pharmacy, 23(11), 1043-1054, 1997.
- [23] Encyclopedia of chemical technology Vol 2. Third Edition. Edition John Wiley and Son, 1978. p 355-357.
- [24] Drug Bank database. Drug card for Kétoprofène. [http ://www.drugbank.ca/drugs/DB01009](http://www.drugbank.ca/drugs/DB01009) (accessed Jan 19,2011).
- [25] G. Völgyi, R. Ruiz, K. Box, J. Cover, E. Bosch, K. Tabacs- Novak, Analytica Chimica Acta, 2007, 583, p. 418.

3.A.2 Suivi de la Libération des principes actifs à partir des disques

3.A.2.1 Suivi de la libération de l'Antipyrine dans le milieu gastrique (pH=1,2)

Toutes nos expériences sont effectuées dans un réacteur à double parois avec agitation contrôlée. Les formes galéniques (disques) déjà préparées et séchées, sont placées dans un support en fibres de polyester qui permet une bonne circulation du liquide autour de la forme galénique et éviter les chocs de cette dernière avec le barreau aimanté. La forme galénique de composition 80/20 est immergée dans un flacon bouché contenant 100 mL du liquide physiologique de pH = 1,2 à une température de 37°C. Nous avons suivi la libération de l'Antipyrine à partir de trois formes galéniques (disques) de composition 80/20 : D(VP), D(VAc1) et D(VAc2). Le suivi de libération de l'AP à partir des disques est réalisé dans le but d'étudier l'effet de la matrice sur la vitesse de libération. Pour illustrer les résultats de la libération, on a tracé le %p.a. libéré en fonction du temps (Figures 3.A.13 et 3.A.14)

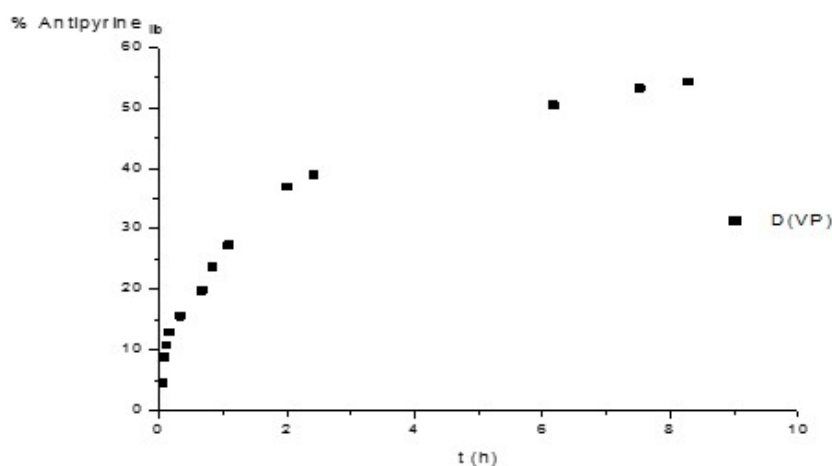


FIGURE 3.A.13 – % du principe actif libéré par la forme galénique D(VP) en fonction du temps dans le pH= 1,2.

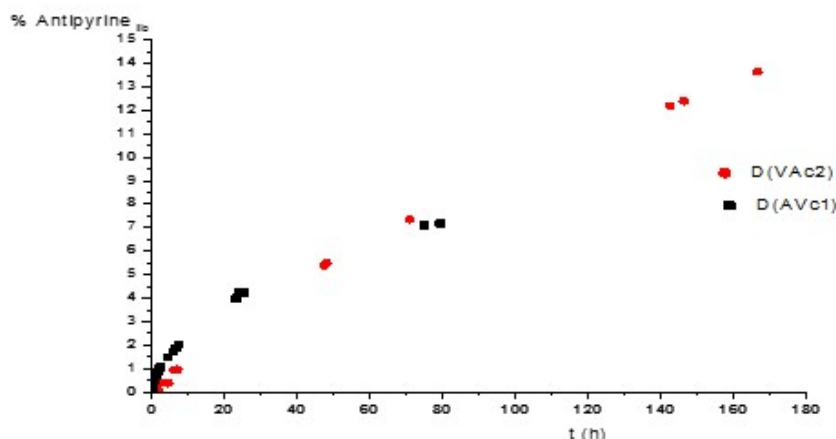


FIGURE 3.A.14 – % du principe actif libéré par les formes galéniques D(VAc1) et D(VAc2) en fonction du temps dans le pH= 1,2.

L'allure des courbes du pourcentage relargué de principe actif en fonction du temps semble correspondre à un phénomène contrôlé par la diffusion avec une tangente presque verticale au début du processus. En effet nos courbes sont similaires à celles obtenues pour les formes galéniques sphériques [1-5] ou disques [6]. Le pourcentage de l'AP libéré après 8 heures est très faible à partir des formes galéniques D(VAc1) et D(VAc2) ; n'excédant même pas les 15% (après 170 heures) contrairement au disque D(VP) qui est largement supérieur et qui dépasse les 55% (après 10 heures) dans les mêmes conditions (milieu acide (pH=1,2) et composition (80/20).

La quantité de matière libérée à l'équilibre dépend donc de la matrice. En réalité, après 2 heures (le temps correspondant à la rétention du médicament dans l'estomac humain), les pourcentages du p.a libéré à partir des disques D(VP), D(VAc1) et D(VAc2) sont respectivement 36,89%, 1,04% et 0,37%. Le copolymère poly (N-vinyl-2-pyrrolidone-Co-méthacrylate de méthyle) Cp (VP) qui contient le comonomère hydrophile (N-vinyl-2-pyrrolidone) favorise la pénétration du liquide gastrique à travers la structure enchevêtrée du copolymère et facilite la dissolution du médicament et par la suite, sa diffusion.

Par contre les copolymères hydrophobes (poly (acétate de vinyle-co-méthacrylate de méthyle) 1% et 1%,) (Cp (VAc 1%) et Cp (VAc 0,1%)) ralentissent la pénétration du liquide physiologique à l'intérieur de la forme galénique. Après 10 heures la vitesse de libération de l'AP à partir des disques D(VAc1) D(VAc2) ne dépasse pas 2,5% et 1,3% respectivement ce qui est clairement due à la faible absorption de l'eau par le comprimé. Ces pourcentages libérés sont due à la quantité de l'eau qu'elle a pénétrée après hydrolyse des segments externes (l'acétate de vinyle) en (vinyle alcool) qui constitue les copolymères P3 et P4.

La figure 3.A.15 ci-dessous, représente des photos qui montrent le comportement des

disques D(VP), D(VAc1) et D(VAc2) avant et après la libération de l'Antipyrine.

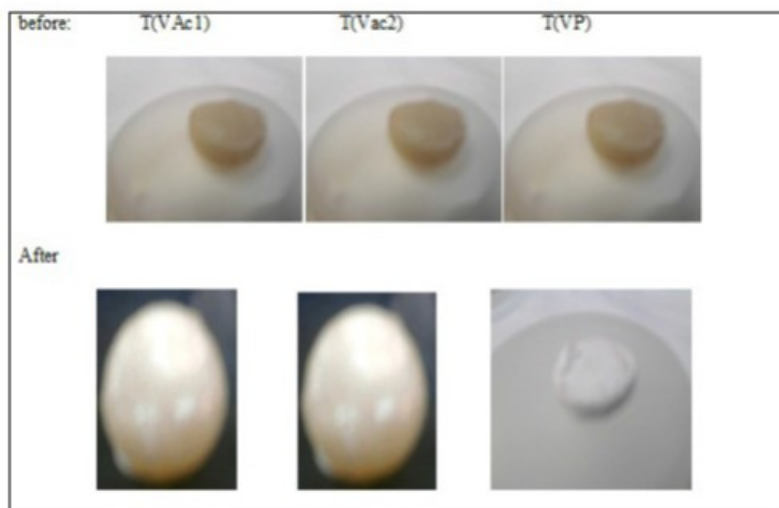
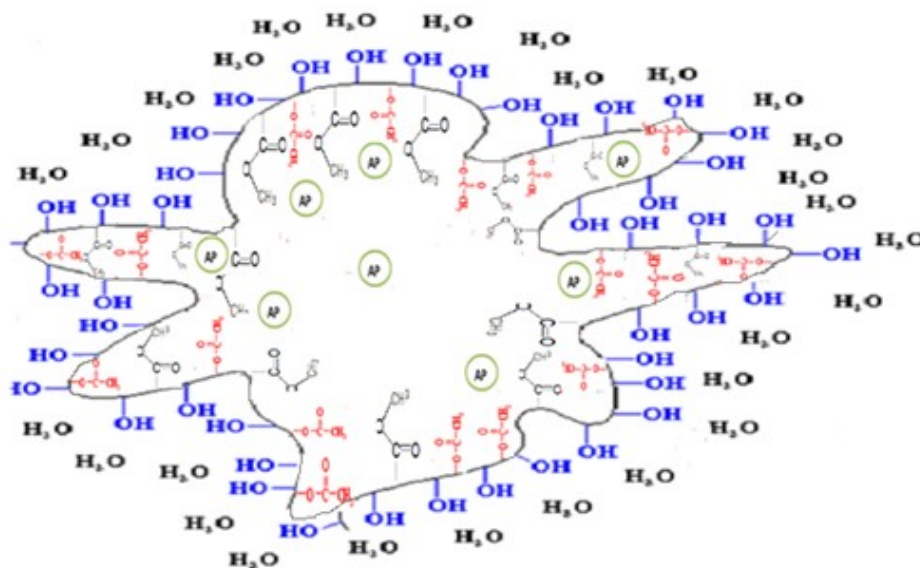


FIGURE 3.A.15 – Le comportement des disques avant et après libération de p.a dans le milieu physiologique.

Les groupes d'alcool obtenus après hydrolyse de l'acétate sont hydrophiles. Ils favorisent la dissolution de l'AP dispersée à la surface de disque. Les groupements MMA et VAc empêchent la pénétration de l'eau et piègent le principe actif à l'intérieur de disque. Ainsi le copolymère se met en boule (ball). Les unités d'alcool sont à l'extérieur de cette boule (ball) (voir schéma) ci dessous, ainsi la surface de la forme galénique devient spongieuse (gel) et contrôle la libération du p.a (figure 3.A.15). La libération du médicament est donc contrôlée par l'interaction entre l'eau, copolymère et le médicament [7]. Lorsque la pénétration de l'eau à travers le gel atteint une concentration critique (c'est-à-dire la concentration des interactions entre l'eau et la structure enchevêtrée du copolymère) les chaînes polymériques commencent à se séparer, en laissant de l'espace et par la suite la diffusion du PA ce qui explique les 15% de médicament libéré après 170 heures.



Des modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la libération de la molécule active à partir des matrices polymériques. Nous avons appliqué quatre modèles mathématiques dans notre étude afin de mieux identifier le mécanisme de libération du principe actif étudié : premier Ordre, Higuchi , Korsmeyer-Peppas et Hixon-Cronell . Ces modèles ont été appliqués à chaque disque en appliquant les équations déjà décrites dans le chapitre1 et les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 3.A.12

TABEAU 3.A.12 – Résultats des modèles mathématiques de la libération de l'Antipyrine.

disques	Premier Ordre		Higuchi		Korsmeyer- Peppas			Hixon –Crowell	
	r^2	K_1	r^2	K_H	r^2	K_K	n	r^2	K_s
D(VAc1)	0,832	0,007	0,992	0,118	0,968	0,00008	1,03	0,894	0,004
D(VAc2)	0,892	$4,4 \cdot 10^{-4}$	0,998	0,118	0,958	0,00001	1,07	0,973	$3,8 \cdot 10^{-4}$
D(VP)	0,822	0,031	0,996	4,851	0,987	0,0225	0,735	0,9908	0,049

La figure 3.A.16 donne des tracés de pourcentages de p.a libéré en fonction de la racine carrée du temps (modèle de Higuchi).

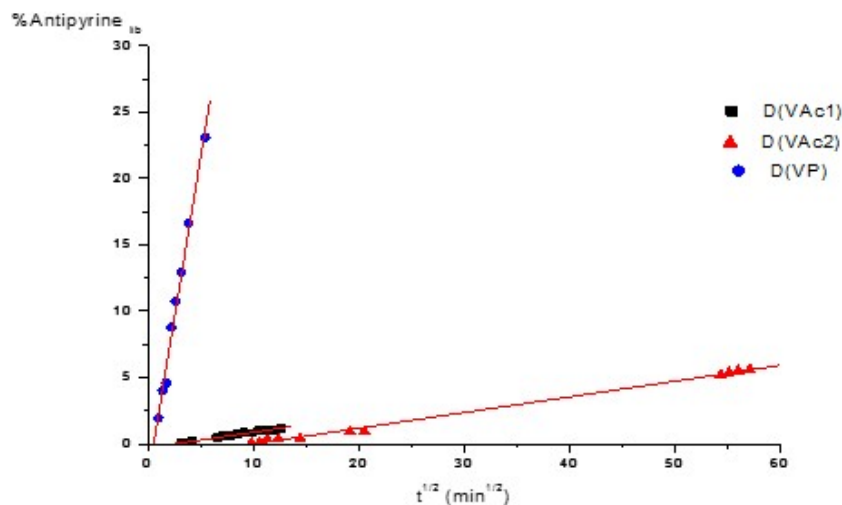


FIGURE 3.A.16 – % Antipyrine libéré à partir des trois disques en fonction de la racine carrée du temps

On constate une variation linéaire du pourcentage de principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps principalement aux temps courts de la réaction. Ce modèle (Higuchi) a donné le plus haut coefficient de corrélation r^2 0,99 est considéré comme le modèle cinétique le plus approprié à la libération de l'AP à travers les disques.

Les constantes de vitesse de dissolution de l'AP déduites à partir de l'équation de Higuchi (voir tableau 3.A.12.) sont identiques et égalent à $0,118 \text{ min}^{-1/2}$ pour D (VAc1) et D (VAc2) et $4,851 \text{ min}^{-1/2}$ pour D (VP). L'effet de la matrice sur la vitesse de libération est notable. D'autre part les valeurs de n obtenues par l'équation de Korsmeyer-Peppas sont différentes entre les comprimés D(VAc1) et D (VAc2) : ($n = 1,03$ pour D (VAc1) et $n = 1,07$ pour D (VAc2)) d'une part et le comprimé D (VP) ($n = 0,735$) d'autre part. Ces valeurs sont en accord avec les résultats expérimentaux déjà rapportés. Cependant, le mécanisme de la libération du médicament à partir des comprimés D (VAc1) et D (VAc2) est contrôlée par le gonflement, et la valeur de n comprise entre $n = 0,5$ et $n = 1,0$, le mécanisme de la libération n'est pas bien connu (superposition des deux Phénomènes). On peut conclure que la libération *in vitro* du principe actif à partir des disques matriciels est fortement influencée par la nature de la matrice.

Conclusion :

La vitesse de dissolution du médicament et de la résorption par le corps humain dépend de la nature des excipients et de leurs propriétés (perméabilité, hydrophilie, granulométrie) ainsi que de l'état physique du principe actif (forme cristalline, degré de finesse des poudres...).

Les résultats de l'étude de la libération de l'Antipyrine montrent que la vitesse de libération est d'autant plus grande que la matrice copolymère présente un caractère hydrophile Cp (VP). Plus le liquide est absorbé, plus la solubilité du principe actif sera meilleure. Ceci a été confirmé par des études antérieures faites par El Bahri et al. [5]. Plus le liquide est absorbé, meilleure est la solubilisation du principe actif. Pour « freiner » cette hydrophilie, on peut recourir à la matrice qui présente un caractère hydrophobe (Cp (VAc 1%) et Cp (VAc 0,1%)). Cette matrice permet d'atténuer l'absorption du liquide par la forme galénique, diminuant ainsi la libération de l'Antipyrine [8]. C'est le seuil thérapeutique au niveau de la concentration plasmatique qui déterminera la quantité optimale en Antipyrine à libérer en fonction du temps.

3.A.2.2 Suivi de la libération de la Benzocaïne dans le milieu gastrique (pH=1,2)

La libération de

Benzo à partir des formes galéniques type disque (DB1, DB2, DB3 et DB4) a été suivie dans un réacteur thermostaté à 37°C contenant 900mL du milieu gastrique artificiellement reconstituée de pH =1,2. Pour illustrer les résultats de libération, on a tracé le % p.a. libéré en fonction du temps (Figure 3.A.17).

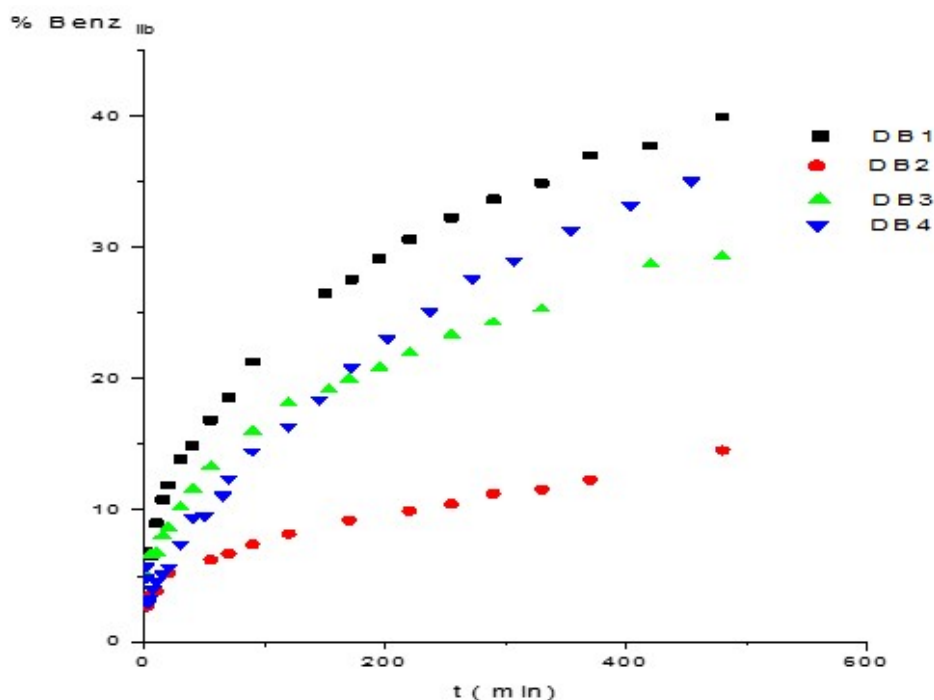


FIGURE 3.A.17 – % de la Benzocaïne libérée par les formes galéniques (DB1, DB2, DB3 et DB4) en fonction du temps dans le pH= 1,2

La libération *in vitro* de la Benzocaïne à partir des disques est contrôlée par l'interaction entre le polymère, principe actif et le milieu (pH =1,2).

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

Le suivi de libération du p.a à partir des quatre disques à des compositions différentes est réalisé dans le but d'étudier l'effet de la nature de la matrice sur la vitesse de libération. On a constaté que la libération de la benzocaïne à partir de disque DB1 à base de l'éthyle cellulose est plus rapide que les autres disques contenant le PCL et les copolymères à base de MMA. En réalité, après 2 heures (le temps correspondant à la rétention du médicament dans l'estomac humain), les pourcentages de p.a libéré à partir de disque DB1 est 25% par contre les autres disques DB2, DB3 et DB4 sont respectivement 8,2; 18,18 et 16%. La quantité de matière active libérée dépend donc de la matrice. Le poly (acétate de vinyle-co-méthacrylate de méthyle) de propriétés hydrophobes empêchent la pénétration de l'eau à l'intérieur des disques et par la suite la diffusion du p.a vers l'extérieur (faible pourcentage de p.a libéré pour le disque DB2 : 8,2%). En remplaçant le poly (acétate de vinyle-co-méthacrylate de méthyle) par le poly (vinyl-pyrrolidone-co-méthacrylate de méthyle) (DB2) le pourcentage a augmenté jusqu'à 18,18% ce qui explique nettement l'effet de la nature de la matrice. L'effet hydrophile du comonomère (N-vinyl-2-pyrrolidone) favorise la pénétration du liquide gastrique à travers la structure enchevêtrée du copolymère et facilite la dissolution du médicament et par la suite, sa diffusion. Le pourcentage élevé de la libération de la benzocaïne à partir de disque DB4 (contient le PLA) peut être interprété par la faible masse de PLA ($M_v = 3736$).

Après un temps de 500 mn l'effet est notable, les taux de p.a libéré à partir des disques DB1, DB4, DB3 et DB2 sont respectivement : 40%, 35%, 29,34% et 14,56%. L'allure des courbes du pourcentage du principe actif libéré en fonction du temps semble correspondre à un phénomène contrôlé par la diffusion [1-7]. Des modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la libération de molécules actives à partir des matrices polymériques. Nous avons appliqué cinq modèles mathématiques à notre étude afin de mieux identifier le mécanisme de libération du principe actif étudié : Ordre zéro, premier Ordre, Higuchi et Korsmeyer-Peppas et Hixon-Cronell .

Ces modèles ont été appliqués à chaque lot et les résultats obtenus , sont présentés dans le Tableau 3.A.13

TABLEAU 3.A.13 – Résultats des modèles mathématiques de la libération du la benzocaïne .

Disques	Ordre Zéro		Premier Ordre		Higuchi		Korsmeyer- Peppas			Hixon –Crowell	
	r^2	$K_0.10^3$	r^2	K_1	r^2	K_H	r^2	K_K	n	r^2	K_s
DB1	0,989	0,018	0,980	$4,34.10^{-4}$	0,997	1,743	0,998	0,0367	0,389	0,989	0,0018
DB2	0,994	0,006	0,993	$6,66.10^{-4}$	0,997	0,479	0,998	0,2192	0,284	0,995	0,001
DB3	0,996	0,013	0,996	$7,52.10^{-4}$	0,997	0,693	0,999	0,0284	0,379	0,990	0,0015
DB4	0,996	0,017	0,995	0,0108	0,998	1,765	0,996	0,0200	0,350	0,989	0,0032

Les résultats présentés dans le tableau 3.A.13 démontrent la validité de quatre modèles mathématiques : Ordre Zéro, premier ordre, Higuchi et Korsmeyer avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,99. Ces modèles semblent bien valides pour la description du mécanisme de libération de la Benzo à partir de ces systèmes. La figure 3.A.18 donne des tracés de pourcentages de p.a libéré en fonction de la racine carrée du temps (modèle de Higuchi).

Les constantes de vitesse de dissolution de la Benzocaïne déduites à partir de l'équation de Higuchi (voir tableau 3.A.13.) pour les disques DB1, DB2, DB3 et DB4 sont respectivement 1,743 ; 0,479 ; 0,693 et 1,765 $\text{min}^{-1/2}$. Ces valeurs sont en accord avec les résultats expérimentaux déjà rapportés pour les disques DB1, DB2, DB3 et DB4 (figure 3.A.17.) D'autre part les valeurs de n obtenues par l'équation de Korsmeyer-Peppas sont de l'ordre de 0,5, le mécanisme de libération suit la diffusion de Fick .

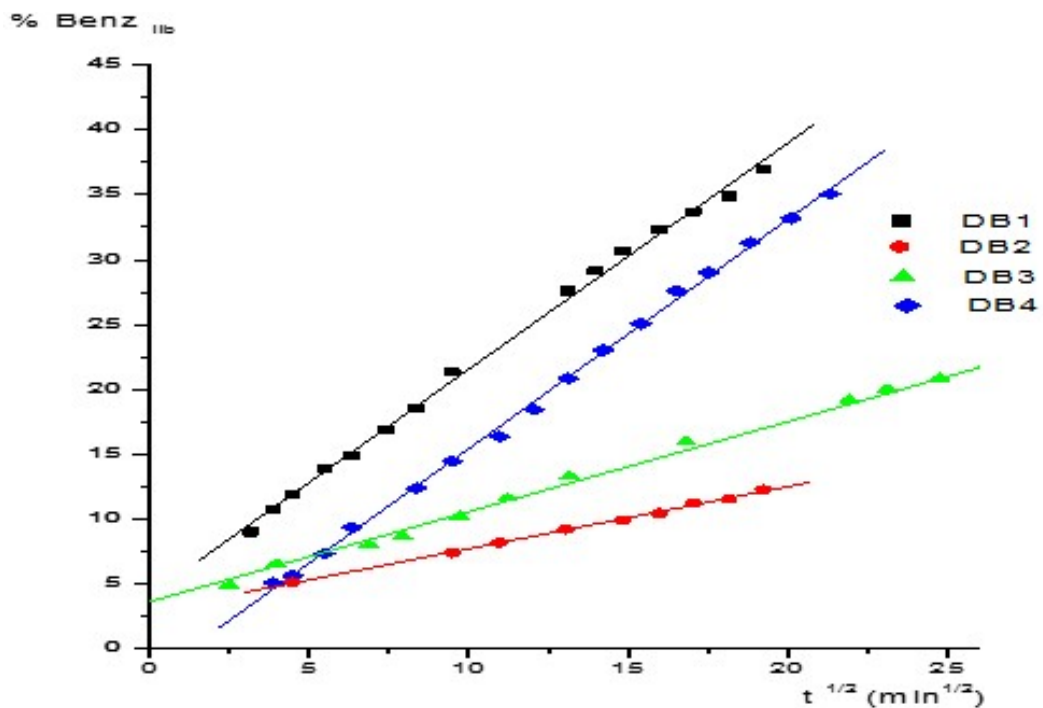


FIGURE 3.A.18 – % Benz libéré à partir des quatre disques en fonction de la racine carrée du temps

Conclusion :

Les résultats de l'étude de la libération de la Benzocaïne montrent que la vitesse de libération dépend énormément de la nature et la composition de disque. L'effet hydrophile du comonomère (N-vinyl-2-pyrrolidone) dans le copolymère : poly (vinyl-pyrrolidone-co-méthacrylate de méthyle) favorise la pénétration du liquide gastrique à travers le disque et par conséquent la solubilisation du principe actif et sa diffusion.

3.A.2.3 Suivi de la libération du Kétoprofène dans le milieu gastrique (pH=1,2)

La libération du Keto à partir des formes galéniques type disque (DK1, DK2, DK3 et DK4) a été suivie dans un réacteur thermostaté à 37°C contenant 900mL du milieu gastrique artificiellement reconstitué de pH =1,2. Pour illustrer les résultats de libération, on a tracé le % p.a. libéré en fonction du temps (Figure 3.A.19) .

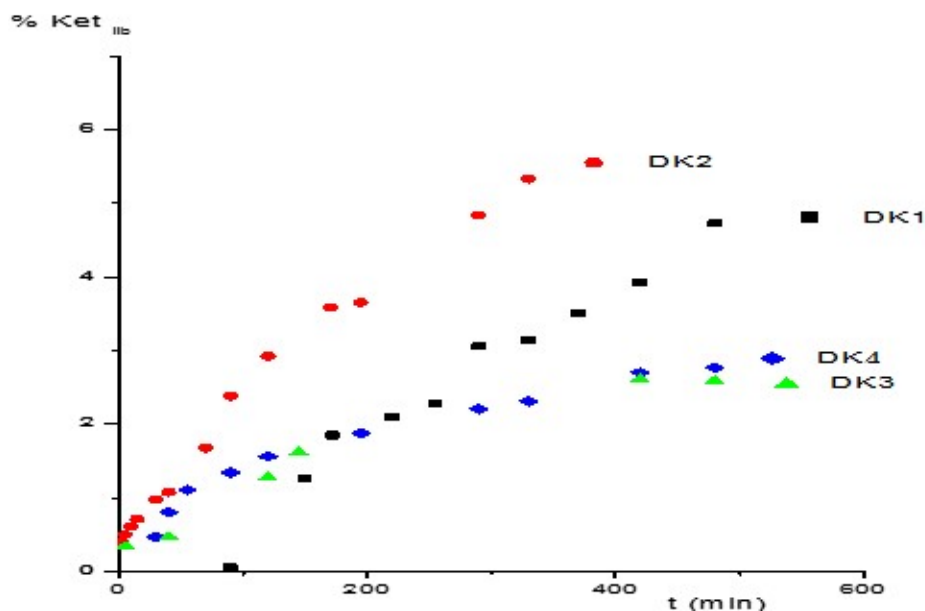


FIGURE 3.A.19 – % du Kétoprofène libéré par les formes galéniques (DK1, DK2, DK3 et DK4) en fonction du temps dans le pH= 1,2

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

La libération *in vitro* du Kétoprofène à partir des disques est contrôlée forcément par sa faible solubilité dans le milieu gastrique. Le pourcentage de principe actif libéré après 500 min est très faible à partir des formes galéniques disque ; n'excédant même pas les 6% contrairement à ce qu'on attendait. Cela confirme notre hypothèse citée ci-dessus. Après 2 heures (le temps correspondant à la rétention du médicament dans l'estomac humain), les pourcentages de p.a libéré à partir de disque K1, K2, K3 et K4 sont respectivement 0,9 ; 3 ; 1,25 et 1,5%. Cette différence de pourcentage est due à la nature de la matrice déjà argumentée dans les paragraphes précédents mais l'effet retard reste contrôler par la faible solubilité du Kétoprofène dans le milieu gastrique. Des modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la libération de la molécule active à partir des matrices polymériques. Nous avons appliqué cinq modèles mathématiques afin de mieux identifier le mécanisme de libération du principe actif étudié : Ordre zéro, premier Ordre, Higuchi et Korsmeyer-Peppas et Hixon-Cronell .

Ces modèles ont été appliqués à chaque disque et les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 3.A.14

TABLEAU 3.A.14 – Résultats des modèles mathématiques de la libération du principe actif (Ket) .

	Ordre Zéro		Premier Ordre		Higuchi		Korsmeyer- Peppas			Hixon –Crowell	
	r ²	K ₀ .10 ³	r ²	K ₁	r ²	$\frac{K}{H}$	r ²	K _K	n	r ²	K _s
DK1	0,995	0,0037	0,992	0,0013	0,997	0,339	0,998	0,0003	0,788	0,996	0,0014
DK2	0,999	0,005	0,997	0,007	0,998	0,236	0,993	0,002	0,381	0,994	0,0058
DK3	0,927	0,001	0,997	0,004	0,985	0,097	0,981	0,0001	0,434	0,993	0,003
DK4	0,995	0,001	0,989	7,73.10 ⁻⁴	0,998	0,127	0,996	0,002	0,418	0,993	7,56.10 ⁻⁴

On constate une variation linéaire du pourcentage de principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps principalement aux temps courts de la réaction (figure 3.A.20). Ce modèle (Higuchi) a donné le plus haut coefficient de corrélation $r^2 > 0,98$, est considéré comme le modèle cinétique le plus approprié à la libération du Keto à travers les disques. Les constantes de vitesse de dissolution de Kétoprofène déduites à partir de l'équation de Higuchi (voir tableau 3.A.14) pour les disques DK1, DK2, DK3 et DK4 sont respectivement 0,339, 0,236, 0,097 et 0,127min-1/2. D'autre part les valeurs de n obtenues par l'équation de Korsmeyer-Peppas sont proche de 0,5 pour

le disque DK2 et comprises entre 0,5 et 1 pour les disques DK1, DK3 et DK4. La libération *in vitro* du principe actif à partir des disques matriciels est fortement influencée par la nature de la matrice. Les disques qui contiennent le copolymère poly (acétate de vinyle-co-méthacrylate de méthyle) probablement subit un phénomène de gonflement ce qui explique la valeur élevée de n . Le disque DK2 présente une valeur de n égale à 0,381 et montre bien que la libération suit un mécanisme de diffusion quasi-Fickien qui est favorisé par l'effet hydrophile du copolymère poly (vinyl-pyrrolidone-co-méthacrylate de méthyle).

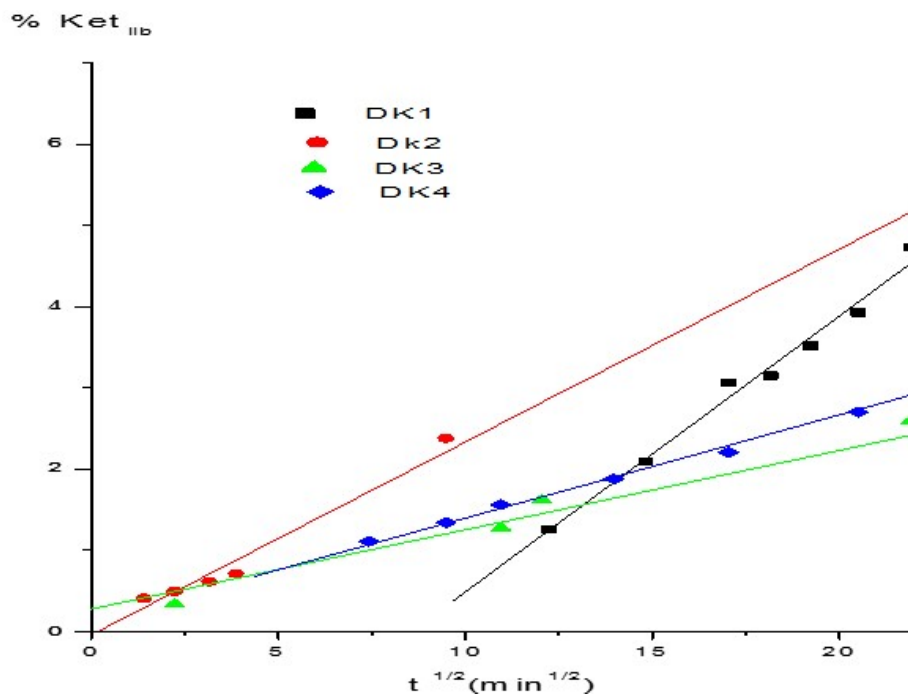


FIGURE 3.A.20 – % du Kétoprofène libéré à partir des différents disques en fonction de la racine carrée du temps

Conclusion :

Les résultats de l'étude de la libération de Kétoprofène montrent que la vitesse de libération dépend énormément de la solubilité du principe actif dans le milieu et la nature et la composition de disque. L'effet hydrophile du comonomère (N-vinyl-2-pyrrolidone) dans le copolymère : poly (vinyl-pyrrolidone-co-méthacrylate de méthyle) favorise la pénétration du liquide gastrique à travers le disque et par conséquent la solubilisation du principe actif et sa diffusion.

3.A.2.3.1 Suivi de la libération de la Benzocaine dans différents pH :

Pour illustrer les résultats de libération, on a tracé le % p.a. libéré en fonction du temps (Figure 3.A.21), dans des pH allant de 1,2 à 7,4.

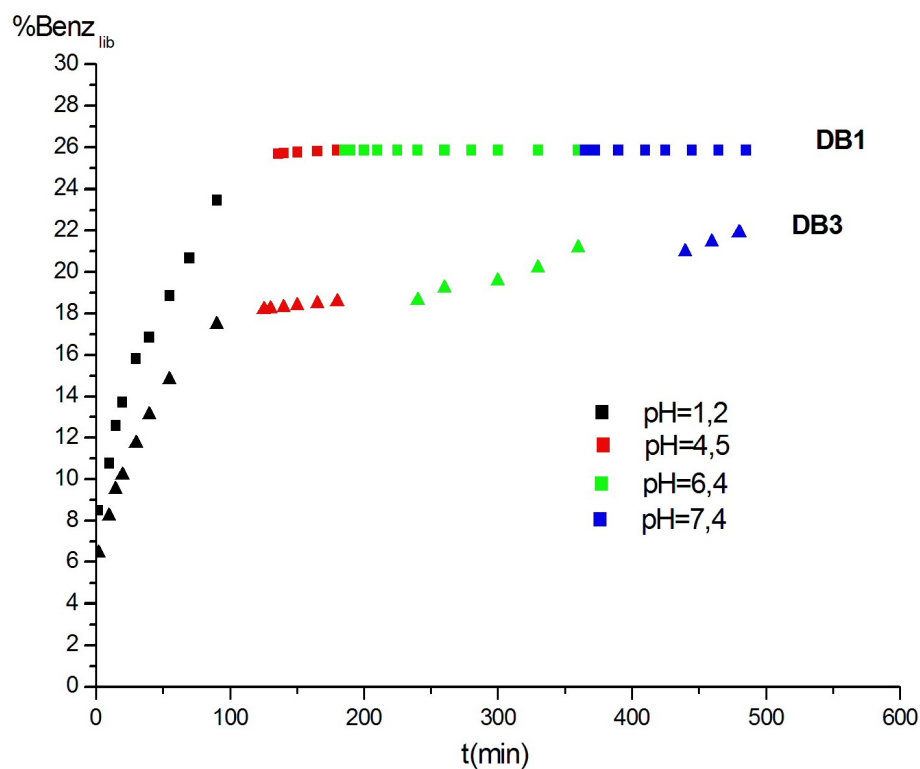


FIGURE 3.A.21 – % de la Benzo. libérée à partir des disques DB1, DB3) en fonction du temps aux pH= 1,2 ; 4,5 ; 6,4 et 7,4.

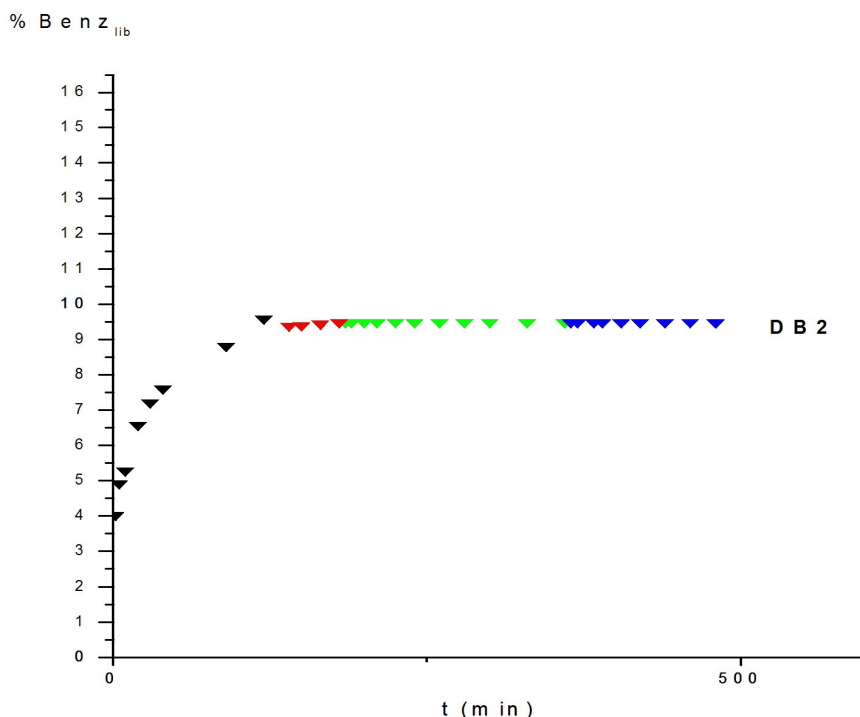


FIGURE 3.A.22 – % de la Benzo. libérée à partir de disque DB2 en fonction du temps aux pH= 1,2 ; 4,5 ; 6,4 et 7,4.

Des différents résultats obtenus, on peut relever les remarques suivantes :

1. L'allure des courbes du pourcentage du principe actif relargué en fonction du temps semble correspondre à un phénomène contrôlé par diffusion avec une tangente presque verticale au début de chaque processus (figures 3.A.21 et 3.A.22). Ce fait est confirmé par le tracé du $\% p.a_{lib} = f(t^{\frac{1}{2}})$ (figures 3.A.23) où la linéarité observée explique le phénomène diffusionnel type Fickien.
2. Le pourcentage de principe actif libéré après 8 heures est très faible à partir de la forme galénique DB2 ; n'excédant même pas les 10%. Ces résultats sont en concordance avec ceux obtenus précédemment sur la libération de la benzocaïne au pH gastrique.
3. Concernant les autres formes galéniques (DB1 et DB3), le taux d'agent actif libéré pour le même temps de séjour est supérieur comparé à celui de la forme galénique DB2 mais reste toujours faible, il ne dépasse pas les 27% pour la forme galénique DB1 (figure 3.A.21). La vitesse de libération du principe actif dépend donc de la matrice. Le PCL et le poly (acétate de vinyle-co-méthacrylate de méthyle) (les matrices qui composent le disque DB2) de propriétés hydrophobes empêchent la pénétration de l'eau à l'intérieur des disques et par la suite la diffusion du p.a vers l'extérieur (faible pourcentage de p.a libéré pour le disque DB2 : 9,5% après 500min). En remplaçant le poly (acétate de vinyle-

co-méthacrylate de méthyle) par le poly (vinyl-pyrrolidone-co-méthacrylate de méthyle) le pourcentage a augmenté jusqu'à 22,5% ce qui explique nettement l'effet de la nature de la matrice. En revanche, l'effet hydrophile du comonomère (N-vinyl-2-pyrrolidone) favorise la pénétration du liquide gastrique à travers la structure enchevêtrée du copolymère et facilite la dissolution du médicament et par la suite, sa diffusion. L'éthyle cellulose donne aussi une libération rapide qui atteint 26% de principe actif libéré.

4. Enfin le milieu gastrique favorise la libération à cause de l'hydrolyse de la fonction ester de la Benzocaïne ($pK_a = 2,49$). Le PABA (Acide para-amino benzoïque) produit d'hydrolyse de la Benzocaïne, moins stérique et très soluble dans le $pH = 1,2$, diffuse facilement à travers la structure enchevêtrée des matrices composantes des disques.
5. Des modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la libération de molécules actives à partir des matrices polymériques. Nous avons appliqué cinq modèles mathématiques à notre étude afin de mieux identifier le mécanisme de libération du principe actif étudié : Ordre zéro, premier Ordre, Higuchi et Korsmeyer-Peppas et Hixon-Cronell. Ces modèles ont été appliqués à chaque lot et les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 3.A.15

TABLEAU 3.A.15 – Résultats des modèles mathématiques de la libération du principe actif (Benz).

	Ordre Zéro		Premier Ordre		Higuchi		Korsmeyer- Peppas			Hixon –Crowell	
	r^2	$K_0 \cdot 10^3$	r^2	K_1	r^2	K_H	r^2	K_K	n	r^2	K_s
DB1	0,991	0,054	0,980	0,003	0,997	1,817	0,999	0,048	0,349	0,978	0,006
DB2	0,978	0,011	0,962	0,001	0,999	0,544	0,998	0,035	0,208	0,968	0,002
DB3	0,988	0,052	0,985	0,004	0,997	0,783	0,997	0,036	0,343	0,978	0,010

Le modèle (Higuchi) et Korsmeyer ont donné le plus haut coefficient de corrélation $r^2 > 0,99$ et sont considérés comme les modèles cinétiques les plus appropriés à la libération de Benzo à travers les disques. Cela est constaté par la variation linéaire du pourcentage de principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps principalement aux temps courts de la réaction (figure 3.A.23).

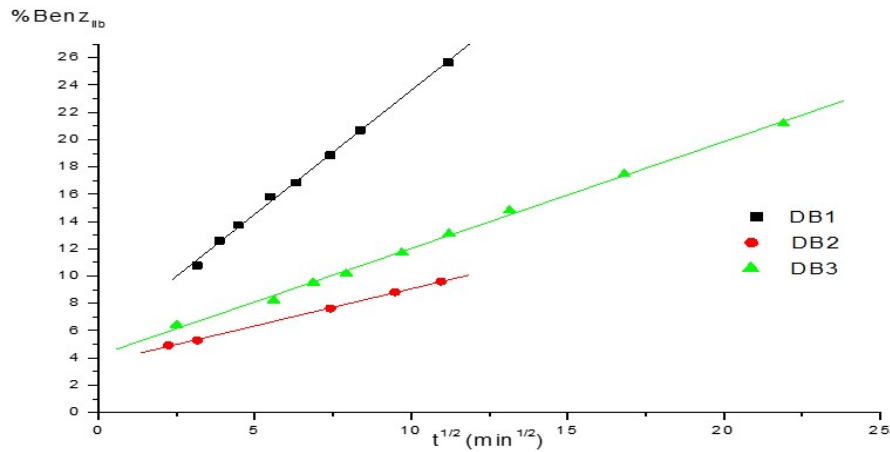


FIGURE 3.A.23 – % du Benzocaïne libéré à partir des différents disques en fonction de la racine carrée du temps.

Les constantes de vitesse de dissolution de principe actif déduites à partir de l'équation de Higuchi (voir tableau 3.A.15) sont $1,817 \text{ min}^{-1/2}$ $0,783 \text{ min}^{-1/2}$ et pour DB1 et DB3 respectivement et $0,544 \text{ min}^{-1/2}$ pour DB2. L'effet de la matrice sur la vitesse de libération est notable. D'autre part les valeurs de n obtenues par l'équation de Korsmeyer-Peppas sont inférieure à 0,5 ce qui explique le mécanisme de diffusion (quasi-Fickien) impliqué à la libération du benzocaïne à partir des disques.

3.A.2.3.2 Suivi de la libération de Kétoprofène dans différents pH :

Pour illustrer les résultats de libération, on a tracé le % p.a. libéré en fonction du temps (Figure 3.A.24 et 3.A.25).

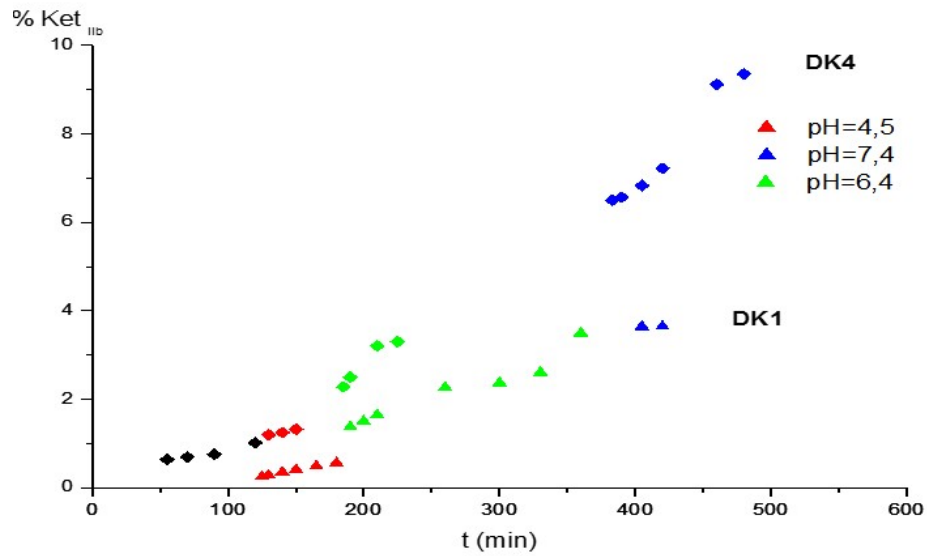


FIGURE 3.A.24 – % du principe actif libéré à partir des disques DK1 et DK4 en fonction du temps aux pH= 1,2 ; 4,5 ; 6,4 ; 7,4.

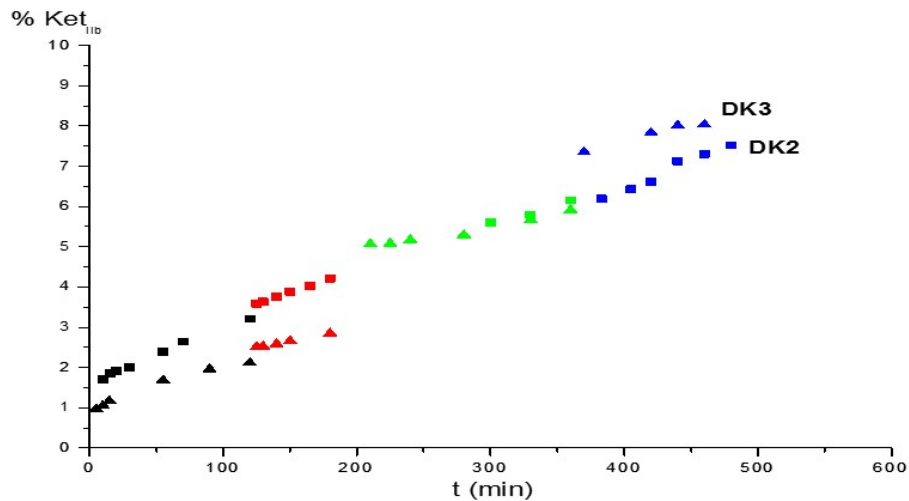


FIGURE 3.A.25 – % du principe actif libéré à partir des disques DK2 et DK3 en fonction du temps aux pH= 1,2 ; 4,5 ; 6,4 ; 7,4.

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

Des différents résultats obtenus, on peut relever les remarques suivantes :

1. Le pourcentage de principe actif libéré après 8 heures est très faible à partir des différents formes galéniques ; n'excédant même pas les 8% pour le disque DK2 malgré l'effet hydrophile de la matrice Cp1 (à base de la VP). Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus précédemment sur la libération du Ket. au pH gastrique. La libération de Kétoprofène dépend énormément de la solubilité du principe actif dans le milieu.
2. Pour les différents disques, on remarque que la libération du Kétoprofène est accentuée qu'à partir des pH>6. Le taux d'agent actif libéré pour le même temps de séjour (après 500mn) est toujours faible pour les différentes formes, il ne dépasse pas les 10% pour la forme galénique DK4 (figure 3.A.24). Cette faible valeur est due probablement à la faible solubilité du Kétoprofène et la différence de pourcentage entre les disques est probablement due à la formulation des disques (pression appliquée sur le disque à formuler).
3. Des modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la libération de molécules actives à partir des matrices polymériques. Nous avons appliqué cinq modèles mathématiques à notre étude afin de mieux identifier le mécanisme de libération du principe actif étudié : Ordre zéro, premier Ordre, Higuchi et Korsmeyer-Peppas et Hixon-Cronell .

Ces modèles ont été appliqués à chaque lot et les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 3.A.16

TABLEAU 3.A.16 – Résultats des modèles mathématiques de la libération du principe actif (Ket).

	Ordre Zéro		Premier Ordre		Higuchi		Korsmeyer- Peppas			Hixon-Crowell	
	r ²	K ₀ .10 ³	r ²	K ₁	r ²	K _H	r ²	K _K	n	r ²	K _s
DK1	0,994	0,002	0,998	0,004	0,998	0,418	0,999	0,001	0,541	0,997	0,003
DK2	0,999	0,004	0,997	9,09.10 ⁻⁴	0,994	0,352	0,997	0,004	0,442	0,997	0,002
DK3	0,998	0,007	0,997	0,002	0,999	0,177	0,999	0,005	0,282	0,998	0,002
DK4	0,999	0,008	0,995	0,003	0,998	0,687	0,965	0,481	0,154	0,998	0,003

La figure 3.A.26 donne des tracés de pourcentages de p.a libéré en fonction de la racine carrée du temps (modèle de Higuchi).

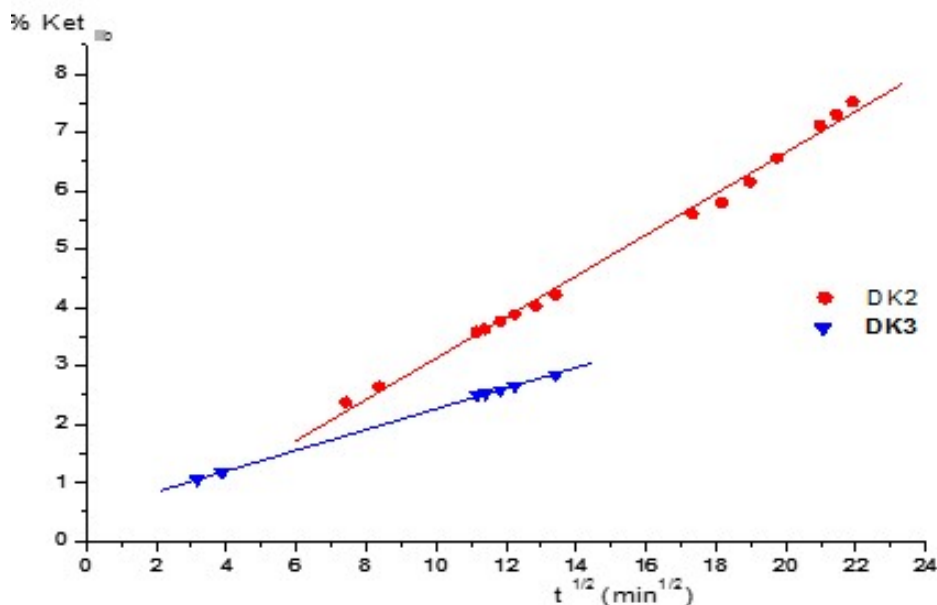


FIGURE 3.A.26 – % du Kétoprofène libéré à partir des différentes formes galéniques en fonction de la racine carrée du temps.

Les résultats présentés dans le tableau 3.A.16 démontrent la validité des quatre modèles mathématiques : Ordre Zéro, premier ordre et Higuchi et Korsmayer avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,99. Ces modèles semblent bien valides pour la description du mécanisme de libération du Keto à partir de ces systèmes. d' un autre part, les valeurs de n obtenues par l'équation de Korsmayer-peppas sont égales à 0,5 pour les disques DK1 et DK4 ce qui implique que la libération de Keto suit un mécanisme de diffusion type Fickien, alors pour les disques DK2 et DK3, les valeurs de n sont inférieures à 0,5. On dit que le Kétoprofène est libéré selon un mécanisme quasi-Fickien.

Bibliographie

- [1] H. Sehil, Z. Bengharez, Z. El Bahri, H Merine and K. Guemra, Mediterranean Journal of Chemistry, 2011, 3, 125-134
- [2] Z. Bengharez , H. Sehil, H. Merine, N. Chafi, Journal de la Société Chimique de Tunisie, 2011, 13, 107-116.
- [3] H. Merine, A. Mesli, N. Chafi, J. Mater. Environ. Sci. 2014 5 (5) 1390-1397
- [4] N. Oukli, N. Mehnaneb, A. Mesli, J. Mater. Environ. Sci. 2014 5(4) 1111-1118.
- [5] Z. El Bahri, N. Chafi, A. Mesli, Antipyrine release from dosage forms with an Eudragit RL matrix, Journal de la Société Chimique de Tunisie, 6, 77-84, 2004.
- [6] K. Diaf, Z. El Bahri, N. Chafi, L. Belarbi, A. Mesli, Chemical Papers., 2012, 66 (8), 77,
- [7] Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA. Swellable matrices for controlled drug delivery : gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. PSTT. 2000 ; 3(6) : 198 ?204.
- [8] Hanane Merine, Haouaria Merine, Controlled Release of Antipyrine from Tablets Using Synthesized Copolymers as Matrices in Gastric Medium, Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research | Vol 49 | Issue 4 | Oct-Dec, 2015
- [9] H.O.Ammar, R.M. Khalil, Drug Development and Industrial Pharmacy, 23(11), 1043-1054, 1997.
- [10] FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products (1981) Pharm Ind 43, 334- 343

3.B Micro-sphères

3.B.1 Protocoles expérimentaux d'élaboration des microsphères et étude cinétique

3.B.1.1 Préparation des microsphères :

3.B.1.1.1 Produits utilisés :

3.B.1.1.1.1 Principes actifs :

- **Kétoprofène** : MM= 254,2806 g/mole, Lot 464 0283, origine :PECIA ,PARIS.
- **Benzocaïne** : MM= 165,2g/mole, origine :SIGMA, USA
- **Antipyrine** : M=188,23 g/mol, pka à 37°C=1,54, origine :SIGMA, USA

3.B.1.1.1.2 Polymères matrices utilisés dans la technique d'évaporation de solvant :

- **EC22** : EthylCelluloseéthoxylé à 48% ; viscosité =0,22 Pas à 5% dans une solution 80/20 deToluène/Ethanol extent of labeling : 48%, origine : SIGMA-ALDRICH.
- **CAB** :Cellulose Acétate Butyrate 35-39%, MM=70000, p.f.(point de fusion) :195-205°C, origine : ACROS Organics.
- **CP1** :poly(N-vinyl-2-2pyrrolidone -co-methacrylate de methyl) 1% (VP-CO-MMA)
- **CP2** :poly(N-vinyl-2-2pyrrolidone -co-methacrylate de methyl) 1%,
- **CP3** :poly(acetate de vinyl-co-methacrylate de methyl) 1% (ACV-CO-MMA 1%)
- **CP4** :poly(acetate de vinyl-co-methacrylate de methyl) 1% , (ACV-CO-MMA 0,1%)
- **PLA** :poly(acide lactique)
- **PCL** :Poly(ϵ -caprolactone) synthétisé
- **PCI'** : Poly(ϵ -caprolactone) commerciale, MM=70000-90000, mp.=60°C, origine :SIGMA-ALDRICH.

3.B.1.1.1.3 Produit tensioactif :

- **PVA** : Le PolyVinylAlcool hydrolysé à 87-89%, MM=13,000-23,000, origine : Aldrich chemistry.

3.B.1.1.1.4 Solvants organiques :

- **DCM** : DiChloroMéthane, MM=84,93 g/mole, d=1,32, origine : Biochemchemopharma.
- **Acétone** : 99%, MM=58,08 g/mole, d=0,79, origine : ACROS Organics.

3.B.1.1.1.5 Autres :

- Eau fraîchement permutée (deminéralisée)
- Ethanol absolu 99% , origine : SDS.

3.B.1.1.2 Protocoles et conditions expérimentales de formation des micro-particules

3.B.1.1.2.1 Microencapsulation par simple émulsion -évaporation de solvant

a. Dispositif expérimental

La microencapsulation des deux agents actifs : Kétoprofène et Benzocaïne par émulsion - évaporation de solvant a été conduite dans un réacteur cylindrique d'un diamètre D de 80 mm et d'une hauteur H de 150 mm sans couvercle. L'agitation est assurée par un agitateur mécanique type STIRRE DSL, muni d'un mobile d'agitation avec un pas à 6 pales. Dans la figure ci-dessous est schématisé d'une façon simple le montage adopté.

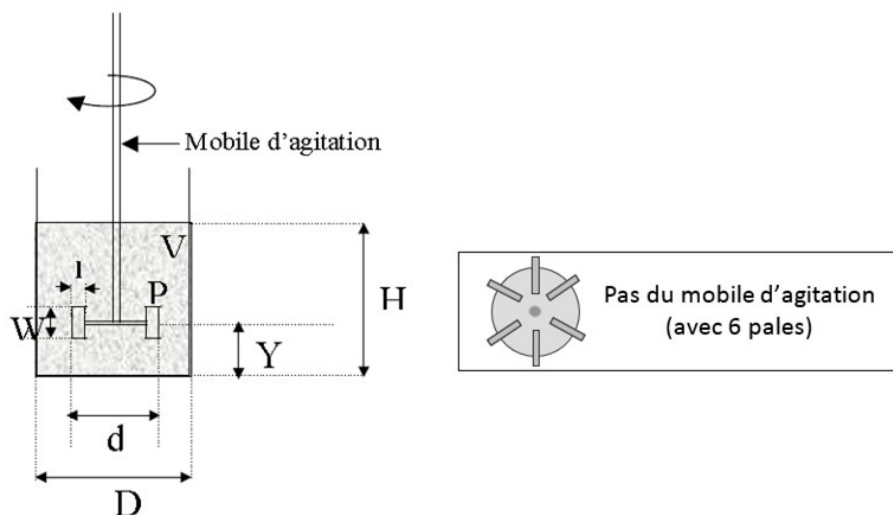


FIGURE 3.B.1 – Dispositif expérimental de l'encapsulation par évaporation de solvant.

- V : Volume du liquide 250mL
 H : Hauteur du liquide 50mm
 D : Diamètre externe du réacteur 80mm
 d : Diamètre du mobile d'agitation 50mm
 W : Hauteur des pales d'agitation 10mm
 P : Pas du mobile (nombre de pales=6)
 Y : Hauteur du mobile par rapport au fond 20mm
 l : longueur des pales 14mm

b. Protocoles et conditions opératoires

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

Une quantité de 2g de PVA sont dissous dans 200 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 dans le solvant organique dichlorométhane (DCM) contenant le principe actif à encapsuler à un pourcentage connu.

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 et placée sous hotte aspirante. 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. Le temps de ce processus est contrôlé par l'évolution de la taille des microsphères observées sous microscope optique. Cette durée varie selon la composition du milieu et le type du polymère matrice. L'agitation a duré 3 heures pour les principes actifs (Kéto et Benzo) ; temps nécessaire pour une évaporation complète du solvant organique.

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 $CaCl_2$ comme desséchant, jusqu'à poids constant.

Les microsphères sèches sont stockées dans des piluliers bien fermés.

L'objectif de l'ensemble des expériences d'encapsulation mises en œuvre est d'étudier l'influence de la nature du polymère matrice sur les caractéristiques des microparticules obtenues. De ce fait, pour chaque principe actif formulé, on a gardé constant tous les autres paramètres telles que la concentration en polymère, la concentration en tensioactif, la concentration en principe actif et la vitesse d'agitation. De même, le rapport massique du solvant organique sur la phase aqueuse est maintenu constant ; la quantité de solvant utilisé alors dans la phase interne est de 20 g pour le Kétoprofène et l'Antipyrine, et de 32g pour la Benzocaïne.

La composition du milieu d'encapsulation est caractérisée par les paramètres énumérés ci-après.

• Paramètres liés à la phase organique :

1. Le taux initial de principe actif par rapport au polymère : %P.a./Pol.
2. Le pourcentage du polymère dans la phase organique (concentration en polymère) : %Pol./solv.
3. Le solvant de la phase organique : le solvant utilisé pour la préparation de la phase organique est le dichlorométhane (DCM) sauf pour la

préparation des microparticules à base de Kétoprofène, on a ajouté 1 mL d'acétone

4. Nature du polymère matrice : Les polymères biodégradables utilisés comme matrices d'enrobage des principes actifs choisis sont au nombre de quatre :

- Deux dérivés de la cellulose : l'EthylCellulose (EC22) et la Cellulose Acétate Butyrate Butyryl(CAB).
- Le poly(acide lactique) (PLA)
- Le poly(ϵ -caprolactone).

Quatre autres copolymères sélectionnés biocompatibles et obtenus par synthèse ont été testés :

- Le poly(N-vinyl-2-pyrrolidone -co-méthacrylate de méthyl) 1% .
- Le poly(N-vinyl-2-pyrrolidone -co-méthacrylate de méthyl) 0,1%.
- Le poly(acetate de vinyl-co-méthacrylate de méthyl) 1%.
- Le poly(acetate de vinyl-co-méthacrylate de méthyl) 0,1% .

- **Paramètre lié à la phase aqueuse :**

Le pourcentage en tensioactif dans la phase externe (concentration en tensioactif) : %PVA/Eau, maintenu pour toutes les expériences égal à 1%.

- **Paramètre physique :**

- La vitesse d'agitation ou vitesse d'émulsion (N).

Pour chaque principe, on a fixé la composition massique des deux phases et la vitesse d'agitation en variant seul le polymère d'enrobage et en utilisant aussi dans certains cas des mélanges de polymères à différents taux.

b.1. Microsphères chargées en Kétoprofène :

La Kéto a été encapsulée par le procédé d'émulsion-évaporation de solvant pour obtenir des systèmes de type matriciels «microsphères». Trois polymères sont utilisés comme matrice d'enrobage à savoir l'EC22, le PCL, le VP-CO-MMA et ACV-CO-MMA 1% et ACV-CO-MMA 0,1%. Le protocole de fabrication adopté a été détaillé précédemment.

Les compositions des deux phases de l'émulsion réalisée à la vitesse de 800t/min pour toutes les manipulations sont données dans le tableau 3.B.1. On note que la phase organique composée de cet agent actif est une solution homogène quel que soit le polymère utilisé.

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

TABLEAU 3.B.1 – Compositions et conditions opératoires des différentes microsphères du Ket par évaporation de solvant.

<i>Polymère</i>	Notation du lot	%Pol/ solv	%PVA/Eau	% Ket	Durée d'agitation "heure"
EC22	[K1]	5	1	50	3h00
EC22/PCL (50%/50%)	[K2]	5	1	50	3h00
EC 22/PCL/VP-CO-MMA 1% (50%/25%/25%)	[K3]	5	1	50	3h00
EC22/PCL/ ACV-CO-MMA 1% (50%/25%/25%)	[K4]	5	1	50	3h00
EC22/ PCL/ACV-CO-MMA 0,1% (50%/25%/25%)	[K5]	5	1	50	3h00
PCL	[K6]	5	1	50	3h00
EC22/PCL' (50%/50%)	[K7]	5	1	50	3h00
PCL'	[K8]	5	1	50	3h00

Remarque : Les pourcentages sont donnés en masse. Pour toutes les manipulations, la masse de DCM est égale à 20g.

à %Pol./solv.=5%, %K et (%Ket/Pol :m/m)=50% : mPol.= 1 g et mKet= 0,5 g

à %PVA/Eau=1% :mPVA= 2g ;

b.2. Microsphères chargées en Benzocaïne :

De même, l'encapsulation est effectuée par simple émulsion-évaporation de solvant pour obtenir des systèmes de type matriciels « microsphères ». Deux polymères sont utilisés comme matrice d'enrobage : l'EC22, le PLA. Le protocole de fabrication adopté a été détaillé précédemment.

Les compositions des deux phases de l'émulsion réalisée à la vitesse de 600t/min pour toutes les manipulations sont données dans le tableau 3.B.2. On note que la phase organique composée de cet agent actif est une solution homogène quel que soit le polymère utilisé.

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

TABLEAU 3.B.2 – Compositions et conditions opératoires des différentes microsphères du Benz par évaporation de solvant.

<i>Polymère</i>	Notation du lot	%Pol/ solv	%PVA/Eau	% Benz	Durée d'agitation "heure"
EC22	[B1]	2,34	1	50	3h00
EC22/PCI (77%/23%)	[B2]	2,34	1	50	3h00

Remarque : Les pourcentages sont donnés en masse. Pour toutes les manipulations, la masse de DCM est égale à 32g.

à %Pol./solv.=2,34%, %Benz=50% : mPol.= 0,75g et mBenz= 0,38g

à %PVA/Eau=1% :mPVA= 2,5g ;

3.B.1.1.2.2 Microencapsulation par double émulsion-évaporation de solvant :

a. Dispositif expérimental

Le même dispositif expérimental (Figure 3.B.1) a été adopté dans cette technique de microencapsulation.

b. Protocole et conditions opératoires

Les microsphères formées à base de l'Antipyrine sont préparées par le procédé de double émulsion-évaporation de solvant [1]. Les phases aqueuses interne et externe [eau-huile-eau (w / o / w)] sont séparées par une couche d'huile. Ces systèmes d'émulsion (w / o / w) étant moins visqueux sont d'excellents candidats pour la libération contrôlée de médicaments hydrophiles en raison de l'existence d'une couche d'huile moyenne qui agit comme une membrane liquide.

Dans le procédé d'évaporation par solvant à double émulsion eau / huile / eau, on émulsionne une solution ou suspension aqueuse du médicament (phase aqueuse interne W1) dans une solution de polymère dissous dans un solvant organique (DCM). L'émulsion primaire résultante (W1 / O) est alors dispersée dans une seconde phase aqueuse (phase aqueuse externe, W2) contenant un émulsifiant approprié (PVA) pour former une double émulsion (W1 / O / W2). L'élimination du solvant organique volatil conduit à la formation de microparticules solides (figure 3.B.2). Les microparticules solides sont séparées par filtration, lavées plusieurs fois pour éliminer l'émulsifiant résiduel et séchées dans un dessiccateur sous vide statique et en présence de $CaCl_2$.

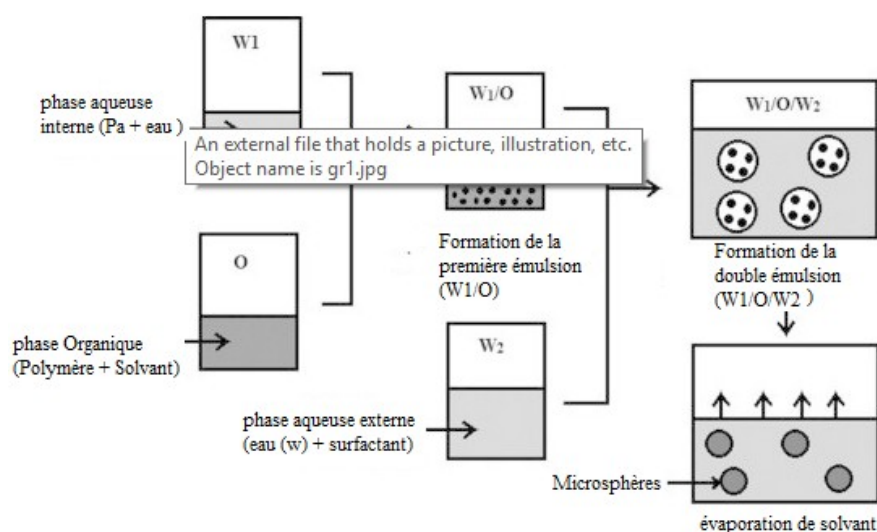


FIGURE 3.B.2 – Procédé d'évaporation par solvant à double émulsion eau / huile / eau.

Les microsphères formées à base de l'Antipyrine sont préparées par le procédé de double émulsion-évaporation de solvant. Le mode opératoire de formation employé a été détaillé précédemment. Trois polymères sont utilisés comme matrice d'enrobage : CAB, ACV-CO-MMA 1% et ACV-CO-MMA 0,1%. Les compositions des phases de l'émulsion réalisées à la vitesse de 600t/min pour toutes les manipulations sont données dans le tableau 3.B.3.

TABEAU 3.B.3 – Compositions et conditions opératoires des différentes microsphères du Antipyrine par évaporation de solvant (double émulsion).

Polymère	Notation du lot	%Pol/solv	%PVA/Eau	% Antipyrine	Durée d'agitation "heure"
Cellulose Acétate butyrate (CAB)	[A1]	5	1	100	3h00
CAB/ ACV-CO-MMA 1%. (50%/50%)	[A2]	5	1	100	3h00
CAB/ ACV-CO-MMA 1%. (50%/50%)	[A3]	5	1	100	3h00

Remarque : Les pourcentages sont donnés en masse. Pour toutes les manipulations, la masse de DCM est égale à 20g.

à %Pol./solv.=5%, %Antipyrine=100% : mPol.= 1 g et mAntipyrine= 1g

à %PVA/Eau=1% ; mPVA= 2g ;

3.B.1.1.3 Suivi du processus de formation des microsphères :

Au cours du processus de formation des microsphères enrobées, on a observé l'évolution des microparticules en utilisant un microscope optique (OPTIKA.4083-BI.DIGITAL.CAMERA), doté d'une MC.Caméra et relié à un ordinateur.

3.B.1.2 Méthodes expérimentales d'analyse et de Caractérisation

3.B.1.2.1 Dosage des agents actifs par Spectrophotométrie UV-Vis

Le Dosage ou l'analyse quantitative du principe actif en solution a été réalisé à l'aide d'un spectrophotomètre UV- Vis SHIMADZU UV-2401 PC à doubles faisceaux. Ainsi, le principe actif libéré ou extrait est quantifié en se basant sur la loi de Beer-Lambert. Pour cela, on a établi la droite d'étalonnage dans le milieu considéré à la longueur d'onde du maximum d'absorption pour chaque principe actif étudié.

3.B.1.2.1.1 Dosage de la Kéto

L'étude du Ket a nécessité l'établissement de la droite d'étalonnage de cet agent actif dans l'éthanol absolu (EtOH). La droite d'étalonnage a été établie à $\lambda_{max}=253$ nm correspondant à la longueur d'onde du maximum d'absorption du Kéto dans l'éthanol absolu (figure 3.B.3).

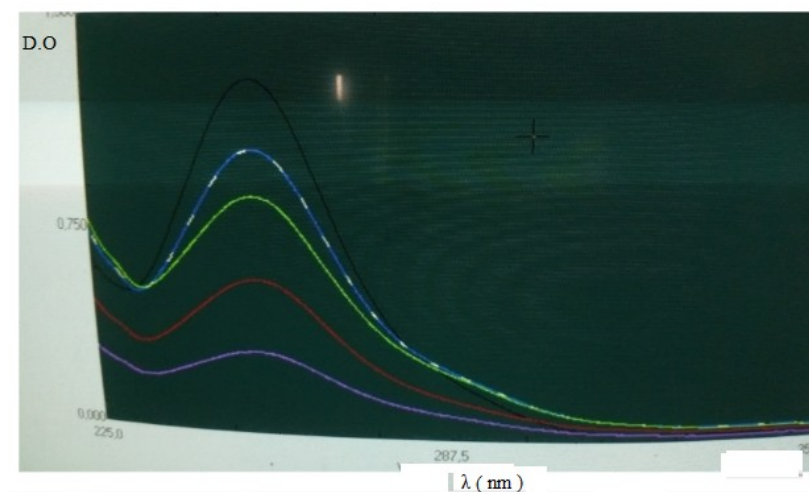


FIGURE 3.B.3 – Spectres d'absorption l'UV de la Kéto dans l'éthanol.

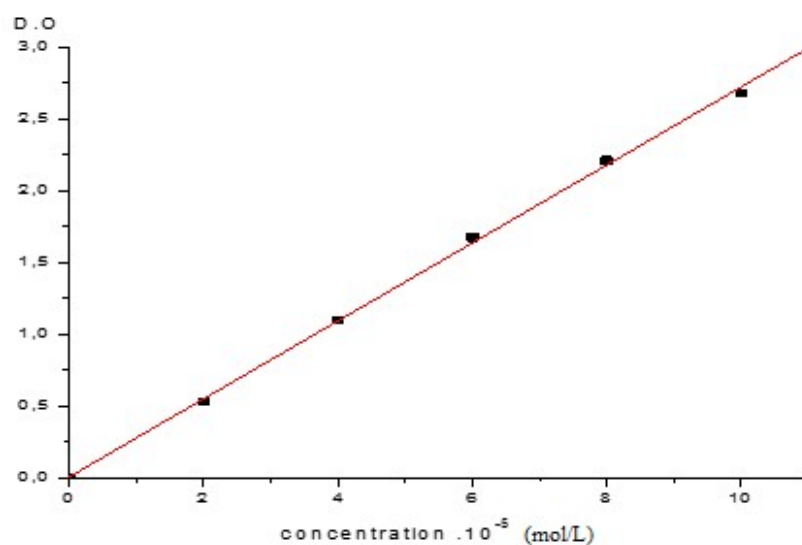


FIGURE 3.B.4 – Droite d'étalonnage du Kéto dans l'éthanol absolu à $\lambda_{max}=253\text{nm}$.

3.B.1.2.1.2 Dosage de la Benzocaïne (Benzo)

La droite d'étalonnage de la benzocaïne dans l'éthanol absolu (EtOH) a été établie à $\lambda_{max}=294\text{ nm}$ correspondant à la longueur d'onde du maximum d'absorption de la Benzocaïne dans l'éthanol absolu (figure 3.B.5).

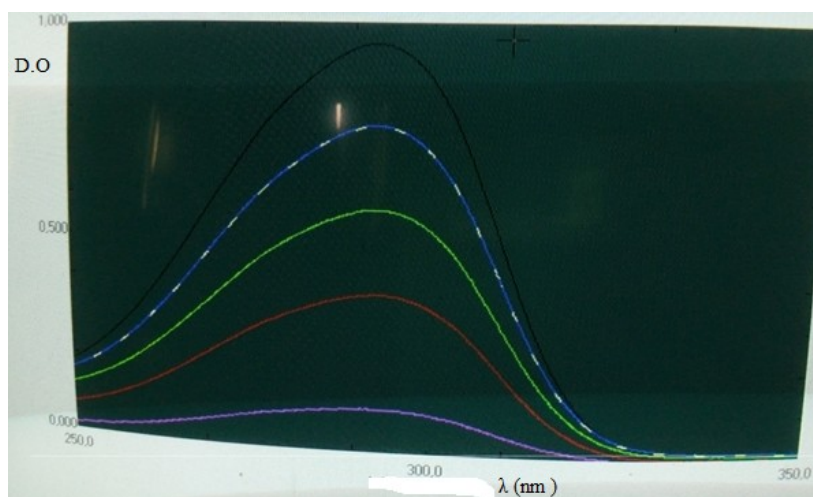


FIGURE 3.B.5 – Spectres d'absorption l'UV de la Benzocaïne dans l'éthanol.

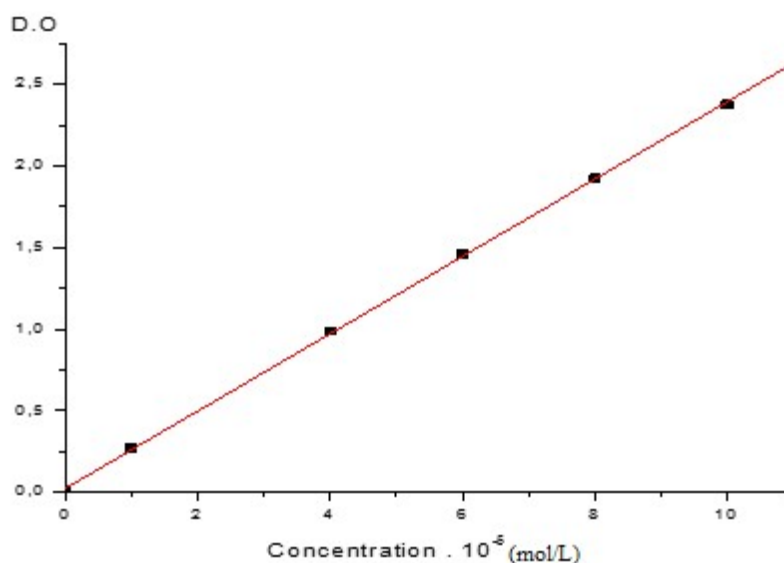


FIGURE 3.B.6 – Droite d'étalonnage de la Benzo dans l'éthanol absolu à $\lambda_{analytique} = 294 \text{ nm}$.

3.B.1.2.1.3 Dosage de l'Antipyrine

L'étude de l'Antipyrine (AP) a nécessité l'établissement de la droite d'étalonnage de cet agent actif dans l'eau distillée. La droite d'étalonnage a été établie à $\lambda_{max} = 241 \text{ nm}$ correspondant à la longueur d'onde du maximum d'absorption de l'Antipyrine dans l'eau distillée (figure 3.B.7).

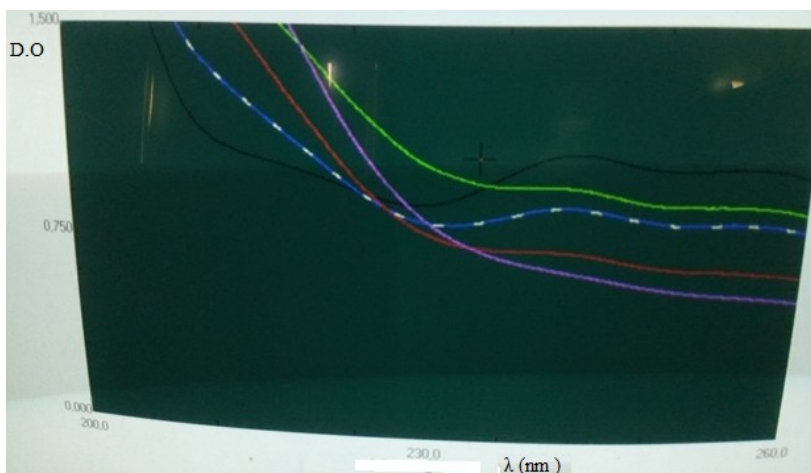


FIGURE 3.B.7 – Spectres d'absorption dans l'UV de l'Antipyrine dans l'eau.

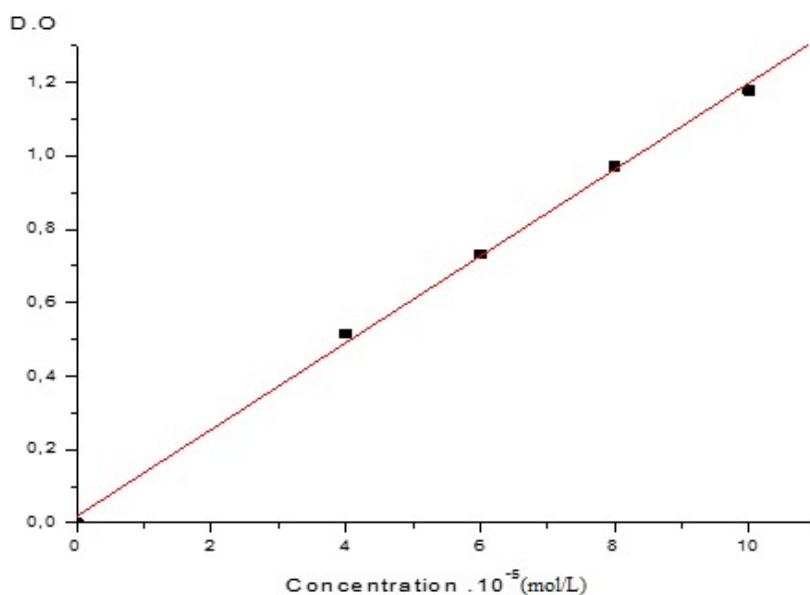


FIGURE 3.B.8 – Droite d'étalonnage de l'AP dans l'eau distillée à $\lambda_{max}=241\text{nm}$.

Le tableau suivant regroupe les valeurs des coefficients d'extinction « ϵ » pour chaque principe actif dans son milieu d'étude.

TABLEAU 3.B.4 – Valeurs expérimentales des maximums d'absorption et les coefficients d'extinction molaire des principes actifs étudiés.

Principe actif	Milieu	λ_{max} (nm)	ϵ ($\text{L. cm}^{-1}\text{mol}^{-1}$)
Kéto	Ethanol absolu	253	27100
Benzo	Ethanol absolu	294	23700
Antipyrine	Eau	241	11800

Remarque : les courbes d'étalonnage et les valeurs de coefficient molaire de chaque principe actif correspondant aux λ_{max} dans les différents milieux d'études (pH = 1,2 ; 4,5 ; 6,4 et 7,4) sont données dans le chapitre A (partie expérimentale, page 121).

3.B.1.2.2 Méthodes de caractérisation des microparticules

3.B.1.2.2.1 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 des solvants adéquats. Compte tenu de la polydispersité de ces microparticules, on a effectué les extractions en plusieurs fois (3 à 4 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 extraite des microparticules.

Le rendement (Rdt) de la microencapsulation est défini par le rapport de la quantité de microsphères obtenue expérimentalement sur la quantité en polymère plus principe actif (P.a.) introduite initialement pour encapsulation.

$$\text{rendement.d'encapsulation} = \frac{m(\text{microsphères.obtenues})(g)}{m(\text{polymère} + \text{principe.actif.introduits})(g)} \times 100$$

où P.a. remplace Kétoprofène, Benzocaïne ou Antipyrine.

La teneur en principe actif est calculée par le rapport entre la quantité de p.a. extraite sur la quantité de microsphères introduite pour extraction.

$$\text{teneur.en.principe.actif} = \text{taux.d'encapsulation} = \frac{m(\text{actif.encapsulé})(g)}{m(\text{particules})(g)} \times 100$$

L'efficacité d'encapsulation (encapsulation efficiency en anglais) est définie par le rapport de la quantité de p.a. déterminée par extraction sur la quantité introduite initialement pour encapsulation.

$$\text{efficacité.d'encapsulation}\% = \frac{\text{Masse.de.PA.extraite}}{\text{Masse.de.PA.initiale}} \times 100$$

a. Extraction du Kétoprofène et de la Benzocaïne à partir des microsphères :

Ces deux principes actifs ont été extraits dans l'éthanol absolu comme solvant ; le protocole d'extraction est réalisé de la manière suivante : une masse d'environ 5mg de microsphères est introduite dans 10mL d'éthanol absolu dans un erlenmeyer bouché hermétiquement et sous agitation pendant 24 heures. 1mL de cette solution est prélevé alors après filtration puis dilué 10 fois dans l'éthanol absolu et analysé par UV-Vis à $\lambda=253$ nm pour la Kétoprofène et $\lambda=294$ nm pour la Benzocaïne. La quantité du principe actif est déterminée par ce dosage représente alors la quantité réelle en principe actif encapsulé.

b. Extraction de l'Antipyrine à partir des microsphères :

L'extraction de l'Antipyrine a été réalisée dans l'eau distillée comme solvant d'extraction ; de même 5 mg de de microsphères sont introduites dans 10 mL d'eau distillée dans un erlenmeyer bouché hermétiquement et sous agitation pendant 24 heures. 1mL de cette solution est prélevé alors après filtration puis dilué 10 fois dans l'eau et analysé par UV-Vis à $\lambda=241$ nm.

Les extractions ont été faites au minimum 3 fois pour chaque lot de microsphères, l'incertitude est alors calculée par rapport à ces mesures.

3.B.1.2.2.2 Détermination de la taille des microparticules :

1. Introduction

La connaissance de la taille et la distribution en taille des particules est essentielle pour la description des systèmes d'émulsion, des aérosols, des suspensions et des 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 mono dispersé. Dans le cas contraire, il s'agit d'un système poly dispersé (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, 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 » nombre de particules de la classe i.
- **Le Diamètre moyen en nombre** est calculé à partir du dénombrement des particules de même diamètre ; mathématiquement il est défini par :

$$d_n = d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i}$$

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

$$d_s = d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2}$$

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

$$d_w = d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3}$$

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 « d » (ou Dispersion) d'un système de microparticules peut être aussi calculée, elle est définie par le rapport du diamètre moyen en masse sur le diamètre moyen en nombre :

$$Dispersion = \frac{d_{43}}{d_{10}}$$

Un système monodisperse 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. Elle peut être normale, étroite, large, oblique, bimodale, multimodale ou entre ces descriptions.

2. Détermination de la taille des microparticules par microscopie optique

La microscopie entre autres (la diffraction de la lumière, le mouvement des particules, l'acoustique...) est l'une des méthodes utilisées pour la mesure de la taille des particules, elle englobe la microscopie optique, à balayage et à transmission. Dans notre travail, on a 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. On a utilisé un microscope (OPTIKA.4083-BI.DIGITAL.CAMERA pour l'observation et la détermination de la taille des microparticules :

a. 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 di qui correspond au centre de la classe ; le domaine de la classe varie selon la taille des microparticules (de 2 jusqu'à 5 unités oculaires).

On dénombre alors l'effectif dans chaque classe puis on réalise le calcul statistique à l'aide d'un tableur Excel ; on calcule les fréquences pour chaque classe ce qui nous permet de tirer les diamètres moyens : en nombre d10, en surface d32 et en masse d43, ainsi que de calculer la polydispersité du lot de microparticules exprimée par d_{43}/d_{10} .

Les résultats des distributions en taille détaillés sont donnés en annexe B.

b. Exemples de calcul :

Exemple 1 :

Le calcul suivant est celui d'un lot de microsphères fabriquées avec le kéto dans l'éthylcellulose. Pour ce lot, on a distingué quinze classes de microsphères de diamètres différents (de $9\mu\text{m}$ jusqu'à $190\mu\text{m}$), on compte alors le nombre de microsphères de chaque classe, le calcul est présenté comme suit :

RESULTATS GRANULOMETRIQUES

classe	di	centre di	ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	10,8847434	10,9	6	65,4	712,86	7770,174	84694,8966	0,75	0,02	0,003
2	24,2309654	24,2	94	2274,8	55050,16	1332213,87	32239575,7	11,7	1,6	0,447
3	37,5620018	37,5	187	7012,5	262968,75	9861328,13	369799804,7	23,3	7,57	3,31
4	50,3243453	50,3	116	5834,8	293490,44	14762569,1	742557227,3	14,45	8,45	4,96
5	60,4155589	60,4	102	6160,8	372112,32	22475584,1	1357525281	12,7	10,71	7,54
6	70,213296	70,2	96	6739,2	473091,84	33211047,2	2331415511	11,96	13,62	11,15
7	80,0169867	80	62	4960	396800	31744000	2539520000	7,72	11,42	10,65
8	88,8459867	88,8	51	4528,8	402157,44	35711580,7	3171188364	6,35	11,6	11,99
9	103,992058	104	58	6032	627328	65242112	6785179648	7,22	18	21,9
10	120,622677	120,6	13	1567,8	189076,68	22802647,6	2749999302	1,62	5,44	7,65
11	137,097315	137,1	9	1233,9	169167,69	23192890,3	3179745260	1,12	4,9	7,79
12	149,618791	149,6	3	448,8	67140,48	10044215,8	1502614685	0,37	1,93	3,37
13	159,464248	159,4	4	637,6	101633,44	16200370,3	2582339032	0,5	2,92	5,44
14	166,121558	166,1	1	166,1	27589,21	4582567,78	761164508,4	0,12	0,8	1,54
16	188,682026	188,7	1	188,7	35607,69	6719171,1	1267907587	0,12	1,02	2,26
somme			803	47851,2	3473927	297890068	29373280480	100	100	100

DIAMETRES MOYENS(μm)

d10	59,6
d32	85,8
d43	98,6
dispersion	1,7

Ce résultat est tracé sous forme d'histogramme plus représentatif de la courbe de distribution en taille des microsphères.

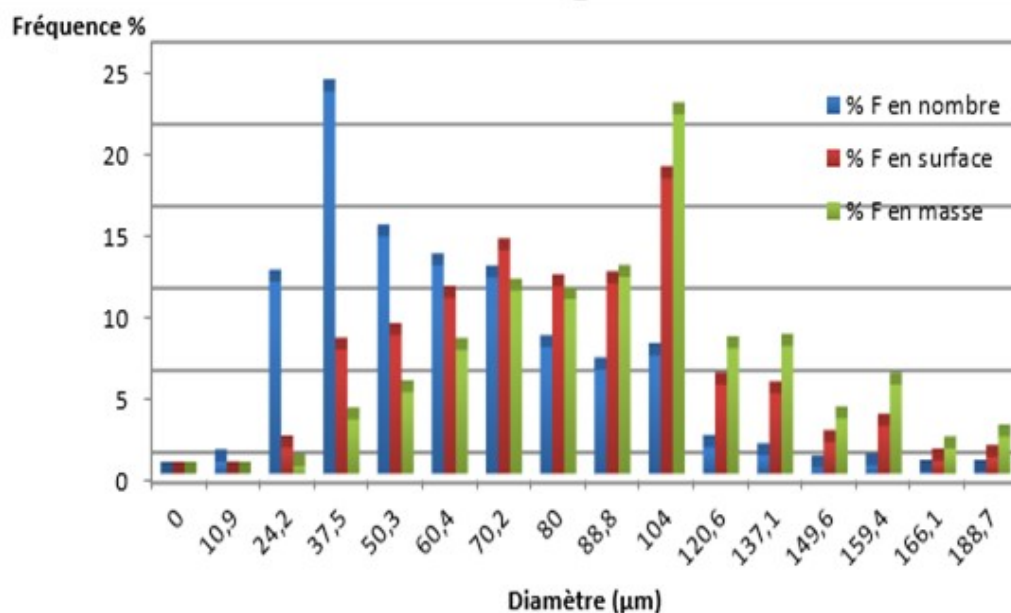


FIGURE 3.B.9 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de Ket (lot K1).

Exemple 2 :

Cet exemple de calcul est relatif au lot de microsphères fabriquées avec la Benzo dans l'éthylcellulose. Pour ce lot, on a distingué dix classes de microsphères de diamètres différents (de 14 μm jusqu'à 165 μm), on compte alors le nombre de microsphères de chaque classe, le calcul est présenté comme suit :

RESULTATS GRANULOMETRIQUES

classe	centre di	Ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
0	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
1	11,7	14	163,8	1916,46	22422,582	262344,209	2,68	0,17	0,04
2	21,3	36	766,8	16332,84	347889,492	7410046,18	6,88	1,46	0,56
3	30,6	80	2448	74908,8	2292209,28	70141604	15,30	6,70	3,72
4	40	171	6840	273600	10944000	437760000	32,70	24,48	17,76
5	49,2	119	5854,8	288056,16	14172363,1	697280263	22,75	25,77	23,00
6	59,3	65	3854,5	228571,85	13554310,7	803770625	12,43	20,45	22,00
7	69,4	25	1735	120409	8356384,6	579933091	4,78	10,77	13,56
8	78,9	7	552,3	43576,47	3438183,48	271272677	1,34	3,90	5,58
9	92,8	5	464	43059,2	3995893,76	370818941	0,96	3,85	6,49
10	165	1	165	27225	4492125	741200625	0,19	2,44	7,29
somme		523	22844,2	1117655,78	61615782	3979850216	100	100	100

DIAMETRES MOYENS(μm)

d₁₀	43,7
d₃₂	55,1
d₄₃	64,6
Dispersion	1,5

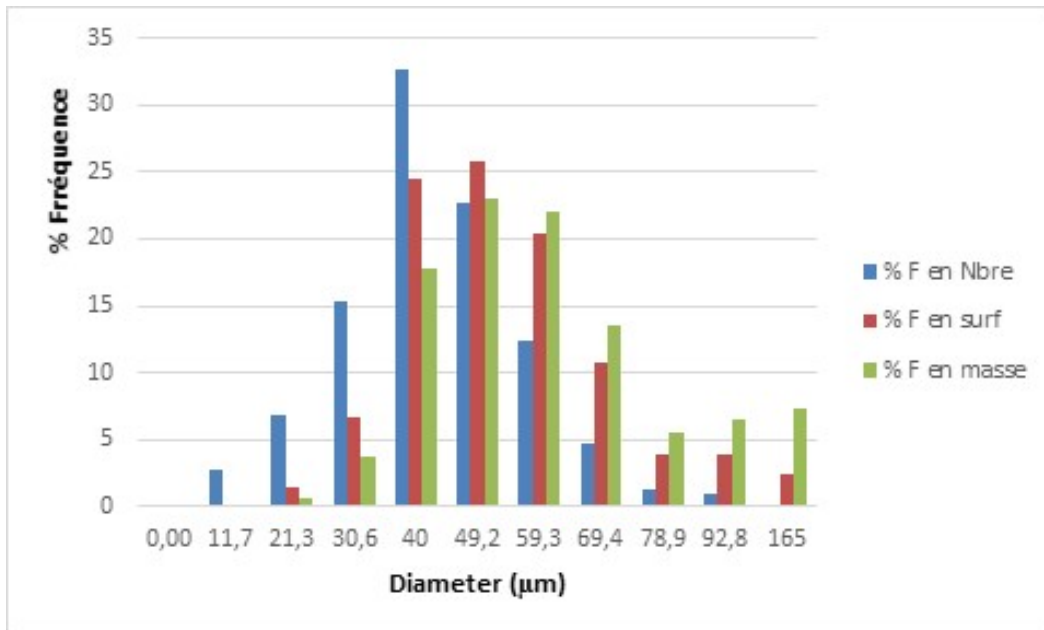


FIGURE 3.B.10 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de Benz (lot B1).

Exemple 3 :

Ce calcul correspond au lot de microsphères fabriquées avec l'Antipyrine dans CAB et ACV-CO-MMA 1%,. Pour ce lot, on a distingué quatorze classes de microsphères de diamètres différents (de $9\mu\text{m}$ jusqu'à $157\mu\text{m}$), on compte alors le nombre de microsphères de chaque classe, le calcul est présenté comme suit :

RESULTATS GRANULOMETRIQUES

classe	centre di	Ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
0	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
1	9,80	16	156,8	1536,64	15059,072	147578,906	2,87	0,1	0,01
2	20,9	60	1254	26208,6	547759,74	11448178,6	10,77	1,82	0,6
3	30,7	63	1934,1	59376,87	1822869,91	55962106,2	11,31	4,11	2,01
4	40,6	119	4831,4	196154,84	7963886,5	323333792	21,36	13,6	8,8
5	50,3	121	6086,3	306140,89	15398886,8	774564004	21,72	21,21	17,03
6	59,2	94	5564,8	329436,16	19502620,7	1154555144	16,87	22,83	21,6
7	69	52	3588	247572	17082468	1178690292	9,34	17,15	18,9
8	78,7	20	1574	123873,8	9748868,06	767235916	3,6	8,6	10,78
9	96,2	8	769,6	74035,52	7122217,02	685157278	1,44	5,13	7,88
10	116,3	1	116,3	13525,69	1573037,75	182944290	0,18	0,94	1,74
12	137,3	1	137,3	18851,29	2588282,12	355371135	0,18	1,3	2,86
13	147,6	1	147,6	21785,76	3215578,18	474619339	0,18	1,51	3,55
14	156,6	1	156,6	24523,56	3840389,5	601404995	0,18	1,7	4,24
somme		557	26316,8	1443021,62	90406864,2	6565434048	100	100	100

DIAMETRES MOYENS(μm)

d₁₀	47,2
d₃₂	62,7
d₄₃	72,6
dispersion	1,5

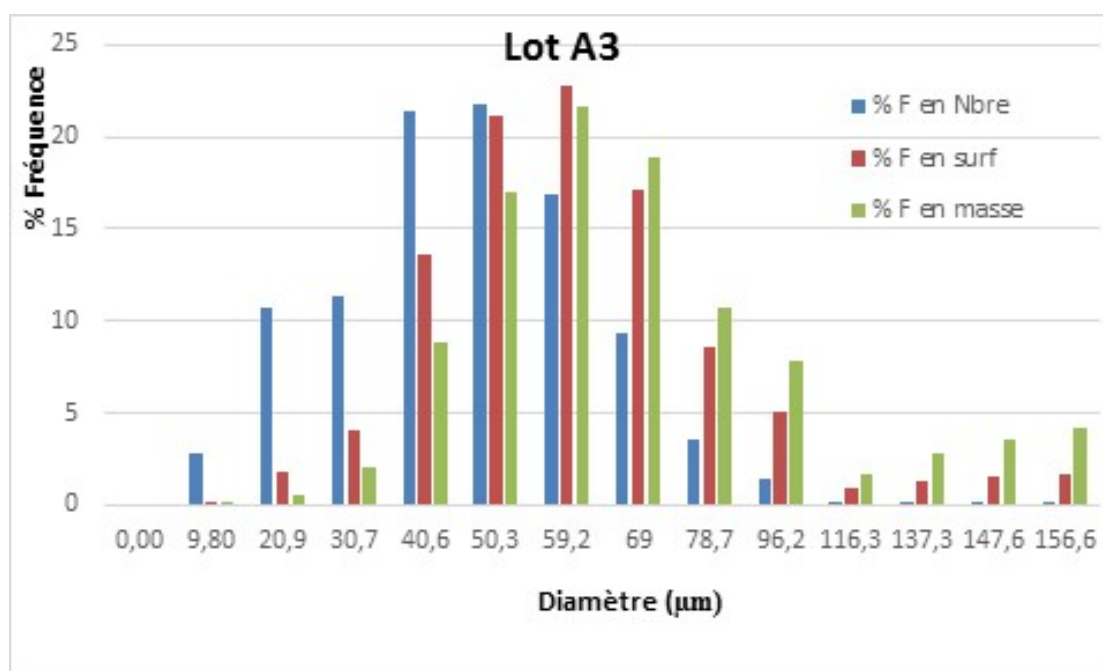


FIGURE 3.B.11 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de l'Antipyrine (lot A_3).

3.B.1.2.3 Caractérisation de la surface et morphologie des microparticules par :

Microscopie Electronique à Balayage « MEB »

La caractérisation de la surface et de la morphologie des microparticules a été effectuée par microscopie électronique à balayage. L'appareil utilisé est un microscope électronique à balayage (MEB Quanta 200 FEI) à une pression de 50 Pas et une tension d'accélération des électrons de 12 kV .

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 agrandissements allant jusqu'à 1600 fois sous une tension d'accélération des électrons de 12 KV, à température voisine de 5°C et sous pression de 50 Pascal, et ceci dans les modes d'électrons secondaires « ESED » et d'électrons rétrodiffusés « BSE ».

3.B.1.2.4 Identification de l'agent encapsulé par Spectroscopie InfraRouge

L'étude comparative des spectres IR des produits de départ et des microparticules élaborées permet d'identifier la présence ou l'encapsulation effective du principe actif. Les spectres FT-IR ont été effectués sur un appareil spectrophotomètre Alpha Bruker ATR Diamand. Les spectres ont été enregistrés sur des échantillons sous forme de poudre.

3.B.1.3 Etude de la libération des agents actifs encapsules

3.B.1.3.1 Protocole de libération de l'agent actif

Aujourd'hui, la libération contrôlée est un axe majeur de recherche pour l'industrie pharmaceutique. Elle offre la possibilité de libérer l'actif au lieu désiré en augmentant ainsi sa biodisponibilité et en limitant ses effets secondaires.

Pour notre part, après la fabrication des microparticules, nous avons étudié la libération de l'agent encapsulé de façon « *in-vitro* ».

Pour compléter notre cahier des charges, nous avons étudié l'influence des paramètres du procédé sur la libération de l'agent encapsulé. Le but est donc de contrôler la libération par le choix des paramètres physico-chimiques de formulation qui contrôlent particulièrement la taille et la structure des microparticules.

a. Dispositif de libération

Les cinétiques de libération de l'agent actif à partir des différents systèmes ont été effectuées dans un réacteur spécial de capacité d'un litre. Ce réacteur a été conçu de façon à pouvoir prélever la solution en évitant les microparticules qui peuvent perturber l'analyse spectrophotométrique. Comme décrit dans le schéma ci-dessous, ce réacteur 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 le passage des

microparticules. Ce réacteur est plongé dans un bain thermostaté à 37°C.

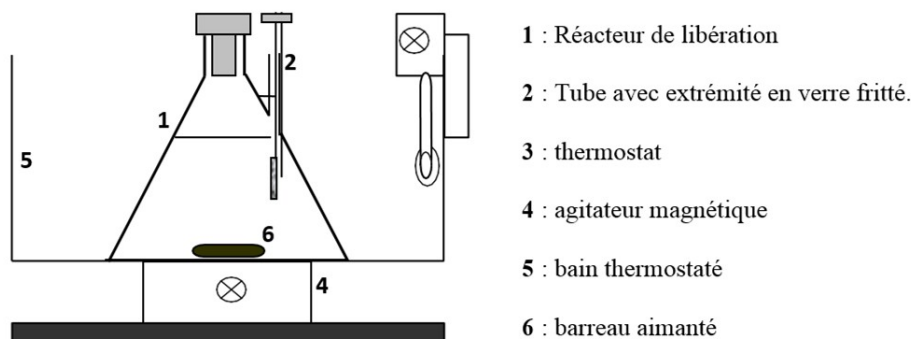


FIGURE 3.B.12 – Dispositif expérimental de libération.

b. Protocole de libération de l'agent actif à partir des microsphères

La libération de l'agent actif encapsulé dans les microsphères a été suivie dans un milieu physiologiquement reconstitué de pH=1,2. Ce milieu est préparé conformément aux normes décrites par la pharmacopée Européenne [2] à température égale à $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Une quantité de microparticules est introduite dans le réacteur de libération contenant 900 mL de pH = 1,2 sous agitation magnétique à 500t/min. A chaque instant « t », environ 2mL de solution sont pipetés du tube en verre fritté puis dilués cette quantité prélevée avec 1mL du pH=1,2 et dosés par spectrophotométrie UV-Vis, à la longueur d'onde correspondante au maximum d'absorption du principe actif étudié dans le milieu considéré (pH). Cette prise est remplacée par 2mL du liquide gastrique vierge. ***Composition du milieu gastrique stomacal pH=1,2**

- HCl : 1N.....60 mL
- NaCl :.....02 grammes
- Eau distillée q.s.p,.....1000mL

b.1. Suivi de la libération du Ket

Les cinétiques de libération du Kéto ont été réalisées dans le réacteur de libération décrit précédemment. Une masse de microsphères équivalente à 50mg de Kétoprofène (tableau 3.B.5) est introduite dans le réacteur de libération et, à chaque instant t, 2mL de solution sont prélevés, dilués et dosés par spectrophotométrie UV-Vis à la longueur d'onde du maximum d'absorption du Ket dans le pH = 1,2 (258nm).

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

TABLEAU 3.B.5 – Masses de microsphères de chaque lot équivalentes à m Ket=50mg.

Lot	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8
Masse (mg)	243	277	359	288	738	310	255	307

b.2. Suivi de la libération du Benzocaïne et l'Antipyrine

Les cinétiques de libération de la Benzo et l'Antipyrine ont été réalisées dans le réacteur de libération décrit précédemment. La masse de microsphères prise pour chaque lot égale à 100 mg .

3.B.1.3.2 Évaluation du mécanisme de libération du principe actif à partir des microparticules

Des modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la libération de molécules actives à partir des matrices polymériques .Nous avons testé quatre modèles mathématiques afin de mieux identifier le mécanisme de libération du principe actif encapsulé : Ordre zéro, premier Ordre, Higuchi, Korsmeyer-Peppas et Hixon-Crowell . Les différentes équations mathématiques relatives aux modèles suscités sont déjà décrites dans le chapitre I :

Ordre Zéro :

$$M_t = M_0 + K_0 t$$

Premier ordre :

$$\log Q_t = \log Q_0 + \frac{K_1 \cdot t}{2,303}$$

Higuchi :

$$Q_t = K_H \sqrt{t}$$

Korsmeyer-Peppas :

$$\frac{M_t}{M_i} = K_K t^n$$

Model de Hixon-Crowell :

$$m_0^{1/3} - m_t^{1/3} = K_s t$$

Bibliographie

- [1] Fan Tao Meng, Guang Hui Ma, Wei Qiu, Zhi Guo Su*W /O/W double emulsion technique using ethyl acetate as organic solvent : effects of its diffusion rate on the characteristics of microparticles, J Control Release. 2003 Sep 4;91(3) :407-16.
- [2] FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products (1981) Pharm Ind 43, 334- 343.

3.B.2 Résultats de la microencapsulation et Etude cinétique

3.B.2.1 Introduction

Les résultats de la microencapsulation qui nous intéressent englobent le rendement (Rdt) défini précédemment dans le chapitre 1 de cette partie et les caractéristiques des microsphères à savoir la teneur en principe actif, la morphologie, la surface et la taille des microsphères. Les résultats de l'étude de la libération du principe actif encapsulé sont aussi évoqués dans ce chapitre.

3.B.2.2 Caractéristiques des microsphères chargées de Kétoprofène :

Les microparticules obtenues après séchage sont de couleur blanche, la granulométrie de la poudre dépend des paramètres étudiés (la vitesse d'agitation, %PVA, %Pol..et la nature du polymère matrice).

3.B.2.2.1 Taille et teneur en matière active :

La distribution en taille, établie par microscopie optique, donne des courbes monomodales et larges pour la plupart des lots de microsphères. Les calculs correspondants sont donnés dans l'annexe. On se contentera de présenter les résultats les plus significatifs de la taille : les diamètres moyens en nombre, en surface et en volume (d10, d32, et d43) et la dispersion. Pareillement, la teneur en Kétoprofène dans les microsphères déterminée par extraction dans l'éthanol ainsi que le rendement et l'efficacité de la microencapsulation dans les conditions choisis sont donnés dans le tableau 3.B.6.

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

TABLEAU 3.B.6 – Résultats de la microencapsulation du Kétoprofène et les caractéristiques des microsphères obtenues.

N° du Lot	d ₁₀ (μm)	d ₃₂ (μm)	d ₄₃ (μm)	Dispersion δ	Teneur En Ket (%)	Rdt (%)	Efficacité %
K1	59,6	85,8	98,6	1,7	20,59 $\pm$ 2,32	98,4	71,48
K2	59,0	75,3	86,6	1,5	18,06 $\pm$ 2,26	84,43	54,55
K3	43,8	76,2	131,9	3,0	13,93 $\pm$ 1,07	61,14	47,72
K4	52,0	69,0	80,6	1,0	17,36 $\pm$ 0,94	54,82	53,81
K5	50,0	64,1	70,3	1,4	16,16 $\pm$ 0,99	76,07	51,46
K6	30,7	36,8	39,5	1,3	12,29 $\pm$ 3,63	69,36	50,61
K7	88,8	114,5	127,6	1,4	19,60 $\pm$ 1,30	68,44	62,73
K8	77,6	100,1	107,5	1,4	16,32 $\pm$ 0,04	74,06	49,03

La microencapsulation du Kétoprofène dans différentes matrices et compositions a permis d'obtenir des systèmes avec une teneur en matière active variant de 12 à 20%. L'efficacité du procédé dépend aussi de la nature de la matrice mais dépasse les 50% pour toutes les expériences. De même, le rendement de l'encapsulation dépasse les 50% et atteint 98% dans le cas du lot K1 composée d'éthylcellulose pur.

Les résultats montrent aussi que l'effet de la nature de la matrice et sa composition est notable sur la taille des microparticules. En effet, en comparant le diamètre de Sauter (d₃₂), on remarque que le diamètre le plus grand est obtenu lorsqu'on a utilisé le Poly caprolactone commerciale (PCL), cela est certainement dû à sa masse molaire très importante qui peut augmenter la viscosité de la phase organique et ainsi rendre la rupture des gouttes plus difficile [1, 2].

Les microparticules à base de PCL synthétisé sont de taille très faibles (d₃₂=36,8 μm). De plus, en comparant les lots K1 (EC pur), K2 (EC/PCL) et K3, K4, K5 (EC/PCL / Cop), on remarque que la taille des microparticules diminue en utilisant le PCL.

3.B.2.2.2 Surface et Morphologie :

L'analyse par microscopie électronique à balayage nous a permis de caractériser la surface et la morphologie de ces microparticules. Les images enregistrées au MEB (figure 3.B.13) montrent des microsphères qui ne sont pas parfaitement individualisées avec différents aspects dépendant principalement du polymère d'enrobage.

Les microparticules composées d'EC (Lot K1) sont sphériques, très peu poreuses avec présence de microsphères avec un aspect de microsphères un peu dégonflé. Avec la matrice EC/PCL (lot K2), les microsphères obtenues paraissent un peu ridées. Le lot K3 composé de EC 22/PCL/VP-CO-MMA 1% comme matrice présente des microparticules entassées, sphériques en majorité et ridées. Les microsphères contenant le copolymère d'ACV-CO-MMA (lot K4 et K5) paraissent sphériques, de surface alvéolaire et contenant des cristaux à la surface qui peuvent correspondre au principe actif. Les microparticules du lot K6 fabriquées à base de PCL pur comme matrice sont beaucoup plus individualisées avec une surface déformée.

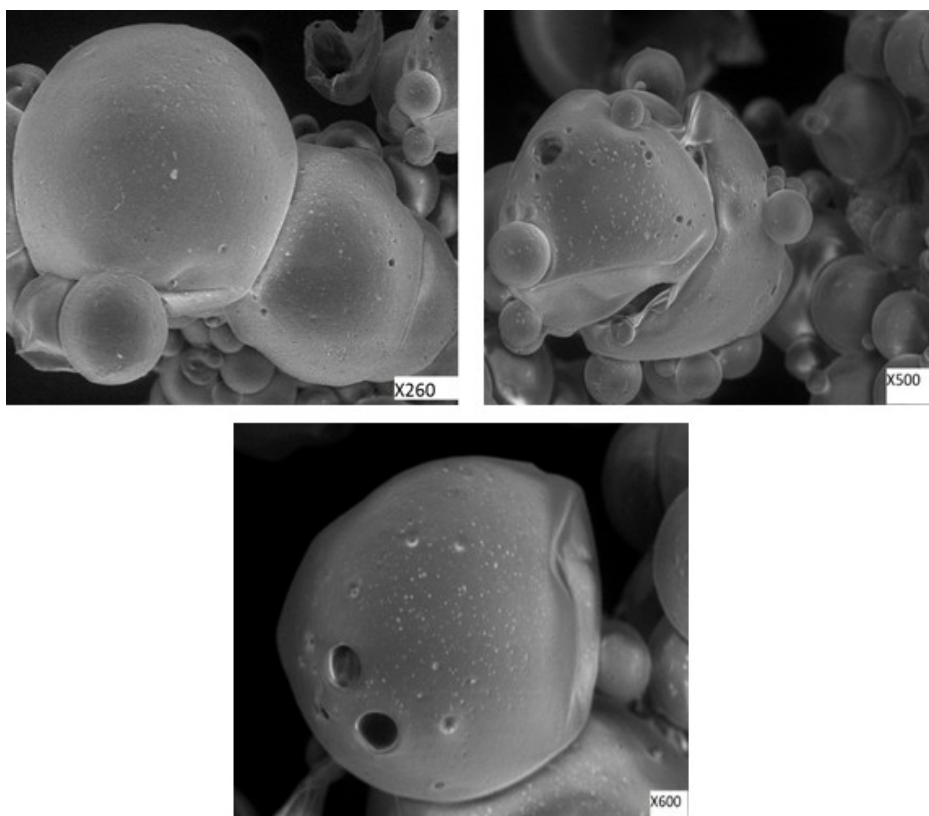


FIGURE 3.B.13 – Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K1).

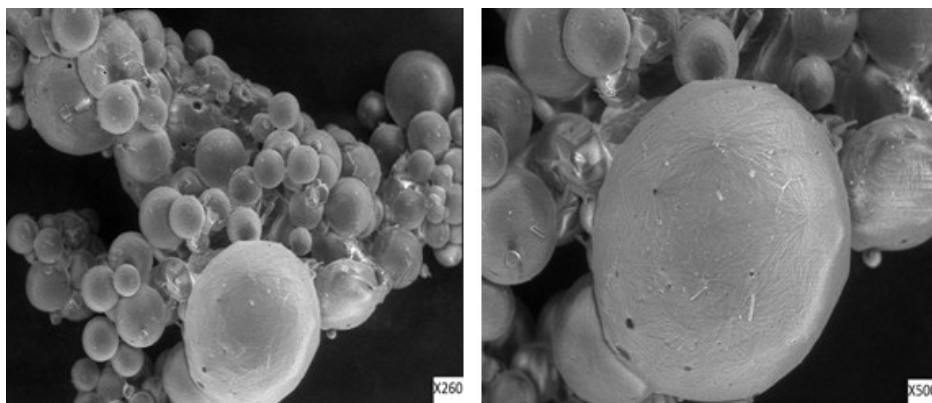


FIGURE 3.B.14 – Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K2).

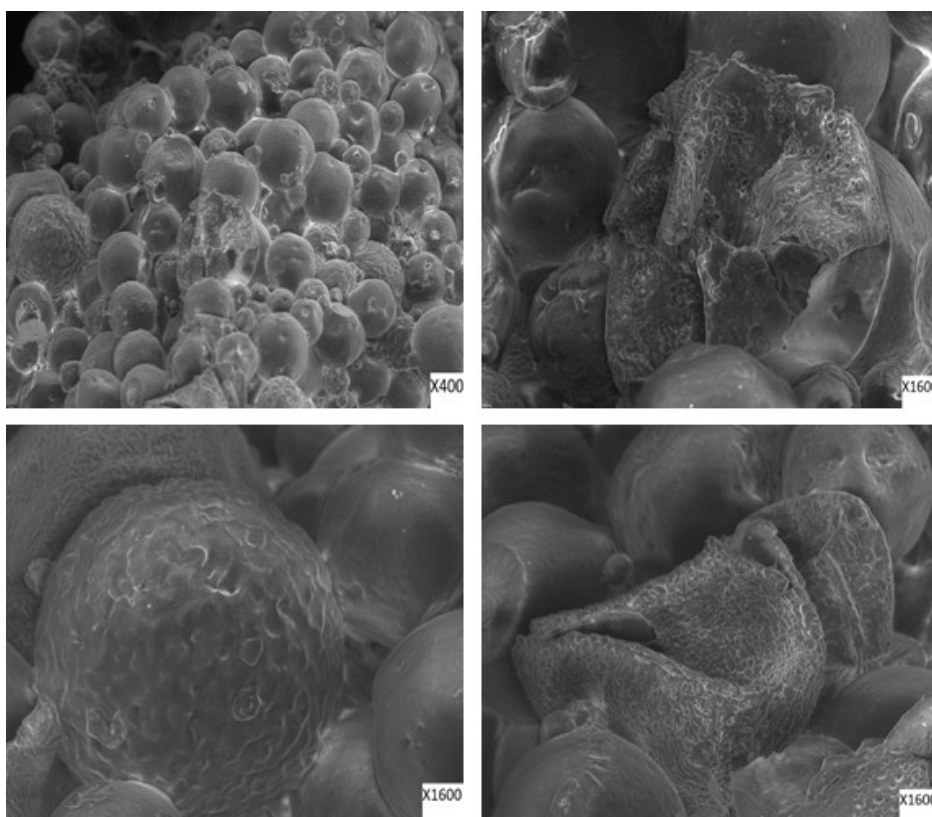


FIGURE 3.B.15 – Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K3).

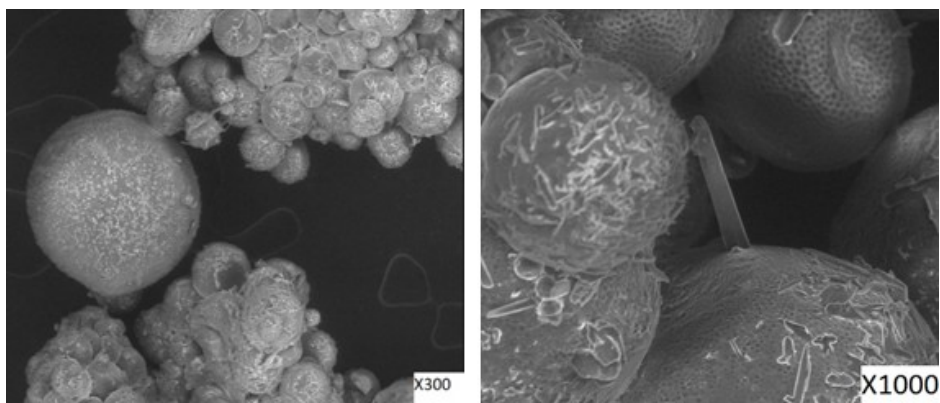


FIGURE 3.B.16 – Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K4).

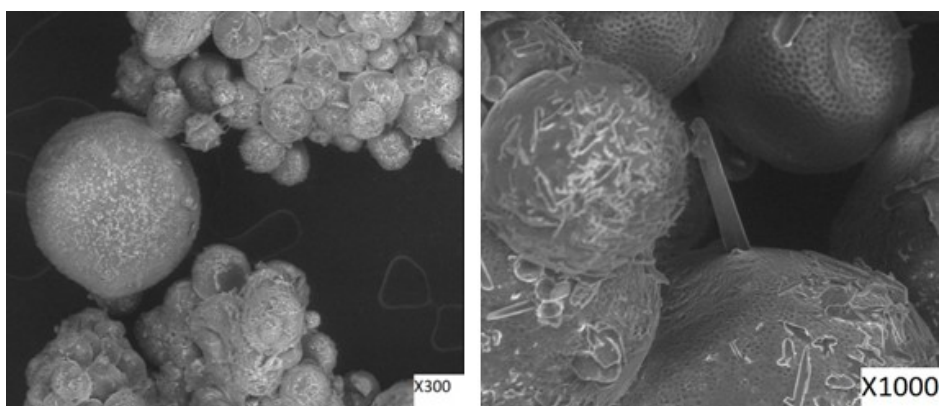


FIGURE 3.B.17 – Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K5).

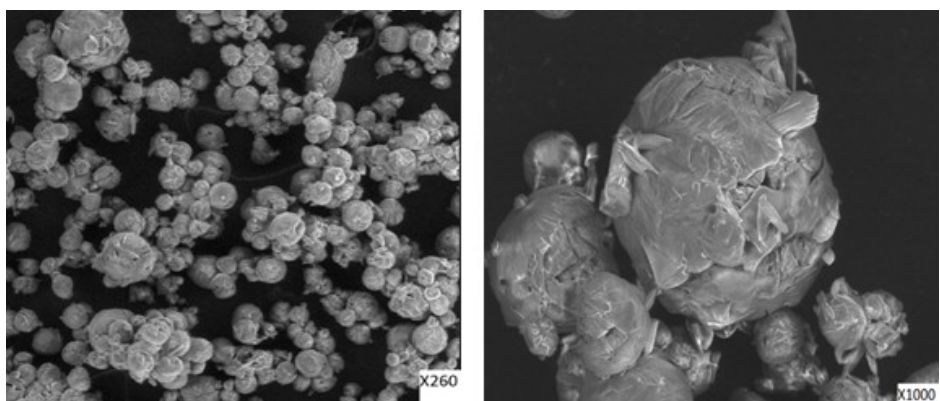


FIGURE 3.B.18 – Photos par MEB des microsphères du Kéto préparées dans les conditions (K6).

3.B.2.2.3 Caractérisation des microparticules par spectroscopie Infra-rouge (IR) :

Les spectres Infrarouge des microsphères établis ont été superposés et comparés aux spectres du polymère matrice utilisé et de l'agent actif. Les résultats montrent que le spectre des microsphères présentent certaines bandes caractéristiques du Kétoprofène mais avec de faibles intensités due à la teneur faible en principe actif. De plus, tous les spectres des microsphères ne présentent pas de nouvelles bandes qui peuvent être issues d'interactions chimiques entre le principe actif et les matrices. Par exemple, l'étude comparative des spectres IR des produits de départ et des microsphères du lot K6 (figure 3.B.19) montre la présence effective de principe actif dans les microsphères. On remarque la présence de la bande de vibration de valence OH vers 2940 cm^{-1} , la bande de vibration CH aromatique substitué du Kétoprofène vers 1662 cm^{-1} . Les spectres IR des lots (K1) (K2) (K3)...(K8) présentent plus de bandes mais de faibles intensités causées par le faible taux d'incorporation du Kétoprofène (Annexe B) . On note aussi que la plupart des bandes caractéristiques du Kétoprofène sont masquées par celles des polymères matrices.

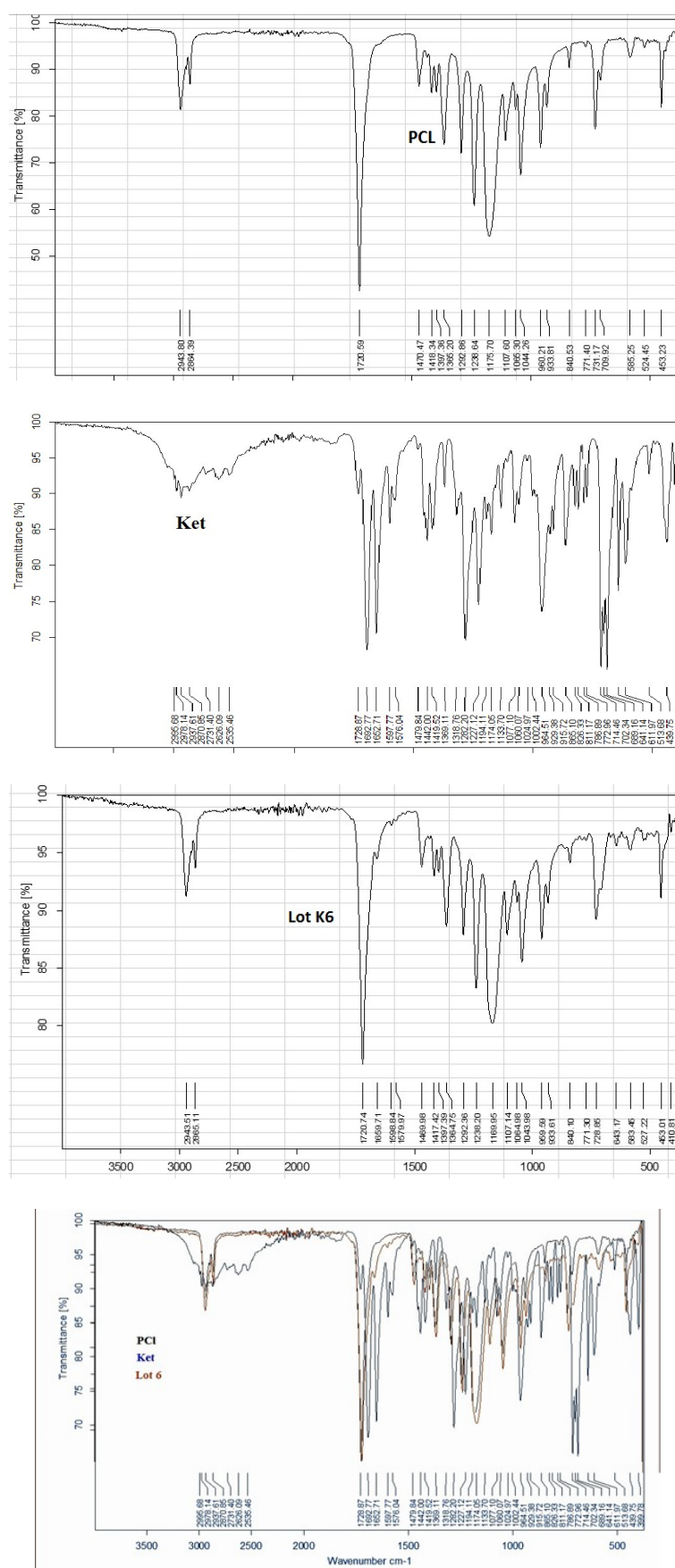


FIGURE 3.B.19 – spectres IFR du lot K6 et ses produits de départ.

3.B.2.2.4 Suivi de la libération de la Kétoprofène à partir des microsphères dans le milieu gastrique (pH = 1,2)

Les cinétiques de libération du Kéto ont été réalisées dans le réacteur de libération décrit précédemment. Les masses de microsphères prises et qui correspondent à l'équivalent de 50 mg du Kéto sont redonnées dans le tableau 3.B.7 et le protocole des cinétiques réalisées est parfaitement détaillé dans le chapitre précédent.

TABLEAU 3.B.7 – Masses expérimentales présent pour chaque lot qui contient mKet=50mg.

Lot	K1	K2	K3	K4	K6	K5	K7	K8
Masse (mg)	243	277	359	288	310	738	255	307

L'étude de la libération du Kéto est réalisée dans un milieu physiologiquement reconstitué de pH=1,2 à 37°C. L'objectif de ce suivi est d'étudier l'influence de la nature du polymère matrice sur la libération de cet agent actif.

La figure suivante (Figure 3.B.20) illustre les profils de libération du Keto à partir des lots de microsphères, elles représentent les tracés du % de Ket libéré en fonction du temps. Pour mieux éclaircir le profile de libération ,on a repris le tracer de Kéto en

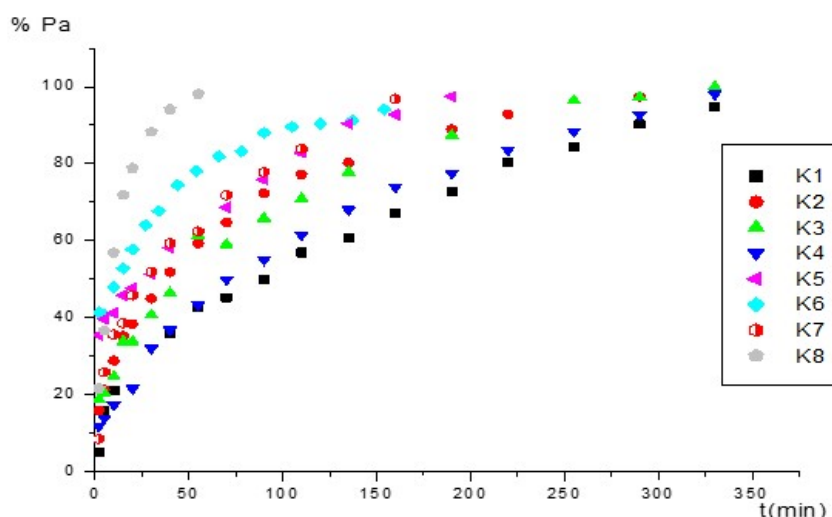


FIGURE 3.B.20 – Profils de libération des microsphères du Kéto.

fonction du temps on se limitant a 120 min de temps de cinétique (Figure 3.B.21)

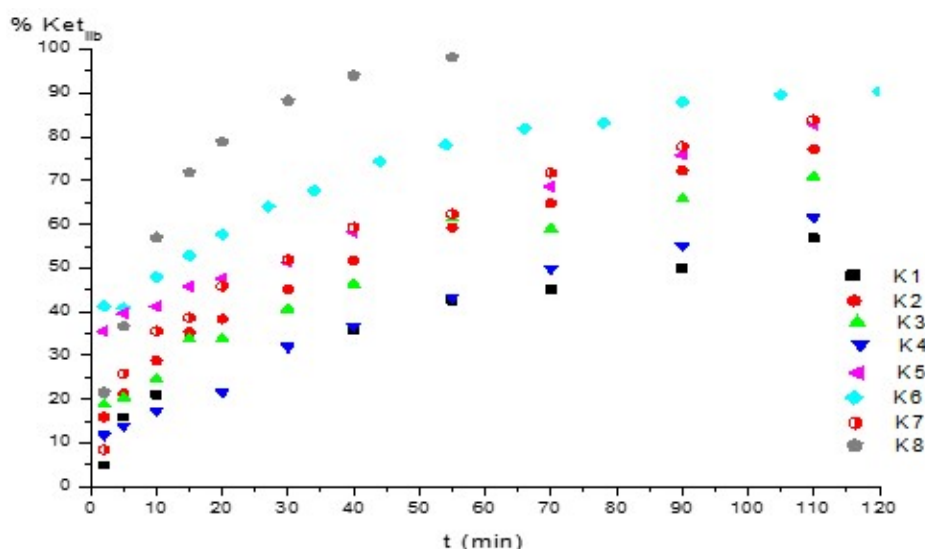


FIGURE 3.B.21 – Profils de libération des microsphères du Kéto.

La libération *in vitro* du médicament à partir de microsphères est influencée par les conditions d'essai, tel que l'appareil, la vitesse d'agitation, le volume, la composition et la température de dissolution. En effet, les cinétiques ont été réalisées dans les mêmes conditions et seules l'interaction entre polymère matrice - principe actif et la constitution du réseau polymérique des microparticules contrôlent la libération du principe actif.

On a constaté d'une part que la libération de Kétoprofène à partir des microsphères composées du polymère PCL' (PCL commercial) (lot K8) est plus rapide comparée aux autres lots de microparticules et d'autre part que l'EC comme matrice ralentie la libération (lot K1). L'utilisation des mélanges EC, PCL et copolymères à base de MMA permet de modifier la libération et obtenir des profils entre les deux profils extrêmes des lots K1 et K8.

En réalité, après 2 heures (le temps correspondant à la rétention du médicament dans l'estomac humain), la quantité de matière active relarguée dépend énormément de la matrice support. On a jugé utile de donner quelques valeurs des pourcentages de libération de ketoprofène atteints dans la première et deuxième heure de libération (tableau 3.B.8).

TABEAU 3.B.8 – Valeurs des %Ketoprofène libéré après 60 (1) et 120 (2) minutes de cinétique

Lot	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8
%Ket ¹	43	61	55	46	64	80	68	99
%Ket ²	58	78	73	64	85	91	87	-

¹ : % de Kétoprofène libéré après une heure de cinétique.

² : % de Kétoprofène libéré après deux heures de cinétique.

Les résultats appuyés par le tableau 3.B.8 montrent que le lot K1 présente le plus faible taux de libération ; en effet, il n'atteint que 43% de libération de la Ket après 1 heure et 58% après 2 heures, cela est dû à la matrice d'éthyle cellulose qui possède un caractère plus ou moins hydrophobe permettant de ralentir la libération par rapport aux autres polymères tel que le polycaprolactone. Par ailleurs, le % de Kétoprofène libéré du lot K8(PCL' commercial) atteint les 99% après 1 heure de cinétique alors que le lot K6 composée de PCL synthétisé libère 80 % de Kétoprofène après 1heure et 91% après 2heures. Cette différence peut être reliée à la masse du polymères PCL, comme c'est notée pour les lot K2 et K7. Enfin, le pourcentage de libération reste tout de même important lorsque le PCL est utilisé comme matrice à cause de sa grande hydrophilie.

Pour le lot K3, l'utilisation de la VP-CO-MMA 1% dans la matrice a permis de ralentir la libération, elle n'atteint que 55 % après 1heure et 73% 2 heures de cinétique. Avec le copolymère ACV-CO-MMA 1% (lot K4) la libération est encore ralentie à 46% après 1 heure. Mais, elle augmente avec ACV-CO-MMA 0,1% comme co-matrice, ceci peut être expliqué par le caractère hydrophobe du MMA qui peut ralentir la libération lorsqu'il est de masse importante cas du lot K4.

3.B.2.3 Caractéristiques des microsphères chargées de Benzocaïne :

3.B.2.3.1 Taille et teneur en matière active :

La Benzocaïne est peu soluble dans l'eau (1g/2500mL) selon les données de la pharmacopée européenne. Elle est encapsulée dans des polymères biodégradables (EC et PCL) par une simple émulsion type huile-dans-eau (H/E). La vitesse d'agitation est de 600 tours/minute, la concentration en tensio-actif est à 1 % (m/v), le volume de la phase aqueuse, ainsi que le temps global de la manipulation soit constants. Le seul paramètre qui varie était la composition de la matrice.

Les microparticules obtenues et observées au microscope optique sont bien sphériques, lisses, et non-poreuses (ce qui a été confirmé par MEB (résultats mentionnés dans paragraphe microscopie électronique à balayage). La taille des microparticules obtenues varie de 12 à 199 μm (Annexe B).

La distribution en taille, établie par microscopie optique, donne des courbes monomodales et larges pour les deux lots de microsphères fabriquées. Les calculs correspondants sont donnés dans l'annexe B. On présente les résultats les plus significatifs de la taille : le d10, le d32, le d43 et la dispersion.

La teneur en Benzocaïne dans les microsphères déterminée par extraction et l'efficacité d'encapsulation ainsi que le rendement d'encapsulation de chaque lot sont calculés selon les expressions décrites dans le chapitre 5.B.1 (Protocoles expérimentaux d'élaboration des microsphères et étude cinétique) sont donnés dans le tableau 3.B.9.

TABEAU 3.B.9 – Résultats de l'encapsulation de la Benzocaïne par évaporation de solvant

N° du Lot	d10 (μm)	d32 (μm)	D43 (μm)	Dispersion d	Teneur En Benzo(%)	Rdt (%)	Efficacité d'encap. %
B1	43,7	55,1	64,6	1,5	26,75 $\pm$ 4,39	97,02	94,49
B2	33,3	57,8	91,4	2,7	18,26 $\pm$ 2,42	88,37	62,03

Les teneurs en Benzocaïne réelles sont égales à 18,26% pour les microsphères de lot B2 et 26,75% pour le lot B1. L'efficacité du procédé dépend aussi de la nature de la matrice dépasse les 60% pour les deux lots. Aussi le rendement de l'encapsulation est meilleur et atteint jusqu'à 97% dans le cas du lot B1 composé d'ethylcellulose pur. Les indices de poly dispersion des diamètres des différentes microsphères sont supérieures à 1 ; ce qui signifie qu'il existe une population de particules de taille non homogène. En effet, les diamètres de Sauter (d32) obtenus pour les deux lots sont presque égaux ce qui signifie que l'effet de la nature de la matrice n'a pas d'influence sur la taille des microsphères.

3.B.2.3.2 Microscopie électronique à balayage :

Des photos (Figures 3.B.22,3.B.23) représentant la surface et la morphologie des microparticules préparées ont été prises à l'aide d'un microscope électronique à balayage. Les photos enregistrées au MEB montrent que ces microparticules sont de formes parfaitement sphériques et individualisées. L'aspect de la surface dépend principalement du polymère d'enrobage.

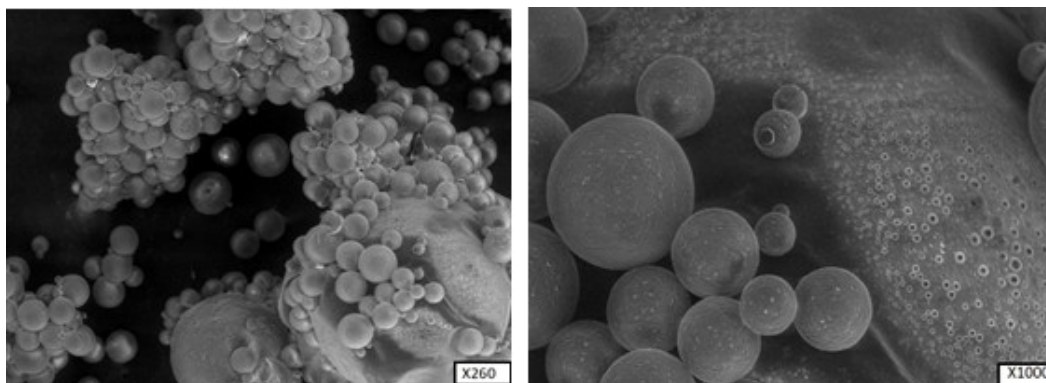


FIGURE 3.B.22 – Photos par MEB des microsphères de Benz préparées dans les conditions (B1).

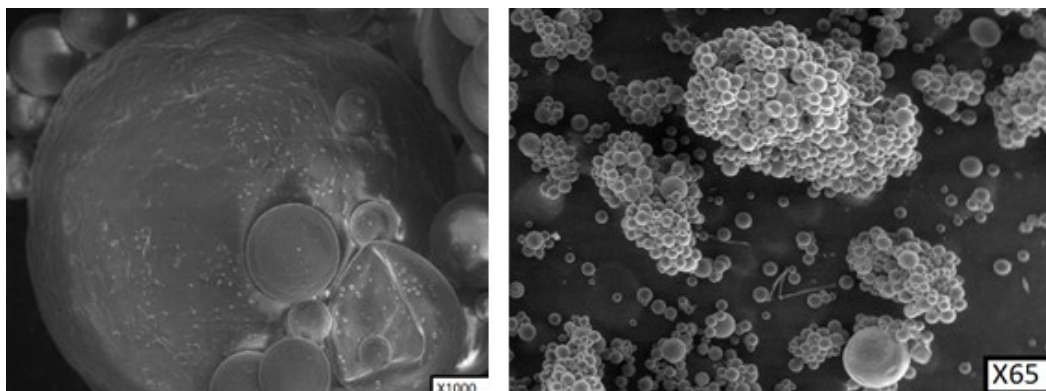


FIGURE 3.B.23 – Photos par MEB des microsphères de Benz préparées dans les conditions (B2).

Les microsphères d'éthylcellulose montrent une surface poreuse et rugueuse (Figure 3.B.22). Par contre la figure 3.B.23 présente la morphologie des microsphères à base de mélange de l'éthylcellulose et le PCL, la surface de ce dernier est lisse et moins poreuse.

3.B.2.3.3 Caractérisation des microparticules par spectroscopie Infra-rouge (IR) :

Les spectres Infrarouge des microsphères établis à partir d'un spectrophotomètre FTIR-ALPHA Bruke équipé d'un ATR Diamant ont été superposés et comparés aux spectres du polymère matrice utilisé et de l'agent actif (figure 3.B.24 ; figure 3.B.25). Les résultats montrent que le spectre des microsphères n'est que la somme des deux spectres FTIR du Benzocaïne et de ou des polymères matrices utilisés.

Le spectre FTIR de la Benzocaïne pure est caractérisé par une bande d'absorption à 1170,54 cm⁻¹, probablement attribuée à la bande d'élongation C-N du groupe amine primaire, deux pics observés à 2340,95 et 3420,39 cm⁻¹ attribués à la bande d'élongation N-H du groupe amine primaire, à 1272,76 cm⁻¹ et 1170,54 cm⁻¹ pour les bandes d'élongation de la liaison C-O de l'ester, le pic à 1606.40 cm⁻¹ correspond à la bande C=O de la fonction carbonyle de l'ester et enfin 4 bandes d'élongation sont attribuées à la liaisons C=C du cycle aromatique (1595,27-1514,56 et 1475,22-1441,62).

Les spectres infrarouges des microsphères sont comparés au spectre de la Benzocaïne et aux spectres des polymères matrices (Fig 3.B.24 et 3.B.25). L'analyse a montré la présence de bandes caractéristiques similaires des polymères et de p.a dans les microsphères chargées par la Benzocaïne. Les spectres des microsphères ont montré que le pic de la fonction carbonyle de l'ester C=O et celui de la bande C-O de l'éthyle cellulose à apparaissent au même endroit du pic observé dans les spectres du médicament pur et EC pur, ce qui indique qu'il n'y a pas eu d'interaction chimique avec les polymères et le p.a. L'étude FTIR n'a montré aucun pic supplémentaire. Cela confirme l'absence d'interaction chimique entre le médicament et les polymères. Les différences

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

dans les valeurs de transmission sont dues à la différence de concentration du p.a et les polymères dans les microsphères.

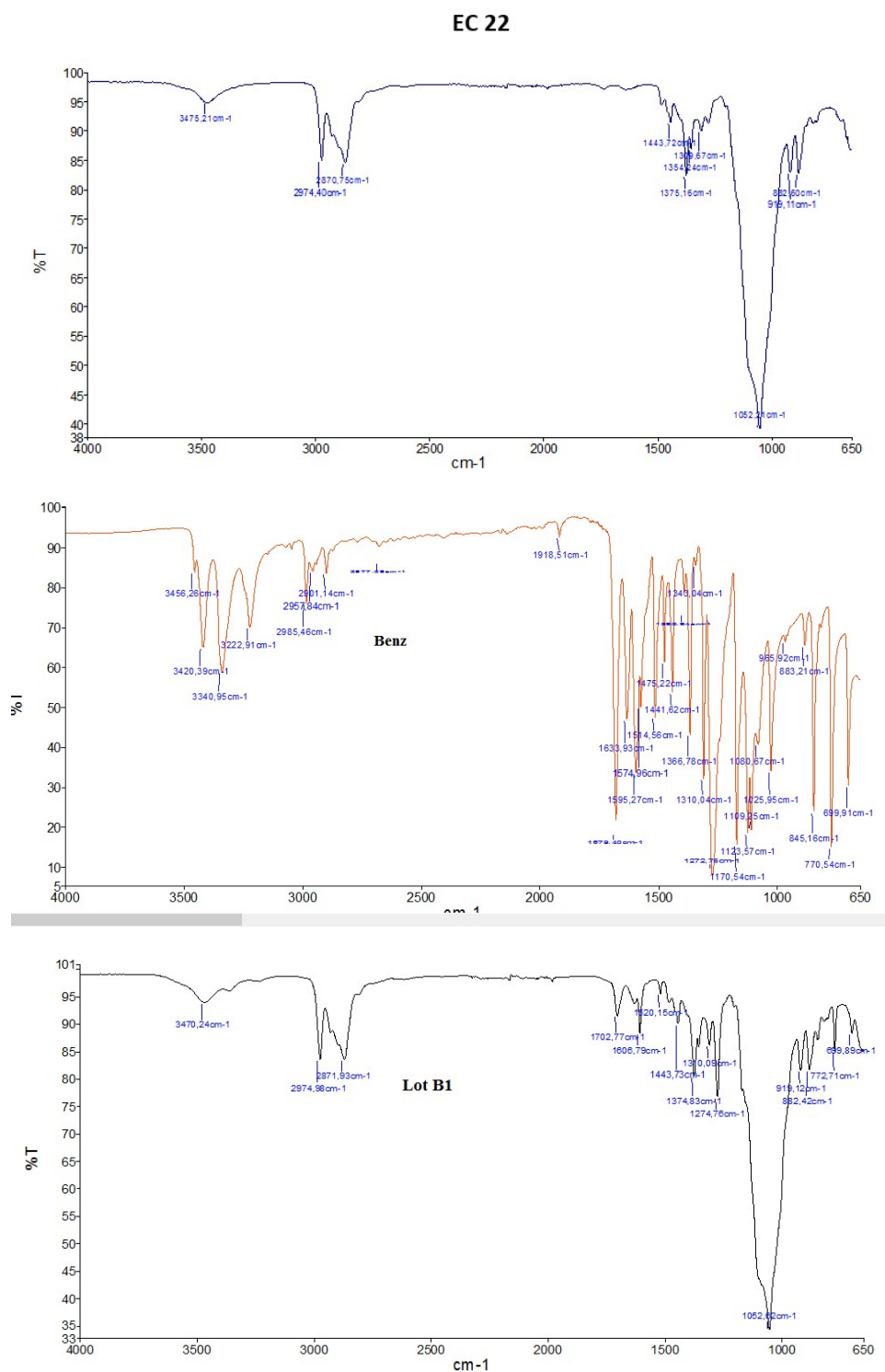


FIGURE 3.B.24 – spectres IFR du lot B1 et ses produits de départ.

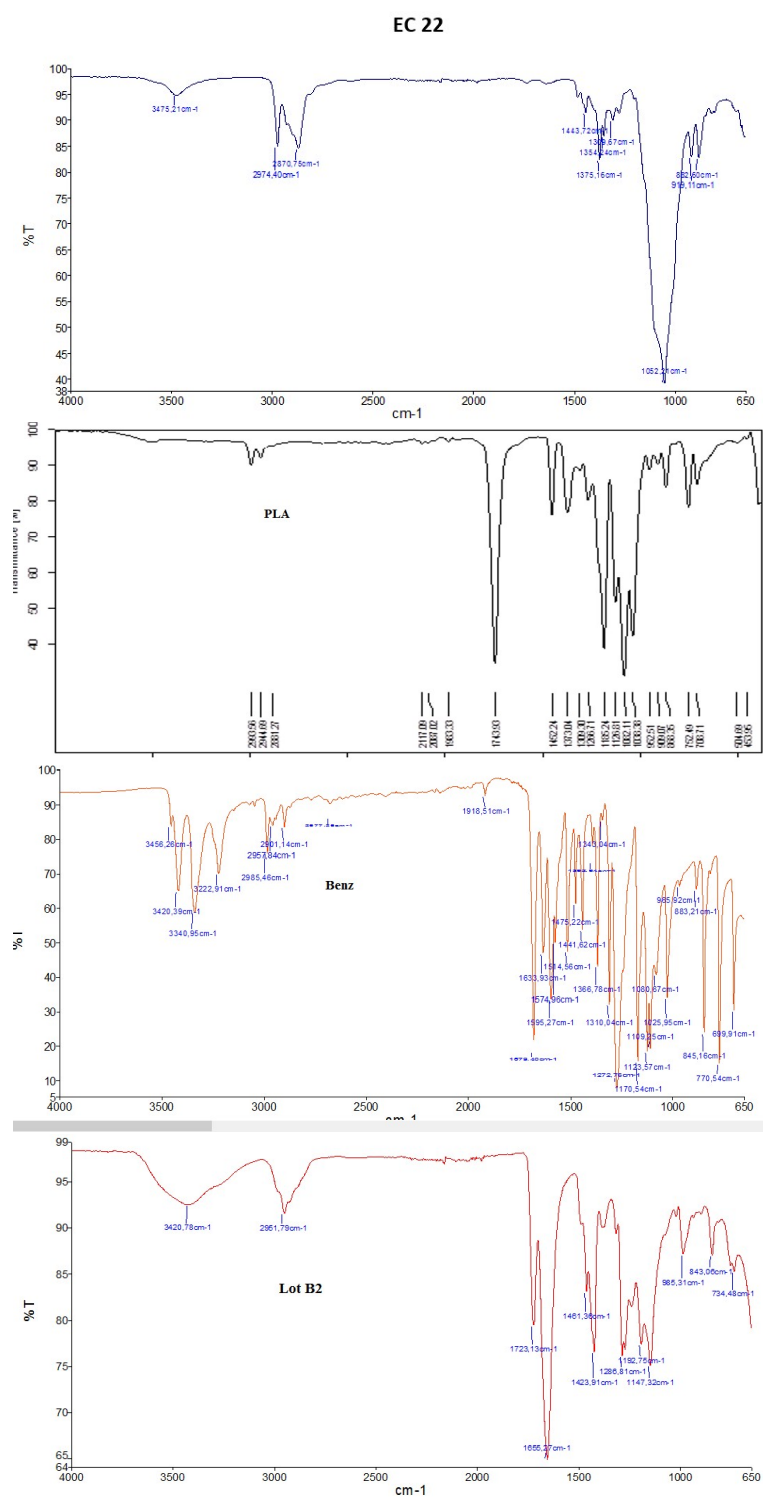


FIGURE 3.B.25 – Spectres FTIR du lot B2 et ses produits de départ.

3.B.2.3.4 Suivi de la libération de la Benzocaïne à partir des microsphères dans le milieu gastrique (pH = 1,2)

L'étude de la libération de la Benzo est réalisée dans un milieu physiologiquement reconstitué de pH=1,2 à 37°C selon le protocole détaillé dans le chapitre 5.A L'objectif de ce suivi est d'étudier l'influence de la nature du polymère matrice sur la libération de cet agent actif.

Les cinétiques de libération de la Benzo ont été réalisées dans le réacteur de libération décrit précédemment. La masse de microsphères prise pour chaque lot est de 100 mg ; à chaque instant t, 2mL de solution sont prélevés, dilués et dosé par spectrophotométrie UV-Vis à la longueur d'onde du maximum d'absorption de la Benzo dans le pH = 1,2 (226nm).

La figure suivante (3.B.26) illustre les profils de libération du Benz à partir de microsphères B1 et B2, elles représentent des tracés du % de Benz libéré en fonction du temps.

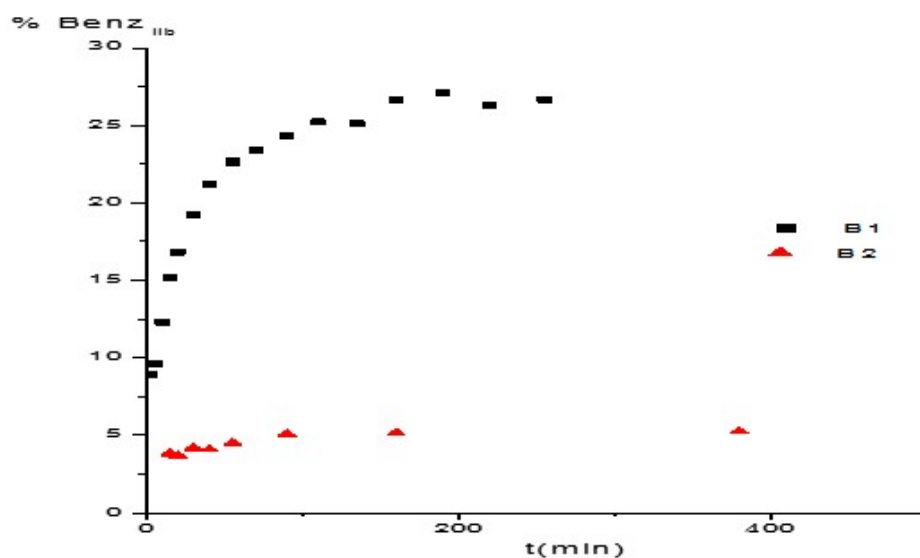


FIGURE 3.B.26 – Profils de libération de la Benzo à partir des microsphères des lots B1 et B2.

Le suivi de libération du p.a à partir des lots B1 et B2 à des compositions différentes est réalisé dans le but d'étudier l'effet de la nature de la matrice sur la vitesse de libération. On a constaté que la libération de la Benzocaïne à partir des microsphères B1 à base de l'éthyle cellulose est plus rapide que les microsphères B2 contenant le PLA et EC. En réalité, après 2 heures (le temps correspondant à la rétention du médicament dans l'estomac humain), les pourcentages du p.a libéré à partir des lots B1 et B2 sont respectivement 25,6% et 4,8%. La quantité de matière active relarguée dépend donc de la nature de la matrice. En effet, le poly Acide lactique (PLA) de propriété hydrophobe ralentit la libération (Lot B2). Par contre l'EC favorise la pénétration du

liquide gastrique et facilite la dissolution du médicament et par la suite, sa diffusion. En fait, le lot B1 atteint 27 % de libération de la Benz après 6 heures par contre le lot B2 n'atteint que 5% pour le même temps de séjour. Le faible pourcentage obtenu de la libération de la Benzocaïne à partir de lot B2 (contient le PLA) peut être interprété par la nature hydrophobe de ce dernier.

3.B.2.4 Caractéristiques des microsphères chargées d'Antipyrine :

3.B.2.4.1 Taille et teneur en matière active :

L'Antipyrine est très soluble dans l'eau (1700g/L) selon les données de la pharmacopée européenne. Elle est encapsulée dans des polymères (CAB et le poly (acétate de vinyle-co-méthacrylate de méthyle)) par double émulsion type [eau-huile-eau (E/H / E)]. La vitesse d'agitation était à 600 tours/minute, la concentration en tensio-actif est à 1 % (m/v), le volume de la phase aqueuse, ainsi que le temps global de la manipulation étaient constants. Le seul paramètre qui varie est la composition de la matrice.

Les microparticules obtenues et observées au microscope optique sont bien sphériques, lisses, La taille des microparticules obtenues varie de 9,8 à 295,5 μm (Annexe B).

La distribution en taille, établie par microscopie optique, donne des courbes monomodales et larges pour les lots de microsphères fabriquées. Les calculs correspondants sont donnés dans l'annexe. On présente dans le tableau 3.B.10 les résultats les plus significatifs de la taille : d10, d32, d43 et la dispersion. La teneur en Antipyrine dans les microsphères déterminée par extraction et l'efficacité d'encapsulation ainsi que le rendement d'encapsulation de chaque lot calculé selon les expressions décrites dans le chapitre 5.B.1 (Protocoles expérimentaux d'élaboration des microsphères et étude cinétique) sont donnés dans le tableau 3.B.10.

TABLEAU 3.B.10 – Résultats de l'encapsulation de l'Antipyrine par évaporation de solvant

N° du Lot	d10 (μm)	d32 (μm)	D43 (μm)	Dispersion d	Teneur En Antipyrine(%)	Rdt (%)	Efficacité d'encap. %
A1	112,9	140,6	157,3	1,4	28,86 $\pm$ 3,25	43,15	68,58
A2	86,6	100,3	108,5	1,3	6,46 $\pm$ (-1,28)	24,62	16,13
A3	47,2	62,7	72,6	1,5	11,74 $\pm$ (-6,19)	28,49	29,33

Les teneurs en Antipyrine réelles varient entre 11% et 29%. Ces valeurs dépendent principalement de la nature et la composition des matrices et à la forte solubilité de l'antipyrine dans l'eau et donc le passage de ce toute dernière dans le milieu aqueux au cours de l'étape d'émulsion et l'étape d'évaporation du solvant organique. L'efficacité du procédé dépend aussi de la nature la matrice. En effet, le lot A2 présente une efficacité de 16%, par contre le lot A1, son efficacité atteint 69%. Aussi le rendement de l'encapsulation est faible pour le lot A2 et dépasse les 40% pour le lot A1 composé de CAB. Les indices de poly dispersion des diamètres des différentes micro-

sphères supérieures à 1 ; ce qui signifie qu'il existe une population de particules de taille non homogène. En effet, les diamètres de Sauter (d_{32}) obtenus pour les trois lots sont différents et dépendent de la nature de la matrice. En comparant le diamètre de Sauter (d_{32}) dans le lot A3, on remarque que le diamètre est le plus faible. Cela est certainement dû à la masse molaire faible du copolymère poly (ACV-CO-MMA 0,1%) contenant dans la matrice du lot A3.

3.B.2.4.2 Morphologie :

Des photos (Figures 3.B.27, 3.B.28 et 3.B.29) représentant la surface et la morphologie des microparticules préparées ont été prises à l'aide d'un microscope optique relié à une caméra (OPTIKA.4083-BI.DIGITAL.CAMERA). Les microsphères des différents lots sont de forme sphérique et individuelle (de petites tailles) (microsphères) de l'ordre de $9,8\mu\text{m}$. La microscopie optique est insuffisante pour caractériser la surface de ces particules.

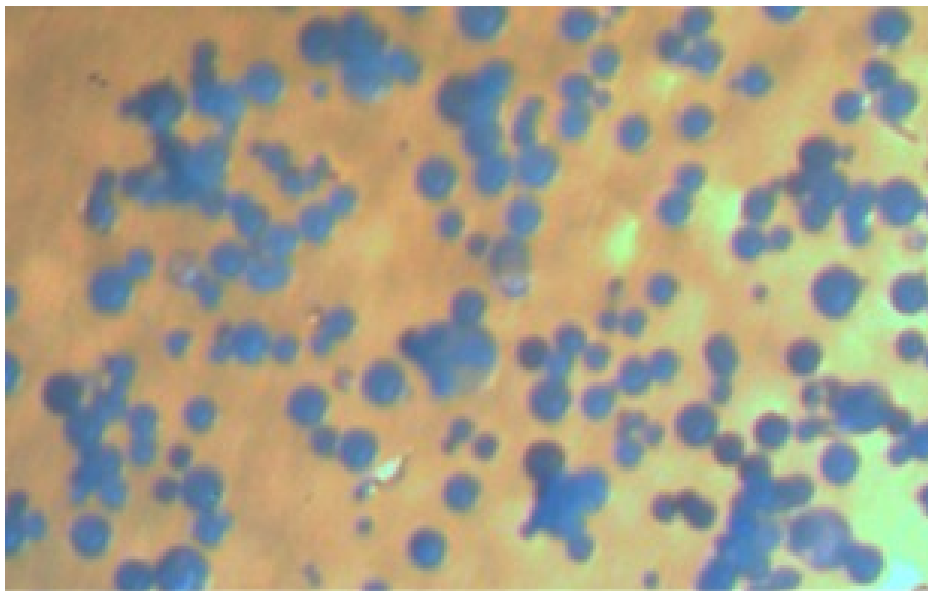


FIGURE 3.B.27 – Photos par Microscope des microsphères de l'Antipyrine préparées dans les conditions (A1).

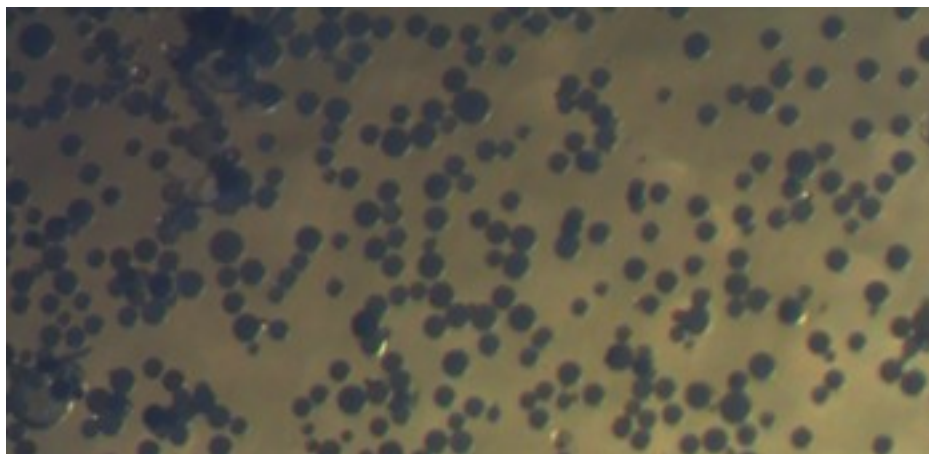


FIGURE 3.B.28 – Photos par Microscope des microsphères de l'Antipyrine préparées dans les conditions (A2).

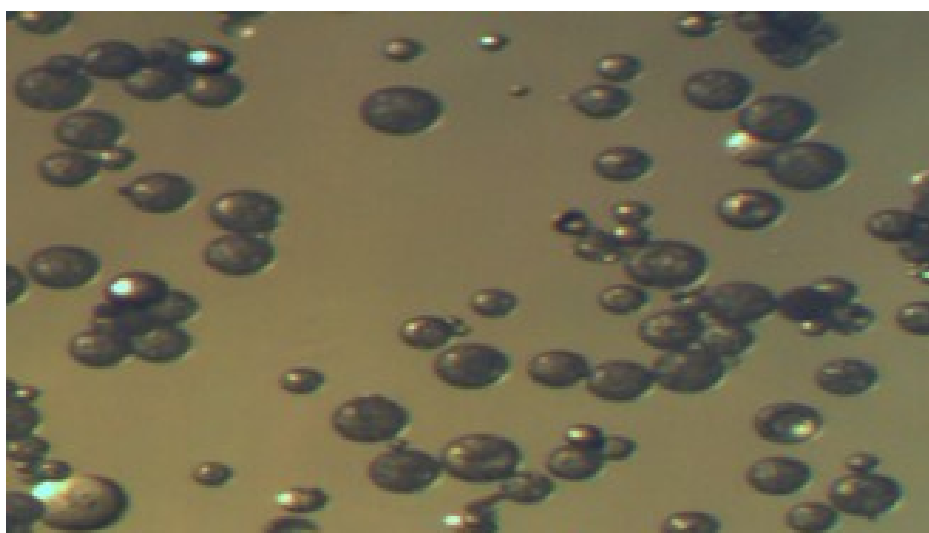


FIGURE 3.B.29 – Photos par Microscope des microsphères de l'Antipyrine préparées dans les conditions (A3).

3.B.2.4.3 Caractérisation des microparticules par spectroscopie Infra-rouge (IR) :

L'étude comparative des spectres IR des produits de départ et des microsphères, nous a permis de confirmer la présence effective du principe actif dans les microsphères. On donne à titre d'exemple la figure 3.B.30 qui présente le spectre IR relevé à partir d'un spectrophotomètre FTIR ALPHA Bruke équipé d'un ATR Diamant du lot A1. Les résultats montrent que le spectre des microsphères n'est que la somme des spectres des matrices et du principe actif.

Le spectre FTIR de l'Antipyrine pure est caractérisé par une bande d'absorption à 1175,93 cm⁻¹, probablement attribuée à la bande d'élongation C-N, trois pics observés à 1590,82, 1577,41 et 1480,89 cm⁻¹ attribués à la bande d'élongation C=C du cycle aromatique, la fonction carbonyle présente un pic à 1658,72 cm⁻¹ et enfin le pic à 2964,24 cm⁻¹ correspond à la vibration C-H du groupe. Les spectres infrarouges des microsphères sont comparés au spectre de l'antipyrine et aux spectres des polymères matrices (Fig 3.B.30). L'analyse a montré la présence de bandes caractéristiques similaires aux polymères et du p.a dans les microsphères chargées par l'antipyrine. L'étude FTIR n'a montré aucun pic supplémentaire. Cela confirme l'absence d'interaction chimique entre le médicament et les polymères. Les différences dans les valeurs de Transmission sont dues à la différence de concentration du p.a et les polymères dans les microsphères.

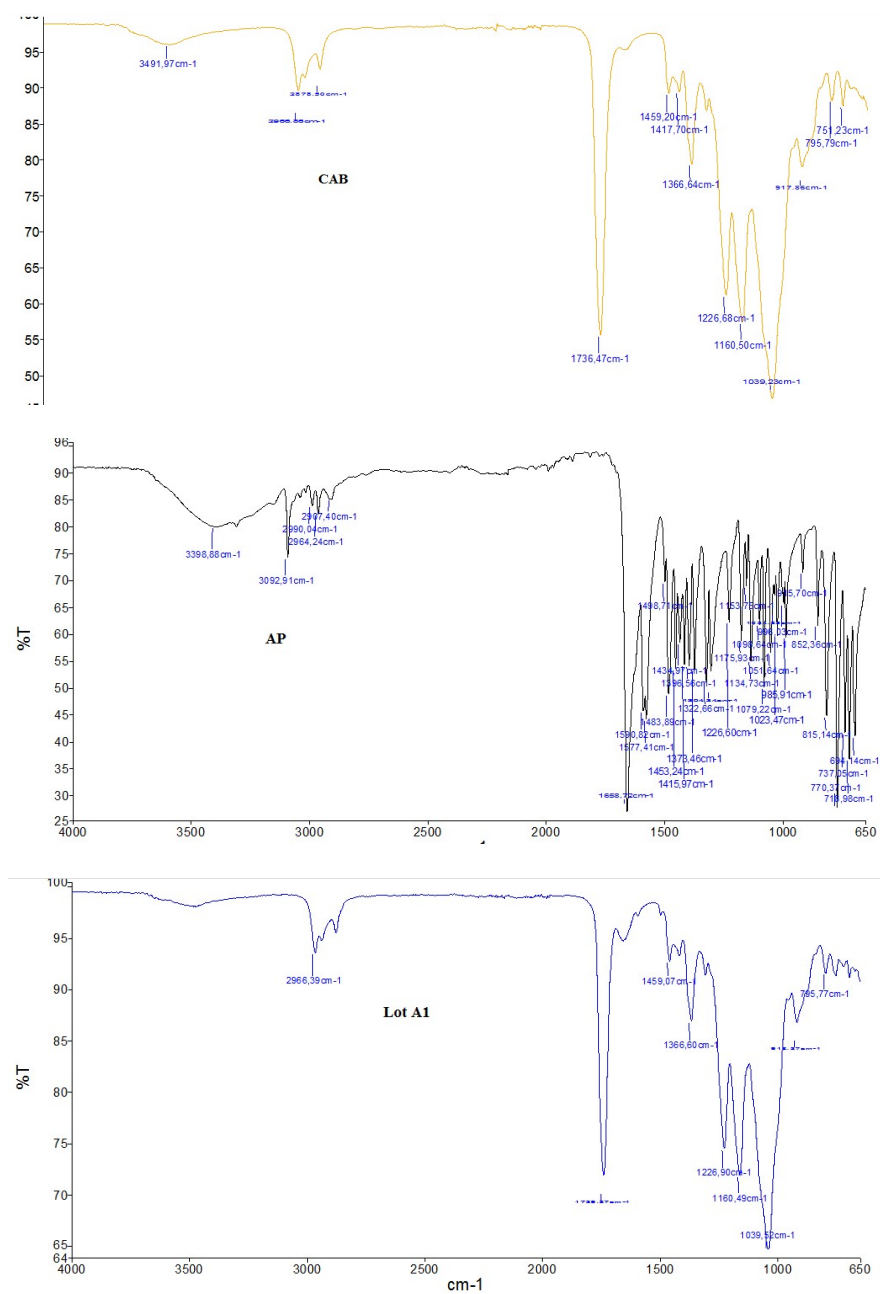


FIGURE 3.B.30 – Spectres FTIR du lot A1 et ses produits de départ.

3.B.2.4.4 Suivi de la libération de l'Antipyrine à partir des microsphères dans le milieu gastrique (pH = 1,2)

L'étude de la libération de l'Antipyrine est réalisée dans un milieu physiologiquement reconstitué de pH=1,2 à 37°C selon le protocole détaillé dans le chapitre 5.A. Les cinétiques de libération de l'Antipyrine ont été réalisées dans le réacteur de libération décrit dans le chapitre 5.B.1. La masse de microsphères prise pour chaque lot est de 100 mg; à chaque instant t, 2mL de solution sont prélevés, dilués et dosés par spectrophotométrie UV-Vis à la longueur d'onde du maximum d'absorption de l'antipyrine dans le pH = 1,2 (230nm).

La figure suivante (Figure 3.B.31) illustrent les profils de libération de l'Antipyrine à partir de microsphères A1,A2 et A3, elles représentent des tracés du % de l'Antipyrine libéré en fonction du temps.

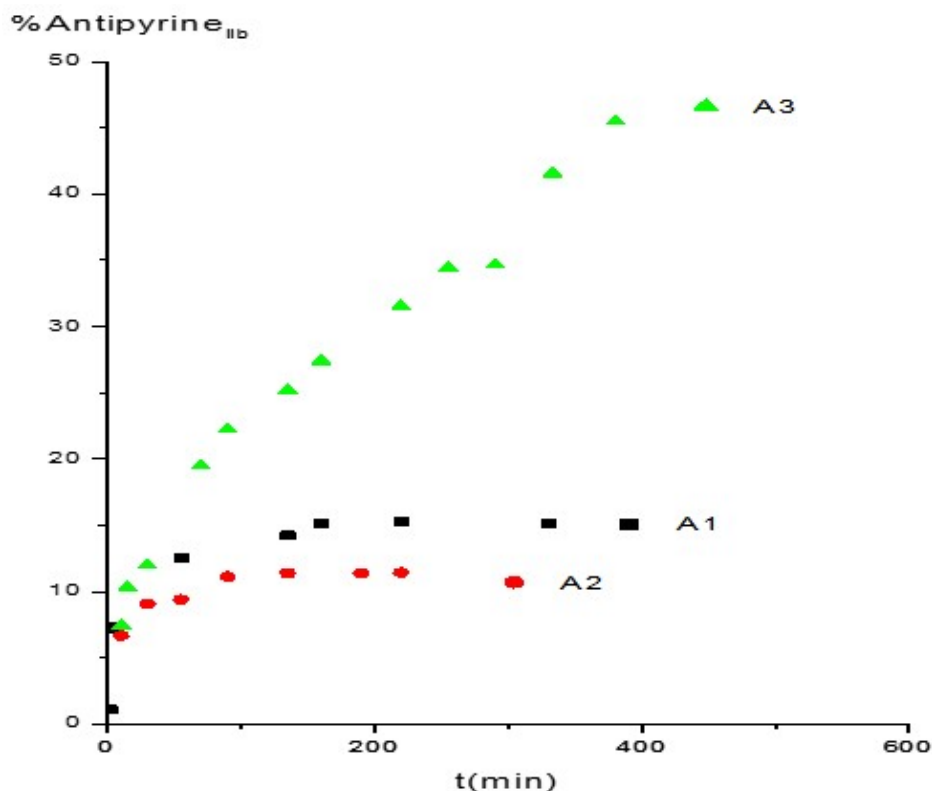


FIGURE 3.B.31 – Profils de libération de l'Antipyrine à partir des microsphères des Lots A1,A2 et A3.

Le pourcentage du principe actif libéré après 2 heures (le temps correspondant à la rétention du médicament dans l'estomac humain) est très faible à partir du lot A2; n'excédant même pas les 12%. Concernant les lots (A1 et A3), le taux d'agent actif libéré pour le même temps de séjour est supérieur comparé avec celle de lot A2 (16% et 46% respectivement pour les lots A1 et A3) (figure 3.B.31). L'effet de la nature de la matrice n'est pas notable. On ne peut expliquer probablement ces résultats que

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

par la libération brusque des particules du principe actif qui existent à la surface des microsphères. Ce phénomène a été observé notamment dans le lot A3.

Bibliographie

- [1] Schinnar, R. 1961. On the behaviour of liquid dispersions in mixing vessels. J Fluid Mech.,10 :259-275.
- [2] Elbahri Z, Taverdet J-L. Elaboration and characterisation of microparticles loaded by pesticide model. Powder Technology. 2007 ;172 :30-40

3.B.3 Modélisation des cinétiques et évaluation du mécanisme de libération des agents actifs encapsulés

3.B.3.1 Introduction

Les modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la libération de molécules actives à partir de leurs supports polymériques. Nous avons appliqué quatre modèles mathématiques dans le but de mieux identifier le mécanisme de libération du principe actif étudié : Ordre zéro, premier Ordre, Higuchi, Korsmeyer-Peppas et Hixon-Crowell. Pour tous les lots étudiés, on a testé la validité de chaque modèle et sur la base de la valeur du coefficient de corrélation R^2 , on a déduit le modèle adéquat qui gouverne les profils de libération. Les différentes équations décrites dans le chapitre I (partie bibliographique) sont appliquées :

3.B.3.2 Résultats de la modélisation des cinétiques de libération du kétoprofène

Les modèles sélectionnés ont été appliqués à chaque lot K1-K8. A titre d'exemple, la figure suivante (figure 3.B.32) donne les tracés de libération relatifs au modèle d'Higuchi. La représentation du %p.a libéré en fonction de la racine carrée du temps donne une bonne linéarité.

On trace $\%p.a = f(t^{1/2})$

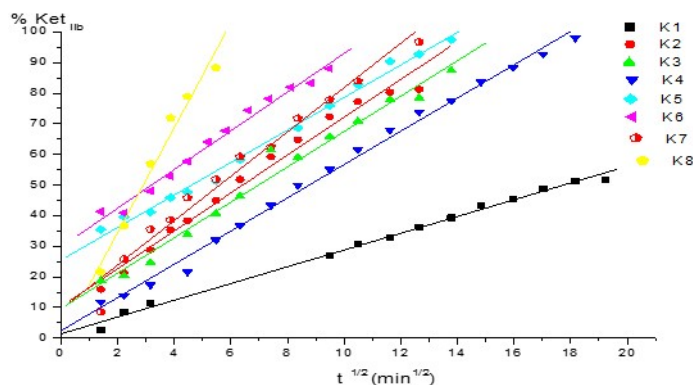


FIGURE 3.B.32 – % ket libéré en fonction de la racine carrée du temps

Les valeurs des paramètres des équations modèles testées (constante de libération ou cinétique) et le coefficient de régression sont regroupées dans le Tableau 3.B.11.

Chapitre 3. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs.

TABLEAU 3.B.11 – Résultats des modèles mathématiques appliqués à la libération de la Kétoprofène.

N° lots	Ordre Zéro		Premier Ordre		Higuchi		% de validité du modèle d'Higuchi	Korsmeyer- Peppas			Hixon –Crowell	
	r ²	K ₀ .10 ³	r ²	K ₁	r ²	K _H		r ²	K _K	n	r ²	K _s
K1	0,921	0,064	0,678	0,002	0,994	2,735	52	0,966	0,028	0,504	0,781	0,005
K2	0,885	0,204	0,739	0,003	0,981	6,174	80	0,995	0,118	0,393	0,796	0,01
K3	0,902	0,179	0,780	0,003	0,981	5,780	90	0,972	0,120	0,372	0,826	0,008
K4	0,924	0,131	0,760	0,002	0,994	5,430	98	0,983	0,068	0,458	0,817	0,006
K5	0,964	0,169	0,914	0,002	0,992	5,311	97	0,942	0,255	0,241	0,934	0,007
K6	0,865	0,193	0,876	0,003	0,985	6,320	90	0,947	0,306	0,227	0,895	0,011
K7	0,861	0,228	0,564	0,004	0,972	7,242	96	0,926	0,094	0,482	0,683	0,011
K8	0,895	1,18	0,783	0,020	0,975	17,116	90	0,986	0,155	0,539	0,824	0,056

Les résultats de la modélisation montrent le modèle d'Higuchi est représentatif du mécanisme de libération puisque le coefficient de régression dépasse 0,98 pour la majorité des lots de microparticules étudiés. Ces résultats permettent de conclure que la validité du modèle d'Higuchi montre que la libération du Kétoprofène à partir des microparticules élaborées est gouvernée par la diffusion mais peut être associée à d'autres mécanismes pour certains lots. De plus, le modèle de Korsmeyer-Peppas confirme que la libération s'effectue par diffusion et permet de déterminer le type : Fickien, quasi ou non-Fickien. En effet, la valeur de l'exposant n caractérise le mécanisme de diffusion, elle est du type Fickien lorsque n est égale à 0,5 et non-Fickien lorsque n est supérieur à 0,5. Lorsque n est inférieur à 0,5 la diffusion est quasi-Fickienne.

Pour l'ensemble des lots, la diffusion de la Kétoprofène se fait selon un mécanisme quasi-Fickien puisque la valeur de n est inférieure à 0,5 ; les lots K2, K3 et K4 donnent des valeurs de n proches de 0,5 mais les lots K5, K6 présentent des valeurs de n très inférieures à 0,5. Par ailleurs, les K1, K7 et K8 présentent des valeurs très proches de 0,5 et qui peuvent être caractéristiques d'une diffusion Fickienne.

En comparant les constantes de libération d'Higuchi, l'effet de la matrice sur la dissolution du principe actif est notable. En effet, la valeur de K_H varie de 3,7 à 17 min^{-1/2}. Les lots composés éthylecellulose (lot K1) présentent une libération ralentie. Par ailleurs, les lots composés de PCL pur et particulièrement de PCL commercial (lot K8) libèrent plus rapidement le principe actif.

Ces résultats sont en concordance avec les résultats expérimentaux des profils de libération. Par conséquent, on peut conclure que la libération du principe actif *in vitro* à partir de microsphères est significativement influencée par la nature de la matrice.

3.B.3.3 Résultats de la modélisation des cinétiques de libération de la Benzocaine

Les modèles mathématiques empiriques et mécanistiques proposés ont été appliqués à chaque lot et les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 3.B.12

TABLEAU 3.B.12 – Résultats des modèles mathématiques impliqués dans la libération de principe actif.

N° lots	Ordre Zéro		Premier Ordre		Higuchi		Korsmeyer- Peppas			Hixon –Crowell	
	r^2	$K_0 \cdot 10^3$	r^2	K_1	r^2	K_H	r^2	K_K	n	r^2	K_s
Lot B1	0,969	0,008	0,906	0,01	0,99	0,715	0,995	0,051	0,386	0,968	0,002
Lot B2	0,573	$5,4 \cdot 10^{-4}$	0,959	0,001	0,96	0,159	0,965	0,026	0,134	0,940	0,002

Les modèles Higuchi et Korsmeyer-Peppas présentent un coefficient de corrélation meilleur. Ces modèles semblent bien valides pour la description du mécanisme de libération de la Benzo à partir de ces systèmes. La libération est par conséquent gouvernée par la diffusion. Les valeurs de n inférieures à 0,5 confirment que le mécanisme suit un phénomène quasi-fickien. La figure 3.B.33 donne les tracés de libération (%p.a libéré = $f(t^{1/2})$) selon le modèle de Higuchi pour les lots B1 et B2.

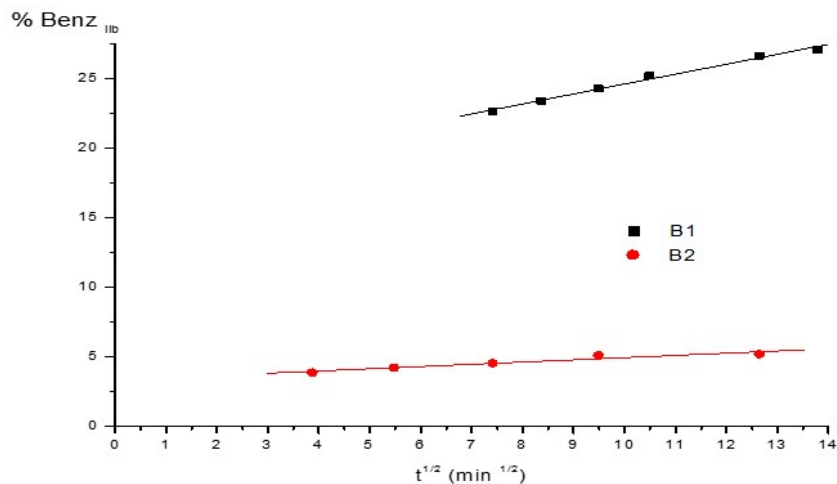


FIGURE 3.B.33 – % Benzo libéré en fonction de la racine carrée du temps

3.B.3.4 Résultats de la modélisation des cinétiques de libération de l'Antipyrine

Les modèles mathématiques choisis ont été appliqués à chaque lot A1-A3 et les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 3.B.13.

TABLEAU 3.B.13 – Résultats des modèles mathématiques impliqués dans la libération du principe actif.

N° lots	Ordre Zéro		Premier Ordre		Higuchi		Korsmeyer- Peppas			Hixon –Crowell	
	r^2	$K_0 \cdot 10^3$	r^2	K_1	r^2	K_H	r^2	K_K	n	r^2	K_s
Lot A1	0,81	0,009	0,749	0,001	0,939	0,646	0,99	0,053	0,202	0,617	$5,15 \cdot 10^{-4}$
Lot A2	0,998	0,001	0,713	$5,13 \cdot 10^{-4}$	0,91	0,360	0,961	0,042	0,205	0,999	$8,72 \cdot 10^{-4}$
Lot A3	0,996	0,009	0,997	0,001	0,998	1,725	0,998	0,034	0,409	0,999	0,002

Ces résultats démontrent la validité des modèles Higuchi et Korsmeyer pour les lots A1,A2 et la validité de la plupart des modèles étudiés pour le lot A3. La figure 3.B.34 donne les tracés de libération (%p.a libéré=f(t^{1/2})) selon le modèle de Higuchi pour les lots A1, A2 et A3. Les valeurs de n inférieures à 0,5 indiquent que le mécanisme de la libération de l'Antipyrine est gouverné par un phénomène de diffusion quasi-fickien.

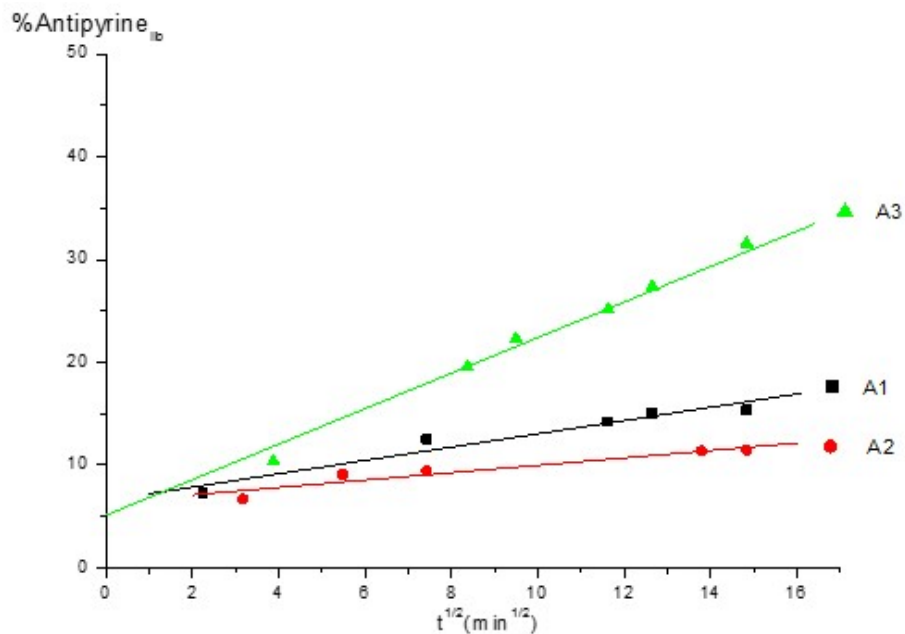


FIGURE 3.B.34 – % de Antipyrine libéré en fonction de la racine carrée du temps

Conclusion générale

L'utilisation des polymères «*vecteurs*» dans l'élaboration de ce qu'on appelle «*Drug delivery system*» reste inéluctable. La recherche réalisée dans cette thèse est alors une contribution au développement de matrices d'enrobage de principes actifs à usage pharmaceutique. L'objectif principal est de concevoir des systèmes à libération contrôlée et/ou modifiée des principes actifs suivants : Antipyrine, Kétoprofène et Benzocaïne et à base de nouveaux polymères synthétisés.

Comme présentés dans ce manuscrit, différents polymères et copolymères ont été synthétisés et caractérisés pour les tester éventuellement comme supports de principes actifs. Pour cela, deux méthodologies ont été adoptées pour la préparation des formes galéniques :

- La formation de disques de type matriciel par simple dispersion du médicament dans la matrice polymère.
- La formation de microsphères par la méthode de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant.

D'une part, les résultats des tests de dissolution des principes actifs choisis à partir de comprimés matriciels élaborés ont montré que la libération est fortement influencée par la nature de la matrice et reste prolongée pour l'ensemble des systèmes préparés :

- En effet, les pourcentages de l'antipyrine libérée après deux heures à partir des disques D(VP), D(VAc1) et D(VAc2) sont très faibles (36,89%, 1,04% et 0,37% respectivement). La libération de l'Antipyrine est d'autant plus grande que la matrice copolymère présente un caractère hydrophile P1.
- Le suivi de la libération de la Benzocaïne a montré que l'inclusion de l'éthyle cellulose et du copolymère : poly (vinyl-pyrrolidone-co-méthacrylate de méthyle) favorise la pénétration du liquide gastrique à travers le disque et par conséquent la solubilisation du principe actif et sa diffusion.
- De même, l'étude *in vitro* de la dissolution de la Benzocaïne dans les différents milieux : gastrique (pH=1,2), du Duodénum (pH=4,5), du Jéjunum (pH=6,4) et Intestinal (pH=7,4) en fonction du temps, a montré l'effet de la nature de la matrice et du milieu sur la vitesse de libération : le poly (acétate de vinyle-co-méthacrylate de méthyle) de propriété hydrophobe empêche la pénétration de l'eau à l'intérieur des disques et par la suite la diffusion du p.a vers l'extérieur. Par contre, l'effet hydrophile du co-monomère (N-vinyl-2-pyrrolidone) et de l'éthyle cellulose favorise la pénétration du liquide gastrique à travers la structure enchevêtrée du copolymère et facilite la dissolution du médicament et donc sa diffusion.
- Le suivi de la libération de la Kétoprofène à partir des disques est contrôlée forcément par sa faible solubilité dans le milieu gastrique. Le pourcentage de principe actif libéré après 24 heures reste très faible n'excédant pas les 10%.
- Enfin, les résultats de la libération de Kétoprofène à partir des disques dans les différents milieux de pH 1,2 ; 4,5 ; 6,4 et 7,4 dépendent énormément de la

solubilité du principe actif dans chaque milieu et l'effet de la matrice n'était pas notable.

D'autre part, la microencapsulation des principes actifs choisis dans ces nouveaux polymères ou mélanges de polymères a permis d'obtenir différents profils de libération :

- Pour le Ketoprofène, plusieurs formulations ont été réalisées dont la teneur en matière active atteignait les 20% et le diamètre moyen de Sauter variait de 64 à 114 μm . La libération de cet agent actif à partir des microparticules obtenues dépend énormément de la matrice polymère et de sa masse molaire. En effet, on a obtenu différents profils allant d'une libération lente avec une constante de libération d'Higuchi de $3,9 \text{ min}^{-1/2}$ jusqu'à une libération très rapide avec une constante KH de $19,4 \text{ min}^{-1/2}$.
- Les résultats de l'encapsulation de la Benzocaïne et de l'Antipyrine par évaporation de solvant présentent des teneurs réelles variables en principe actif entre (18,6%-26,75%) et entre (11%-29%) respectivement. Les microparticules obtenues sont de formes parfaitement sphériques et individualisées et leur taille (d_{32}) varie de 12 à 199 μm pour les microsphères chargées en Benzocaïne et entre 9,8 à 295,5 μm pour les microsphères chargées d'Antipyrine. Les cinétiques de libération de l'Antipyrine et la Benzocaïne à partir des microsphères composées de différentes matrices dépendent principalement de la nature du polymère d'enrobage et de la solubilité des principes actifs dans le milieu d'étude.

Enfin, les travaux entrepris dans cette thèse ont permis de concrétiser l'éventuelle utilisation de ces nouveaux polymères de synthèse dans la préparation de nouvelles formulations avec une libération contrôlée de trois principes actifs à savoir le Kétoprofène, la Benzocaïne et l'Antipyrine.

Le choix des conditions opératoires dans le procédé de microencapsulation reste très difficile et nécessite un certain nombre d'expériences pour l'optimisation des microparticules. Favorablement, nous avons obtenu des systèmes «*microparticules*» dans l'ensemble sphériques et individualisées permettant à la fois de contrôler et de modifier la libération comparés aux formes conventionnelles «*disque*».

Ces résultats satisfaisants et favorisant nous poussent à élargir notre étude par des tests de nos formulations *in vivo* et d'envisager d'autres techniques de formulation pour moduler la libération des principes actifs entre autres (technique de nano-encapsulation), cela fera l'objet de nos perspectives de recherche.

Perspectives

Dans le cadre du développement de vecteurs pharmaceutiques pour la libération contrôlée de principes actifs, nos résultats sont très satisfaisants et prometteurs pour élargir notre étude par des tests *in vivo* des formulations obtenues. Il est notamment à prévu d'optimiser les conditions expérimentales de microencapsulation par évaporation de solvant pour certains polymères supports afin d'améliorer le taux d'encapsulation et obtenir des microparticules parfaitement sphériques et individualisées. Il est aussi envisageable de tester d'autres techniques de formulation comme la nano-encapsulation pour cibler et vectoriser la libération des principes actifs.

Annexe A

A.A Suivi de la libération des principes actifs forme disque dans le milieu gastrique (pH = 1,2) :

A.A.1 Benzocaïne

Korsmayer-Peppas

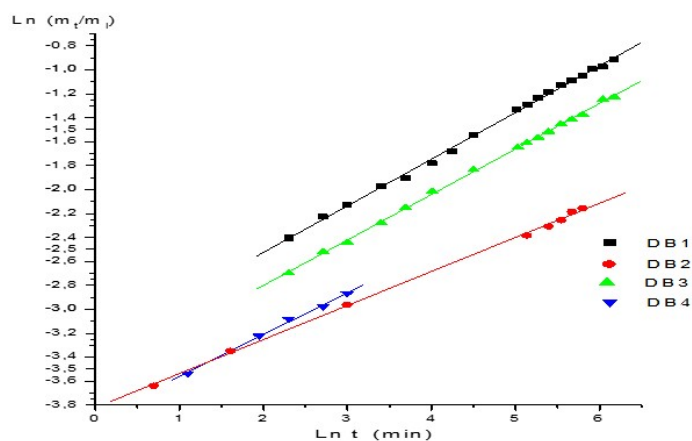


FIGURE A.A.1 – $\ln(m_t/m_i)$ de Benzocaïne en fonction du $\ln t$ dans le pH =1,2

Modèle de Hixon-Crowell

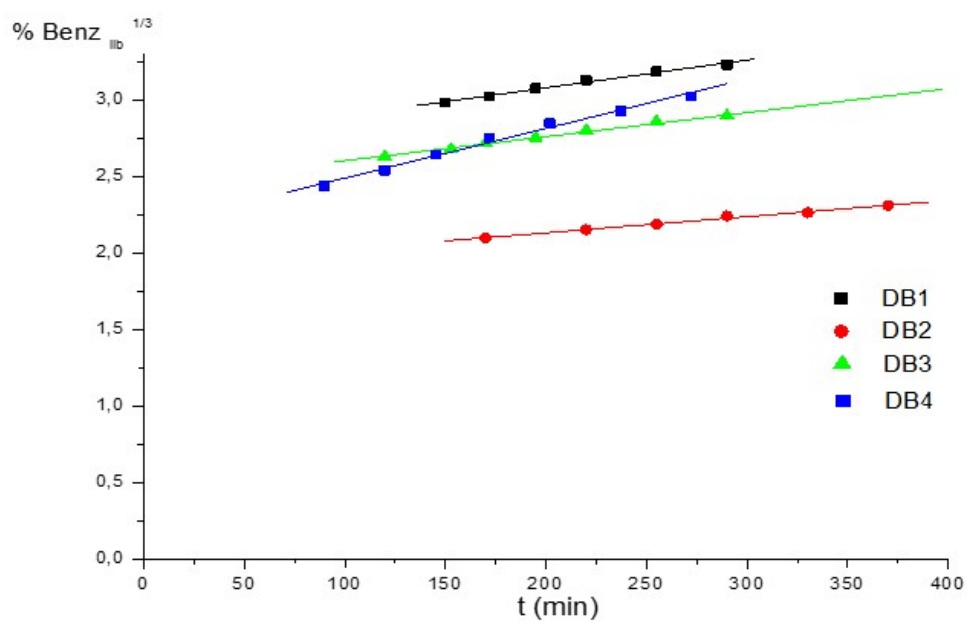


FIGURE A.A.2 – %Benzocaïne^{1/3} libéré en fonction du temps dans le pH=1,2

Modèle de premier ordre

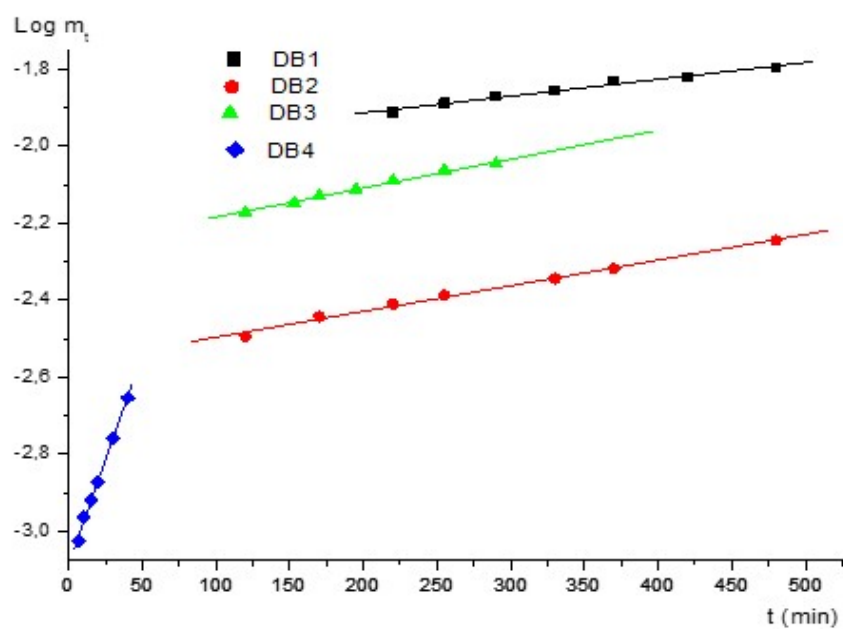


FIGURE A.A.3 – Log m_t de Benzocaïne en fonction du temps dans le pH= 1,2.

Modèle d'Ordre 0

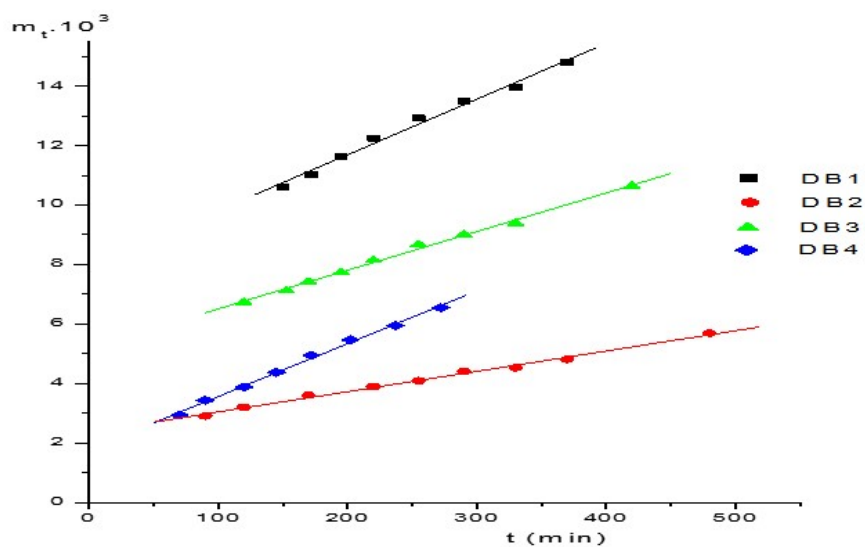


FIGURE A.A.4 – m_t de Benzocaïne en fonction du temps dans le pH = 1,2.

A.A.2 Kétoprofène

Korsmayer-Peppas

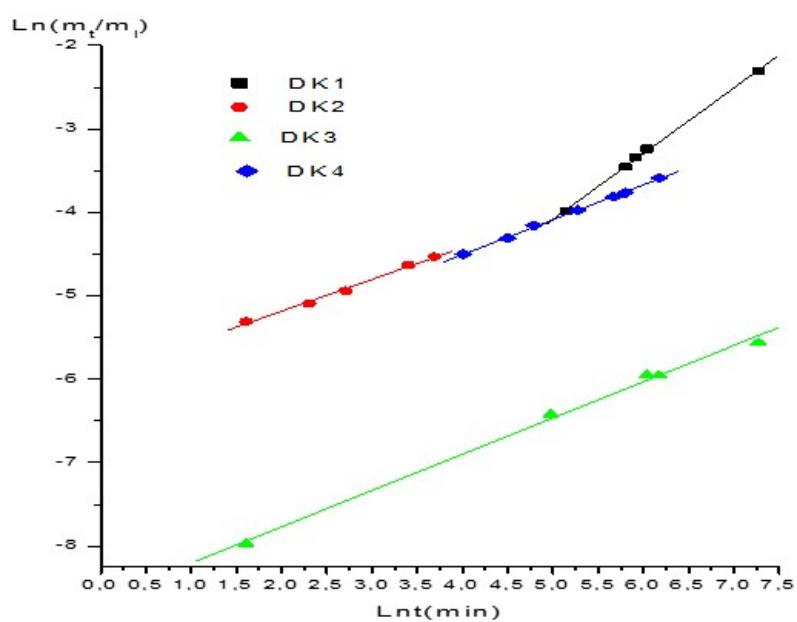


FIGURE A.A.5 – $\ln(m_t/m_i)$ de Kétoprofène en fonction du $\ln t$ dans le pH =1,2

Modèle de Hixon-Crowell

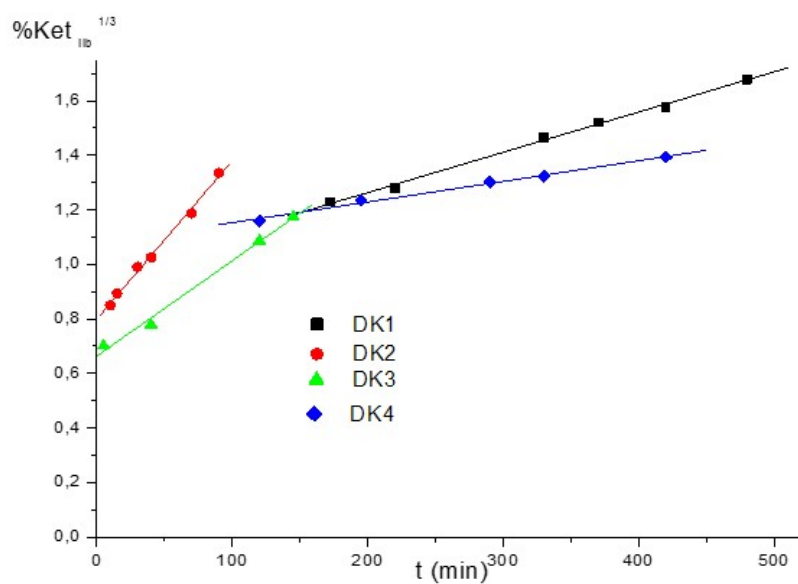


FIGURE A.A.6 – %Kétoprofène^{1/3} libéré en fonction du temps dans le pH=1,2

Modèle de premier ordre

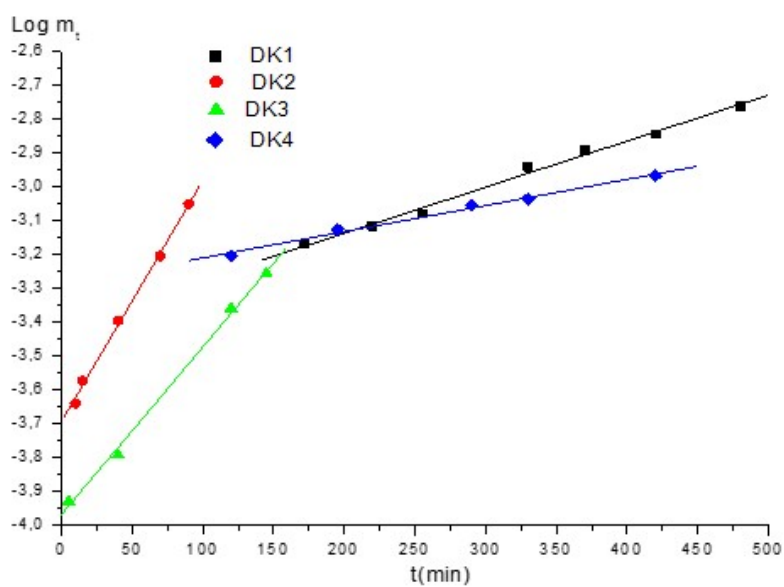


FIGURE A.A.7 – Log m_t de Kétoprofène en fonction du temps dans le pH= 1,2.

Modèle d'Ordre 0

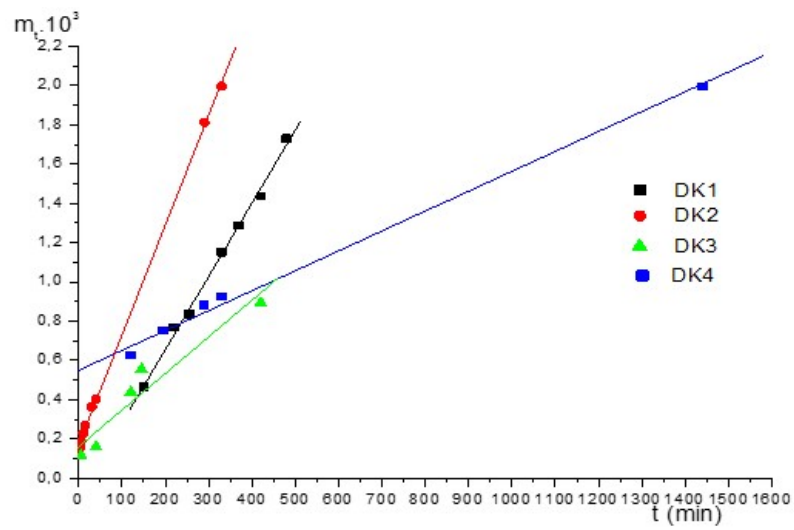


FIGURE A.A.8 – m_t de Kétoprofène en fonction du temps dans le pH = 1,2.

A.B Suivi de la libération des principes actifs à différents pH=1,2 ; 4,5 ; 6,4 ; 7,4) :

A.B.1 Benzocaïne

Korsmayer-Peppas

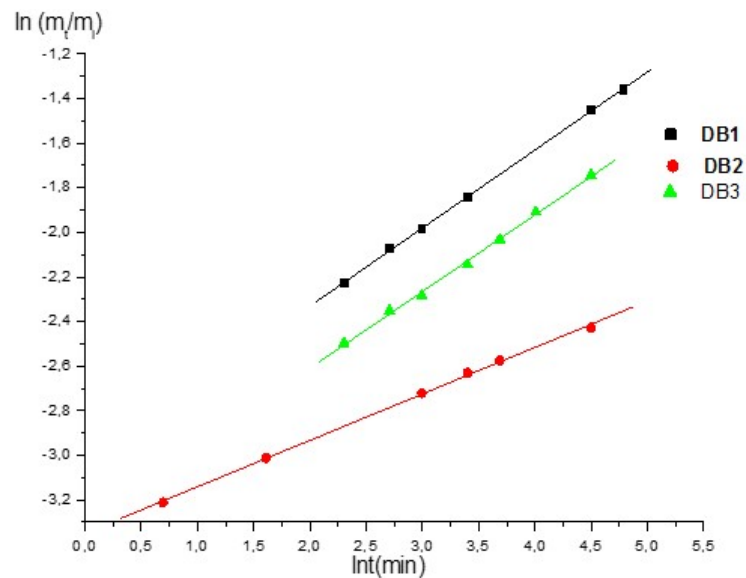


FIGURE A.B.9 – $\ln(m_t/m_i)$ de Benzocaïne en fonction du $\ln t$ à différent pH.

Modèle de Hixon-Crowell

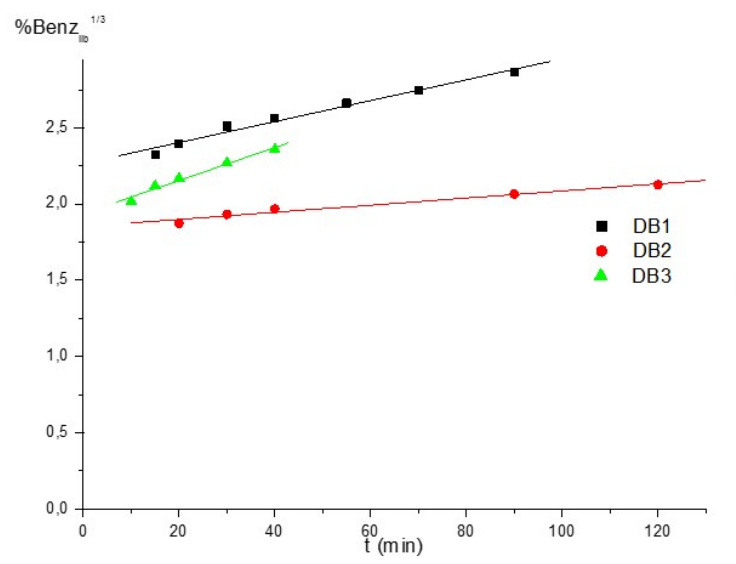


FIGURE A.B.10 – $\%Benzocaïne^{1/3}$ libéré en fonction du temps à différent pH.

Modèle de premier ordre

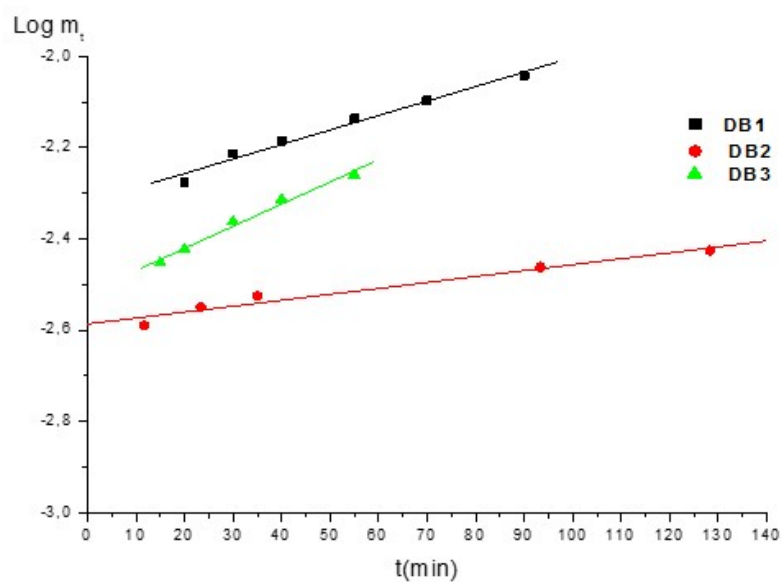


FIGURE A.B.11 – $\text{Log } m_t$ de Benzocaïne en fonction du temps à différent pH.

Modèle d'Ordre 0

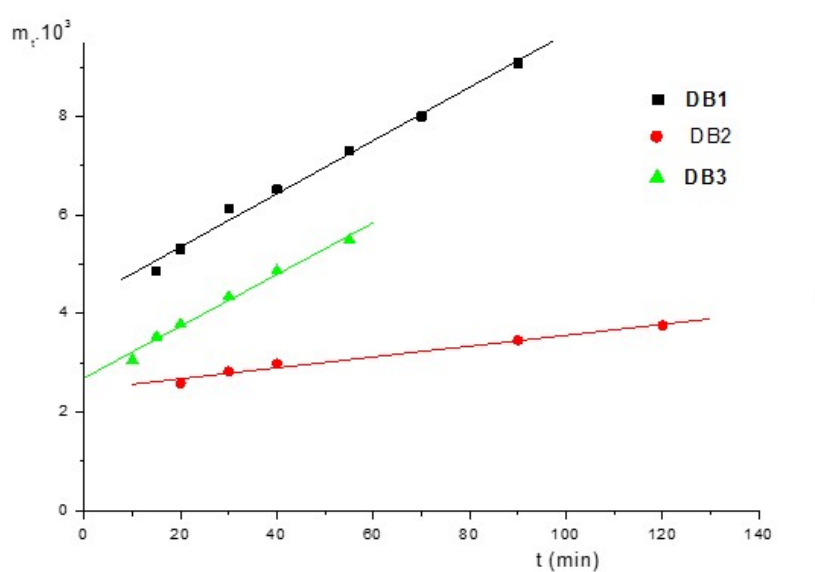
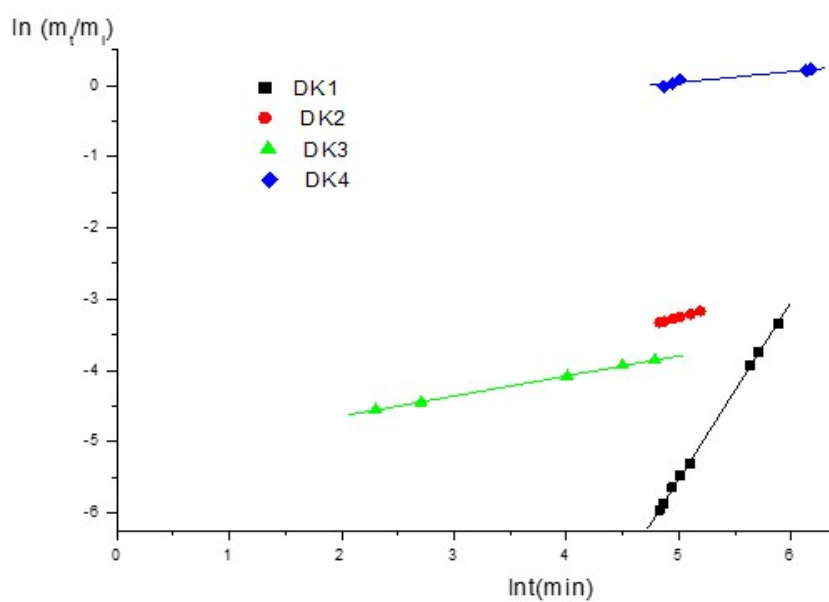


FIGURE A.B.12 – m_t de Benzocaïne en fonction du temps à différent pH.

A.B.2 Kétoprofène

Korsmayer-Peppas



Modèle de Hixon-Crowell

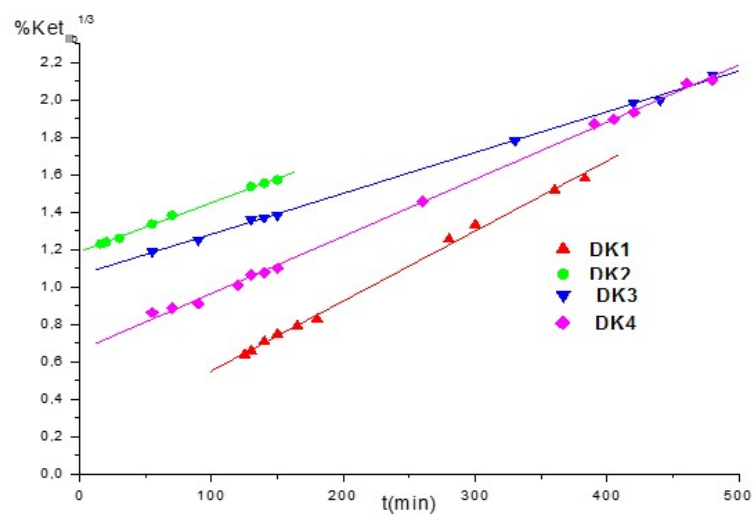


FIGURE A.B.14 – $\%Kétoprophène^{1/3}$ libéré en fonction du temps à différent pH.

Modèle de premier ordre

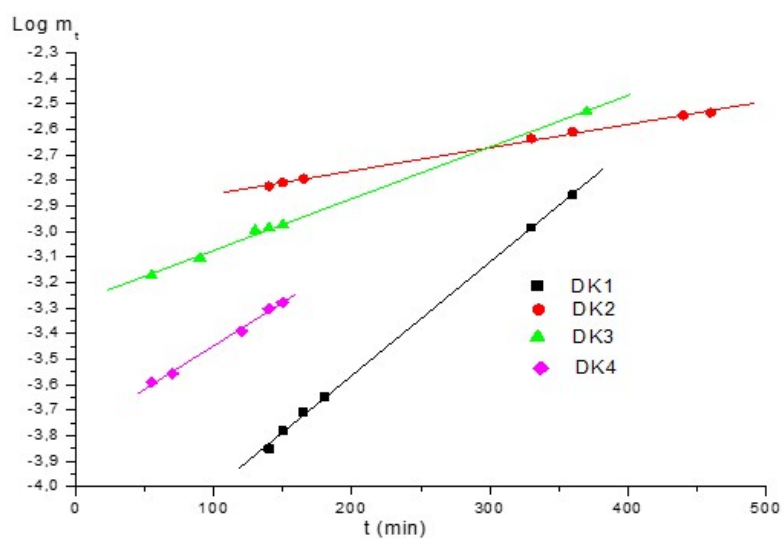


FIGURE A.B.15 – $\text{Log } m_t$ de Kétoprophène en fonction du temps à différent pH.

Modèle d'Ordre 0

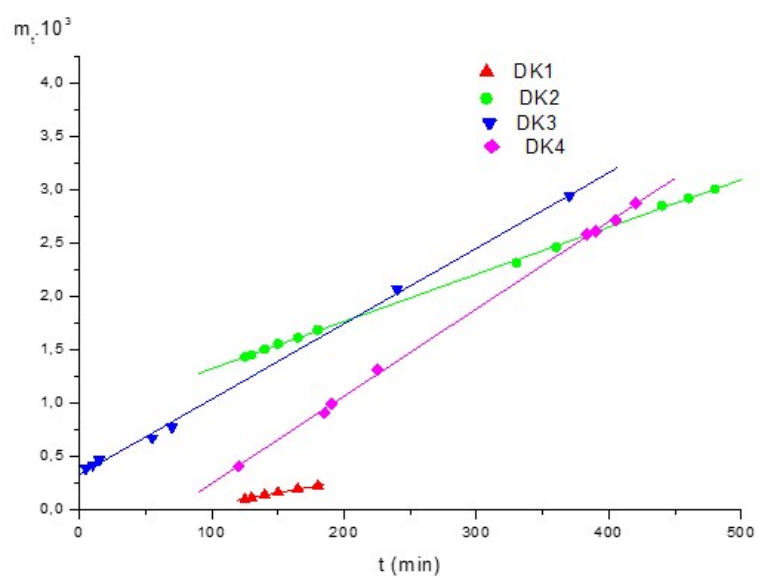


FIGURE A.B.16 – m_t de Kétoprofène en fonction du temps à différent pH.

ANNEXE B

Annexe B

Lot K2

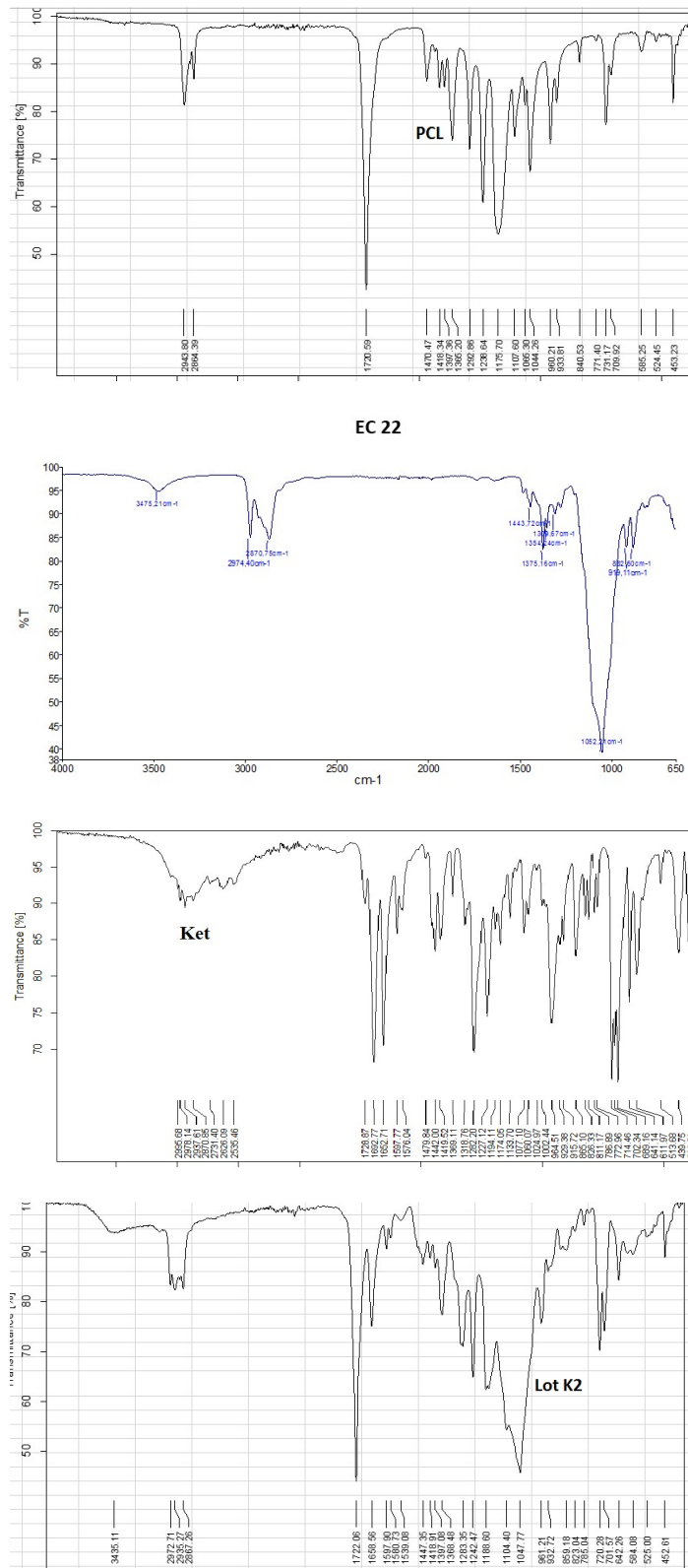
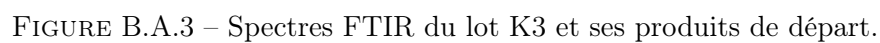


FIGURE B.A.2 – Spectres FTIR du lot K2 et ses produits de départ.



Lot K4

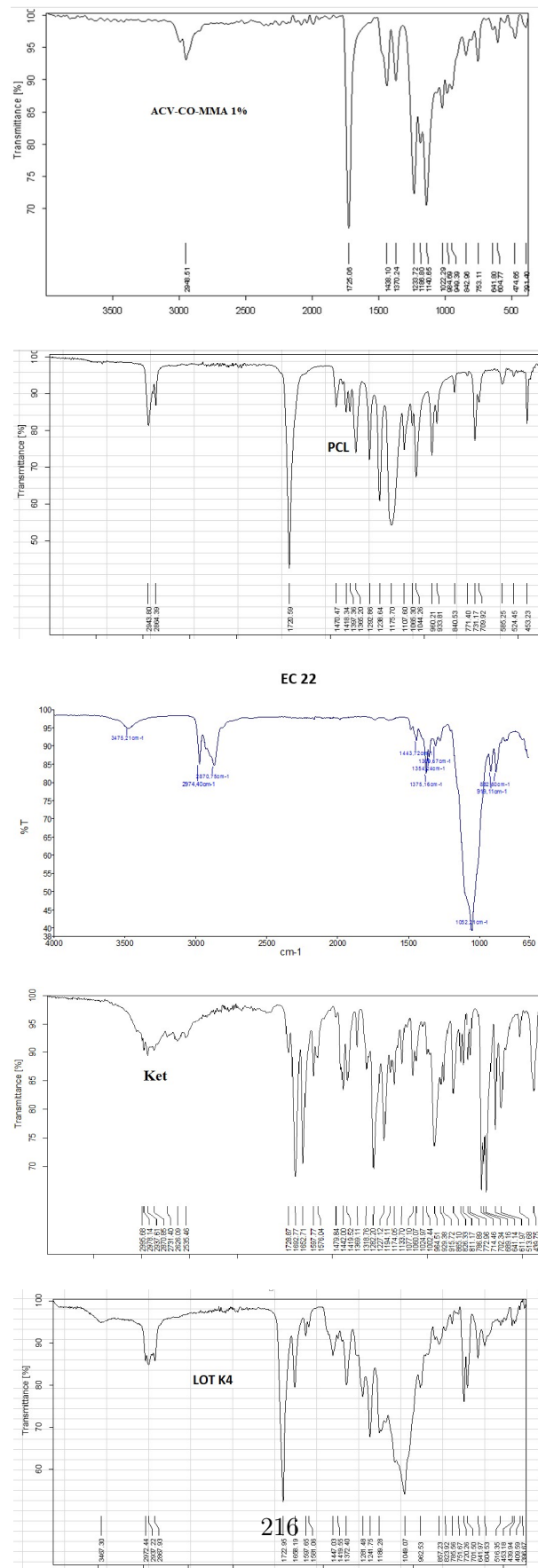


FIGURE B.A.4 – Spectres FTIR du lot K4 et ses produits de départ.

Lot K5

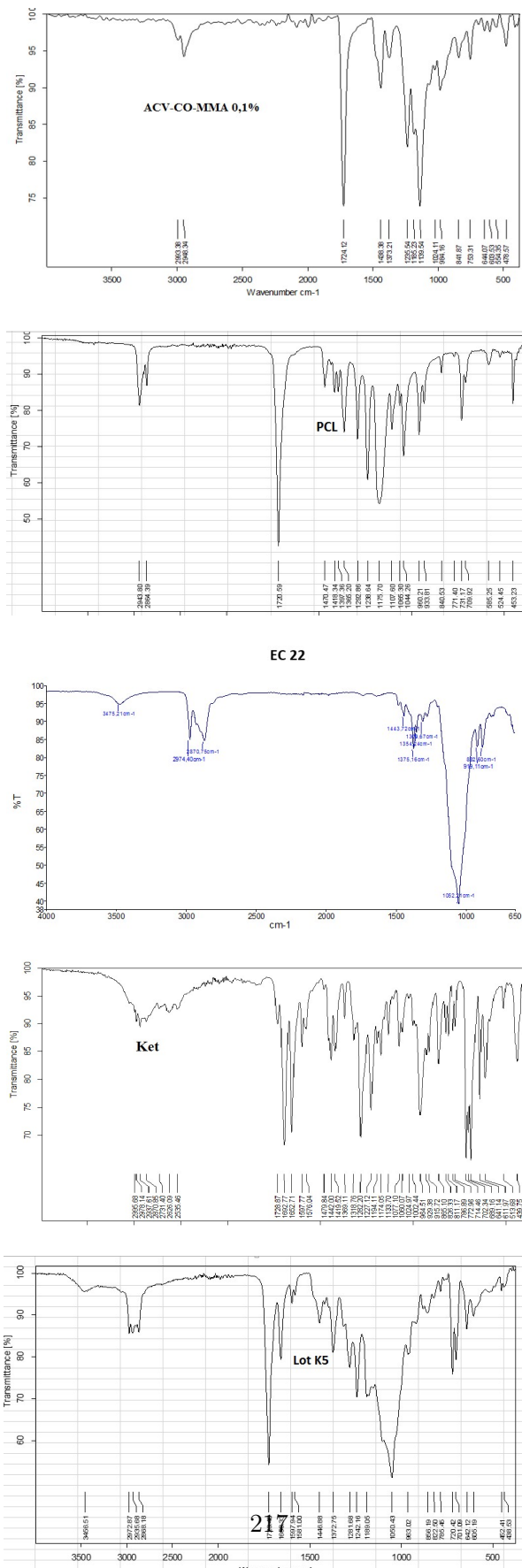
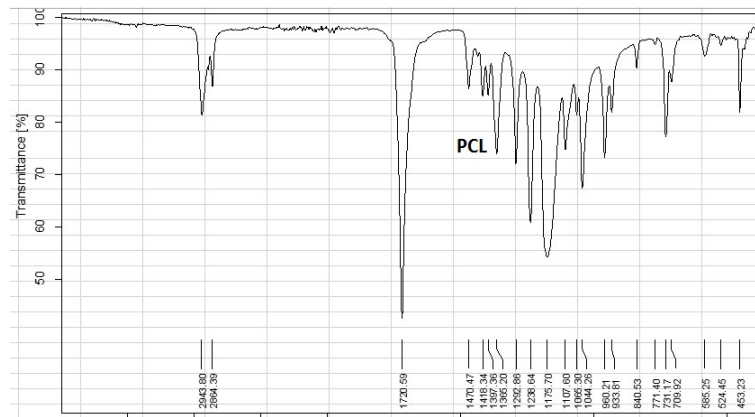
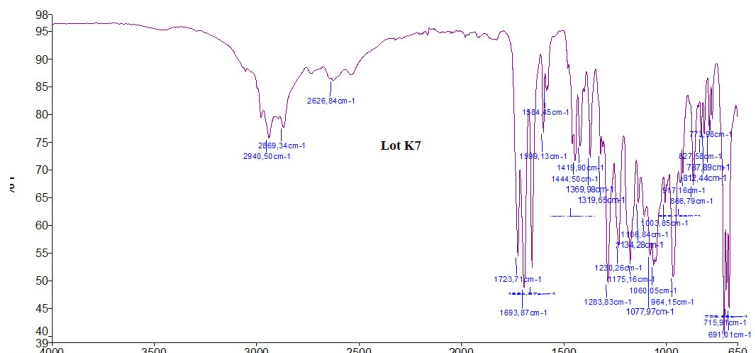
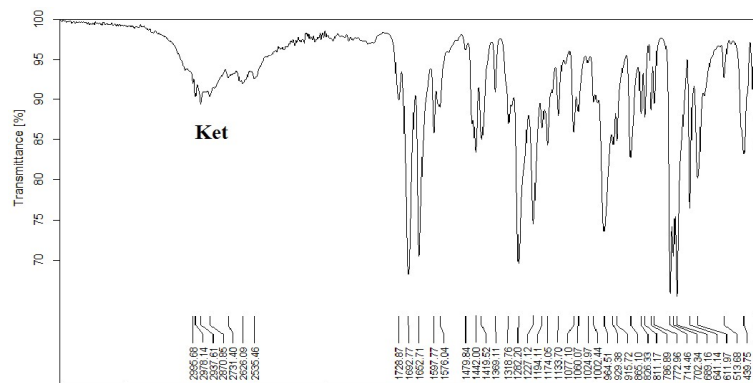
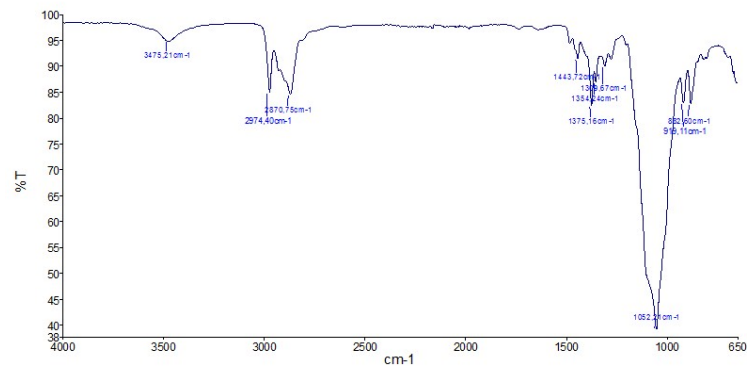


FIGURE B.A.5 – Spectres FTIR du lot K5 et ses produits de départ.

Lot K7



EC 22



Lot K8

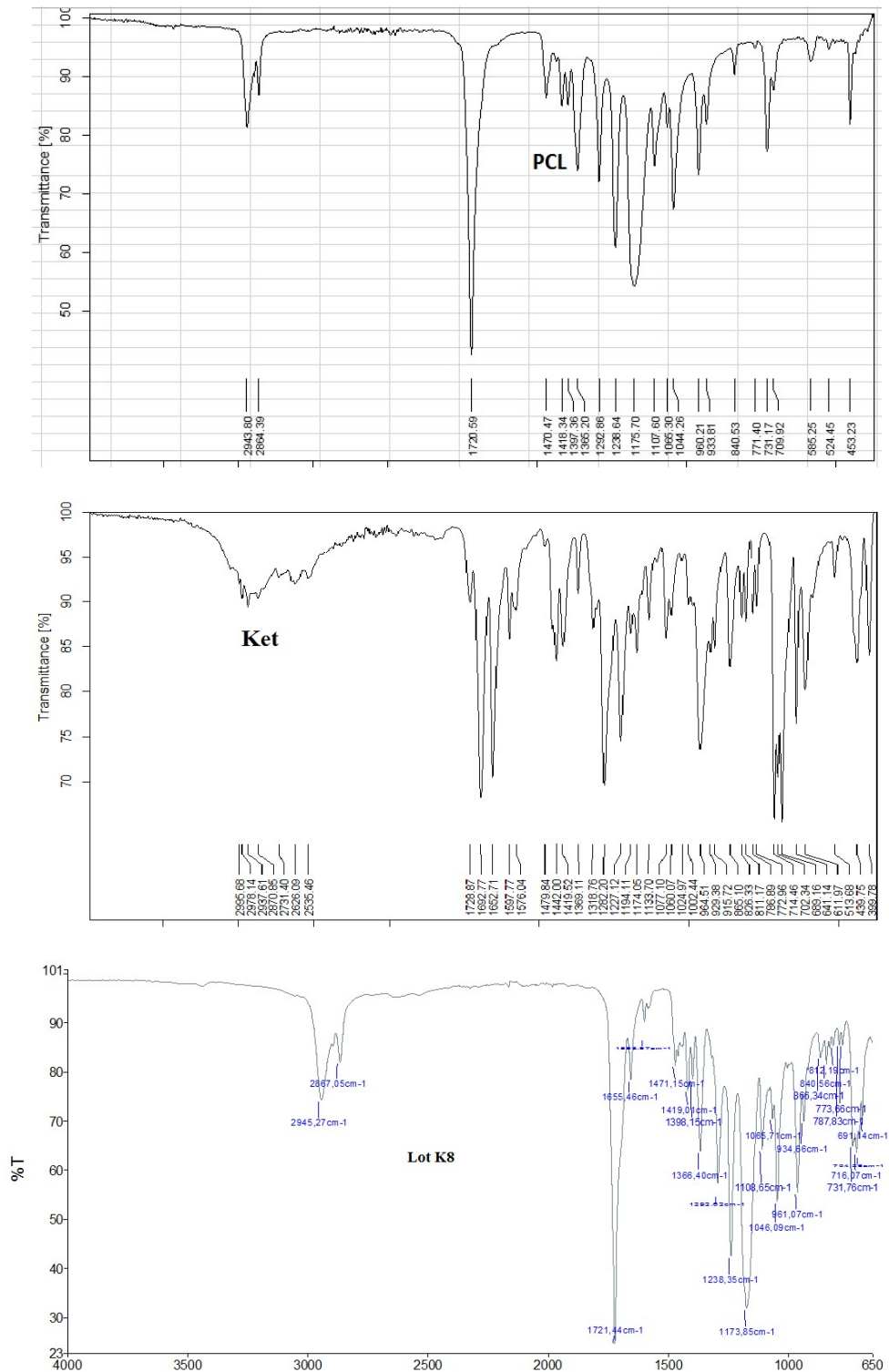


FIGURE B.A.7 – Spectres FTIR du lot K8 et ses produits de départ.

Lot A3

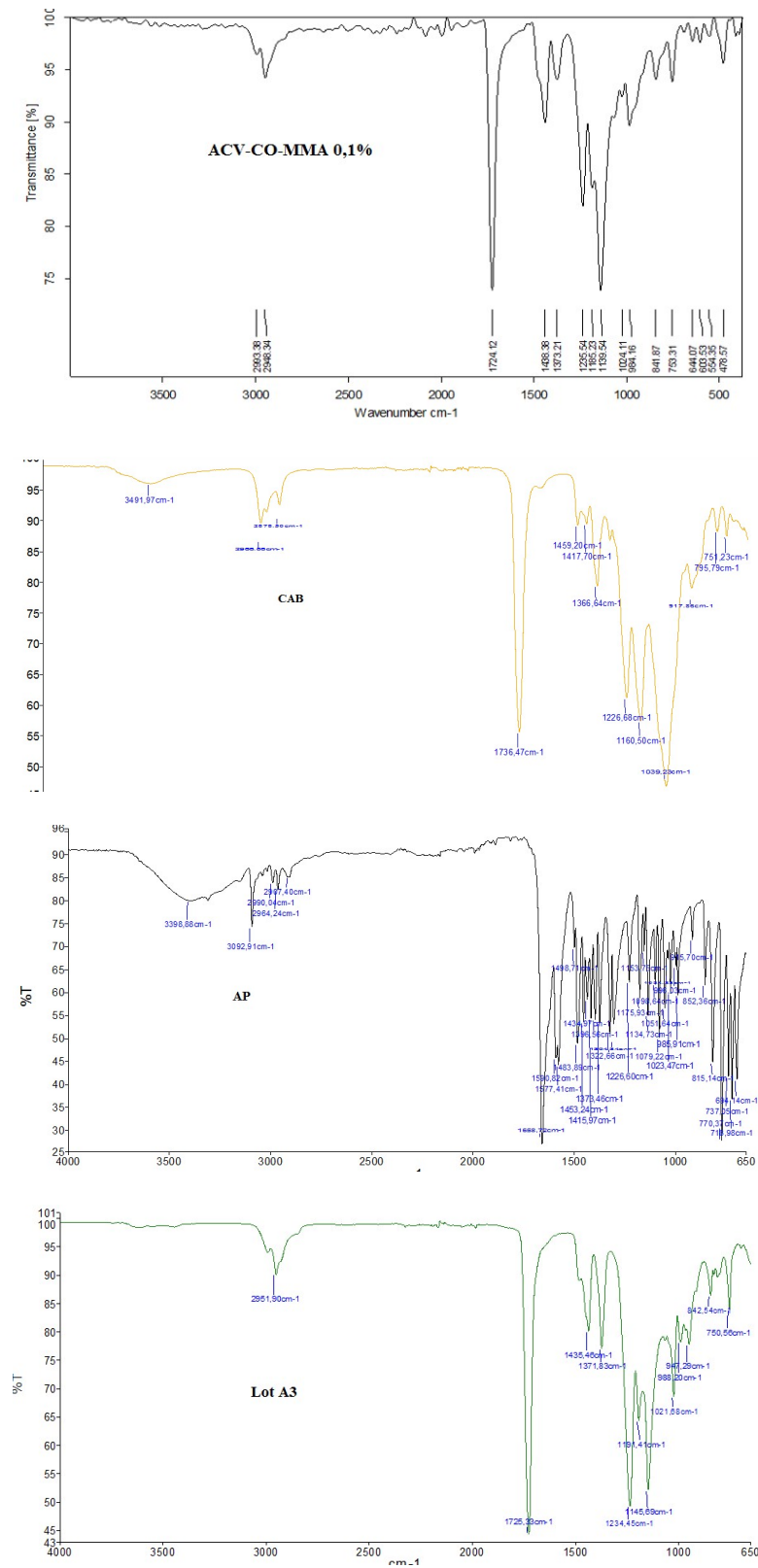


FIGURE B.A.9 – Spectres FTIR du lot A3 et ses produits de départ.
221

B.B Distribution en taille

B.B.1 Kétoprofène

Lot K2

class e	di	centre di	Ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	11,5	11,5	4	46	529	6083,5	69960,25	0,59	0,02	0,003
2	23,9	23,9	54	1290,6	30845,34	737203,6 26	17619166,6 6	7,91	1,15	0,36
3	38,5	38,5	118	4543	174905,5	6733861, 75	259253677, 4	17,28	6,50	3,32
4	50	50	135	6750	337500	16875000	843750000	19,77	12,54	8,32
5	60,8	60,8	122	7417,6	450990,0 8	27420196 ,9	166714796 9	17,86	16,75	13,52
6	69,6	69,6	106	7377,6	513480,9 6	35738274 ,8	248738392 7	15,52	19,07	17,62
7	80,1	80,1	69	5526,9	442704,6 9	35460645 ,7	284039771 8	10,10	16,44	17,48
8	89,3	89,3	48	4286,4	382775,5 2	34181853 ,9	305243955 6	7,03	14,22	16,85
9	102,2	102,2	21	2146,2	219341,6 4	22416715 ,6	229098833 5	3,07	8,15	11,05
10	120,6	120,6	4	482,4	58177,44	7016199, 26	846153631, 2	0,58	2,16	3,46
17	201,1	201,1	2	402,2	80882,42	16265454 ,7	327098293 3	0,29	3,00	8,02
somme			683	40268, 9	2692132, 59	20285149 0	175761868 74	100,0 0	100,0 0	100,00 0

d10	59,0
d32	75,3
d43	86,6
dispersion	1,5

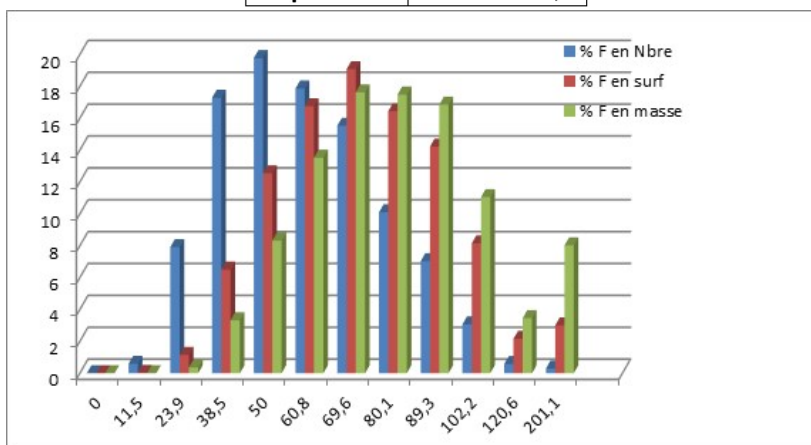


FIGURE B.B.10 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Keto (lot K2).

Lot K3

classe	di	centre di	ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
0	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
1	11,7	11,7	34	397,8	4654,26	54454,842	637121,6514	4,09	0,23	0,04
2	22,5	22,5	198	4455	100237,5	2255343,75	50745234,38	23,83	5,01	1,48
3	37,6	37,6	229	8610,4	323751,04	12173039,1	457706270,3	27,56	16,19	7,99
4	50,2	50,2	151	7580,2	380526,04	19102407,2	958940841,8	18,17	19,03	12,54
5	59,7	59,7	107	6387,9	381357,63	22767050,5	1359192916	12,88	19,07	14,94
6	69	69	52	3588	247572	17082468	1178690292	6,26	12,38	11,21
7	78,9	78,9	39	3077,1	242783,19	19155593,7	1511376342	4,69	12,14	12,57
8	89,1	89,1	12	1069,2	95265,72	8488175,65	756296450,6	1,44	4,76	5,57
9	101,1	101,1	7	707,7	71548,47	7233550,32	731311937	0,84	3,58	4,75
10	220,4	220,4	1	220,4	48576,16	10706185,7	2359643320	0,12	2,43	7,03
11	321,8	321,8	1	321,8	103555,24	33324076,2	10723687731	0,12	5,18	21,87
somme			831	36415,5	1999827,25	152342345	20088228457	100	100	100

d10	43,8
d32	76,2
d43	131,9
dispersion	3,0

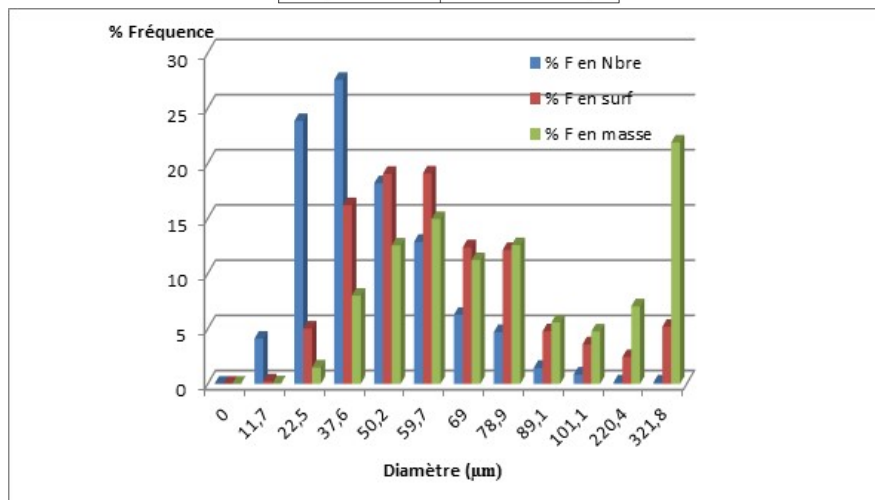


FIGURE B.B.11 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K3).

Lot K4

classe	di	ni*di2	ni*di3	ni*di4	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	12,6	2063,88	26004,888	327661,5888	2,32	0,12	0,02
2	22,8	36388,8	829664,64	18916353,79	12,48	2,08	0,69
3	59	452530	26699270	1575256930	23,17	25,83	22,08
4	37,3	132172,55	4930036,12	183890347,1	16,93	7,54	4,08
5	50,5	260125,5	13136337,8	663385056,4	18,18	14,85	10,86
6	59,9	269100,75	16119134,9	965536182	13,37	15,36	13,33
7	69,7	140884,61	9819657,32	684430115	5,17	8,04	8,12
8	79,1	150163,44	11877928,1	939544113	4,28	8,57	9,82
9	101,2	163863,04	16582939,6	1678193492	2,85	9,35	13,71
10	122,5	15006,25	1838265,63	225187539,1	0,18	0,86	1,52
11	141,8	40214,48	5702413,26	808602200,8	0,36	2,30	4,72
12	149,5	89401	13365449,5	1998134700	0,71	5,10	11,05
somme		1751914,3	12092710	974140469	100	100	100

d10	52,0
d32	69,0
d43	80,6
dispersion	1,5

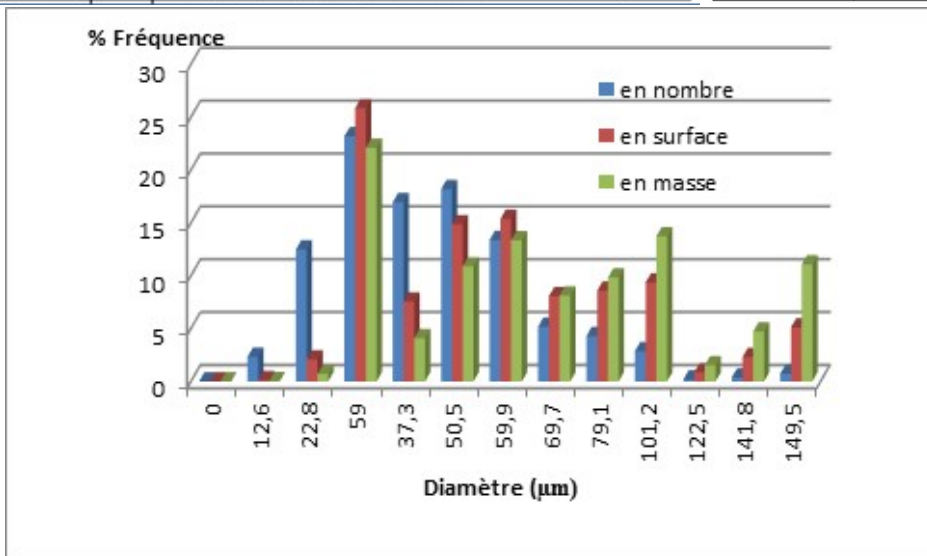


FIGURE B.B.12 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K4).

Lot K5

classe	di	centre di	ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
0	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
1	10,6	10,6	5	53	561,8	5955,08	63123,848	0,91	0,04	0,01
2	24,4	24,4	71	1732,4	42270,56	1031401,66	25166200,6	12,89	2,68	1,02
3	38,5	38,5	185	7122,5	274216,25	10557325,6	406457036,6	33,58	17,39	10,44
4	49,8	49,8	107	5328,6	265364,28	13215141,1	658114029	19,42	16,83	13,07
5	59,9	59,9	60	3594	215280,6	12895307,9	772428945,6	10,89	13,65	12,75
6	70,1	70,1	54	3785,4	265356,54	18601493,5	1303964691	9,80	16,83	18,39
7	80,1	80,1	38	3043,8	243808,38	19529051,2	1564277004	6,90	15,46	19,31
8	88,8	88,8	19	1687,2	149823,36	13304314,4	1181423116	3,45	9,50	13,15
9	100	100	12	1200	120000	12000000	1200000000	2,18	7,61	11,86
somme			551	27546,9	1576681,77	101139991	7111894147	100	100,00	100,00

d10	50,0
d32	64,1
d43	70,3
dispersion	1,4

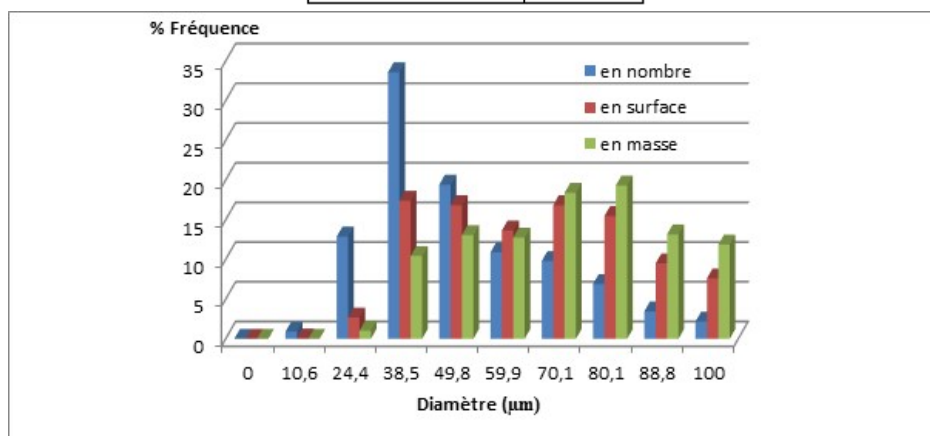


FIGURE B.B.13 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K5).

Lot K6

classe	di	centre di	ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
0	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
1	11,1	11,1	25	277,5	3080,25	34190,775	379517,6025	4,83	0,57	0,17
2	21,1	21,1	138	2911,8	61438,98	1296362,48	27353248,29	26,64	11,39	6,53
3	30	30	184	5520	165600	4968000	149040000	35,52	30,70	25,04
4	39,3	39,3	131	5148,3	202328,19	7951497,87	312493866,2	25,29	37,51	40,08
5	48,7	48,7	27	1314,9	64035,63	3118535,18	151872663,3	5,21	11,87	15,72
6	57,5	57,5	13	747,5	42981,25	2471421,88	142106757,8	2,51	7,97	12,46
somme			518	15920	539464,3	19840008,2	783246053,2	100	100,00	100,00

d10	30,7
d32	36,8
d43	39,5
dispersion	1,3

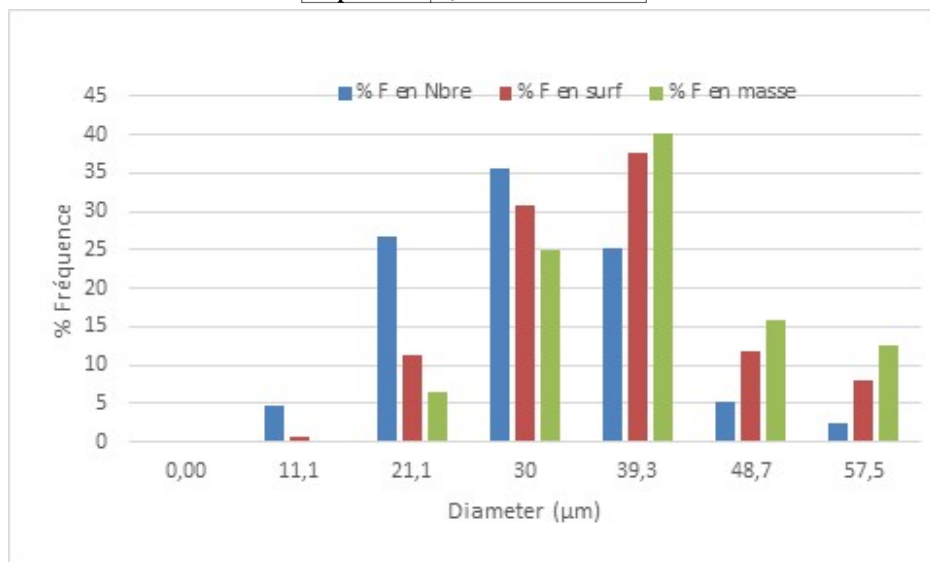


FIGURE B.B.14 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K6).

Lot K7

classe	di	centre di	ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en surf	% F en masse	% F en Nbre
1	12,82	12,8	3	38,4	491,52	6291,456	80530,6368	0,01	0,00	0,5
2	21,57	21,5	6	129	2773,5	59630,25	1282050,375	0,05	0,01	1
3	30,93	30,9	9	278,1	8593,29	265532,661	8204959,225	0,16	0,04	1,5
4	42,45	42,4	27	1144,8	48539,52	2058075,65	87262407,48	0,90	0,33	4,5
5	50,52	50,5	42	2121	107110,5	5409080,25	273158552,6	1,98	0,87	7
6	59,7	59,7	61	3641,7	217409,49	12979346,6	774866989,2	4,01	2,09	10,17
7	69,78	69,7	72	5018,4	349782,48	24379838,9	1699274768	6,45	3,93	12
8	79,67	79,6	64	5094,4	405514,24	32278933,5	2569403107	7,48	5,20	10,67
9	80,59	80,5	72	5796	466578	37559529	3023542085	8,61	6,05	12
10	104,96	104,9	107	11224,3	1177429,07	123512309	12956441261	21,72	19,90	17,84
11	120,23	120,2	47	5649,4	679057,88	81622757,2	9811055413	12,53	13,15	7,83
12	129,81	129,8	29	3764,2	488593,16	63419392,2	8231837103	9,01	10,22	4,83
13	139,14	139,1	32	4451,2	619161,92	86125423,1	11980046349	11,42	13,87	5,34
14	149,41	149,4	9	1344,6	200883,24	30011956,1	4483786235	3,71	4,83	1,5
15	160,96	160,9	9	1448,1	232999,29	37489585,8	6032074349	4,30	6,04	1,5
16	168,57	168,5	4	674	113569	19136376,5	3224479440	2,10	3,08	0,66
17	180,25	180,2	4	720,8	129888,16	23405846,4	4217733527	2,40	3,77	0,66
18	239,27	239,2	3	717,6	171649,92	41058660,9	9821231679	3,17	6,61	0,5
somme			600	53256	5420024,18	620778566	79195760805	100	100	100

d10	88,8
d32	114,5
d43	127,6
dispersion	1,4

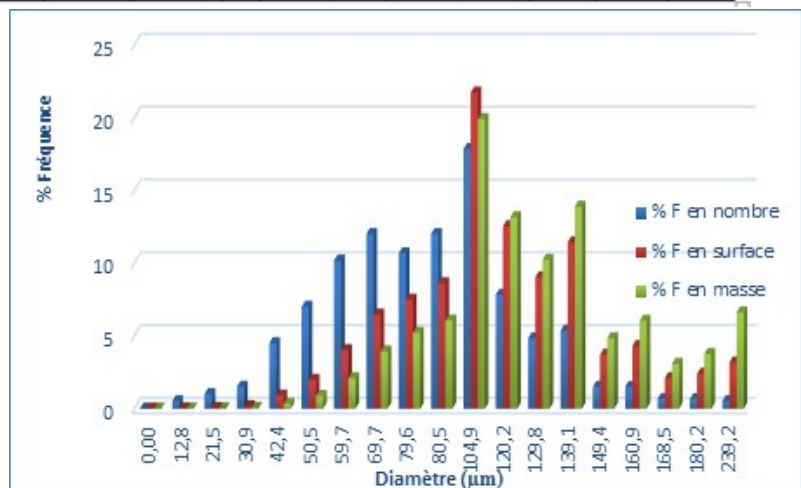
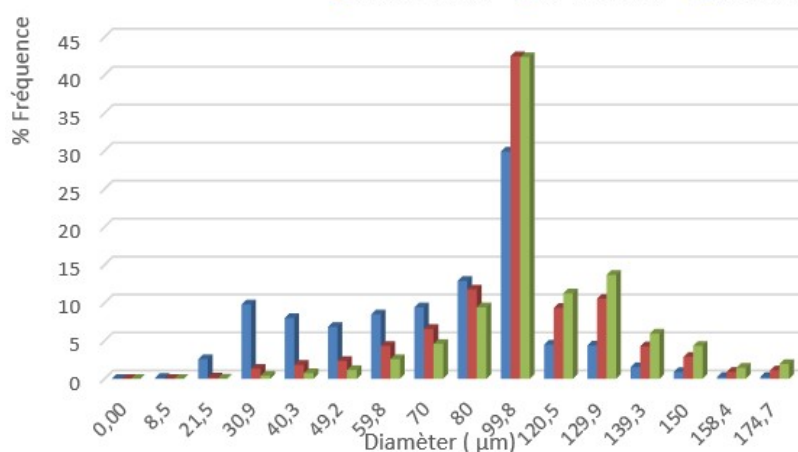


FIGURE B.B.15 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K7).

Lot K8

classe	di	centre di	ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en surf	% F en masse	% F en Nbre
0	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
1	8,48	8,5	1	8,5	72,25	614,125	5220,0625	0,00	0,00	0,13
2	21,5	21,5	20	430	9245	198767,5	4273501,25	0,17	0,04	2,6
3	30,9	30,9	76	2348,4	72565,56	2242275,8	69286322,34	1,33	0,41	9,81
4	40,3	40,3	62	2498,6	100693,58	4057951,27	163535436,3	1,85	0,75	8
5	49,2	49,2	53	2607,6	128293,92	6312060,86	310553394,5	2,36	1,16	6,84
6	59,8	59,8	66	3946,8	236018,64	14113914,7	844012097,4	4,34	2,59	8,5
7	70	70	73	5110	357700	25039000	1752730000	6,58	4,60	9,42
8	80	80	100	8000	640000	51200000	4096000000	11,77	9,41	12,9
9	99,8	99,8	232	23153,6	2310729,28	230610782	23014956058	42,49	42,38	29,93
10	120,5	120,5	35	4217,5	508208,75	61239154,4	7379318102	9,34	11,25	4,51
11	129,9	129,9	34	4416,6	573716,34	74525752,6	9680895258	10,55	13,69	4,39
12	139,3	139,3	12	1671,6	232853,88	32436545,5	4518410786	4,28	5,96	1,55
13	150	150	7	1050	157500	23625000	3543750000	2,90	4,34	0,9
14	158,4	158,4	2	316,8	50181,12	7948689,41	1259072402	0,92	1,46	0,26
16	174,7	174,7	2	349,4	61040,18	10663719,4	1862951787	1,12	1,96	0,26
somme			775	60125,4	5438818,5	544214228	5849975036	100	100	100

■ % F en nombre ■ % F en surface ■ % F en masse



d10	77,6
d32	100,1
d43	107,5
dispersion	1,4

FIGURE B.B.16 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées du Kéto (lot K8).

B.B.2 Benzocaïne

Lot B2

classe	centre di	ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
0	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
1	11,7	38	444,6	5201,82	60861,294	712077,14	6,20	0,62	0,12
2	20,3	136	2760,8	56044,24	1137698,07	23095270,9	22,19	6,65	2,33
3	30,1	207	6230,7	187544,07	5645076,51	169916803	33,77	22,25	11,59
4	38,8	135	5238	203234,4	7885494,72	305957195	22,02	24,11	16,18
5	49,5	65	3217,5	159266,25	7883679,38	390242129	10,60	18,89	16,18
6	58,4	15	876	51158,4	2987650,56	174478793	2,45	6,07	6,13
7	68	7	476	32368	2201024	149669632	1,14	3,84	4,52
8	78,8	2	157,6	12418,88	978607,744	77114290,2	0,33	1,47	2,01
9	101	5	505	51005	5151505	520302005	0,82	6,05	10,57
11	132,5	1	132,5	17556,25	2326203,13	308221914	0,16	2,08	4,77
15	165,6	1	165,6	27423,36	4541308,42	752040674	0,16	3,25	9,32
17	199,4	1	199,4	39760,36	7928215,78	1580886227	0,16	4,72	16,27
somme		613	20403,7	842981,03	48727324,6	4452637010	100	100	100

d10	33,3
d32	57,8
d43	91,4
dispersion	2,7

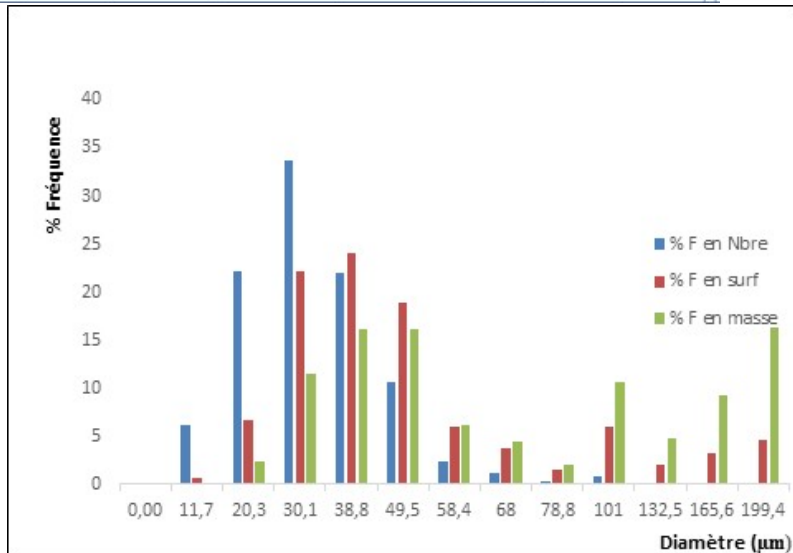


FIGURE B.B.17 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de la Benzocaïne (lot B2).

B.B.3 Antipyrine

Lot A1

classe	centre di	ni	ni ² di	ni ² di ²	ni ² di ³	ni ² di ⁴	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
2	23,6	1	23,6	556,96	13144,256	310204,442	0,16	0,01	0,00
3	31,6	4	126,4	3994,24	126217,984	3988488,29	0,64	0,04	0,01
4	40,9	11	449,9	18400,91	752597,219	30781226,3	1,75	0,21	0,06
5	52	11	572	29744	1546688	80427776	1,75	0,33	0,12
6	61,7	23	1419,1	87558,47	5402357,6	333325464	3,66	0,98	0,43
7	72	47	3384	243648	17542656	1263071232	7,47	2,72	1,39
8	80,5	46	3703	298091,5	23996365,8	1931707443	7,31	3,33	1,91
9	100	211	21100	2110000	211000000	2,11E+10	33,55	23,57	16,76
10	119,1	58	6907,8	822718,98	97985830,5	1,167E+10	9,22	9,19	7,78
11	129,2	60	7752	1001558,4	129401345	1,6719E+10	9,54	11,19	10,28
12	139,1	58	8067,8	1122230,98	156102329	2,1714E+10	9,22	12,54	12,40
13	150,4	29	4361,6	655984,64	98660089,9	1,4838E+10	4,61	7,33	7,84
14	160,1	24	3842,4	615168,24	98488435,2	1,5768E+10	3,82	6,87	7,82
15	169,8	14	2377,2	403648,56	68539525,5	1,1638E+10	2,23	4,51	5,45
16	181,3	9	1631,7	295827,21	53633473,2	9723748686	1,43	3,30	4,26
17	203,1	11	2234,1	453745,71	92155753,7	1,8717E+10	1,75	5,07	7,32
18	252,7	11	2779,7	702430,19	177504109	4,4855E+10	1,75	7,85	14,10
19	295,5	1	295,5	87320,25	25803133,9	7624826060	0,16	0,98	2,05
somme		629	71027,8	8952627,24	1258654052	1,9801E+11	100	100	100

d10	112,9
d32	140,6
d43	157,3
dispersion	1,4

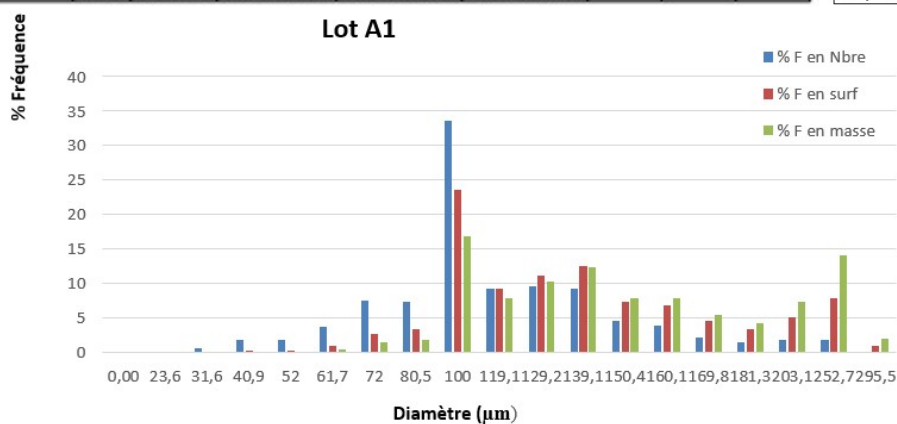


FIGURE B.B.18 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de l'Antipyrine (lot A1).

Lot A2

classe	centre di	ni	ni*di	ni*di ²	ni*di ³	ni*di ⁴	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
1	10,90	1	10,9	118,81	1295,029	14115,8161	0,12	0	0,001
2	19,7	4	78,8	1552,36	30581,49	602455,392	0,48	0,02	0,009
3	31,4	12	376,8	11831,52	371509,72	11665405,5	1,43	0,17	0,05
4	41,2	20	824	33948,8	1398690,56	57626051,1	2,39	0,5	0,21
5	50,5	36	1818	91809	4636354,5	234135902	4,3	1,36	0,7
6	60,5	61	3690,5	223275,25	13508152,6	817243234	7,29	3,3	2
7	65,5	107	7008,5	459056,75	30068217,1	1969468222	12,78	6,78	4,43
8	79,7	139	11078,3	882940,51	70370358,6	5608517584	16,61	13,04	10,36
9	97,1	356	34567,6	3356513,96	325917506	3,1647E+10	42,53	49,57	48
10	119,5	60	7170	856815	102389393	1,2236E+10	7,17	12,65	15,08
11	129,3	23	2973,9	384525,27	49719117,4	6428681881	2,75	5,68	7,32
12	140,6	9	1265,4	177915,24	25014882,7	3517092514	1,07	2,63	3,68
13	149,6	2	299,2	44760,32	6696143,87	1001743123	0,24	0,66	0,98
14	161,7	3	485,1	78440,67	12683856,3	2050979570	0,36	1,16	1,87
16	179	2	358	64082	11470678	2053251362	0,24	0,95	1,68
17	185	1	185	34225	6331625	1171350625	0,12	0,5	0,93
18	263,7	1	263,7	69537,69	18337088,9	4835490331	0,12	1,03	2,7
somme		837	72453,7	6771348,15	678944155	7,364E+10	100	100	100

d10	86,6
d32	100,3
d43	108,5
dispersion	1,3

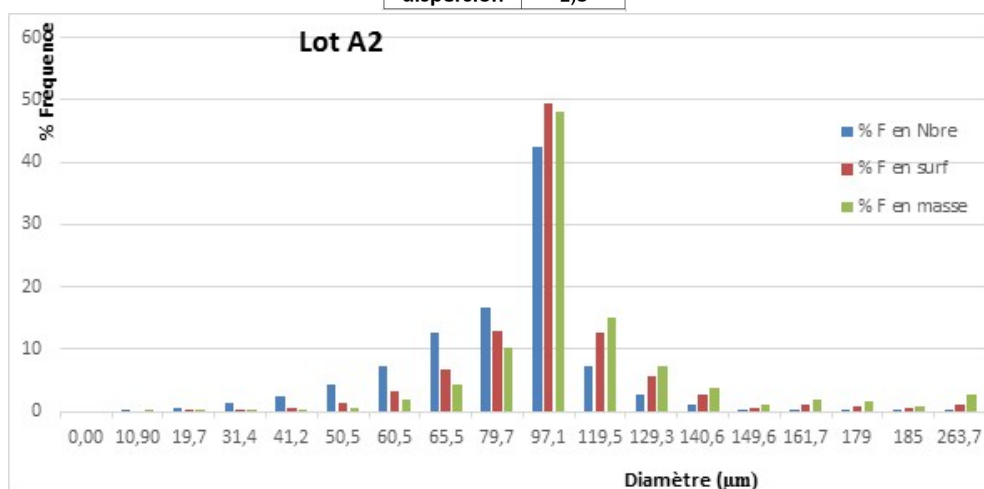


FIGURE B.B.19 – Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées de l'Antipyrine (lot A2).

B.C Libération des agents actifs encapsulés

B.C.1 Kétoprofène

Korsmayer-Peppas

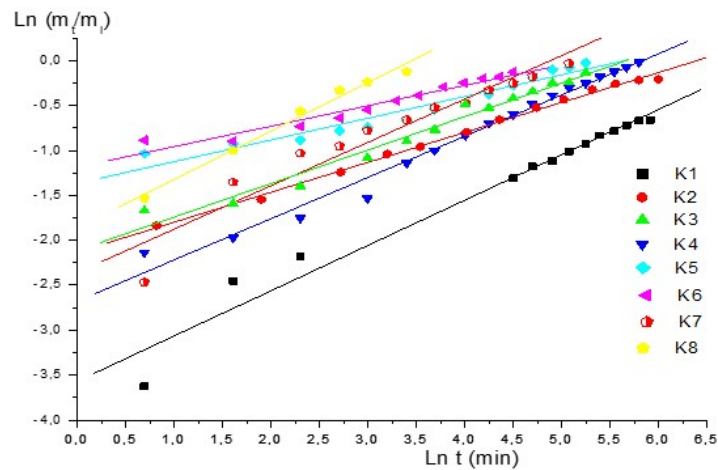


FIGURE B.C.20 – $\text{Ln}(m_t/m_i)$ de Kétoprofène en fonction dans le pH=1,2.

Modèle de Hixon-Crowell

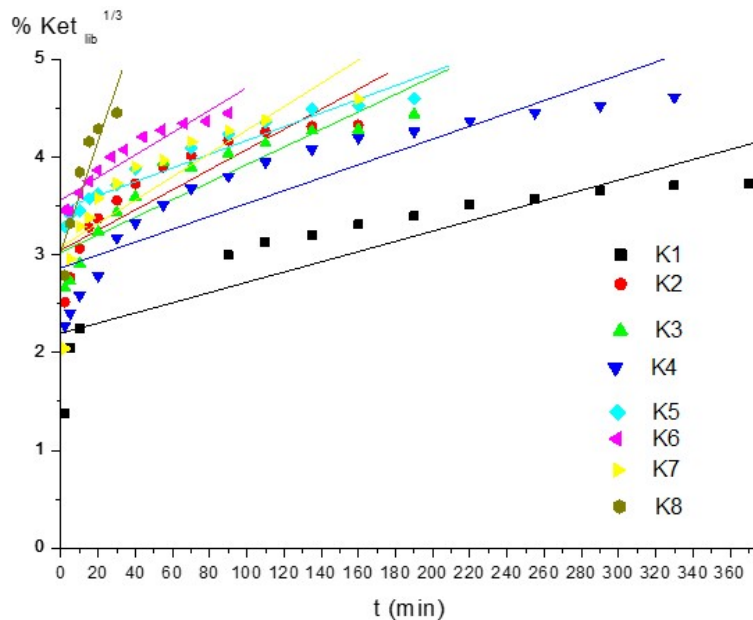


FIGURE B.C.21 – $\% \text{Kétoprofène}^{1/3}$ libéré en fonction du temps dans le pH =1,2.

Modèle de premier ordre

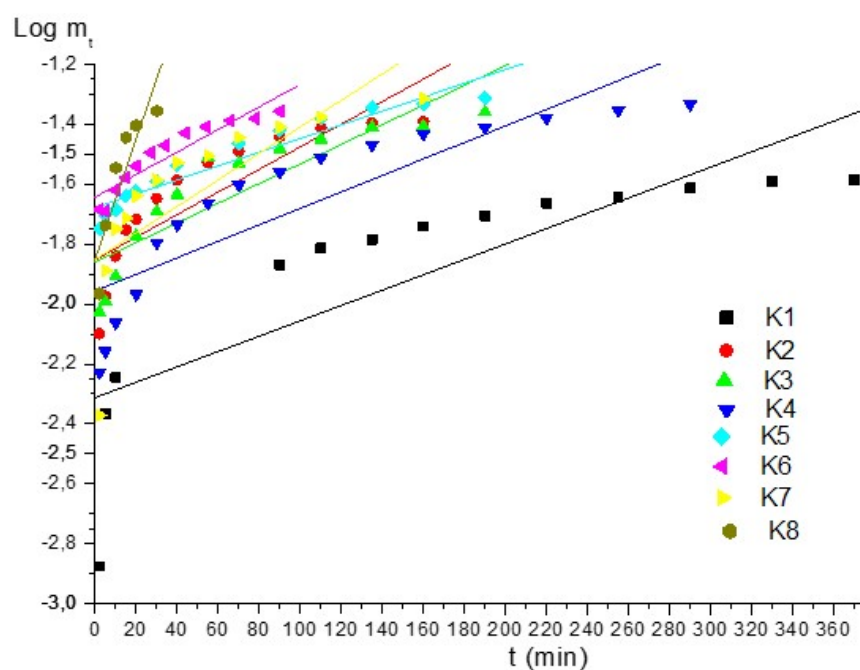


FIGURE B.C.22 – $\text{Log } m_t$ de Kétoprofène en fonction du temps dans le pH =1,2.

Modèle d'Ordre 0

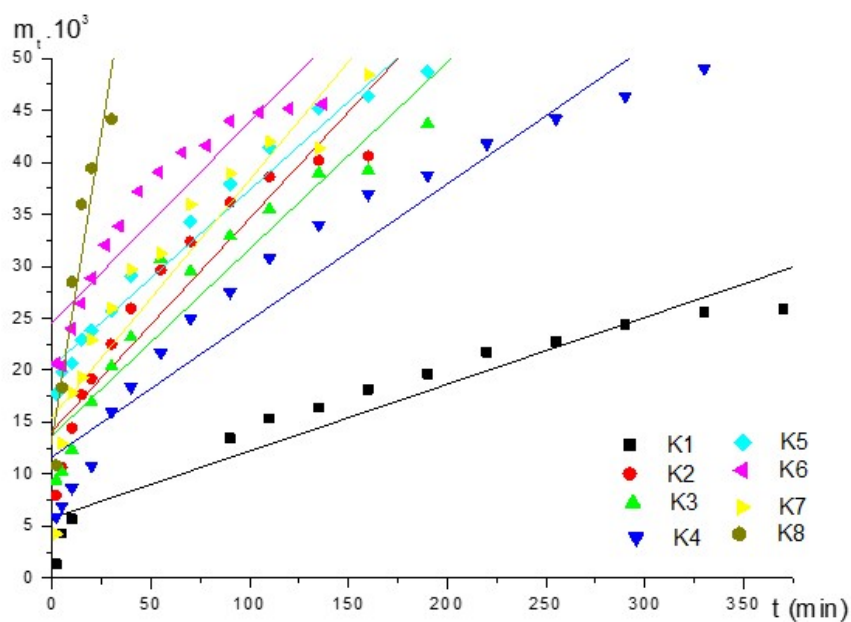


FIGURE B.C.23 – m_t de Kétoprofène en fonction du temps dans le pH =1,2.

B.C.2 Benzocaïne

Korsmayer-Peppas

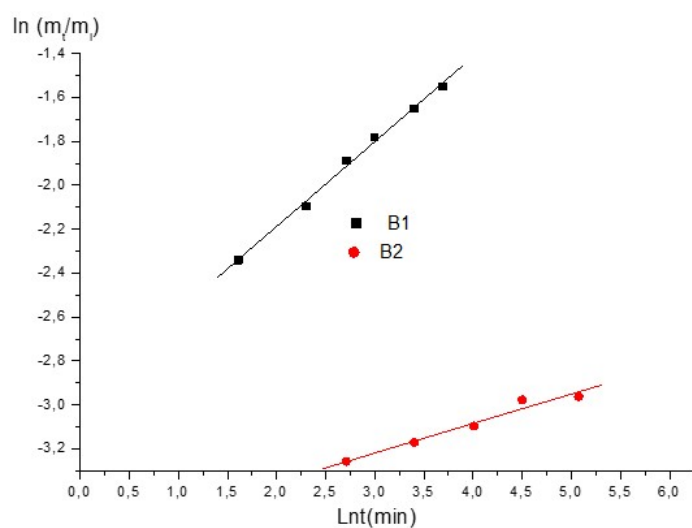


FIGURE B.C.24 – $\ln(m_t/m_i)$ de Benzocaïne en fonction du $\ln t$ dans le $\text{pH} = 1,2$

Modèle de Hixon-Crowell

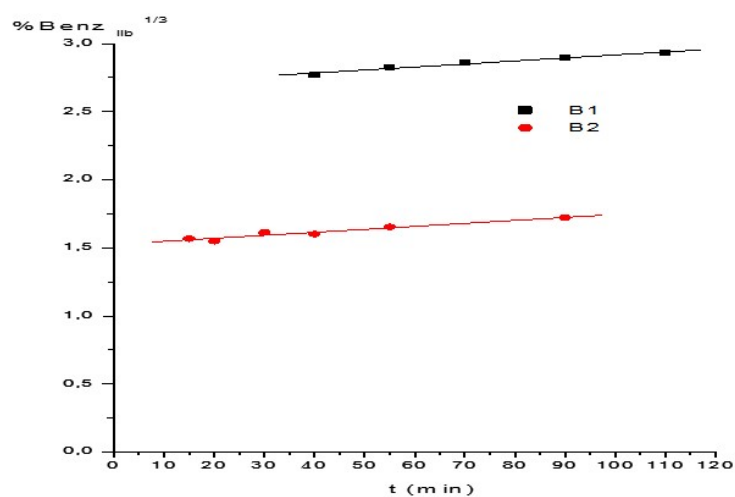


FIGURE B.C.25 – $\% \text{Benzocaïne}^{1/3}$ libéré en fonction du temps dans le $\text{pH} = 1,2$

Modèle de premier ordre

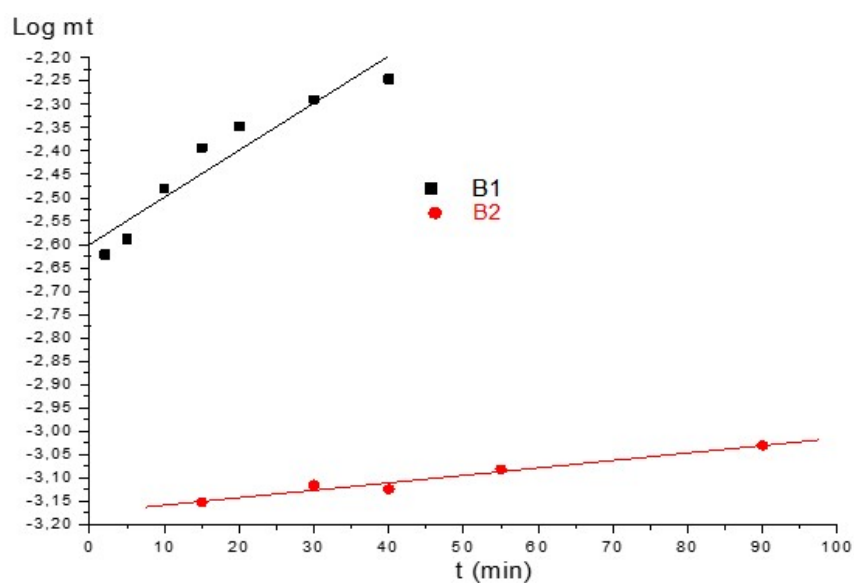


FIGURE B.C.26 – Log mt de Benzocaïne en fonction du temps dans le pH= 1,2.

Modèle d'Ordre 0

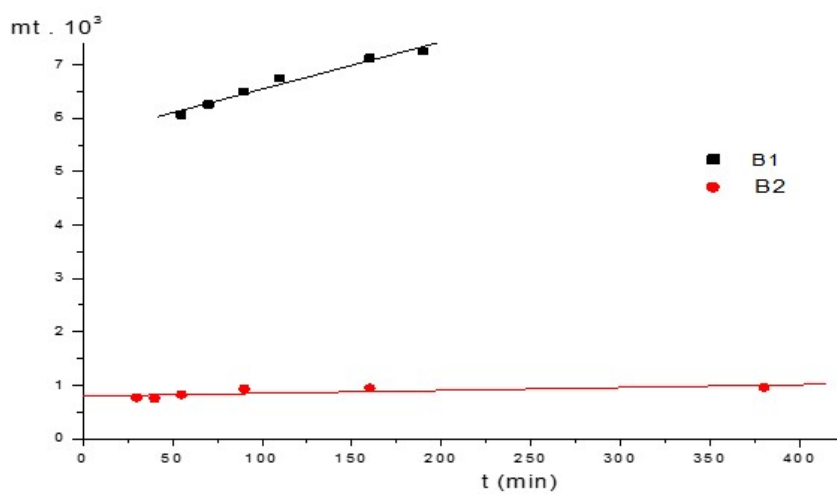


FIGURE B.C.27 – mt de Benzocaïne en fonction du temps dans le pH = 1,2.

B.C.3 Antipyrine

Korsmayer-Peppas

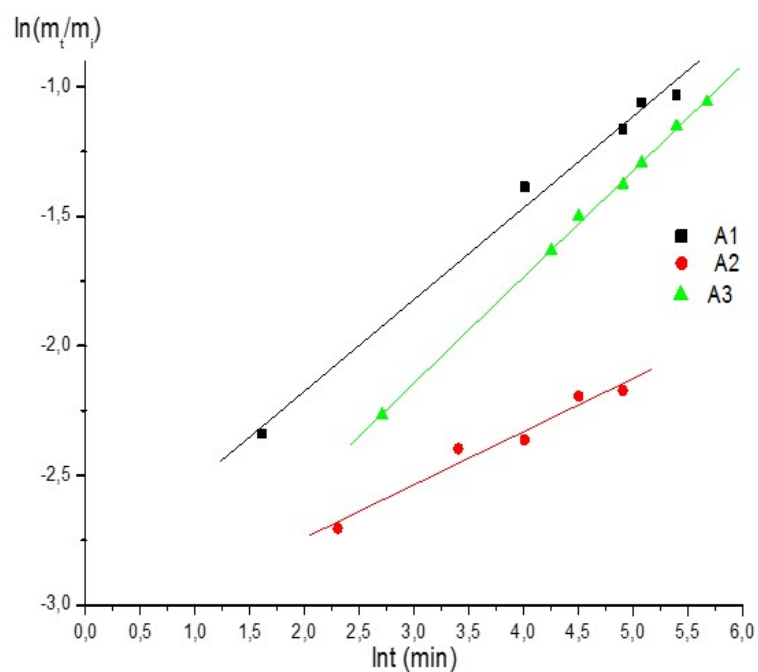


FIGURE B.C.28 – $\ln(m_t/m_i)$ de Antipyrine en fonction du $\ln t$ dans le pH =1,2

Modèle de Hixon-Crowell

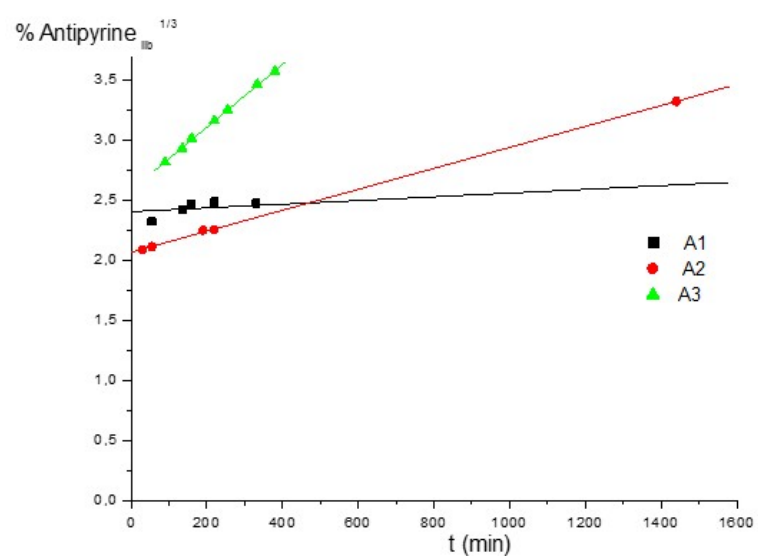


FIGURE B.C.29 – $\% \text{Antipyrine}^{1/3}$ libéré en fonction du temps dans le pH=1,2

Modèle de premier ordre

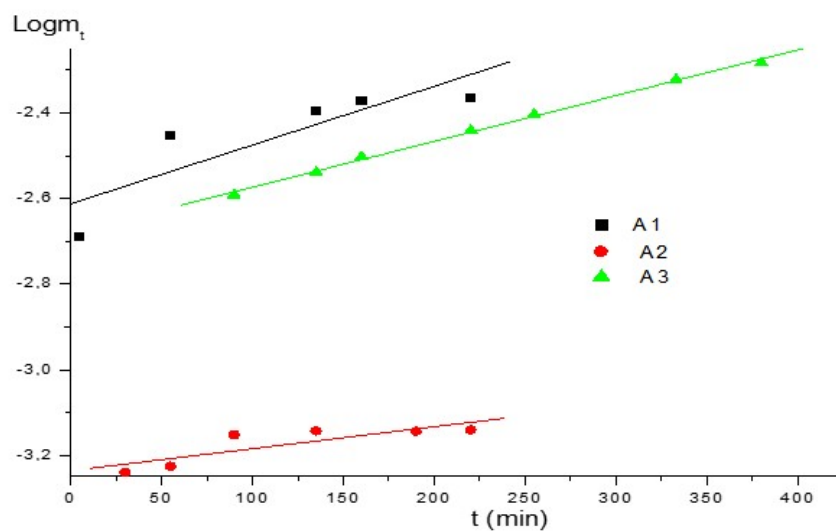


FIGURE B.C.30 – $\text{Log } m_t$ de Antipyrine en fonction du temps dans le pH= 1,2.

Modèle d'Ordre 0

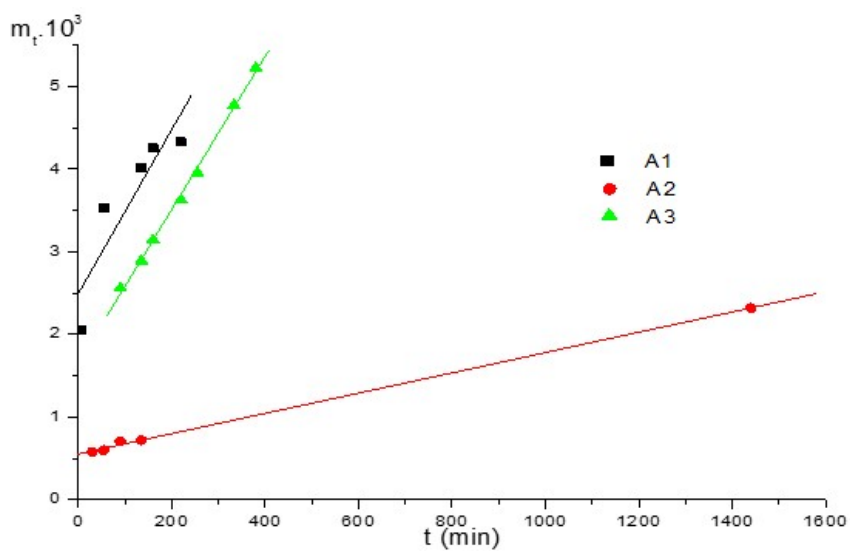


FIGURE B.C.31 – m_t de Antipyrine en fonction du temps dans le pH = 1,2.

ANNEXE C

Annexe C

C.A Spectres infrarouges :

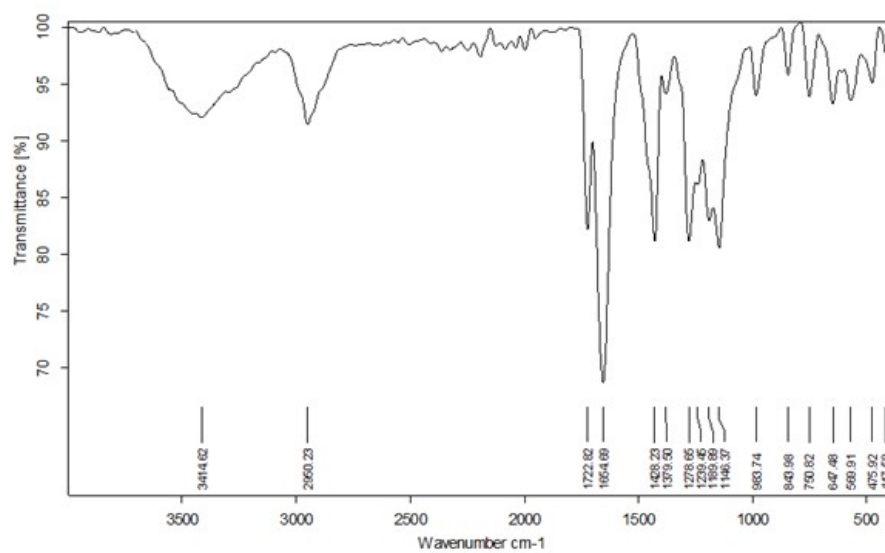


FIGURE C.A.1 – Spectres FTIR du copolymère CP1.

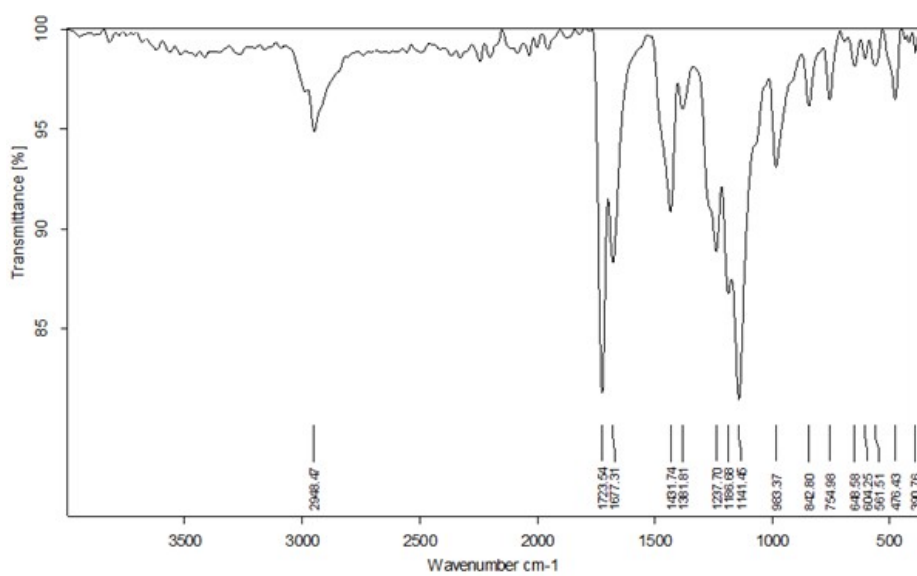


FIGURE C.A.2 – Spectres FTIR du copolymère CP2.

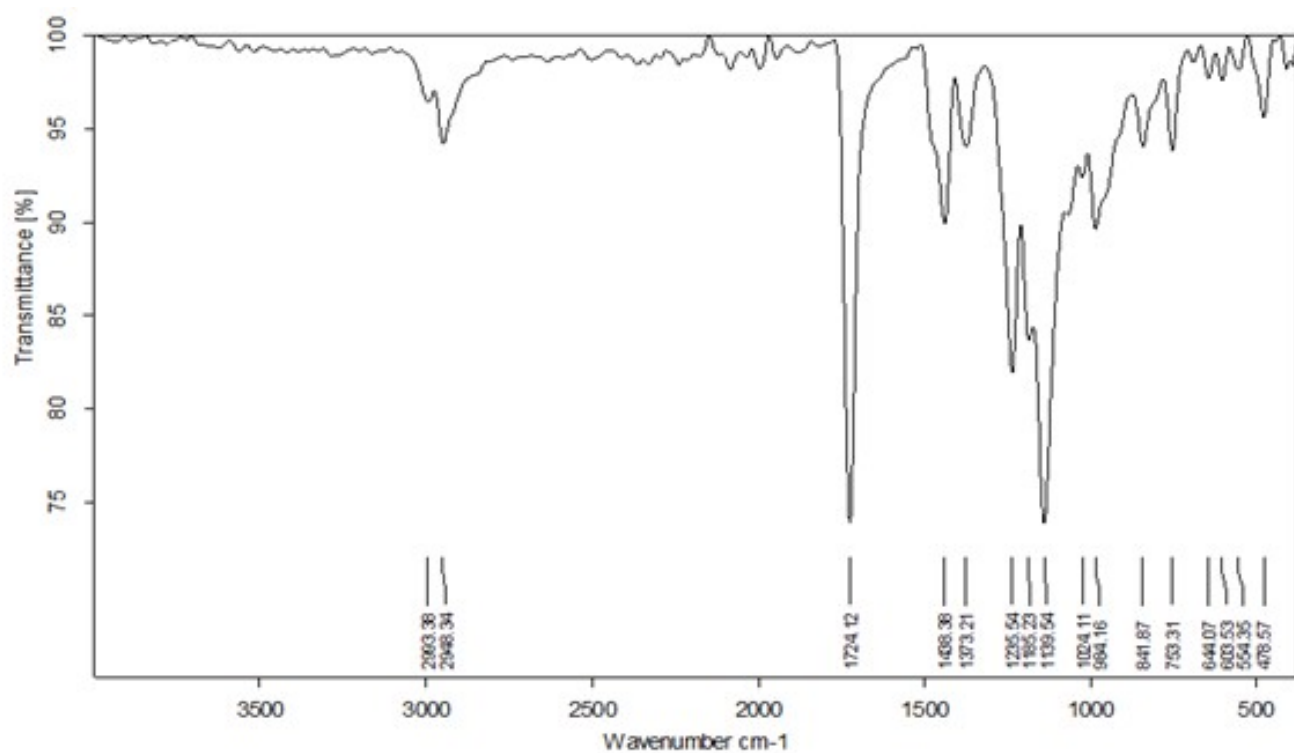


FIGURE C.A.3 – Spectres FTIR du copolymère CP4.

C.B DSC :

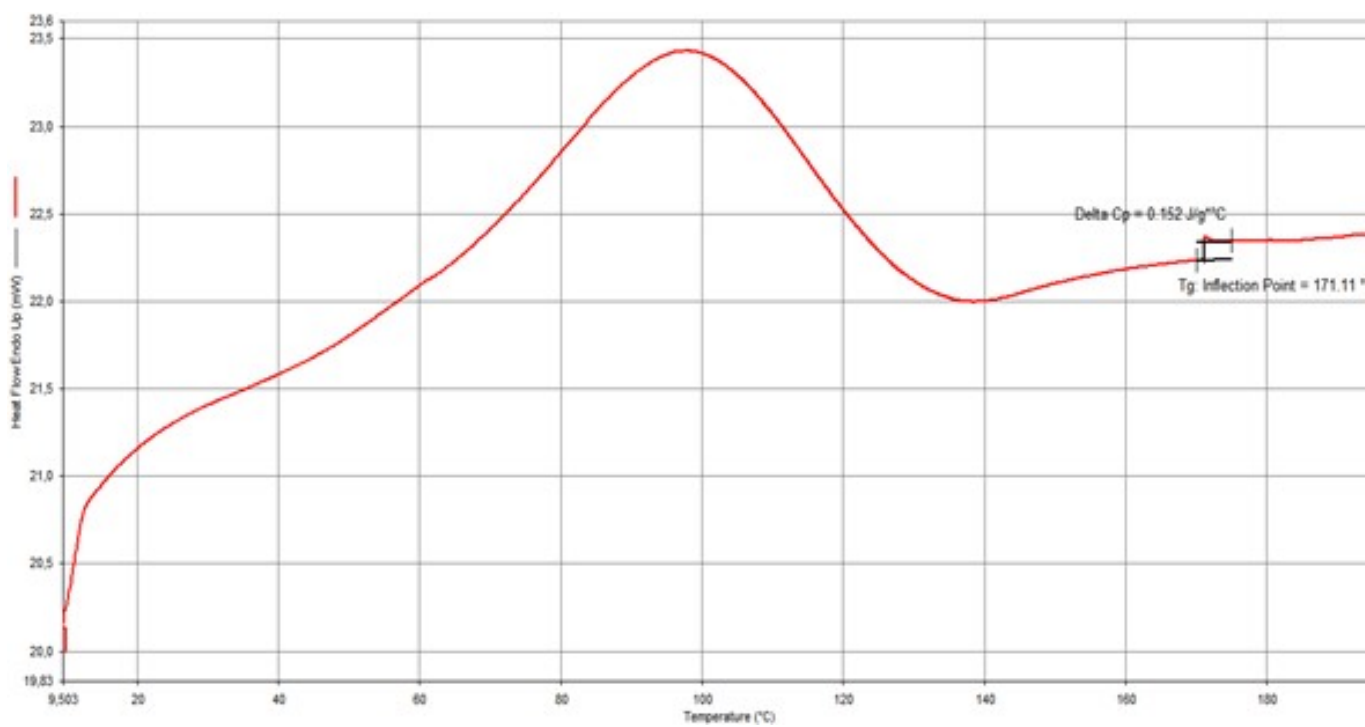


FIGURE C.B.4 – Thermogramme du copolymère CP1.

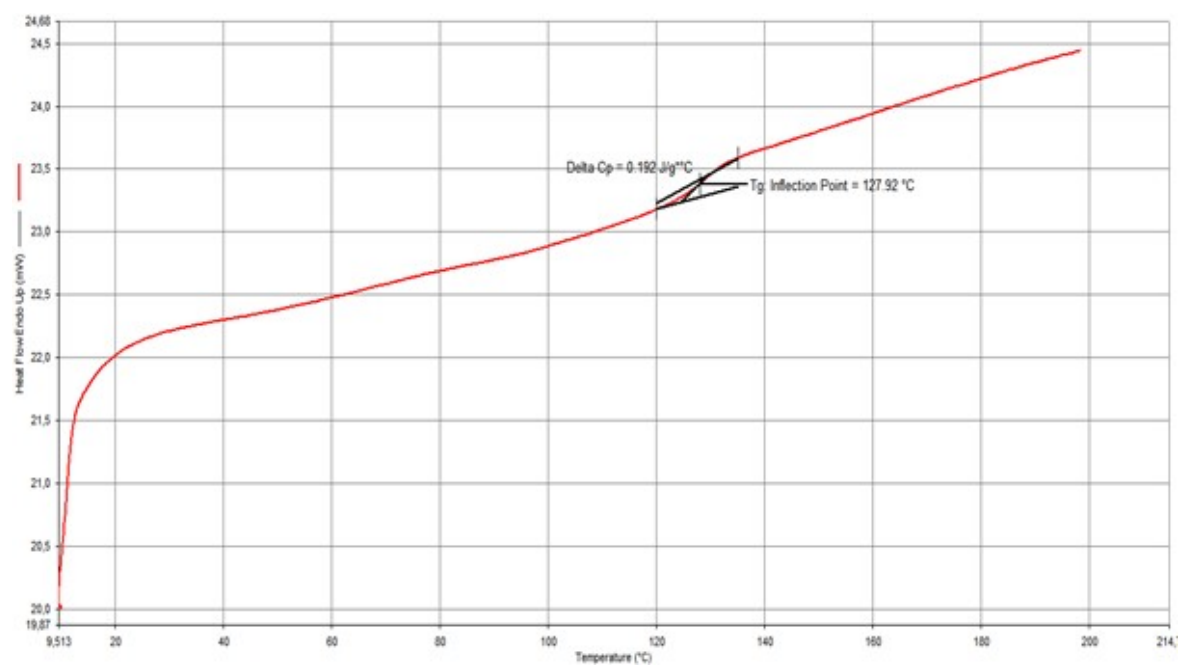


FIGURE C.B.5 – SThermogramme du copolymère CP2.

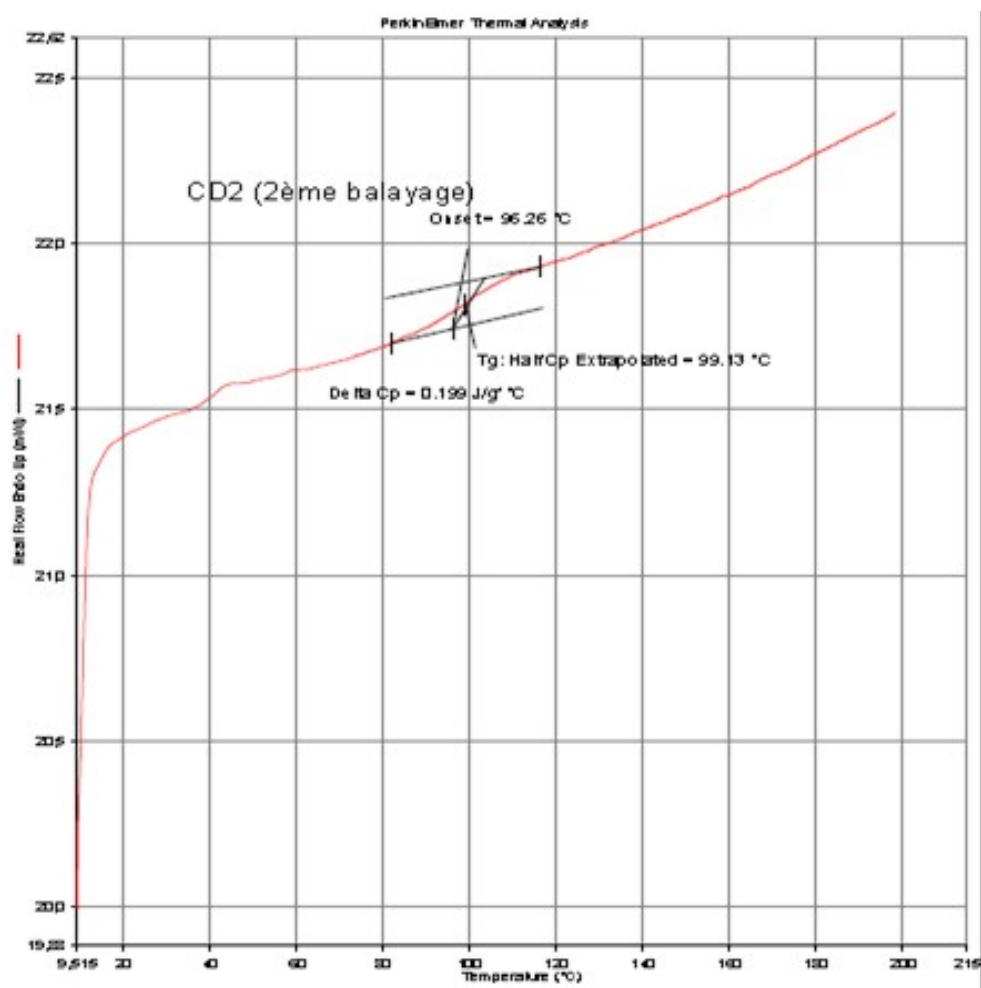


FIGURE C.B.6 – Thermogramme du copolymère CP4.

C.C RMN C^{13}

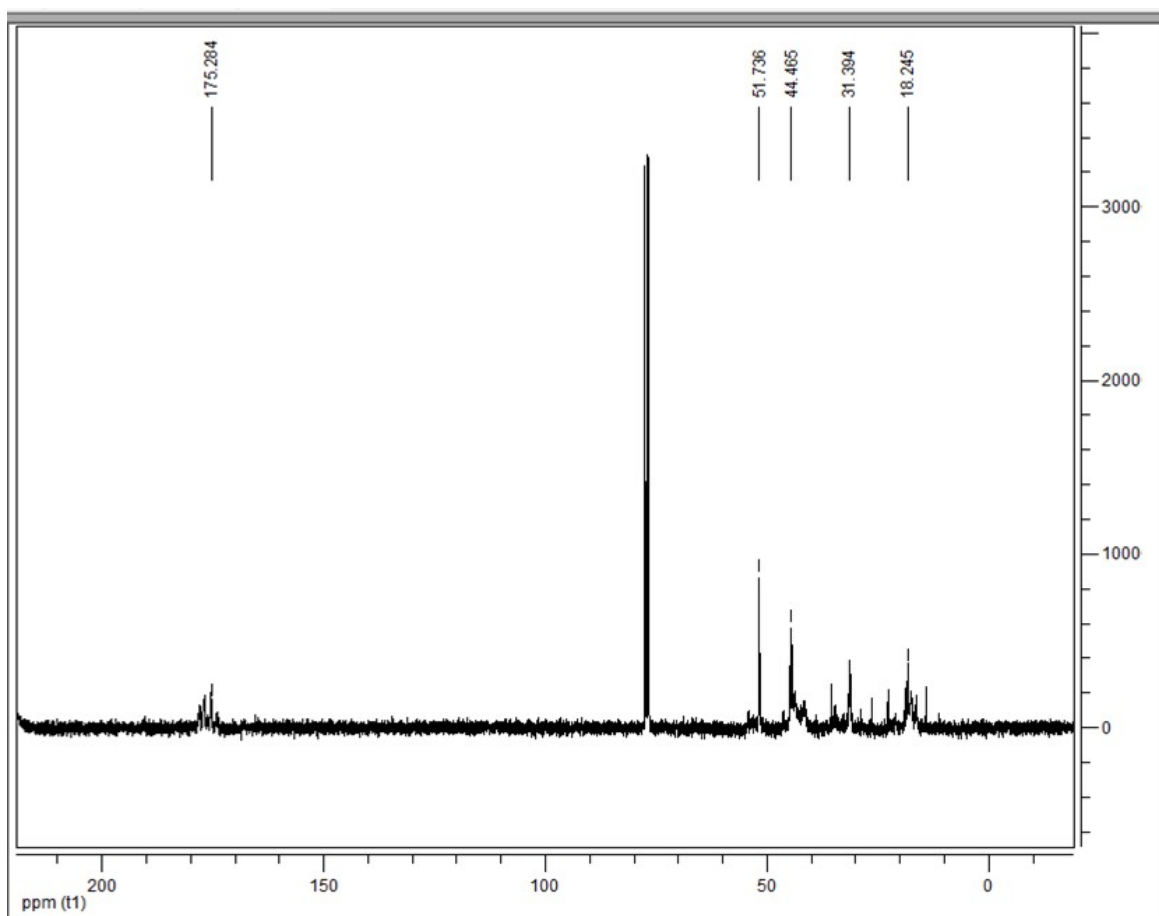


FIGURE C.C.7 – Spectre RMN C^{13} du copolymère CP1.

التحرير المراقب للأنتيبيرين، كيتو بروفين والبنزوكاين ابتداء من أشكال مختلفة. دراسة تفاعلات الامزجة

المخلص: إن تحسين إدماج وتحرير المكونات النشطة في المواد المركبة من أهم الرهانات في الصناعة الصيدلانية ومستحضرات التجميل. الهدف الأساسي من هذا العمل هو دراسة تحرير المكونات النشطة التالية: أنتيبيرين، كيتو بروفين والبنزوكاين، ابتداء من أشكال مختلفة على قاعدة بوليميرية حيوية قابلة للتحلل (PCL et PLA) وكذلك دراسة تفاعلاتهم. تم تطوير نوعين من أنظمة المصفوفات: الأقراص ذات التحرير المستمر المحضرة عن طريق وضع المكون النشط داخل مصفوفة البولييمير والميكرو سفير المتحصل عليهما عن طريق تبخير المذيبات. المراقبة المخبرية لتحرير المكونات النشطة، حضرت في وسط فيزيولوجي للسوائل المعوية، والتي تمكنا بدراسة من ناحية تأثير طبيعة مصفوفة البولييمير أو الكوبولييمير وكتلته المولية، ومن ناحية أخرى تأثير نوعية نظام التغليف على سرعة التحرير. أخيراً، تم اختبار نماذج نظرية وتجريبية من أجل توضيح آلية التحرير والتنبؤ بخصائص تحرير المكونات النشطة المختارة.

كلمات المفتاح: أقراص، ميكرو سفير، البولييمرات الحيوية القابلة للتحلل، التحرير المستمر، نموذج الانتشار، تأثير التأخير.

Libération contrôlée de l'Antipyrine, du Kétoprofène et de la Benzocaïne à partir de différentes formulations. Etude des interactions des mélanges.

Résumé : L'optimisation de l'incorporation et de la libération des principes actifs dans les produits formulés constitue un des enjeux majeurs des industries pharmaceutiques et cosmétiques. L'objectif principal de ce travail est l'étude de la libération des principes actifs suivants : l'Antipyrine, la Ketoprofen et la Benzocaïne, à partir de différentes formes à base de polymères biodégradables et biocompatibles (PCL et PLA) ainsi que leurs interactions. Deux types de systèmes matriciels ont été développés : disques à libération prolongée réalisés par simple dispersion du principe actif dans la matrice polymères et microsphères obtenues par la méthode de micro-encapsulation par émulsion-évaporation de solvant. Le suivi *in vitro* de la libération des principes actifs, réalisé dans des milieux physiologiques reconstitués de pH gastro-intestinaux, nous a permis d'étudier d'une part l'effet de la nature du polymère ou du copolymère matrice et de sa masse moléculaire et d'autre part l'effet du procédé de formulation sur le profil et la vitesse de libération. Enfin, des modèles théoriques et empiriques ont été testés pour élucider le mécanisme et prédire le profil de libération des principes actifs choisis.

Mots clés : disques, microsphères, polymères biodégradables et biocompatibles, libération prolongée, modèle de diffusion, effet retard.

Controlled release of Antipyrin, Ketoprofen and Benzocaine from different formulations. Study of the interactions of mixtures

Abstract: The optimization of the drug incorporation and the drug release constitutes one of the major stakes in the pharmaceutical and cosmetic industries. The main objective of this work is to study the release of the following active ingredients: Antipyrine, Ketoprofen and Procaine from different dosage forms based on biodegradable and biocompatible polymers (PCL and PLA) and their interactions. Two types of matrix systems were developed: disks for sustained release obtained by dispersion of the active ingredient in the matrix and microspheres elaborated by the microencapsulation process based on the emulsion-solvent evaporation. The *in vitro* drug release established in gastro-intestinal fluids pH permitted to study, on the one hand the effect of the nature of the polymer or the copolymer matrix and its molecular weight and on the other hand the effect the process formulation both on the release profile and the release rate. Finally, theoretical and empirical models were tested in order to elucidate the release mechanism and to predict the release profile of the selected actives ingredients.

Keywords: disk, microspheres, biodegradable and biocompatible polymers, sustained release, diffusion model, slow-release.