

N° d'ordre :

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



UNIVERSITE DJILLALI LIABES  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES  
SIDI BEL-ABBÈS

BP 89 SBA 22000 – ALGERIE

Tel/FAX : 048-77-66-20

# THÈSE

*En vue de l'obtention de*  
**DOCTORAT en SCIENCES**

Présentée par

**MEHIDA Kheira épouse BRAHIMI**

*Spécialité :* Chimie

*Option :* chimie des polymères biodégradables et applications  
pharmaceutiques

Thèse soutenue le : 18/07/2021

*Intitulé*

**LIBERATION CONTROLÉE DE L'ACIDE SALICYLIQUE  
ET L'ESOMEPRAZOLE À PARTIR DE  
DIFFÉRENTES FORMULATIONS.**

*Devant le jury composé de :*

**Président:**

Mr **GUÉMRA Kaddour**

Professeur,

UDL, Sidi Bel Abbès.

**Examineurs:**

Mr **YAHIAOUI Ahmed**

Professeur,

Université Mustapha Stambouli de Mascara

Mr **BOUSSALEM Smain**

Professeur,

Université Belhadj bouchain Ain Temouchent

M<sup>me</sup> **BEKHALED Amel**

Professeur,

Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen

M<sup>me</sup> **OUKLI Nabila,**

MCA,

UDL, Sidi Bel Abbès

**Directrice de thèse:**

M<sup>me</sup> **MERINE Haouaria**

Professeur,

UDL, Sidi Bel Abbès.

*Année universitaire: 2020/2021*



## *Dédicace*

*A la mémoire de ma très chère maman, (que Dieu l'accueille en son vaste paradis).*

*A mon cher papa pour son encouragement et ses prières. Merci de m'avoir donné les ailes nécessaires pour réussir mon envol dans la vie.*

*A mon très cher époux, Un Homme d'exception. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que j'éprouve, ni la profonde gratitude envers ta grande personne, .... Pour tous les efforts, les sacrifices, les encouragements et le soutien que tu m'as toujours apportés .....*

*A mes chers trésors et anges AMINE et AMIRA.*

*A ma très chère sœur AMOULA et ses petits anges*

*A mes sœurs, à mon frère*

*A ma belle mère que Dieu nous la garde...et mes belles sœurs*

*A tous mes professeurs, à tous mes collègues et amis (es).*

*A tous ceux qui me sont chers ...Avec toute mon affection et mon amour Je leur dédie ce modeste travail*



## *Remerciements*

*Avant tout, je remercie Dieu tout puissant de m'avoir donné la force et la foi de pouvoir réaliser ce travail de recherche.*

*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 Organique Physique 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 **K. Guemra** à qui j'adresse mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance et ma fierté de l'avoir comme président de jury de cette thèse.*

*Il m'est particulièrement agréable d'adresser tous mes remerciements à madame **H. Merine**, ma directrice de thèse et professeur à l'Université "Djilali Liabes" pour son accompagnement, sa patience, 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 bons moments passés ensemble pendant toutes ces années.*

*Mes remerciements vont également aux membres de mon jury: professeur **Yahiaoui Ahmed**, professeur **Boussalem Smain**, professeur **Bekhaled Amel** et docteur **Oukli Nabila** qui m'ont fait l'honneur d'examiner, d'apprécier mon travail et apporté un regard extérieur aussi intéressant qu'enrichissant.*

*Il va de soi que j'adresse, à cette occasion un vibrant hommage à mes Enseignants qui m'ont permis de me former, grâce à leurs compétences et à leur dévouement notamment : Pr **A.Mesli**, Pr **L.Belarbi**, Pr **G.Mimane** et Dr **Bassou**, pour leurs longues discussions et pour leurs très bons et loyaux services.*

*Mes sincères remerciements à Mr **A.Sébaïbi**, Directeur Technique au groupe Chiali Tubes, qui nous a permis de réaliser les analyses DSC de nos échantillons.*

*Un grand remerciement à Dr **T.Hocine** de l'université de Tlemcen pour nous avoir aidé à réaliser les analyses DRX au Laboratoire de chimie organique Application électrolytes et Polyélectrolytes (LAEPO) tous en pensant au Pr **Ali Mansri** que Dieu lui accorde toute sa miséricorde et son pardon.*

*Aussi Je remercie PR **S.Taleb** la 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, ainsi Drz.**taleb** pour son aide.*

*Je tiens aussi à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur **M.Dahaoui**, Technicien du Laboratoire (LCOPM), Ainsi Mme **N.Douar** et Mme **W.Bensalah** responsables actuelles du Centre de Mesures de la Faculté des Sciences Exactes (CMFS) de Sidi Bel Abbes pour leurs aides précieuses et leurs encouragements.*

*Je remercie tous les autres membres du laboratoire qui ont contribué à l'ambiance et à la qualité de vie pendant ces années, pour les pauses divertissements que nous avons pu avoir ainsi toutes ces réflexions tant scientifiques qu'extraordinaires notamment :**Merine Hanane**,**Soumia Chirani**, **Karima Badis**, **Merieme Mouffok**, **Imene Boukhouya**, **Oum Kheir Khoukhi**, **Wahiba CHAIB**, **Imene Amrane**, **Asmaa Ziane**,**Walaa Abiras**. Ainsi je ne peux oublier ma chère **F. Belmamoune** pour sa disponibilité et son aide.*

*Toute ma gratitude à mon mari, mes parents, mes enfants, mes sœurs et belles sœurs pour leur soutien permanent et leurs encouragements au cours de mon travail de recherche*

*Enfin je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# Liste des figures

<b>Figure1:</b> Schéma de la zone thérapeutique.....	10
<b>Figure2:</b> concentration plasmatique obtenues après administration d'un même principe actif présenté sous trois formes galéniques.....	14
<b>Figure3:</b> Résumé du processus engendré après administration par voie orale d'un médicament sous forme de comprimé ou capsule.....	15
<b>Figure4:</b> Classification des formes orales solides en fct du profil de la libération.....	19
<b>Figure5:</b> Représentation schématique de la cinétique de libération d'un principe actif incorporé dans une forme pharmaceutique.....	20
<b>Figure6:</b> Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus à partir des différentes formes à libération modifiée.....	21
<b>Figure7:</b> Exemple de la libération retardée d'un principe actif .....	22
<b>Figure8:</b> Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec la pompe osmotique.....	26
<b>Figure9:</b> Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir.....	27
<b>Figure10:</b> Schématisation d'un système matriciel.....	28
<b>Figure11:</b> Représentation d'une matrice hydrophile : Mécanisme de libération du PA... ..	30
<b>Figure12:</b> Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte.....	32
<b>Figure13:</b> Matrice érodable (libération par érosion du principe actif).....	34
<b>Figure14:</b> Formule structurelle de l'EC.....	35
Structure de poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL).....	38
<b>Figure16:</b> Processus de transport de masse.....	39
<b>Figure17:</b> La mobilité des macromolécules.....	40
<b>Figure17:</b> Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée.....	41
<b>Figure19:</b> Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération.....	42
<b>Figure20:</b> Schéma représentant la morphologie des microparticules.....	49
<b>Figure21:</b> Photographies obtenues par microscopie électronique à balayage représentant :A. microsphère dans laquelle le principe actif est dissout dans le matériau enrobant [94] ; B. microsphère dans laquelle le principe actif est dispersé dans le matériau enrobant [95] ; C. microcapsule [96].....	50
<b>Figure22:</b> Deux principes de la délivrance des substances encapsulées. (a) Diffusion à travers la membrane. (b) Éclatement de la membrane.....	52
<b>Figure23:</b> Schéma général des différents procédés de la production des microparticules par microencapsulation.....	53
<b>Figure24:</b> Schématisation des différentes étapes d'un procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.....	55
<b>Figure25:</b> Exemples de morphologies de microparticules: A. lisses[103]; B. avec des cicatrices et des défauts[103]; C.avec des cicatrices[118]; D.rugueuses[119]; E. trouées[120]; F. trouées[121]; G. poreuses[118]; H. zoom sur une surface poreuse[112].....	57
<b>Figure26:</b> Polycaprolactone en masse .....	76
<b>Figure27:</b> produit poudreux de couleur blanchâtre.....	78
<b>Figure28:</b> Spectre IR du poly( $\epsilon$ -caprolactone).....	80

<b>Figure29:</b> spectre RMN H <sup>1</sup> du PCL.....	81
<b>Figure30:</b> Thermogramme de la DSC du polyεcaprolactone.....	83
<b>Figure31:</b> Spectre Infrarouge du composé C <sub>2</sub> .....	87
<b>Figure32:</b> Thermogramme du copolymère C <sub>2</sub> .....	88
<b>Figure33:</b> Exemple d'extrapolation à concentration nulle de la variation de viscosité réduite en fonction de la concentration.....	90
<b>Figure34:</b> Viscosimètre à capillaire utilisé type KPG Cannon –Fenske.....	92
<b>Figure35:</b> Schéma d'un capillaire pour viscosimètre type KPG Cannon – Fenske.....	92
<b>Figure36:</b> La variation de la viscosité réduite en fct de la concentration de C <sub>2</sub> .....	94
<b>Figure37:</b> Aspect de l'éthyle cellulose.....	95
<b>Figure38:</b> Permanganate de potassium.....	95
<b>Figure39:</b> Effet du solvant sur le pourcentage de greffage.....	98
<b>Figure40:</b> Effet du volume de l'hexane sur le pourcentage de greffage de l'EC.....	99
<b>Figure 41:</b> Effet de la concentration de KMnO <sub>4</sub> sur le pourcentage du greffage.....	199
<b>Figure 42:</b> Effet du temps de réaction sur le pourcentage de greffage.....	100
<b>Figure43:</b> Effet du volume d'acide acrylique sur le pourcentage de greffage de l'éthyle Cellulose.....	101
<b>Figure44:</b> Effet de la température sur le pourcentage de greffage.....	101
<b>Figure45:</b> Spectre IR de l'éthyle cellulose après greffage.....	103
<b>Figure46:</b> Structure de l'Acide Salicylique.....	109
<b>Figure47:</b> Assemblage pour la préparation des disques.....	113
<b>Figure48:</b> pH et temps de séjour le long du tractus igestif.....	114
<b>Figure49:</b> Dispositif Expérimental de libération .....	115
<b>Figure50:</b> Spectres UV de l'Acide Salicylique dans le pH =4( $\lambda_{\max}$ =296nm).....	117
<b>Figure 51:</b> Droite Étalon de l'Acide Salicylique dans le pH=4, T=37°C.....	118
<b>Figure52:</b> % du principe actif libéré à partir des formes galéniques en fonction du temps de séjour le long du tractus digestif.....	123
<b>Figure53:</b> % du liquide absorbé par les formes galéniques en fonction du temps dans le pH= 1,2.....	125
<b>Figure54:</b> % du liquide absorbé par la forme galénique DAS en fonction du temps de séjour le long du tractus digestif.....	125
<b>Figure55:</b> Concentration du principe actif libéré par la forme galénique DC <sub>2</sub> en fonction du temps dans le pH=1,2.....	126
<b>Figure56:</b> Ln (C <sub>0</sub> /C <sub>t</sub> ) en fonction du temps pour la forme galénique DC <sub>2</sub> en fonction du temps dans le pH=1,2.....	126
<b>Figure57:</b> (1/C <sub>t</sub> ) - (1/C <sub>0</sub> ) en fonction du temps pour la forme galénique DC <sub>2</sub> en fonction du temps dans le pH=1,2.....	126
<b>Figure58:</b> % du principe actif libéré par les formes galéniques (DAS, DP <sub>1</sub> ,DC <sub>1</sub> , DC <sub>2</sub> ,DC <sub>3</sub> ) en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=1,2.....	127
<b>Figure59:</b> % du liquide absorbé par les formes galéniques (DAS, DP <sub>1</sub> , DC <sub>1</sub> , DC <sub>2</sub> , DC <sub>3</sub> ) en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=1,2.....	128
<b>Figure60:</b> Ln (m <sub>t</sub> /m <sub>i</sub> ) <sub>pa</sub> = f (1/t) de la forme galénique DC <sub>1</sub> dans le pH = 6,0.....	129
<b>Figure61:</b> Ln (m <sub>t</sub> /m <sub>i</sub> ) <sub>liq</sub> = f (1/t) de la forme galénique DC <sub>1</sub> dans le pH 6,0.....	129
<b>Figure62:</b> m <sub>t</sub> /m <sub>∞</sub> du p.a en fonction de la racine carrée du temps pour la forme galénique DAS dans le pH 4.....	132
<b>Figure63:</b> m <sub>t</sub> /m <sub>∞</sub> du liquide absorbé en fonction de la racine carrée du temps pour la	132

forme galénique DAS dans le PH 4.....	137
<b>Figure64:</b> Dispositif expérimental de préparation des microparticules.....	137
<b>Figure65:</b> Structure de L'ésoméprazole .....	145
<b>Figure66:</b> Spectres d'absorption UV de l'AS dans l'éthanol ( $\lambda_{\max}$ =302 nm).....	145
<b>Figure67:</b> Spectres d'absorption UV de l'AS dans PH 1,2 ( $\lambda_{\max}$ =303 nm).....	145
<b>Figure68:</b> Droite d'étalonnage de l'AS dans l'éthanol absolu à $\lambda_{\max}$ =302 nm.....	146
<b>Figure69:</b> Droite d'étalonnage de l'AS dans PH=1,2 à $\lambda_{\max}$ =303 nm.....	146
<b>Figure70:</b> Spectres d'absorption UV de l'ésoméprazole dans l'éthanol.....	147
<b>Figure71:</b> Droite d'étalonnage de l'ésoméprazole dans l'éthanol à $\lambda_{\max}$ =305 nm.....	147
<b>Figure72 :</b> Droite d'étalonnage de l'ésoméprazole dans PH =1,2 à $\lambda_{\max}$ =276 nm.....	
<b>Figure73 :</b> Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées en AS (lot AS5).....	152
<b>Figure74:</b> Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées en Eso (lot Eso1).....	153
<b>Figure75:</b> Spectres IR de l'AS pure, de l'EC22, du copolymère P1 et des microsphères (AS1) et (AS5).....	158
<b>Figure76:</b> Spectres IR de l'AS pure, de l'EC22, du copolymère C1 et des microsphères (AS2).....	159
<b>Figure77:</b> Spectres IR de ESO pure, de EC pure, de PCL et des microsphères (eso1) et (eso5).....	161
<b>Figure78:</b> Superposition des spectres IR de ESO pure, de EC, de ECg et des microsphères (eso6) et (eso7).....	162
<b>Figure79:</b> Spectres DRX de l'AS pure, de l'EC22, des copolymères (C2) et (C3) et des microsphères (AS3) et (AS4) .....	165
<b>Figure80:</b> Superposition des spectres DRX de ESO pure , de EC , et des microsphères (eso1) et (eso3) .....	167
<b>Figure81:</b> Photos par Microscope optique des microsphères chargées de l'AS élaborées dans les conditions (AS2 à gauche et AS3 à droite).....	168
<b>Figure82:</b> Photos par microscope des microsphères de l'ESO préparées dans les conditions (ESO1 à gauche et ESO5 à droite) .....	168
<b>Figure83:</b> Dispositif expérimental de libération.....	171
<b>Figure84:</b> Profils de libération de l'Eso à partir des microsphères en fct du tps .....	174
<b>Figure85:</b> Profils de libération de l'Eso à partir des microsphères en $f(t)=f(120mn)$ .....	175
<b>Figure86:</b> % de l'ésolibéré en fct du tps dans pH1,2 pour: eso1, eso6 et eso7.....	176
<b>Figure87:</b> % de l'ésolibéré en fct du tps dans pH1,2 pour: eso1, eso3 et eso4.....	177
<b>Figure88:</b> % de l'ésolibéré en fct du tps dans pH1,2 pour: eso2, eso4 et eso5.....	178
<b>Figure89:</b> % de l'ésolibéré en fct du tps dans pH1,2 pour: eso1 et eso8.....	178
<b>Figure90:</b> Profils de libération de l'AS en fct du tps .....	179
<b>Figure91:</b> Profils de libération de l'AS en $f(t)= f(120mn)$ .....	179
<b>Figure92:</b> Tracé de % eso libéré en fonction de $\sqrt{t}$ .....	182
<b>Figure 93:</b> Tracé de $\ln (mt/mi)$ de eso en fct de $\ln(t)$ .....	182
<b>Figure94:</b> Tracé de % AS libéré en fct de $\sqrt{t}$ .....	184
<b>Figure 95:</b> Tracé de $\ln (mt/mi)$ de AS en fct de $\ln(t)$ .....	184

# Liste des tableaux

<b>Tableau1:</b> Classification des différentes formes galéniques de médicaments .....	13
<b>Tableau2:</b> Caractéristiques des différentes méthodes d'encapsulation.....	54
<b>Tableau3:</b> Impact des conditions chimiques sur les propriétés des microsphères.....	61
<b>Tableau4:</b> Influence des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères...	63
<b>Tableau5:</b> Caractéristiques des réactifs.....	76
<b>Tableau6:</b> Solubilité du PCL dans différents solvants usuels.....	79
<b>Tableau7:</b> Interprétation du spectre FTIR du PCL synthétisé.....	80
<b>Tableau8:</b> Interprétation du spectre RMN H <sup>1</sup> du PCL.....	82
<b>Tableau9:</b> Valeur de l'enthalpie et de la température de fusion du PCL.....	83
<b>Tableau10:</b> Caractéristiques des réactifs utilisés pour la synthèse des copolymères à base de N-Vinylpyrrolidone.....	84
<b>Tableau11:</b> Conditions expérimentales de la synthèse des copolymères.....	85
<b>Tableau12:</b> les bandes caractéristiques de PVP et les copolymères correspondants.....	87
<b>Tableau13:</b> Propriétés thermiques des copolymères synthétisés.....	88
<b>Tableau14:</b> Les mesures Viscosimétriques.....	93
<b>Tableau15:</b> Résultats des calculs de masses viscosimétriques.....	94
<b>Tableau16:</b> Quelques propriétés de l'Acide Salicylique.....	110
<b>Tableau17:</b> Caractéristiques des formes galéniques de composition (80/20).....	113
<b>Tableau18:</b> Valeurs de $\lambda_{\max}$ et de $\epsilon_{\max}$ obtenues dans les différents milieux.....	118
<b>Tableau19:</b> Espèces présentes dans le milieu de libération.....	122
<b>Tableau20:</b> Valeurs de diffusivités $D_{t,c}$ et des masses à l'infini de AS libéré à partir des disques(DAS,DP <sub>1</sub> ,DC <sub>1</sub> ,DC <sub>2</sub> ,DC <sub>3</sub> )aux pH(1,2; 4,0 ; 6,0 et 8,0).....	131
<b>Tableau21:</b> Valeurs de diffusivités $D_{t,c}$ et des masses à l'infini du liquide absorbé des disques (DAS,DP <sub>1</sub> ,DC <sub>1</sub> ,DC <sub>2</sub> ,DC <sub>3</sub> ) aux pH(1,2; 4,0 ; 6,0 et 8,0).....	131
<b>Tableau22:</b> Quelques propriétés de l'ésoméprazole .....	138
<b>Tableau23:</b> Compositions et conditions opératoires de la micropencapsulation de l'AS par le procédé de l'émulsion-évaporation de solvant .....	141
<b>Tableau24:</b> Compositions et conditions opératoires des différents milieux d'encapsulation de l'ésodans des formulations microsphères par évaporation de solvant .....	142
<b>Tableau25:</b> Les valeurs des maximums d'absorption « $\lambda_{\max}$ » et les coefficients d'extinction molaires « $\epsilon$ » des principes actifs étudiés dans différents milieux d'étude à 37°C.....	147
<b>Tableau26:</b> Résultats granulométriques des microsphères (AS5) chargées en S.....	151
<b>Tableau27:</b> Résultats granulométriques des microsphères (Eso1) chargées en Eso.....	152
<b>Tableau28:</b> Résultats de la microencapsulation de l'AS et les caractéristiques des microsphères obtenues.....	153
<b>Tableau29:</b> Résultats de la microencapsulation de l'ésoméprazole et les caractéristiques des microsphères obtenues.....	155
<b>Tableau30:</b> Espèces présentes dans le milieu de libération.....	173

<b>Tableau31:</b> Masses expérimentales présent pour chaque lot qui contient (éso)=20mg...	174
<b>Tableau32:</b> Le % de Eso libéré après 1h, 2h et 8h de cinétique dans le pH=1,2.....	175
<b>Tableau33:</b> Le % de AS libéré après 1h, 2h, 8h de cinétique dans le pH=1,2.....	180
<b>Tableau34:</b> Les coefficients de corrélation et les valeurs des constantes de dissolution de l'ésoméprazole dans pH= 1.2.....	182
<b>Tableau35:</b> Les coefficients de corrélation et les valeurs des constantes de dissolution de l'acide salicylique.....	184

# Liste des abréviations

<b>vp</b>	N-Vinyl-2Pyrrolidone
<b>ACV</b>	Acetate de Vinyl
<b>STY</b>	styrène
<b>Pyrd</b>	pyrrolidine
<b>(P<sub>1</sub>):</b>	Poly(N-vinylpyrrolidone)5% (PVP)
<b>(C<sub>1</sub>):</b>	poly(N-vinyl-2pyrrolidone-co-acétate de vinyl)5%(PVP-co-Acv)
<b>(C<sub>2</sub>):</b>	(PVP-co-Acv) poly(N-vinyl-2pyrrolidone-co-styrène)5% (PVP-co-Sty)
<b>(C<sub>3</sub>):</b>	(PVP-co-Sty) poly(N-vinyl-2pyrrolidone-co-pyrrolidine)5% (PVP-co- pyrd)
<b>AIBN</b>	l'Azobisisobutyronitrile
<b>PCL:</b>	Poly( $\epsilon$ -caprolactone) synthétisé
<b>PCI':</b>	Poly( $\epsilon$ -caprolactone) commerciale
<b><math>\beta</math>CD</b>	$\beta$ -cyclo dextrin
<b>Pa</b>	Principe actif
<b>ESO</b>	Esomeprazole
<b>AS</b>	Acide salicylique
<b>EC22:</b>	Ethyl Cellulose
<b>ECG</b>	Ethyle Cellulose greffé
<b>PVA</b>	Polyvinylalcool
<b>Mv</b>	Masse viscosimétrique
<b>Tf</b>	Température de fusion
<b>Tg</b>	Température de transition vitreuse
<b>THF</b>	TétraHydroFurane
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>F.g</b>	Forme Galénique.
<b>HCl</b>	Acide Chlorhydrique
<b>NaCl</b>	Chlorure de Sodium
<b>NaOH</b>	Hydroxide de Sodium
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	Dihydrogénophosphate de potassium
<b>pKa</b>	Constante d'acidité
<b>UV.vis</b>	Ultra-Violet visible
<b>FTIR</b>	Infra-Rouge.
<b>DSC</b>	Analyse Calorimétrique Différentielle
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>MEB</b>	Microscope Electronique a balayage
<b>d<sub>10</sub></b>	diamètre moyen en nombre
<b>d<sub>32</sub></b>	Diamètre de Sauter
<b>d<sub>43</sub></b>	diamètre moyen en masse
<b>"D"</b>	dispersion
<b>D</b>	Coefficient de Diffusion (cm <sup>2</sup> .sec <sup>-1</sup> ).
<b>i</b>	la classe des particules
<b>di</b>	centre de classe
<b>DO</b>	densité Optique
<b>Abs</b>	absorbance
<b><math>\epsilon</math>max</b>	coefficient d'absorption spécifique (L.cm <sup>-1</sup> .mole <sup>-1</sup> )

# Table de matières

Dédicace	
Remerciements	
Liste des figures	
Liste des Tableaux	
Liste des abréviations	
Table de matières	
Introduction générale .....	1
<b>CHAPITRE I : Rappels bibliographiques</b>	
Introduction .....	9
I.1 Généralités sur les formes galéniques .....	10
I.1.1. La substance active (principe actif).....	10
I.1.2. Les excipients.....	10
I.1.2.1. Définition et classification.....	10
I.1.2.2. Rôle des excipients.....	11
I.1.3. Définition de la galénique.....	11
I.1.3.1 Formule galénique.....	12
I.1.4. La biodisponibilité et l'activité thérapeutique des principes actifs.....	13
I.1.5. Libération et mécanisme de résorption.....	15
I.1.5.1. Phase biopharmaceutique.....	16
I.1.5.2. Phase d'absorption.....	18
I.1.6. Classification des formes galéniques selon le mode de libération.....	19
I.1.6.1. Forme galénique à libération conventionnelle / (ou immédiate) .....	19
I.1.6.2. Forme à libération modifiée .....	20
A. Forme à libération contrôlée ou accélérée .....	21
B. Forme à libération retardée ou différée.....	22
C. Forme à libération prolongée / progressive ou ralentie .....	22
➤ Les comprimés à libération séquentielle.....	23
➤ Les formes libération continue .....	23
❖ Avantages -désavantages et limites des formes à libération prolongée.....	23
I.1.7. Systèmes de délivrance des médicaments.....	24
I.1.7.1. Classification des systèmes de délivrance de médicaments.....	25
A. Le système à pression osmotique (pompe osmotique) .....	25
B. Résines anioniques échangeuses de cations.....	26
C. Systèmes réservoirs (systèmes enrobés).....	27
D. Systèmes matriciels .....	28
I.1.7.2. Classification des matrices.....	29
A- Les matrices hydrophiles.....	30
B- Les matrices inertes.....	31
➤ matrices minérales.....	32
➤ matrices plastiques.....	33
C- Les matrices érodables.....	34
➤ matrices lipidiques.....	34
➤ Matrices polymériques.....	35
I.1.7.3. Choix de la matrice polymérique.....	35

A. Polymères naturels et biodégradables .....	36
B. Polymères Synthétiques et biodégradables .....	37
C. Polymères synthétiques non-dégradables .....	38
I.1.8. Libération du principe actif dans les systèmes matriciels.....	39
I.1.8.1. Processus de libération.....	39
a. Processus diffusionnels.....	39
b. Gonflement du polymère.....	39
c. Dissolution du polymère.....	40
I.1.8.2. Cinétiques de libération.....	40
I.1.9. Rappel théorique du modèle de diffusion.....	42
I.1.9.1. Traitement mathématique de diffusion selon Fick.....	43
I.1.9.2. Application du modèle de diffusion de Fick aux Microsphères.....	45
I.1.9.3. Modèles mathématiques empiriques de la diffusion du P.A.....	46
A- Modèle d'Higuchi .....	46
B- Modèle de Korsmeyer-Peppas.....	47
I.2. Généralités sur la microencapsulation.....	47
1.2.1. Introduction.....	47
1.2.2. Définition de la micro encapsulation.....	48
1.2.3. Caractérisation des microparticules.....	48
1.2.4. Classification des microparticules.....	48
1.2.4.1. Caractéristiques physico-chimiques des microparticules.....	50
1.2.4.2. Quantification de l'actif encapsulé.....	50
1.2.5. Procédés d'encapsulation.....	52
1.2.5.1. Technique de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant.....	55
1.2.5.2. Les paramètres influençant la microencapsulation par évaporation de solvant :.....	57
1.2.5.2.1. Influence des paramètres chimiques.....	57
A]. Le solvant de la phase organique.....	57
B]. La nature du principe actif.....	59
C]. Le polymère d'enrobage.....	59
D]. Le couple principe actif/ polymère (PA/Pol).....	59
E]. L'agent stabilisant .....	60
F]. La Fraction de phase organique/aqueuse.....	60
1.2.5.2.2. Influence des paramètres physiques .....	62
A]. Impact de la température.....	62
B]. Effet de la vitesse d'agitation et du cisaillement.....	62
C]. Impact des conditions d'évaporation.....	62

## **CHAPITRE II: Synthèse et caractérisation des polymères et copolymère vecteurs.**

Introduction.....	75
II.1. Synthèse de poly( $\epsilon$ -caprolactone) .....	75
❖ Réactifs utilisés.....	76
❖ Mode opératoire.....	76
❖ Mécanisme réactionnel.....	77
❖ Détermination du taux de conversion.....	78
II.1.2. Caractérisation du poly ( $\epsilon$ -caprolactone) .....	78
A]. Analyse physique .....	78

B]. Solubilité du PCL.....	78
C]. Analyse par Spectroscopie Infrarouge(FTIR).....	79
D]. Analyse par Résonance Magnétique Nucléaire RMN H <sup>1</sup> .....	81
E]. Analyse calorimétrique différentielle (DSC) .....	82
II.2. Synthèse des copolymères à base deN-Vinyl-2pyrrolidone .....	84
❖ Réactifs utilisés.....	84
❖ Synthèse du PVP et ces copolymères .....	84
❖ Purification des copolymères .....	86
II.2.1. Caractérisation des copolymères.....	86
A]. Spectroscopie Infrarouge (IR).....	86
B]. La calorimétrie différentielle à balayage .....	88
C]. Viscosimétrie.....	88
II.3.Greffage de l'éthyle cellulose.....	94
Introduction.....	94
II.3.1. Produits utilisés .....	95
II.3.2. Protocol experimental .....	96
II.3.2.1. Greffage de l'acide acrylique sur l'éthyle cellulose.....	96
II.3.2.2. Optimisation du greffage de l'éthyle cellulose par l'acide acrylique.....	97
A]. Influence de la nature du solvant .....	98
B]. Influence du volume d'hexane.....	98
C]. Influence de la concentration de KMnO <sub>4</sub> .....	99
D]. Influence du temps de la réaction de greffage. ....	100
E]. Influence du volume de l'acide acrylique. ....	100
F]. Influence de la température de la réaction de greffage. ....	101

### **ChapitreIII : Developpement de formulations (Disques) et cinétiques de relargage de l'Acide Salicylique**

Introduction.....	106
III.1.Conditions expérimentales .....	106
III.1.1. Quelques paramètres physico-chimiques à considérer dans une forme orale à libération contrôlée.....	107
❖ Dose du principe actif.....	107
❖ Solubilité du principe actif.....	107
❖ Coefficient de partage du principe actif.....	108
III.1.2. Facteurs influençant les transferts de matières .....	108
❖ La nature du milieu, son pH et son volume .....	109
❖ L'agitation du milieu .....	109
❖ La température du milieu .....	109
III.2. Généralités sur l'Acide Salicylique.....	110
❖ Propriétés physiques de l'Acide Salicylique.....	110
❖ Synthèse et propriétés chimiques.....	111
❖ Utilisation.....	112
III.3.Préparation des formes galéniques .....	114
III.4. Composition du milieu d'étude.....	115
III.5. Dispositif experimental.....	116
III.6.Suivi de la libération de l'Acide Salicylique dans différents pH.....	116

III.6.1. Analyse des quantités transférées.....	117
III.6.1.1. Analyse du principe actif libéré :	117
A]- Recherche de $\lambda_{\max}$ .....	117
B]- Droites d'Etalonnage et Calcul de $\epsilon$ .....	118
C]. Calcul de la masse transférée dans les milieux physiologiques.....	119
III.6.1.2. La quantité du liquide absorbé par la forme galénique .....	120
III.6.2. Recherche de l'espèce prédominante du principe actif :	122
III.7. Cinétique de libération de l'Acide Salicylique à partir des formes galéniques.....	123
❖ Pour le principe actif libéré .....	125
❖ Pour le liquide absorbé.....	126
III.7.1. Vérification de l'ordre réactionnel .....	128
III.7.2. Calcul de la masse à l'infini et la diffusivité .....	

## **Chapitre IV. Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs**

### **– Les microsphères –**

Introduction.....	135
IV.1.Méthodes et conditions expérimentales de synthèse des Microsphères par« Microencapsulation ».....	135
IV.1.1. Micro encapsulation par simple-émulsion évaporation de solvant.....	135
IV.1.1.1. Produits utilisés.....	137
IV.1.1.2. Dispositif experimental .....	137
IV.1.1.3. Généralités sur l'ésoméprazole.....	139
IV.1.1.4. Préparation des microparticules .....	140
A. Microsphères chargées en Acide salicylique .....	141
B. Microsphères chargées en Esoméprazole .....	
IV.1.2.Synthèse de microsphères chargées d'ésoméprazole par le procédé de « double émulsion-évaporation de solvant (w/o/w) ».....	142
IV.2.Méthodes expérimentales d'analyse et de Caractérisation des microparticules préparées.....	144
IV.2.1. Analyse des quantités transférées par Spectrophotométrie UV-Vis .....	144
IV.2.1.1. Dosage de L'acide salicylique(AS).....	146
IV.2.1.2. Dosage de l'ésoméprazole.....	148
IV.2.2. Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé .....	149
IV.2.2.1. Extraction de l'acide salicylique à partir des microspheres.....	149
IV.2.2.2. Extraction de l'ésoméprazole à partir des microsphères.....	
IV.2.3. Caractérisation et observation de la surface et morphologie des microsphères par Microscopie Optique (MO) .....	149
IV.2.3.1.Détermination de la taille et de la distribution en taille des Microsphères .....	149
❖ Résultats granulométriques.....	151
IV.3. Caractérisation des microsphères.....	153
IV.3.1. La teneur et la distribution de taille des microsphères... ..	
IV.3.1.1. La teneur et la distribution de taille des microsphères chargées de l'Acide Salicylique(AS).....	153
IV.3.1.2. La teneur et la distribution de taille des microsphères chargées d'Esoméprazole (ESO).....	155
IV.3.2. Caractérisation des microsphères par IR .....	157
IV.3.2.1.Caractérisation des microsphères chargées d'Acide Salicylique par	157

IR.....	
IV.3.2.2.Caractérisation des microsphères chargées d'ésoméprazole par IR.....	160
IR.....	163
IV.3.3. Caractérisation des microsphères par DRX.....	
IV. 3.3.1. L'analyse par diffraction des rayons X (DRX) des microsphères chargées de l'AS.....	163
IV. 3.3.2. L'analyse par diffraction des rayons X (DRX) des microsphères chargées de l'Esoméprazole.....	166
IV.3.4. Étude morphologique des microparticules par Microscope Optique.....	167
IV.3.4.1. La morphologie des microparticules chargées de l'AS.....	168
IV.3.4.2. La morphologie des microparticules chargées de l'ESO.....	
<b>Chapitre V. Etude de la Libération des Agents Actifs Encapsulés</b>	<b>170</b>
Introduction.....	170
V. 1. Etude de la libération des agents actifs encapsulés.....	170
V.1.1. Les Conditions expérimentales choisies.....	171
V.1.2 Protocole de libération de l'agent actif à partir des microsphères.....	172
V.1.3.Etude de l'espèce prédominante du principe actif.....	173
V.1.4. Calcul de la masse transférée dans les milieux physiologiques .....	173
V.2. Suivi de la libération des agents actifs encapsulés.....	
V.2.1. Suivi de la libération de l'ésoméprazole à partir des microsphères dans le milieu gastrique (pH = 1,2) .....	173
V.2.2. Suivi de la libération de l'Acide Salicylique à partir des microsphères dans le milieu gastrique (pH = 1,2) .....	178
V.3.Modélisation mathématique des cinétiques de libération des principes actifs.....	181
V.3.1. Modélisation de la libération de l'ésoméprazole : .....	183
V.3.2. Modélisation de la libération de l'AS dans le milieu gastrique pH=1,2.....	188
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>192</b>
<b>Annexes.....</b>	

## Résumé:

Des excipients comme les polymères sont utilisées pour formuler des spécialités pharmaceutiques présentant des cinétiques de libération prolongée du principe actif.

Ce principe de libération est utilisé pour diminuer la fréquence des prises quotidiennes, réguler et maintenir un taux circulant dans le sang de principe actif tout au long de la journée et donc de fournir une meilleure efficacité. Le but du présent travail a été de concevoir des formulations à libération prolongée de l'acide salicylique et de l'ésomeprazole et étudier leurs libérations à partir de différentes formes à base de polymères biodégradables et biocompatibles (PCL, EC et ECg) ainsi que leurs interactions. Deux types de systèmes matriciels ont été développés : disques à libération prolongées réalisées par simple dispersion du principe actif dans la matrice polymère et microsphère 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 étudier le mécanisme et prédire le profil de libération des principes actifs choisis.

**Mots clés:** libération prolongée, excipient, polymère biodégradables et biocompatibles, disques, microsphères, modèle de diffusion, effet retard.

# *Introduction Générale*

*« Avoir des connaissances sans les partager,  
c'est se mettre au niveau de  
celui qui n'a pas d'idées ».*

~ Thucydide ~

### **Introduction générale**

Un médicament est une substance ou une composition qui possède des capacités ou des propriétés curatives ou préventives visant à soigner une maladie humaine ou animale.

La mise au point de nouveaux systèmes thérapeutiques par l'association (polymère-médicament) offre des avantages importants, notamment lorsqu'il est nécessaire d'assurer une concentration du médicament dans l'organisme ou une durée d'action élevée [1].

Ainsi, de nos jours, ces types de systèmes appelées formes à libération contrôlées constituent un vaste domaine et une véritable industrie. Le développement d'une formulation à libération prolongée ou contrôlée permet ainsi d'atténuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action thérapeutique du principe actif [2,3].

Dans le but d'acquérir un effet retard du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être encapsulé, enrobé ou fixé sur une matrice ou un « support de principe actif » (Drug carrier) d'où il sera progressivement libéré. De nombreuses études, dans ce domaine montre l'importance et l'utilité des polymères synthétiques ou naturels, mettant en évidence leurs propriétés de biocompatibilité d'antigénicité qui font de ces composés macromoléculaires des matériaux susceptibles de donner lieu à l'élaboration de matrices servants à l'inclusion et à la libération des médicaments[4-11].

On peut classer les macromolécules à propriétés pharmacologiques en deux grandes catégories :

- Polymères ayant un effet pharmacologique global inhérent à leurs propriétés physico-chimiques.
- Polymère biologiquement inertes utilisés comme support de médicaments.

En effet un médicament contient une ou des substance(s) active(s) mais aussi d'autres substances dites auxiliaires, servent de support galénique : les excipients. Pour qu'une molécule ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée. C'est la mise à disposition du principe actif vis-à-vis de l'organisme. Cela correspond aux phases successives de libération, dissolution, transport et absorption [12, 13].

De ce fait, le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne soit préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration [14-16].

Pour qu'il y ait absorption, la molécule doit se trouver à l'état dissous et doit présenter des propriétés physico-chimiques notamment de solubilité, mais aussi de conformation, de polarité, etc...., c'est-à-dire des propriétés qui dépendent essentiellement des caractéristiques propres à la molécule [15-17]. La vitesse de dissolution ne dépend pas seulement des caractéristiques propres à la molécule mais en plus des propriétés technologiques et de la mise en forme galénique [18]. C'est un aspect fondamental qui doit être pris en compte en formulation d'une forme galénique pour aboutir à l'objectif de libération recherché. En utilisant plusieurs procédés, cet objectif peut être atteint.

Parmi ces procédés les plus couramment utilisés 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 : « la technologie classique et maîtrisée de fabrication des sphères et/ou des comprimés (disques) ». Dans ce cas, le facteur clé est le choix de l'excipient qui a été considéré comme inerte, mais aujourd'hui il s'agit d'un excipient fonctionnel. C'est la fonction attendue qui garantit les propriétés physiques et biopharmaceutiques requises de la forme pharmaceutique [19,20]. Dans le cas des matrices ce sera la nature de l'agent matriciel qui déterminera le type de la matrice.

Plusieurs recherches dans notre laboratoire ont été réalisées dans ce domaine. On citera l'hydrolyse et la libération de 3-phenyl propylamine [21], Procaine [22], Benzocaine [23], 3-amino pyridine [24], l'acide-*p*-amino benzoïque (PABA)[25], *p*-anisidine [26] greffés dans des supports polymériques. D'autre part le principe actif peut être dispersé dans la matrice polymère. Des travaux similaires ont été effectués par Oukli et Coll. [27] en utilisant le 7-hexa hydro-aza-indole comme agent médicamenteux. Le Piroxicam [6] est dispersé dans des matrices biocompatibles et biodégradables. Des formes solides (comprimés) composées de l'Antipyrine et des copolymères synthétisés à base de la N-vinyl-2 pyrrolidone capable de contrôler la libération du principe actif ont été antérieurement étudiées par Merine et coll. [28].

La microencapsulation est une technologie largement utilisée depuis 1930 dans plusieurs domaines industriels et scientifiques. Elle est classée parmi les préparations

pharmaceutiques importantes des grandes formes de production des médicaments. C'est une technique permettant d'emprisonner des liquides ou des solides dans une enveloppe (membrane) qui les isole dans le but de les protéger de l'environnement extérieur, ou de maîtriser leur libération dans un environnement choisi.

La microencapsulation connaît actuellement un grand développement pour la préparation des supports « vecteurs » des médicaments. Il existe plusieurs méthodes d'encapsulation.

On citera la micro encapsulation par simple/double émulsion - évaporation de solvant qui permet l'élaboration de systèmes micro particulières de type « Microsphère ».

En outre, plusieurs supports ont été utilisés récemment pour la formulation des formes solides : microsphères pour une libération contrôlée.

La cellulose et ses dérivées telles que : l'éthyl cellulose (EC) [4-11], Hydroxy propyl methyl cellulose HPMC [5,8,29,30], de propriétés non-toxique et hydrophile ont été sélectionnées pour le développement de la libération contrôlée des formulations pharmaceutiques. Ainsi, la biocompatibilité de différents polymères biodégradables tels que le poly ( $\epsilon$ -caprolactone) PCL [6,11,31,32] comme matrice dans des applications biomédicales a fait objet de plusieurs études approfondies . De plus, le caractère amphiphile des cyclo dextrines leur permet de solubiliser dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion. Les cyclo dextrines sont largement utilisés en pharmacie et en industrie chimique [33,34].

Cependant, l'objectif de notre travail est d'étudier la libération des principes actifs (Acide Salicylique, Esoméprazole) à partir de différentes formes de préparation (polymères/principes actifs). Deux méthodologies ont été élaborées pour la préparation des systèmes« polymères-principe actif » :

- formulation de disques à libération prolongée de type matriciel.
- Formulation de microsphères par le procédé de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant.

Dans l'objectif de répondre aux besoins exprimés, nous avons prévu d'étudier l'effet de la méthode de formulation et la nature de la matrice incorporée sur la libération contrôlée des comprimés et des microsphères élaborés.

Parmi les matrices utilisées nous avons entrepris la synthèse du PCL et des copolymères support à base de la N-vinyl-2 pyrrolidone. L'éthyle cellulose est aussi greffé par un

monomère acrylique afin d'étudier ses propriétés sur le taux d'encapsulation et la libération des principes actifs.

Une étude cinétique *in vitro* des libérations du principe actif à partir de ces pro drogues macromoléculaires, dans des milieux gastro-intestinaux a été réalisée pour évaluer l'effet retard fourni par ces supports.

Dans ce manuscrit, les travaux de recherche et les résultats correspondants sont présentés de la manière suivante, après une Introduction Générale:

📖 Une synthèse bibliographique sur l'état des connaissances constitue le chapitre 1. Ce chapitre présente des généralités relatives à l'ensemble des formulations orales solides et les systèmes de délivrance de médicaments. Cette première partie comporte également un paragraphe détaillé sur les polymères synthétiques biodégradables et se termine par des généralités sur la micro encapsulation et les paramètres relatifs au procédé d'encapsulation par émulsion-évaporation de solvant.

📖 Chapitre deux est consacré à la synthèse et caractérisation d'un polymère biodégradable : (Poly $\epsilon$ -caprolactone : (PCL) et des copolymères biocompatibles à base de N-2-vinyl pyrrolidone à un taux d'amorceur bien précis ; qui vont être utilisés par la suite comme matrices supports des principes actifs choisis dans ce travail ainsi le greffage de l'EthylCellulose par une fonction carboxylique tout en optimisant les conditions opératoires de greffage.

📖 Chapitre trois concerne le développement de formulations (disques) et les cinétiques de relargage de l'Acide Salicylique. Dans ce chapitre, on a élaboré des formes orales solides (types disque), chargées de principe actif(AS) Puis on a entamé une étude de la libération de l'Acide Salicylique à travers ces formulations types disques dans des milieux physiologiques reconstitués gastriques et intestinaux de pH 1,2 ; 4,0 ; 6 et 8.

📖 Chapitre quatre englobe les protocoles expérimentaux d'élaboration des microsphères chargées de l'Esoméprazole et de l'Acide salicylique et en l'occurrence la caractérisation.

Enfin, le chapitre cinq expose les conditions opératoires de l'étude cinétique, discute les résultats de ces travaux puis détermine le mécanisme de libération par modélisation selon les modèles d'Higuchi et de Korsmeyers-Peppas.

A la fin de ce manuscrit, une conclusion générale résume les principaux résultats obtenus et l'intérêt des nouvelles formulations réalisées ainsi les perspectives qui en découle.

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

Controlled release of salicylic acid from tablets using synthesized polymer and copolymers based on N-vinyl-2-pyrrolidone as matrices in gastro-intestinal media.

K. MEHIDA, H. MERINE, F. DEBAB, Y. RAMLI et A. MESLI,

J.MAR.CHIM. HETEROCYCL. Volume 16, N° 1 Decembre 2017.

## Références Bibliographiques

1. Pleurdeau, A., Rabadeux, J.C., H., Lenuz, C. *European Polymer Journal*. 1981, 17(9), 999-1003
2. Baud, F. J. Deye, N., Sonnevile, R., Mégarbane, *Réanimation*. 2006. 15 (6), 481-489.
3. Durand, G., Clouzeau, J., Jegou, M.-J., Gallart, J-C. *Annales français de médecine d'urgence*. 2014, 4(3), 181-186.
4. Rowe, RC.; Sheskey, PJ.; Quinn, ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. editors. London: Pharmaceutical Press; 2009.
5. Giri, T.K.; Kumar, K.; Alexander, A. ; et al. Development and evaluation of solid dispersion based rapid disintegrating tablets of poorly water-soluble anti-diabetic drug. *Bull Fac Pharm Cairo Univ.*, 2012, p.147–159.
6. Diaf, K.; Elbahri, Z.; Chafi, N.; Belarbi, L.; Mesli, A. Ethylcellulose, polycaprolactone, and eudragit matrices for controlled release of piroxicam from tablets and microspheres. *Chemical Papers*. 2012, 66:779.
7. Vueba, M.L.; Batista de Carvalho, L.A.E.; Veiga, F.; Sousa, J.J.; Pina, M.E. Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*, 2004, 58(1), 51-59.
8. Poovi, G.; Rajpriyadarsini, S.; Uma, S.; Vinothini, R. Development, characterization and solubility enhancement of comparative dissolution study of second generation of solid dispersions and microspheres for poorly water soluble drug. *Asian journal of pharmaceutica sciences.*, 2015, 10(5), 433-441.
9. Merdoud, A.; Mouffok, M.; Mesli, A.; Chafi, N.; and Chaib, M. In vitro release study of 2-aminobenzothiazole from microspheres as drug carriers. *J. Serb. Chem. Soc.*, 2020, 85 (4), 531–545.
10. Mouffok M.; Mesli A.; Abdelmalek I.; Gontier E. Effect of the formulation parameters on the encapsulation efficiency and release behavior of p-aminobenzoic acid-loaded ethylcellulose microspheres. *J. Serb. Chem. Soc.*, 2016, 81, 1183.
11. Larbi, O. C.; Merine, H.; Ramli, Y.; Toumi, F. B.; Guemra, K.; Dehbi, A. Enhancement of the Dissolution Profile of Diuretic Hydrochlorothiazide by Elaboration of Microspheres. *J. Serb. Chem. Soc.*, 2018, 83(0), 1–19.
12. Welling Peter, G., *Absorption of Drugs*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Third Edition.
13. Siepmann, J., F. Siepmann, and T. Florence Alexander, *Factors Influencing Oral Drug Absorption and Drug Availability*, in *Modern pharmaceutics*.

14. J. M. Aiache, J.P.D., A. M. Guyot-Hermann, Galenica 2 : Biopharmacie. 1982, Paris: Tech et Doc.
15. P. Buri, J.G.B., P. P. Leblanc, J. M. Aiache., Traite de Biopharmacie et pharmacocinétique. 3ème édition. 1997, Paris: Vigot (Editions).
16. R. Bastide, J.J.T., A. Portes, Les formes galéniques solides à action prolongée destinées à la voie orale, in La Pharmacie Hospitalière Française. 1981, Vigot (Editions): Paris.
17. Shargel, L. and B.C. Yu Andrew, Biopharmaceutics, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition.1999.
18. A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, and D. Brossard, Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments. 2009, Masson: PARIS.
19. Moreton, R.C., Functionality and performance of Excipients, in Pharmaceutical Technology.2006.
20. Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients, in pharmacopée européenne. 2008, Conseil de l'Europe : Strasbourg. p. 3573-3575.
21. Merine H., Mesli A., Chafi N., Study release in homogeneous and heterogeneous media of 3-phenylpropylamine grafted in copolymer support based on N-vinylpyrrolidone: Comparative study of the delay effect), J. Mater. Environ. Sci. 5 (5) (2014) 1390-1397.
22. Merine H., Tennouga L., Mesli A., Chafi N., Medjahed K. Kinetic Study of the Controlled Release of Procaine Grafted in Monomer and Copolymer Supports in both Homogeneous and Heterogeneous Medium, American Journal of Polymer Science 2013, 3(6): 99-106, DOI: 10.5923/j.ajps.20130306.01
23. Merine H., Mesli A., Chafi N. and Bengharez Z. Controlled Release of Benzocaine from Monomer and Copolymer Carriers in Synthetic Gastro-intestinal Media, Mediterranean Journal of Chemistry 2014, 3(2), 853-863.DOI: <http://dx.doi.org/10.13171/mjc.3.2.2014.09.05.10>
24. Sehil H, Bengharez Z., Bahri Z. , Merine H. and Guemra K., 3-aminopyridine release study from polymeric supports in homogeneous and heterogeneous media, Mediterranean Journal of Chemistry,2011, 3, 125-134.
25. Z. Bengharez , H. Sehil, H. Merine, N. Chafi, Synthèse et caractérisation de copolymères imines supports. Etude cinétique de la libération contrôlée d'un principe actif modèle, Journal de la Société Chimique de Tunisie, 2011, 13, 107-116.
26. A.A. Moulay, N. Chafi, L. Belarbi, Z. Bengharez, A. Mesli , Hydrolyse comparée dans les milieux homogène et hétérogène de la N-(m,p)-vinylbenzylidène-p-anisidine et de ses copolymères. Effet Retard (Comparative hydrolysis in homogeneous and heterogeneous media of N-(m, p)-vinylbenzylidene-p-anisidine and its copolymers.Drug Release Effect) J. Mater. Environ. Sci. 4 (3) (2013) 474-481

27. Oukli N., Mehnane N., Mesli A., A new approach of 7-hexahydro-aza-indole release study from dosage forms in heterogeneous media and calcul of diffusivities, *J. Mater. Environ. Sci.* 5 (4) (2014) 1111-1118.
28. Merine H., Merine H., 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
29. Bala, S.; Mahatma, O.P.; Azim, Md. S. Formulation, optimization and Evaluation of Stomach Specific in-situ Gel of Hydrochlorothiazide. *International research journal of pharmacy.*, 2013, 4(9),77.
30. Khoukhi, O.; El Bahri, Z.; Diaf, K.; Baitiche, M.; Piroxicam/ $\beta$ -cyclodextrin complex included in cellulose derivatives-based matrix microspheres as new solid dispersion-controlled release formulations. *Chemical Papers.*, 2016, -0014.
31. Azouz, L.; Dahmoune, F.; Rezgui, F.; G'Sell, C.; Full factorial design optimization of anti-inflammatory drug release by PCL-PEG-PCL microspheres. *Materials Science and engineering.*, 2016, 58,412-419.
32. Spadola, G.; Sanna, V.; Bartoli, J. et al. Thiosemicarbazone nano-formulation for the control of *Aspergillus flavus*. *Environ Sci Pollut Res.*, 2020, 27,20125–20135.
33. Mourtzinou, I.; Fotini, S.; Yannakopoulou, K.; Chiou, A.; Karathanos, V.T. Encapsulation of Olive Leaf Extract in  $\beta$ -Cyclodextrin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.*, 2007, 55, 8088.
34. Nalluri, B.N.; Chowdary, K.P.R.; Murthy, K.V.R.; Becket, G.; Crooks, P.A. Tablet formulation studies on nimesulide and meloxicam-cyclodextrin binary systems. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2007, 8(2), E1-E7.

# CHAPITRE I

## DONNÉES THÉORIQUES

*« Douter de tout ou tout croire  
sont deux solutions également commodes,  
qui l'une et l'autre nous dispensent de réfléchir »  
~ H. Poincaré, La Science et l'hypothèse*

## **Rappels bibliographiques**

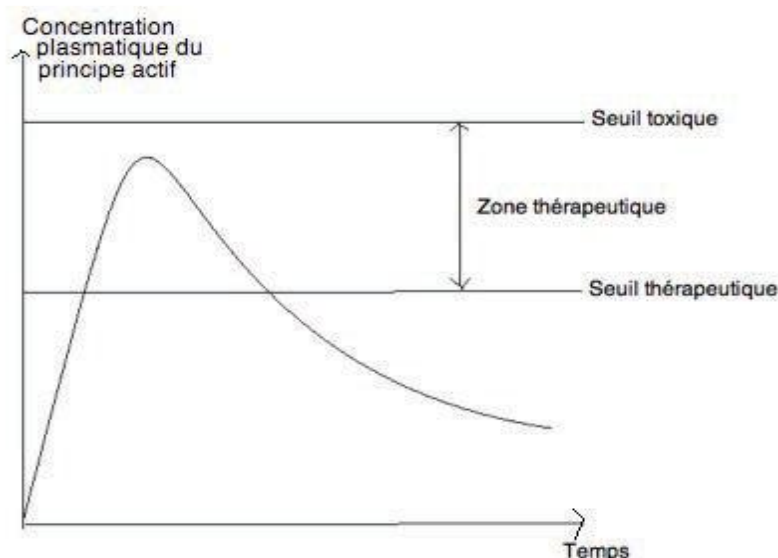
### **Introduction**

Au cours de ces quarante dernières années [1-3], l'emploi des structures macromoléculaires naturelles ou synthétiques comme matrices ou excipients dans le développement des formes galéniques à prise orales ou autres, a fait l'objet d'une incontestable activité de recherche et d'un développement croissant en raison des diverses et nombreuses applications thérapeutiques.

Ces nouvelles formes galéniques ont pour objectif principal le contrôle et la modification de la libération du principe actif. Ce type de forme présente un très grand intérêt puisqu'il contribue à l'augmentation de l'efficacité du traitement thérapeutique et à la diminution des effets indésirables des médicaments causés par les inévitables surdosages rencontrés dans la plus part des formes conventionnelles.

80% des médicaments sont pris par voie oral. Cette voie est qualifiée de «physiologique» et de «naturelle» parce que le rôle naturel du tube digestif est l'absorption des éléments nécessaires à la vie. Elle présente beaucoup d'avantages [4] tels que la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux. De plus, elle permet des traitements en ambulatoire et une production industrielle relativement facile. Néanmoins elle présente des inconvénients.

En effet, pour que le principe actif puisse avoir un effet thérapeutique par voie orale, il faut que celui-ci soit absorbé au bon endroit à travers la barrière digestive pour être présent en quantité suffisante dans la circulation sanguine le plus longtemps possible, autrement dit qu'il est nécessaire que sa concentration sanguine atteigne un taux suffisant pour cet effet mais pas supérieur au seuil de toxicité. Cette fourchette de concentration sanguine est nommée la zone thérapeutique (**Figure 1**).



**Figure1** : Schéma de la zone thérapeutique

## I.1 Généralités sur les formes galéniques :

### I.1.1. La substance active (principe actif).

Tout composant d'un médicament destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques.

### I.1.2. Les excipients

Les formulations de médicaments sont souvent des systèmes complexes, contenant de nombreux composants en addition aux substances pharmacologiquement actives [5].

La mise au point de la formulation pharmaceutique comprend le choix des excipients, ce sont des substances pharmacodynamiquement inactives qui sont ajoutés à une formulation pour fournir certaines propriétés fonctionnelles à la drogue et à la forme galénique [6].

#### I.1.2.1. Définition et classification

Le Conseil International des excipients pharmaceutiques (L'International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC)) définit un excipient comme toute substance, autre que la substance active ou la pro drogue, qui rentre dans le procédé industriel ou qui est contenue dans la forme pharmaceutique finale.

Un excipient peut avoir de multiples effets, il peut être un liant, un désintégrant, un diluant, un lubrifiant, un émulsifiant, un agent solubilisant, un conservateur antimicrobien. En plus de l'activité recherchée, l'excipient idéal doit d'une part être chimiquement stable, non réactif vis à vis de la substance active et des autres excipients, inerte vis à vis du corps humain et enfin être bien caractérisé pour être accepté par l'industrie et les instances de régulations. D'autre part, puisque la meilleure formulation est la formulation la plus simple, un excipient multifonctionnel sera d'autant plus apprécié [5].

### **I.1.2.2. Rôle des excipients**

Les excipients sont des substances associées étroitement aux principes actifs des médicaments. Dans la préparation pharmaceutique, leur rôle est de :

- donner lieu à une forme pharmaceutique, faciliter l'administration et pouvoir stabiliser le PA (conservation).
- pouvoir solubiliser le principe actif (par ex.. une substance lipophile dans une huile ou une émulsion).
- permettre une solubilisation correcte et ciblée (par exemple dans un verre, dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif).
- donner au PA une sapidité nécessaire en masquant le goût, et le protéger contre l'acide gastrique.
- modifier la biodisponibilité, la demi-vie.
- garantir la préservation antimicrobienne.
- permettre d'accélérer ou de ralentir la résorption du médicament.
- Améliorer l'efficacité du principe actif.

### **I.1.3. Définition de la galénique**

« Claude Galien » (Claudius Galenus, célèbre médecin grec du 2<sup>ème</sup> siècle après JC), a donné son nom à la pharmacie galénique, science de la mise en forme des médicaments, définit comme l'art et la manière de transformer une substance présentant une activité thérapeutique en un médicament, aisément utilisable par un être vivant et le mieux adapté que possible au diagnostic, au traitement ou à la prévention d'une maladie.

### I.1.3.1 Formule galénique

Depuis le temps la pharmacie s'intéressait essentiellement à la substance active. La forme pharmaceutique était considérée comme une simple présentation de cette dernière et personne n'envisageait vraiment qu'elle puisse intervenir dans l'activité thérapeutique du médicament.

En 1960, J.-G. Wagner, fut le premier passant en revue, les différentes formes pharmaceutiques, a précisé pour chacune d'elles, la nature des facteurs pouvant influencer la « mise à la disposition de l'organisme » de la substance active et donc les effets biologiques du médicament.

Un médicament est défini par sa formule galénique qui énumère, en qualité et en quantité, les différents éléments qui entrent dans sa constitution :

La formule galénique la mieux adaptée sera le compromis entre

- ✚ la meilleure efficacité thérapeutique
- ✚ la meilleure tolérance clinique
- ✚ la meilleure observance
- ✚ le plus faible coût de traitement

Chaque forme galénique présente des spécificités et un usage particulier.

Elle détermine le mode d'administration d'un médicament :

- voie orale
- voie rectale
- voie transcutanée
- voie respiratoire
- voie parentérale
- voie oculaire



Enfin, la forme galénique optimise l'action du médicament.

#### ❖ Les différentes formes galéniques et leur mode d'action

Voici les différentes formes galéniques de médicaments, classées selon leur mode d'administration (**Tableau1**) :

**Tableau1** : Classification des différentes formes galéniques de médicaments

<b>Mode d'administration</b>	<b>Forme galénique</b>	<b>Mode d'action</b>
<b>Voie orale</b> (à avaler)	Comprimés enrobés, non-enrobés, solubles, effervescents, gélules.	Le médicament est avalé et le principe actif se libère plus ou moins rapidement selon la forme galénique.
<b>Voie rectale</b> (par le rectum)	Suppositoires, lavements, crème locale.	Le principe actif est libéré très rapidement. Forme de médicament très utilisée chez les bébés, les personnes handicapées ou les patients souffrants de pathologies sévères de l'estomac.
<b>Voie transcutanée</b> (par la peau)	Pommades, gels, patchs.	Application et action locales.
Voie respiratoire (par inhalation ou installation)	Inhalateurs. Compte-gouttes et atomiseurs (nez).	Action locale utilisée pour les pathologies ORL et respiratoires.
<b>Voie parentérale</b> (par aiguille ou cathéter)	Injections, perfusions, implants.	Action rapide, utilisée pour la vaccination ou la diffusion lente et prolongée et pour la prise de traitement en milieu hospitalier.
<b>Voie oculaire</b> (par les yeux)	Collyres, pommades, inserts.	Traitement local des pathologies ophtalmiques ou allergiques.

#### **I.1.4.La biodisponibilité et l'activité thérapeutique des principes actifs**

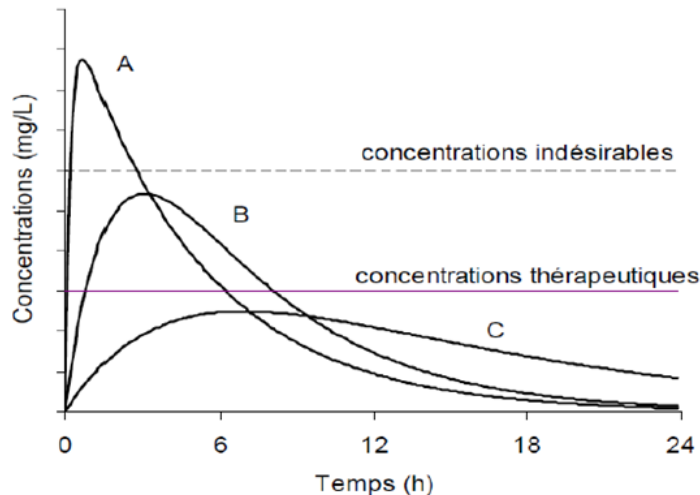
L'efficacité de nombreux médicaments et particulièrement de principes actifs est limitée par leur caractéristiques physico-chimiques, peu favorables à leur passage dans la circulation systémique. Certains sont peu stables en milieu physiologique et sont rapidement dégradés dans l'environnement acide de l'estomac ainsi que sous l'action des nombreuses enzymes présentes tous au long du tractus digestif

On définit la biodisponibilité simultanément par :

-la quantité de principe actif inchangé qui, administré à un organisme vivant, atteint intact, la circulation générale.

- la vitesse à laquelle cette quantité y parvient.

Supposant l'administration d'un même principe actif sous trois formes galéniques différentes, également dosées, les quantités de ce principe actif atteignant la circulation générale sont identiques pour les trois formes mais à des vitesses différentes, ceci peut être illustré par la figure suivante [7,8] (**Figure2**).



**Figure2** : concentration plasmatique obtenues après administration d'un même principe actif présenté sous trois formes galéniques.

**Forme A** : Le principe actif passe très rapidement dans la circulation générale provoquant une concentration plasmatique supérieure au seuil de toxicité et des troubles liés au surdosage.

**Forme B** : présente une vitesse de mise à disposition correcte, la concentration plasmatique en principe actif restant située dans la zone.

**Forme C** : le principe actif ne passe que très lentement dans le sang et les concentrations plasmatiques n'atteignent pas le seuil d'efficacité.

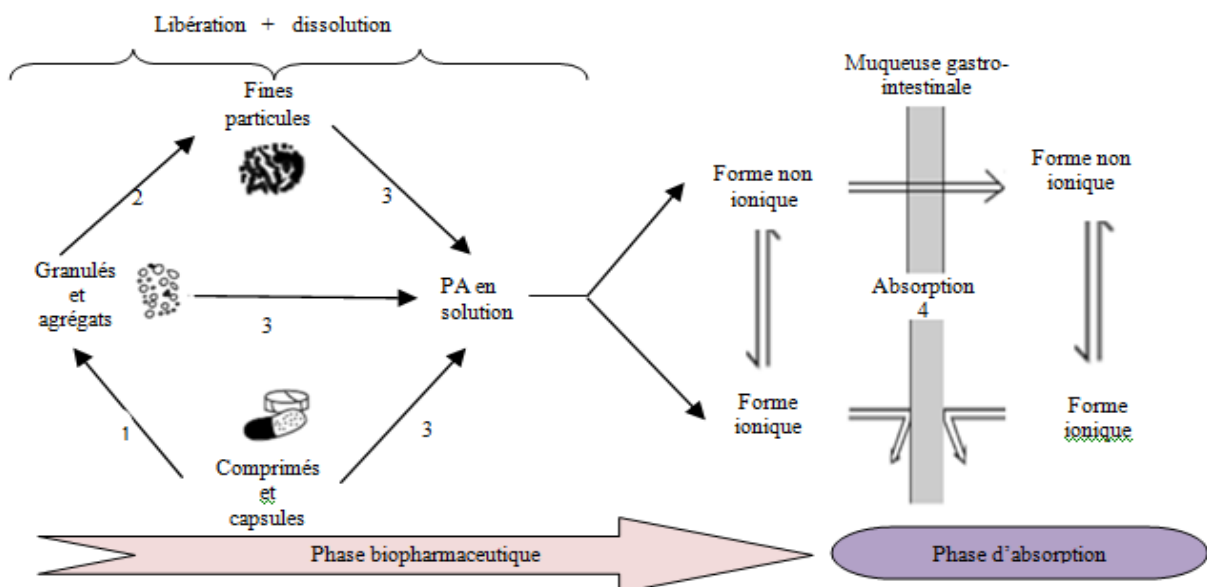
Quelle que soit la voie d'administration considérée, les galénistes poursuivent un but commun, optimiser la biodisponibilité des médicaments à leur site d'action et réduire les effets indésirables accompagnant l'administration de certains principes actifs. Ceci se traduit, d'une part, par la mise au point de vecteurs médicamenteux capables de cibler spécifiquement le tissu (ou organe) déficient, et d'autre part, par le développement des systèmes à action prolongée [9].

### I.1.5. Libération et mécanisme de résorption

Pour la plupart des médicaments, la voie orale demeure la voie d'administration privilégiée. En effet les formes prises par voie orale présentent une grande facilité d'administration pour le patient, tandis que pour les chercheurs, la physiologie du système gastro-intestinal est facilement modélisable. Une absorption complète, uniforme et reproductible du médicament administré est recherchée afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique, en obtenant les concentrations plasmatiques désirées endéans, et pendant un laps de temps déterminé [10]. Le passage d'un principe actif de la forme pharmaceutique à la circulation systémique peut être décrit comme un processus incluant quatre étapes (**Figure3**) :

- Délivrance du médicament.
- Libération et dissolution du PA.
- Passage de la substance active dissoute à travers les membranes d'absorption.
- Transition entre la membrane biologique lipophile et la circulation sanguine.

L'étape caractérisée par la cinétique la plus lente sera celle qui limitera et contrôlera l'ensemble du processus de libération et de résorption de la substance active à partir de la forme orale [11]



**Figure 3 :** Résumé du processus engendré après administration par voie orale d'un médicament sous forme de comprimé ou capsule.

### **I.1.5.1. Phase biopharmaceutique**

La phase biopharmaceutique d'un médicament correspond à la phase de mise à disposition de l'organisme des principes actifs [12]. Cette phase est constituée par l'ensemble des événements compris entre l'administration du médicament et l'absorption proprement dite du principe actif (**Figure3**) [13]. Elle comprend une étape de libération, qui a généralement lieu par la désintégration et désagrégation de la forme solide en particules de petite taille, suivie d'une étape de dissolution, qui consiste en une dispersion d'un principe actif à l'état moléculaire en milieu aqueux, au site d'absorption [14].

Les recherches biopharmaceutiques comprennent les études de corrélation des propriétés physico-chimiques du principe actif (substance active) et la formulation galénique (substance active et excipient), basées sur les performances biologiques du principe actif [13]. Elles emploient des méthodes quantitatives et modèles théoriques pour évaluer l'effet de la substance active, forme galénique et voie d'administration sur les conditions thérapeutiques de la substance médicamenteuse dans un environnement physiologique [14]. Toute variabilité liée à la forme pharmaceutique est due aux caractéristiques physico-chimiques du principe actif et à la formulation galénique. Elle traduit l'influence de la phase biopharmaceutique sur la phase pharmacocinétique [12]. L'étude biopharmaceutique implique les facteurs qui influencent :

- la protection et stabilité du principe actif dans la formulation galénique.
- le taux de libération du principe actif à partir de la formulation galénique.
- le taux de dissolution du principe actif au site d'absorption.
- la biodisponibilité du principe actif au niveau de son site d'action.

#### **A/.Étape de libération**

Lors de l'administration extravasculaire d'une forme pharmaceutique solide (dragée, gélule, comprimé, cristaux), la première étape de la mise à disposition du principe actif est la libération. Elle intervient par désintégration de la forme solide suivie d'une désagrégation en particules de petites tailles. Elle aboutit à une dispersion fine du principe actif à l'état solide dans le milieu aqueux du site d'administration (**Figure3**) [12]. Les facteurs influant la cinétique de libération du ou des principes

actifs à partir de la forme galénique solides sont complexes et dépendent de la nature physico-chimique des principes actifs (en particulier leur forme cristalline) d'une part, et d'autre part et surtout, des excipients [15].

La libération du principe actif s'effectue sous l'influence du milieu biologique et des conditions mécaniques du site d'administration (péristaltisme intestinal) [12]. On peut alors contrôler, par le choix d'un mode de fabrication approprié, la durée de la libération du principe actif, le lieu et la vitesse d'absorption.

La modification de la formulation galénique d'un médicament peut ralentir l'absorption avec une mise en solution lente, et ainsi permettre de prolonger l'effet du médicament dans le temps (formes retard des neuroleptiques ou corticoïdes ...) et/ou de réduire le nombre de prises quotidiennes et/ou d'éviter les effets de pic de concentration [14].

Le principe actif dans les formes solides peut être solubilisé dans un liquide inclus dans une forme réservoir ou bien inclus dans une matrice d'excipients. La libération du principe actif peut être immédiate, prolongée, contrôlée et/ou retardée. Elle met en jeu différentes forces physiques (diffusion, cisaillement, osmose, etc.). Dans tous les cas, les principes actifs, une fois libérés, devront se dissoudre dans les liquides biologiques avant d'être résorbés [15].

### **B/.Étape de dissolution**

Pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire (donc non ionisé) en milieu aqueux, au site d'absorption. C'est l'étape de dissolution. La vitesse de dissolution du principe actif est fonction de ces caractéristiques physico-chimiques et du pH du milieu d'absorption. La dissolution du médicament se fait plus ou moins rapidement selon l'hydro solubilité des médicaments et la formulation galénique. Le cas le plus complexe est celui des produits cristallisés, plus organisés que les produits amorphes. On distingue d'une part une réaction de désorganisation à l'interface solide- liquide (assimilable à une réaction chimique) et d'autre part, une diffusion des molécules ou ions de la surface du solide vers le sein de la solution. La vitesse de dissolution dépend du phénomène le plus lent [14]. Elle peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney(1897) :

$$dc/dt = KS (Cs - Ct) \quad (\text{Eq.1})$$

**S** : surface de contact solide liquide ;

**Cs** : concentration à saturation du produit à dissoudre ;

**Ct** : concentration de la solution à l'instant t.

**K** : une constante qui dépend de la réaction de surface et de la vitesse de diffusion, donc d'une grande variété de facteurs comprenant la température, la viscosité et le degré d'agitation.

Les principaux facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution sont :

- la surface de contact solide- liquide : la vitesse de dissolution croit avec le degré de division.
- la viscosité qui diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion.
- l'agitation qui accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.
- Les vitesses de libération et de dissolution du principe actif sont des caractéristiques essentielles de la forme galénique elles déterminent sa vitesse d'absorption. [12]

### I.1.5.2. Phase d'absorption

Une fois la dissolution obtenue, le médicament passe la barrière digestive principalement par diffusion passive ou par phénomène de transport actif.

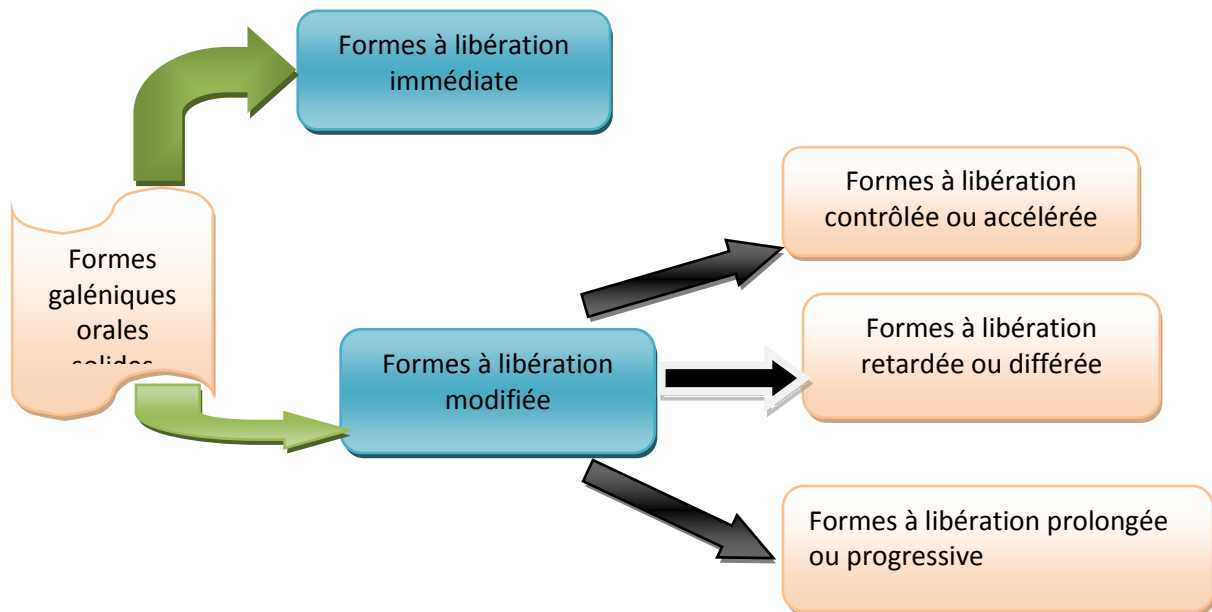
L'absorption se définit comme le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure).

#### ❖ Vitesse de résorption

La vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour le délai d'action d'un principe actif. En effet de cette vitesse dépendra le délai d'apparition des effets des médicaments qu'il s'agisse des effets thérapeutiques ou indésirables. Des modifications galéniques sont parfois utilisées pour ralentir la vitesse d'absorption soit afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables éventuellement associées à une apparition trop rapide et trop importante du médicament, soit afin de réduire le nombre de prises de médicaments par jour voire par semaine ou mois.

### I.1.6. Classification des formes galéniques selon le mode de libération :

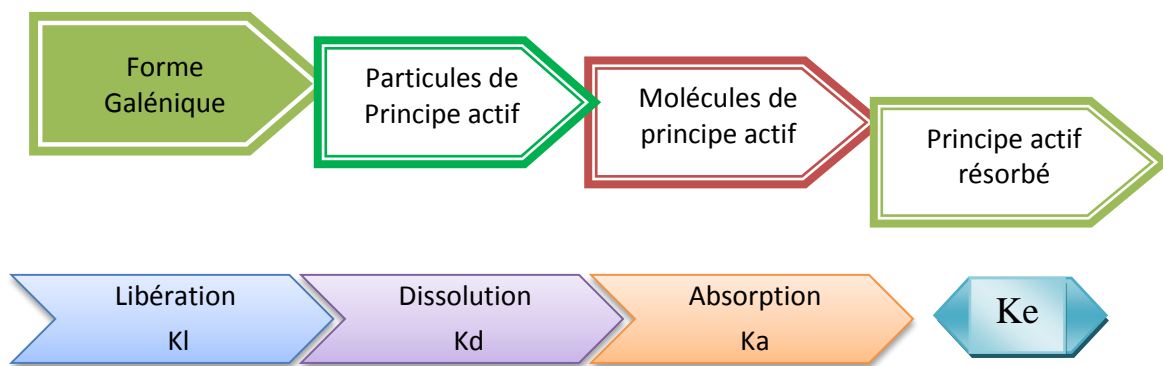
La majorité des formes galéniques orales se présentent sous forme de comprimés ou de gélules et peuvent être divisées en deux catégories principales : Formes à libération immédiate, et les technologies des formes (non immédiates) modifiée, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongé [16]. (figure4)



**Figure4** : Classification des formes orales solides en fonction du profil de la libération.

**I.1.6.1. Forme galénique à libération conventionnelle / (ou 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. Le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques. En outre, il est spécifié qu'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% du principe actif incorporé durant l'heure [17]. C'est-à-dire qu'elle doit être capable de libérer le ou les principes actifs dans le tractus digestif, sans délai ni prolongation de sa dissolution ou de son absorption. Les formes galéniques utilisées sont des comprimés dispersibles, orodispersibles, effervescents et les lyophilisats oraux.

Un système à libération immédiate implique une constante de vitesse de libération supérieure à la constante de vitesse d'absorption [18] (**Figure 5**). Parfois, ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée. 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. Le seul moyen d'éliminer les pics et les creux des concentrations plasmatiques d'une thérapie conventionnelle, était une perfusion intraveineuse permanente, méthode lourde et onéreuse [19].



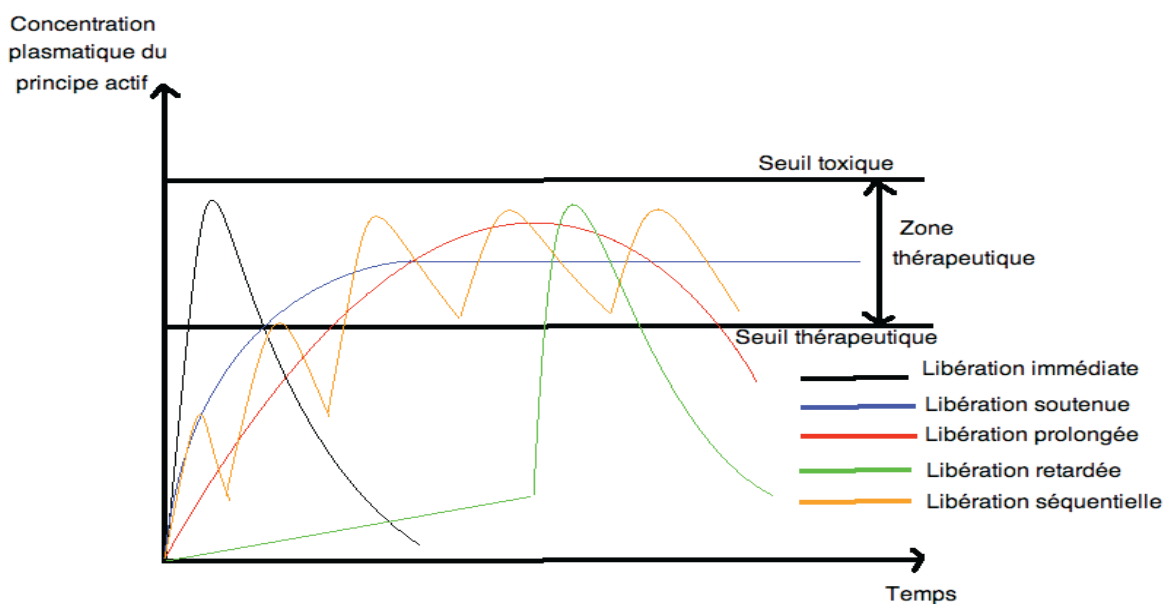
**Figure 5.** Représentation schématique de la cinétique de libération d'un principe actif PA incorporé dans une forme pharmaceutique

- kl** : constante de libération
- kd**: constante de dissolution
- ka**: constante de vitesse d'absorption
- ke**: constante d'élimination

#### I.1.6.2. Forme galénique à libération modifiée (modified release dosage forms).

La phase d'absorption des principes actifs solides est intimement liée à la phase de libération de sa formulation galénique et de dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. Ainsi la phase de libération et celle de dissolution sont les facteurs limitant la phase d'absorption. Ces facteurs limitant sont les outils de la conception des formes à libération modifiée. La vitesse de libération du principe actif de la forme galénique peut être accélérée, retardée, ciblée par rapport à la libération immédiate grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents.

La Pharmacopée Européenne définit les comprimés à libération modifiée comme des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives » [20]. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération contrôlée, à libération retardée et à libération prolongée» [21]. (Figure 6).



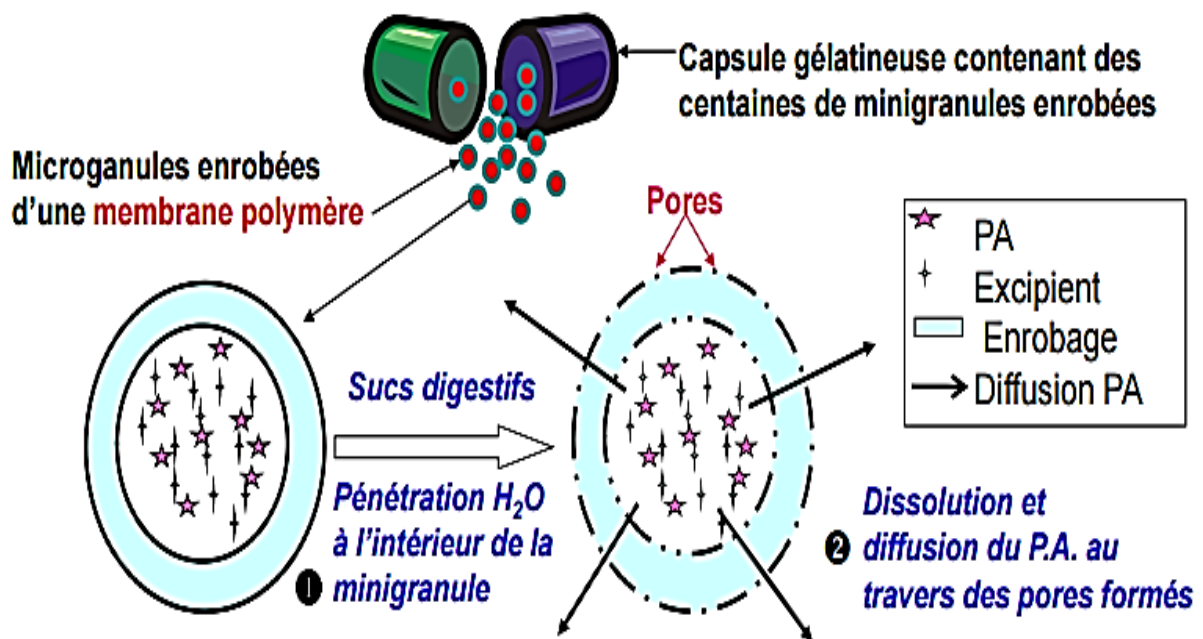
**Figure 6.** Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus à partir des différentes formes à libération modifiée.

#### I.1.6.2.A. Forme à libération contrôlée ou accélérée (Controlled or accelerated release form)

La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles et sublinguales en sont de bons exemples. La courbe plasmatique est donc décalée vers la gauche, avec une libération plus précoce. La libération accélérée permet une absorption sans délai du principe actif et est utile pour une action pharmacologique rapide.

### I.1.6.2.B. Forme à libération retardée ou différée ( delayed release dosage forms)

La dissolution et l'absorption du principe actif s'effectuent au niveau intestinal. Ces formes empêchent l'irritation gastrique ou la dégradation des principes actifs fragiles à pH acide. Il s'agit majoritairement de formes gastro-résistantes. Les comprimés ou granulés sont recouverts d'un film polymérique, insoluble en milieu acide mais perméable à l'eau en milieu alcalin ou de type lipidique dégradé par les lipases intestinale.



**Figure 7 :** Exemple de la libération retardée d'un principe actif (PA).

### I.1.6.2.C Forme à libération prolongée / progressive ou ralentie (extended release dosage forms)

La libération peut être prolongée en retenant le principe actif au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération, ainsi il sera inclus dans un excipient insoluble, dans les liquides de l'organisme, qui forme une matrice à partir de laquelle ce dernier sera libéré lentement. La libération du principe actif de la forme galénique peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue. Le profil de libération présente la forme d'une courbe

croissante avec une vitesse diminuant au cours de la libération avec un maximum de principe actif libéré égal à celui obtenu au cours d'une libération immédiate.

Cette libération prolongée présente un profil cinétique dit « d'ordre zéro » [22, 23, 24, 25, 26]. En pratique, les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée [27].

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.

- **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 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...). 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. La dose de principe actif total y est toujours plus élevée que dans une forme à libération conventionnelle.

#### ❖ **Avantages -désavantages et limites des formes à libération prolongée**

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes à libération immédiate [28]:

- diminution de la fréquence d'administration. Elle permet d'augmenter la compliance du patient en facilitant la posologie, ex. Suppression d'éventuelle prise nocturne.
- réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif et des effets de pics et vallées.
- effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif

- réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administrations répétées d'une forme à libération immédiate.
- diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires.
- meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique.

L'utilisation des formes à action prolongée comporte certains inconvénients tels que la difficulté d'interrompre instantanément le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication, le risque de surdosage du à un mauvais usage (mastication, broyage, etc.) ou à un défaut de fabrication (par exemple, systèmes réservoirs), les coûts élevés de fabrication, et la possibilité réduite d'un ajustement des doses. De plus, pour l'administration par voie orale de principe actif, la variation du temps de résidence gastro-intestinale de la forme pharmaceutique pourrait raccourcir la période effective de libération de principe actif [29].

### **I.1.7. Systèmes de délivrance des médicaments.**

Pour pouvoir être utilisés dans la médecine personnalisée, les systèmes de délivrance des médicaments doivent satisfaire une exigence particulière : les substances actives doivent être délivrées exactement au bon moment, au bon endroit et avec la dose désirée. Pour cela, il est nécessaire d'adapter spécifiquement les matériaux utilisés comme vecteurs des substances actives (*drug carrier*) et de maîtriser parfaitement le mécanisme de dosage. L'objectif est de parvenir à obtenir un dosage du médicament en utilisant des paramètres externes tels que le pH, l'intensité lumineuse ou des réactions redox physiologiques.

La définition qui convient pour désigner ces nouveaux systèmes thérapeutique est celle de « systèmes de délivrance des médicaments » représenté par le sigle SDM qui provient de l'expression anglo-saxon « *Drug Delivery Systems* » représenté par le sigle **DDS** [30].

Considérés comme SDM (systèmes de délivrance des médicaments) « toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice-risque des médicaments grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme, de la substance pharmaco logiquement active ».

Les systèmes de délivrance de médicaments ont été désignés de différentes façons : Nouveaux systèmes thérapeutiques, dispositif à libération contrôlée, Médicaments du futur ou de l'an 2000, formes modernes galéniques issues de délivrance des principes actifs.

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...

#### **I.1.7.1. Classification des systèmes de délivrance de médicaments**

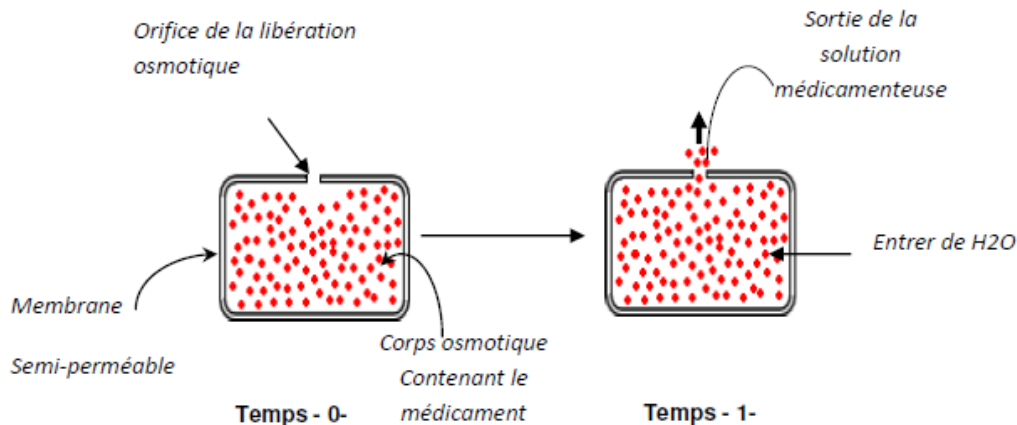
A ce jour, quatre technologies permettent d'obtenir une libération prolongée du principe actif à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale :

Les pompes osmotiques [28], les résines échangeuses d'ions [31], les systèmes réservoirs [32, 33] et les systèmes matriciels [34, 35].

##### **A/. Le système à pression osmotique (pompe osmotique)**

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif [36]. Développée par Alza Corporation, la pompe osmotique est un système réservoir avec une membrane d'une part semi-perméable qui ne laisse que rentrer le solvant et d'autre part dotée d'un micro-orifice par le quel est expulsé le principe actif dissous (**Figure 8**) [36,37]. Ce système permet une libération constante du principe actif avec une cinétique d'ordre zéro jusqu'à la fin de la libération [37-39]. L'eau pénètre dans la pompe à une vitesse bien déterminée qui dépend essentiellement de la perméabilité de la membrane et de la pression osmotique dans le réservoir [36]. Il se forme alors une solution saturée de principe actif qui est libérée à une vitesse contrôlée en partie par la taille de l'orifice. Environ 60 à 80 % de la quantité totale du principe actif est libéré à une vitesse constante. En effet, dans la plupart des cas, une période de 30 à 60 minutes est observée avant d'atteindre une cinétique de libération d'ordre zéro. Cette période

correspond au temps nécessaire pour l'hydratation de la pompe osmotique [36]. La pompe osmotique a aussi l'avantage d'éviter l'effet de décharge initiale, observé avec les autres systèmes [37] et elle fonctionne notamment avec des molécules moyennement hydrosolubles.



**Figure 8 :** Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec la pompe osmotique.

### B/. Résines anioniques échangeuses de cations

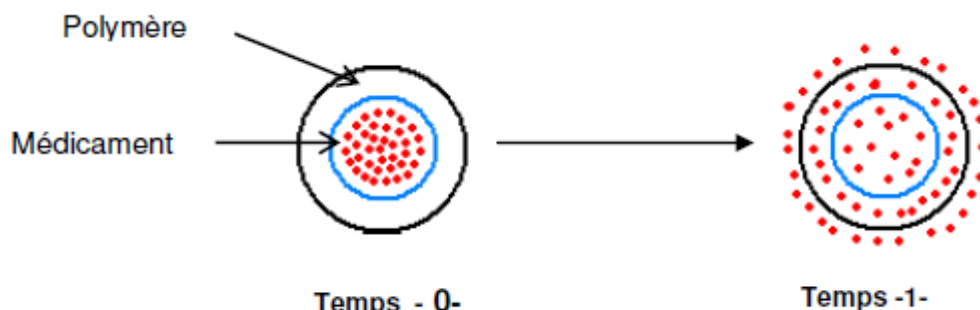
Ces systèmes libèrent le principe actif par échange ionique. La résine, un solide macromoléculaire insoluble dans l'eau, est chargée en groupements anioniques capables de retenir le principe actif. Lorsqu'elle entre en contact avec une solution ionique de nature et de concentration adéquate, le principe actif est échangé et libéré [40]. La vitesse de diffusion dépendra de la surface, de la longueur et de la rigidité de la résine [41]. La libération du principe actif étant essentiellement dépendante de l'environnement ionique autour de la résine, ce type de système suppose être moins sensible aux variabilités physiologiques du tractus gastro-intestinal. Toutefois, la charge ionique du milieu extérieur peut varier en fonction du régime alimentaire, du type de boissons ingérées ou de diverses pathologies [40]. Ainsi, les résines échangeuses d'ions ne peuvent pas être considérées comme un système de premier choix pour fournir une libération prolongée d'un PA.

### C/. Systèmes réservoirs (systèmes enrobés)

Le principe actif, entouré d'une membrane polymérique perméable, se trouve compacté au centre du système (noyau) (**Figure 9**) [37, 38]. La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse [42]. L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif [39]. Ces systèmes ont le grand avantage d'approcher une cinétique de libération d'ordre zéro, où la vitesse de diffusion est constante [42]. Ceci s'applique notamment à un système réservoir saturé en principe actif afin d'obtenir un équilibre en gradient de concentration entre les interfaces interne et externe de la membrane pendant une certaine période [42].

Par contre, ce système n'est généralement pas biodégradable, nécessitant une seconde chirurgie pour son retrait. Les membranes ne fonctionnent généralement pas pour la libération à long terme de grandes molécules. De plus, ce système est souvent plus onéreux à concevoir que les autres.

Enfin, en cas de perte de contrôle comme par exemple une fuite du système par rupture de membrane la situation peut devenir grave parce que toute la quantité de principe actif est subitement libérée dans l'hôte, phénomène communément appelé « dose dumping » [37, 38]. Par la suite le système réservoir est devenu un choix moins populaire dans le domaine de la libération contrôlée [37].



**Figure 9** : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir.

**D/. Systèmes matriciels :**

« Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes et formant un réseau destiné à piéger le principe actif d'une manière uniforme et résistant à la désagrégation ». Elles sont surtout monolithiques (comprimés, capsules), mais aussi multi-particulaires (granulés, mini-granules, microsphères et mini-comprimés). 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 Theiwagt[45] Il s'agissait d'une préparation à base d'un principe actif (méthyle-sulfate d'hexocyclium) incorporé dans un plastique physiologiquement inerte. Le principe actif était libéré à raison de 46% la première heure, 36% les trois suivantes et la totalité vers la huitième heure. Selon Chandrasekaran et coll[46], la paternité du terme « matrice » a été attribuée à T. Higuchi[47,48] qui 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 10**)[50, 51].



**Figure 10.** Schématisation d'un système matriciel

Par conséquent, la libération du principe actif se fait par sa dissolution à l'intérieur de la matrice polymère suivie par sa diffusion [52]. Toutefois, dans le cas

des principes actifs peu solubles, la dissolution peut devenir un facteur limitant. La vitesse de dissolution 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 dissout 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 [53].

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 sont les plus utilisés parmi les nombreuses formes pharmaceutiques utilisées pour la libération contrôlée car ils sont [30] :

- les plus simples à produire par compression directe avec faible coût.
- les plus sûrs à cause de la dispersion du principe actif dans une matrice continue et unique de polymère.
- ils évitent le risque du dumping de dose par dommage à la membrane [54].

#### **I.1.7.2. Classification des matrices**

On a retenue ici la classification rapportée par C. Brossard [55] ; elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs.

Selon cette classification on peut distinguer trois grandes catégories de matrices :

##### **A- Les matrices hydrophiles**

##### **B- Les matrices inertes**

- matrices minérales
- matrices plastiques

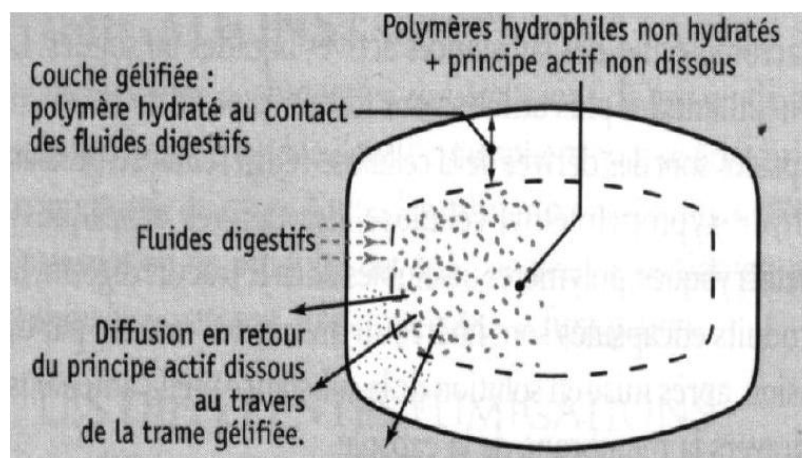
##### **C- Les matrices érodables**

- matrices lipidiques
- matrices polymériques

### A. Matrices hydrophiles (gonflement par hydratation) :

Les matrices hydrophiles sont composées de polymères capables de retenir le principe actif pendant un laps de temps prolongé en formant une gangue gélatineuse au contact du milieu de dissolution.

Le principe actif est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. Avec l'entrée du solvant, le polymère solide à l'état vitreux, gonfle. La température de transition vitreuse diminuant, le polymère passe à l'état caoutchouteux pour ressembler à un gel. Il se crée ainsi un front de séparation gel – solide qui progresse vers le centre du système. Avec la relaxation macromoléculaire associée à la transition à l'état caoutchouteux, le principe actif est alors capable de diffuser vers l'extérieur [56]. Le gonflement de la matrice, issu du phénomène de gélification, se produit par hydratation des chaînes de polymère (ponts hydrogènes entre les molécules d'eau et les chaînes de polymère) [57]. La diffusion de l'eau à l'intérieur de la matrice s'effectue dès contact avec le milieu de dissolution. La présence d'eau entre les chaînes de polymère augmente leur mobilité, facilitant ainsi le transport du principe actif à l'intérieur de la matrice. Le principe actif est donc libéré par diffusion à travers la couche visqueuse gélifiée mais également par érosion partielle des chaînes de polymère (Figure 11). Cette dernière est engendrée par le démantèlement des chaînes lorsque la concentration hydrique devient trop importante. Elle correspond à un changement brusque des propriétés rhéologiques du gel [58].



**Figure 11** : Représentation d'une matrice hydrophile : Mécanisme de libération du principe actif

**B. Les Matrices Inertes.**

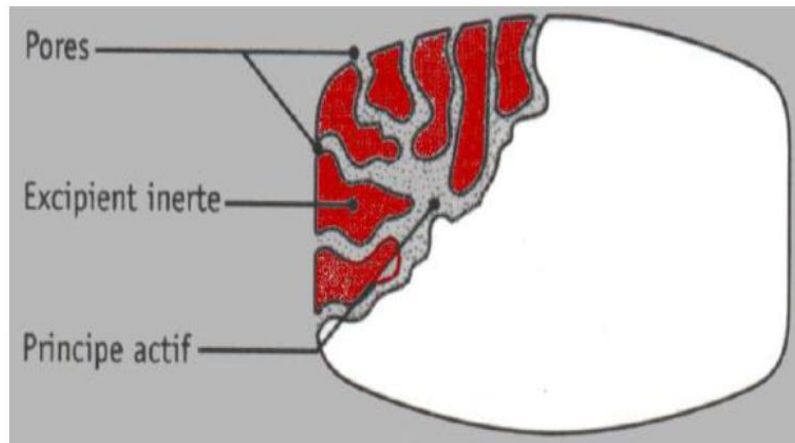
Les matrices inertes, appelées également insolubles ou de façon parfois incorrecte plastiques, sont constituées d'un support insoluble formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif.

Ces matrices sont caractérisées par le fait qu'elles ne subissent pas de modification de forme lors du transit gastro-intestinal [59, 60]. Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse (**figure 12**) qui est un élément structurel de la forme galénique (squelette insoluble) et à un mécanisme de libération du principe actif indépendant des conditions extérieures et donc très peu influencé par les variables physiologiques.

Il est possible de moduler la vitesse de libération en changeant simplement la structure poreuse de la matrice. La libération du principe actif à partir de la matrice se fait d'abord par la libération plus ou moins importante d'une dose initiale de surface ensuite par l'épuisement graduel de la matrice en principe actif. La libération peut être schématisée en trois étapes :

- pénétration par capillarité du fluide environnant ou des liquides digestifs à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le réseau poreux de la matrice,
- dissolution progressive du principe actif,
- diffusion lente de la solution vers l'extérieur le long des canalicules de la matrice poreuse.

Parmi ces trois étapes qui ont lieu de façon concomitante, la dernière constitue le plus souvent l'étape contrôlant la cinétique de libération comme le décrit Higuchi pour les matrices dites granulaires ou hétérogènes.



**Figure 12 :** Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte

Il est important de noter que la dose initiale de surface qui est libérée par dissolution rapide du principe actif est directement disponible, ce qui assure un début d'action immédiate. Ensuite, la libération se poursuit par dissolution et diffusion continues le long des canalicules à l'intérieure du support jusqu'à épuisement de la matrice. Elle devra donc conserver son intégrité tout au long du processus.

En fonction de la nature de l'excipient insoluble constituant le réseau poreux, deux types de matrices inertes peuvent être distinguées : les matrices minérales et les matrices plastiques.

**Les matrices minérales :** Les matrices minérales d'emploi assez rare, sont généralement constituées d'un excipient pulvérulent d'origine minérale en forte proportion, le ciment. Ce dernier assure l'inclusion du principe actif par durcissement au cours de la formation de la matrice.

Les matrices minérales sont composées d'au moins deux éléments structurels :

1- Un excipient pulvérulent d'origine minérale qui représente l'agent matriciel : il peut s'agir par exemple de sulfate de calcium et de phosphate de calcium anhydres ou de talc. Ils donnent en présence d'eau un hydrate de consistance dure. Des silicates mixtes d'aluminium et de magnésium ainsi que le talc peuvent être également employés.

2- Un liant afin de permettre la formation du squelette de la matrice tel que l'éthylcellulose ou la polyvinylpyrrolidone. Ce liant permet la cohésion de la matrice.

La technique de fabrication la plus employée des matrices minérales est la granulation voie humide suivie de la compression. Ce type de matrices est peu développé.

❖ **Les matrices plastiques** : Les matrices plastiques sont essentiellement composées de polymères thermoplastiques insolubles qui doivent répondre à des critères plus spécifiques. Ces polymères doivent être totalement inertes, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal, non réactifs avec le principe actif et les autres adjuvants ; Ils doivent pouvoir former après compression une structure poreuse, mais cohérente et de plus ne pas présenter de toxicité, notamment celle qui serait liée aux additifs utilisés lors de leur synthèse qui peuvent être extraits en contact des sucs digestifs et qui peuvent ainsi être susceptibles de créer des irritations gastriques. Parmi les polymères utilisés on peut citer :

- l'éthylcellulose,
- les copolymères méthacryliques (Eudragit insolubles),
- les chlorures et acétate de polyvinyle....

Les procédés de préparation des matrices plastiques ne font pas appel à des technologies particulières ; ce sont des technologies classiques de préparation des comprimés.

Les matrices plastiques sont fabriquées le plus souvent par compression directe, effectuée après simple mélange du polymère avec le principe actif et les adjuvants de fabrication, ou encore par granulation par voie humide quand la compression directe n'est pas possible. Elles sont rarement fabriquées par granulation par voie sèche.

La plupart de ces polymères sont employés à des concentrations de 40 à 80% du poids du comprimé. La proportion du polymère nécessaire à l'obtention des matrices est en général plus faible lorsque la granulation humide est pratiquée au lieu de la compression directe.

Parmi les paramètres de formulation qui influencent la vitesse de libération, on peut citer :

- le procédé de granulation et de compression ;
- la nature et la granulométrie du polymère et du principe actif,
- la nature et la concentration des adjuvants ;
- la concentration du véhicule inerte.

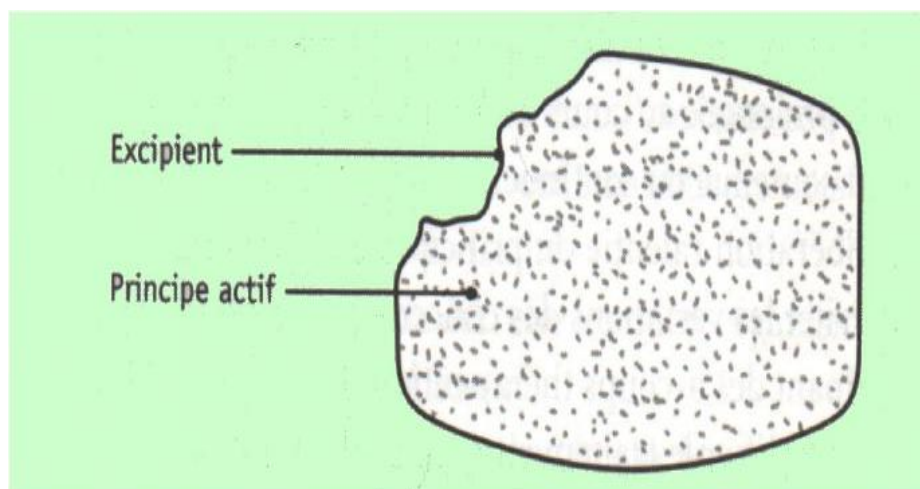
La vitesse de libération du principe actif à partir des matrices plastiques dépend essentiellement en plus des caractéristiques propres du principe actif, de la

mouillabilité du polymère, ainsi que de la porosité et de la tortuosité du support du constituant de la matrice.

### C. Les Matrices érodables (hydrophobe)

Les matrices érodables se différencient des matrices inertes et hydrophiles par le simple fait qu'elles subissent une certaine érosion lors de leur transit gastro-intestinal. Cette érosion est due à la composition de la matrice, c'est-à-dire la nature de l'agent matriciel qui subit l'action des enzymes et/ou du pH des sucs digestifs.

En fonction de la nature de celui-ci on distingue deux catégories de matrices à érosion lente, ce sont les matrices lipidiques et les matrices polymériques.



**Figure 13 :** Matrice érodable (libération par érosion du principe actif)

❖ **Matrices lipidiques :** Ce type de matrice libère le principe actif par diffusion et/ou érosion de la matrice lipidique par les lipases digestives [40]. S'agissant de corps gras, l'érosion de la matrice sera influencée par la présence de tensioactifs et la valeur du pH. La libération du principe actif dépend alors essentiellement de la diffusion du liquide de dissolution à travers la matrice lipophile. Cette dernière sera fonction de la nature et de la concentration de l'agent hydrophobe utilisé ainsi que des caractéristiques de la matrice – ex. épaisseur, présence d'agents hydrosolubles - et de la couche stagnante de diffusion [61]. Les matrices lipidiques sont principalement constituées d'excipients hydrophobes tels que les cires, les alcools gras, les glycérides, les esters d'acides gras et de glycérol et les huiles.

Généralement, le principe actif est mélangé au(x) corps gras liquide(s) ou ramolli(s) [62]. Ce mélange est ensuite refroidi, granulé, comprimé ou pelletisé[35].

❖ **Les matrices polymériques** : Les matrices érodables polymériques sont en général composées de polymères de solubilité pH dépendant tels que les polymères gastro-résistants utilisés en enrobage par film. Ils permettent d'obtenir des matrices à érosion lente et peu sensibles aux variations de pH des liquides digestifs.

Les principaux polymères gastro-résistants sont l'acétylphtalate de cellulose, les phtalates de l'hydroxypropylméthylcellulose, les copolymères méthacryliques...

Des polymères solubles peuvent également réaliser des matrices érodables (tels que polyvinylpyrrolidone ou le copolymère de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle).

La libération du principe actif à partir de la matrice érodable résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de la diffusion du principe actif à l'intérieur de la matrice.

### I.1.7.3. Choix de la matrice polymérique

Les matériaux polymères sont largement utilisés pour modifier la libération des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques solides comme les comprimés matriciels à libération contrôlée ou prolongée. Les polymères utilisés dans les matrices

peuvent être ioniques ou non ioniques, donc insensibles au changement du pH du milieu biologique. On donne quelques polymères utilisés dans ce domaine [63, 64] :

**A/. Polymères naturels et biodégradables** : ce sont des polymères à base de protéines et de polysaccharides (albumine, cellulose...).

**B/. Polymères Synthétiques et biodégradables** : comme les polyesters.

**C/. Polymères synthétiques non-dégradables** : Poly (éthylène-co-vinyl acétate).

Les formes galéniques et les Microsphères (système monolithique) préparées dans cette étude sont composées de principe actif pur, monomères ou copolymères supports d'agent actif dispersé dans différentes matrices afin d'étudier l'effet de la matrice sur la modification de la libération. Pour cela, les matrices suivantes ont été testées dans ce travail :

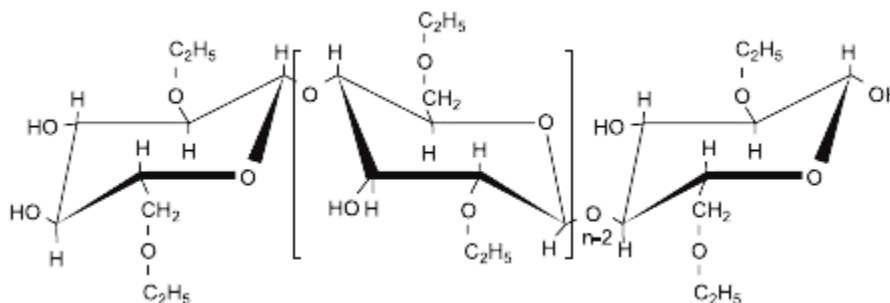
### A. Les polymères naturels :

Les polymères naturels sont des matériaux synthétisés par les êtres vivants [65] : végétaux, animaux et 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 retenus dans notre travail, l'éthylcellulose qui a été choisie comme polymère d'encapsulation biocompatible, approuvé par la (FDA) Food and Drug Administration (USA) pour l'application pharmaceutique [66].

- **L'éthylcellulose**, appelée souvent l'éther éthylique non ionique de cellulose, est un dérivé de la cellulose dans lequel une partie des groupes « hydroxyle » des unités glucosiques ont été transformés en groupes « éthoxylique »

(Figure 14)



**Figure 14 :** Formule structurale de l'EC

En effet les dérivés cellulosiques présentent certaines propriétés nécessaires qui permettent de protéger le principe actif en utilisant la méthode de la « Microencapsulation par évaporation de solvant ». En particulier, ces polymères sont solubles dans un solvant organique (dont la température d'ébullition est inférieure à celle de l'eau), tout en étant hydrophobes. L'éthylcellulose est fabriqué à partir de cellulose végétale (généralement issue de bois ou de coton). Il est pratiquement

insoluble dans l'eau mais soluble dans plusieurs solvants organiques tels que les alcools, éthers, cétones et esters. Il est utilisé comme additif alimentaire sous le numéro E462, typiquement en tant qu'émulsifiant, agent d'enrobage ou épaississant.

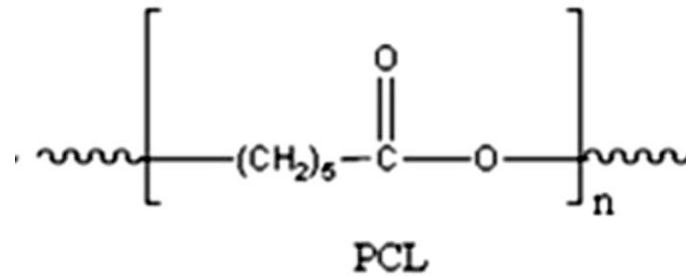
L'éthylcellulose a été largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique et pour la microencapsulation en raison de : sa stabilité vis-à-vis de la lumière, la chaleur, l'oxygène, l'humidité et les produits chimiques ; sa non toxicité ; sa non irritabilité ; sa capacité à absorber la pression et donc protéger le comprimé de fracture lors de la compression ; qu'elle soit non gonflable et insoluble dans l'eau, donc sa compacité et sa porosité jouent un rôle clé dans la libération du médicament hydrophobe.

### B. Les polymères synthétiques

**Les « biopolymères » :** Les matériaux « biopolymères » ou « bioplastiques » sont produits au départ de ressources renouvelables (amidon, sucres) soit via une voie chimique ou biotechnologique 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 le poly( $\epsilon$ -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 [67]. Ces dernières années les polymères biodégradables ont été largement utilisés dans la formulation des médicaments [68–72].

Nous avons retenu Le **poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL)** dans notre étude comme polymères biodégradables, grâce aux bonnes caractéristiques et propriétés biologiques telles que : sa biocompatibilité, sa biodégradabilité, sa non-toxicité, sa perméabilité élevée, son utilisation dans les systèmes de libération contrôlée est très intéressante. Le PCL (**Figure 15**) est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique [73], il favorise le prolongement de la libération des agents actifs [72–74].

Les polycaprolactones ont même été aussi choisis pour la fabrication des microsphères [74–77] et des nanoparticules [78] grâce à leurs poids moléculaires moyens bas.



**Figure 15** – Structure de poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL).

### C. Les polymères Biocompatibles :

Les polymères biocompatibles, sont utilisés dans le commerce pour la préparation de film d'enrobage pour une libération contrôlée. Ces polymères comme les polyoléfines sont des polymères et des copolymères d'hydrocarbures éthyléniques, le poly(alcoolvinylique) (PVA), le poly-vinyl pyrrolidone (PVP) et les dérivés acrylique (poly(acrylique) acide, et les dérivés polyméthacrylates (EudragitR, poly[butyl methacrylate-co-(2 dimethyl amino ethyl) methacrylate co-methyl methacrylate]) et le poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl acetate) 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[79].

Dans notre travail de thèse, nous avons préparé et étudié des formes galéniques (forme disque) et des microsphères composées d'agent actif (acide salicylique, ésoméprazole, dispersé dans des matrices copolymères synthétisés à base de N-vinyl-2-pyrrolidone. Ces copolymères sont insolubles dans les milieux aqueux et les milieux gastro-intestinaux reconstitués.

Ainsi nous avons choisis le polymère et les copolymères synthétisés suivants :

- Poly vinyl pyrrolidone
- poly(N-vinyl-2-pyrrolidone -co-acetate de vinyl)
- poly(N-vinyl-2-pyrrolidone -co-styrène)
- poly(N-vinyl-2-pyrrolidone -co- pirrydine)

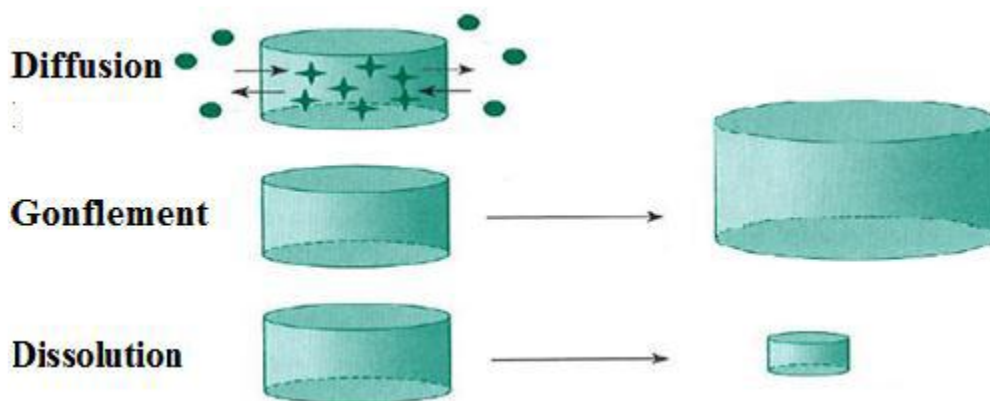
## I.1.8. Libération du principe actif dans les systèmes matriciels

### I.1.8.1. 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 polymorphes du principe actif 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 (**Figure 16**).



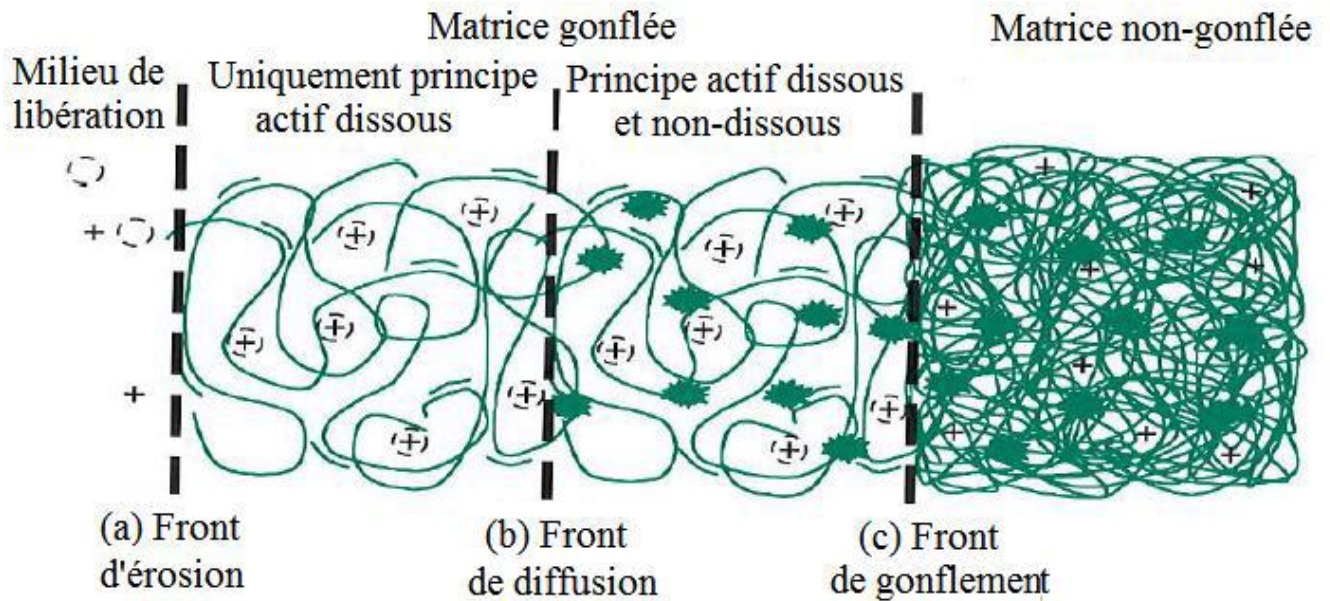
**Figure 16** : Processus de transport de masse.

**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.

**b. Gonflement du polymère** : 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 et l'apparition d'un « front de gonflement » qui sépare la partie non gonflée (mobilité réduite)/partie gonflée (mobilité accrue), il en résulte une augmentation de la vitesse de libération. La diffusion du principe actif est limitée dans la partie sèche (non gonflée) (**Figure 17**).



**Figure 17.** La mobilité des macromolécules.

**c. Dissolution du polymère :** En fonction des propriétés des polymères, la dissolution est plus ou moins rapide, la diminution des chemins de diffusion engendre l'augmentation de la vitesse de libération des principes actifs (PA).

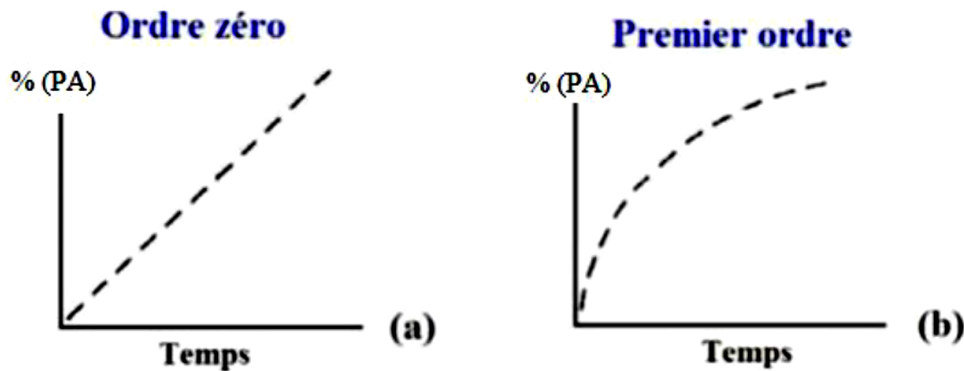
### I.1.8.2. Cinétiques de libération

Le système idéal voudrait que l'on obtienne une cinétique de libération d'ordre zéro (**Figure 18**). Or ce n'est pratiquement jamais le cas car les conditions de diffusion varient généralement au cours du temps avec l'apparition des 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 [80].

- 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.

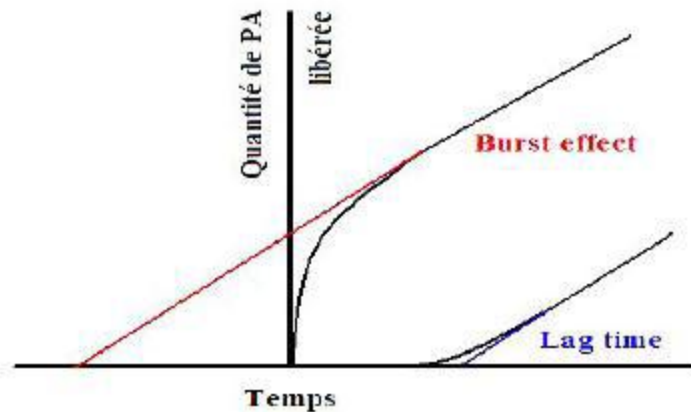
- Lors qu'apparaissent les phénomènes de relaxation liés à l'érosion et/ou au démantèlement des chaînes de polymère, la libération est régie par une loi exponentielle non-Fickienne [81,82].



**Figure 18.** Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée

Dans certains cas, la libération initiale ne suit jamais une cinétique d'ordre 1. Comme montré sur la (Figure 19), il arrive qu'une importante quantité de principe actif soit libérée dès que la forme entre en contact avec le liquide de dissolution [84].

Cette importante libération initiale est alors suivie d'une diffusion prolongée du principe actif. Ce phénomène s'appelle le « *burst effect* ». Se produisant essentiellement en présence des formes matricielles, il peut être à l'origine d'un échec lors du développement d'une forme à libération prolongée.



**Figure 19.** Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération.

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

- **Conditions de fabrication** : le principe actif peut se concentrer en surface lors de la fabrication ou du stockage de la forme matricielle.
- **Manque de cohésion de la matrice** : force de compression trop faible, teneur en agent liant insuffisante.
- **Hétérogénéité de la matrice** : un « *burst effect* » peut apparaître si des pores ou des fissures apparaissent à l'intérieur et/ou en surface de la matrice lors de la fabrication.

### I.1.9. Rappel théorique du modèle de diffusion

Notre travail a porté sur la réalisation de systèmes matriciels sous forme de disques et de 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. Après l'étude expérimentale, nous avons pu modéliser nos résultats expérimentaux par des modèles qui utilisent les solutions analytiques ou numériques décrites par Crank [83] et permettent de calculer aisément les diffusivités. Pour cela, et quel que soit le cas, il est nécessaire de faire un rappel théorique des lois de Fick. Ce modèle nous a permis de calculer et d'évaluer les différents coefficients de diffusion des principes actifs étudiés.

**I.1.9.1. Traitement mathématique de diffusion selon Fick**

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

La première loi de Fick est alors annoncée comme suit :

$$\Phi = -D \cdot S \cdot \frac{\partial C}{\partial x} \text{ (Eq. 2)}$$

$\Phi$  : 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.

$D$  : le coefficient de diffusion (Diffusivité).

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

$$J_s = -D \cdot \frac{\partial C}{\partial x} \text{ (Eq.3)}$$

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

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D \cdot \frac{\partial C}{\partial x} \right) \text{ (Eq.4)}$$

Nous décrivons la théorie de diffusion dans un disque selon les solutions proposées par Crank 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 :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D \cdot \frac{\partial C}{\partial x} \right) \text{ (Eq.5)}$$

En considérant les conditions initiales et aux limites suivantes :

$$t=0 \quad c_{(x,0)}=c_0 \quad \text{pour } -h/2 < x < h/2$$

$$t>0 \quad c(\pm h/2,t)=c_\infty \text{ pour } x=\pm h/2$$

$C_\infty$  : 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 solution de l'équation (3) est donnée par :

$$\frac{c-c_0}{c_\infty-c_0} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \exp\left(\frac{-(2n+1)^2 \cdot \pi^2 \cdot D \cdot t}{h^2}\right) \cos \frac{(2n+1) \cdot \pi \cdot x}{h} \quad \text{(Eq.6)}$$

La quantité de matière diffusante au temps t est donnée par :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left[\frac{-(2n+1)^2 \cdot \pi^2 \cdot D \cdot t}{h^2}\right] \quad \text{(Eq.7)}$$

« D » dans les temps courts «  $M_t/M_\infty < 10\%$  » :

La concentration en matière diffusante donnée aux temps courts est :

$$\frac{c-c_0}{c_\infty-c_0} = \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{(2n+1)h-x}{4\sqrt{Dt}} + \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{(2n+1)h+x}{4\sqrt{Dt}} \quad \text{(Eq.8)}$$

Et la masse transférée est :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{h^2}\right)^{\frac{1}{2}} \left\{ \pi^{-\frac{1}{2}} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{nh}{2\sqrt{Dt}} \right\} \quad \text{(Eq.9)}$$

L'équation (9) est encore simplifiée au premier terme dans les temps les plus courts de la cinétique

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{Dt}{\pi h^2} \right)^{\frac{1}{2}} \text{ (Eq.10)}$$

Cette équation simplifiée permet de déterminer le coefficient de diffusion ( $D_{t,c}$ ). Il est alors calculé à partir de la pente P de la droite  $\frac{M_t}{M_\infty} = f(\sqrt{t})$  :

$$D = \frac{p^2 h^2 \pi}{16} \text{ (Eq.11)}$$

On ne s'intéresse qu'aux valeurs des coefficients de diffusion dans les temps courts puisque le temps de séjour du médicament le long du tractus digestif est court (**10heures**).

### I.1.9.2. Application du modèle de diffusion de Fick aux Microsphères

La diffusion de Fick est une caractéristique des systèmes étudiés car elle décrit la mobilité du principe actif dans une matrice à une température fixe et dans un milieu de libération donné. La diffusion dépend alors de la structure de la matrice et de la taille des microparticules (le diamètre moyen). Les coefficients de diffusion sont calculés avec le rayon moyen des Microsphères. Il est à noter que la matrice des microparticules peut présenter une certaine porosité ou tortuosité.

Dans ce cas, si le modèle de diffusion de Fick est valable, les diffusivités calculées sont des coefficients efficaces. Ils représentent à la fois, la diffusion dans les pores et dans la matrice :

- Diffusion dans les pores : transfert du principe actif dans le milieu d'étude liquide présent dans le réseau des canules ou pores.
- 🚦 Diffusion par solubilisation : transfert du principe actif solubilisé dans la matrice à travers les segments des chaînes polymérique.

Selon la structure du polymère et la nature du principe actif, l'un ou l'autre des deux mécanismes prédomine. On peut aussi préciser le cas où les Microsphères peuvent présenter des défauts qui peuvent être à l'origine des anomalies rencontrées lors de l'interprétation du mécanisme de libération :

- Ces systèmes peuvent avoir une distribution en taille large. Par conséquent, il y aura des grosses particules qui contiennent plus d'agent actif et qui le libèrent moins vite et de petites particules qui contiennent à l'inverse moins d'agent actif et qui le libèrent plus rapidement.
- Ces systèmes peuvent contenir des particules non sphériques avec des distorsions. Ils peuvent être aussi de structure non uniforme où le principe actif n'est pas distribué uniformément dans le système matriciel. Le profil de libération peut facilement changer dans ce cas. Pour calculer les différents coefficients de diffusion nous avons appliqué les modèles développés ci-dessus.

### I.1.9. 3. Modèles mathématiques empiriques de la diffusion du P.A

Les équations des modèles empiriques et mécanistiques proposés pour décrire la libération de molécules actives à partir de matrices polymériques sont nombreuses. Nous avons appliqué deux modèles mathématiques à notre étude afin de mieux identifier le mécanisme de libération du principe actif étudié : (Higuchi et Korsmeyer-Peppas)

#### A/ Modèle d'Higuchi :

En 1961 Higuchi, a proposé un modèle mathématique capable de décrire la libération des principes actifs solubles et peu solubles incorporés dans des matrices solides ou semi solide [47, 48]. Initialement conçu pour les systèmes planaires, il a ensuite été étendu à différentes géométries et des systèmes poreux [84]

L'équation ci-dessous résume le modèle d'Higuchi. Selon lui, la libération de médicament dépend de la racine carrée du temps en obéissant à la loi de Fick qui décrit la diffusion.

$$Q_t = K_H t^{1/2} + a \quad (\text{Eq. 12})$$

$Q_t$  : quantité de médicament libéré au temps  $t$ .

$K_H$ : constante de libération d'Higuchi.

Selon cette équation, le taux de principe actif libéré est proportionnel à la racine carrée du temps. La constante «  $K_H$  », qui est fonction du coefficient de diffusion, est

considérée comme une constante de libération d'Higuchi et est utilisée pour décrire la vitesse de libération de l'agent actif.

« a » est considérée comme une constante qui peut évaluer l'effet « burst » lorsque la libération est rapide et l'effet retard lorsque la libération est lente aux premiers instants.

### **B/ Modèle de Korsmeyer-Peppas:**

Proposé en 1983 par Korsmeyer et al [85], ce modèle est généralement utilisé pour décrire une libération dominée par le phénomène de diffusion, il est exprimé par la formule suivante :

$$\frac{m_t}{m_\infty} = K t^n \quad (\text{Eq. 13})$$

$m_t / m_\infty$  : fraction de médicament libérée au temps t.

$k$  : constante de vitesse de libération

$n$  : exposant de libération.

Les données de libération *In-vitro* sont tracées par le logarithme du pourcentage cumulé du P.A libéré en fonction du logarithme de temps.

Lorsque  $n=0,5$ , le mécanisme de libération suit la loi de diffusion de Fick et est dépendante du temps. Si  $n$  est supérieur à 0,5, la libération suit un mécanisme non Fickien ; dans ce cas plusieurs mécanismes peuvent être impliqués, la plupart du temps, une diffusion couplée à une érosion ou à des phénomènes d'hydratation et gonflement de matrices polymériques. Tandis que, lorsque  $n$  est inférieur à 0,5, le mécanisme est caractérisé comme quasi-Fickien

## **I.2. Généralités sur la micro encapsulation**

### **1.2.1. Introduction**

La microencapsulation est une des techniques de conservation de la qualité des substances sensibles et une méthode pour la production des matériaux avec de nouvelles propriétés intéressantes. C'est un procédé consistant à enfermer des particules micrométriques dans une coquille de polymère, qui à son tour les isole et les protège

de l'environnement extérieur. Le produit obtenu par ce procédé est appelé les microparticules qui diffèrent par leur morphologie et leur structure interne. Historiquement, les premiers essais d'encapsulation remontent aux années 30, quand les deux chimistes Bungenburg de Jong et Kass ont découvert la coacervation, un phénomène physique permettant de réaliser des systèmes colloïdaux [86].

### **I.2.2. Définition de la microencapsulation**

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau support, enrobant une matière active [87].

La technique d'encapsulation permet d'immobiliser le principe actif, de le protéger du milieu extérieur, de contrôler et cibler sa libération ou encore de le structurer [88].

### **I.2.3. Caractérisation des microparticules :**

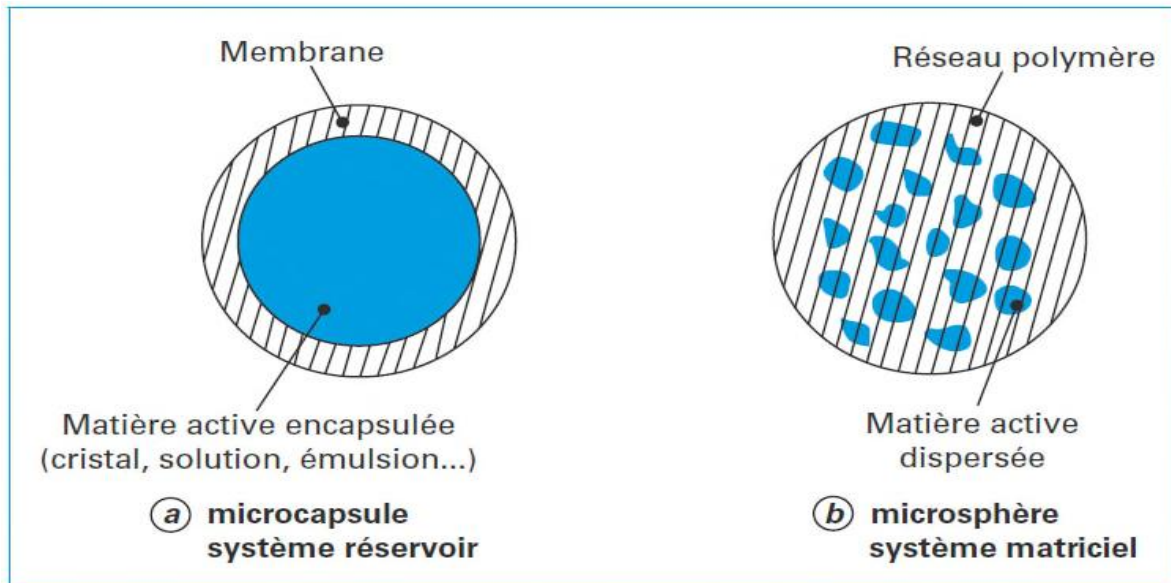
Les microparticules présentent une taille comprise entre 1µm et 1mm [89] et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active.

- **Les matières actives** sont d'origines très variées : principes actifs pharmaceutiques, cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, micro-organismes, cellules, ou encore catalyseurs de réaction chimique...
- **Les matériaux enrobants** sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides [90].

Comme le précisent Boh et Sumiga [91], la substance encapsulée peut se présenter sous la forme de fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou encore d'un composé gazeux.

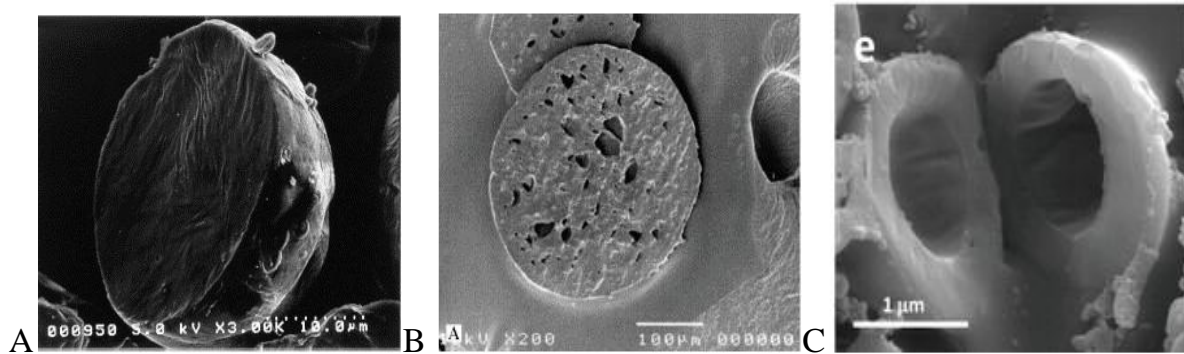
### **I.2.4. Classification des microparticules**

Deux types de structures internes de microparticules polymériques peuvent être observés (**Figure 20**) [92]:



**Figure 20** : Schéma représentant la morphologie des microparticules.

- **Les microcapsules (les systèmes réservoirs ou systèmes dépôts)** : sont des structures réservoirs et sphériques, elles sont constituées d'un cœur généralement huileux entouré par une mince paroi de polymère dont l'épaisseur n'excède pas quelques nanomètres, le principe actif est généralement dissous dans le cœur huileux, mais peut aussi être adsorbé sur la surface des microcapsules. Dans cette géométrie, les taux d'encapsulation peuvent être particulièrement élevés : entre 85% et 90% de masse de matière active par rapport à la masse de microparticules[93].(Figure 21.C)
- **Les microsphères (systèmes matriciels ou systèmes monolytiques)** : sont des structures matricielles, de forme sphérique, constituées de polymères de référence (bio) dégradables. Dans le cas de microsphères, le principe actif est soit incorporé à l'intérieur d'un réseau polymère durant la formation des microsphères. Dans ce cas, les teneurs en matière active sont faibles : de l'ordre de 20% à 35% mais parfois ces taux peuvent atteindre 50% [93].(Figure 21.A et 21.B)



**Figure 21.** Photographies obtenues par microscopie électronique à balayage représentant : **A.** microsphère dans laquelle le principe actif est dissout dans le matériau enrobant [94]; **B.** microsphère dans laquelle le principe actif est dispersé dans le matériau enrobant [95]; **C.** microcapsule [96].

#### I.2.4.1. Caractéristiques physico-chimiques des microparticules :

Un certain nombre de facteurs physico-chimiques, permettent de caractériser la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère :

- Charge électrique de surface (potentiel zêta),
- Mouillabilité
- Porosité
- Tortuosité des pores
- Degré de gonflement

La production de microparticules s'accompagne fréquemment d'une certaine polydispersité en taille : distribution gaussienne, apparition de deux ou plusieurs populations.

Seules les techniques basées sur la formation de gouttelettes ou sur la polymérisation en milieu dispersé permettent l'obtention de microparticules proches de la monodispersité. Comme la taille moyenne et la distribution granulométrique sont en relation directe avec la surface spécifique des microparticules, ces paramètres vont influencer sur des propriétés telles que la libération de la matière active dans le milieu environnant.

#### I.2.4.2. Quantification de l'actif encapsulé

Le principe actif présent au sein des microparticules est caractérisé par plusieurs grandeurs [97, 98] :

- La plus commune est le rendement d'encapsulation qui a pour formule :

$$\text{Rendement d'encapsulation} = \frac{m(\text{des microsphères obtenues})(g)}{m(\text{polymère} + \text{principe actif introduit})(g)} \times 100 \text{ (Eq.14)}$$

- la teneur en principe actif ou taux d'encapsulation, qui est défini comme :

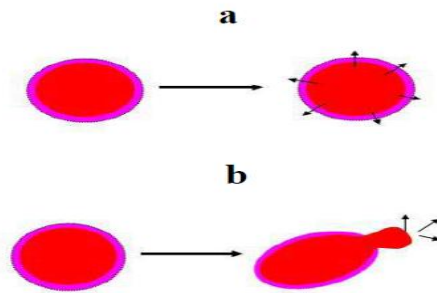
$$\text{Teneur en principe actif} = \text{taux d'encapsulation} = \frac{m(\text{masse active encapsulée})(g)}{m(\text{particules})(g)} \times 100 \text{ (Eq.15)}$$

- Enfin, l'efficacité d'encapsulation est également un paramètre utilisé lors de la réalisation de microparticules :

$$\text{Efficacité d'encapsulation} = \frac{m(\text{masse active encapsulée})(g)}{m(\text{masse active introduite})(g)} \times 100 \text{ (Eq.16)}$$

■ La micro encapsulation à nombreux avantages, parmi ses majeurs avantages on trouve : Contrôle la libération de la substance encapsulée :

La microencapsulation permet le transfert de masse entre l'intérieur et l'extérieur d'une capsule via le contrôle des propriétés physiques et chimiques de la membrane. Normalement, il y a deux types de processus pour atteindre ce but : soit la diffusion à travers la membrane, soit l'éclatement de la membrane. Au niveau de la diffusion, le contrôle de la taille des pores de la membrane, l'épaisseur de la membrane, et le gradient de concentration des molécules spécifiques, permettent de contrôler la délivrance continue des principes encapsulés (**Figure 22.a**). Par exemple, un arôme encapsulé fonctionne beaucoup plus longtemps qu'un arôme libre du fait d'une diffusion lente et continue. Au niveau de l'éclatement de la membrane, toute la matière encapsulée est libérée en même temps (**Figure 22.b**).



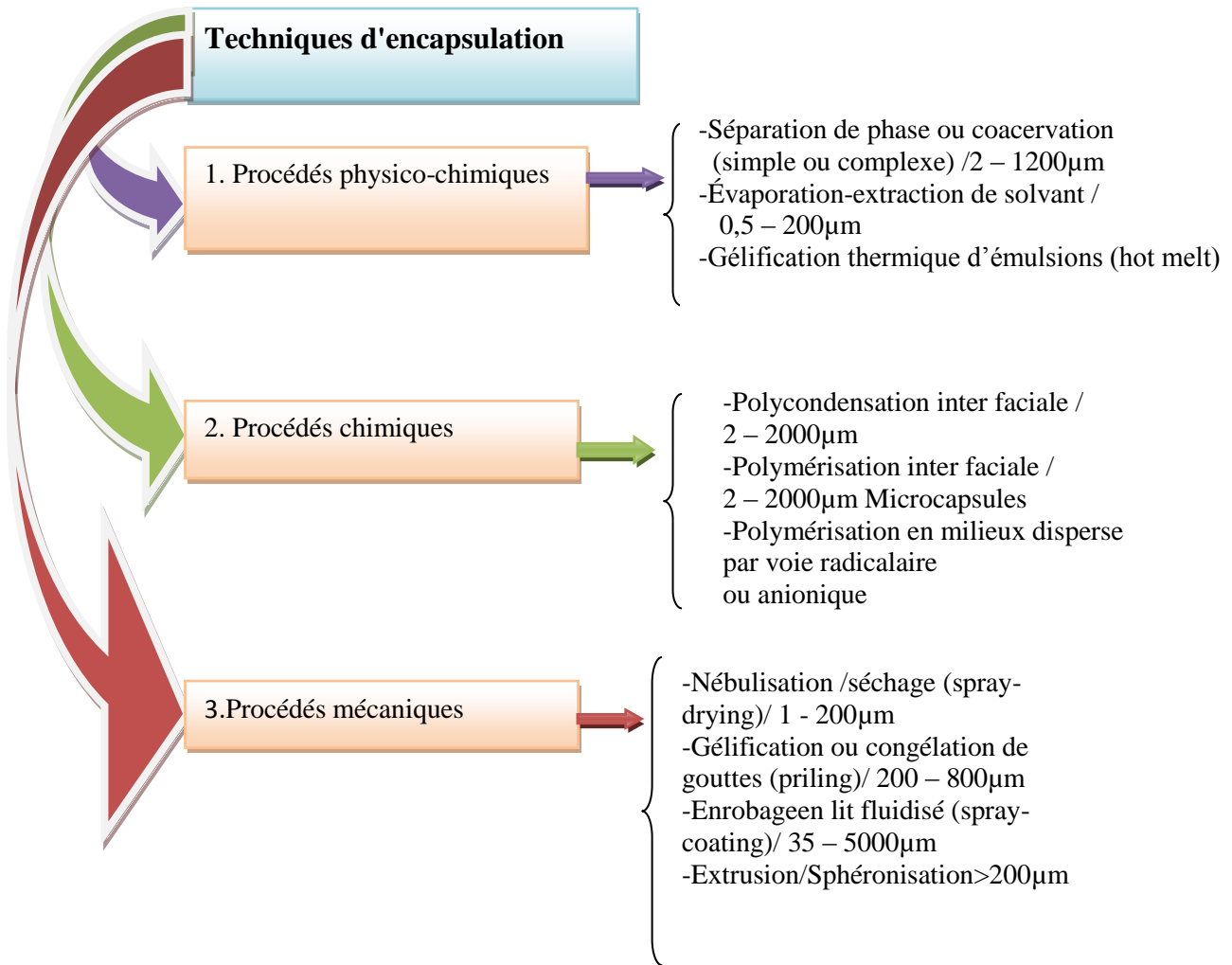
**Figure 22:** Deux principes de la délivrance des substances encapsulées.  
(a) Diffusion à travers la membrane. (b) Éclatement de la membrane.

### I.2.5. Procédés d'encapsulation

Les procédés de microencapsulation sont variés et il est nécessaire de les classer pour faire un choix approprié lorsque l'on doit résoudre un problème de formulation dans ce domaine. Plusieurs classifications existent, toutes aussi valables les unes que les autres.

Une classification intéressante peut aussi s'opérer en tenant compte du principe de la microencapsulation, qui permet ainsi de répartir les procédés industriels en trois groupes (**Figure 23**) [90]:

- ❖ Procédés physico-chimiques.
- ❖ Procédés chimiques
- ❖ Procédés mécaniques.



**Figure 23.** Schéma général des différents procédés de la production des microparticules par microencapsulation

Ainsi nous avons cité les différentes techniques de micro encapsulation existantes et utilisées pour la formulation de principes actifs. Le tableau 2 montre que chacune de ces techniques génère des particules avec des caractéristiques différentes.

Tableau 2. Caractéristiques des différentes méthodes d'encapsulation [99].

Technique	Avantages	Inconvénients	Classification des particules	Nature et forme physique des actifs encapsulés
<b>Nébulisation/séchage (spray drying)</b>				
	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
<b>Enrobage en lit d'air fluidisé (spray coating)</b>				
Procédés mécaniques	Absence de réaction chimique Films d'enrobage uniformes	Granulométrie initiale élevée avec une distribution étroite (>100µm) Agglomération	Microcapsule	Hydrophile ou hydrophobe, solide
<b>Gélification ou congélation de gouttes (sprilling)</b>				
	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
<b>Polycondensation interfaciale en émulsion</b>				
Procédés chimiques	Contrôle de l'épaisseur de la paroi ainsi que de la masse moléculaire des chaînes formées Coût faible Équipement usuel	Possibilité de réactions chimiques non contrôlées entre la matière active et les monomères Nombreux lavages nécessaires	Microcapsule  Microsphère	Hydrophile ou hydrophobe, liquide
<b>Concentration simple ou complexe</b>				
	Absence de solvant organique Utilisation de matériel usuel et de conditions ambiantes	Agents réticulants classiques toxiques (glutaraldéhyde)	Microcapsule (microsphère possible pour concentration)	Hydrophobe, liquide
<b>Gélification thermique d'émulsion (hot melt)</b>				
Procédés physico-chimiques	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
<b>Évaporation/extraction de solvant</b>				
	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

Il est à noter que bien que les méthodes de préparation des microparticules soient variées, la plupart sont basées sur le phénomène d'évaporation ou d'extraction du solvant.

Le procédé de micro encapsulation par évaporation de solvant est sélectionné dans ce travail pour élaborer les systèmes micro particulaires souhaités.

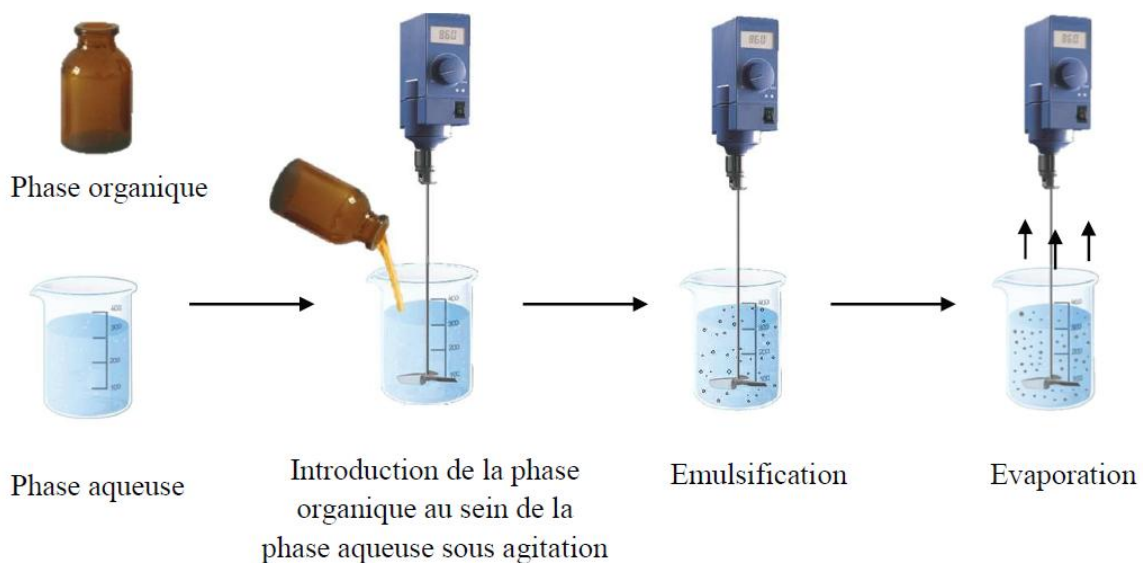
### I.2.5.1. Technique de micro encapsulation par émulsion-évaporation desolvant :

La micro encapsulation par évaporation de solvant fait intervenir :

- une phase organique contenant le polymère, le solvant ainsi que le principe actif à encapsuler qui est dissout ou dispersé
- une phase aqueuse contenant un agent stabilisant
- un système d'agitation plus ou moins cisailant
- un système d'évaporation à pression et température ambiantes ou à pression réduite

Le principe de la microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simplifiée repose sur deux étapes (**Figure 24**) [100, 101]:

- l'émulsification relative au mélange sous agitation des phases organiques et aqueuses stabilisée grâce à l'agent stabilisant.
- l'étape d'évaporation durant 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 24.** Schématisation des différentes étapes d'un procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.

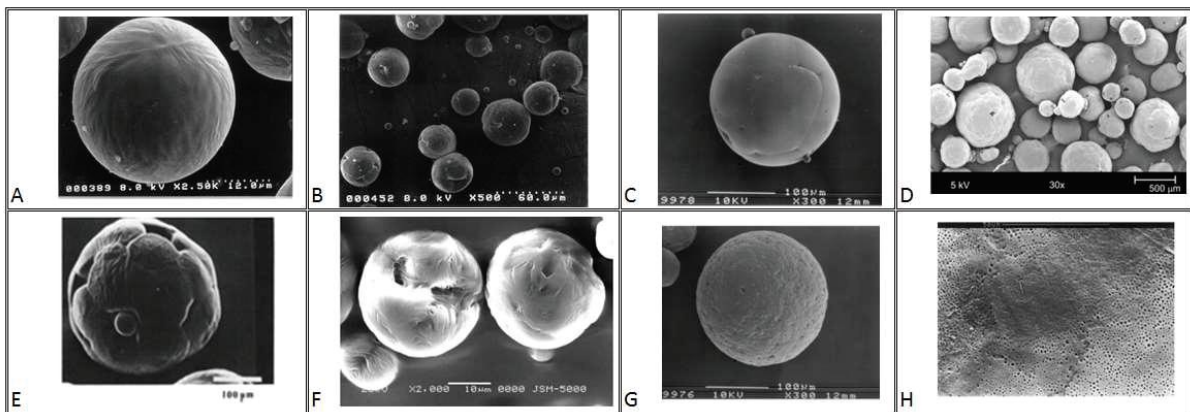
En s'appauvrissant en solvant, le polymère contenu dans les gouttelettes de phase organique précipite en encapsulant le principe actif. Il est donc obtenu des microsphères qui pourront être filtrées ou laissées en suspension. S'il ne se produit aucun phénomène de déstabilisation, la taille des particules sera directement fonction de la taille des gouttelettes d'émulsion. De plus, les conditions d'évaporation doivent être sélectionnées de manière rigoureuse dans le but d'obtenir des particules contenant le solvant à l'état de traces afin de respecter les limites des réglementations en vigueur. Dans le cas d'une encapsulation de principe actif hydrophile, la méthode d'évaporation de solvant en émulsion simple mentionnée précédemment nécessite quelques modifications.

En effet, lors de l'émulsification il s'effectue un partage entre la phase organique et la phase aqueuse qui résulte en la perte du principe actif en faveur de la phase aqueuse externe. Des alternatives sont possibles de par 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 [102]. 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 dans laquelle l'actif sera solubilisé dans l'eau de la première émulsion eau/huile qui sera ensuite dispersée dans une solution aqueuse contenant un agent de surface pour réaliser une émulsion double de type eau/huile/eau. 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 [103-105].

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  $\mu\text{m}$ . La teneur maximale en principe actif est inférieure à 25% [89, 101, 106]. L'inconvénient de cette technique réside dans le fait qu'elle nécessite l'utilisation de solvants organiques laissant des traces non négligeables dans les microsphères obtenues [101].

### I.2.5.2. Les paramètres influençant la microencapsulation par évaporation de solvant:

Les propriétés des microparticules varient en fonction des paramètres de formulation et du procédé tels que la nature du polymère et du principe actif, la vitesse d'agitation, la viscosité de la phase dispersante, la concentration en agents stabilisants et les conditions d'évaporation. Par exemple, à même procédé d'encapsulation et polymère enrobant utilisés, les morphologies des microparticules obtenues peuvent être très différentes (**Figure 25**). De même, les tailles et taux d'encapsulation sont variables. Il semble donc intéressant d'étudier l'influence de chaque facteur sur les caractéristiques des particules et sur leur cinétique de libération au regard de la littérature.



**Figure 25.** Exemples de morphologies de microparticules : **A.** lisses[94]; **B.** avec des cicatrices et des défauts[94]; **C.** avec des cicatrices[107]; **D.** rugueuses [108]; **E.** trouées[109]; **F.** trouées[110]; **G.** poreuses[107]; **H.** zoom sur une surface poreuse[102].

#### I.2.5.2.1. Influence des paramètres chimiques sur les caractéristiques des microparticules

##### A]. Le solvant de la phase organique

Des travaux de recherche réalisés pour étudier l'effet du solvant sur le taux d'encapsulation montrent que les meilleurs rendements sont obtenus avec la précipitation rapide du polymère et la concentration élevée du polymère dans la phase organique [111].

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 évaporation rapide avec un résiduel faible au sein des microparticules formées
- Possédant une faible toxicité

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 [112]. 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 [113,114]. A l'inverse, par exemple, le dichlorométhane qui présente une grande immiscibilité avec l'eau, confère aux particules une forme sphérique [115]. 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 [116]. 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 [117]. 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 relié à la solubilité du solvant organique dans la phase aqueuse externe.

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

**B].La nature du principe actif**

Lorsqu'il s'agit de principe actif partiellement soluble dans l'eau, la double émulsion est plus favorable car les actifs hydrophiles migrent préférentiellement vers le milieu aqueux externe et les actifs hydrophobes se partagent davantage en faveur de la phase organique. Le processus de partage et donc de perte de l'actif se produit principalement durant les premiers instants de l'émulsification, si le polymère précipite rapidement en périphérie des gouttelettes cela limitera les pertes [116]. Cependant, dans le cas de simple émulsion les principes actifs hydrophiles ne seront que très peu encapsulés [117] et le taux d'encapsulation est nettement important lorsqu'il s'agit d'actifs hydrophobes [118,119].

**C].Le polymère d'enrobage :**

Différents polymères ont été utilisés pour ce type d'encapsulation. En effet, le polymère choisi dépend du domaine d'utilisation des microparticules. La masse moléculaire des polymères utilisés dans la microencapsulation par évaporation de solvant est un paramètre très important. En effet, l'augmentation de la masse molaire du polymère conduit à l'accroissement de la viscosité de la phase dispersée et de la taille des microsphères, d'où une cinétique de libération plus rapide et plus élevée. Comme montré dans quelques travaux [101,111].

**D]. Le couple principe actif/ polymère (PA/Pol.)**

L'affinité entre le principe actif et le polymère possède un certain impact sur l'efficacité de l'encapsulation ; fait dû par exemple à l'hydrophobicité du polymère matrice, sa cristallinité ... [120, 121]. Ce phénomène d'affinité entre le principe actif et la matrice d'enrobage peut être aussi expliqué par le fait que lorsque la masse molaire du polymère diminue, le nombre de fonctions terminales de type acide carboxylique par exemple augmente [121], 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 [122-123] et ont montré qu'une augmentation du rapport principe actif/polymère est favorable à un taux d'encapsulation plus élevé jusqu'à un certain seuil. De ce fait, il a été démontré que la quantité d'actif possible d'être encapsulé au

sein d'unemicroparticule 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 par fois un état de surface troué [94, 124-126]. De plus, une quantité en actif trop important augmente les risques de perte à cause de l'espace limité disponible à l'intérieur desmicrosphères notamment après le rétrécissement résultant de l'évaporation du solvant [101]. Dans tous les cas et quel que soit l'affinité du principe actif et du polymère concernés, il existe un taux maximal d'encapsulation pour un couple polymère/actif donné au-delà du quel le principe actif va se solubiliser dans la phase aqueuse ou former des cristaux[118].

#### **E].L'agent stabilisant**

L'augmentation de la concentration du tensio actif conduit à la diminution de la taille des microparticules, dû au fait de l'affaiblissement de la tension inter faciale "gouttelettes organiques / phase aqueuse continue" et à la stabilisation de l'émulsion [122,127].

#### **F].La Fraction de phase organique/aqueuse**

La littérature propose différentes théories quant à l'influence du rapport volumique entre la phase organique et la phase aqueuse externe sur la taille des microparticules. En effet, il n'y a aucune influence sur la taille des particules formées pour un rapport de la fraction de phase dispersée /phase aqueuse de 1/5 à 1/25 [128]. 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 [61]. De même, il a été démontré qu'une augmentation du rapport de la fraction de phase organique par rapport à la phase aqueuse externe de 1/100 à 1/10 a pour conséquence une diminution de la taille des particules de 75µm à 40µm [129].

D'une part les études empiriques ont montré que la solidification des gouttelettes d'émulsion est rapide avec des émulsions diluées. D'une autre part, lorsque les rapports de fraction phase organique/phase aqueuse sont égaux à 1/100 et 1/200, le solvant contenu dans les gouttelettes de phase organique diminue rapidement jusqu'à atteindre 10% de sa concentration initiale en 40 secondes [130]. Ce résultat

peut être expliqué par un transfert rapide de masse de solvant, provoqué par des conditions Sink plus favorables (volume en phase aqueuse externe plus important). Ainsi, un séchage rapide va provoquer une distribution plus homogène en actif au sein des microparticules qui ne seront pas en contact prolongé avec la phase aqueuse externe. Par ailleurs, ce fait a également pour conséquence l'obtention d'une concentration résiduelle en solvant au sein des microparticules plus importante jusqu'à 76 fois en diminuant par 10 le rapport entre les fractions phase organique/aqueuse. Le tableau 3 résume l'impact des conditions chimiques sur les propriétés des microsphères.

**Tableau 3** : impact des conditions chimiques sur les propriétés des microsphères [137]

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

### **I.2.5.2.2. Influence des paramètres physiques sur les caractéristiques des microparticules**

#### **A]. Impact de la température**

La viscosité de la phase organique et l'évaporation de solvant dépendent de la température. En augmentant la température, la viscosité diminue et la taille des gouttelettes tend à diminuer. A partir d'une certaine température, le solvant s'évapore plus rapidement en entraînant, à l'inverse, l'augmentation de la viscosité de la phase dispersée [132].

#### **B]. Effet de la vitesse d'agitation et du cisaillement**

Durant la formation des gouttelettes, la vitesse de rotation des pales influe sur la taille des microparticules. Généralement, en augmentant la vitesse de rotation, la taille des microparticules diminue. Cela peut être expliqué par l'énergie dissipée pour la rupture des gouttelettes qui conduisent à la diminution de la taille des gouttelettes [128,133,134].

#### **C]. 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 [101], [130], [135].
- 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 [101].
- La troisième étape prend place à un temps critique "tc" 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 la phase organique deviennent

riches en polymère, notamment à la périphérie, et donc la diffusivité du solvant au sein de la phase dispersée diminue.

L'évaporation du solvant peut être réalisée à température ambiante ou contrôlée, à pression ambiante ou réduite. Le procédé choisi influencera différemment les propriétés des microparticules résultantes en modifiant les configurations des matrices polymériques enrobantes ainsi que les matières actives. Si le principe actif se trouve totalement dissout dans la phase organique lors de l'émulsification, il peut précipiter dans les microsphères durant la précipitation du polymère sous une forme cristalline ou amorphe. De plus, la cristallinité des microsphères a une influence directe sur la morphologie. En général, une évaporation sous pression atmosphérique permet d'obtenir des microparticules possédant un état de surface rugueux.

Le tableau 4 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 4** Influence des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères [101]

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

**Références Bibliographiques**

- [1](Rohm pharma. Eudragit RL et RS, « Emploi dans l'industrie pharmaceutique ». Document Inf. RL/RS, 1984).
- [2]G Odian,« Reaction of Polymers, Principles of Polymerization»,2<sup>ème</sup>Ed,JohnWiley,New-York,1981
- [3]J.M. Ayache, J. Ph. Devissaguet et A. M Guyot-Hermann, Galencia II, Biopharmacie, Technique et Documentation, Paris,1<sup>ère</sup>Ed, 584, 1978.
- [4]Lahnin Adil, Les formes galéniques orales à libération modifiée, Thèse de Doctorat, Univ. Cheikh Anta Diof de DAKAR, Nigéria, 2002.
- [5]Langer R., 1990. New methods of drug delivery.Science 249: 1527-1533. Le Bail P., Morin F.G., et Marchessault R.H.,1999. Characterization of a crosslinked
- [6] Malgorzata Smola.,2008. Contribution à l'étude de la formulation et de l'analysePhysicochimique de formulations pédiatriques micro émulsionnées. Thèse de doctorat en Sciences Pharmaceutiques, université de Louis Pasteur.
- [7]Toutain, P.L, Bousquet-Melou, A.JV et PharmacolTherpeut. 2004,27,455-466.
- [8]Kolli, E.M. Thèse de doctorat en science médicale, Université Jean Monnet Saint-Etienne.1992, 181.
- [9]Felt O, Baeyens V, Zignani M, Buri P etGurny R., 1999. Encyclopedia of controlled drug delivery. E. Mathiowitz ed., Wiley and sons, Inc., New York, 605-626.
- [10]JonnathanGoogle., 2008. Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université deBruxelles.
- [11]Blanchard.,1978. J.Gastrointestinal absorption. II. Formulation factors affecting bioavailability. Am. J. Pharm. 150, 132–151.
- [12]Serge Ferry., 2000. L'usage du médicament, Edition technique et documentation, 68-76.
- [13]James Swarbrick., 2007. Encyclopedia of pharmaceutical technology, third edition,Informa Healthcare USA, Inc. volume 1, 208-211.
- [14]Le Hir A., 2001. Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8<sup>ème</sup> édition. Masson.

- [15] Ludden, T.M.,1991. «Non-linear Pharmacokinetics», ClinPharmacokinet, 429-446.
- [16]Richard A. Kendall and Abdul W. Basit.,2000. The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms, 39-41. 139
- [17] Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms:Development, Evaluation and Application of in vitro/ in vivo Correlation, 1997, U.S. Depart of Health and Human Services, FDA, CDER
- [18] K. Amighi., In : Formes à action ou à libération modifiée ; Cours de Pharmacie Galénique et Biopharmacie, Université Libre de Bruxelles., 2007, 7.
- [19] Dash A.K. etCudworth II G.C., 1998.Therapeutic applications of implantable drugdelivery systems.Journal of Pharmacological and ToxicologicalMethods40: 1-12.
- [20]Pharmacopée Européenne, 6 ème édition, DEQM, Conseil de l'Europe (Strasbourg), Editor. 2010.
- [21]P. Buri, J. Suisse Pharm., 1976, 114, 405.
- [22] Uchizono, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, Mc Graw Hill. p. 1-39.
- [23] Capan, Y., Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée, in Sci. Techn. Pharm. 1984, Vigot (Editions): Paris. p. 43-47.
- [24]Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé, «Monography 01/2014:0478- Comprimés », in European Pharmacopeia 7.2, 2011.
- [25]USP30NF25 U.S.P. Convention, Editor. 2007.
- [26] P. BURI, Introduction, in Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Medical. 1985, TEC & DOC Lavoisier: Paris. p. 3-4.
- [27] Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, Pharmaceuticals, Controlled Release of, in Encyclopedia of Physical Science and Technology. 2001, Academic Press: New York. p. 791- 803.
- [28]Qiu Y., Zhang G., 2000. In: Research and development aspects of oralControlledrelease dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook ofPharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, NewYork,2000.465-504.
- [29]Raphael M. Ottenbrite.,2005.“Controlled-release Technology” in EPSE 2nd ed., Suppl. Vol., Virginia Commonwealth University. p. 164–186

- [30] Puisieux F., Seiller M., And Devissaguet J. P., Les systèmes de délivrance des médicaments : un réel progrès pour la thérapeutique\*. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2006. 64(4): p. 219-259.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [36] R.K. Verma, D.M. Krishna, et S. Garg, "Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems". *Journal of Controlled Release*, (2002), 79 pp. 7-27.
- [37] A.K. Dash et G.C. Cudworth, "Therapeutic applications of implantable drug delivery systems", *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, (1998), 40 pp. 1-12.
- [38] M. Danckwertset A. Fassihi, "Implantable controlled release drug delivery systems": a review, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, (1991). 17 pp. 1465-1502.
- [39] V.V. Ranade , "Drug delivery systems". *Implants in drug delivery. Journal of Clinical Pharmacology*, (1990), 30 pp. 871-889.
- [40] Hui H-W., Robinson J.R. Lee V.H., 1987, In : *Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems*, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 373-432.
- [41] Jantzen G.W., Robinson J.R., 2002. In: *Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems*, *Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics*, Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker, New York, 501-528.

- [42] Ingani H.M., Timmermans J., Moës A.J., 1987. Conception and in vivo investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit, *Int. J. Pharm.* 157-164.
- [43] P. Buri. Définition et classification des systèmes matriciels. in S. T. P. PHARMA., pages 193–199, 1987.
- [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.
- [45] D.J. Campbell and J.G. Theivagt. Determination of drug release from gradual release preparations. *Drug standards*, 26 :73–76, 1958.
- [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.
- [49] J. Lazarus and J. Cooper. Absorption, testing and clinical evaluation of oral prolonged action drug. *J. Pharm. Sci*, 50 :715–732, 1961.
- [50] N. A. Peppas and C. Bindschaedler. *S T P Pharma*, 2 :38–46, 1986.
- [51] Dunn R L. Polymeric matrices in "Polymeric mgs and drug delivery systems. 469. ACS Symposium, Washington U.S.A, 1991.
- [52] 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.)
- [53] F Brouillet. Contribution au développement de matrices hydrophiles à base d'amylose substituée : aspects physicochimiques et galéniques. PhD thesis, Université de Montréal, 2007.
- [54] Hoffman A.S., The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 2008. **132**(3): p. 153-163.
- [55] Brossard C., Les Formes Galéniques Orales Matricielles In *Actualités Pharmaceutiques*. 2000. P. 46-48.
- [56] Schierholz J.M., 2001. Drug delivery devices to enhance performance and improve outcome. *Drug Delivery Systems & Sciences* 1: 52-56.

- [57] Kiil S., Dam-Johansen K., 2003, Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial frontmovements, *J. Control. Release* 90, 1-21.
- [58] Colombo P., Santi P., Bettini R., Brazel C.S., 2000, Drug Release from Swelling-Controlled Systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 183-209.
- [59] Brossard D., L.D.Y.E.C., Matrices à action prolongée in *R Science et techniques Pharmaceutiques*. 1976. p. 341-345.
- [60] Salomon J. L. And Doelker E., Formulation des comprimés à libération prolongée I. Matrices inertes., in *Pharm. Acta Helv.* 1980. p. 174-182.
- [61] Venkatraman S., Davar N., Chester A., Kleiner L., 2000, In : An overview of Controlled Release Systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 431-463.
- [62] Goole J., Vanderbist F., Amighi K., 2007. Development and evaluation of new Multipleunit levodopa sustained-release floating dosage forms, *Int. J. Pharm.* 334, 35-41.
- [63].K. Lawrence, W. Fung, M. Saltzman, Polymeric implants for cancer chemotherapy, 120 Olin Hall. School of Chemical Engineering, Cornell University, Ithaca, NY 14853, USA, 1997.
- [64]. A. Sosnik, J. das Neves, B. Sarmiento, *Prog. Polym.Sci.*, 2014, 39(12), 203.
- [65]. Chandra, R, and R Rustgi. *Progress in Polymer Science*, volume 23, chapter , Biodegradable polymers, pages 1273–1335. 1998.
- [66]. S. Salatin, J. Barar, M. Barzegar-Jalali, M. Jelvehgari, *Res. Pharm. Sci.* , 2017, 12(1), 244.
- [67] Kim, D Y, and Y H Rhee. Biodegradation of microbial and synthetic polyesters by fungi. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 61(4) :300–308, 2003.
- [68] X Yang, B Zhu, T Dong, P Pan, X Shuai, and Y Inoue. *Macromolbiosci.* 8 :1116, 2008.
- [69] S Sahoo, ASasmal, D Sahoo, and P Nayak. *J. Appl. Polymer Science*, 118 :3167, 2010.
- [70] Z Mao, B Wang, L Ma, C Gao, and J Shen. *Nanomedicine : Nanotechnology, biology, and medicine.* 3 :2015, 2007.

- [71] V Natarajan, N Krithica, B Madhan, and P K Sehgal. *J. Pharmaceutical Sciences*, 100 :195, 2011.
- [72] K Diaf, Z El Bahri, N Chafi, L Belarbi, and AMesli. *Chemical papers*.66(8),2012.
- [73] L Belarbi, N Boudouaia, and A Mesli. *Physical and Chemical News*, volume 46. 2009.
- [74] MR Aberturas, J Molpeceres, M Guzman, and F Garcia.*J Microencapsul*, 19:61, 2002.
- [75] RC Mundargi, S Srirangarajan, SA Agnihotri, SA Patil, S Ravindra, SB Setty, and TM Aminabhavi. *J. Controlled Release*, 119 :59, 2007.
- [76] S Gibaud, N Jabir Al Awwadi, C Ducki, and AAstier. *Int J Pharm*, 269 :491, 2004
- [77]Wawrezynieck A and Benoit J P. *Medecine-Sciences*, 24 :659–664, 2008.
- [78]Tamaro L, Russo G, and Vittoria V. *Journal of Nanomaterials*, 8 :10–1155,2009.
- [79] S Muschert, F Siepmann, B Leclercq, B Carlin, and J Siepmann.  
SimulatedFoodeffects on drug release from ethylcellulose : Pva-peg graft copolymer-coated pellets. *DrugDev. Ind. Pharm*, 36(2) :173–179, February 2010.
- [80] V. H. Li, J. R. Robinson, V. H. Lee., In : *Influence of Drug properties and routes of drugadministration on the design of sustained and controlled release systems, Drugs and thePharmaceutical Sciences : Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*, Ed. D.L.Wise, Marcel Dekker, New York, 1987, p. 61.
- [81] G. W. Jantzen, J. R. Robinson, In: *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics*, Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker, New York, 2002, 501.
- [82]P. G. Welling, M. R. Dobrinska., In: *Dosing Consideration and Bioavailability Assessment ofControlled Drug Delivery Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Controlled DrugDelivery Fundamentals and Applications*, Marcel Dekker, New York, 1987, 253.
- [83]J. Cranck, «The Mathematics of Diffusion», Clarendon, Oxford, 2nd.Chap.6, 1975, 85.
- [84]Grassi M and Grassi G. *Curr. Drug Deliv*, volume 97. 2 edition, 2005.
- [85]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.

- [86] G. Bassi, G. K. "aspects physico-chimique de l'encapsulation et de la desencapsulation des probiotiques " thèse de doctorat de l'université de Strasbourg. 2010.
- [87] Thies, C., 1987. Microencapsulation. Encyclopedia Pol. Sci. Eng., 9, 724–745.
- [88] Poncelet D., 2006. Microencapsulation: fundamentals, methods and applications, J. Blitz, V. Gun'ko (Eds.), Surface chemistry in biomedical and environmental science, Springer, Netherlands, 23–24.
- [89] Benoit J.P., Richard J., Venier-Julienne M.C., 2013. Microencapsulation. Techniques de l'ingénieur, J2210, 1–22
- [90] Richard J., Benoit J.P., (2000), Microencapsulation, Technique de l'Ingenieur . J 2210, p1 –20.
- [91] Boh, B., Sumiga, B., ( 2008) : Microencapsulation Technology and its applications in building construction materials, RMZ Materials and Geoenvironment, Vol. 55, N°3, 329-344.
- [92] Giraud S., (2002) : Microencapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphaté ammonium - Application : élaboration d'un système polyuréthane monocomposant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile, Thèse de doctorat, Université Lille
- [93] S. Rabeau (2009), Etude d'un procédé continu d'une microencapsulation
- [94] Jeong J.C., Lee J., Cho K., 2003. Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres, J. Control. Rel., 92, 249–258.
- [95] 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.
- [96] Sanna V., Roggio A.M., Pala N., Marceddu S., Lubinu G., Mariani A., Sechi M., 2015. Effect of chitosan concentration on PLGA microcapsules for controlled release and stability of resveratrol, Int. J. Biol. Macromol., 72, 531–536.
- [97] Gupta K.C., Ravi Kumar M.N.V., 2001. pH dependent hydrolysis and drug release behavior of chitosan/poly(ethylene glycol) polymer network microspheres, J. Mater. Sci. Mater. Med., 12, 753–759.
- [98] Shu B., Yu W., Zhao Y., Liu X., 2006. Study on microencapsulation of lycopene by spray-drying. J. Food Eng., 76, 664–669.

- [99] Kerdudo A., 2014. Optimisation de la conservation des cosmétiques: impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation. Thèse de doctorat. Nice.
- [100] O'Donnell P.B., McGinity J.W., 1997. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 28, 25–42.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] Perez M.H., Zinutti C., Lamprecht A., Ubrich N., Astier A., Hoffman M., Bodmeier R., Maincent P., 2000. The preparation and evaluation of poly( $\epsilon$ -caprolactone) microparticles containing both lipophilic and hydrophilic drug, *J. Control. Rel.*, 65, 429–438.
- [104] 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.
- [105] C. Schugens, N. Laruelle, N. Nihant, C. Grandfils, R. Jerome, P. Teyssié, 1994. Effect of the emulsion stability on the morphology and porosity of semicrystalline poly L-lactide microparticles prepared by w/o/w double emulsion evaporation.
- [106] Freitas S., Merkle H.P., Gander B., 2005. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. *J. Control. Release*, 102, 313–332.
- [107] Le Ray A.M., Chiffolleau S., Iooss P., Grimandi G., Gouyette A., Daculsi G., Merle C., 2003. Vancomycin encapsulation in biodegradable poly( $\epsilon$ -caprolactone) microparticles for bone implantation. Influence of the formulation process on size, drug loading, in vitro release and cytocompatibility, *Biomaterials*, 24, 443–449.
- [108] 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( $\epsilon$ -caprolactone) loaded with Malathion pesticide: preparation, characterization, and in vitro controlled release testing, *J. Appl. Polym. Sci.*, 117 3419–3427.

- [109] Dubernet C., Benoit J.P., Couarraze G., Duchene D., 1987. Microencapsulation of nitrofurantoin in poly ( $\epsilon$ -caprolactone): tableting and in vitro release studies, *Int. J. Pharm.*, 35, 145–156.
- [110] 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( $\epsilon$  caprolactone) and their copolymers, *J. Microencapsul.*, 22, 25–36.
- [111] N. T. Hwisa, P. Katakam, B. Chandu, S. K. Adiki, *Biol. Med. Chem.*, 2013, 1, 8.
- [112] Maia J.L., Santana M.H.A., Ré M.I., *J. Chem. Eng.*, 2004, 21, 01.
- [113] Freytag T., Dashevsky A., Tillman L., Hardee G.E., Bodmeier R., *J. Control. Release*, 2000, 69, 197.
- [114] Herrmann J., Bodmeier R., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1998, 45, 75.
- [115] Shi M., Yang Y-Y., Chaw C-S., Goh S-H., Moochhala S. M., Heller S. Ng., *J. Controlled Release*, 2003, 89, 167.
- [116] Bodmeier R., McGinity J.W., *Int. J. Pharm.*, 1988, 43, 179. 56.
- [117] Van Dijkhuizen-Radersma R., Peters F.L., Stienstra N.A., Grijpma D.W., Feijen J., De Groot K., Bezemer J.M., *Biomaterials*, 2002, 23(6), 1527.
- [118] 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
- [119] Liggins R.T., D'Amours S., Demetrick J.S., Machan L.S., Burt H.M., *Biomaterials*, 2000, 21, 1959.
- [120] Chung T.W., Huang Y.Y., Liu Y.Z., *Int. J. Pharm.*, 2001, 212, 161.
- [121] Sah H., Toddywala R., Chien Y.W., *J. Control. Release*, 1994, 30, 201.
- [122] Mouffok M., Mesli A., Abdelmalek I., Gontier E., *J. Serb. Chem. Soc.*, 2016, 81(10), 1183.
- [123] Kiliçarslan M., Baykara T., *Int. J. Pharm.*, 2003, 252, 99.
- [124] Benoit M.A., Baras B., Gillbard J., *Int. J. Pharm.*, 1999, 184, 73.
- [125] Jeffery H., Davis S.S., O'Hagan D.T., *Pharm. Res.*, 1993, 10, 362.
- [126] Dhanaraju M.D., Sathyamoorthy 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

- [127] M. K. Das, K. Rama Rao, *Acta Polo. Pharm-Drug Res.*, 2006, 63,141.
- [128] A. André-Abrant, J.L. Taverdet and J.Jay, *Eur. Polym. J.*, 2001, 37, 955-963.
- [129] Jeyanthi R., Mehta R.C., Thanoo B.C., DeLuca P.P., 1997. Effect of processing parameters on the properties of peptide-containing PLGA microspheres, *J. Microencapsul.*, 14,163-174.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] R. C. Mehta, B. C. Thanoo, P. P. DeLuca. *J. Control. Rel.*, 1996, 41, 249
- [134] Z. Urbán-Morlán, S. E. Mendoza-Elvira, R. S. Hernández-Cerón, S. Alcalá – Alcalá, H. Ramírez-Mendoza, A. Ciprián-Carrasco, E. Piñón-Segundo, D. Quintanar-Guerrero, *J. Mex.Chem. Soc.*, 2015, 59, 173.
- [135] Li W.I., Anderson K.W., De Luca P.P., 1995b. Kinetic and thermodynamic model in the formation of polymeric microspheres using solvent extraction/evaporation method, *J. Control. Release*, 37,187-198.

# CHAPITRE II

## SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES POLYMÈRES ET COPOLYMÈRES VECTEURS

*« La connaissance s'acquiert par  
l'expérience, tout le reste  
n'est que de l'information »  
~ Einstein, Sciences~*

## **Synthèse et caractérisation des polymères et copolymère vecteurs**

### **Introduction**

Ce chapitre est consacré d'abord à la synthèse et caractérisation d'un polymère biodégradable : (Polyε-caprolactone : (PCL) et des copolymères biocompatibles à base de N-2-vinylpyrrolidone à un taux d'amorceur bien précis ; qui vont être utilisés par la suite comme matrices supports des principes actifs choisis dans ce travail ainsi le greffage de l'éthylcellulose par une fonction carboxylique tout en optimisant les conditions opératoires de greffage.

Pour identifier les polymères et les copolymères synthétisés, nous avons utilisé les techniques de caractérisation usuelles telles que la RMN<sup>1</sup>H, la spectroscopie infrarouge (IR), la Calorimétrie différentielle à balayage DSC et la Viscosimétrie.

### **II.1.Synthèse de poly (ε-caprolactone) :**

Le polycaprolactone (PCL) est un polyester aliphatique synthétique, hydrophobe, biodégradable, comportant une faible température de fusion d'environ 60°C et une température de transition vitreuse d'environ -60 °C. C'est un polymère semi-cristallin, non toxique, obtenu par polymérisation par ouverture de cycle du monomère ε-caprolactone [1,2], avec utilisation d'un catalyseur, le mécanisme est de type coordination-insertion avec rupture sélective du cycle lactone au niveau de la liaison acyle-oxygène. La chaîne caprolactone croît à partir de l'atome métallique de (fer) par insertion successive d'unités monomères. Le polyester obtenu est un polymère voire un oligomère avec des chaînes à terminaisons carboxylique et alcool.

Des réactions de polycondensation permettant l'obtention du PCL nécessitent des températures élevées (supérieures à 180°C), des temps de polymérisation très longs et l'élimination des sous-produits pour finalement ne conduire qu'à des polyesters de masses molaires peu élevées qui ne garantissent pas au matériau des performances thermomécaniques acceptables [3]

❖ **Réactifs utilisés :**

Les réactifs utilisés pour la synthèse du PCL ont été acquis auprès de marques de renommées ce qui atteste de leur grande pureté. Les caractéristiques physiques des réactifs utilisés sont reportées dans le tableau 5.

**Tableau 5 :** Caractéristiques des réactifs

Réactifs	M (g/mol)	Teb (°C)	Tf (°C)	g/cm <sup>3</sup>	Pureté (%)
$\epsilon$ -caprolactone <b>(monomère)</b>	114,14	235,3	-1,5	1,03	99,0
FeCl <sub>3</sub> . 6, H <sub>2</sub> O <b>(catalyseur)</b>	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

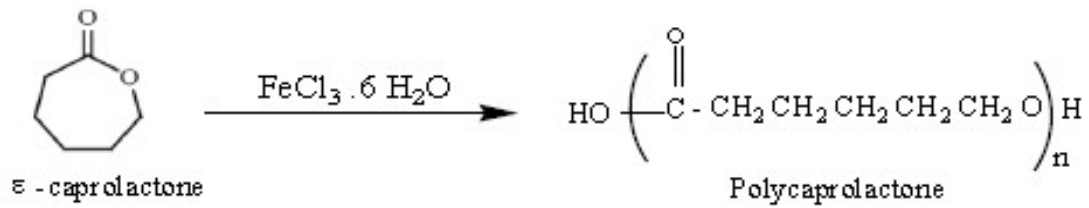
❖ **Mode opératoire**

L'homo polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone a été réalisée par ouverture de cycle en présence du chlorure de fer(III) dans un mélange de [472  $\mu$ mol de FeCl<sub>3</sub>. 6H<sub>2</sub>O et 20ml de  $\epsilon$ -caprolactone]. Le mélange réactionnel est laissé sous barbotage d'azote pendant trois heures à température ambiante. On obtient un précipité blanc (voir figure26). Le polymère obtenu a été solubilisé dans le chloroforme puis purifié par précipitation dans le méthanol, une filtration et un séchage sous vide [4] a donné un produit poudreux de couleur blanchâtre.



**Figure 26:** Polycaprolactone en masse

Le schéma général de la réaction de polymérisation est comme suit :

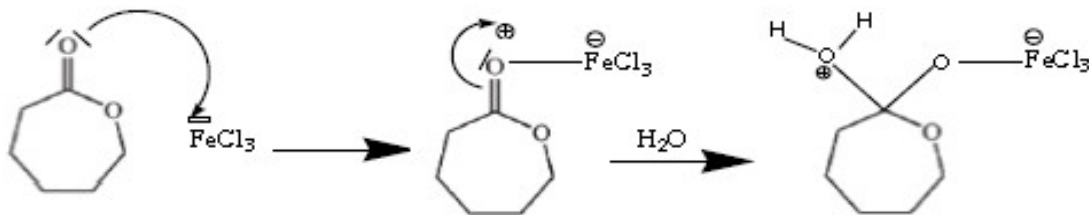


Réaction de polymérisation de PCL

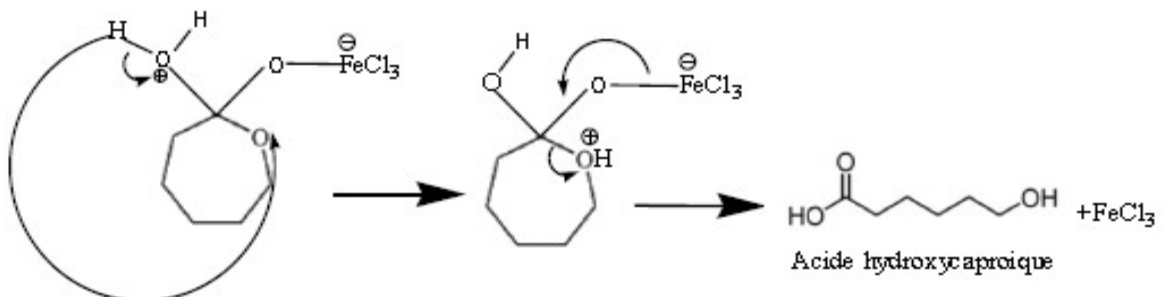
❖ **Mécanisme réactionnel :**

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

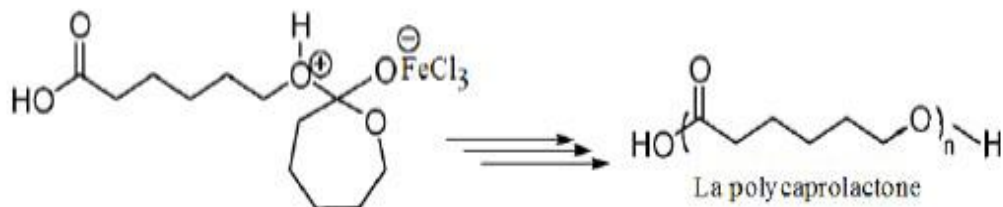
1) Attaque de l'oxygène du carbonyle par l'amorceur.



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 hydroxy caproïque avec une molécule de monomère activée :



❖ **Détermination du rendement:**

Le taux de rendement est donné par la formule suivante :

$$\text{Le rendement \%} = \frac{\text{quantité du monomère qui a réagit(g)}}{\text{quantité du monomère initial(g)}} \times 100$$

$$\text{Donc : Rend (PCL)} = \frac{17,9917}{20} = 89,96\%$$

### II.1.2. Caractérisation du poly ( $\epsilon$ -caprolactone)

#### A]. Analyse physique :

L'aspect physique de l'échantillon du Polycaprolactone

Obtenu est donné par la figure 27



**Figure 27** : produit poudreux de couleur blanchâtre

#### B] Solubilité du PCL

La solubilité du PCL préparé a été testée dans différents solvants disponibles au laboratoire, les résultats des tests de solubilité sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau 6 :** Solubilité du PCL dans différents solvants usuels

<b>solvant</b>	<b>Solubilité du PCL</b>
Eau	non soluble
Méthanol	non soluble
Ethanol	non soluble
Dioxane	peu soluble
Acétone	peu soluble
diméthylformamide	peu soluble
chloroforme	soluble
Dichlorométhane	soluble
Toluène	soluble
Tetrahydrofurane	soluble

**C].Analyse par Spectroscopie Infrarouge(FTIR):** La spectroscopie infrarouge à transformé de Fourier ou FTIR est une technique basée sur l'analyse vibrationnelle des liaisons chimiques d'un composé. Chaque fréquence de vibration et associées à un groupe moléculaire particulier. Un échantillon est traversé par des radiations électromagnétiques de longueurs d'onde comprise entre 2,5 et 25 $\mu$ m (domaine de l'infrarouge moyen) et l'enregistrement de l'absorption de l'énergie infrarouge en fonction de la fréquence de la radiation incidente donne le spectre IR de l'échantillon. Le type de groupes fonctionnels présents dans la molécule correspondant aux fréquences aux quelles l'absorption est observée.

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 tableau7 ou la position des bandes d'absorption est donnée en nombre d'ondes en  $\text{cm}^{-1}$ . Le spectre IR de PCL est présenté dans la figure 28.

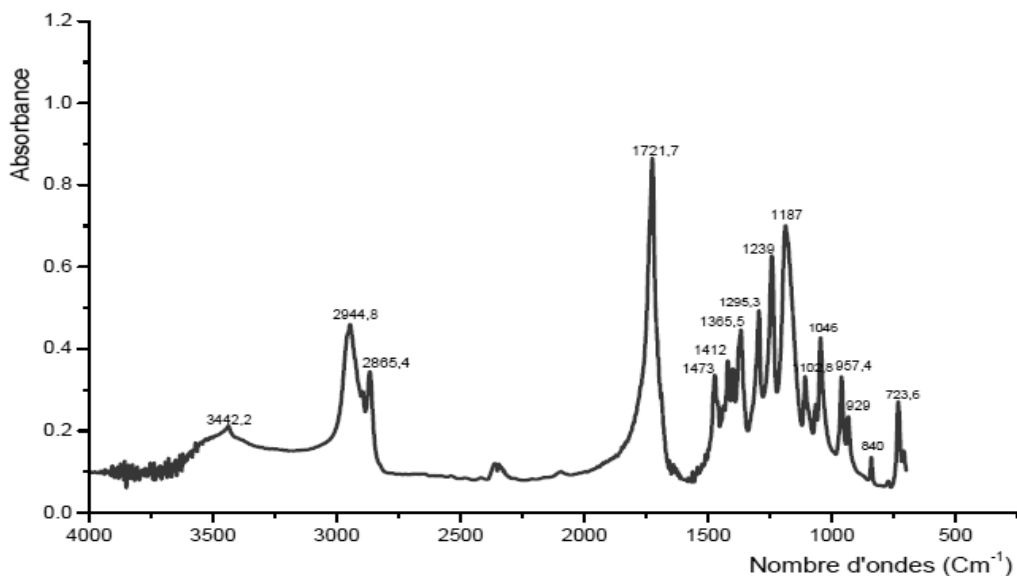


Figure 28 : Spectre IR du poly( $\epsilon$ -caprolactone).

Tableau 7 : Interprétation du spectre FTIR du PCL synthétisé.

N°	Groupements	Références (cm <sup>3</sup> )[5,6,7]	Bandes, observés (cm <sup>-1</sup> )
1	v OH	3438	3442,2
2	v CH <sub>2</sub> asy	2943	2944,8
	v CH <sub>2</sub> sy	2853	2865,4
3	v C=O de l'ester	1735	1721,7
4	v OC-O sy	1170	1187
5	v COC asy	1240	1239
6	v C-O	1291	1295,3
7	v C-C	1157	1046
8	$\delta$ C-H sy	1360	1365,5
9	$\delta$ C-H asy	1466	1473
10	$\delta$ C-C	730	723,6

D'après le tableau 7, on remarque que les principales bandes d'élongation et de déformation permettant l'identification du polymère synthétisé ont été observées.

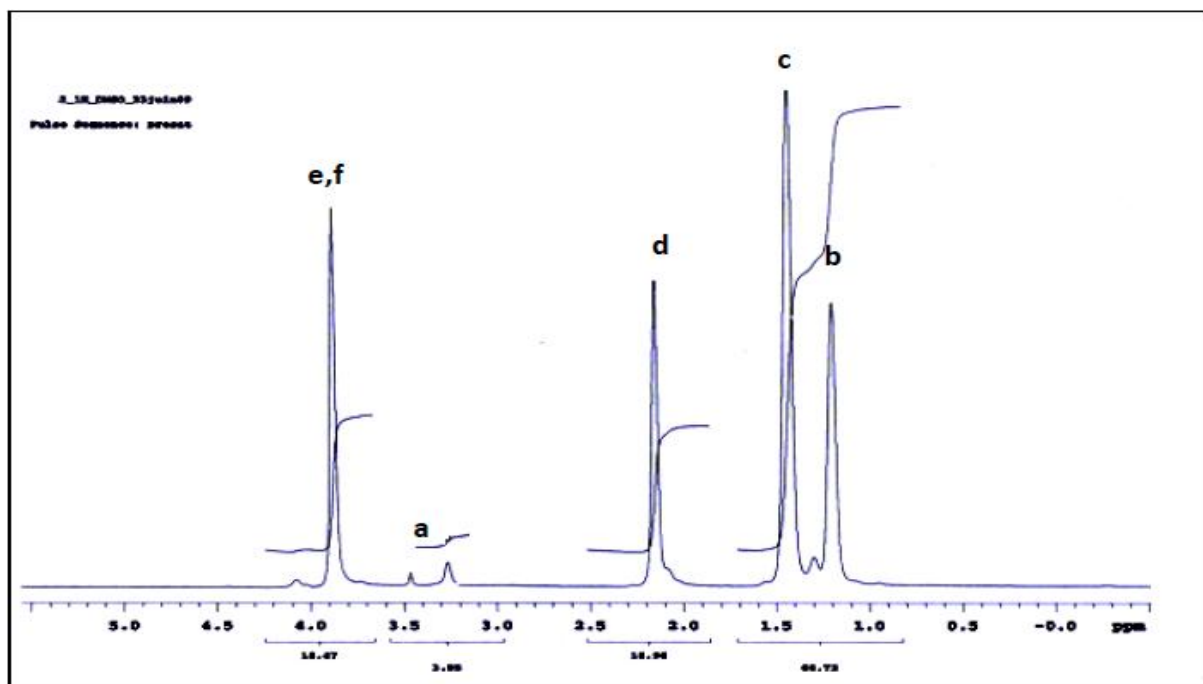
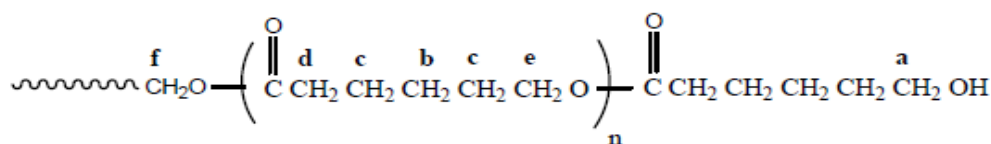
La bande du groupement C=O de l'ester aliphatique confirme l'ouverture du cycle et l'obtention de la structure aliphatique du polymère synthétisé.

**D].Analyse par Résonance Magnétique Nucléaire RMN H<sup>1</sup> :**

C'est une technique qui fournit des informations sur la disposition des atomes d'hydrogène dans une molécule.

Un spectre de RMN se présente sous la forme d'un certain nombre de signaux dont les positions ou déplacements chimiques dans une échelle en ppm caractérisant les fréquences d'absorption des différents protons d'une molécule.

Le spectre RMN (H<sup>1</sup>) a été réalisé au laboratoire de l'université d'Oran sur le spectrophotomètre BRUCKER à 300 MHz. Le spectre obtenu est représenté sur la figure 29, son interprétation est donnée par le tableau8.



**Figure 29:** spectre RMN H<sup>1</sup> du PCL dans CDCl<sub>3</sub> à 25°C.

**Tableau 8 : Interprétation du spectre RMN H<sup>1</sup> du PCL**

N°	Déplacements chimiques	Déplacements chimiques théoriques (ppm)[ 6, 8]	Déplacements chimiques observés (ppm)	Nom du signal
1	$\delta H_b$	1,33-1,38	1,25	Quintuplet
2	$\delta H_c$	1,5-1,65	1,43	Quintuplet
3	$\delta H_d$	2,2-2,31	2,16	Triplet
4	$\delta H_e$	4,01-4,06	3, 90	Triplet
5	$\delta H_a$	3,6-3,7	3,28	Triplet

D'après les résultats obtenus, on constate que :

Les deux protons ( $H_b$ ) sont plus blindés à cause de leurs éloignement de la fonction ester, ensuite les quatre protons ( $H_c$ ). Les deux protons ( $H_e$ ) qui sont voisins de l'oxygène de la fonction ester sont donc comme attendus plus dé blindés, et les deux protons ( $H_d$ ) sont blindés car les oxygènes de la fonction ester plus distants.

**E]. Analyse calorimétrique différentielle (DSC) :**

Le thermogramme d'analyse calorimétrique différentielle de poly caprolactone 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 Électrolytes et des Poly électrolytes Organiques (LAEPO), Université de Tlemcen. Le thermo gramme de PCL est présenté sur la figure 30.

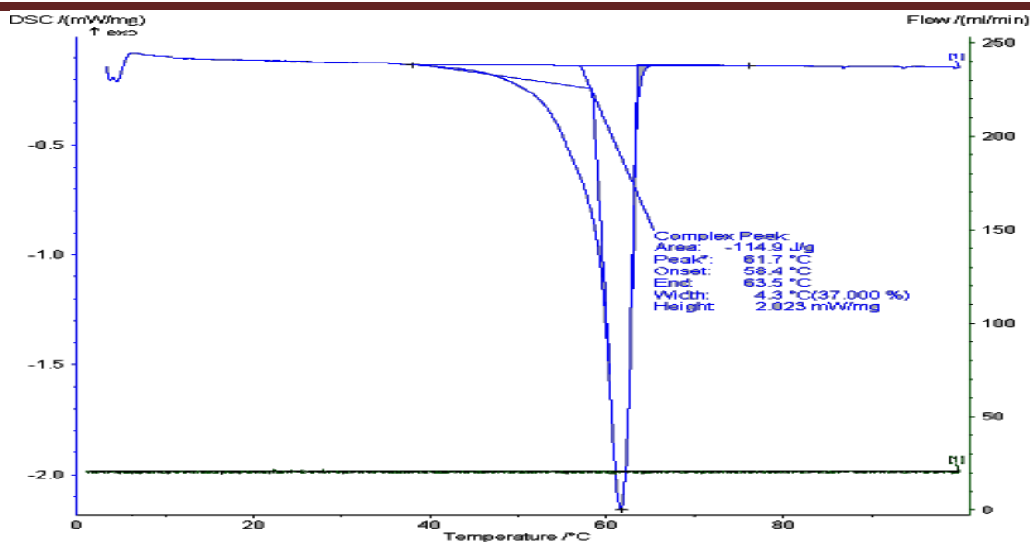


Figure 30: Thermogramme de la DSC dupolyεcaprolactone

La valeur de l'enthalpie et de la température de fusion obtenues à partir du thermogramme de la DSC pour PCL sont reportées dans le tableau 9

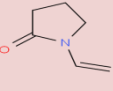
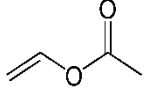
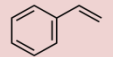
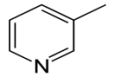
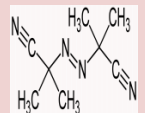


Tableau 9: Valeur de l'enthalpie et de la température de fusion du PCL

	PCL
$\Delta H_f$ (J/g)	-114,9
$T_f$ (°C)	61,7

**II.2. Synthèse de polymère et des copolymères à base de N-Vinyl-2pyrrolidone**

❖ **Réactifs utilisés :**

**Tableau 10:** Caractéristiques des réactifs utilisés

Réactifs	Apparence	formule	M(g/mol)	T <sub>eb</sub> °(C)	T <sub>f</sub> °(C)	Densité gr/cm <sup>3</sup>	Pureté(%)
N-Vinyl-2pyrrolidone (NVP)	liquide incolore		111,15	92°-95°	13°-14°	1,04	/
Acétate de vinyle (VA)	liquide incolore, mobile, d'odeur caractéristique		86,09	72,7 °	-93°	0,930-0,932	99,0
Styrène (sty)	Liquide huileux, incolore à jaune		104,149	145,149°	-30,6°	0.906	
N-Vinyl-Pyridine (pyr)	liquide hygroscopique, incolore, d'odeur caractéristique		79,1	115,35 °	-41,15°	0,98	
Azo bis iso butyronitrile (AIBN)	poudre blanche		164,21		101,5°	1,1	/
Tétrahydrofurane (THF)	Liquide incolore d'odeur caractéristique		72,17	65-66,5°	-108,5°	0,886-0,889	/
Heptane	liquide incolore, volatil, d'odeur caractéristique		100,20	98,42°	-90,54°	0,6838	Limites maximum d'impuretés

❖ **Synthèse du PVP et ces copolymères :**

Le polymère Poly(N-vinyl-2pyrrolidone)5% (AIBN) : (**P<sub>1</sub>**) et les copolymères correspondants : poly(N-vinyl-2pyrrolidone-co-acétate de vinyle)5% (**C<sub>1</sub>**), poly(N-vinyl-2pyrrolidone-co-styrène)5% (**C<sub>2</sub>**), poly(N-vinyl-2pyrrolidone-co-pyridine)5% (**C<sub>3</sub>**) ont été obtenus en solution dans le tétrahydrofurane (THF) par voie radicalaire, utilisant, l'azobisisobutyronitrile (AIBN) comme initiateur à un taux de (5%) en masse sous atmosphère inerte (N<sub>2</sub>) à 65°C, pendant des temps réactionnels variables.

On dissout à l'instant initial dans un tube de polymérisation en verre 24millimoles soit 96% molaire de monomère N-vinyl-2pyrrolidone (NVP) dans 5mL de THF anhydre et 1millimole soit 4% molaire du monomère ou comonomère et 5% 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.

## CHAPITRE II Synthèse et caractérisation des polymères et copolymère vecteurs

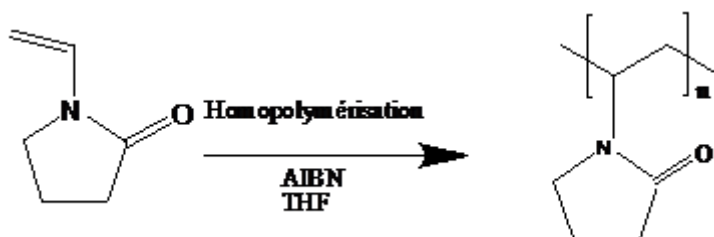
Le tableau 11 récapitule les conditions expérimentales de la synthèse de polymère (P1) et ces copolymères (C1, C2, C3):

**Tableau 11:** Conditions expérimentales de la synthèse de PVP et ces copolymères

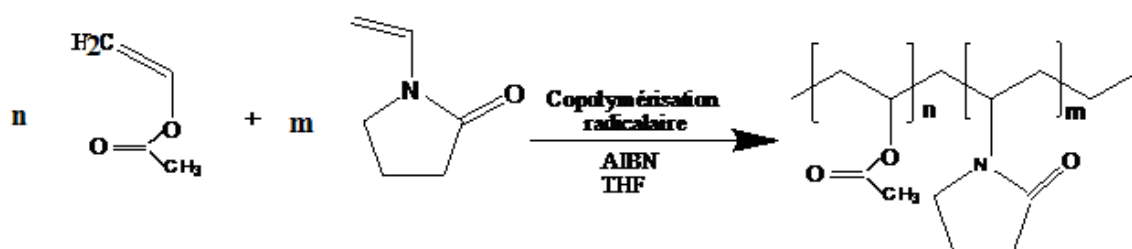
Polymère/ copolymères	Monomère/ co-monomère	Aspect	Temps de réaction	rendement
P1	NVP	Solide légèrement jaunâtre	24h	65,52%
C1	NVP/VA	Solide jaune	35h	82,9%
C2	NVP/sty.	Solide blanc	8h	68%
C3	NVP/pyr.	Solide blanc	8h	80,56%

**NB:** tous nos copolymères sont à base du monomère N-vinyl-2pyrrolidone(NVP)

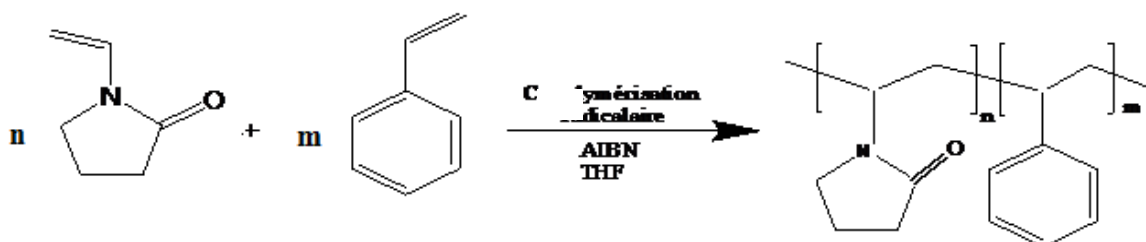
- P<sub>1</sub>



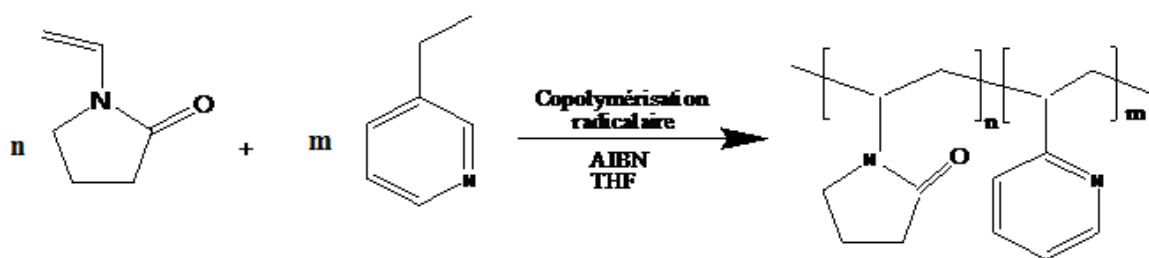
- C<sub>1</sub>



- C<sub>2</sub>



• C<sub>3</sub>



❖ Purification des copolymères :

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

Le copolymère obtenu est solubilisé dans le THF puis la solution est versée dans un bécher. Un volume d'Heptane (3fois celui de la solution) est mis dans une burette. Le précipitant est ajoutée progressivement à la solution du copolymère sous une agitation continue jusqu'à l'apparition d'un trouble et même au-delà. Après quelques heures, le trouble est redissout par variation de température. On laisse la solution au repos jusqu'a revenir à la température initiale et le mélange est abandonné 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. 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.

II.2.2. Caractérisation des copolymères :

A].Spectroscopie Infrarouge (IR)

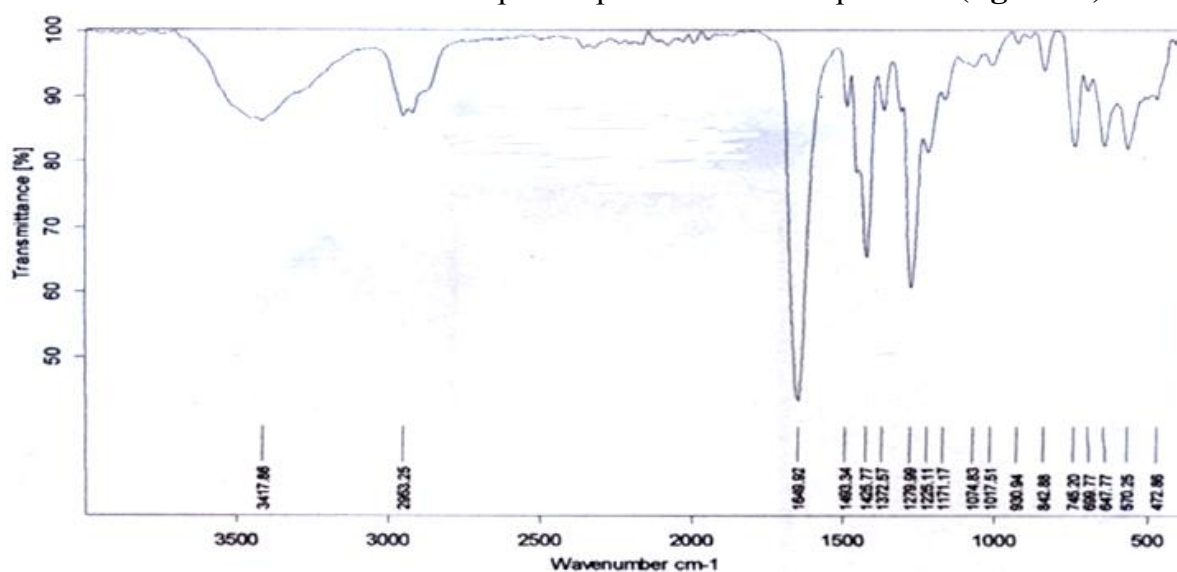
Les spectres IR ont été enregistrés à la température ambiante sur le spectrophotomètre FTIR SHIMADZU au laboratoire de chimie des polymères et synthèse organique, Université d'ORAN. On remarque l'absence de déformation hors plan du groupe vinyle dans la région 900-990cm<sup>-1</sup> et l'apparition des bandes de valences des C-H de la chaîne polymérique dans la région 2989-2900cm<sup>-1</sup> ce qui confirme la copolymérisation et l'absence de traces de monomères. On relève les

principales bandes caractéristiques du polymère (PVP) et des copolymères (C1)(C2)(C3) sur le tableau 12 :

**Tableau 12:** les bandes caractéristiques de PVP et les copolymères correspondants

Polymère/ copolymères	Liaison	$\nu(\text{cm}^{-1})$
<b>P<sub>1</sub></b>	C=O(NVP)	1646,40
	C-H (chaîne polymérique)	2952,62
<b>C1</b>	C=O(NVP)	1642,46
	C-O (ester)	1316,98
	C-H(chaîne polymérique)	2954,79
	CH <sub>3</sub>	1429,27
<b>C2</b>	C=O(NVP)	1649.92
	C-H(chaîne polymérique)	2953.26
	C=C aromatique (styrène)	Caché par la bande de valence C=O(VP)[96%VP]
<b>C3</b>	C=O(NVP)	1653,43
	C-H(chaîne polymérique)	2950,83

- Nous donnons à titre d'exemple le spectre IR du composé C2 (**figure31**)



**Figure31 :** Spectre Infrarouge du composé C2

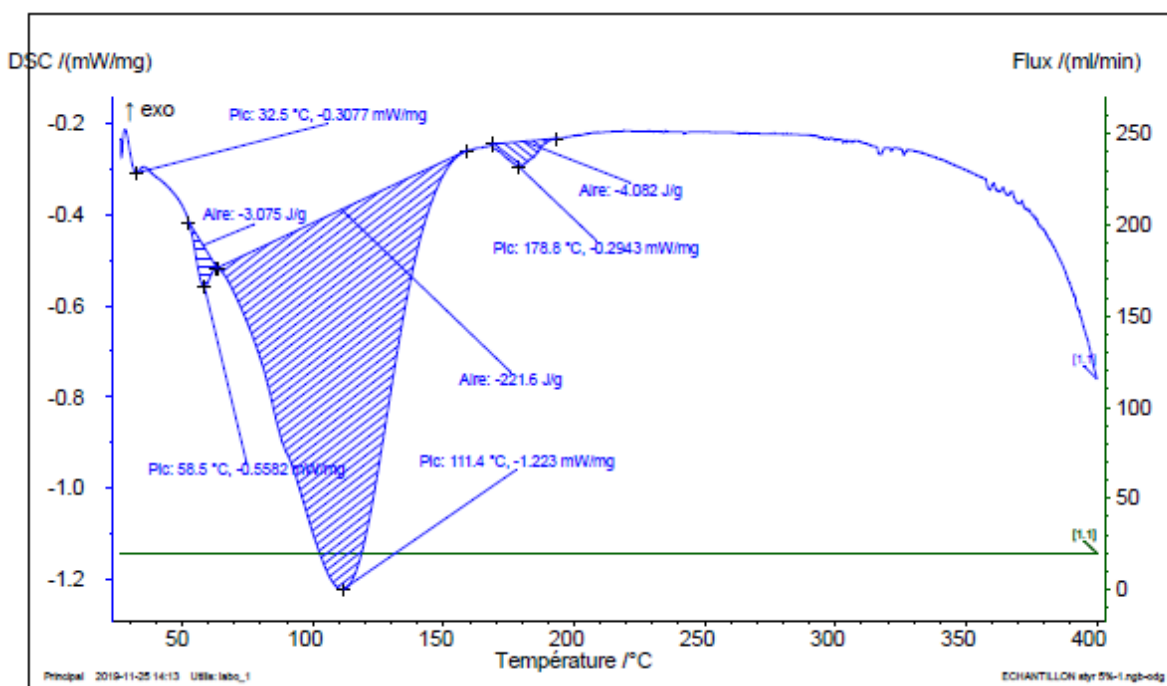
**B] La calorimétrie différentielle à balayage :**

Par analyse calorimétrique, on a mesuré les températures de transition vitreuse des produits obtenus. L'appareil utilisé est un appareil DSC de type NETZSPH-DSC200 version 3,6 GERATEBAU 1999CHIALI groupe SBA. On a résumé les propriétés thermiques des copolymères sur Le tableau13 :

**Tableau13:** Propriétés thermiques des copolymères synthésés

Copolymères	P <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>
T <sub>g</sub>	33,2°	43,4°	32,5°	43,3°

- On donne à titre d'exemple le thermo gramme du copolymère C<sub>2</sub> (**figure32**)



**Figure32 :** Thermo gramme du copolymère C<sub>2</sub>

**C] Viscosimétrie**

❖ **Rappels théoriques :**

L'étude de la viscosité des solutions macromoléculaires est une méthode empirique très utile pour déterminer la masse macromoléculaire des polymères. Elle permet d'étudier le type d'agrégation développé par ces macromolécules. 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 [10]. L'emploi intensif de cette méthode ainsi que son avantage résident dans la facilité, la rapidité de sa mise en œuvre et dans la possibilité de l'utiliser dans un très grand domaine de masses moléculaires [11].

❖ **Différentes expressions de la viscosité :**

La viscosité d'une solution de polymère est la mesure de son aptitude à résister à l'écoulement. Cette résistance est due aux interactions intermoléculaires. La viscosité cinématique ( $\eta_{ciné}$ ) découle de la loi de Poiseuille. Elle est donnée par la formule suivante :

$$\eta_{ciné} = \frac{\eta}{\rho} = K.t \quad (\text{Stokes}) \quad (\text{Eq.17})$$

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 ( $\eta_{rel}$ ), viscosité spécifique ( $\eta_{sp}$ ), viscosité réduite ( $\eta_{red}$ ), viscosité inhérente ( $\eta_{inh}$ ) et viscosité intrinsèque [ $\eta$ ] :

$$\text{Viscosité relative : } \eta_{rel} = \frac{\eta_0}{\eta} \text{ sans unité} \quad \text{Eq. 18}$$

$$\text{Viscosité spécifique : } \eta_{cp} = \eta_{rel} - 1 \quad \text{sans unité} \quad \text{Eq.19}$$

$$\text{Viscosité inhérente : } \eta_{inh} = \frac{1}{c} \ln \frac{\eta}{\eta_0} \quad \text{dL/g ou mL/g} \quad \text{Eq. 20}$$

$$\text{Viscosité réduite : } \eta_{red} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 \cdot c} \eta_{sp} \quad \text{dL/g ou mL/g} \quad \text{Eq. 21}$$

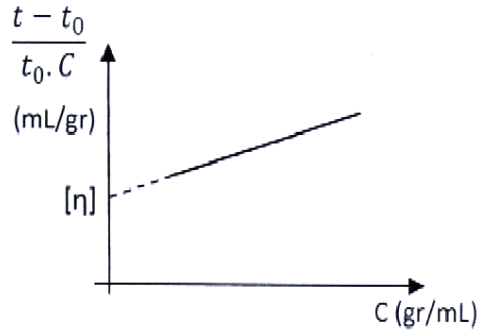
$$\text{Viscosité intrinsèque : } [\eta] = \lim_{C \rightarrow 0} \frac{\eta_{cp}}{c} \quad \text{ou} \quad \frac{\text{mL}}{\text{g}} \quad \text{Eq. 22}$$

**[ $\eta$ ]** : appelée aussi indice limite de la viscosité.

**C** : concentration du polymère en **g/dL** ou en **g/mL**.

**$\eta_0$**  : viscosité du solvant pur.

La viscosité intrinsèque d'un échantillon macromoléculaire est déterminée graphiquement à partir de la mesure directe de  $\eta_{red}$  à une température donnée (Figure 33)



**Figure33** : Exemple d'extrapolation à concentration nulle de la variation de viscosité réduite en fonction de la concentration.

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 [12].

$$\eta_{\text{red}} = \frac{\eta_{\text{red}}}{C} = [\eta] + K_h[\eta]^2.C \quad \text{Eq. 23}$$

$K_h$ : 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 [13] proposait une relation empirique :

$$[\eta] = \text{Cste}.M \quad \text{Eq. 24}$$

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-Houwnik [14] et qui généralise la relation de Staudinger :

$$[\eta] = K.M_v^a \quad \text{Eq. 24}$$

L'équation de Mark-Houwink met en évidence la relation entre la masse moléculaire moyenne viscosimétriques et la viscosité intrinsèque du polymère.

Ou **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 :

$\eta = \rho \cdot k \cdot t$  (Poise/ ouj/sec.cm) Avec :

**$\eta$**  : Viscosité de la solution appelée aussi viscosité absolue ou dynamique.

**$\rho$**  : 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 :**

$$\eta_{\text{rel}} = \frac{(\rho \cdot t)}{(\rho_0 \cdot t_0)} \quad \text{Eq. 25}$$

**$\rho_0$**  : 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 :**  $(t - t_0)$

$$\eta_{\text{sp}} = \frac{t - t_0}{t_0} \quad \text{Eq. 26}$$

❖ **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 [15].

❖ **Appareillage utilisé :**

Les mesures viscosimétriques ont été effectuées à l'aide d'un viscosimètre capillaire Type thermo vise 100-B125 (Ubbelohde) (Figure 34). La température est maintenue constante à l'aide d'un bain thermostaté à  $(25 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$ .



**Figure 34**– Viscosimètre à capillaire utilisé type KPG Cannon –Fenske

Le principe de la mesure est basé sur la détermination du temps d'écoulement d'un volume  $V$  de la solution à travers un capillaire. La figure 35 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 35** : Schéma d'un capillaire pour viscosimètre type KPG Cannon - Fenske.

### Mode opératoire

Nous avons préparé une solution homogène de concentration  $10^{-3}\text{g/mL}$  par dissolution d'une masse de 0,05g de copolymère pesée exactement dans 50mL de chloroforme sous agitation magnétique, à une température ambiante. Nous avons ensuite procédé à des dissolutions progressives de volume connus par ajout de (chloroforme), bon solvant de nos produits.

Nous avons effectué des mesures viscosimétriques à l'aide d'un viscosimètre capillaire type Ubbelohde de diamètre ( $d=0,63\text{mm}$ ). A partir des temps d'écoulement mesurés entre deux photodiodes pour chacune des solutions de nos échantillons, la valeur de  $[\eta]$  a été déterminé par le tracé de la droite  $[\eta]_{\text{spe}}/C = f(C)$  avec  $[\eta]_{\text{spe}} = (\eta - \eta_0) / \eta_0$ . L'ordonnée à l'origine (concentration nulle) déterminée par extrapolation de la droite nous a permis d'obtenir la valeur de la viscosité intrinsèque. La masse viscosimétrique de nos échantillons a été calculée en utilisant l'équation de Mark-Houwink pour les valeurs de K et de a données dans le Handbook. Le solvant utilisé pour les mesures viscosimétriques est le chloroforme et les résultats sont relevés dans le (tableau14)

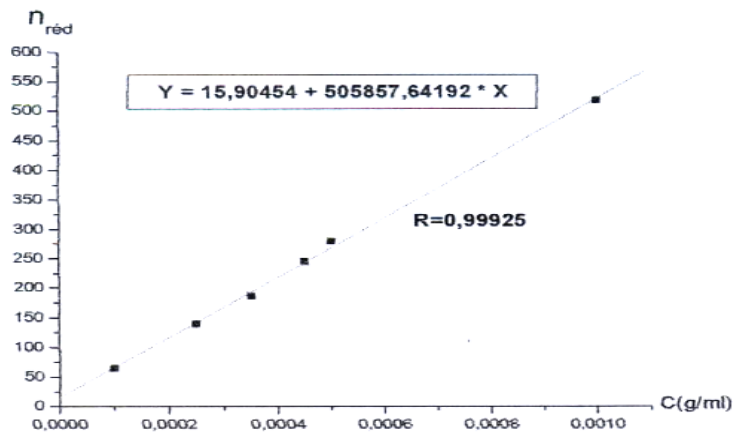
**Tableau14:** Les mesures Viscosimétriques

les échantillons	$C.(\text{g/L}).10^{-4}$	1	2,5	3,5	4,5	5	10
P1	$\eta_{\text{red}}$	52	118	150	197,40	227,78	440,41
CP1	$\eta_{\text{red}}$	50	113	138,27	176,21	187	362,69
CP2	$\eta_{\text{red}}$	25	36,5	43,5	51,80	52,01	93,30
CP3	$\eta_{\text{red}}$	41,50	84,25	100	126,82	132,27	253,08

Le temps d'écoulement du solvant pur  $t = 19,30\text{sec}$

$t_m$  : Le temps d'écoulement moyen.

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



**Figure36 :** La variation de la viscosité réduite en fonction de la concentration de C2.

- **Détermination de la masse moléculaire :**

La masse moléculaire  $M_v$  est déterminée à partir de la relation de « MARK HOUWIN »

$$[\eta] = K \cdot \overline{M}_v^a \quad \text{Eq. 24}$$

$$\text{D'où :} \quad M_v = \left[ \frac{[\eta]}{K} \right]^{\frac{1}{a}}$$

**Tableau15:** Résultats des calculs de masses viscosimétriques

échantillon	K(mL/g)	a	$[\eta]$ (mL/g)	$\overline{M}_v$ (g/Mol)
P1	$19,4 \cdot 10^{-3}$	0,64	6,24	8300
C1	$105 \cdot 10^{-3}$	0,57	20,02	10.000
C2	$105 \cdot 10^{-3}$	0,57	17	7500
C3	$105 \cdot 10^{-3}$	0,57	20,61	10500

**K, a :** Les constantes caractéristiques à 25°C dans le chloroforme

### II.3.Greffage de l'éthyle cellulose

#### Introduction

La modification de support cellulosique (l'éthyle cellulose : EC) par le greffage d'une fonction carboxylique sur sa surface en faisant intervenir l'acide acrylique (A.Ac) dans un solvant a fait objet de nombreuses recherches [16-19]. Dans ce contexte, et afin

d'améliorer le taux d'encapsulation des principes actifs dans l'EC, on a jugé utile de greffer de l'acide acrylique(A.Ac) dans l'EC.

Pour cela, le support (EC) sera modifié par le greffage de fonctions carboxyliques à leur surface [16,17] tout en étudiant l'influence de plusieurs paramètres expérimentaux (temps de la réaction, température, les volumes des réactifs et leurs natures ...) afin de vérifier sa capacité d'encapsulation du principe actif.

### II.3.1. Produits utilisés

- ❖ **L'éthyle cellulose** : est un dérivé de la cellulose dans lequel une partie des groupes hydroxyle des unités glucosiques ont été convertis en groupes éthyliques. Son apparence, une poudre blanche. :



**Figure 37** : Aspect de l'éthyle cellulose

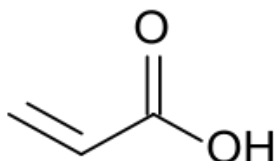
- ❖ **Permanganate de potassium** : un sel inorganique de formule chimique  $\text{KMnO}_4$ ; composé d'ions potassium  $\text{K}^+$  et d'ions permanganate  $\text{MnO}_4^-$ . Le permanganate de potassium solide est un oxydant très puissant. Les atomes de manganèse y sont au degré d'oxydation +VII, si bien que son nom selon l'IUPAC est manganate (VII) de potassium



**Figure 38**: Permanganate de potassium

❖ **Acide acrylique :**

L'acide acrylique ou acide acroléique ou acide prop-2-énoïque est un composé organique de formule brute  $C_3H_4O_2$  et de formule semi-développé  $CH_2=CHCOOH$ . C'est un acide carboxylique et alcène vinylique et présent sous forme liquide.



L'acide acrylique et ses esters, l'acrylate, sont utilisés dans la fabrication de matières plastiques, dans les peintures et dans divers autres polyacrylique qui ont de multiples usages.

❖ **Hexane :**

L'hexane, ou *n*-hexane, est un hydrocarbure saturé de la famille des alcanes de formule brute  $C_6H_{14}$ . L'hexane est un solvant utilisé en chimie organique (notamment pour les réactions et les extractions). Il est important de respecter les règles de sécurité concernant ce composé en raison de sa toxicité.

❖ **Autres produits utilisés :**

- ❖ Acétone: est en chimie le composé le plus simple de la famille des cétones. De formule chimique  $CH_3COCH_3$ , c'est un isomère du propanal.
- ❖ NaOH : l'hydroxyde de sodium, également appelé soude caustique, est une base forte qui se présente, à température ambiante, sous forme solide.

## **II. 3.2. Protocol expérimental**

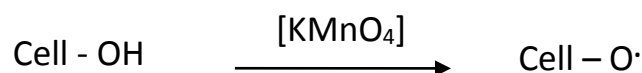
### **II.3.2.1. Greffage de l'acide acrylique sur l'éthyle cellulose**

Nous procédons, à la réaction de greffage qui se déroule en deux étapes [20] :

- 1] La réaction d'amorçage effectuée par  $KMnO_4$ .
- 2] Le greffage.

### 1] Réaction d'amorçage

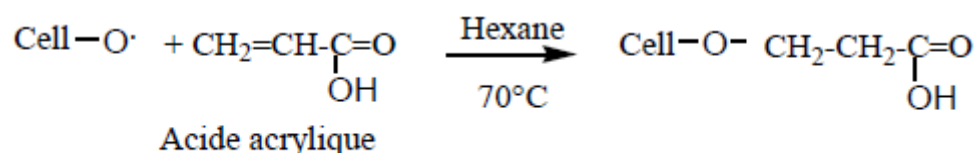
En présence de  $\text{KMnO}_4$ , la réaction d'amorçage peut être effectuée par l'attaque de macros radicales (Mn) sur le substrat naturel selon la réaction suivante:



#### Réaction de l'éthyle cellulose avec $\text{KMnO}_4$ .

On traite 10g de matière cellulosique (éthyle cellulose) avec une solution (50mL) de  $\text{KMnO}_4$  (0,016mol/L) pendant 2 heures à température ambiante sans agitation. Après lavage à l'eau distillée et essorage, l'échantillon est séché à température ambiante pendant 24 heures.

2] Le greffage de l'éthyle cellulose est réalisé selon la réaction suivante :



❖ Pour contrôler l'efficacité du greffage, on calcule le rendement de greffage estimé par mesure du gain de masse en utilisant la relation suivante:

$$\% G = \frac{m_f - m_i}{m_i} \cdot 100$$

$m_i$  : masse initiale de support.

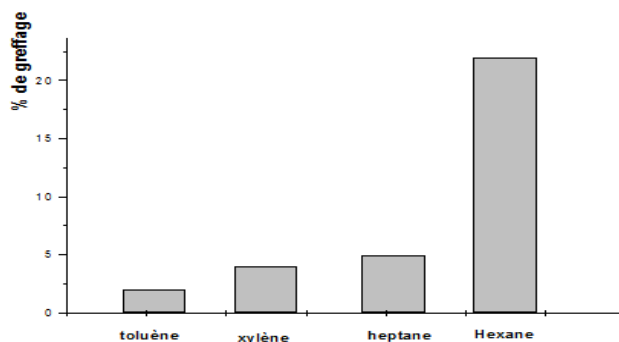
$m_f$  : masse finale de support après le greffage.

#### II.3.2.2. Optimisation du greffage de l'éthyle cellulose par l'acide acrylique.

Afin d'optimiser les conditions opératoires du greffage de l'éthyle cellulose par l'acide acrylique A.Ac nous avons examiné l'influence de six paramètres essentiels : la nature du solvant, le volume de l'hexane, la concentration de  $\text{KMnO}_4$ , le volume de l'acide acrylique, le temps de greffage et la température de la réaction. Enfin, pour assurer la reproductibilité des résultats, plusieurs essais ont été réalisés dans chaque cas.

### A]. Influence de la nature du solvant.

On prend 0,5g d'éthyle cellulose traité par une solution de  $\text{KMnO}_4$ (0.016mol/L), on ajoute 1mL d'acide acrylique(amorçeur)ensuite nous faisons varier la nature du solvant dans le milieu réactionnel du greffage. Tous les essais sont réalisés pendant 10 heures dans 10 ml de solvant à une température de 70°C. La figure 39 montre les résultats obtenus en pourcentage de greffage pour les différents solvants :



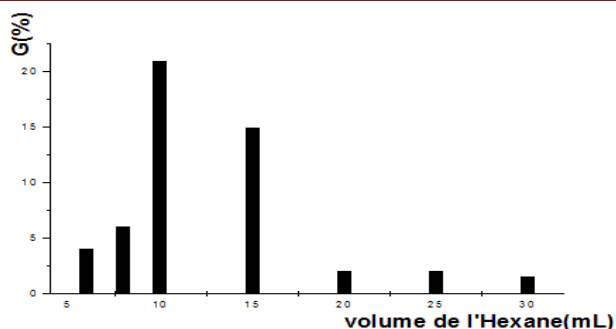
**Figure 39:** Effet du solvant sur le pourcentage de greffage.

Nous constatons que l'hexane est le meilleur solvant pour le greffage de l'acide acrylique sur l'éthyle cellulose. Ceci est dû au fait qu'il soit plus apolaire que les autres solvants utilisés, ainsi il permet à l'acide acrylique d'être plus accessible aux sites actifs de l'éthyle cellulose [21,22].

Par conséquent nous avons opté pour l'hexane comme solvant pour la réaction de greffage de l'acide acrylique sur l'éthyle cellulose en présence du permanganate de potassium.

### B]. Influence du volume d'hexane.

On ajoute 1mL d'acide acrylique à 0,5g d'éthyle cellulose traité par une solution de  $\text{KMnO}_4$ (0.016mol/L), pendant 10 h à 70 °C tout en variant le volume de l'Hexane. Les résultats obtenus sont illustrés sur la figure 40:

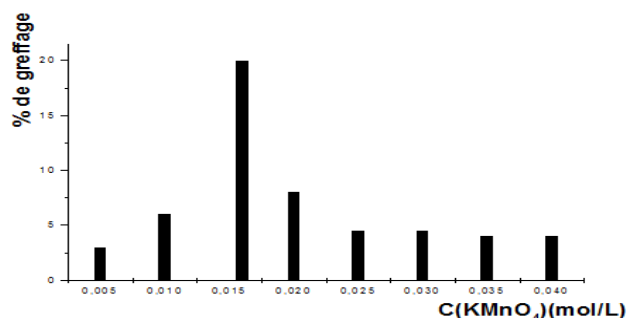


**Figure 40:** Effet du volume de l'hexane sur le pourcentage de greffage de l'EC.

Le pourcentage de greffage augmente avec la quantité d'hexane jusqu'à une valeur égale à 10 ml, au-delà de 10 ml on constate une diminution du pourcentage de greffage. La quantité d'hexane a une influence importante sur les pourcentages de greffage. En effet, en quantité trop importante d'hexane, le matériau cellulosique se dégrade. En revanche, en quantité trop faible le gonflement de l'éthyle cellulose devient insuffisant pour permettre la réaction de greffage [23].

### C]. Influence de la concentration de $\text{KMnO}_4$ .

On traite 0,5 g de l'éthyle cellulose par des solutions à concentrations variables de permanganate de potassium  $\text{KMnO}_4$ , tout en gardant les autres paramètres fixes (1ml d'acide acrylique en présence de 10 ml d'hexane à 70°C pendant 10 heures). Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 41.



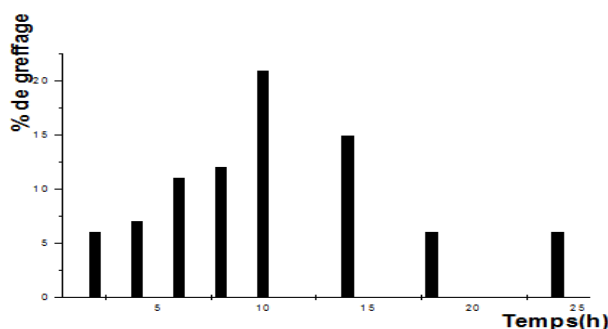
**Figure 41:** Effet de la concentration de  $\text{KMnO}_4$  sur le pourcentage du greffage.

On remarque une augmentation rapide du pourcentage de greffage de l'éthyle cellulose par l'acide acrylique à une concentration de 0,016 mol/l de  $\text{KMnO}_4$ . Pour des valeurs de concentration plus élevées, on observe une diminution de ce pourcentage.

La valeur optimale de la concentration en  $\text{KMnO}_4$  correspond à la superposition des réactions d'amorçage et de terminaison par les ions manganèse. Dans une première étape, les ions manganèse en quantité croissante font naître un nombre croissant de radicaux libres sur l'éthyle cellulose, d'où une augmentation progressive du pourcentage de greffage jusqu'à un certain maximum. Au-delà, il se produit des terminaisons de chaînes par réaction de leurs extrémités actives avec les ions manganèse [24,25].

#### **D]. Influence du temps de la réaction de greffage.**

Cette fois ci on garde les mêmes conditions (0,5 g d'éthyle cellulose traité par une solution de  $\text{KMnO}_4$  (0,016mol/L) en contact avec 1mL d'acide acrylique en présence de 10 ml d'hexane à 70 °C) tout en variant le facteur de temps entre 2 et 24 heures voir (figure 42).

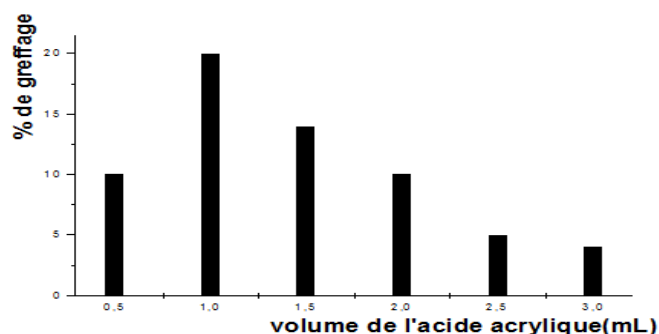


**Figure 42:** Effet du temps de réaction sur le pourcentage de greffage.

Le pourcentage de greffage augmente pendant les 10 premières heures jusqu'à atteindre un maximum égale à 21 %. Au-delà de ce temps, pourcentage de greffage diminue jusqu'à une stabilisation. Ceci peut être expliqué par le gonflement rapide de l'éthyle cellulose qui peut provoquer la dissolution de ce dernier après 10 heures de contact [26,27].

#### **E]. Influence du volume de l'acide acrylique.**

0,5 g d'éthyle cellulose traité par une solution de  $\text{KMnO}_4$  (0,016mol/L) en présence de 10 ml de l'hexane pendant 10 heures à 70°C sont mis en contact avec des quantités variables d'acide acrylique les résultats sont représentés sur la figure 43.



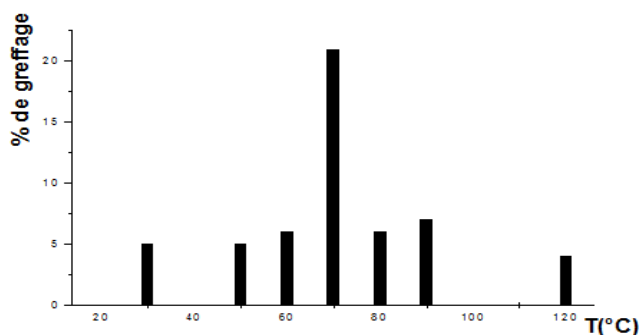
**Figure 43:** Effet du volume d'acide acrylique sur le pourcentage de greffage de l'éthyle cellulose.

On a opté pour 1 ml de volume d'acide acrylique du moment qu'il correspond au meilleur pourcentage de greffage; ce résultat peut être expliqué par la formation d'homopolymère qui limite le pourcentage de greffage [24].

#### F]. Influence de la température de la réaction de greffage.

La température est un paramètre très important dans le milieu réactionnel du greffage. Une élévation de température doit augmenter les valeurs des constantes de vitesses (principalement  $k_p$ ) mais elle agit également sur la mobilité des chaînes polymères et accroît par conséquent la vitesse de terminaison. De plus, elle augmente la vitesse de diffusion du monomère et donc sa concentration stationnaire [28].

Nous faisons varier la température de réaction, en travaillant dans les conditions optimales. La masse initiale est égale à 0,5g de l'éthyle cellulose. Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 44.



**Figure44:** Effet de la température sur le pourcentage de greffage.

Le pourcentage de greffage est inférieur à 6%, pour les températures inférieures à 60°C et/ou supérieures à 80°C. Cela peut être expliqué par le fait que ces conditions sont insuffisantes pour l'activation de la réaction. Alors que le pourcentage de greffage augmente jusqu'à atteindre un maximum pour la température de 70°C.

**Conclusion:**

Les conditions expérimentales présent en considération pour la réalisation de ce greffage:

- Concentration de  $\text{KMnO}_4 = 0,016 \text{ M}$ .
- Solvant utilisé = hexane.
- Temps de greffage = 10heures.
- Quantité d'acide acrylique = 1ml.
- Quantité d' hexane = 10ml.
- Température = 70°C.

Afin de confirmer le greffage des fonctions carboxyliques sur le support, des analyses FTIR ont été effectuées sur l'éthyle cellulose avant et après fonctionnalisation ainsi que l'acide acrylique et les résultats sont représentés sur la Figure45.

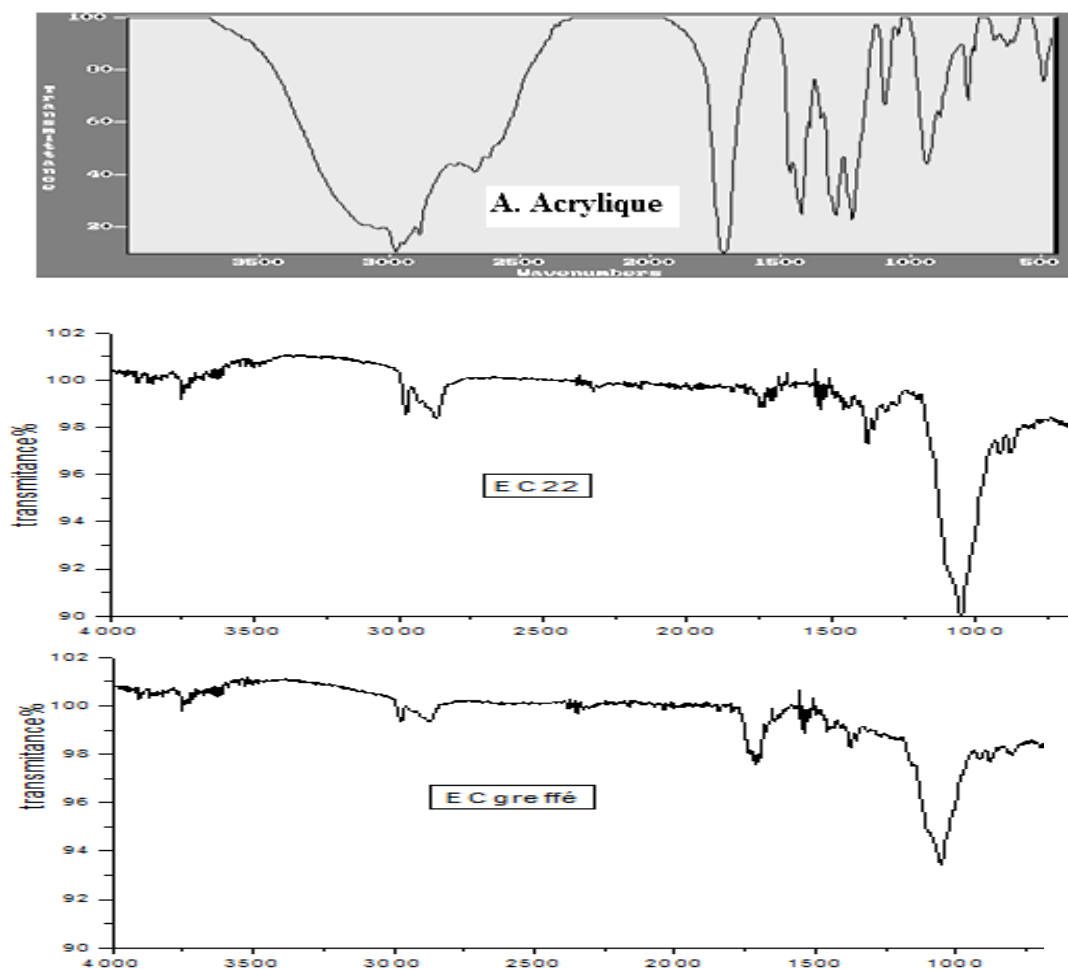


Figure45: Spectre IR de l'éthyle cellulose avant et après greffage

Les spectres IR de (l'acide acrylique, E.C et E.C greffé, nous ont permis de confirmer la présence effective de l'acide acrylique dans le support. La bande large caractéristique de la fonction acide (bande OH) de l'acide acrylique apparait dans les différents spectres à  $3200-2500\text{cm}^{-1}$  ainsi que la bande  $\text{C}=\text{O}$  de la fonction carbonyle de l'acide acrylique située dans la région  $1650-1720\text{cm}^{-1}$  confirme le greffage de l'acide acrylique. On remarque aussi l'absence des bandes de déformation hors plan du groupe vinyle de l'acide acrylique dans les supports greffés dans la région  $900-990\text{cm}^{-1}$  et l'apparition des bandes de valences des C-H de la chaîne polymérique dans la région  $2952-2995\text{cm}^{-1}$  ce qui confirme la polymérisation de l'acide acrylique et la formation des copolymères greffés.

### Références bibliographiques

- [1] F. detrez, R. Seguela, G. Coulon, Etude des mécanismes de déformation d'un polymère semi-cristallin : le poly ( $\epsilon$ -caprolactone), 18<sup>ème</sup> congrès Français de mécanique, 27-31, 2007.
- [2] N.R. Kildeeva, G.A. Vikhoreva, L.S. Galbrikh, A.V. Mironov, G.A. Bonartstseva, P.A. Perminov, and A.N. Romashova, Preparation of biodegradable porous films for use as wound coverings, Applied biochemistry and Microbiology, Vol 42, N°6, 631-635, 2006.
- [3] A.C. Albertsson, Degradable aliphatic polyesters, Advances in polymer science, Vol 157, PP 04-06, 2002.
- [4] Guirous, Houria., Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone. Mémoire de magister. Bouverdes. 2011.
- [5] William Jean, Infrarouge, 3<sup>ème</sup> Edition, France 1975.
- [6] Marcin Sobczak, and waclaw Kolodziejski, polimerization of cyclic Esters Initiated by carnitine and Tin(II) octoate, Molecules 14, 621-632, 2009
- [7] R.M Silverstein G.C. Basler, T.C. Morill-Identification spectrométrique de composés organiques, Traduction de l'Ed. Américaine par Emmanuel larue, C de Boeck & lacier S.A. 5<sup>ème</sup> Edition, Paris, 1998.
- [8] Indra k. varma, Ann-Christine Albertsson, Ritimoni Rajkhowa, Rajiv k. Srivastava Enzyme catalysed synthesis of polyesters, Prog. Polym. Sci 30, 941-981, 2005.
- [9] Lamide, « Thermodynamics of Polymer Solution » Elsevier, Amsterdam, p58-106, 1990. 109
- [10] Prud Homme J., Prud'Homme RE., Canada : Montréal ; partie B : 1981.
- [11] Weill G., Quivoron C., Initiation à la Chimie et à la Physico-Chimie Macromoléculaire: [chapitre 5] ; 1970
- [12] Huggins ML., J Amer, Chem Soc ; 64 : 2716, 1942.
- [13] Staudinger H., Die H'ochmolekularen Organischen Verbindungen, Verlag, Julius Springer. Berlin 1932.
- [14] Mark H., Der Feste Korper, Hirzel, Leipzig. ; 103, 1938.
- [15] Terayama H., J Polym Sci, 19 : 181, 1965

- [16] P.L.Granja, L.Pouysegou, M.Petraud, B.Dejeso, C.Basquey, M.ABarbosa, J. Appl. Polym.Sci.82 (2001) 3341.
- [17] T.Groth, W.Wagenknecht, Biomaterials 22(2001) 2719.
- [18] M.Geay, V.Marchetti, A.Clément. J. WoodSci 46 (2000) 331-333.
- [19] A. Kassale, S. Elbariji, M. Elamine, H. Kabli, M. Bazzaoui, H. El Jazouli, A. Albourine, *Phys. Chem. News* 59 (2011) 96-104
- [20] S.Nakamura, M.Amano, Y.Saegua, T.Sato, J.Appl.Polym.Sci. 45 (1992) 265.
- [21] A. Chapiro et J. Dulieu. Eur. Polym. J. 13(1977) 563.
- [22] EuropeanPolymer Journal. 17 (1978) 259.
- [23] V. Marchetti ; P. Gerardin ; B. Loubinoux ; M. Bitsch ; A. Clément, 4ème Colloque Sciences et Industries du Bois, Nancy.195 (1996).
- [24] A. Gangneux, D. Wattiez, E. Marechal. Eur.Polym. J.12 (1976) 535-541.
- [25] A. Chapiro, J. Dulieu, Z. Mankowski, N.Schmitt Eur. Polym. J. 25 (1989) 879-884.
- [26] R. Gouloubandi, A. Chapiro. Eur.Polym.J.16 (1980) 957-964
- [27] M. Geay ; V. Marchetti ; A. Clément ; B.Loubinoux; p. Gérardin, J Wood Sci. 46 (2000) 331.
- [28] M.Bagane, S.Guiza, Ann.Chim.Sci.Mat. 200(1987) 615.

# *Chapitre III*

**DÉVELOPPEMENT DE FORMULATIONS (DISQUES)  
ET  
CINÉTIQUES DE RELARGAGE DE L'ACIDE SALICYLIQUE**

*« L'important n'est pas de convaincre  
mais de donner à réfléchir »  
Bernard Werber*

## Développement de formulation (Disques) et cinétique de relargage de l'acide salicylique

### Introduction

L'objectif principal de notre travail est d'étudier l'effet retard du principe actif choisi : l'acide salicylique, dispersé dans différentes matrices copolymères soumises à des conditions opératoires définies.

On a réalisé nos expériences dans des conditions importantes afin de déterminer la reproductibilité des phénomènes observés.

Un principe de dosage par U.V, des solutions diluées des prises du liquide physiologique artificiellement préparé a été choisi pour suivre les cinétiques de libération contrôlée du principe actif par un spectrophotomètre UV- Vis SHIMADZU UV-2401 PC à doubles faisceaux, calibré à la longueur d'onde «  $\lambda_{\max}$  » du principe actif dans le milieu considéré . Le phénomène d'absorption du liquide par les formes galéniques est contrôlé par la technique du suivi pondéral.

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

Lorsque le principe actif pur est dispersé dans la matrice d'enrobage, les facteurs qui peuvent influencer 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.

### III.1.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 :

- les principes actifs solubles qui exercent un effet systémique suite à leur dissolution et à leur absorption subséquente dans une des régions du tractus gastro intestinal (TGI).

- les principes actifs insolubles qui exercent un effet local dans une région du tractus gastro intestinal (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 pré formulation, 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.

### **III.1.1. 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.

Généralement, un PA à coefficient de partage très élevé est très hydrophobe franchira facilement la membrane biologique aboutissant à son accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination très lente. 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.

### III.1.2. Facteurs influençant les transferts de matières :

#### ❖ 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 possède 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 composition du milieu d'étude (préparation d'une quantité importante, qui assure toutes les dilutions pendant toute la durée de l'expérience).

\* La fabrication, la forme et la composition du disque.

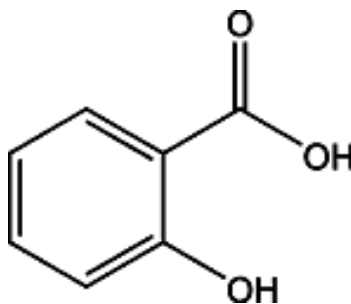
❖ **L'agitation du milieu :**

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 [6]. 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. L'agitation reste constante durant toutes nos expériences, elle est fixée sur 500 r.p.m à l'aide d'un agitateur magnétique.

❖ **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.

**III.2. Généralités sur l'Acide Salicylique.**



**Figure 46:** Structure de l'Acide Salicylique

**L'acide Salicylique (AS)** ou Acide 2-hydroxybenzoïque est un composé organique aromatique, de formule brute  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$ . C'est l'un des trois isomères de l'acide hydroxybenzoïque, constitué d'un noyau benzénique substitué par un groupe carboxyle (acide benzoïque) et un groupe hydroxyle (phénol) en position ortho. Naturellement synthétisé par certains végétaux, comme le saule, ou la reine-des-prés, l'acide salicylique se trouve notamment dans des fruits, sous la

forme estérifiée de salicylate de méthyle. Il peut agir comme un signal hormonal pouvant déclencher, dans certains cas, une thermogenèse végétale [7].

❖ **Propriétés physiques de l'Acide Salicylique [8].**

L'Acide Salicylique se différencie des autres acides par ses propriétés physiques et chimiques ; en voici un tableau relevant quelques unes

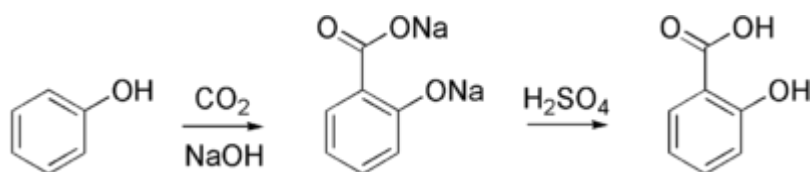
**Tableau 16:** Quelques propriétés de l'Acide Salicylique

<b>Formule semi-développée</b>	HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -COOH
<b>Masse molaire</b>	138,12 g/mol
<b>Aspect</b>	poudre cristalline incolore ou cristaux en forme d'aiguille
<b>T° fusion</b>	158-161°C
<b>T° ébullition</b>	211°C
<b>Masse volumique</b>	1,443 g·cm <sup>-3</sup> (20 °C/4 °C)
<b>T° d'auto-inflammation</b>	540 °C
<b>Solubilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eau : 1,8 g/L à 20°C, 66,6 g/L à 100°C</li> <li>▪ <u>Éthanol</u> : 370,4 g/L</li> <li>▪ <u>Acétone</u> : 333,3 g/L</li> <li>▪ <u>Chloroforme</u> : 23,8 g/L</li> <li>▪ <u>Éther éthylique</u> : 333,3 g/L</li> </ul>

❖ **Synthèse et propriétés chimiques**

Le groupement Acide carboxylique (-COOH) peut réagir avec un alcool en donnant de nombreux esters. Le groupe hydroxyle peut réagir avec l'acide acétique pour former de l'Acide acétylsalicylique, ou aspirine.

Industriellement, l'Acide Salicylique est synthétisé par la réaction de Kolbe:



L'Acide Salicylique forme avec l'ion salicylate un couple acide/base de formule C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OHCOOH / C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OHCOO<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>.

❖ **Utilisation :**

L'Acide Salicylique est utilisé comme conservateur alimentaire, antiseptique, médicament et comme précurseur de l'acide acétylsalicylique, l'aspirine.

L'Acide Salicylique possède de très nombreuses propriétés pharmacologiques et est ainsi employé dans le cadre de soins. La principale de ces propriétés est son aspect kératolytique. L'action kératolytique de l'Acide Salicylique est liée à une diminution de la cohésion inter cornéocytaire par inhibition de l'activité du cholestérol sulfo transférane. Cette action dépend du choix de la concentration et de l'excipient [9]. L'Acide Salicylique est en effet capable, bien sur employé dans des doses convenables, de décoller voir même d'éliminer une ou plusieurs couches de kératine, protéines synthétisées par la peau et fortement présente dans les verrues. C'est cet aspect qui est le plus souvent recherché notamment pour les soigner. Le second est son caractère anti-inflammatoire, c'est-à-dire, que l'utilisation de l'acide salicylique chez l'homme permet de lutter contre une inflammation contre une réaction du système immunitaire produite à la suite d'une agression comme une brûlure, une infection, ou une allergie. Par ailleurs cet acide à des vertus antipyrétiques, ce qui signifie qu'il permet de lutter contre la fièvre, il est dans ce cadre associé au radical acétyl - très connue sous le nom d'aspirine ou acide acétylsalicylique.

L'Acide Salicylique possède également des propriétés analgésiques : il permet d'atténuer voir diminuer la douleur du patient. Cet acide à un caractère antibactérien, anti fongique (lutte contre le développement des mycoses provoquées par un micro organisme qui se développe parfois sur la peau et les muqueuses).

De plus, il a un effet anti prurigineux, intéressant dans le cadre d'éventuels prurits cutanés (démangeaisons). En outre, il a un effet photo protecteur, et un autre astringent, il resserre les pores de la peau.

Enfin, l'**Acide Salicylique** possède des vertus purifiantes, astringentes et exfoliantes douces pour lisser le grain de peau. Petit à petit, les impuretés et les cellules mortes sont éliminées. Il permet aussi de normaliser le pH de la surface de la peau pour maintenir une bonne hydratation.

### III.3. Préparation des formes galéniques :

Les formes galéniques étudiées se composent de :

1. Du principe actif.
2. De la matrice d'enrobage, qui est mélange de l'Eudragit RL /polymère ou copolymère synthétisés)

Ces composants sont intimement mélangés selon la composition massique désirée.

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

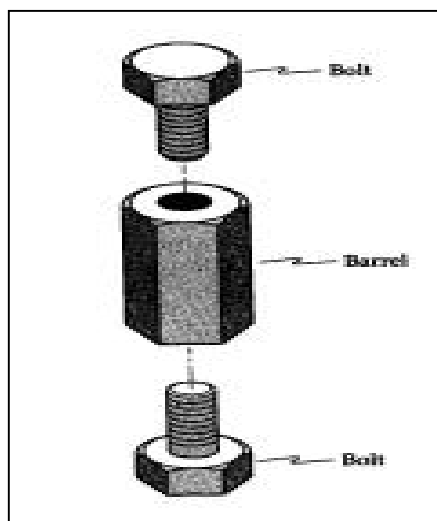
- ❖ Le premier indiquant le pourcentage de la matrice
- ❖ Le second indiquant le pourcentage du principe actif présent dans la forme galénique.

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

- 80% de la masse est le mélange de copolymères matrices de composition suivante :
  - ✚ 50% de l'Eudragit RL
  - ✚ 30% de polymère ou copolymère synthétisés
- 20% restant est de principe actif.

Le mélange « copolymères 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 formes galéniques obtenues sont séchées 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.



**Figure 47:** Assemblage pour la préparation des disques

Les formes galéniques choisies et préparées sont de composition : 80/20, leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableaux 17.

**Tableau 17:** Caractéristiques des formes galéniques de composition (80/20)

composition	masse initiale de la f.g (mg)	masse init. de p.a (mg)	masse init. Du copolymère(mg)	masse init. d'Eudragit(mg)	h de la f.g (cm)
<b>DP<sub>1</sub></b>	331,00	66,20	99,30	165,50	<b>0,394</b>
<b>DC<sub>1</sub></b>	361,60	72,32	108,48	180,80	<b>0,354</b>
<b>DC<sub>2</sub></b>	328,40	65,68	98,52	164,20	<b>0,344</b>
<b>DC<sub>3</sub></b>	307,50	61,50	92,25	153,75	<b>0,334</b>
<b>AS</b>	<b>310,00</b>	<b>62,00</b>	<b>93,00</b>	<b>155,00</b>	<b>0,426</b>

### III.4. Composition du milieu d'étude :

Le pH du milieu physiologique le long du tractus gastro-intestinal varie de 1 à 8.

Position	pH moyens	Temps de séjour moyens
Bouche Oesophage	6,7 à 7	2 à 10 secondes selon la consistance.
Estomac	1 à 2 = 3 pdt les repas	Petit volume de liquide à jeun : 10 mn à 1 h. Repas : 1 à 8 h. Premiers passages en quelques minutes.
Duodénum	4 à 6	5 à 15 minutes
Jéjunum	6 à 7	2 à 3 h 30 mn
Iléon	7 à 8	3 à 6 h (Stagnation assez longue avant le passage dans le caecum).
Colon	7 à 8	Caecum et colon ascendant : 1 h. Colon transverse : 3 à 4 h Colon descendant : 3 h Le colon pelvien est atteint en 18 h environ.

**Figure 48:** pH et temps de séjour le long du tractus digestif

Les différentes cinétiques de libération d'agent actif étudié ont été alors suivies dans des milieux physiologiquement reconstitués de pH=1,2 ; 4,0 ; 6,0 et 8,0. Ces milieux sont conformément préparés aux normes décrites par la pharmacopée Européenne [10].

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

- ✓ HCl : 1N, 60 mL
- ✓ NaCl : 02 grammes
- ✓ Eau distillée q.s.p, 1000ml

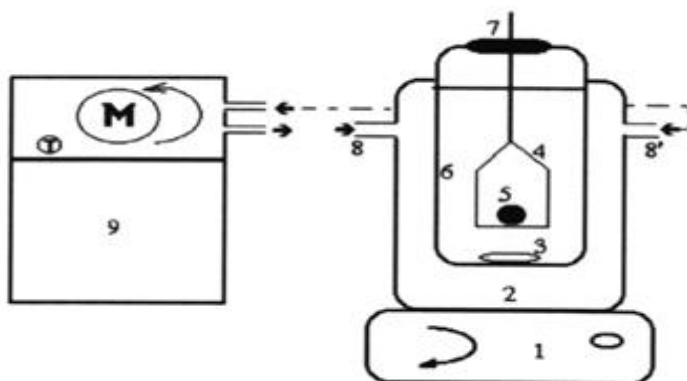
❖ **Milieu digestif dans le duodénum : pH= 4,0**

- ✓ Acide acétique : 0,2M , 410 mL.
- ✓ Acétate de sodium.3H<sub>2</sub>O : 0,2M, 90 mL.
- ✓ Eau distillée q.s.p 1000 mL.

- ❖ **Milieu digestif dans le jéjunum pH = 6,0**
  - ✓ Potassium dihydrogéo phosphate 0,1 M, 500 mL
  - ✓ NaOH 0,1 M, 50,6 mL
  - ✓ Eau distillée q.s.p, 1000 mL
- ❖ **Milieu intestinal de pH = 8,0**
  - ✓ HCl : 0,1 M, 200,5 mL
  - ✓ Borax : 0,025M, 500 mL
  - ✓ Eau distillée q.s.p, 1000 mL

### III.5. Dispositif Expérimental :

La libération de l'Acide Salicylique (AS) à partir des formes galéniques (disques) a été suivie dans le dispositif expérimental suivant, à une température réglée à 37°C.



**Figure 49:** Dispositif Expérimental de libération

1. Agitateur magnétique.
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.

### **III.6. Suivi de la libération de l'Acide Salicylique dans différents pH**

Afin d'évaluer le taux libéré du principe actif dans les pH: gastrique (1,2), du duodénum (4,0), celui du jéjunum (6,0) et intestinal (8,0) en fonction du temps, nous avons préparé des formes galéniques forme « disque » (Eudragit, copolymère / principe actif pur) à composition massique (80/20) pour l'Acide Salicylique, nous avons successivement plongées dans ces différents pH physiologiques artificiellement reconstitués selon le temps de séjour le long du tractus digestif [11]:

- gastrique pH = 1,2, temps de séjour : 2 heures
- duodénum pH = 4,0, temps de séjour : 1 heure
- jéjunum pH = 6,0, temps de séjour : 2 heures
- intestinal pH = 8,0 temps de séjour : plus de 3 heures

À l'instant initial  $t=0$ , la forme galénique préalablement pesée, est placée dans une nacelle puis plongée dans le réacteur contenant 100 mL du milieu gastrique (pH = 1,2). À chaque instant « t », la forme galénique est retirée du flacon, roulée sur du papier Joseph pour enlever la pellicule du liquide qui s'est formée, puis pesée et en même temps un volume de 1 mL du milieu liquide est prélevé, convenablement dilué puis analysé par spectrophotométrie UV-Vis. Après deux heures, on plonge la forme galénique dans un autre réacteur contenant aussi 100 mL de solution à (pH = 4) (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 plonge dans un autre dispositif contenant le milieu physiologique à pH=6 puis pH=8 en suivant la libération selon le temps de séjour de chaque milieu.

#### **III.6.1. 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.

### III.6.1.1. Analyse du principe actif libéré :

#### A]- Recherche de $\lambda_{\max}$ :

Les valeurs des longueurs d'onde, présentant un maximum d'absorption dans les différents milieux physiologiques (pH =1,2 ; 4,0 ; 6,0 et 8,0) pour le principe actif considéré, sont déterminées en faisant les spectres UV de solutions à concentrations connues.

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

La Figure 50 (à titre d'exemple) présente les courbes d'absorption de l'Acide Salicylique dans pH = 4 à différentes concentrations.

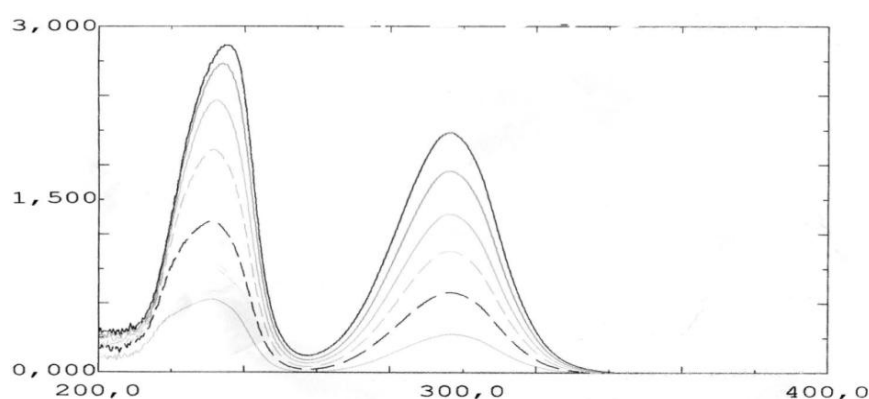


Figure 50 : Spectres UV de l'Acide Salicylique dans le pH =4( $\lambda_{\max}$ =296nm)

#### B]- Droites d'Etalonnage et Calcul de $\epsilon$ :

Pour des concentrations faibles de notre principe actif dans les différents milieux étudiés pH = 1,2 ; 4,0 ; 6,0 et 8,0 la densité optique (D.O) et la concentration sont liées par la loi de BEER-LAMBERT :

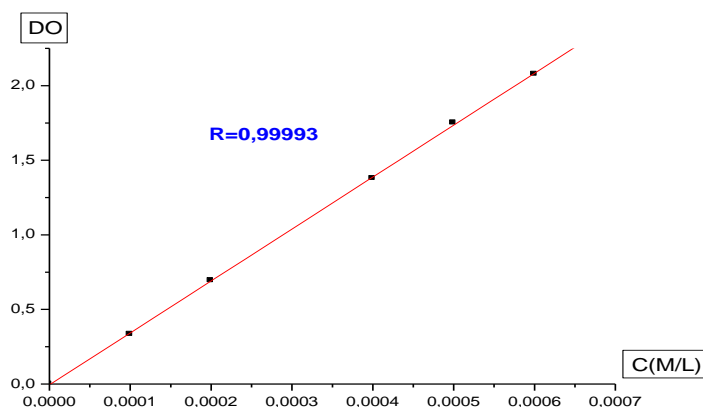
$$D.O = \text{Log}\left(\frac{I_0}{I}\right) = \epsilon l c$$

Où :  $I_0/I$  : la transmittance.

C : la concentration de la solution en Mol/L

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

Il est possible à partir de 4 à 5 solutions de concentrations connues de tracer la droite d'étalonnage permettant de déterminer le coefficient d'absorption absolu ( $\epsilon$ ) de l'acide salicylique (AS). La valeur de la tangente de la droite obtenue donne la valeur de  $\epsilon$ . La Figure 51 présente la droite D.O = f(C) de l'AS à pH = 4,0



**Figure 51:** Droite Étalon de l'Acide Salicylique dans le pH=4, T=37°C

Les longueurs d'onde  $\lambda_{\max}$  et  $\epsilon_{\max}$  correspondants sont regroupés dans le tableau 18.

**Tableau 18 :** Valeurs de  $\lambda_{\max}$  et de  $\epsilon_{\max}$  obtenues dans les différents milieux

Principe actif	Milieu	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon_{\max}$ (L.mole <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )
Acide Salicylique (AS)	pH=1,2	303	3629
	pH=4,0	296	3482
	pH=6,0	296	4882
	pH=8,0	298	3591

### C]. Calcul de la masse transférée dans les milieux physiologiques:

- La masse du principe actif prélevé en fonction du temps, est rapportée à la masse initiale du principe actif dispersée dans le copolymère.
- A chaque concentration optique D.O lue, correspond une concentration diluée  $C_d$ .
- Connaissant la valeur de «  $\epsilon$  », il est possible de calculer la concentration diluée à partir de la loi de BEER LAMBERT :

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

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

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

$$\text{Donc : } C_d = D.O. / \varepsilon$$

$$C_p V_p = C_d V_d$$

D'où  $C_p = C_d V_d / V_p$  (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 fiole de dilution (10 cm<sup>3</sup>).

$V_p$  : le volume prélevé (1mL).

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

$V_F$  : le volume du flacon (réacteur)(100mL).

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

$$\% p.a = (m_t / m_i) \times 100.$$

**Remarque importante** : la masse initiale du principe actif dans chaque milieu pH= 4,0 ; 6,0 et 8,0 est calculée en fonction de la masse finale du milieu qui précède.

$$\text{Ex : } m_{t_{pH=4,0}} = m_t + m_{t_{\infty_{pH=1,2}}}$$

### III.6.1.2. La quantité du liquide absorbé par la forme galénique

Toutes nos expériences sont effectuées dans un réacteur à double paroi avec agitation contrôlée. Les formes galéniques 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. Cette

forme galénique est immergée dans un flacon bouché contenant 100mL du liquide physiologique à une température de 37°C.

A des intervalles de temps bien déterminés rapprochés au début (1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 ...mn) puis espacés par la suite (20, 30mn) on procède à des prélèvements de liquide qui sont dilués et analysés et les formes galéniques retirées et pesées.

La quantité du liquide absorbé par la forme galénique est donnée par la relation suivante:

$$m'_t = m_{t,disque} - (m_o - m_t)$$

Où :  $m_t$ : est la masse du principe actif libéré au même instant « t » ;

$m'_t$ : la masse du liquide absorbé par la forme galénique à l'instant « t ».

$m_{t,disque}$  : la masse de la forme galénique à l'instant « t ».

$m_o$  : la masse initiale de la forme galénique.

On peut par la suite déduire le pourcentage du liquide absorbé par la forme galénique en calculant son rapport à la masse initiale :

$$\%liq_{abs} = \frac{m'_t}{m_o} 100$$

### III.6.2. Recherche de l'espèce prédominante du principe actif :

En fonction du pH du milieu de libération et à partir de l'équation d'Henderson [12], on peut connaître l'espèce de matière active prédominante dans le milieu considéré.

- Acide Salicylique : pKa = 2,97

➤ Dans le pH = 1,2.

$$pH = pKa + \log \left[ \frac{[B]}{[BH^+]} \right]$$

$$\Rightarrow 1,2 = 2,97 + \log \left[ \frac{[B]}{[BH^+]} \right]$$

$$\frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{1,2-2,97} = 10^{-1,77}$$

$$\Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 0,01698 \Rightarrow [B] = 0,01698[BH^+]$$

Dans ce milieu, la forme libre est négligeable devant la forme protonée.

➤ **Dans le pH = 4,0**

$$pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$\Rightarrow 4,0 = 2,97 + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$\frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{4,0-2,97} = 10^{1,03}$$

$$\Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 10,71 \Rightarrow [B] = 10,71[BH^+]$$

Dans ce milieu, la forme libre est presque 11 fois plus importante que sa forme protonée.

➤ **Dans le pH = 6,0**

$$pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$\Rightarrow 6,0 = 2,97 + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$\frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{6,0-2,97} = 10^{3,03}$$

$$\Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 1071,52 \Rightarrow [B] = 1071,52[BH^+]$$

Dans ce milieu la forme libre est prédominante.

➤ **Dans le pH = 8,0**

$$pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$\Rightarrow 8,0 = 2,97 + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$\frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{8-2,97} = 10^{5,03}$$

$$\Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 107151,93 \Rightarrow [B] = 107151,93[BH^+]$$

Dans ce milieu la forme protonée est négligeable devant la forme libre.

Les différentes espèces présentes dans les milieux de libération concernant l'AS sont données dans le tableau suivant :

**Tableau 19:** Espèces présentes dans le milieu de libération, calculées à partir de l'équation d'Henderson  $pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$ :

p.a	X	[B] = X [BH <sup>+</sup> ]			
	pKa[12]	pH = 1,2	pH = 4,0	pH = 6,0	pH = 8,0
AS	2,97	0,017	10,71	1071,52	1,071.10 <sup>5</sup>

**III.7. Cinétique de libération de l'Acide Salicylique à partir des formes galéniques**

Nous avons suivi la libération de cet agent actif à partir de différentes formes galéniques à composition constante 80/20 :

- ✚ AS dispersé dans l'Eudragit RL (20% de l'AS et 80% d'Eudragit RL)
- ✚ AS dispersé dans un mélange de l'Eudragit et polymère ou copolymères synthétisés (20% de l'AS, 50% d'Eudragit et 30% de polymère ou copolymères).

Dans ce type de forme où la matrice est hydrophile (Existence de l'Eudragit et les copolymères à base de la NVP), les formes galéniques subissent un double transfert de matières ; le liquide entrant et l'agent actif sortant. Nous étudierons alors les deux transferts de matières : le principe actif libéré et le liquide absorbé.

Cette étude a été réalisée dans des milieux physiologiques artificiellement reconstitués à des temps compatibles au temps de séjour le long du tractus digestif.

❖ *Pour le principe actif libéré :*

Les cinétiques de libération du principe actif à partir des différents disques (DAS, DP1, DC1, DC2, DC3), le long du tractus digestif : pH : 1,2 ; 4,0 ; 6,0 et 8,0, sont représentées dans la figure 52.

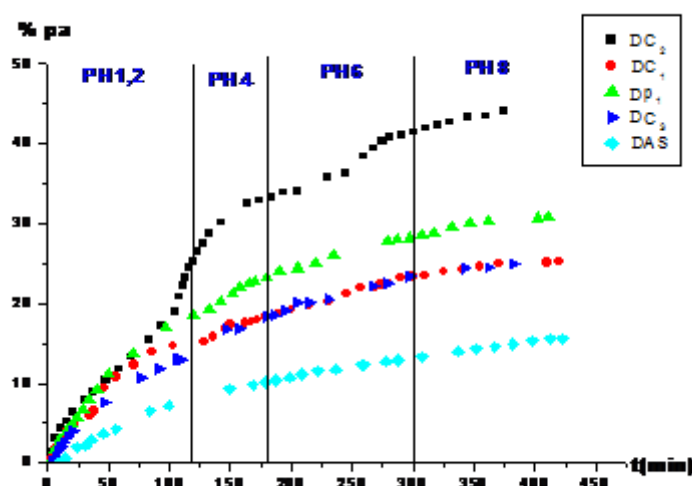


Figure 52 : % du principe actif libéré à partir des formes galéniques en fonction du temps de séjour le long du tractus digestif.

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 [13-16] ou disques [17, 18].

Le pourcentage de l'AS, libéré après 8 heures, est très faible, à partir de la forme galénique DAS; n'excédant même pas les 20% contrairement à ce qu'on attendait. Par contre les autres formes galéniques (DP1, DC1, DC2, DC3), le taux d'agent actif libéré pour le même temps de séjour est supérieur, comparé avec celle de

la forme galénique **DAS**, mais reste toujours faible, il ne dépasse pas les 50% pour la forme galénique **DC2** (Figure 52). Ceci peut être expliqué par la solubilité du polymère (**P1**) et des copolymères (**C1, C2, C3**) à base de la N-Vinylpyrrolidone NVP. Les sites occupés par les molécules de copolymères vont être remplacés par le liquide absorbé qui solubilise l'acide salicylique, et donc, favorise sa libération.

Le suivi de la libération de l'A.S à partir des quatre disques (**DP1, DC1, DC2, DC3**) est réalisé dans le but d'étudier l'effet de la matrice d'une part et l'effet de la masse moléculaire d'autre part sur la vitesse de libération. On a constaté que la libération de l'AS à partir de disque **DC2** est plus rapide que les autres disques.

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 de **DC2** est 25 % ; par contre les autres disques (**DP1, DC1, DC3**) sont respectivement 18 ; 15 et 12,5%. On remarque que 50% de l'agent actif ont été libérés dans le milieu gastrique ; ce qui explique que ce milieu favorise la libération de l'AS par rapport aux autres milieux (Duodénum, Jéjunum et Intestinal).

La quantité de matière active relarguée, dépend de la matrice et sa masse. En effet, la libération devient lente lorsque la masse de la matrice (polymère ou copolymères) augmente ( $Mv(DC2)= 7514 \text{ g/mol}$ ,  $Mv(DP1)= 8275 \text{ g/mol}$ ,  $Mv(DC1)= 10011 \text{ g/mol}$ ,  $Mv(DC3)= 10534 \text{ g/mol}$ ). Après un temps de 500mn, l'effet est notable. Les taux de p.a libéré, à partir des disques (**DP1, DC1, DC2, DC3**), sont respectivement : 32%, 25%, 45% et 25%. Les disques (**DC1, DC3**) présentent un pourcentage de libération presque égal à cause des masses viscosimétriques proches  $Mv(DC1)=10011 \text{ g/mol}$  et  $Mv(DC3)= 10534 \text{ g/mol}$ ). Par contre le disque **DC2** qui contient la matrice de masse viscosimétriques faible présente un taux de p.a libéré plus élevé (45%); ce qui confirme l'effet de la masse sur la libération de l'A.S.

❖ Pour le liquide absorbé :

La figure 53 représente les cinétiques d'absorption du liquide par les formes galéniques (DAS, DP<sub>1</sub>, DC<sub>1</sub>, DC<sub>2</sub>, DC<sub>3</sub>) obtenues par le suivi pondéral comparées avec l'AS dispersé dans l'Eudragit seul (Figure 54).

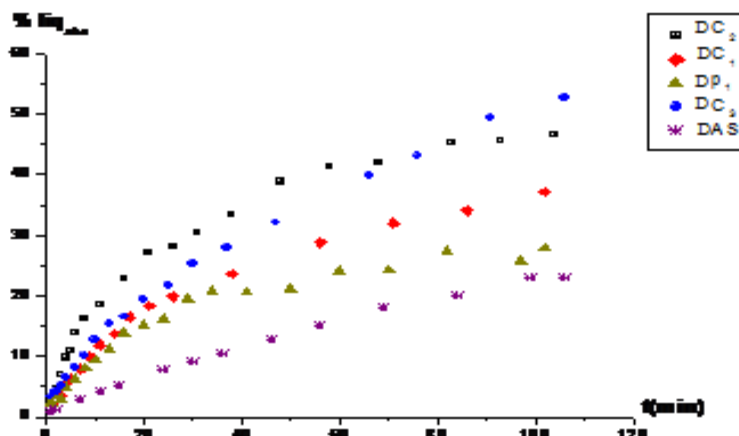


Figure 53 : % du liquide absorbé par les formes galéniques en fonction du temps dans le pH= 1,2.

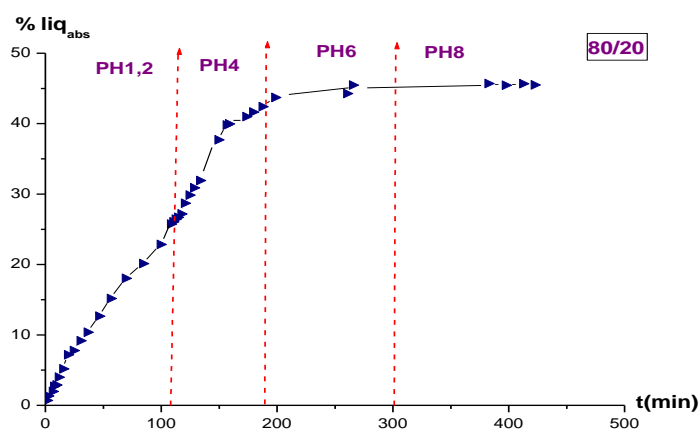


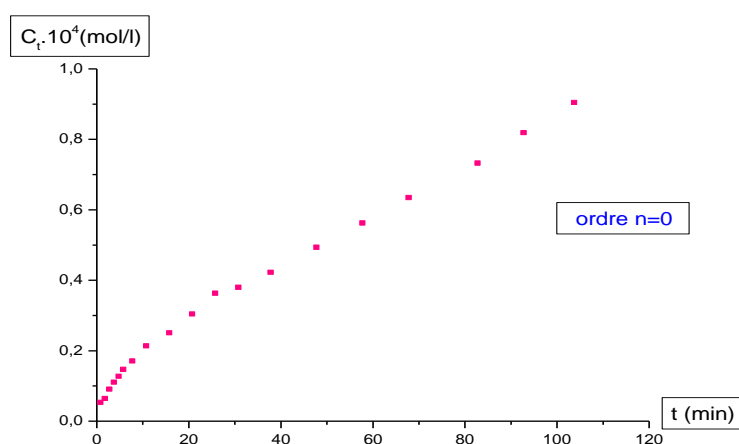
Figure 54: % du liquide absorbé par la forme galénique DAS en fonction du temps de séjour le long du tractus digestif.

Parallèlement à la libération du principe actif, l'absorption du liquide par les formes galéniques ne peut être interprétée qu'au pH 1,2 parce au-delà de ce pH, la masse des formes galéniques (DP<sub>1</sub>, DC<sub>1</sub>, DC<sub>2</sub>, DC<sub>3</sub>) commence à diminuer à cause de la solubilité des supports copolymères mélangés avec l'Eudragit.

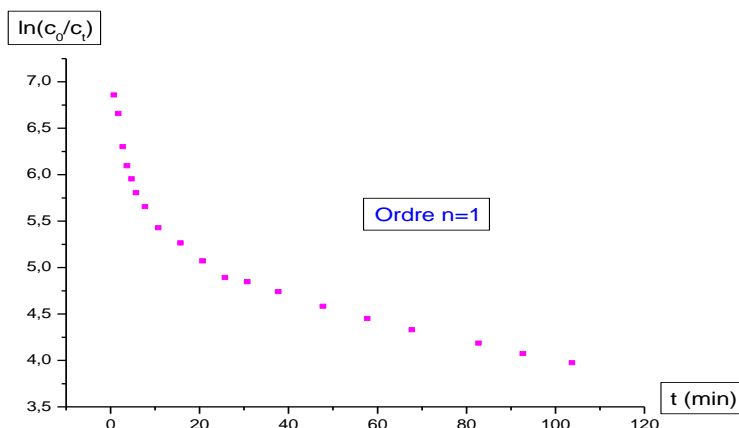
Le liquide absorbé par ces formes galéniques ne dépasse pas les 55% pour toutes les formes galéniques mais supérieur au pourcentage de liquide absorbé par la forme galénique qui contient seulement l'Eudragit AS (8% à 1,2), cela confirme notre hypothèse citée ci-dessus.

### III.7.1. Vérification de l'ordre réactionnel :

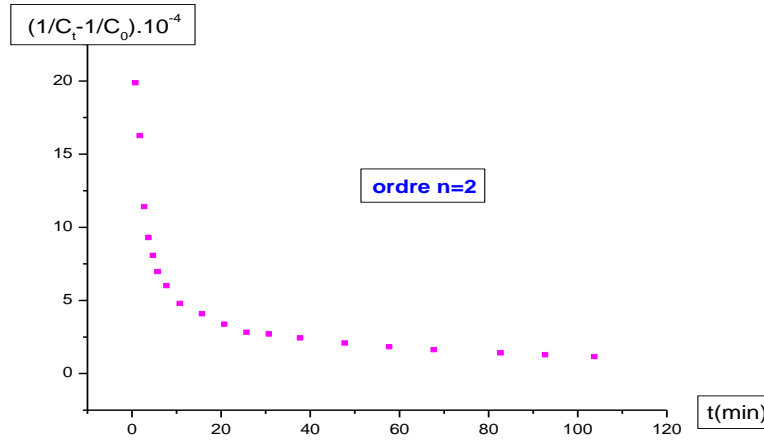
On a essayé d'attribuer un ordre réactionnel classique à ces différentes cinétiques ; mais vaine fut notre tentative. On donne ci-dessous, à titre d'exemple, les courbes obtenues pour les ordres cinétiques classiques  $n= 0,1$  et  $2$  pour la forme galénique DC<sub>2</sub> à pH 1,2 (Figures 55-56).



**Figure 55:** Concentration du principe actif libéré par la forme galénique DC<sub>2</sub> en fonction du temps dans le pH=1,2.

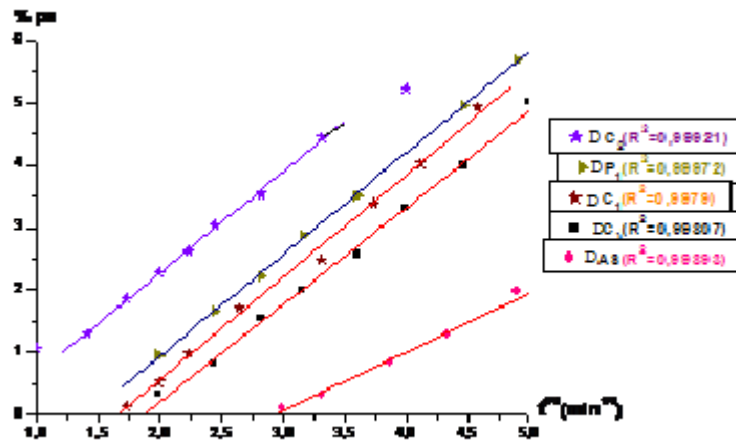


**Figure 56 :** Ln (C<sub>0</sub>/C<sub>t</sub>) en fonction du temps pour la forme galénique DC<sub>2</sub> en fonction du temps dans le pH=1,2.

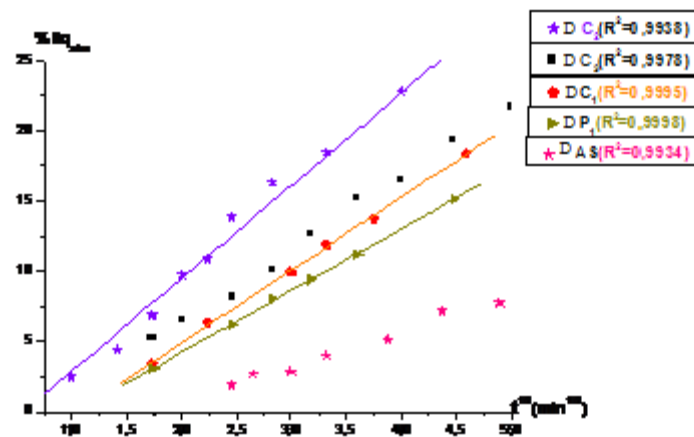


**Figure 57 :**  $(1/C_t) - (1/C_0)$  en fonction du temps pour la forme galénique DC<sub>2</sub> en fonction du temps dans le pH=1,2.

Cette non linéarité des points expérimentaux par les lois cinétiques classiques, nous a amené à penser au phénomène de diffusion, seul phénomène pouvant décrire ces systèmes. Le tracé du pourcentage de principe actif libéré ou celui du liquide absorbé en fonction de la racine carrée du temps principalement, pour les temps courts, a confirmé notre hypothèse ce qui nous amène à conclure que ces cinétiques admettent comme étape limitante, une étape diffusionnelle du type « Fickien » (Figures 58, 59).



**Figure 58 :** % du principe actif libéré par les formes galéniques (DAS, DP<sub>1</sub>, DC<sub>1</sub>, DC<sub>2</sub>, DC<sub>3</sub>) en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=1,2.

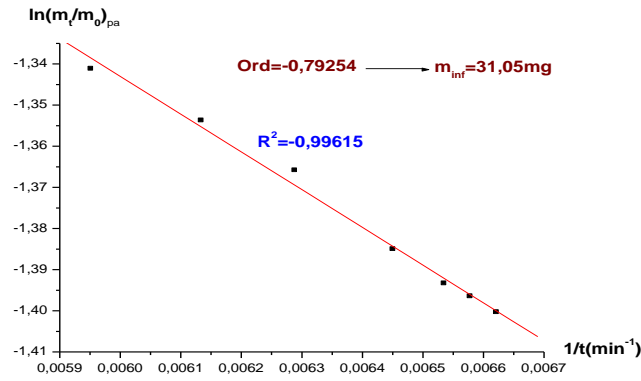


**Figure 59** :% du liquide absorbé par les formes galéniques (DAS, DP<sub>1</sub>, DC<sub>1</sub>, DC<sub>2</sub>, DC<sub>3</sub>) en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=1,2.

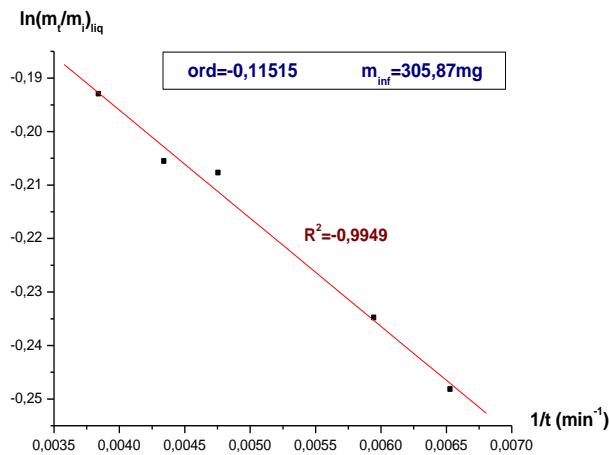
### III.7.2. Calcul de la masse à l'infini et la diffusivité

Comme il a été déjà dit, la forme galénique subit un double transfert de matières ; libération du principe actif et absorption du liquide, à travers la forme galénique. Les résultats montrent que la fraction de matière libérée ou absorbée en fonction de la racine carrée du temps suit une loi linéaire surtout dans les premiers temps de la cinétique. Dans ce cas, le transfert de matières est gouverné par la diffusion.

A l'équilibre (au temps infini), l'extrapolation du tracé :  $\ln(m_\infty/m_i) = f(t)$  nous permet d'évaluer la masse infini de la matière transférée (principe actif libéré ou liquide absorbé), car lorsque « t » tend vers l'infinie, « 1/t » tend vers « 0 », donc l'ordonnée à l'origine n'est que :  $\ln(m_\infty/m_i)$ . Les figures suivantes (60,61) donnent respectivement les masses à l'infini du principe actif et du liquide absorbé dans la forme galénique C<sub>1</sub> dans le pH= 6.



**Figure 60:**  $\text{Ln} (m_t/m_i)_{pa} = f (1/t)$  de la forme galénique DC<sub>1</sub> dans le pH = 6,0



**Figure 61:**  $\text{Ln} (m_t/m_i)_{liq} = f (1/t)$  de la forme galénique DC<sub>1</sub> dans le pH 6,0

L'établissement du modèle mathématique de Crank [19] capable de décrire le processus diffusionnel type Fickien permet de déterminer les quantités transférées par diffusion au cours du temps. La théorie de diffusion dans 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 (deuxième loi de Fick) :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial X} \left( D \frac{\partial C}{\partial X} \right) \quad (1)$$

En considérant les conditions initiales et aux limites suivantes :

*Chapitre III Développement de formulations (disques) et cinétiques de relargage de l'acide salicylique*

$$t=0 \quad C(X, 0) = C_0 \quad \text{pour } -h/2 < X < h/2$$

$$t>0 \quad C(\pm h/2, t) = C_\infty \quad \text{pour } X = \pm h/2$$

où  $C_\infty$  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 solution de l'équation (1) est donnée par :

$$\frac{C-C_0}{C_\infty-C_0} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \exp\left\{-\frac{(2n+1)^2 \pi^2 D t}{h^2}\right\} \cos\frac{(2n+1)\pi x}{h} \quad (2)$$

La quantité de matière diffusante au temps  $t$  est donnée par :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left[-\frac{(2n+1)^2 \pi^2 D \cdot t}{h^2}\right] \quad (3)$$

La concentration en matière diffusante donnée aux temps courts est :

$$\frac{C-C_0}{C_\infty-C_0} = \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc}\frac{(2n+1)h-x}{4\sqrt{Dt}} + \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc}\frac{(2n+1)h+x}{4\sqrt{Dt}} \quad (4)$$

Dans le temps les plus courts de la cinétique la masse transférée est donnée par l'équation suivante :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi h^2}\right)^{1/2} \quad (5)$$

Cette équation simplifiée permet de déterminer le coefficient de diffusion ( $D_{t,c}$ ).

Il est alors calculé à partir de la pente  $P$  de la droite  $\frac{M_t}{M_\infty} = f(\sqrt{t})$  voir Figures (62, 63):

$$D = \frac{P^2 h^2 \pi}{16} \quad (6)$$

Les différentes diffusivités  $D_{t,c}$ : diffusivités pour les temps courts et les masses à l'infini sont rassemblées dans les tableaux 20 et 21:

**Tableau 20:** Valeurs de diffusivités  $D_{t,c}$  et des masses à l'infini de AS libéré à partir des disques (DAS, DP<sub>1</sub>, DC<sub>1</sub>, DC<sub>2</sub>, DC<sub>3</sub>) aux pH = 1,2; 4,0 ; 6,0 et 8,0.

Disques	$m_0$	$m_i$	pH							
			$D_{t,c} \cdot 10^{+10} \text{ (cm}^2 \cdot \text{min}^{-1}\text{)}$				$m_\infty \text{ de l'AS libérée (mg)}$			
			1,2	4,0	6,0	8,0	1,2	4,0	6,0	8,0
DP <sub>1</sub>	331,0	66,20	1,59	1,25	0,57	0,19	15,10	23,16	24,51	28,23
DC <sub>1</sub>	361,6	72,32	1,61	1,82	0,416	0,135	15,62	18,51	21,14	26,31
DC <sub>2</sub>	328,4	65,68	0,636	0,10	0,349	1,05	20,33	24,42	30,63	37,65
DC <sub>3</sub>	307,5	61,50	1,20	3,20	0,250	0,55	11,86	21,02	25,01	27,36
DAS	310	62	1,58	6,36	0,799	0,787	6,57	10,16	12,52	15,51

$m_\infty$  : masse à l'infini de AS libéré à partir des disques

**Tableau 21:** Valeurs de diffusivités  $D_{t,c}$  et des masses à l'infini du liquide absorbé des disques (DAS, DP<sub>1</sub>, DC<sub>1</sub>, DC<sub>2</sub>, DC<sub>3</sub>) aux pH = 1,2; 4,0 ; 6,0 et 8,0.

Disques	$m_0$	$m_i$	pH							
			$D_{t,c} \cdot 10^{+10} \text{ (cm}^2 \cdot \text{min}^{-1}\text{)}$				$m_\infty \text{ du liquide absorbé (mg)}$			
			1,2	4,0	6,0	8,0	1,2	4,0	6,0	8,0
DP <sub>1</sub>	331,0	66,20	4,78	/	/	/	105,52	/	/	/
DC <sub>1</sub>	361,6	72,32	1,27	/	/	/	166,06	/	/	/
DC <sub>2</sub>	328,4	65,68	3,26	/	/	/	182,52	/	/	/
DC <sub>3</sub>	307,5	61,50	0,626	/	/	/	237,70	/	/	/
DAS	310	62	0,329	0,512	0,420	0,031	119,96	299,64	406,49	616,87

$m_\infty$  : masse à l'infini du liquide absorbé par les disques

**Remarque :** l'absorption du liquide par les formes galéniques ne peut être interprétée qu'au pH 1,2 parce au-delà de ce pH, la masse des formes galéniques (DP<sub>1</sub>, DC<sub>1</sub>, DC<sub>2</sub>, DC<sub>3</sub>) commence à diminuer à cause de la solubilité des supports copolymères mélangés avec l'Eudragit.

Les diffusivités du principe actif dans les différentes formes galéniques à différents pH ont été calculées. Elles sont très faible (de l'ordre de  $10^{-10}$ ) ce qui confirme la faible

libération de p.a et l'absorption du liquide physiologique dans le milieu physiologique conformément aux résultats expérimentaux obtenus.

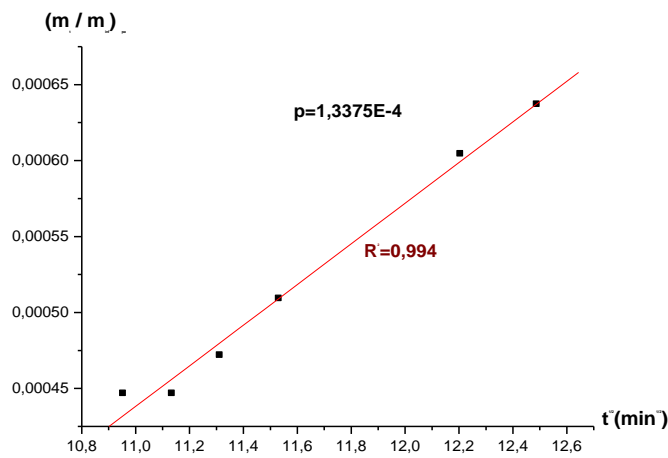


Figure62 :  $m_t / m_\infty$  du p.a en fonction de la racine carrée du temps pour la forme galénique DAS dans le pH 4

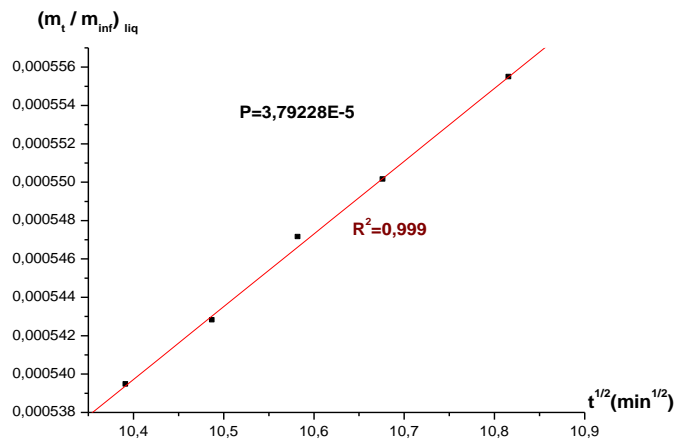


Figure63 :  $m_t / m_\infty$  du liquide absorbé en fonction de la racine carrée du temps pour la forme galénique DAS dans le PH 4.

### Références Bibliographiques

- [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] D. Messadi, J.L. Taverdet, J.M. Vergnaud, *I.E.C. Prod. Res. and develop.*, 42-146 (1983).
- [7] Salicylic acid [archive] sur Hazardous Substances Data Bank. Consulté le 17 février 2010
- [8] Acide salicylique [archive], fiche de sécurité du Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques [archive], consultée le 9 mai 2009
- [9] SCHWARB FP, GABARD B, RUFLI Th, SURBER Ch. Percutaneous absorption of salicylic acid in man after topical administration of three different formulations. *Dermatology*, 1999, 198: 44-51
- [10] Handbook of Chemistry and physics, CRC press, Florida, 60<sup>th</sup> Ed., (1980).
- [11] H.O. Ammar, R.M. Khalil, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23(11), 1043-1054, 1997.

- [12] A. Albert et E.P. Serjeant "The Determination of Ionization Constants" p-82-107; 2<sup>ed</sup> edition (1971).
- [13] H. Sehil, Z. Bengharez, Z. El Bahri, H Merine and K. Guemra, *Mediterranean Journal of Chemistry*, 2011, 3, 125-134
- [14] Z. Bengharez , H. Sehil, H. Merine, N. Chafi, *Journal de la Société Chimique de Tunisie*,
- [15] H. Merine, A. Mesli, N. Chafi, *J. Mater. Environ. Sci.* 2014 5 (5) 1390-1397 2011, 13, 107-116.
- [16] N. Oukli, N. Mehnane, A. Mesli, *J. Mater. Environ. Sci.* 2014 5(4) 1111-1118.
- [17] H. Merine, H. Merine, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 2015 49(4),301-308.
- [18] K. Diaf, Z. El Bahri, N. Chafi, L. Belarbi, A. Mesli, *Chemical Papers.*, 2012, 66 (8), 77,
- [19] J. Cranck, *The Mathematics of Diffusion*, Clarendon Press, Oxford, 1975.

# *Chapitre IV*

## **DÉVELOPPEMENT DE FORMULATIONS «VÉCTEURS» DE PRINCIPES ACTIFS. - LES MICROSPHÈRES -**

*«Une confrontation permanente entre  
théorie et expérience est une condition  
nécessaire à l'expression de la créativité ».*

*Pierre Joliot-Curie*

**Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs  
– Les microsphères –**

**Introduction**

Le présent travail consiste à établir des formulations microsphères à base de l'acide salicylique(AS), de l'ésoméprazole(ESO) à partir des matrices polymériques synthétiques et naturelles : polyvinylpyrrolidone P1, copolymères correspondants (C1, C2 et C3), Poly( $\epsilon$ -caprolactone) PCL,  $\beta$ -cyclodextrine CD et des dérivés cellulosiques. L'objectif principal de ce travail est d'élaborer des microsphères par le procédé de « Microencapsulation » par simple/double-émulsion évaporation de solvant à des conditions opératoires définies. Les microsphères attendues doivent obéir à un certain nombre de critères notamment la sphéricité, la surface, la porosité et la vitesse de libération du principe actif encapsulé pour chaque méthode de synthèses adoptées ; les conditions et les paramètres de préparations étudiés sont donnés et leurs effets sur les caractéristiques des Microsphères obtenues sont discutés. Les résultats sont présentés séparément pour chacun des deux principes actifs étudiés. Il existe plusieurs méthodes de micro encapsulation par évaporation de solvant. Le choix de la technique dépend de l'hydrophilicité ou l'hydrophobicité du principe actif à encapsuler [1, 2-3].

Afin d'augmenter l'efficacité d'encapsulation, deux techniques sont envisagées :

- Microencapsulation par **simple** émulsion-évaporation de solvant : Cette méthode a été utilisée pour l'encapsulation de l'acide salicylique et de l'ésoméprazole qui sont faiblement solubles dans l'eau.
- Microencapsulation par **double** émulsion-évaporation de solvant: La méthode de « double émulsion » a été utilisée pour l'encapsulation de l'ésoméprazole pour une étude comparative.

**IV.1.Méthodes et conditions expérimentales de synthèse des Microsphères par  
« Micro encapsulation »**

**IV.1.1. Micro encapsulation par simple-émulsion évaporation de solvant**

**IV.1.1.1. Produits utilisés**

**A/.Principes actifs(Pa) :**

Principe actifs (Pa) sous forme pure (libre) :

- ❖ **Acide Salicylique:** MM=138,12g/mole, Lot 464 0283, origine : PECIA, PARIS.

- ❖ **Esoméprazole:** MM= 345,41g/mole, obtenue de laboratoire de chimie thérapeutique, Faculté de médecine et pharmacie, Rabat, université de Mohamed V, Maroc.

### **B/. Les polymères matrices utilisés dans le procédé de microencapsulation**

- ❖ **EC22:** Ethylcellulose éthoxylé à 48%, viscosité=0,22 Pas à 5% dans une solution 80/20 de Toluène/Ethanol extent of labeling : 48%, origine: SIGMA ALDRICH.
- ❖ **EC22G:** Ethylcellulose greffé
- ❖ **(P<sub>1</sub>):** Poly(N-vinylpyrrolidone) 5% PVP
- ❖ **(C<sub>1</sub>):** poly(N-vinyl-2pyrrolidone-co-acétate de vinyl) 5% (PVP-co-Acv)
- ❖ **(C<sub>2</sub>):** poly(N-vinyl-2pyrrolidone-co-styrène) 5% (PVP-co-Sty)
- ❖ **(C<sub>3</sub>):** poly(N-vinyl-2pyrrolidone-co-pyrridine) 5% (PVP-co-pyrd)
- ❖ **PCL:** Poly( $\epsilon$ -caprolactone) synthétisé
- ❖ **PCI':** Poly( $\epsilon$ -caprolactone) commerciale, MM=70000-90000, mp.=60°C, origine: SIGMA-ALDRICH.
- ❖  **$\beta$ -cyclodextrine,** obtenu de Sigma Aldrich (USA).

### **C/. Les tensioactifs (surfactants)**

- ❖ **Poly-vinylalcohol (PVA)** hydrolysé à 87-89 %, MW=13000-23000, Aldrich chemistry.

### **D/. Les solvants organiques**

- ❖ Dichlorométhane (DCM): CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d= 1,32 ; M = 84,93 g/mol 99%.  
Température d'ébullition T°<sub>éb</sub> = 39-40 °C, Sigma-Aldrich.
- ❖ Ethanol Absolu 99,9 %, Sigma-Aldrich.
- ❖ Acétone : 99%, MM=58,08 g/mole, d=0,79, origine : ACROS Organics.

### **E/. Autres**

- ❖ Eau bi-distillée (pH 5,5  $\pm$ 0,5).
- ❖ Solution d'Acide Chlorhydrique HCl à 1 N.
- ❖ Phosphate de Potassium monobasique KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>
- ❖ Hydroxyde de Sodium (NaOH)

### IV.1.1.2. Dispositif expérimental

La microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant de nos deux principes actifs : **Acide Salicylique** et **Esoméprazole** a été conduite dans un réacteur cylindrique d'un diamètre  $D$  et d'une hauteur  $H$  sans couvercle.

L'agitation est assurée par un agitateur mécanique type STIRRE DSL, muni d'un mobile d'agitation avec un pas à 4 pales. Dans la figure ci-dessous est schématisé d'une façon simple le montage adopté

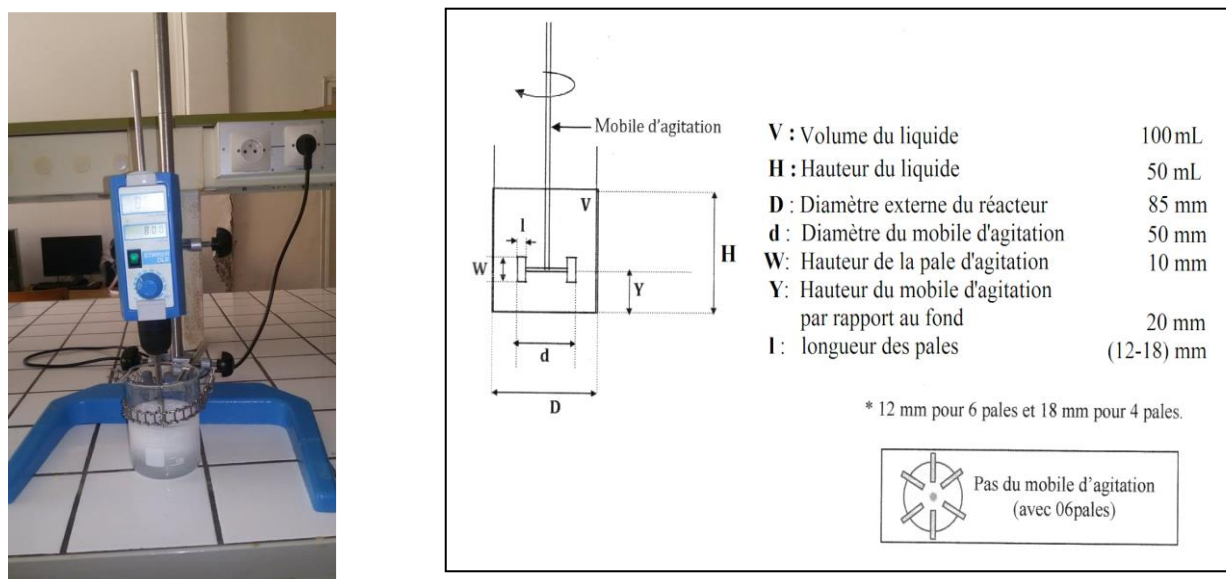


Figure 64 : Dispositif expérimental de préparation des microparticules

### IV.1.1.3. Généralités sur l'ésoméprazole

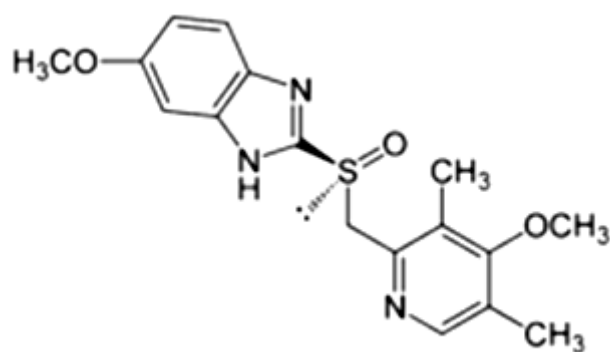


Figure 65 : Structure de L'ésoméprazole

## CHAPITRE IV Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs

L'**ésoméprazole** est un composé organosulfuré, c'est un anti sécrétoire gastrique Inhibiteur de la Pompe à Protons (IPP), antiulcéreux.

L'ésoméprazole est l'isomère-S de l'oméprazole[4]. Bien que certaines études [5]aient pu avancer quelques avantages de l'ésoméprazole sur l'oméprazole, la Haute Autorité de Santé rappelle que « La réévaluation de la HAS n'a pas démontré de différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les IPP. Elle n'a pas mis en évidence de différence entre les IPP pour la survenue d'effets indésirables. Rien ne permettant de recommander un IPP plutôt qu'un autre dans une indication donnée » [6]. Une étude Japonaise en 2014 confirme que le Rabéprazole et l'ésoméprazole étaient d'une efficacité quasi-similaire lorsqu'ils sont administrés après un repas. Lorsqu'ils sont administrés avant les repas, le pH intra-gastrique après l'administration de l'ésoméprazole était légèrement mais non significativement supérieure à celle observée après l'administration du Rabéprazole, non seulement pendant la journée, mais aussi en période nocturne [7].

Le tableau suivant présente des propriétés physiques et chimiques de l'ésoméprazole.

**Tableau 22** : Quelques propriétés de l'ésoméprazole

<b>Formule brute</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S [Isomères]
<b>Masse molaire</b>	345,416 ± 0,021 g/mol
<b>Nom. IUPAC</b>	(S)-6-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5- diméthylpyridin-2 yl)méthylsulfinyl]-1H-benzimidazole Synonymes : Acide <i>ortho</i> - hydroxybenzoïque
<b>Apparence</b>	Poudre blanc cassé ou crème,
<b>T° fusion</b>	156°C
<b>Solubilité</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• eau:0,5mg.mL<sup>-1</sup></li><li>• DMSO : 19 mg.mL<sup>-1</sup></li><li>• éthanol : 14,5 mg.mL<sup>-1</sup></li></ul>
<b>pK<sub>a</sub></b>	2,8

### **❖ Utilisation**

On utilise l'ésoméprazole pour soigner les affections comme l'œsophagite par reflux (des lésions tissulaires provoquées par le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage) et les symptômes du Reflux Gastro-œsophagien, ou RGO, des personnes atteintes d'œsophagite par reflux ou d'un Reflux Non Erosif, ou RNE (des brûlures d'estomac et des régurgitations non associées à des lésions tissulaires). Associé à d'autres médicaments, on l'utilise pour traiter les ulcères duodénaux causés par la présence de la bactérie *Helicobacter pylori*.

Aussi on utilise l'ésoméprazole pour soigner ou réduire le risque d'ulcères gastriques causés par les médicaments appelés AINS- Anti Inflammatoire Non Stéroïdien (par ex. l'Ibuprofène, le Naproxène, le Kétorolac) qui irritent l'estomac. Il sert aussi à soigner un trouble associé à la surproduction d'acide gastrique, notamment le syndrome de Zollinger-Ellison.

#### **IV.1.1.4. Préparation des microparticules :**

Le procédé expérimental adopté pour la préparation des microsphères chargées en principe actif se déroule selon les étapes suivantes :

- Une solution aqueuse en PVA (100 mL de PVA à 1%) constituant la phase continue de l'émulsion est préparée par dissolution sous forte agitation et chauffage d'une quantité de PVA comme tensioactif (1g) dans 100 mL d'eau déminéralisée.
- En parallèle, la phase organique (dispersée) est préparée par dissolution sous léger chauffage à reflux (30-35°C) avec agitation du polymère (s) matrice (s) dans le solvant organique (DCM) et/ou (DCM /éthanol) contenant le principe actif à encapsuler pur à un pourcentage connu.
- Après refroidissement des deux phases à température ambiante, la solution organique est émulsionnée dans le réacteur d'encapsulation (600mL, Ø = 80 mm) contenant 100mL de solution aqueuse de PVA (1%) préalablement agitée mécaniquement, le dispositif est placé 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 et la dureté des microsphères observées sous microscope optique. Ainsi Les

microsphères formées durcissent et deviennent plus sphériques et plus petites après 3 heures d'agitation mécanique ; 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, lavées plusieurs fois avec l'eau déminéralisée et séchées dans l'étuve à 35 °C pendant 24 heures, ensuite placées dans des piluliers et stockées dans un dessiccateur sous vide statique contenant du CaCl<sub>2</sub>.

Dans l'ensemble des expériences d'encapsulation élaborées, les conditions opératoires dépendent des paramètres suivants :

### **□ Paramètres liés à la phase organique :**

-Le taux initial de principe actif par rapport au polymère (%P.a / Pol).

-Le pourcentage du polymère dans la phase organique (%Pol/ solv).

-Le solvant de la phase organique : le solvant utilisé pour la préparation de la phase organique pour l'acide salicylique est le dichlorométhane ( $m_{\text{DCM}} = 32\text{g}$ ) alors que pour l'ésoméprazole (12,5ml de DCM et 12,5mL d'éthanol).

- Nature du polymère matrice : Les différents polymères utilisés comme matrices d'enrobage des principes actifs sont :

✓ Deux dérivés de la cellulose : l'EthylCellulose et l'EthylCellulose greffé (ECG22)

✓ Le poly ( $\epsilon$ -caprolactone) et quatre autres copolymères biocompatibles, obtenus par synthèse (**P<sub>1</sub>**, **C<sub>1</sub>**, **C<sub>2</sub>** et **C<sub>3</sub>**).

### **□ 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 :**

Les microsphères sont préparées à deux vitesses d'agitation (600 et 800 t/min). L'agitation est assurée par le même agitateur avec un pas d'agitation de 4 pales.

#### **IV.1.1.4.A/. Microsphères chargées en Acide salicylique :**

L'Acide Salicylique a été encapsulée par le procédé d'émulsion-évaporation de solvant afin d'obtenir des systèmes de type matriciels «microsphères». Les polymères utilisés comme matrice d'enrobage sont l'**EC22**, le **PCL**, le **PVP (P1)**, le **VP-co-ACV5%**

(C1), le VP-co-STY5% (C2) et le VP-co-pyrd 5% (C3). Le protocole de fabrication adopté a été détaillé précédemment.

Les conditions opératoires de la micro encapsulation pour toutes les manipulations sont données dans le tableau 23.

On note que la phase organique composée de cet agent actif est une solution homogène quel que soit le polymère utilisé.

**Tableau 23:** Compositions et conditions opératoires de la micro encapsulation de l'Acide salicylique par le procédé de l'émulsion-évaporation de solvant

Code de la Formulation	Phase organique			Phase aqueuse	Agitation	
	%Polymère	Masse (g)	%Pa (AS).	Concentration PVA, %	Vitesse d'agitation(rpm)	Durée (h)
AS1	EC22 /P1 (50%/30%)	1.5	20%	1	600	3
AS2	EC22/C1 (50%/30%)	1.5	20%	1	600	3
AS3	EC22/C2 (50%/30%)	1.5	20%	1	600	3
AS4	EC22/C3 (50%/30%)	1.5	20%	1	600	3
AS5	EC22 (80%)	1.5	20%	1	600	3

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

$$m_{EC} = 0.75 \text{ g}$$

$$m_{Pol} = 0.45 \text{ g}$$

$$m_{AS} = 0,3 \text{ g}$$

$$m_{PVA} = 1 \text{ g}$$

#### **IV.1.1.4.B/. Microsphères chargées en Esoméprazole :**

De même, l'encapsulation est effectuée par simple émulsion-évaporation de solvant pour obtenir des systèmes de type matriciels « microsphères ». Les polymères utilisés comme matrice d'enrobage sont : l'EC22, l'EC22greffé,  $\beta$ -cyclo dextrine CD et le PCL. Le protocole de fabrication adopté est le même 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 tableau24

On note que la phase organique composée de cet agent actif est une solution homogène quel que soit le polymère utilisé.

**Tableau 24 :** Compositions et conditions opératoires des différents milieux d'encapsulation de l'ésoméprazole dans des formulations microsphères par évaporation de solvant

Code de la Formulation	Phase organique			Phase aqueuse	Agitation	
	%Polymère	Masse (g)	%Pa (Eso).	Concentration PVA, %	Vitesse d'agitation(rp m)	Durée (h)
ESO1	EC22	1,2	33,33%	1	800	3
ESO2	EC22/PCL (33,33%/33,33%)	1,2	33,33%	1	800	3
ESO3	EC22/CD (33,33%/33,33%)	1,2	33,33%	1	800	3
ESO4	EC22/CD/PCL (22,22%/22,22%/22,22%)	1,2	33,33%	1	800	3
ESO5	PCL (66,66%)	1,2	33,33%	1	800	3
ESO6	EC22 <sub>G</sub> (66,66%)	1,2	33,33%	1	800	3
ESO7	EC22/EC22 <sub>G</sub> (33,33%/33,33%)	1,2	33,33%	1	800	3

**Remarque :** Pour toutes les manipulations, on a utilisé 2 solvants à proportions égale (DCM /éthanol)(12,5ml/12,5mL).

Les pourcentages sont donnés en masse.

$$m(\text{Pol/EC})= 0,8 \text{ g}$$

$$m\text{ESO}= 0,4 \text{ g}$$

$$m\text{PVA}= 1\text{g}$$

### IV.1.2.Synthèse de microsphères chargées d'ésoméprazole par le procédé de « double émulsion-évaporation de solvant (w/o/w) ».

**a. Dispositif expérimental :** Le même dispositif expérimental (Figure 64) a été adopté dans cette technique de micro encapsulation. L'agitation est assurée par le même agitateur avec un pas d'agitation de 4 pales.

#### **b. Protocole et conditions opératoires**

Les microsphères formées à base d'ésoméprazole sont préparées par le procédé de double émulsion-évaporation de solvant. 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 / éthanol). 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. 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<sub>2</sub>.

➤ Ainsi les microsphères formées à base d'ésoméprazole sont préparées par le procédé de double émulsion-évaporation de solvant selon les étapes suivantes :

- La solution aqueuse en PVA constituant la phase continue de l'émulsion est préparée par la dissolution de 1 g de PVA dans 100 mL d'eau distillée (1% PVA).
- La phase organique est préparée par dissolution sous léger chauffage à reflux (30 °C) et agitation de 0,8 g d'éthyl cellulose (EC) et de 0,4 g de l'agent actif à encapsuler dans 10mL (éthanol/DCM)
- L'émulsion primaire (w/o) a été préparée en ajoutant 10mL d'eau déminéralisée à la solution organique. Cette émulsion primaire (w/o) est ensuite dispersée rapidement dans un bêcher (600 mL, Ø = 80 mm) contenant 100 mL de la solution aqueuse de PVA (1%) préalablement agitée mécaniquement. L'agitation mécanique de l'émulsion (w/o/w) est maintenue pendant 3heures afin de maintenir les microparticules en suspension et pour une évaporation complète du solvant
- Enfin les Microparticules sont récupérées par filtration sous vide à l'aide de la trompe à eau, lavées et séchées dans l'étuve à 35 °C pendant 24 heures, ensuite

placées dans un pilulier et stockées dans un dessiccateur sous vide statique contenant du CaCl<sub>2</sub>.

### **IV.2.Méthodes expérimentales d'analyse et de Caractérisation des microparticules préparées:**

#### **IV.2.1. Analyse des quantités transférées :**

Un spectrophotomètre UV-Vis du type Shimadzu UV-2401 PC à doubles faisceaux, (Shimadzu, Japon) a été utilisé pour une analyse quantitative (dosage) de principe actif en solution. Le principe actif libéré ou extrait est quantifié en se basant sur la loi de Beer-Lambert. Pour cela, on a établi le spectre d'absorption de chaque agent actif étudié ainsi que la droite d'étalonnage dans le milieu considéré à la longueur d'onde du maximum d'absorption.

$$D.O = \text{Log} \left( \frac{I_0}{I} \right) = \epsilon.l.c \quad (\text{Eq.1})$$

Où :

**I<sub>0</sub>/I** : La transmittance.

**C** : La concentration de la solution en Mol/L

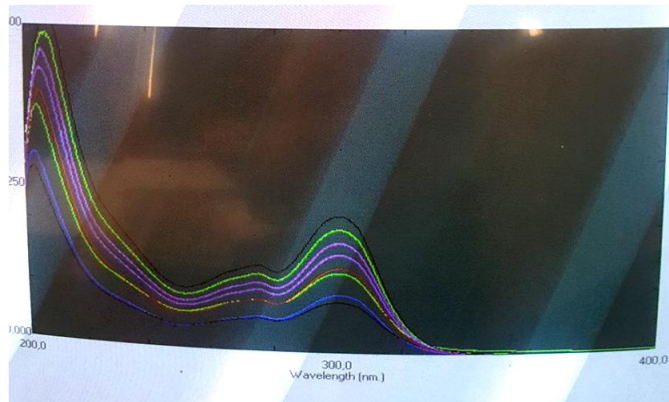
**l** : La longueur de la cuvette (l=1 cm).

Les valeurs des longueurs d'onde, présentant un maximum d'absorption dans le solvant choisi pour l'extraction ou dans le milieu physiologique artificiellement reconstitué (pH =1,2) pour les principes actifs sont déterminées en faisant les spectres UV de solutions à différentes concentrations connues. Les valeurs de λ<sub>max</sub> ainsi trouvées sont maintenues constantes pour toutes les mesures faites pour doser l'agent actif après extraction ou sa dissolution dans les deux milieux.

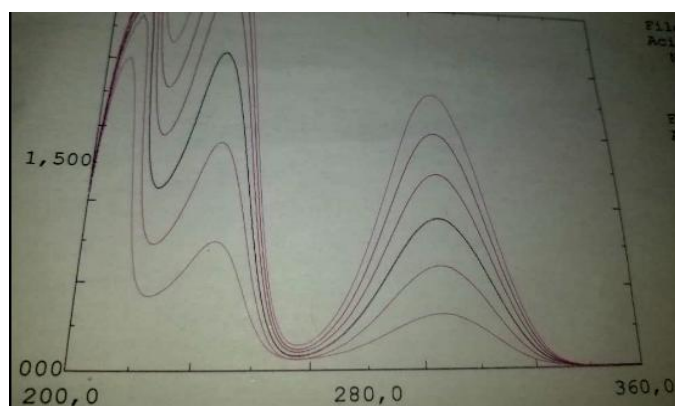
#### **IV.2.1.1. Dosage de L'Acide Salicylique(AS)**

L'analyse de l'AS a été effectuée dans deux milieux différents ; dans le milieu acide (pH=1,2) pour l'étude cinétique du principe actif puis dans l'éthanol absolu pour doser l'AS après extraction.

Les spectres d'absorption DO = f (λ) de solutions à concentrations connues de l'agent actif dans ces deux différents milieux nous ont permis de déterminer la longueur d'onde à laquelle l'absorbance est maximale "**λanalytique**". On donne ci-dessous (Figures 66-67) les spectres d'absorption UV-Vis de l'Acide Salicylique dans chaque milieu d'étude.

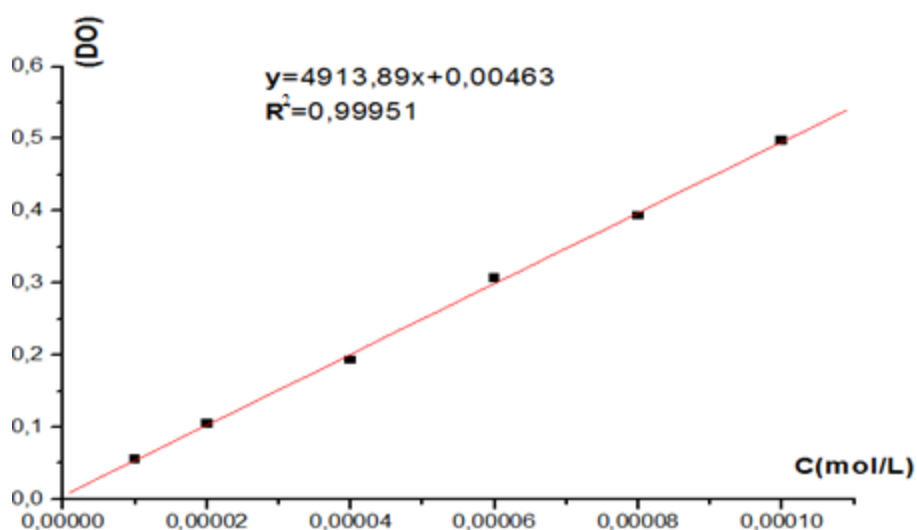


**Figure 66:** Spectres d'absorption UV de l'AS dans l'éthanol.

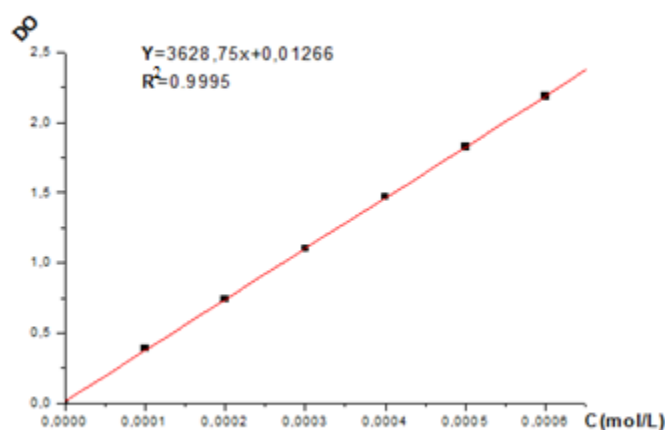


**Figure 67:** Spectres d'absorption UV de l'AS dans pH 1,2.

Les Figures (68-69) présentent les droites d'étalonnage de l'AS dans l'éthanol absolu pour l'extraction puis dans le pH=1,2 pour l'étude cinétique.



**Figure 68:** Droite d'étalonnage de l'AS dans l'éthanol absolu.

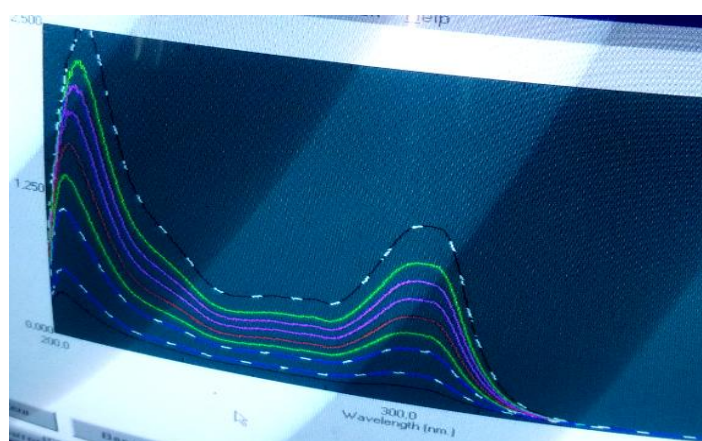


**Figure 69:** Droite d'étalonnage de l'AS dans pH=1,2.

#### **IV.2.1.2. Dosage de l'ésoméprazole**

L'analyse de l'ésoméprazole a été effectuée dans deux milieux différents ; dans le milieu gastrique de (pH=1,2) pour l'étude de la libération du principe actif et dans l'éthanol absolu pour doser l'agent actif après extraction.

On donne le spectre d'absorption de l'ésoméprazole dans l'éthanol absolu sur la (Figure 70) ainsi que la droite d'étalonnage établie à la longueur d'onde de maximum d'absorption de l'ESO dans le milieu considéré (Figure 71-72)



**Figure 70 :** Spectres d'absorption UV de l'ésoméprazole dans l'éthanol.

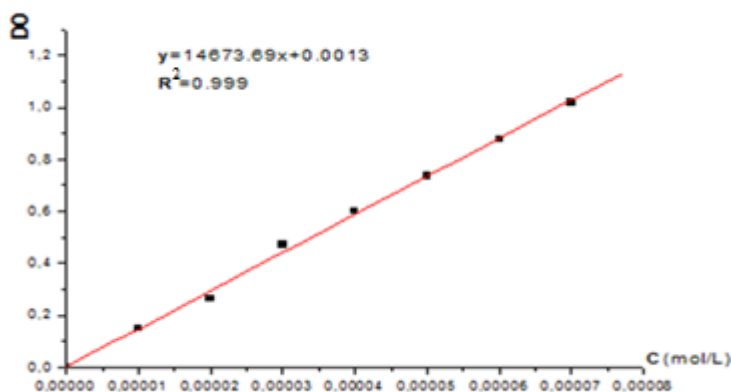


Figure 71 : Droite d'étalonnage de l'ésoméprazole dans l'éthanol.

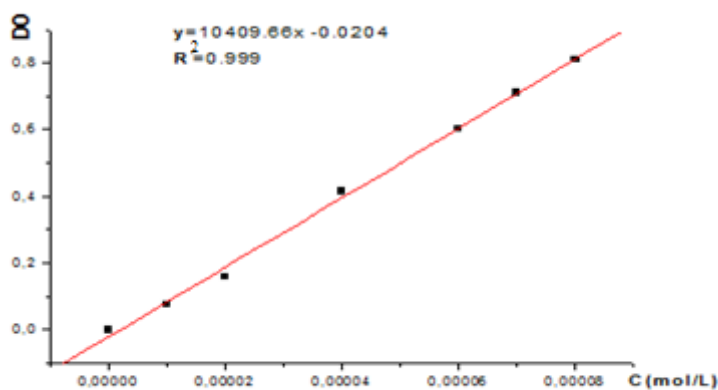


Figure 72 : Droite d'étalonnage de l'ésoméprazole dans PH =1,2.

Les valeurs expérimentales des maximums d'absorption «  $\lambda_{max}$  » et les coefficients d'extinction molaires «  $\epsilon$  » pour chaque principe actif étudié dans le milieu d'étude (PH) sont représentés dans le Tableau 24.

**Tableau 25.** Les valeurs des maximums d'absorption «  $\lambda_{max}$  » et les coefficients d'extinction molaires «  $\epsilon$  » des principes actifs étudiés dans différents milieux d'étude à 37°C.

Principe actif (PA)	milieu d'étude pH	$\lambda$ analytique (nm)	$\epsilon$ (L. mol <sup>-1</sup> . cm <sup>-1</sup> )	R <sup>2</sup>
Acide Salicylique(AS)	éthanol	302	4913,89	0,999
	1,2	303	3628,75	0,999
Ésoméprazole(Eso)	éthanol	305	14673,69	0.999
	1,2	276	10409,66	0.999

**IV.2.2. Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé**

La quantité de principe actif contenue dans les microparticules préparées a été déterminée par la technique d'extraction dans un solvant. Compte tenu de la polydispersité de ces microparticules, on a effectué les extractions trois fois. Après un temps suffisant de solubilité du principe actif dans le solvant adéquat, la solution obtenue est analysée par spectrophotométrie UV-Vis afin de déterminer la masse de principe actif extrait des microparticules selon la relation suivante:

$$m_{pa} = M_{pa} \cdot \frac{DO \cdot V_d \cdot V_i}{\epsilon \cdot V_p \cdot 1000} \quad (\text{Eq.2})$$

V<sub>d</sub> : Volume de dilution (10ml).

V<sub>i</sub> : Volume de fiole.

V<sub>p</sub>: Volume prélevé.

m<sub>P.a</sub> : Masse de P.A extraite.

M<sub>pa</sub> : Masse molaire du P.A

- **La teneur en principe actif** (taux d'encapsulation) : est calculée par l'équation suivante :

$$\text{La teneur en Pa} = \frac{\text{la masse de p.a. extraite (g)}}{\text{la masse de microsphères introduite pour extraction (g)}} \times 100 \quad (\text{Eq.3})$$

- **Le rendement (Rdt) de la micro encapsulation** : 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.

$$\text{Rendement d'encapsulation} = \frac{\text{massedesmicrosphèresobtenues (g)}}{\text{masse (p.a. initiale + polymère)(g)}} \times 100 (\text{Eq.4})$$

- **L'efficacité d'encapsulation** : est définie par le rapport de la quantité de p.a. déterminée par extraction sur la quantité introduite initialement pour encapsulation.

$$\text{L'efficacité d'encapsulation} = \frac{\text{massedepaextraite}}{\text{massedepainitiale}} \times 100 \quad (\text{Eq.5})$$

**IV.2.2. 1. Extraction de l'Acide Salicylique à partir des microsphères :**

La teneur en AS a été déterminée par extraction dans l'éthanol absolue selon le protocole suivant :

Une quantité de 5 mg de microsphères chargées d'AS est introduite dans 10 mL d'éthanol absolu dans un erlenmeyer bouché hermétiquement, sous agitation pendant 24heures. 1 mL de cette solution est prélevé, alors après filtration puis dilué 10 fois dans le même solvant et ensuite analysée par spectrophotométrie UV-VIS à la longueur d'onde du maximum d'absorption dans ce milieu  $\lambda=302$  nm. Les extractions sur chaque formulation ont été effectuées trois fois ; une valeur moyenne en teneur en matière active est ainsi obtenue en tenant compte de la poly dispersité des microsphères.

**IV.2.2.2. Extraction de l'ésoméprazole à partir des microsphères:**

Une quantité de 10 mg de microsphères chargées d'ésoméprazole est introduite dans 10 mL d'éthanol absolue dans un erlenmeyer bouché hermétiquement, sous agitation pendant 24heures. 1 mL de cette solution est prélevé alors après filtration puis dilué 10 fois dans le même solvant et ensuite analysée par spectrophotométrie UV-VIS à la longueur d'onde du maximum d'absorption dans ce milieu  $\lambda=305$ nm. Les extractions sur chaque formulation ont été effectuées trois fois ; une valeur moyenne en teneur en matière active est ainsi obtenue en tenant compte de la polydispersité des microsphères.

**IV.2.3.Caractérisation et observation de la surface et morphologie des microsphères par microscopie optique (MO):**

**IV.2.3.1.Détermination de la taille et de la distribution en taille des Microsphères**

Il est nécessaire de connaître la taille et la distribution en taille des microparticules pour décrire les systèmes d'émulsion. Si le système est constitué de particules de même taille, on parle d'un système mono dispersé, il correspond à une dispersion égale à 1 ; plus on s'éloigne de l'unité, plus le système devient poly dispersé.

La taille des particules de forme sphérique est représentée par un diamètre moyen.

Pour établir les diamètres et les distributions en taille ( $\delta$ ) des Microsphères, des images ont été enregistrées grâce à un Microscope Optique (OPTIKA 4083. B1). Les

mesures se font sur une population de plus de 500 Microsphères. Cette population est divisée en classes de microparticules de diamètres  $d_i$  qui correspond au centre de la classe ; le domaine de la classe varie selon la taille des microparticules (de 2 jusqu'à 5 unités oculaires).

La littérature fait apparaître plusieurs types de diamètres calculés de différentes manières.

Les diamètres moyens les plus significatifs : en nombre, en surface et en masse ( $d_{10}$ ,  $d_{32}$  et  $d_{43}$ ), la distribution en taille ( $\delta$ ) et les fréquences, ont été calculées à l'aide d'un tableur Excel selon les équations suivantes [8,9] :

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

$$d_n = d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i} \quad (\text{Eq.7})$$

**Le diamètre moyen en surface (Diamètre de Sauter)** est calculé à partir du dénombrement des particules de même surface, mathématiquement, il est défini par :

$$d_s = d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2} \quad (\text{Eq.8})$$

**Le diamètre moyen en masse** est calculé à partir du dénombrement des particules de même masse, mathématiquement, il est défini par :

$$d_w = d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3} \quad (\text{Eq.9})$$

**La polydispersité d'un système de microparticules** est définie par le rapport du diamètre moyen en masse sur le diamètre moyen en nombre :

$$\text{Dispersion} = \frac{d_{43}}{d_{10}} \quad (\text{Eq.10})$$

«  $i$  » est la classe des particules

«  $n_i$  » nombre de particules de la classe  $i$ .

«  $d_i$  » diamètre de la particule de la population.

**Fréquence en nombre % :  $F_n = (n_i/\sum n_i) * 100$**

**Fréquence en surface % :  $F_s = (n_i * d_i^2 / \sum n_i * d_i^2) * 100$**

**Fréquence en masse % :  $F_m = (n_i * d_i^3 / \sum n_i * d_i^3) * 100$**

➤ **Résultats granulométriques**

Deux exemples de calcul des diamètres moyens les plus significatifs ( $d_{10}$ ,  $d_{32}$  et  $d_{43}$ ), la distribution en taille ( $\delta$ ) et les fréquences à l'aide d'un tableur Excel selon les équations données ci-dessus, sont donnés sur les Tableaux 26 et 27.

**Exemple 1: Microsphères chargées en AS (Formulation AS5)**

Le calcul suivant est celui d'un lot de microsphères fabriquées avec l'acide salicylique dans l'EthylCellulose (Formulation AS5). Pour ce lot, on a distingué douze classes de microsphères de diamètres différents (de 4µm jusqu'à 116µm), on compte alors le nombre de microsphères de chaque classe, le calcul est présenté comme suit :

**Tableau 26.** Résultats granulométriques des Microsphères (AS5) chargées en AS.

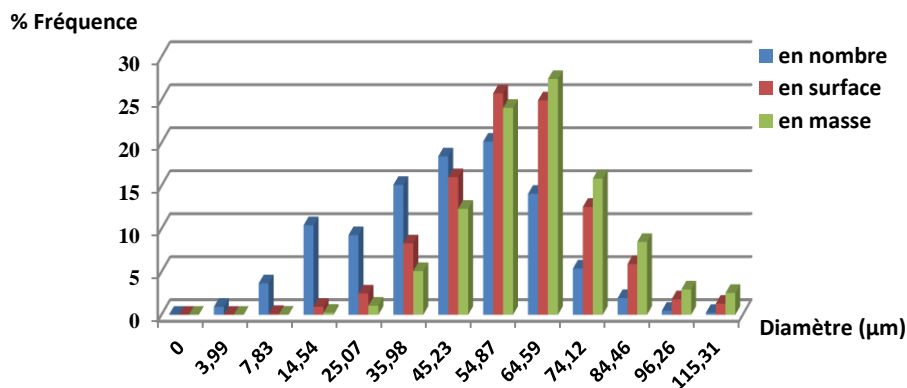
classe	di	ni	ni*di	ni*di <sup>2</sup>	ni*di <sup>3</sup>	ni*di <sup>4</sup>	% F en Nbre	% F en surf	% F en masse
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	3,99	8	31,92	127,3608	508,169592	2027,596672	0,92	0,01	0,00
2	7,83	32	250,56	1961,8848	15361,558	120280,999	3,66	0,10	0,01
3	14,54	91	1323,14	19238,4556	279727,144	4067232,68	10,41	0,93	0,23
4	25,07	81	2030,67	50908,8969	1276286,05	31996491,16	9,27	2,47	1,06
5	35,98	132	4749,36	170881,9728	6148333,38	221217035,1	15,10	8,30	5,09
6	45,23	161	7282,03	329366,2169	14897234	673801893,4	18,42	16,00	12,33
7	54,87	176	9657,12	529886,1744	29074854,4	1595337260	20,14	25,74	24,06
8	64,59	123	7944,57	513139,7763	33143698,2	2140751464	14,07	24,93	27,43
9	74,12	47	3483,64	258207,3968	19138332,3	1418533186	5,38	12,54	15,84
10	84,46	17	1435,82	121269,3572	10242409,9	865073940,9	1,95	5,89	8,48
11	96,26	4	385,04	37063,9504	3567775,87	343434104,8	0,46	1,80	2,95
12	115,31	2	230,62	26592,7922	3066414,87	353588298,5	0,23	1,29	2,54
<b>somme</b>		<b>874</b>	<b>38804,49</b>	<b>2058644,235</b>	<b>120850936</b>	<b>7647923215</b>	<b>100</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

**DIAMETRES MOYENS (µm)**

distrMoy en Nbre	d10	44,4
distrMoy en Surface	d32	58,7
distrMoy en masse	d43	63,3
dispersion		1,4

## CHAPITRE IV Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs

Ces résultats sont tracés sous forme d'histogramme représentatif de la distribution en taille des microsphères comme le montre la figure73.



**Figure73** : Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées en AS (lot AS5)

### Exemple 2: Microsphères chargées en ESO (Formulation ESO1)

Dans cet exemple Le calcul est celui d'un lot de microsphères fabriquées avec l'ésoméprazole dans l'EthylCellulose (Formulation Eso1).

Pour ce lot, on a distingué dix classes de microsphères de diamètres différents (de 9µm jusqu'à 101µm), on compte alors le nombre de microsphères de chaque classe, le calcul est présenté comme suit :

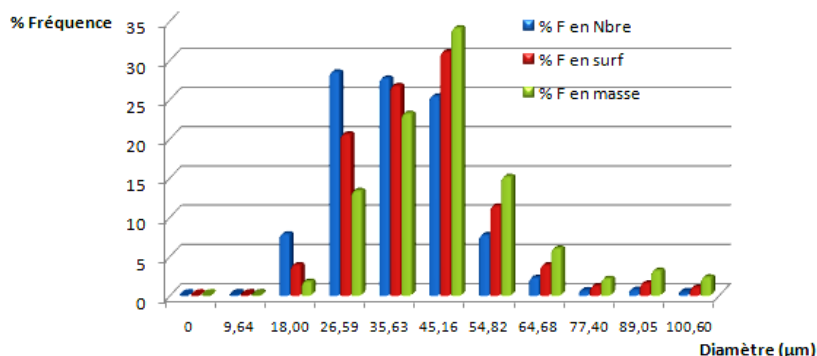
**Tableau 27.** Résultats granulométriques des Microsphères (Eso1) chargées en Eso

classe	di	ni	ni*di	% F en Nbre	ni*di <sup>2</sup>	% F en surf	ni*di <sup>3</sup>	% F en masse	ni*di <sup>4</sup>
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	9,64	2	19,27761	0,06	185,81321	0,02	1791,01771	0,004	17263,27439
2	18,00	130	2339,437	7,69	42099,742	3,75	757613,101	1,64	13633756
3	26,59	324	8614,616	28,33	229048,16	20,41	6090005,79	13,20	161923023,2
4	35,63	235	8372,692	27,54	298306,27	26,58	10628198,2	23,04	378666517,2
5	45,16	170	7677,497	25,25	346729,16	30,89	15658894,5	33,95	707183018,7
6	54,82	42	2302,344	7,57	126209,19	11,24	6918497,79	15,00	379256161,4
7	64,68	10	646,8459	2,13	41840,957	3,73	2706465	5,87	175066568,8
8	77,40	2	154,8005	0,51	11981,598	1,07	927378,706	2,01	71779345,53
9	89,05	2	178,1016	0,59	15860,097	1,41	1412354,6	3,06	125771334
10	100,60	1	100,6048	0,33	10121,323	0,90	1018253,59	2,21	102441186,3
somme	521,57	918	30406,2	100	1122382	100	46119452	100	2115738174

**DIAMETRES MOYENS ( $\mu\text{m}$ )**

distrMoy en Nbre	d10	33,12
distrMoy en Surface	d32	41,09
distrMoy en masse	d43	45,88
dispersion		1,4

La figure74 représente l’histogramme représentatif de la distribution en taille des microsphères chargées en Eso du lot 1.



**Figure 74 :** Histogramme de la distribution en taille de microsphères chargées en Eso (lot Eso1)

A la fin de chaque formulation, on a établi la distribution en taille de chaque échantillon, les résultats des différents diamètres moyens sont reportés dans les tableaux 28 et 29. Les graphes sont donnés en annexe.

**IV.3. Caractérisation des microsphères:**

**IV.3.1. La teneur et la distribution de taille des microsphères :**

**IV.3.1.1. La teneur et la distribution de taille des microsphères chargées d’Acide Salicylique (AS).**

Les résultats des calculs de la teneur, du rendement et de la distribution en taille des cinq formulations de l’AS sont regroupés dans le (Tableau 28)

**Tableau 28 :** Résultats de la micro encapsulation de l’Acide Salicylique et les caractéristiques des microsphères obtenues.

Lot N°	Composition (matrice-PA)	Teneur en AS (%)	Rendement d’encapsulation (%)	d10 $\mu\text{m}$	d32 $\mu\text{m}$	d43 $\mu\text{m}$	Dispersion
AS1	(EC22 /P1-AS)	13,88±0,42	34,75	31,0	38,7	41,5	1,3
AS2	(EC22/C1-AS)	18,25±1,09	43,4	30,2	37,4	40,8	1,3
AS3	(EC22/C2-AS)	11,99±1,47	44,19	32,5	40,2	43,2	1,3
AS4	(EC22/C3-AS)	10,76±1,37	46,9	36,8	47	50,1	1,4
AS5	(EC22-AS)	39,42±1,53	52,65	44,4	58,7	63,3	1,4

## *CHAPITRE IV Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs*

La microencapsulation de l'Acide Salicylique dans différentes matrices et compositions a permis d'obtenir des systèmes avec une teneur en matière active variant de 13,88 à 39,42%. De même, le rendement de l'encapsulation dépasse les 34% et atteint 52,65% dans le cas du lot AS5 composée d'Ethyl Cellulose seul.

Ces résultats montrent bien que l'effet de la nature de la matrice et sa composition est remarquable sur la teneur, le rendement et la taille des microparticules.

Les résultats obtenus pour la teneur et le rendement indiquent bien l'effet des polymères matrices et ses caractéristiques. En effet, l'incorporation des copolymères à base d'un co-monomère hydrophile (N-vinyl-2-pyrrolidone) diminue énormément la teneur en matière active et le rendement de la micro encapsulation. Le N-vinyl-2-pyrrolidone présente une propriété hydrophile, qui facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur des microsphères et par conséquent favorise la solubilité de l'AS et son transfert à travers la phase aqueuse et par conséquent diminue la teneur et le rendement de l'encapsulation.

La formulation AS5 composée d'EC seul présente des meilleures valeurs de teneur (39,42%) et de rendement d'encapsulation (52,65%).

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 ( $d_{32}$ ), on remarque que le diamètre le plus grand est obtenu dans le lot AS5 (EC), cela est certainement dû à la masse molaire de l'EC très importante comparé avec les copolymères incorporés dans les autres formulations qui peut augmenter la viscosité de la phase organique et ainsi rendre la rupture des gouttes plus difficile [10, 11].

De même, on remarque que les diamètres moyens en nombre, en surface et en masse sont relativement faibles ainsi que la dispersion est de l'ordre de 1,3.

L'analyse granulométrique des différentes formulations par microscope optique montre l'effet de la nature et la composition de la matrice sur la taille des microparticules:

- Le Diamètre moyen en nombre ( $d_{10}$ ) varié entre 31,00  $\mu\text{m}$  et 44,4 $\mu\text{m}$ .
- Le Diamètre moyen en surface ( $d_{32}$ ) compris entre 38,7 $\mu\text{m}$  et 58,7 $\mu\text{m}$ .
- Le Diamètre moyen en poids ( $d_{43}$ ) varié entre 41,5 $\mu\text{m}$  et 63,3 $\mu\text{m}$ .

Le lot AS2 présente des petites microsphères ( $d_{32}=37,4\mu\text{m}$ ) contrairement au lot AS5 qui donne des grandes microsphères ( $d_{32}=58,7\mu\text{m}$ ).

### IV.3.1.2. La teneur et la distribution de taille des microsphères chargées d'Esoméprazole (ESO)

La distribution en taille, établie par microscopie optique, donne des courbes monomodales et larges pour la plupart des lots de microsphères. L'exemple de calculs est donné ci-dessus. Le tableau suivant présente les résultats les plus significatifs de la taille : les diamètres moyens en nombre, en surface et en volume ( $d_{10}$ ,  $d_{32}$  et  $d_{43}$ ) et la dispersion. Pareillement, la teneur en ESO dans les microsphères déterminée par extraction dans l'éthanol ainsi que le rendement d'encapsulation dans les conditions choisis sont donnés dans le tableau 29.

**Tableau 29 :** Résultats de la micro encapsulation de l'ésoméprazole et les caractéristiques des microsphères obtenues.

Lot N°	Composition (matrice-PA)	Teneur en AS (%)	Rendement d'encapsulation (%)	$d_{10}\mu\text{m}$	$d_{32}\mu\text{m}$	$d_{43}\mu\text{m}$	Dispersion
Eso1	(EC22 -Eso)	16,91±1,20	52,13	33,12	41,09	45,88	1,4
Eso2	(EC22/PCL-Eso)	14,75±1,84	26,87	47,43	64,62	73,33	1,5
Eso3	(EC22/ $\beta$ CD- Eso)	11,27±0,65	13,87	36,56	46,41	51,25	1,4
Eso4	(EC22/ $\beta$ CD/PCL-Eso)	15,04±1,06	25,93	27,86	38,92	43,41	1,6
Eso5	(PCL - Eso)	10,02±1,20	37,18	53,72	79,11	92,34	1,7
Eso6	(ECG-Eso)	26,78±1,49	53,34	70,36	124,57	142,27	2,0
Eso7	(EC22- ECG-Eso)	18,77±1,86	46,86	32,98	56,97	77,75	2,4
Eso8	(EC22 -Eso) doub.encap	36,49±1,53	58,58	25,78	111,10	129,63	5

D'après le (Tableau 29), les résultats obtenus pour la teneur et le rendement indiquent bien l'effet de la nature et la masse molaire des polymères matrices. On observe que la teneur varie entre 10,02 % et 26,78% ainsi le rendement de l'encapsulation est faible et n'atteint que 53,34 % dans le cas de la formulation ESO6 composé d'ethylcellulose greffé.

L'Esoméprazole est très soluble dans l'eau (0.5mg/mL) selon les données de la pharmacopée européenne. Il est encapsulé dans des polymères biodégradables (EC,  $\beta$ CD et PCL) par une simple émulsion type huile-dans-eau (H/E). La vitesse d'agitation est de 800 tours/minute, la concentration en tensio-actif est de 1 % (m/v), le

## CHAPITRE IV Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs

volume de la phase aqueuse, ainsi que le temps global de la manipulation soit constants. Le seul paramètre qui varie était la nature et la composition de la matrice.

Le lot N° 1 (ESO1) qui contient l'EC seul a une teneur égale à 16,91%. En incorporant d'autre matrice comme la  $\beta$ CD et PCL implique une diminution de la teneur en principe actif. En effet, l'effet de la nature et les propriétés des matrices incorporées n'est pas significatif pour expliquer la diminution de la teneur. On peut interpréter cette descendance par la masse molaire faible de la  $\beta$ CD (qui est une oligomère de masse molaire faible) et le PCL synthétisé qui présente une masse molaire faible comparée avec celle de l'EC.

Concernant les lots (ESO6 et ESO7) qui présentent des valeurs de teneur élevée 26,79% et 18,77% respectivement due à la présence de l'ECG (EthylCellulose greffé) qui est un polymère hydrophobe empêche la pénétration de l'eau à l'intérieur des microsphères lors de la phase d'émulsion de la microencapsulation de l'Esoméprazole. Ce qui explique la teneur élevé dans le lot (ESO6): 26,79%. Cette valeur décroît dans le lot (ESO7) : 18,77% , en mélangeant l'EC avec ECG.

En revanche, dans toutes les formulations, le rendement pratique se situe entre 13,87% et 53,35%. Le faible rendement (13,87%) observé dans la formulation ESO3 (EC/ $\beta$ CD) peut être dû à la solubilité de  $\beta$ CD dans l'eau et de leur transfert possible vers la phase externe (eau). D'autre part, la faible valeur égale à 25,93% du rendement de la formulation (ESO4) contenant le mélange (EC/ $\beta$ CD/PCL) est expliqué par la migration de microparticules de petites tailles lors de la filtration ( $d_{10} = 27,86$ ).

Enfin, l'analyse des différentes formulations par microscope optique montre l'effet de l'agitation et la masse molaire des polymères sur la taille des microparticules, tel qu'une vitesse de 800tr/min conduit à des microparticules de petite taille [12,13]:

- Le Diamètre moyen en nombre ( $d_{10}$ ) varié entre 32,98 $\mu$ m et 70,36 $\mu$ m.
- Le Diamètre moyen en surface ( $d_{32}$ ) compris entre 38,92 $\mu$ m et 124,57 $\mu$ m.
- Le Diamètre moyen en poids ( $d_{43}$ ) varié entre 43,41 $\mu$ m et 142,27 $\mu$ m.

Concernant la dispersion des différentes formulations. Lorsque  $\delta \approx 1$ , la formulation présente des populations presque uniforme (système homogène ou mono dispersé), contrairement, un échantillon avec une valeur de  $\delta \neq 1$ , les populations dans ce

système ne sont pas uniforme ou elles présentent une agrégation (système hétérogène ou poly dispersé).

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, le diamètre de Sauter ( $d_{32}$ ) obtenu pour le lot(ESO6) est supérieur à ceux des autres lots et dépend de la nature de la matrice (ECG) qui présente une distance inter-réticulaire grande lors du greffage de l'acide acrylique dans l'EC.

### **IV.3.2. Caractérisation des microsphères par IR :**

Les spectres Infrarouge des microsphères établis à partir d'un spectrophotomètre FTIR-ALPHA Bruker équipé d'un ATR Diamant ont été superposés et comparés aux spectres du ou des polymère(s) matrice(s) utilisé(s) et de l'agent actif.

#### **IV.3.2.1. Caractérisation des microsphères chargées d'Acide Salicylique par IR :**

L'analyse IR est utilisée afin de confirmer la présence de l'Acide salicylique dans les microsphères. Les spectres IR de AS, des polymères matrices et des microparticules contenant de l'AS ont été enregistrés entre 400 et 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

Nous donnons quelques spectres de principe actif pur, de polymères matrices et des microsphères correspondantes. Ces spectres sont présentés dans les figures (75, 76), les autres spectres sont classés en annexe :

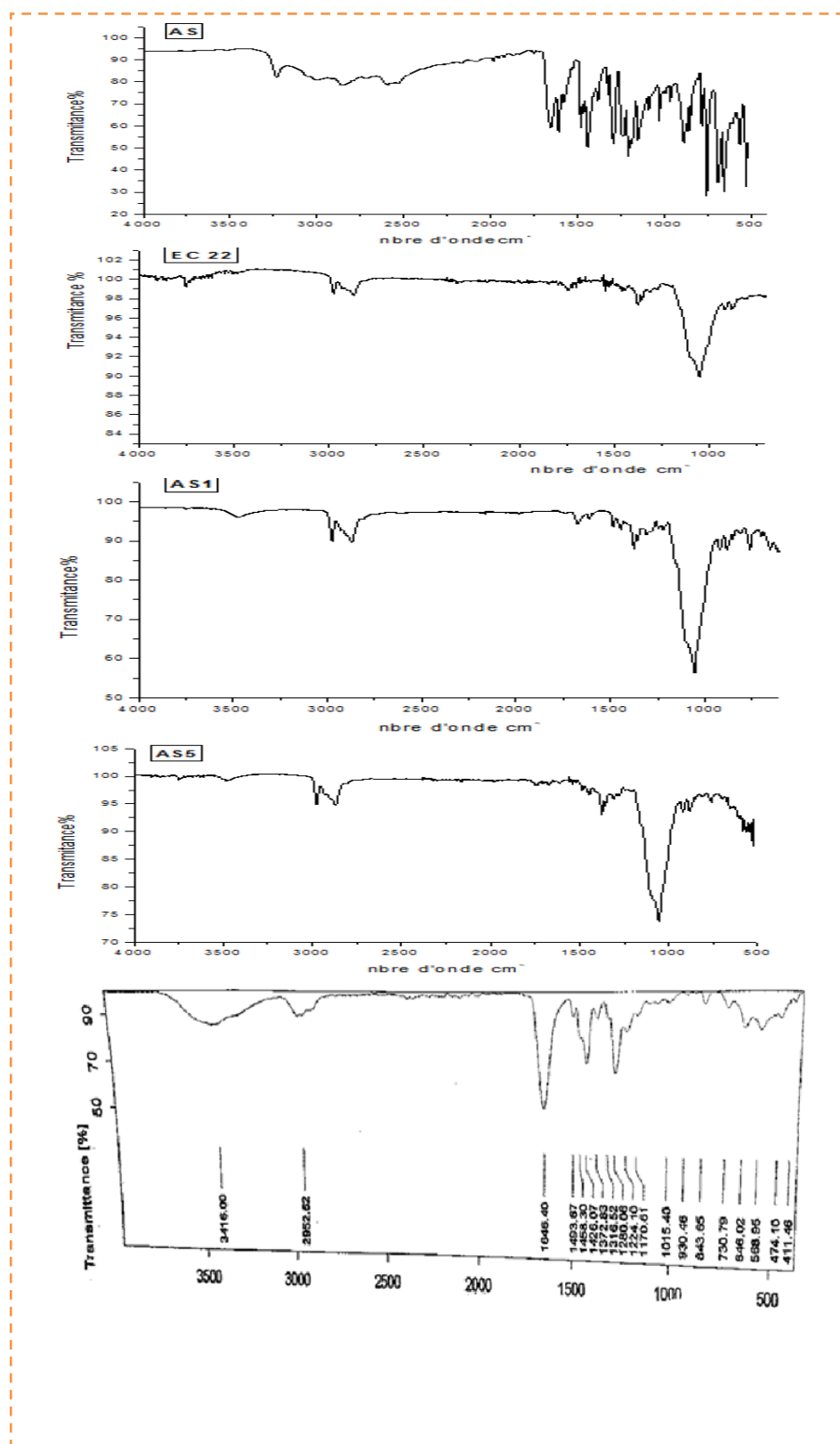
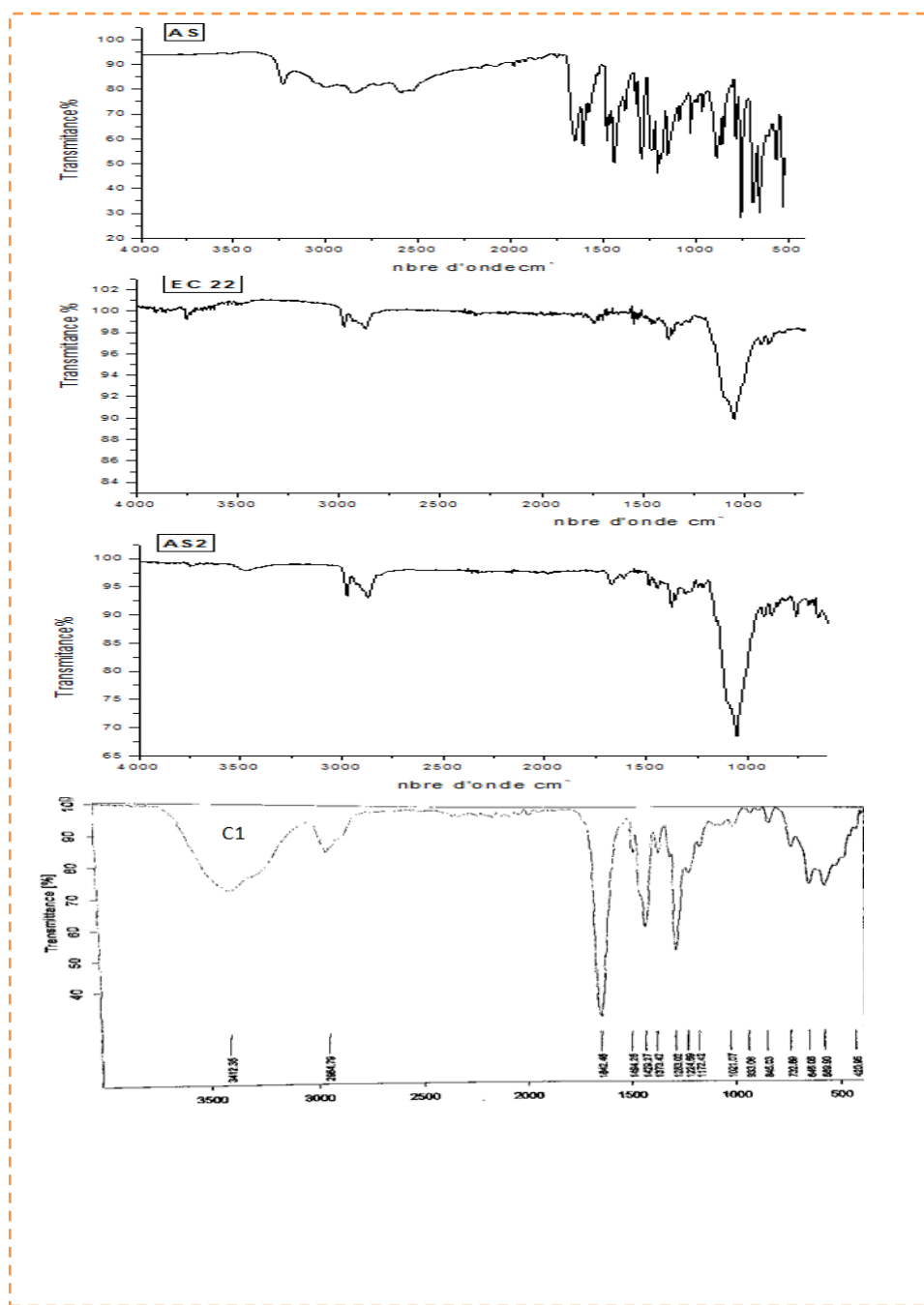


Figure 75: Spectres IR de l'AS pure, de l'EC22, du copolymère P1 et des microsphères (AS1) et (AS5).



**Figure76** : Spectres IR de l'AS pure, de l'EC22, du copolymère C1 et des microsphères (AS2).

L'analyse spectroscopique IR des différentes formulations et de l'AS pure, nous a permis de confirmer la présence de l'AS dans les microsphères préparées. Cependant, les résultats montrent bien que le spectre des microsphères n'est que la somme des spectres des matrices et le principe actif et cela signifie qu'il n'y a pas d'interaction chimique entre le PA et les matrices polymériques.

La bande caractéristique d'élongation du groupement carbonyle de la fonction acide (C=O) du principe actif (AS) apparait dans le spectre de l'AS pur et les différents spectres des microsphères à  $1700\text{ cm}^{-1}$  ainsi que la bande d'élongation du groupement O-H de la fonction Acide de l'AS située à  $2850\text{ cm}^{-1}$  et celle de la fonction alcool à  $3250\text{ cm}^{-1}$  : montrent bien l'incorporation du principe actif dans les microsphères. Les bandes d'élongation de la liaison (C=C) aromatique apparaissent dans la région  $1600\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$  ce qui confirme l'incorporation du principe actif dans les microsphères et l'absence d'interaction chimique entre le PA et les matrices polymériques.

### **IV.3.2.2. Caractérisation des microsphères chargées d'ésoméprazole par IR :**

L'étude comparative des spectres IR des produits de départ et des microsphères chargées d'ésoméprazole, nous a permis de confirmer la présence effective du principe actif dans les microsphères.

On donne à titre d'exemple les figures (77 et 78) qui présentent les spectres IR de l'Eso, les matrices et les microsphères correspondantes relevés à partir d'un spectrophotomètre FTIR ALPHA Bruke équipé d'un ATR Diamant.

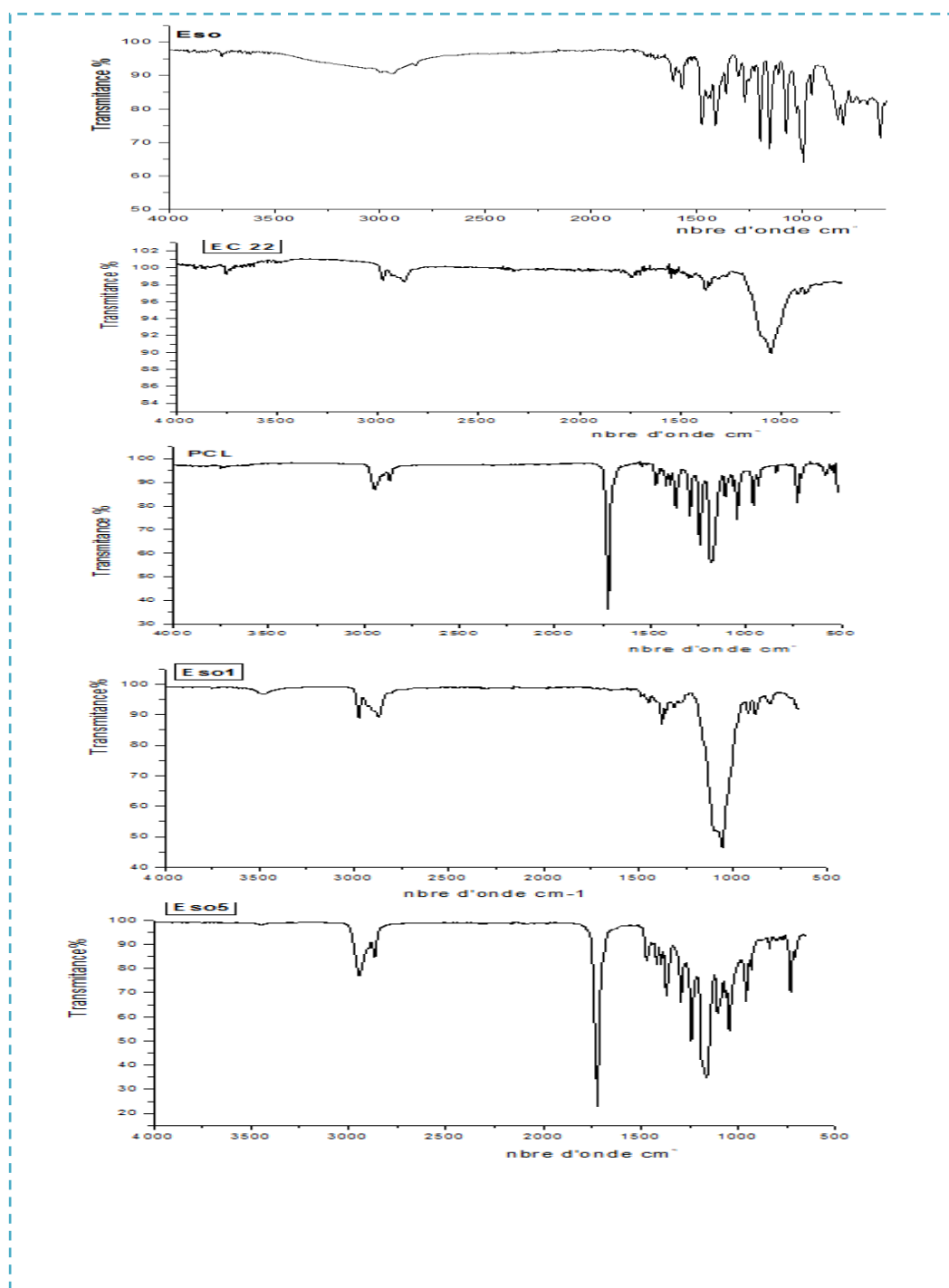


Figure 77 : Spectres IR de ESO pure, de EC pure, de PCL et des microsphères (eso1) et (eso5).

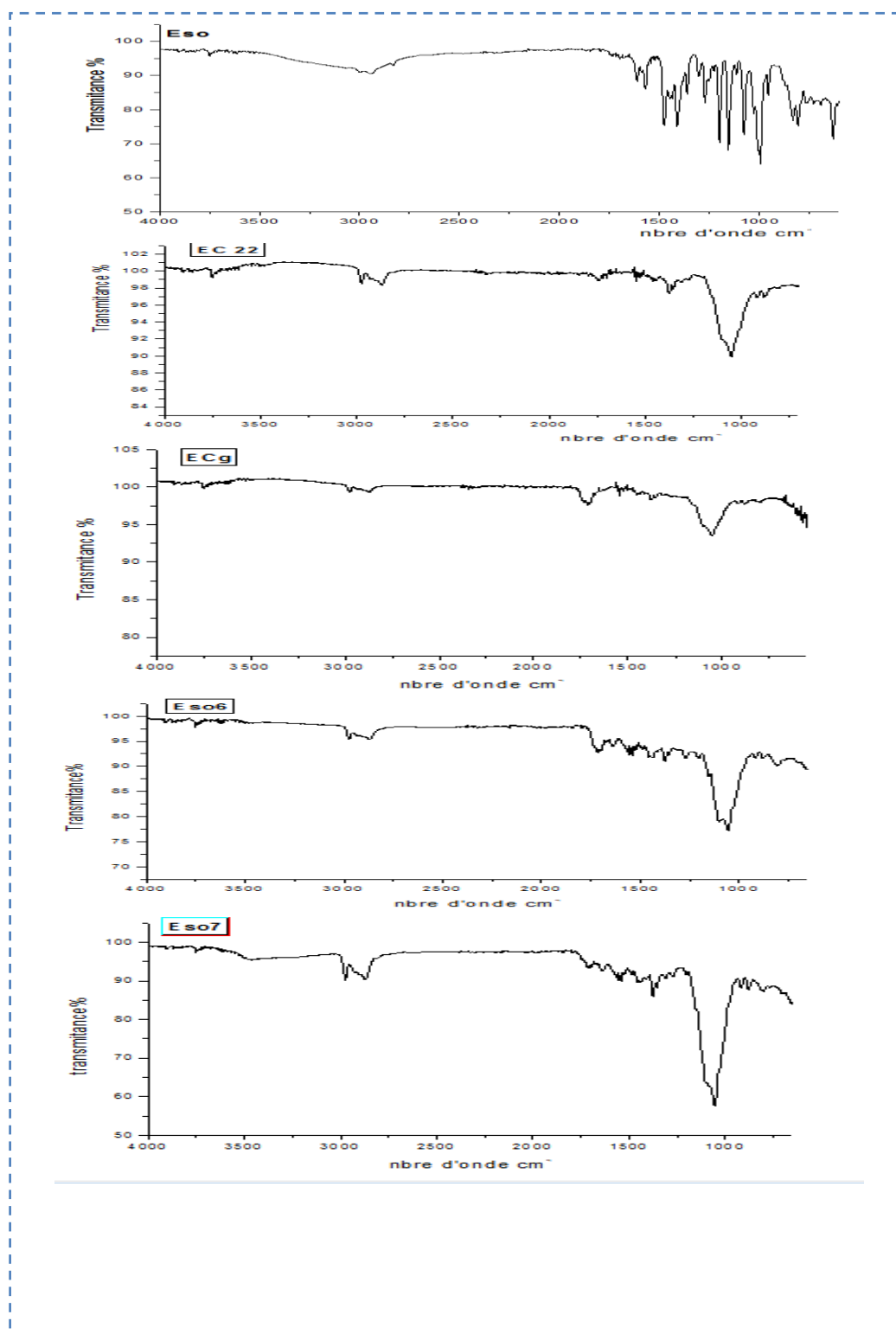


Figure 78 : Superposition des spectres IR de ESO pure, de EC, de ECg et des microsphères (eso6) et (eso7).

L'analyse spectroscopique IR des différentes formulations et de l'Eso pure, nous a permis de confirmer la présence du principe actif dans les microsphères préparées. Le spectre IR de l'ésoméprazole pure montre les bandes caractéristiques suivantes:

- 3010  $\text{cm}^{-1}$ : Elongation de groupement amine (N-H) (Sel d'amine).
- 1500  $\text{cm}^{-1}$ , 1560  $\text{cm}^{-1}$ : deux bandes fortes de déformation dans le plan (N-H) : (sel d'amine).
- 1450  $\text{cm}^{-1}$ : Elongation de C=C aromatique.
- 1650  $\text{cm}^{-1}$ : Vibration moyenne d'élongation de groupement C=N.
- 1070  $\text{cm}^{-1}$ : Bande Forte d'élongation de groupement S=O.

Les spectres IR des sept formulations montrent la présence des plupart des pics caractéristiques des matrices polymériques et du principe actif. L'exemple donné dans la (Figure 77) concernant le lot Eso.5, le spectre de ce dernier apparait comme étant la somme des spectres de l'Eso et du PCL matrice polymérique composant ce lot.

### **IV.3.3. Caractérisation des microsphères par DRX:**

#### **IV. 3.3.1. L'analyse par diffraction des rayons X (DRX) des microsphères chargées de l'AS**

Un solide présentant la même composition chimique, peut exister sous différentes phases cristallographiques, chaque phase pouvant posséder des caractéristiques et des propriétés catalytiques distinctes. La diffraction des rayons X (DRX) est une technique d'analyse non destructive [14] pour l'identification des phases cristallines d'un solide. Elle permet de suivre l'évolution de la maille élémentaire, de la cristallinité et de la taille des cristallites en fonction des traitements subis par les solides. Elle se base sur la mesure des angles de diffraction des rayons X par les plans cristallins de l'échantillon à analyser. Cette technique consiste à envoyer un faisceau de rayons X (production de rayons X à l'aide d'une source constituée d'un filament de tungstène et d'une anticathode de Cu ou Mo excitée à la tension optimale d'émission du rayonnement caractéristique, un filtre ou un monochromateur sélectionne la raie  $K\alpha$ ) sur l'échantillon disposé sur un support en pyrex légèrement creusé.

L'appareil utilisé est un diffractomètre à poudre RIGAKU Ultima IV, équipé d'une anticathode en cuivre utilisant la raie  $K\alpha$  d'une longueur d'onde  $\lambda=1,5406\text{\AA}$ , d'un monochromateur secondaire (permettant de s'affranchir du rayonnement de fluorescence), d'un goniomètre  $\theta$ - $\theta$  et d'un porte échantillon tournant (pour éviter les orientations préférentielles). Les analyses ont été réalisées à température ambiante. L'échantillon à analyser est placé sous forme de poudre sur un support plat, légèrement creusé. Les conditions générales d'acquisition correspondent à une plage

## ***CHAPITRE IV Développement de formulations «vecteurs» de principes actifs***

---

angulaire en  $2\theta$  allant jusqu'à  $60^\circ$ . Les diffractogrammes obtenus ont été traités avec le logiciel EVA, commercialisé par la société SIEMENS (Université de Tlemcen).

Dans notre étude, on a réalisé les diffractogrammes DRX des agents actifs (AS et ESO), des matrices et des microsphères correspondantes.

On observe clairement la cristallinité de l'agent actif (AS) à travers les différents pics très nets du diffractogramme DRX Fig.79(a) de l'Acide Salicylique (3pics intenses à  $2\theta$  égales à  $12^\circ$ ,  $18^\circ$  et  $29^\circ$  et quatre autres pics apparaissent à  $2\theta$ :  $20^\circ$ ;  $24^\circ$ ;  $31,5^\circ$  et  $40,5^\circ$ ).

L'acide Salicylique a perdu nettement sa cristallinité dans les microsphères correspondantes (Fig.79 (e et f)). La plupart des pics caractérisant le PA et les matrices utilisés sont apparus dans les spectres DRX des différentes formulations préparées. Le pic intense caractérisant l'AS seul à  $2\theta$  égale à  $12^\circ$  apparaît nettement dans le diffractogramme des microsphères AS3 et AS4 qui contiennent l'EC comme matrice principale, seulement avec un petit décalage qui est dû au pic de l'EC à  $2\theta$  égale  $9,5^\circ$ .

On peut conclure que la présence de l'EC et les polymères et/ou copolymères réduit la cristallinité de l'acide salicylique.

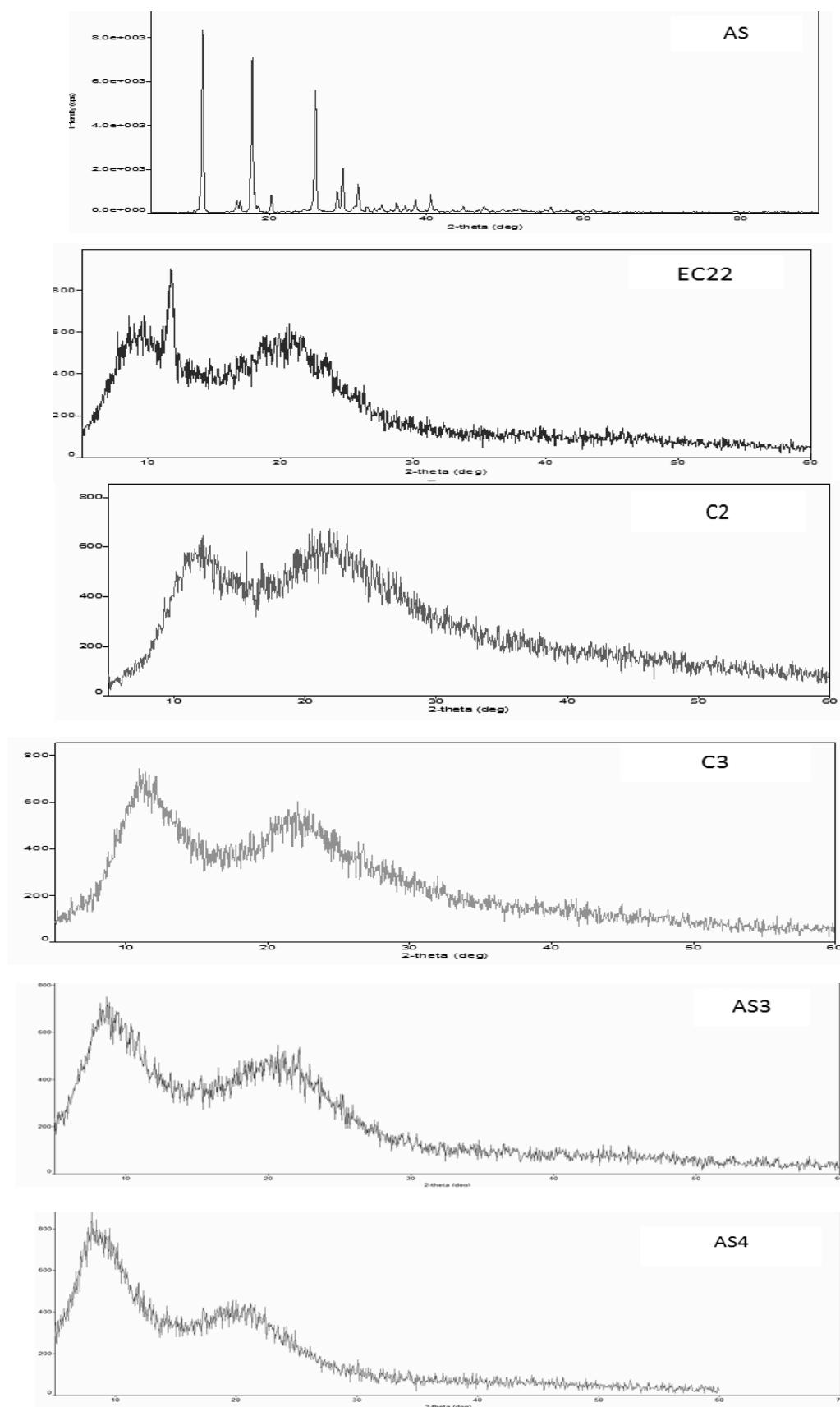
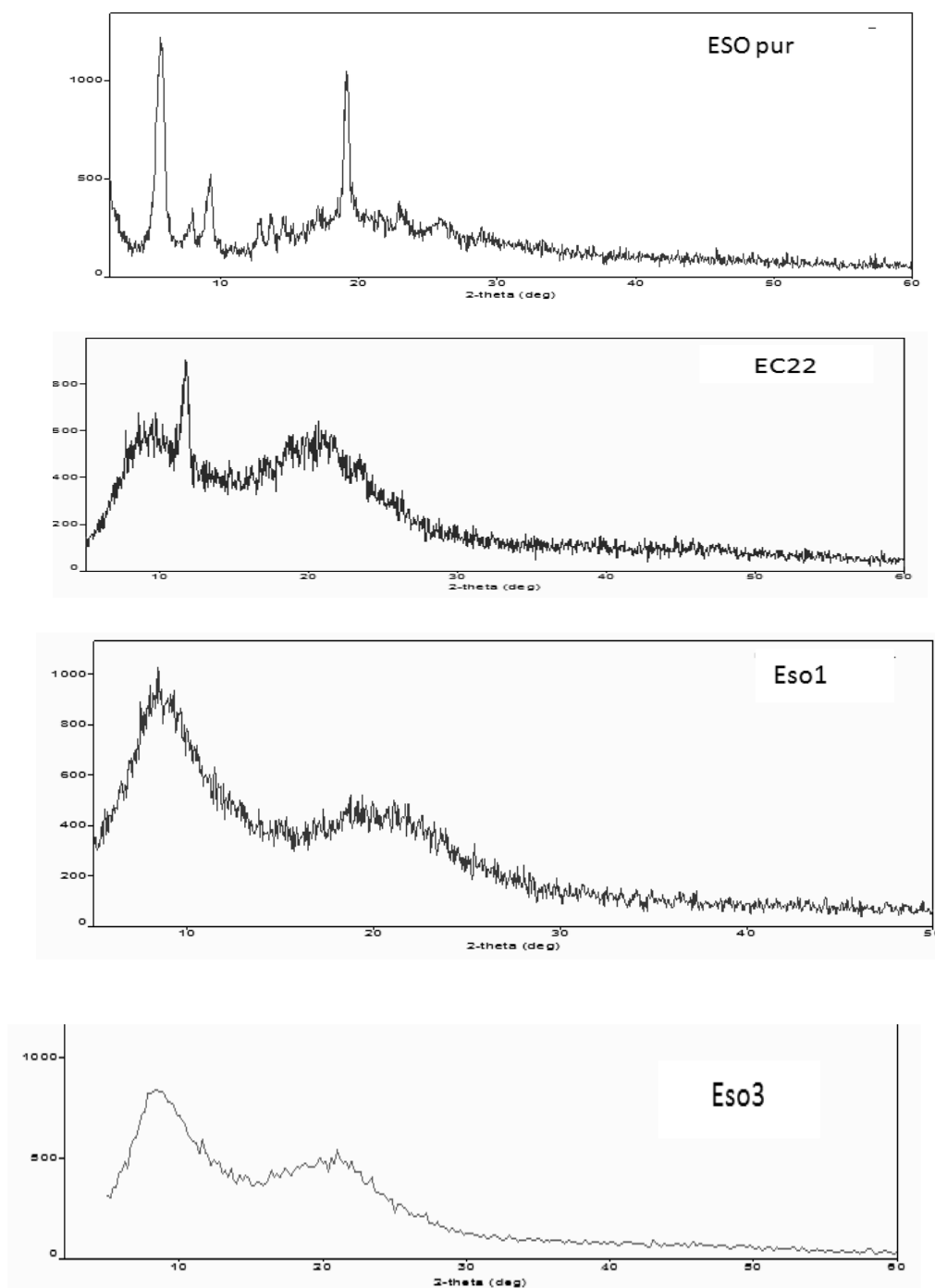


Figure 79: Spectres DRX de l'AS pure, de l'EC22, des copolymères (C2) et (C3) et des microsphères (AS3) et (AS4).

**IV. 3.3.2. L'analyse par diffraction des rayons X (DRX) des microsphères chargées de l'Esoméprazole**

La figure 80 ci-dessous présente les diffractogrammes DRX de l'Esoméprazole, les matrices et les formulations préparées (exemple ESO1 et ESO3), analysés dans la gamme de  $2\theta$  (5 à  $60^\circ$ ), les diffractogrammes des autres formulations sont présentés dans l'annexe. On tire les informations suivantes:

- Le diffractogramme de l'ésoméprazole montre nettement que la poudre est à l'état cristallin et présente des pics intenses à  $2\theta$  égales à 19,9 et  $5^\circ$  et des pics moins intenses à 23 et  $8^\circ$ .
- La microencapsulation de l'ésoméprazole a réduit l'état cristallin de l'ESO. Les pics caractérisant le principe actif sont moins intenses dans les diffractogrammes des microsphères et apparaissent dans les mêmes endroits que celles de l'Esoméprazole pur, cela confirme l'incorporation de l'ésoméprazole dans les microsphères.



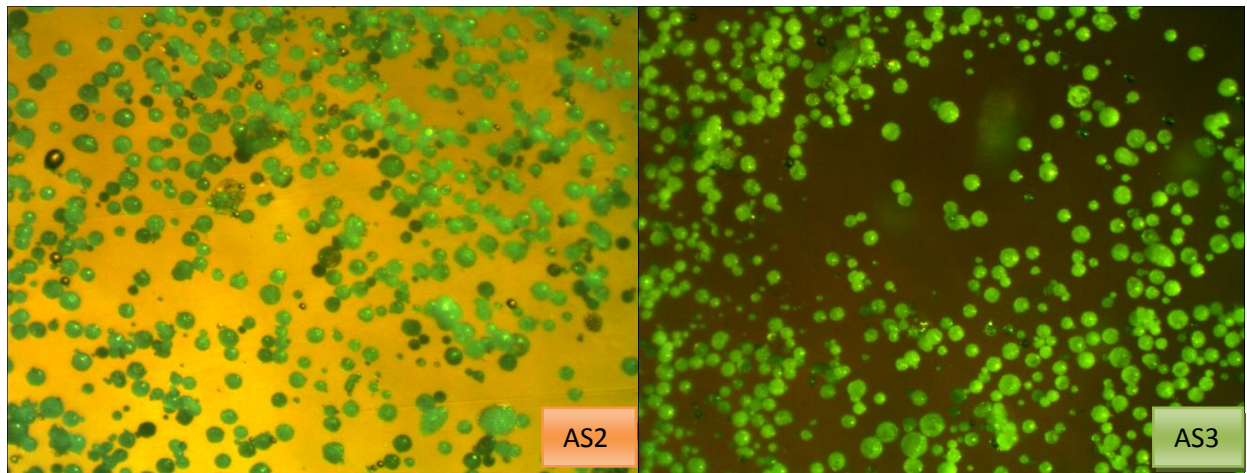
**Figure 80:** Superposition des spectres DRX de ESO pure, de EC, et des microsphères (eso1) et (eso3).

#### **IV.3.4. Étude morphologique des microparticules par Microscope Optique:**

##### **IV.3.4.1. La morphologie des microparticules chargées de l'AS**

Des photos enregistrées à l'aide d'un microscope optique relié à une caméra (OPTIKA.4083-BI.DIGITAL.CAMERA) sont présentées dans la figure 80. La morphologie des microparticules chargées de l'AS montre bien la forme sphérique et

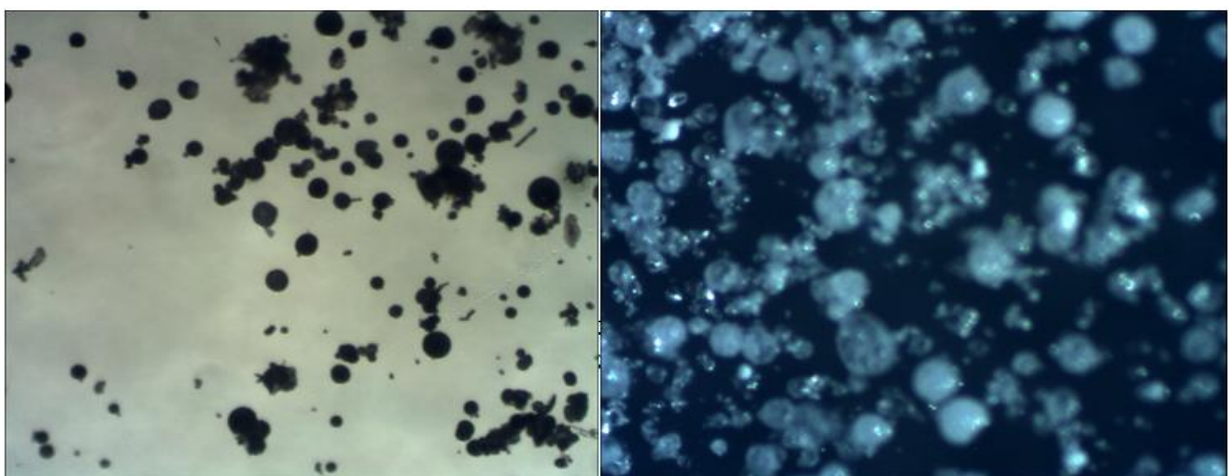
individuelle (de petites tailles) des microsphères. La moyenne de diamètre des microsphères est de l'ordre de 35 $\mu$ m. La microscopie optique reste insuffisante pour caractériser la surface de ces microparticules.



**Figure81** : Photos par Microscope optique des microsphères chargées de l'AS élaborées dans les conditions (AS2 à gauche et AS3 à droite).

#### **IV.3.4.2. La morphologie des microparticules chargées de l'ESO :**

Les images enregistrées à l'aide d'un microscope optique relié à une caméra (OPTIKA.4083-BI.DIGITAL.CAMERA) (figure 80) montrent des microsphères qui ne sont pas parfaitement individualisées et sphériques avec différents aspects dépendant principalement du polymère d'enrobage. La moyenne de diamètre des microsphères chargées de l'ESO est supérieure à celle des microsphères chargées de l'AS. La microscopie optique reste insuffisante pour caractériser la surface de ces microparticules.



**Figure82** : Photos par Microscope des microsphères de l'ESO préparées dans les conditions (ESO1 à gauche et ESO5 à droite).

**Références bibliographiques**

- [1] M. Iqbal, N. Zafar, H. Fessi, A. Elaissari, *Inter. J. Pharmaceu*, 2015,1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.057>
- [2] Y. Y. Yang, H. H. Chia, T. S. Chung, *J. Control. Rel.*, 2000, 69 (1), 251.
- [3] S. Salatin, M. Jelvehgari, S. Maleki-Dizaj, K. Adibkia, *Therapeu. deliv.*,2015, 6(8),
- [4] Maslin, A. et al., « Analyse d'un événement indésirable médicamenteux survenu chez un patient pharmacodépendant : point sur les risques d'interactions médicamenteuses liées à l'action des cytochromes », *J Pharm Clin*, vol. 24, n° 3, 2005, p. 186-91
- [5] SCHEEN, A.J., « Actualités thérapeutiques 2002 », *Rev Med Liege*, vol.57, n°11, 2002, p. 719-731
- [6]« Les inhibiteurs de la pompe a protons - HAS »
- [7] Furuta, Kenji et. al, « Intra-gastric pH following single oral administrations of rabeprazole and esomeprazole: double-blind cross-over comparison », *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, vol. 55, n° 3, novembre 2014, p. 178-183 (DOI 10.3164/jcbn.14-41.
- [8] K. Kaczmariski, J. C. Bellot, *ActaChromato.*,2003, 13, 22.
- [9] C. Jégat, J. L. Taverdet, *Polym. Bull.*, 2000, 44, 345
- [10] Schinnar, R. 1961. On the behaviour of liquid dispersions in mixing vessels. *J Fluid Mech.*,10 :259-275.
- [11] Elbahri Z, Taverdet J-L. Elaboration and characterisation of microparticles loaded by pesticide model. *Powder Technology*.2007 ;172 :30-40
- [12] Mouffok M.,Mesli A., Abdelmalek I., Gontier E. Effect of the formulation parameters on the encapsulation efficiency and release behavior of *p*-aminobenzoic acid-loaded ethylcellulose microspheres. *J. Serb. Chem. Soc.* 2016; 81: 1183
- [13] Garud N. and Garud A. Preparation and *In-vitro* Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-Aqueous Solvent Evaporation Technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2012; 11(4): 577-583.
- [14] Boubekka O. ( 2011). Synthèse et caractérisation de matériaux hybrides « Organique inorganique» , Thèse de Doctorat, Université Mentouri, Constantine.

# CHAPITRE V

ÉTUDE DE LA LIBÉRATION DES PRINCIPES  
ACTIFS À PARTIR DES MICROSPHERES  
ET LEUR MODELISATION

*« L'expérience scientifique est  
une raison confirmée »  
Bachelard*

## Etude de la libération des agents actifs encapsulés

### Introduction

Afin de compléter notre travail de recherche, après la fabrication et la caractérisation des microparticules, nous avons étudié la libération de l'agent encapsulé de façon « *in-vitro* » en simulant le milieu de libération au milieu gastrique stomacal. L'objectif de ce suivi est d'étudier l'influence de la nature du polymère matrice sur la libération de l'agent actif. Plusieurs facteurs voir les conditions opératoires, tel que l'appareil, la vitesse d'agitation, le volume, la composition du milieu d'étude et la température de dissolution interviennent dans les phénomènes de transferts de matières : principe actif et liquide environnant et modifient les profils de libération.

Afin d'assurer une meilleure reproductibilité des résultats des phénomènes observés et se rapprocher le plus possible des conditions physiologiques, nous avons maintenu constant tous les paramètres suscités et cela pour l'ensemble de nos expériences et atteindre notre objectif de suivre et d'étudier l'influence de la nature du polymère matrice sur la libération de l'agent actif.

### V. 1. Etude de la libération des agents actifs encapsulés

#### V. 1. 1. Les Conditions expérimentales choisies

- ❖ **La température** : Maintenu constante à 37°C à l'aide d'un bain thermostaté.
- ❖ **L'agitation** : Nous avons choisi de conserver une concentration uniforme en tout point de la solution et fixer l'agitation à 500 r.p.m à l'aide d'un agitateur magnétique pendant toute la durée de la manipulation.
- ❖ **La composition du milieu d'étude** : La préparation du milieu environnant se fait par quantité de 7 litres afin d'assurer toutes les dilutions nécessaires avec la même solution.
- ❖ **On a choisi la méthode «sink » pour nos expériences** : le volume est renouvelé par un liquide vierge à chaque prise étudiée. le volume environnant est donc plus important.

- ❖ **La longueur d'onde maximale** : Les mesures sont effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis. à une longueur d'onde fixe, propre à chaque principe actif dans le milieu d'étude.

### 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 est composé d'un erlenmeyer muni d'une sortie équipée d'un tube immergé dans la solution pour réaliser les prélèvements. Ce tube a une extrémité en verre fritté qui empêche l'ascension des microparticules lors du prélèvement qui peuvent perturber l'analyse spectrophotométrique. Ce dispositif est immergé dans un bain thermostaté à une température de 37°C. Le dispositif expérimental Comme décrit dans le schéma ci-dessous (Figure 83) a été adopté pour l'ensemble de nos cinétiques.

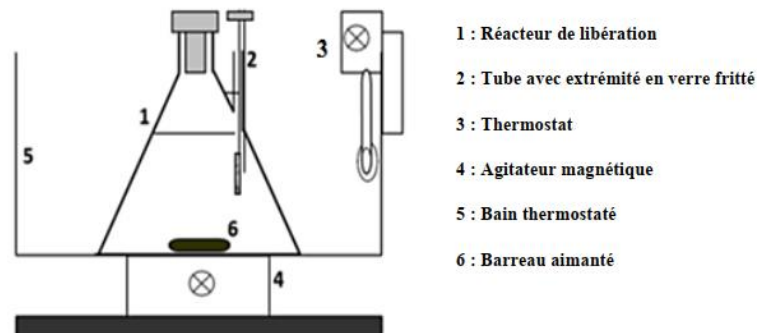


Figure 83: Dispositif expérimental de libération

### V.1.2 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 conformément aux normes décrites par la pharmacopée Européenne [1] à température égale à  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Une masse de microparticules est introduite dans le réacteur de libération contenant 900mL de milieu gastrique ( $\text{pH} = 1,2$ ) sous agitation magnétique à 500t/min. A chaque instant «t», des prélèvements de 3ml ont été réalisés régulièrement et analysés par spectrophotomètre (UV-Vis, SCHIMADZU2401PC) à la longueur d'onde correspondante au maximum d'absorption  $\lambda_{\text{max}}$  du principe actif étudié dans le milieu

considéré (pH). Cette prise est remplacée par 3mL du liquide gastrique vierge (méthode de Sink)

### V.1.3. Etude de l'espèce prédominante du principe actif :

En fonction du pH du milieu de libération et à partir de l'équation d'Henderson [2] :

On peut connaître l'espèce prédominante dans le milieu physiologique reconstitué.

$$\text{L'équation d'Enderson : } \text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

- **L'ésomeprazole : pKa = 9,68**

#### ❖ Dans le pH = 1,2

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$1,2 = 9,68 + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} \Rightarrow \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} = 10^{1,2 - 9,68} = 10^{-8,48}$$

$$\frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} = 3,31 \cdot 10^{-9} \Rightarrow [\text{B}] = 3,31 \cdot 10^{-9} [\text{BH}^+]$$

Dans ce milieu, la forme libre est vraiment négligeable devant la forme protonée.

- **Acide Salicylique : pKa = 2,97.**

#### ❖ Dans le pH = 1,2

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$1,2 = 2,97 + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\Rightarrow [\text{B}] = 0,01698 [\text{BH}^+]$$

Dans ce milieu, la forme libre est négligeable devant la forme protonée.

Les différentes espèces présentes dans le milieu de libération concernant les principes actifs étudiés sont récapitulées dans le tableau suivant

**Tableau 30:** Espèces présentes dans le milieu de libération, calculées à partir de l'équation d'Henderson  $pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH+]}$

X \ pa	[B]= X [BH+]	
	Pka	pH 1,2
ésoméprazole	9,68(acide)	$3,31 \cdot 10^{-9}$
Acide salicylique	2,97	0,0169

**V.1.4. Calcul de la masse transférée dans les milieux physiologiques :**

La masse libérée du principe actif au cours du temps t est calculée de la manière suivante :

$$m_t = \frac{DO.VF.Mpa}{\epsilon.1000} \dots\dots\dots \text{sans dilution.}$$

$$m_t = \frac{DO.Vd.VF.Mpa}{\epsilon.Vp.1000} \dots\dots\dots \text{avec dilution.}$$

Avec :

- $m_t$  : masse libérée du principe actif à l'instant « t ».
- DO : densité optique lue à chaque prise d'analyse.
- Mpa : Masse molaire de PA
- Vd : Volume de dilution
- Vp : volume prélevé (3mL).
- V<sub>F</sub> : volume du flacon (réacteur) (ou 900mL).

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

$$\% \text{ pa} = \left( \frac{m_t}{m_i} \right) \times 100$$

Avec  $m_i$  : Masse initiale de PA, calculée en fonction de la teneur encapsulée du p.a

**V. 2. Suivi de la libération des agents actifs encapsulés**

**V.2.1. Suivi de la libération de l'ésoméprazole à partir des microsphères dans le milieu gastrique (pH = 1,2)**

L'étude invitro de la libération de l'ésoméprazole a été réalisée dans le réacteur de libération décrit précédemment. Cette étude de dissolution est réalisée à partir de

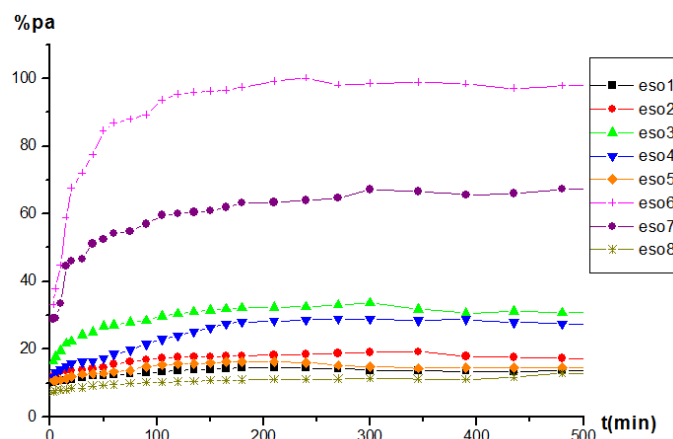
différentes formulations de microsphères dans le milieu physiologique, gastrique (pH 1,2) à 37 °C. Les masses de microsphères prises correspondent à l'équivalent de 20 mg de l'éso, sont données dans le tableau 31; à chaque instant t, 3mL de solution sont prélevés, dilués et dosés par spectrophotométrie UV-Vis à la longueur d'onde du maximum d'absorption de l'ésoméprazole dans le pH = 1,2 ( $\lambda_{max}=276nm$ ).

La durée des cinétiques est étalée jusqu'à plus de 24 heures mais les deux premières heures restent les plus importantes compte tenu de la durée du séjour du bol alimentaire dans l'estomac (pH=1,2).

**Tableau31** : Masses expérimentales présent pour chaque lot qui contient m(éso)=20mg.

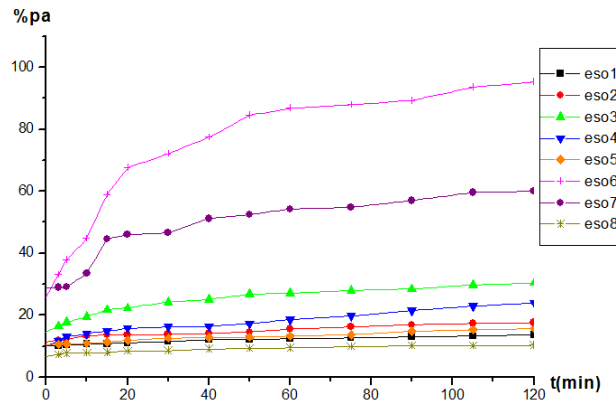
Lot	Eso 1	Eso 2	Eso 3	Eso 4	Eso 5	Eso 6	Eso 7	Eso 8
Masse (mg)	117,64	133,33	166,66	133,33	200	74,07	105,26	55,55

Cette étude de dissolution *in vitro* est réalisée à partir de différentes formulations de microsphères en utilisant les polymères EC, ECG, PCL et  $\beta$ -CD comme matrices de formulations. La figure (84) illustre les profils de libération de L'ésoméprazole à partir de microsphères formulées en fonction du temps.



**Figure 84:** Profils de libération de l'Esoméprazole à partir des microsphères en fonction du temps

Pour mieux éclaircir le profil de libération, on a repris le tracer de l'ésoméprazole en fonction du temps, on se limitant à 120 min de temps de cinétique (Figure 85)



**Figure 85:** Profils de libération de l’Esoméprazole à partir des microsphères en f(t)= f (120mn)

Les résultats des études de dissolution *in vitro* des formulations eso1- eso8, présentés dans le Tableau32, ont permis de constater que la nature des matrices influence énormément sur la vitesse de libération de l’Eso dans le milieu d’étude.

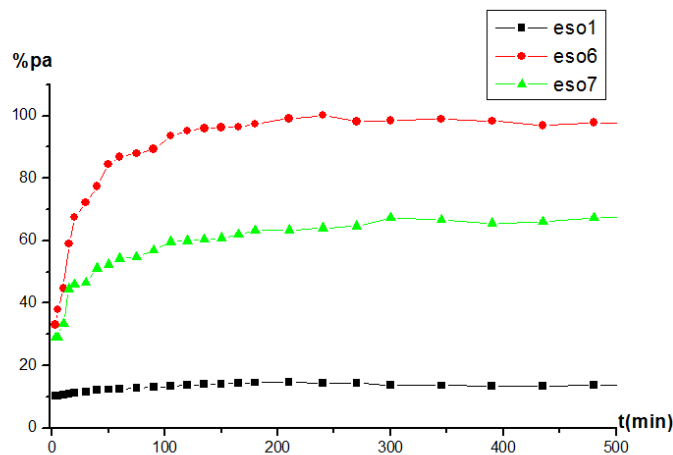
**Tableau 32 :** Le% de Eso libéré après 1h, 2h et 8h de cinétique dans le pH=1,2

Lots	% d' ésoméprazole libéré		
	1 heure	2 heures	8 heures
Eso1	12,39	13,72	14,06
Eso 2	15,54	17,60	17,32
Eso 3	27,10	30,41	30,92
Eso 4	18,56	23,90	27,70
Eso 5	13,26	15,63	14,60
Eso6	86,74	95,21	96,91
Eso7	54,26	60,00	67,28
Eso8	09,47	10,33	12,51

La constitution du réseau polymérique des microparticules (matrices) contrôlent la libération du principe actif. Le suivi de libération de l’ésoméprazole à partir des différentes compositions nous a permis de constater que le relargage de ce dernier à partir des microsphères à base de l’éthyle cellulose greffé (Eso6) est plus rapide que les autres formulations. En effet, le lot Eso6 atteint 86,74% de libération de l’Eso après 1heure et 95,21% après 2 heures, cela est dû au caractère hydrophile dû au nombre important de sites acides libres (acide acrylique) qui permet nettement d’améliorer la

pénétration du milieu gastrique à travers la structure de l'ECG et par conséquent la diffusion du p.a [3].

Ainsi, la comparaison des lots 1, 6 et 7 contenant l'EC seul, l'ECG seul et le mélange (EC/ECG) confirme notre explication de l'effet de l'ECG. En effet, après 2 heures (temps de séjour du médicament dans l'estomac humain), les pourcentages du p.a libéré à partir des lots Eso1, Eso6 et Eso7 sont respectivement 13,72 ; 95,21% et 60,00%. L'ECgreffé favorise la pénétration du liquide gastrique et facilite la dissolution du médicament et par la suite, sa diffusion [3].

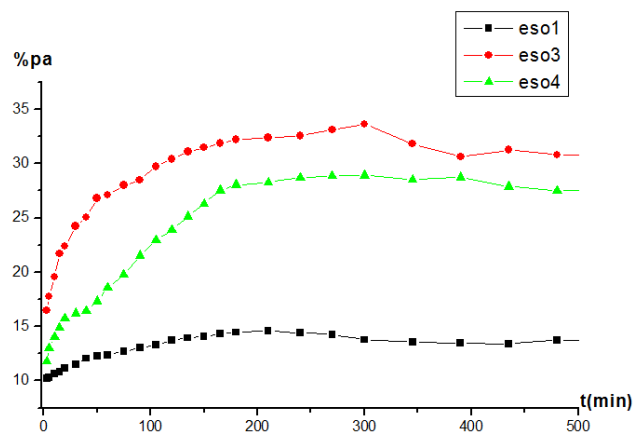


**Figure 86 :** % de L'ésoméprazole libéré en fonction du temps dans le pH=1,2 pour les lots: eso1, eso 6 et eso 7

Les lots : eso1, eso2 et eso5 présentent une faible libération du p.a. Ces résultats peuvent être expliqués par la compétition des effets de la nature et de la masse viscosimétrique du polymère.

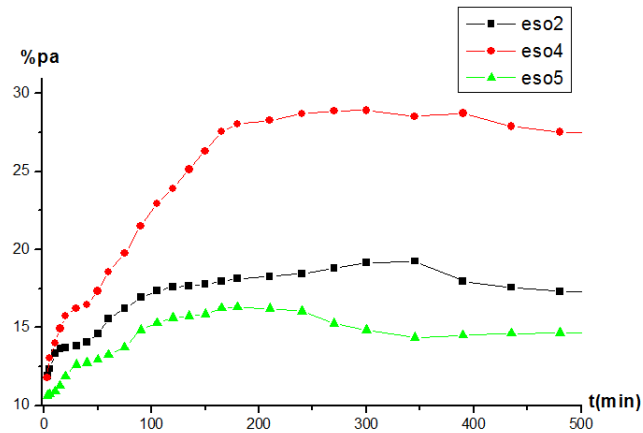
Le poly  $\epsilon$  caprolactone PCL de nature hydrophobe et de masse viscosimétrique élevée ( $M_v = 70\,000-90\,000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) empêche la pénétration du liquide gastrique à l'intérieur des microsphères et alors ralenti sa libération. Cela a été observé dans les lots : eso2 et eso5 avec un taux de libération qui atteint que 17,60% pour l'eso2 et 15,63 % pour le l'eso5 après deux heures de libération. L'eso1 qui présente une libération retardée comparée avec tous les lots peut être probablement expliqué par l'effet de la surface lisse et non poreuse qui empêche le principe actif à diffuser à travers la matrice. Cela à été observé dans les travaux antérieurs [4,5].

Ainsi, la combinaison de l'EC avec le  $\beta$ -CD présentée dans le lot eso3 favorise la libération de de L'ésoméprazole dès la première heure, environ 27,10% de l'Eso est libéré en une heure. Les CD sont des oligosaccharides cycliques hydrophiles avec une surface externe et une cavité centrale lipophile. Dans les solutions aqueuses, les CD sont capables de solubiliser les médicaments hydrophobes en absorbant la fraction lipophile de la molécule de médicament dans la cavité centrale, c'est-à-dire en formant des complexes d'inclusion hydrophiles [6, 7]. Ces résultats sont également en accord avec Larbi et al. [5], et Khoukhi et al [8] qui ont constaté que la vitesse de libération est considérablement améliorée à partir des microsphères contenant le  $\beta$ -CD. En effet, la réduction de la cristallinité du médicament [9,10] explique sa dissolution rapide.

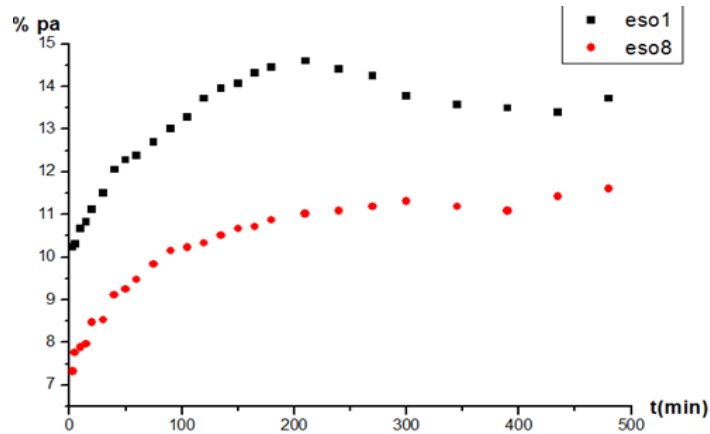


**Figure 87 :** % de L'ésoméprazole libéré en fonction du temps dans le pH=1,2 pour les lots: eso1, eso 3 et eso 4

De même, le  $\beta$ -CD améliore la libération de l'eso contenant la matrice PCL et le pourcentage de la libération atteint 23,90% après deux heures comme le montre la figure suivante(88)



**Figure 88:** % de l'ésoméprazole libéré en fonction du temps dans le pH=1,2 pour les lots: eso2, eso 4 et eso 5



**Figure 89 :** % de L'ésoméprazole libéré en fonction du temps dans le pH=1,2 pour les lots: eso1 et eso 8

On constate que l'effet de la technique est notable sur la microencapsulation et la libération du principe actif dans le milieu gastrique. La double émulsion a pour effet retard de la libération du p.a.

### V.2.2. Suivi de la libération de l'Acide Salicylique à partir des microsphères dans le milieu gastrique (pH = 1,2)

De même, pour l'Acide Salicylique, on a suivie sa libération à partir de différentes formulations de microsphères réalisées, dans le milieu physiologique, gastrique (pH 1,2). Une masse de microsphères équivalente à 100mg est introduite dans le réacteur de libération et, à chaque instant t, 3mL de solution sont prélevés, dilués et dosés par

spectrophotométrie UV-Vis à la longueur d'onde du maximum d'absorption de l'Acide Salicylique dans le pH=1,2 ( $\lambda=303\text{nm}$ ).

Pour illustrer le profil de libération, on a tracé le pourcentage de l'Acide Salicylique libéré en fonction du temps voir (figure90).

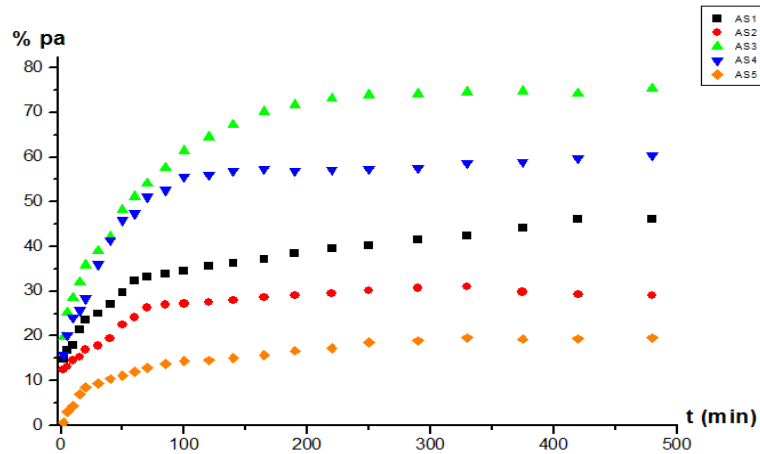


Figure 90 : Profils de libération de l'AS en fonction du temps

L'allure des courbes présentant le pourcentage libéré du principe actif en fonction du temps semble correspondre à un phénomène contrôlé par la diffusion avec une tangente presque verticale au début du processus. Nos courbes sont similaires à celles des formulations obtenues par le procédé de la micro encapsulation par évaporation du solvant [4, 5, 8,11, 12]. Pour mieux éclaircir le profil de libération, on a repris le tracer de l'AS en fonction du temps, on se limitant à 120 min (le temps correspondant à la rétention du médicament dans l'estomac humain) (Figure 91).

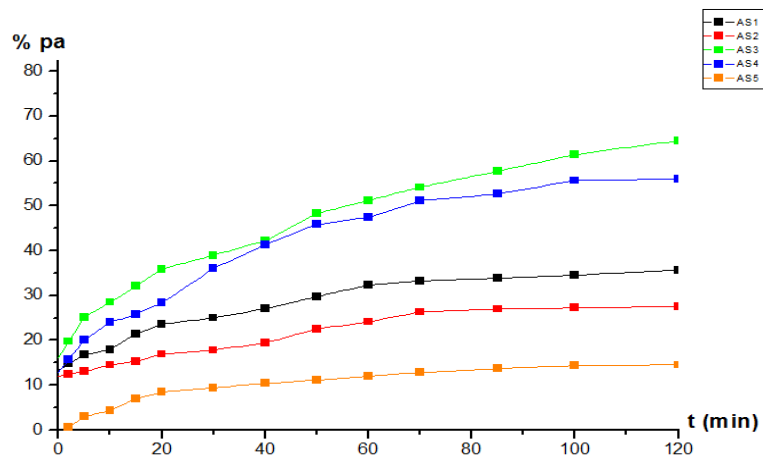


Figure91 : Profils de libération de l'AS en f(t)= f (120mn)

On a constaté d'une part que l'effet des copolymères incorporés dans la formulation influe sur la libération de l'AS. D'autre part la masse viscosimétrique présente une différence notable sur la libération notamment pour les formulations AS5, AS2, AS4 et AS3.

Les pourcentages du p.a libéré à partir des microsphères : AS1, AS2, AS3, AS4 et AS5 sont respectivement 35,70%, 27,54%, 64,51%, 55,99% et 14,55% après deux heures de libération. Le comonomère hydrophile (N-vinyl-2-pyrrolidone) favorise la pénétration du liquide gastrique à travers la structure enchevêtrée du copolymère et facilite par la suite la dissolution du médicament et sa diffusion ce qui explique le pourcentage élevé de la libération de l'AS à partir des microsphères AS1, AS3 et AS4. Le copolymère poly (N-vinyl-2-pyrrolidone-Co-acétate de vinyle) d'une masse viscosimétrique égale à 10000 ralentit la libération de l'AS. D'autre part le comonomère acétate de vinyle dans un milieu gastrique subit une hydrolyse des segments externes (l'acétate de vinyle) en (vinyle alcool) et la libération du médicament est donc contrôlée par l'interaction entre l'eau, copolymère et le médicament. Ce phénomène a été observé dans des travaux antérieurs [13, 14].

L'effet de la masse viscosimétrique élevée (0.22 Pas) de l'éthyle cellulose est perceptible sur la libération de l'AS.

De même, on remarque que la taille des microsphères influe sur la vitesse de la libération. Les microsphères de l'EC qui présentent un diamètre moyen en surface grand par rapport aux autres formulations ( $d_{32}=58,70\mu\text{m}$ ) ce qui conduit à une libération faible (19,61 après 8 heures) [15, 16].

On a jugé utile de donner quelques valeurs des pourcentages de libération de l'acide salicylique et les représenter dans le tableau 33.

**Tableau33 :** Le % de AS libéré après 1h, 2h, 8h de cinétique dans le pH=1,2

Lots	% Acide salicylique libéré		
	1 heure	2 heures	8 heures
AS1	32,37	35,70	45,90
AS2	24,15	27,54	29,15
AS3	51,18	64,51	75,64
AS4	47,40	55,99	60,75
AS5	12,02	14,55	19,61

### V.3. Modélisation mathématique des cinétiques de libération des principes actifs

La modélisation mathématique et statistique est de plus en plus utilisée en pharmacologie pour étudier les relations dose-concentration-effet des médicaments [17]. Elle consiste à développer et à appliquer des méthodes mathématiques et statistiques afin de caractériser, comprendre et prédire le comportement d'un médicament, de quantifier l'incertitude liée à ces éléments, et permettre des décisions rationnelles à la fois lors du développement du médicament et lors de son usage thérapeutique [18]. Dans notre étude, en se basant sur les profils de libération obtenus qui se rapprochent du phénomène de transfert par diffusion, nous avons appliqué deux modèles mathématiques empiriques (Higuchi et Korsmeyer-Peppas) pour identifier, décrire et interpréter le mécanisme de libération des principes actifs étudiés (Acide Salicylique et Esoméprazole) à partir des formulations réalisées, 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 (plus ce coefficient est proche de l'unité et plus le modèle est adéquat).

Les différentes équations mathématiques relatives aux modèles suscités sont décrites dans le chapitre 1 page (46 et 47).

#### V.3.1. Modélisation de la libération de l'ésoméprazole :

Nous avons tracé le taux de l'ésoméprazole libéré en fonction de la racine carrée du temps pour le modèle d'Higuchi, et  $\ln(mt/m_i)$  en fonction de  $\ln(t)$  pour le modèle de Korsmeyer-Peppas), ensuite les data concernant ces modèles ont été traités. Les figures (92 et 93) représentent des exemples d'illustration du modèle d'Higuchi et de Korsmeyer-Peppas respectivement. Les valeurs des paramètres des équations modèles testées (constante de libération ou cinétique) et le coefficient de régression de l'ésoméprazole dans le milieu gastrique sont regroupées dans le tableau 34

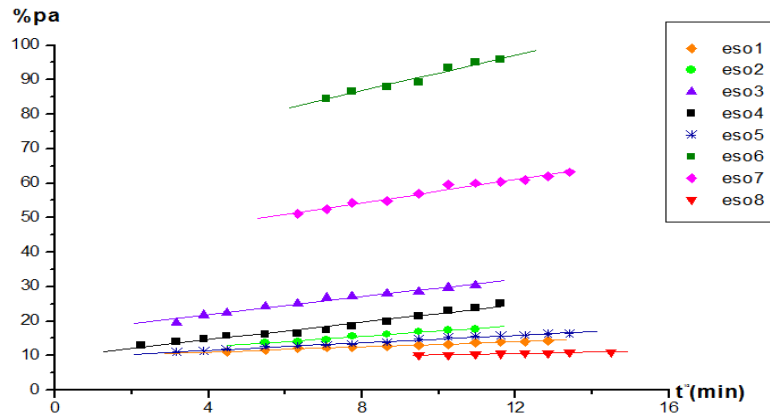


Figure 92: Tracé de % eso libéré en fonction de la racine carrée du temps

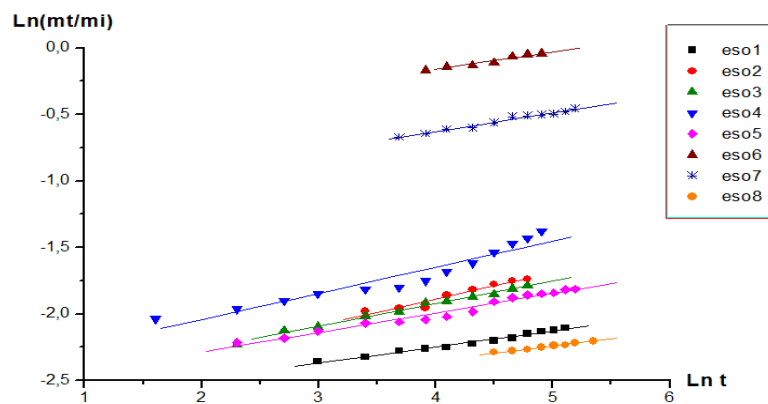


Figure 93: Tracé de ln (mt/mi) de eso en fonction de ln(t)

Tableau34: Les coefficients de corrélation et les valeurs des constantes de dissolution de l'ésoméprazole dans pH= 1.2

Lots	matrice	Higuchi		Korsmeter-Peppas		
		$K_H$	$r^2$	$\ln K_H$	n	$r^2$
eso1	EC22	0.376	0.997	-2.627	0.120	0.993
eso2	EC22/PCL	0.763	0.990	-2.686	0.199	0.973
eso3	EC22/CD	1.306	0.987	-2.570	0.170	0.996
eso4	EC22/CD/PCL	1.256	0.983	-2.436	0.197	0.957
eso5	PCL	0.546	0.990	-2.58	0.147	0.986
eso6	EC22 <sub>G</sub>	2.615	0.983	-0.42	0.132	0.979
eso7	EC22/EC22 <sub>G</sub>	1.677	0.987	-1.232	0.140	0.990
eso8	EC22(double émulsion)	0.184	0.994	-2.753	0.102	0.991

Les tracés du % de l'ésoméprazole libéré à partir des formulations (eso1, eso2, eso3, eso4, eso5, eso6, eso7 et eso8) en fonction de la racine carrée du temps (Figure ) présentent des droites, indiquant ainsi de bonnes corrélations comme le montrent les coefficients de régression du modèle d'Higuchi ( $0.983 \leq R^2 \leq 0.997$ ) à pH=1,2.

Cette linéarisation confirme que le processus de libération de l'ésoméprazole à partir de ces systèmes est gouverné par la diffusion.

Les constantes de dissolution ( $k_H$ ) extraites à partir des tracés des droites concernant les résultats de modèle de Higuchi sont: 2,615  $\text{min}^{-1/2}$ ; 1,677  $\text{min}^{-1/2}$ ; 1,306  $\text{min}^{-1/2}$ ; 1,256  $\text{min}^{-1/2}$ ; 0,763  $\text{min}^{-1/2}$ ; 0,546  $\text{min}^{-1/2}$ ; 0,375  $\text{min}^{-1/2}$ ; 0,184  $\text{min}^{-1/2}$  pour les lots (eso6, eso7, eso3, eso4, eso2, eso5, eso1 et eso8) respectivement, et cela concorde avec les résultats expérimentaux montrés dans la Figure 92.

Le modèle de Korsmeyer-Peppas appliqué à l'ensemble de nos résultats cinétiques confirme que la libération s'effectue par diffusion et nous permet de déterminer le type diffusionnel: Fickien, quasi Fickien ou non-Fickien. En effet, la valeur de l'exposant  $n$  caractérise le mécanisme de diffusion.

En appliquant le modèle de Korsmeyer-Peppas à l'ensemble de nos résultats cinétiques, Les points expérimentaux vérifient très bien la linéarité ce qui confirme que la libération s'effectue par diffusion. La valeur de l'exposant «  $n$  » nous permet de spécifier le mécanisme de diffusion s'il est du type Fickien, quasi Fickien ou non-Fickien.

En effet, Les valeurs données dans le tableau 33 montrent que  $0,102 \leq n \leq 0,199$  Donc, Pour l'ensemble des formulations effectuées, la diffusion de l'ésoméprazole se fait selon un mécanisme quasi-Fickien puisque la valeur de  $n$  est inférieure à 0,5.

### V.3.2. Modélisation de la libération de l'AS dans le milieu gastrique pH=1,2:

De même pour l'Acide Salicylique, on a analysé les résultats de libération par les modèles mathématiques choisis (Higuchi et Korsmeyer-Peppas), ensuite les data concernant ces modèles ont été traités. Les Figures (94 et 95) donnent les tracés de libération relatifs au modèle d'Higuchi et de Korsmeyer-Peppas respectivement et Le Tableau 35 regroupe les coefficients de régression et les constantes de dissolution de l'acide salicylique à partir de microparticules dans le milieu gastrique 1,2.

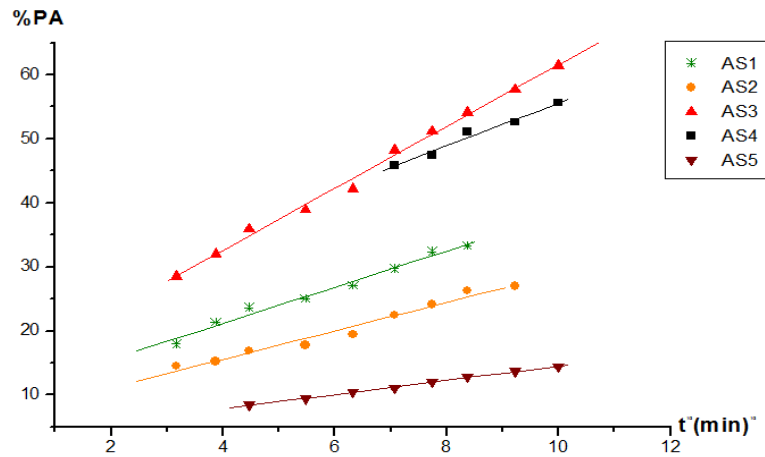


Figure 94: Tracé de % AS libéré en fonction de la racine carrée du temps

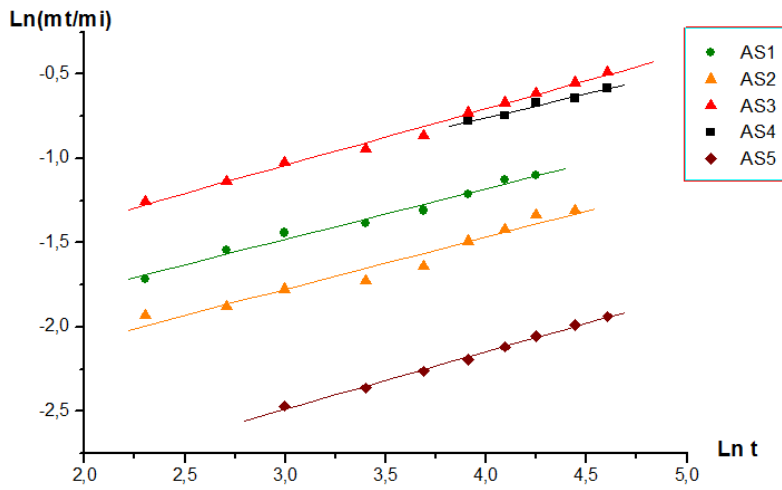


Figure 95 : Tracé de ln (mt/mi) de AS en fonction de ln(t)

Tableau 35: Les coefficients de corrélation et les valeurs des constantes de dissolution de l'acide salicylique.

Lots	Matrice	Higuchi		Korsmeter-Peppas		
		$K_H$	$r^2$	$\ln K_k$	n	$r^2$
AS1	EC22 /P1	2,817	0,992	-2,385	0,309	0,991
AS2	EC22/C2	2,220	0,987	-2,705	0,301	0,978
AS3	EC22/C3	4,830	0,998	-2,045	0,334	0,996
AS4	EC22/C4	3,361	0,988	-1,887	0,281	0,988
AS5	EC22	1,104	0,999	-3,506	0,340	0,998

La représentation graphique du %AS libéré en fonction de la racine carrée du temps donne une bonne linéarité avec des coefficients de corrélations  $0,987 \leq r^2 \leq 0,999$  pour toutes les formulations ce qui nous laisse conclure que le modèle d' Higuchi est bon représentatif du mécanisme de nos cinétiques.

Selon le Tableau 34, la valeur des constantes de libération de Higuchi (kH) sont (1,104min<sup>1/2</sup>; 2,220min<sup>1/2</sup>; 2,817min<sup>1/2</sup>; 3,361min<sup>1/2</sup> et 4,830min<sup>1/2</sup>) pour les lots (AS5; AS2; AS1; AS4 et AS3) respectivement. Ces résultats sont en concordance avec les résultats expérimentaux des profils de libération illustrés sur la figure 93. 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.

Les résultats obtenus sont aussi tracés selon le modèle de Korsmeyer-Peppas afin de trouver la valeur de l'exposant n qui détermine le mécanisme de la libération de AS et précise s'il est du type Fickien ou non. Effectivement, ces résultats ont montré que la valeur de n varie entre (0,28 et 0,34) pour l'ensemble des microsphères formulées et donc reste inférieur à 0,5 ce qui caractérise la diffusion par un mécanisme quasi-Fickien.

## Références Bibliographiques

- [1]. United States Pharmacopeia (USP 27), The National Formulary (NF 22), 2004.
- [2]. SANGSTER. (1994). [drugbank\_resource:c53815176f1861a600453af2dd8b58bc
- [3] A. Kassale, S. Elbariji, M. Elamine, H. Kabli, M. Bazzaoui, H. El Jazouli, A. Albourine, Modification of Cellulosic materials by Carboxylic functions. Use of Acrylic Acid, *Phys. Chem. News* 59 (2011) 96-104.
- [4] MERINE Hanane, Libération Contrôlée de l'Antipyrine, du Kétoprofène et de la Benzocaine à partir de différentes formulations. Etude des Interactions des mélanges, thèse de Doctorat 3<sup>ème</sup> cycle, Université Djillali Liabès de SBA, Algérie, 2017.
- [5] Larbi, O. C.; Merine, H.; Ramli, Y.; Toumi, F. B.; Guemra, K.; Dehbi, A. Enhancement of the Dissolution Profile of Diuretic Hydrochlorothiazide by Elaboration of Microspheres. *J. Serb. Chem. Soc.*, 2018, 83(0), 1–19.
- [6] Poovi, G.; Rajpriyadarsini, S.; Uma, S.; Vinothini, R. Development, characterization and solubility enhancement of comparative dissolution study of second generation of solid dispersions and microspheres for poorly water soluble drug. *Asian journal of pharmaceutical sciences.*, 2015, 10(5), 433-441.
- [7] Mura, P.; Faucci, M.T.; Parrini, P.L. Effects of Grinding with Microcrystalline Cellulose and Cyclodextrins on the Ketoprofen Physicochemical Properties. *Drug Dev Ind Pharm.*, 2001, 27(2), 119-128.
- [8] Khoukhi, O.; El Bahri, Z.; Diaf, K.; Baitiche, M.; Piroxicam/ $\beta$ -cyclodextrin complex included in cellulose derivatives-based matrix microspheres as new solid dispersion-controlled release formulations. *Chemical Papers.*, 2016, -0014.
- [9] Lloyd, G.R.; Craig, D.Q.M.; Smith, A.A. calorimetric investigation into the interaction between paracetamol and polyethylene glycol 4000 in physical mixes and solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.*, 1999, 48(1), 59-65.
- [10] Pokharkar, V.B.; Mandpe, L.P.; Padamwar, M.N. et al. Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low  $T_g$  drug. *Powder Technol.*, 2006, 167(1), 20-25.
- [11] Merdoud, A.; Mouffok, M.; Mesli, A.; Chafi, N.; and Chaib, M. In vitro release study of 2-aminobenzothiazole from microspheres as drug carriers. *J. Serb. Chem. Soc.*, 2020, 85 (4), 531–545.

- [12] Mouffok M.; Mesli A.; Abdelmalek I.; Gontier E. Effect of the formulation parameters on the encapsulation efficiency and release behavior of *p*-aminobenzoic acid-loaded ethylcellulose microspheres. *J. Serb. Chem. Soc.*, 2016, 81, 1183.
- [13] 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.
- [14] 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
- [15] Yunpeng, C.; Yinghui, C.; Xiaoyun, H.; Zhenguo, L.; Weien, Y. Porous microsphere and its applications. *Int J Nanomedicine.*, 2013, 8, 1111-1120.
- [16] Jeong, J.C.; Lee, J.; Cho, K. Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres. *J. Control. Rel.*, 2003, 92, 249-258.
- [17] Comets E., Etude de la réponse aux médicaments par la modélisation des relations dose concentration-effet. *Médicaments*. Université Paris-Diderot - Paris VII, 2010.
- [18] Ette, E.I., Williams, P.J., *Pharmacometrics: the science of quantitative pharmacology*. Wiley-Interscience, 2007.

# *Conclusion générale*

*« La théorie est absurde sans  
la pratique et la pratique  
est aveugle sans la théorie »  
Emmanuel Kant*

### **Conclusion générale**

La mise au point de nouveaux systèmes thérapeutiques par l'association (polymère-médicament) offre des avantages importants. De nos jours, ces types de systèmes appelées formes à libération contrôlées constituent un vaste domaine et une véritable industrie. L'objectif principal de notre travail est d'élaborer des systèmes à libération contrôlée et/ou modifiée des principes actifs à partir des matrices polymériques biodégradables et /ou biocompatibles puis étudier l'effet retard du principe actif choisi : Acide salicylique et Esoméprazole.

Pour cela, deux méthodes 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

Dans un premier temps, on a porté sur la synthèse et caractérisation d'un polymère biodégradable : (Polyε-caprolactone : (PCL) et des copolymères biocompatibles à base de N-2-vinyl pyrrolidone(NVP) en solution dans le tétrahydrofurane (THF) par voie radicalaire à un taux d'amorceur l'azobisisobutyronitrile (AIBN) bien précis(5%) sous atmosphère inerte (N<sub>2</sub>) à 65°C pendant des temps réactionnels variables) puis le greffage de l'éthylcellulose par une fonction carboxylique tout en optimisant les conditions opératoires de greffage. Ces produits vont être utilisés comme matrices supports des principes actifs choisis dans ce travail.

Pour identifier les polymères et les copolymères synthétisés, nous avons utilisé les techniques de caractérisation usuelles telles que la RMN<sup>1</sup>H, la spectroscopie infrarouge (IR), la Calorimétrie différentielle à balayage DSC et la Viscosimétrie. Ensuite des formes matricielles d'abord sous forme disque sont fabriquées par dispersion de l'Acide Salicylique à l'état pur dans une matrice hydrophile biocompatible qui est l'Eudragit RL d'une part et dans un mélange de matrices (Eudragit RL, polymère ou copolymères synthétisés) d'autre part. Cette étude a été réalisée dans des milieux physiologiques artificiellement reconstitués à des temps

## ***Conclusion générale***

---

compatibles aux temps de séjour le long du tractus digestif afin d'étudier l'influence de certains facteurs sur la libération comme la nature du support, milieu d'étude et le pH. Dans ce type de forme où la matrice est hydrophile (existence de l'Eudragit et les copolymères à base de la NVP), les formes galéniques subissent un double transfert de matières : le liquide « entrant » et l'agent actif « sortant ». Nous avons étudié alors les deux transferts de matières : le principe actif libéré et le liquide absorbé.

Cette approche expérimentale, *in vitro*, montre que quelque soit la nature du support, la libération du principe actif est régie par un phénomène contrôlé par la diffusion. Ce fait est confirmé par le tracé du  $\% \text{ p.a}_{\text{lib}} = f(t^{1/2})$  où la linéarité observée explique le phénomène diffusionnel du type Fickien.

Le pourcentage du principe actif libéré après 8 heures est très faible à partir de la forme galénique **AS**; n'excédant pas les 20%. Par contre pour les autres formes galéniques (**P<sub>1</sub>**, **C<sub>1</sub>**, **C<sub>2</sub>** et **C<sub>3</sub>**), le taux d'agent actif libéré pour le même temps de séjour est supérieur comparé à la forme galénique **AS**, mais reste toujours faible, il ne dépasse pas les 50% pour la forme galénique **C<sub>2</sub>**. Ceci peut être expliqué par la solubilité du polymère (**P<sub>1</sub>**) et des copolymères (**C<sub>1</sub>**, **C<sub>2</sub>** et **C<sub>3</sub>**) à base de la N-Vinyl pyrrolidone NVP. Les sites occupés par les molécules de copolymères vont être remplacés par le liquide absorbé qui solubilise l'Acide Salicylique et donc favorise sa libération. En calculant les diffusivités du principe actif et du liquide absorbé dans les différentes formes galéniques. Elles sont très faibles (de l'ordre de  $10^{-10}$ ) ce qui confirme la faible libération de p.a et l'absorption du liquide physiologique.

Dans un second temps et toujours dans le cadre de notre travail de recherche, on a élaboré des microsphères à base de l'acide salicylique(**AS**) et de l'ésoméprazole(**ESO**) à partir des matrices polymériques synthétiques et naturelles : polyvinylpyrrolidone **P<sub>1</sub>**, copolymères correspondants (**C<sub>1</sub>**, **C<sub>2</sub>** et **C<sub>3</sub>**), Poly( $\epsilon$ -caprolactone) **PCL**,  $\beta$ -cyclodextrine **CD** et des dérivés cellulosiques par le procédé de « Microencapsulation » par simple/double-émulsion évaporation de solvant à des conditions opératoires définies. Les résultats des études de dissolution *in vitro* de l'ensemble de nos formulations es01- es08 ont permis de constater que la nature des matrices influe énormément sur le taux d'encapsulation et la vitesse de libération de l'Eso dans le milieu d'étude

## *Conclusion générale*

---

- le relargage de l'ésoméprazole à partir des microsphères à base de l'éthyle cellulose greffé (Eso6) est plus rapide que les autres formulations. En effet, le lot Eso6 atteint 95,21% de libération de l'Eso après 2 heures, cela est dû au caractère hydrophile dû au nombre important de sites acides libres (acide acrylique) qui permet nettement d'améliorer la pénétration du milieu gastrique à travers la structure de l'ECG et par conséquent la diffusion du p.a .

- De même, le  $\beta$ -CD améliore la libération de l'eso contenant la matrice PCL et le pourcentage de la libération atteint 23,90% après deux heures.

- On constate que l'effet de la technique est notable sur la micro encapsulation et la libération du principe actif dans le milieu gastrique. La double émulsion a pour effet retard de la libération du p.a

De même, pour l'Acide Salicylique, on a suivie sa libération à partir de différentes formulations de microsphères réalisées,

- Les pourcentages du p.a libéré à partir des microsphères : AS1, AS2, AS3, AS4 et AS5 sont respectivement 35,70%, 27,54%, 64,51%, 55,99% et 14,55% après deux heures de libération. Le comonomère hydrophile (N-vinyl-2-pyrrolidone) favorise la pénétration du liquide gastrique à travers la structure enchevêtrée du copolymère et facilite par la suite la dissolution du médicament et sa diffusion ce qui explique le pourcentage élevé de la libération de l'AS à partir des microsphères AS1, AS3 et AS4. Le copolymère poly (N-vinyl-2-pyrrolidone-Co-acétate de vinyle) d'une masse viscosimétrique égale à 10000 ralentit la libération de l'AS. D'autre part le comonomère acétate de vinyle dans un milieu gastrique subit hydrolyse des segments externes (l'acétate de vinyle) en (vinyle alcool) et la libération du médicament est donc contrôlée par l'interaction entre l'eau, copolymère et le médicament. L'effet de la masse viscosimétrique élevée (0.22 Pas) de l'éthyle cellulose est perceptible sur la libération de l'AS. De même, on remarque que la taille des microsphères influe sur la vitesse de la libération. Les microsphères de l'EC qui présentent un diamètre moyen en surface grand par rapport aux autres formulations ( $d_{32}=58,70\mu\text{m}$ ) subissent une libération faible (19,61 après 8 heures)

Les tracés du % de l'acide salicylique ainsi que celles du % de l'ésoméprazole libéré à partir de toutes les formulations élaborées en fonction de la racine carrée du temps

## ***Conclusion générale***

---

donnent de bonnes linéarités avec des coefficients de corrélations ( $0,987 \leq r^2 \leq 0,999$ ) et ( $0,983 \leq R^2 \leq 0,997$ ) respectivement, à pH=1,2 ce qui nous laisse conclure que le modèle d' Higuchi est bon représentatif du mécanisme de nos cinétiques. Cette linéarisation montre que le processus de libération de nos deux principes actifs à partir de ces systèmes est gouverné par la diffusion.

En appliquant le modèle de Korsmeyer-Peppas à l'ensemble de nos résultats cinétiques, on a déduit que la diffusion de l'acide salicylique et de l'ésoméprazole se font selon un mécanisme quasi-Fickien puisque la valeur de l'exposant n est inférieure à 0,5.

### **Perspectives**

*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 principes actifs à savoir l'Acide salicylique et l'Esoméprazole. Dès lors, il serait nécessaire à l'avenir de compléter ce travail par des essais « in vivo » qui permettront de valider cette étude qui n'a porté que sur la première étape de la mise en équilibre. Il serait souhaitable aussi d'élargir notre étude à d'autres principes actifs greffés chimiquement ou physiquement sur des structures polymériques non toxiques et biodégradables. Comme perspectives, nous comptons approfondir nos connaissances dans les formes à libération modifiée, il y a lieu aussi d'élaborer d'autres techniques de formulation pour moduler la libération du principe actif, on citera, particulièrement la nano encapsulation et les liposomes....*

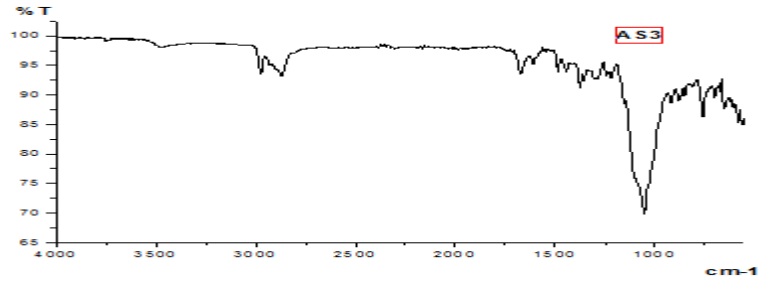
# ANNEXES

*« la connaissance est de savoir  
qu'une tomate est un fruit,  
la sagesse c'est de ne pas la mettre  
dans une salade de fruits »  
Miles Kington*

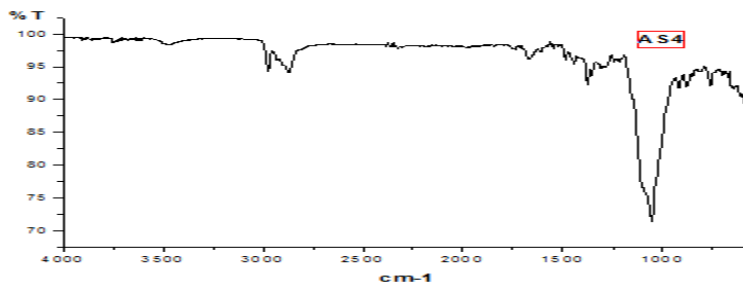
## Annexes

### Spectres et graphes complémentaires à la partie expérimentale de la thèse

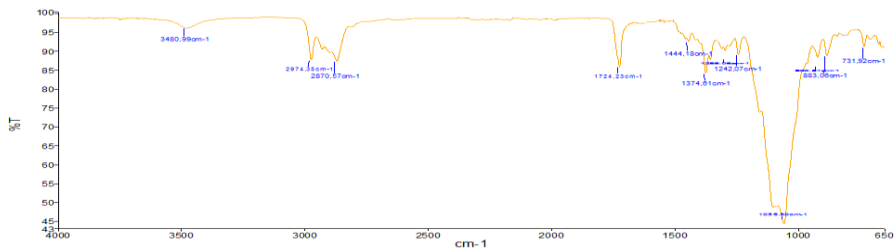
#### Analyse IR des lots de microsphères élaborées:



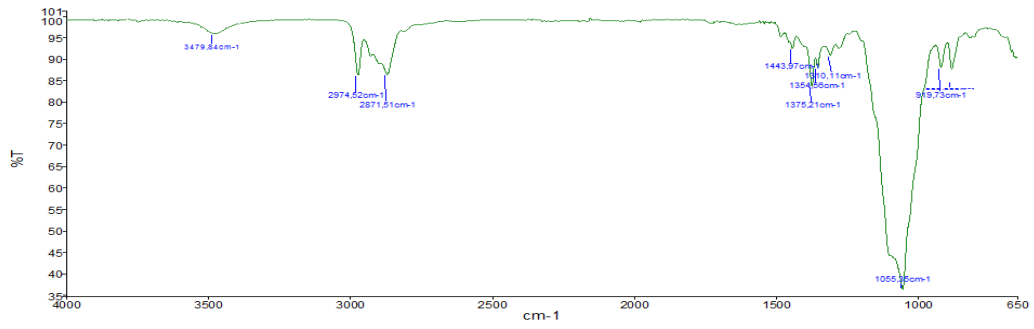
Spectre IR du lot (AS3)



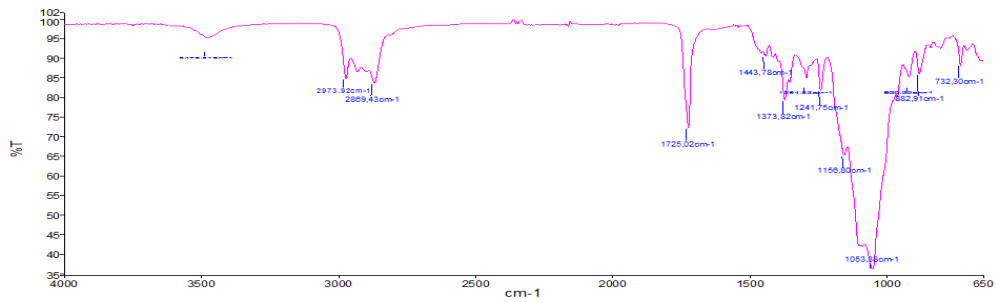
Spectre IR du lot (AS4)



Spectre IR du lot (Eso2)

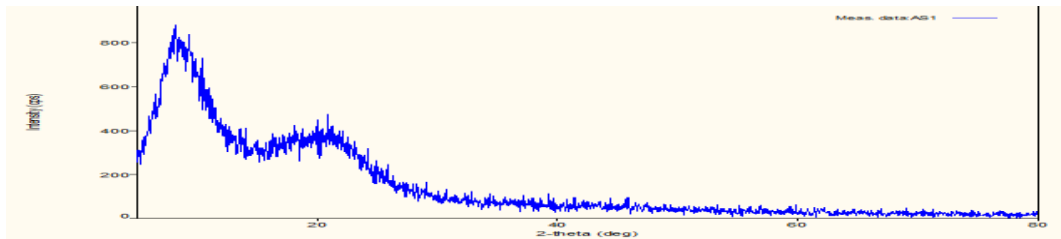


Spectre IR du lot (Eso3)

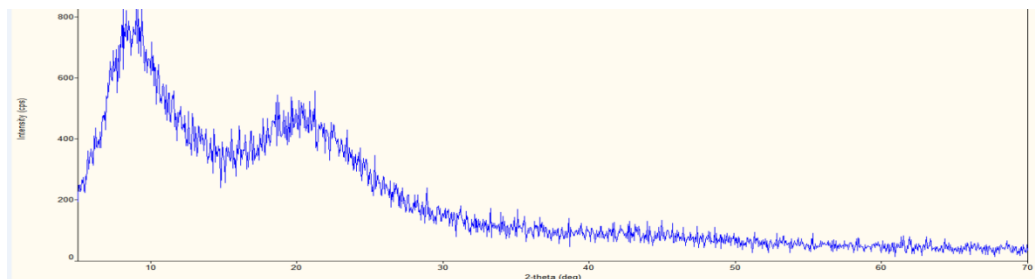


Spectre IR du lot (Eso4)

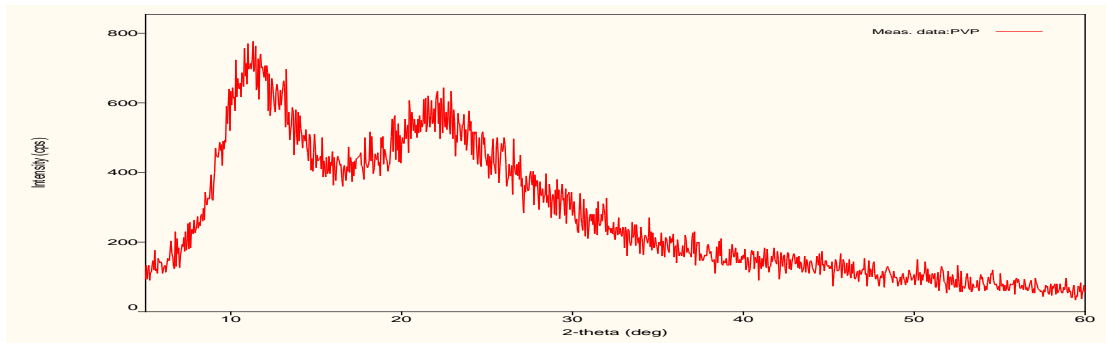
Analyse de quelques lots de microsphères élaborées par DRX:



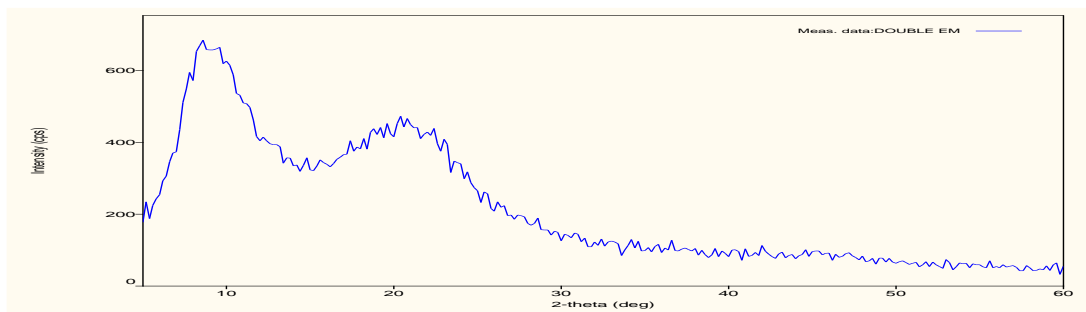
Diffractogramme des RX du lot (AS1)



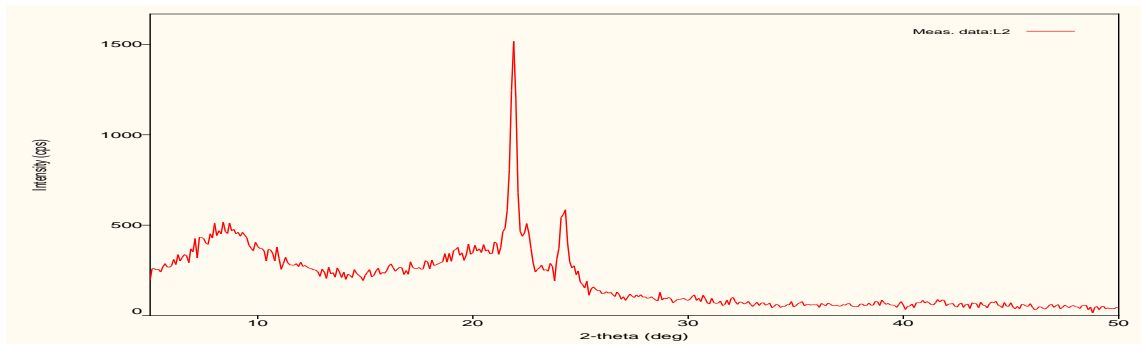
Diffractogramme des RX du lot (AS2)



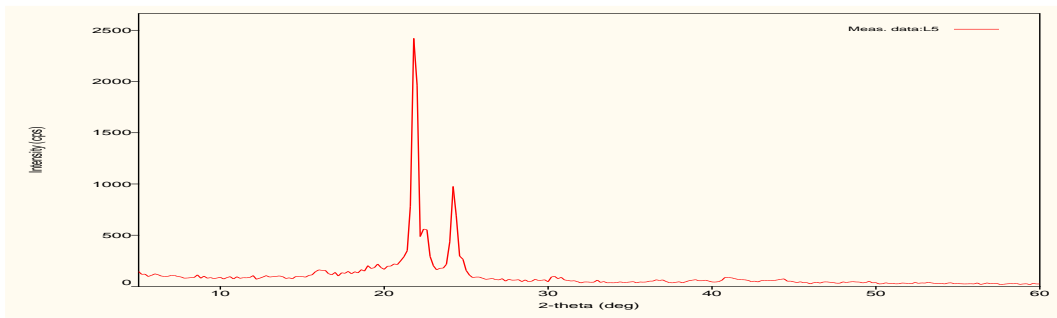
**Diffractogramme des RX du (pvp)**



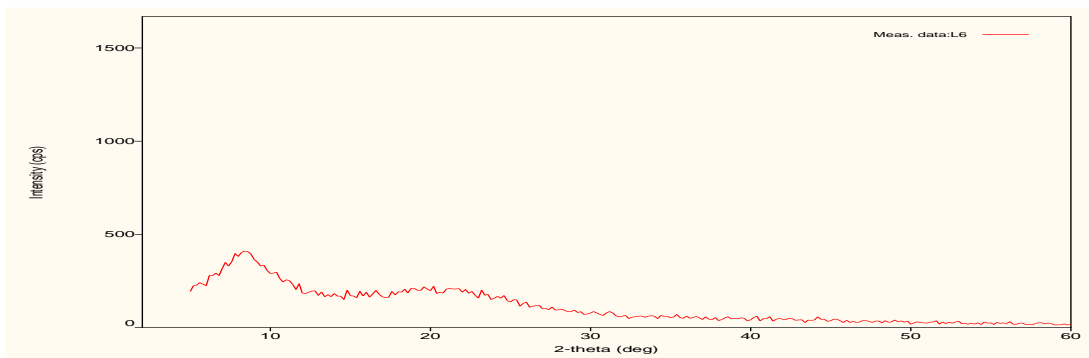
**Diffractogramme des RX du lot (Eso8)**



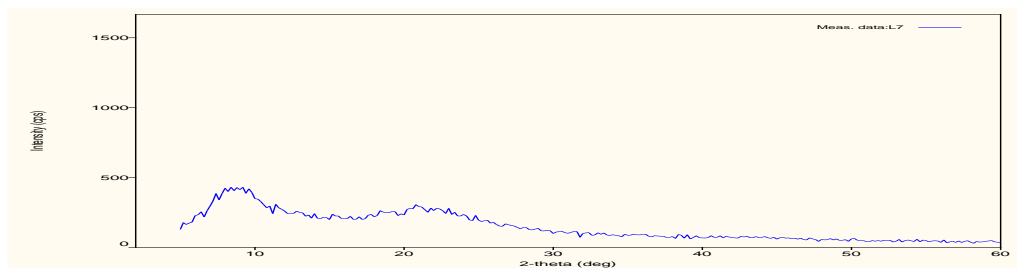
**Diffractogramme des RX du lot (Eso2)**



**Diffractogramme des RX du lot (Eso5)**



**Diffractogramme des RX du lot (Eso6)**

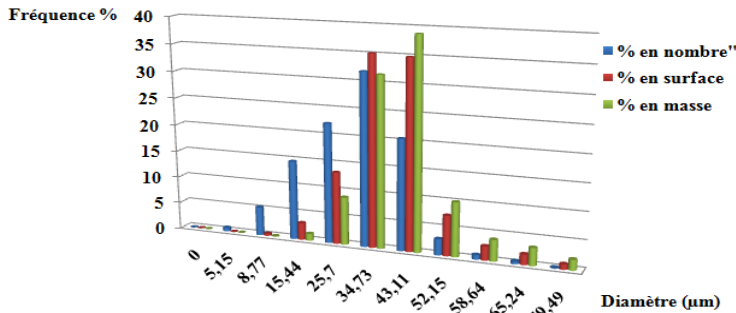


**Diffractogramme des RX du lot (Eso7)**

Histogrammes de la distribution en taille des microsphères chargées de l'AS

Distribution en taille

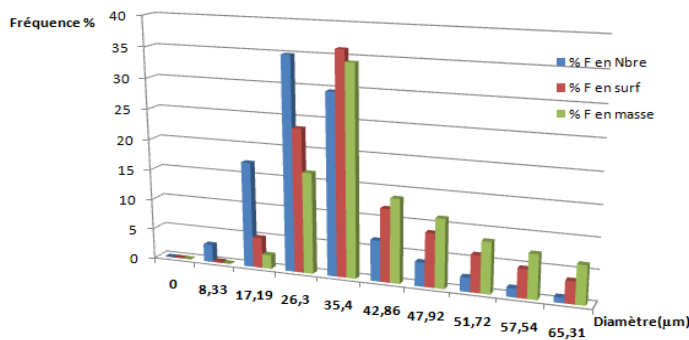
Lot AS1



Distr moy en Nbre d10 31.0  
 Distr moy en Surf d32 38.7  
 Distr moy en masse d43 41.5  
 Dispersion 1.3

Distribution en taille

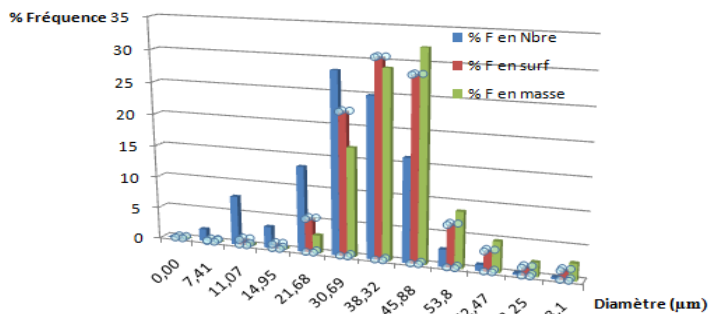
Lot AS2



Distr moy en Nbre d10 30.2  
 Distr moy en Surf d32 37.4  
 Distr moy en masse d43 40.8  
 Dispersion 1.3

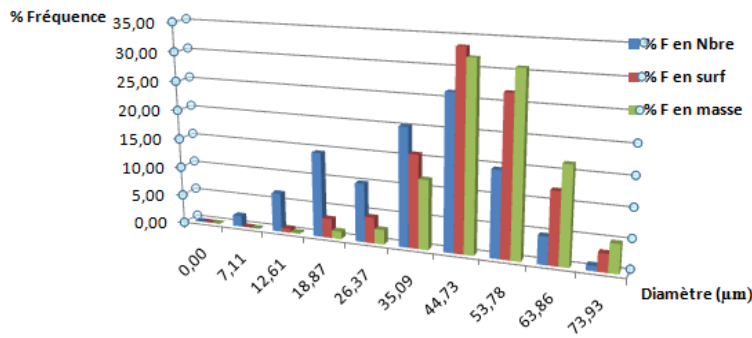
Distribution en taille

Lot AS3



Distr moy en Nbre d10 32.5  
 Distr moy en Surf d32 40.2  
 Distr moy en masse d43 43.2  
 Dispersion 1.3

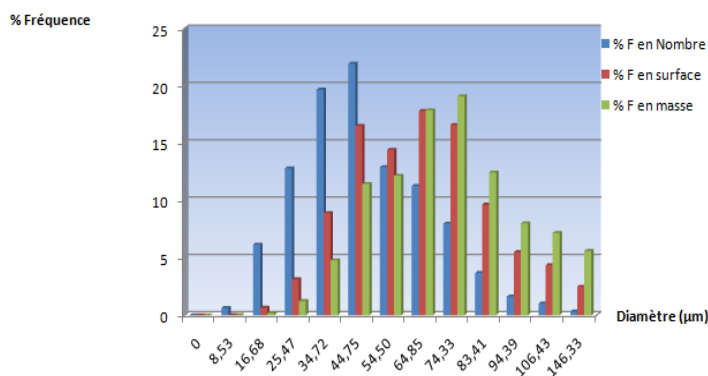
**Distribution en taille** **Lot AS4**



Distr moy en Nbre d10 36.8  
 Distr moy en Surf d32 47.0  
 Distr moy en masse d43 50.1  
 Dispersion 1.4

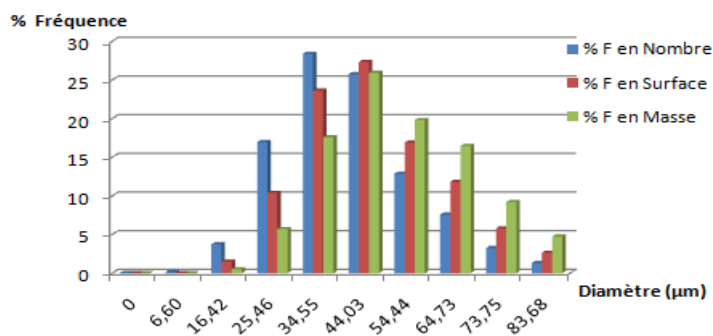
Histogrammes de la distribution en taille des microsphères chargées de l'ESO

**Distribution en taille** **Lot Eso2**



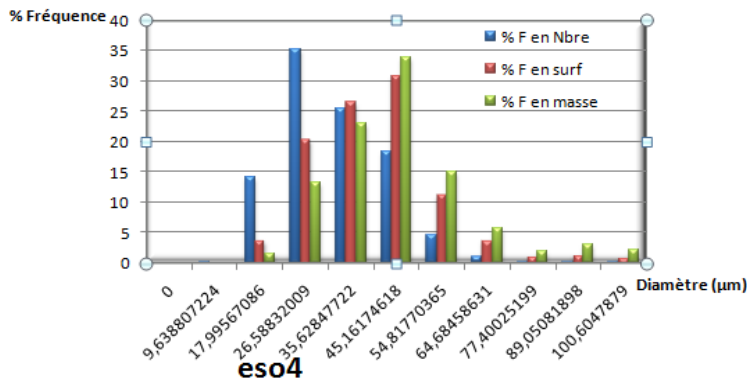
Distr moy en Nbre d10 47.43  
 Distr moy en Surf d32 64.62  
 Distr moy en masse d43 73.33  
 Dispersion 1.5

**Distribution en taille** **Lot Eso3**



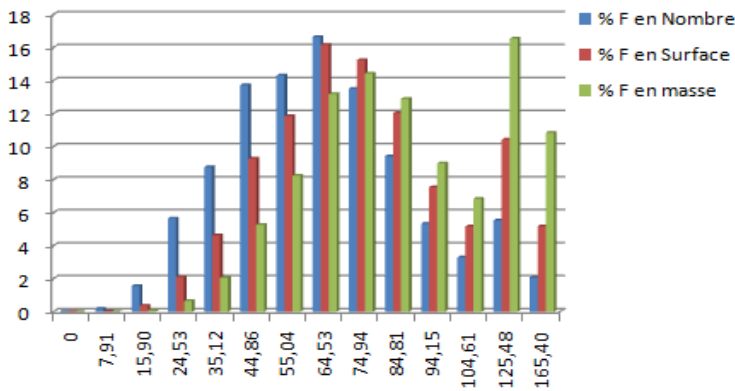
Distr moy en Nbre d10 36.56  
 Distr moy en Surf d32 46.41  
 Distr moy en masse d43 51.25  
 Dispersion 1.4

**Distribution en taille** **Lot Eso4**



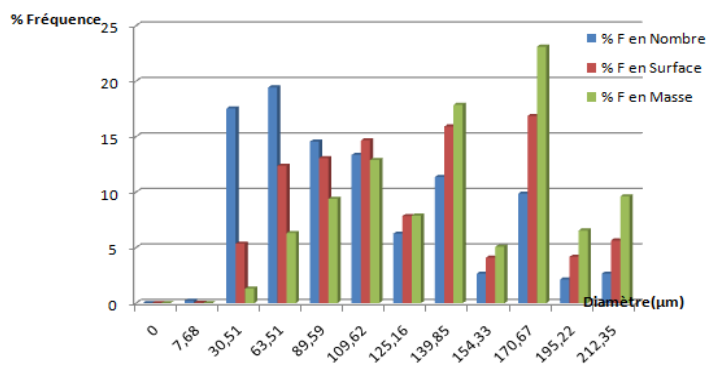
Distr moy en Nbre d10 27.86  
 Distr moy en Surf d32 38.92  
 Distr moy en masse d43 43.41  
 Dispersion 1.6

**Distribution en taille** **Lot Eso5**



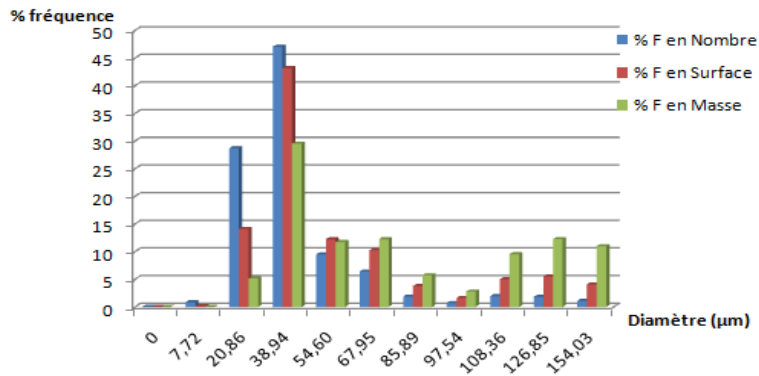
Distr moy en Nbre d10 53.72  
 Distr moy en Surf d32 79.11  
 Distr moy en masse d43 92.34  
 Dispersion 1.7

**Distribution en taille** **Lot Eso6**



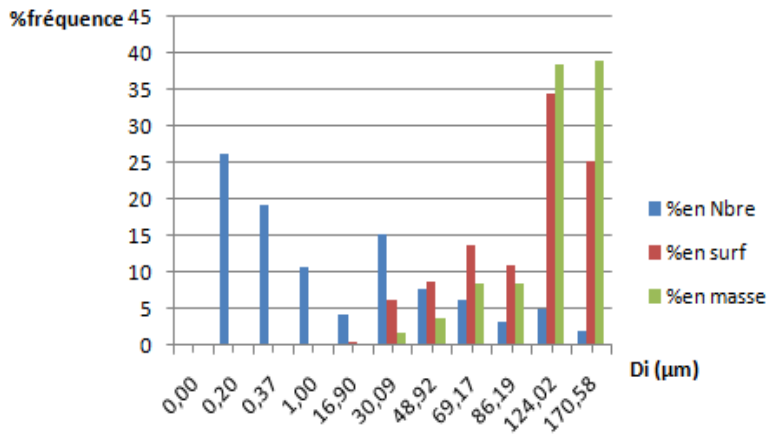
Distr moy en Nbre d10 70.36  
 Distr moy en Surf d32 124.57  
 Distr moy en masse d43 142.27  
 Dispersion 2.0

**Distribution en taille** **Lot Eso7**



Distr moy en Nbre d10 32.98  
 Distr moy en Surf d32 56.97  
 Distr moy en masse d43 77.75  
 Dispersion 2.4

**Distribution en taille** **Lot Eso8**



Distr moy en Nbre d10  
 Distr moy en Surf d32  
 Distr moy en masse d43  
 Dispersion

## **Intitulé : LIBERATION CONTROLEE DE L'ACIDE SALICYLIQUE ET L'ESOMEPRAZOLE A PARTIR DE DIFFERENTES FORMULATIONS**

**Résumé:** Des excipients comme les polymères sont utilisés pour formuler des spécialités pharmaceutiques présentant des cinétiques de libération prolongée du principe actif.

Ce principe de libération est utilisé pour diminuer la fréquence des prises quotidiennes, réguler et maintenir un taux circulant dans le sang de principe actif tout au long de la journée et donc de fournir une meilleure efficacité. Le but du présent travail a été de concevoir des formulations à libération prolongée de l'acide salicylique et de l'ésomeprazole et étudier leurs libérations à partir de différentes formes à base de polymères biodégradables et biocompatibles (PCL, EC et ECg) 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 polymère 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 étudier le mécanisme et prédire le profil de libération des principes actifs choisis.

**Mots clés:** libération prolongée, excipient, polymère biodégradables et biocompatibles, disques, microsphères, modèle de diffusion, effet retard.

**Abstract:** Excipients like polymers are used to formulate medical products presenting the kinetics of release prolonged of the active ingredient. This principle of release is used to decrease the frequency of the daily catches, to control and maintain a rate circulating in the blood of active ingredient throughout the day and thus to provide a better effectiveness.

The goal of this work was to conceive formulations with release prolonged of acid salicylique and ésomeprazole from different dosage forms based on biodegradable and biocompatible polymers (PCL, EC et ECg) and theirs 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 the other hand the effect the process formulation both on the release profile and to predict the release profile of the selected actives ingredients

**Keywords:** biodegradable and biocompatible polymers, sustained release, disk, microspheres, diffusion model slow release.

### **ملخص:**

المواد المساعدة مثل البوليميرات تستعمل لإنتاج الأدوية المتميزة بالتحريير الممدد لعنصرها الفعال . يستعمل مبدأ التحريير الممدد للتقليل من مقدار الأخذة اليومية للدواء , و كذا تنظيم و إبقاء نسبة من العنصر الفعال تسير في الدم على مدى كل اليوم و بالتالي التموين بفعالية أفضل

الهدف من هذه الدراسة هو إنتاج صيغ متميزة بالتحريير الممدد لعنصرها الفعال و المتعلقة ب ايزومبيرازول و حمض ساليسيليك ابتداءا من أشكال مختلفة على قاعدة بوليميرية حيوية قابلة للتحلل و كذلك دراسة تفاعلاتهم ثم تطوير نوعين من نظام المصفوفات : الأقراص ذات التحريير المستمر المحضرة عن طريق وضع المكون النشط داخل مصفوفة البوليمير و الميكروسفار المتصلعليهما عن طريق تبخر المذيبات المراقبة المخبرية لتحريير المكونات النشطة حضرت في وسط فيزيولوجي للسوائل المعوية و التي تمكننا بدراسة من ناحية تأثير طبيعة مصفوفة البوليمير أو الكوبوليمير و كتلته المولية , و من ناحية أخرى تأثير نظام التغليف على سرعة التحريير . أخيرا تم اختبار نماذج نظرية و تجريبية من اجل توضيح آلية التحريير و التنبؤ بخصائص تحريير المكونات النشطة المختارة .

### **كلمات المفتاح :**

أقرص , ميكروسفير , البوليميرات الحيوية القابلة للتحلل , التحريير المستمر , نموذج الانتشار , تأثير التأخير

**Auteur:** MEHIDA-BRAHIMI-Kheira.

Faculté des Sciences Exactes.

Université Djillali Liabes – Sidi Bel Abbes –22000, Algérie.dz.

Email : [mehida.kheira@yahoo.fr](mailto:mehida.kheira@yahoo.fr)