



Faculté des Sciences de la Matière
كلية علوم المادة
Département de Chimie
قسم الكيمياء

Mémoire

Présenté par :

Mlle. BENFAID Hanane

Pour obtenir le diplôme de

Master II

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie des Polymères

Sujet :

Formulation et caractérisation des microparticules chargées d'un principe actif. Evaluation de l'effet retard de PA à partir de différents systèmes polymériques

Soutenu le : 14/06/2017

Devant le jury :

Mr	M.DEBDAB	MCA	Président	UNIV .Tiaret
Mlle	L.BENNABI	MAA	Examineur	UNIV .Tiaret
Mme	I.ABDELMALEK	MAA	Encadreur	UNIV .Tiaret

Remerciements

Le présent travail a été mené au sein du Laboratoire de Chimie -Département de Chimie- de l'Université IBN KHALDOUNE de Tiaret sous la direction de Mme
I.ABDELMALEK,

Je remercie en premier lieu mon dieu qui m'éclairé le chemin du savoir et qui m'a donné la volonté et la patience d'achever ce modeste travail.

Je remercie ainsi les personnes qui contribuent à son succès, grâce à leur soutien, leur conseil ou tout simplement leur bonne humeur.

*Je salue mon directrice de mémoire : **Mme I. Abdelmalek**, Maitre assistant Classe "B" à l'Université " Ibn Khaldoun ", évidemment qu'Allah la protège, et la bénisse pour le bien de la société. Je la remercie sincèrement pour sa disponibilité, sa patience et surtout pour ses précieuse orientations.*

Je remercie très vivement les membres de jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail :

- ❖ *Mos sincères remerciements vont à **Monsieur M. Debdeb** Maitre de Conférence classe "C" à la faculté des sciences de la Matière de l'Université "Ibn Khaldoun", de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.*
- ❖ *J' adresses mes respectueux remerciements à la responsable de spécialité et l'examinatrice **Melle L. Bennabi** pour sa contribution de pré ou de loin à l'accomplissement de ce travail.*

Je n'omette pas de citer ici de remercier le personnel du laboratoire de chimie : Melle Soumia , Mr Hadidi et Mr Larbi pour leur amabilité et leur disponibilité durant la période de mon expérimentation ainsi qui a contribué à cette réalisation de près ou loin .

A tous les professeurs qui tout au long de mon parcours universitaires .

Dédicace

Je dédie ce mémoire,

À mes très chers parents

À mes frères et mes sœurs,

À ma copine Sarah,

Et À tous ceux qui me sont chers

Liste des abréviations

AMO	Amoxicilline
Abs	Absorbance
C	Concentration
C°	Degré Celsius
CaCl ₂	Chlorure de Calcium
D	Coefficient de diffusion
d _i	Centre de classe
DP	Degré de polymérisation
D.O	Densité optique
DRX	Diffraction des rayons X
EC	Ethyle cellulose
HCl	Acide chlorhydrique
HB1, HB2 et HB3	Les microsphères d'Amoxicilline, éthyle cellulose et Polyvinyle pyrrolidone
HB4	Les microsphères d'Amoxicilline et le copolymère
HB5	Les microsphères d'Amoxicilline et le poly méthacrylate de méthyle
HB6	Les microsphères d'Amoxicilline et le Polystyrène
i	La classe des particules
I _{max} /I	La transmittance
g	Gramme
KBr	Bromure de Potassium
K _H	Constante de libération d'Higuchi
L	La longueur de la cellule en quartz
min	Minute
ml	Mili litre
M	Masse moléculaire
M _w	Masse moléculaire moyenne
m _t	Masse du principe actif libéré (mg) à l'instant « t »
m _{t',bille}	Masse de forme galénique à l'instant « t » de pesée
m ₀	Masse initiale de la forme galénique séchée
NaCl	Chlorure de sodium
NaOH	La soude
n _i	Nombre de particules de la classe i
PVC	Chlorure de polyvinyle
PS	Polystyrène
PMMA	Poly-méthacrylate de méthyle
PA	Principe actif
Pa%	Le pourcentage du principe actif libéré
Qt	Quantité de médicament libéré au temps t

Rdt%	Rendement
r.p.m	Retour par minute
r	La distance au centre de la sphère
St	Styrène
THF	Tétra-hydro furane
T	Temps
Uv-Vis	Spectroscopie ultraviolet-visible
V _f	Volume de flacon de 100ml
V _d	Volume de la fiole de dilution (10cm ³)
V _p	Volume prélevé

Sommaire

<i>Introduction générale</i>	1
Références de l'Introduction générale	4
<i>Chapitre I : Rappels bibliographiques</i>	
I. Rappels théoriques sur les polymères	5
I.1. Introduction.....	5
I.2. Définitions.....	5
I.3. Polymérisation.....	6
I.4. Polymérisation radicalaire.....	7
I.5. Degré de polymérisation et masse moléculaire.....	8
I.6. Structure des polymères.....	9
a. Polymères linéaires.....	9
b. Polymères ramifiés.....	10
c. Polymère réticulés	10
d. Polymère amorphe et polymère cristallines.....	10
I.7. L'utilisation des polymères dans les systèmes de libération.....	11
II. Généralités sur la microencapsulation	12
II.1. Introduction.....	12
II.2. Domaine d'application.....	12
II.3. Etapes de la microencapsulation.....	14
II.4. Matériaux d'encapsulation.....	15
II.5. Procédés de la microencapsulatio.....	16
a. Procédés chimiques.....	17
b. Procédés mécaniques.....	19
c. Procédés Physico-chimiques.....	24
II.6. Principe de la technique d'émulsion H/E évaporation de solvant.....	27
a. Solvants couramment utilisées.....	27
b. Les polymères d'enrobage.....	28
c. Influence de certain paramètre des procédés sur les caractéristiques des microparticules.....	29
III. Libération du principe actif encapsulé	30
III.1. Introduction.....	30
III.2. Mécanisme de la libération contrôlée.....	31
III.3. Paramètres influençant la libération d'un principe actif encapsulé.....	34
III.4. Polymères utilisés pour la libération contrôlée des principes actifs encapsulés.....	35
III.5. Cinétiques de libération.....	36
III.6. Mathématiques.....	38
III.7. Traitement mathématique du modèle de diffusion.....	38
III.8. Modélisation des cinétiques de relargage du principe actif selon les équations d'Higuchi.....	41
Références chapitre I.....	43
<i>Chapitre II : Partie expérimentale</i>	
II.I. Généralité sur les produits utilisés dans la formulation des microparticules	47
II.I.1. Matière encapsulée.....	47
II.I.1.a. Amoxicilline.....	47
II.I.2. Matériaux d'enrobage.....	49

II.I.2.1. Ethyle cellulose.....	49
II.I.2.2. Polyvinyl pyrolidone.....	50
II.I.3. Les polymères synthétiques.....	50
II.II. Mode opératoire.....	52
II.II.1. Les produits chimiques.....	52
II.II.2. Synthèse des polymères.....	52
II.II.3. Formulation des microsphères.....	56
II.II.3.1. Dispositif expérimental.....	56
II.II.3.2. Préparation des microsphères.....	56
II.II.4. Caractérisation des produits synthétisés.....	57
II.II.4.1. Caractérisation des polymères synthétisés.....	57
II.II.4.2. Caractérisation des microsphères.....	61
II.II.5. Etude de cinétique de relargage d'Amoxicilline.....	71
II.II.5.1. Techniques expérimentales.....	71
II. II.5.2. Facteurs influençant les transferts de matières.....	73
II. II.5.3. Conditions de mesures.....	74
II. II.5.4. Analyse du principe actif.....	75
Références chapitre II.....	77
<i>Chapitre III : Etude de la libération de l'amoxicilline dans un milieu hétérogène aqueux pH= 1,2 et T°=37°C.....</i>	
III.I. Analyse des quantités transférées.....	78
III.I.1. Introduction	78
III.I.2. Analyse de la quantité transférée	78
III.II. Recherche de l'espèce prédominante d'amoxicilline.....	80
III.III. Cinétique de relargage d'amoxicilline.....	81
III.III.1. Introduction.....	81
III.III.2. Etude de la libération d'amoxicilline à pH= 1.2	81
III.III.3. Modélisation des cinétiques par les lois classiques.....	83
III.III.4. Modélisation des cinétiques par la loi d'Higuchi.....	86
III.IV. Résultat et discussion.....	88
Références chapitre III.....	90
Conclusion générale.....	91
Annexes	93

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui conduisent à des particules individualisées, constituées d'un matériau enrobant et d'une matière active, de taille comprise entre 1 μ m et 1000 μ m. L'intérêt de la microencapsulation réside dans sa capacité à protéger la matière active, améliorer sa présentation ou maîtriser son profil de libération **(1)**.

De nombreux produits encapsulés sont utilisés dans la vie quotidienne "Crèmes cosmétiques, peintures, et pesticides ..." **(2-4)**. De nos jours, de plus en plus de technologies innovantes mettent en jeu des substances encapsulées pour une variété d'application. Les microparticules sont des produits à fortes valeur ajoutée, dont les propriétés sont nombreuses et doivent être maîtrisé lors de la formulation pour objectif de trouver la recette optimale pour répondre mieux aux propriétés attendues **(5)**.

Durant ces dernières années, l'utilisation des polymères synthétiques ou naturels a émergé comme un nouvel outil efficace dans l'arsenal thérapeutique. Grâce aux progrès de la technologie permettant la synthèse à grande échelle de polymères et la préparation des mélanges polymériques, de nombreuses molécules thérapeutiques ont été développés **(6-13)**.

Plusieurs études ont été menées sur la libération des principes actifs encapsulés dans un support polymérique insoluble en milieux physiologiques aqueux à 37°C, montrent toutes clairement l'effet retardateur de la macromolécule sur la libération **(14-18)**.

Les macromolécules support devront de plus répondre à des critères sévères de pureté, être donc non toxiques, non immunogènes, biocompatibles et de masses molaires inférieures à 30.000g/mol pour éviter leur accumulation dans les tissus lipidiques **(19-20)**.

Notre travail se concentre sur l'utilisation des polymères synthétiques " polystyrène, poly méthacrylate de méthyle et le poly styrène-co-méthacrylate de méthyle " et les mélanges polymériques "éthyle-cellulose – polyvinyle pyrrolidone" à différente portion dans la microencapsulation de l'amoxicilline (AMO) étant un principe actif très utilisé dans le domaine pharmacologique **(8)**.

Les polymères synthétiques seront préparés par voie radicalaire et seront caractérisés pour étudier l'effet de ses propriétés sur la morphologie des microparticules préparées et la libération du principe actif "AMO", alors que les mélanges polymériques sont d'origine commerciale ou les propriétés physico-chimiques sont bien précis.

A base des matières enrobage choisis, des microparticules chargées d'amoxicilline seront préparées par évaporation de solvant et caractérisées par Microscope Optique, FTIR et DRX. Une étude de libération d'AMO sera suivi en milieu hétérogène à pH=1,2 à 37°C.

L'exposé de nos résultats sera fait selon le plan suivant :

Introduction générale

Chapitre I : Rappels bibliographiques.

Chapitre II : Partie Expérimentale

- Synthèse et caractérisation des polymères.

- Formulations et caractérisations des microparticules.

Chapitre III : Étude de la libération d'amoxicilline en milieu hétérogène aqueux au

pH =1,2 à T= 37°C.

Conclusion Générale.

Annexes.

Références de l'introduction générale :

- (1) Vandamme T, Poncelet D, Subra-Paternault P, «Micro encapsulation» 2007, Ed Lavoisier, Paris.
- (2) Elbahri, Z., & Taverdet, J-L., Polymer Bulletin, 2007, 59, 709-719.
- (3) Elbahri, Z., & Taverdet, J-L., Journal of Applied Polymer Science, 2007, 11(103), 2742-2751.
- (4) Finch C.A., Industrial microencapsulation : polymers for microcapsules walls in encapsulation and controlled release, 1993, Karsa and Stephenson.
- (5) J. Richard and J-P. Benoît. Microencapsulation. Technique de l'ingénieur, J 2 210, 2000.
- (6) Muris K. L. and Mcquade D. T, Macromolecules 2006, 39, 6371-6375.
- (7) Yoon Y., Kinam P., Journal of controlled Release, 2004, 100, 379-388.
- (8) Abdelmalek I., Svahn I., Mesli S., Simonneaux G., Mesli A., J. Mater. Environ. Sci., 2014, 5 (6), 1799-1807.
- (9) Mouffok M., Mesli A , Abdelmalek I., Gontier E., J. Serb. Chem. Soc, 2016, 8,1–19.
- (10) Abdelmalek I., Mesli A., Svahn I., Simonneaux G., Biointerface Research in Applied Chemistry, 2017, 7(1), 1939 - 1944.
- (11) Winkel D.R., Hendrick S.A, J. Pharm. Sci., 1984, 73, 115-117.
- (12) Tetty K., Emil B., Bambang S., Arabian Journal of Chemistry, 2012, 5, 103-108
- (13) Diaf, K., El Bahri, Z., Chafi, N., Belarbi, L., & Mesli, A., Chemical Papers, 2012, 66 (8), 779–786.
- (14) Chafi N, Benghalem A, Mesli A, European Polymer Journal 2003; 39; 1063.
- (15) Zaffaroni A, Biomedical and Dental Application of Polymers, Ed.G.G.Gebelin, F.K.Koblitz, Vol.14, Polymer Science and Technology, New-York, Plenum Press, 1981. p.283.
- (16) Chafi N, Kolli M, Vergnaud J M, Monthéard J P, J of Appl Polym Sc 1991 ; 43 ; 1837.
- (17) Abdelmalek I., Mesli A., Boudouaia N., Chafi Nafa et Simonneaux G., Mediterranean Journal of Chemistry 2011, 2, 88-97
- (18) Abdelmalek I., Mesli A. , Bendahmane M., Chafi N., Simonneaux G., J. Mater. Environ. Sci. 5 (1), 2014, 49-56
- (19) Hueper W C, Archs Path 1959; 67; 589.
- (20) Bischoff F, J Chin Chem Soc 1972; 18(9); 869.

Chapitre I

Rappels bibliographiques

I. Rappels théoriques sur les polymères :

I.1. Introduction :

Le terme polymère est intrduit en 1832 par Berzelius pour une molécule multiple d'une plus de molécule sans référence de taille. Quelques polymères sont découverts au 19ème siecle sans être clairement identifiés tels que le polychlorure de vinyle et le polystyrène. Les polymères synthétiques identifiés sont certains polyesters (1847), la galalithe (1895), et la cellulose (1869).

Les matériaux macromoléculaires se distinguent des autres matériaux par une très grande diversité et un large domaine d'application. On les utilise dans l'industrie des produits alimentaires, l'industrie pharmaceutique, l'industrie électrique, mécanique, le bâtiment, le textile... Et de plus en plus, les polymères modernisent des domaines inattendus à l'instar de l'industrie électronique où ils interviennent en imagerie infrarouge et dans la mise au point des écrans plats. En fait ils se substituent aux matériaux non renouvelables.

Le développement industriel actuel qui s'accompagne d'une augmentation très importante de la production des polymères doit aussi s'adapter aux besoins de la technologie moderne en termes de qualité et de respect de l'environnement, la finalité étant l'application du principe de développement durable.

I.2. Définitions :

On appelle polymère une grande molécule constituée d'unités fondamentales appelées monomères (ou motifs monomères) reliées par des liaisons covalentes.

Un monomère est un composé constitué de molécules simples pouvant réagir avec d'autres monomères pour donner un polymère. Contrairement au polymère, un monomère a une faible masse moléculaire.

Le terme macromolécule est souvent utilisé à la place de polymère.

La polymérisation est la réaction qui, à partir des monomères, forme en les liants des composés de masse moléculaire plus élevée, les polymères ou macromolécules. Les noyaux des monomères sont le plus souvent constitués d'un atome de carbone (molécules organiques) ou d'un atome de silicium (polymères siliconés).

Un homopolymère est un polymère qui comporte des motifs monomères tous identiques.

Un copolymère est un polymère qui comporte des motifs monomères de deux ou plus sortes différentes.

Les polymères peuvent être d'origine naturelle (animale ou végétale) ou d'origine synthétique. Les macromolécules naturelles sont les caoutchoucs, les polysaccharides, le glycogène, l'ADN, les protéines... Les macromolécules synthétiques sont représentées par exemple par le polyéthylène, le polypropylène, le polystyrène, le PVC, le PTFE, les polyesters, les polycarbonates, les polysiloxanes, les polyimides...

I.3. Polymérisation :

Deux mécanismes entièrement différents sont utilisés pour la synthèse de polymères lors de la polymérisation.

Le premier type de réaction est appelé polymérisation par étape où la croissance des macromolécules est le résultat de réactions chimiques classiques entre les groupements fonctionnels réactifs des monomères. Une réaction de polycondensation avec libération d'un sous-produit de la réaction, (souvent de l'eau...) est une réaction de polymérisation par étape.

Le deuxième type de réaction est appelé polymérisation en chaîne et résulte de la formation d'un centre actif A^* qui fixe de façon successive de nombreuses molécules de monomère :



Le polymère obtenu présente un degré de polymérisation $n+1$. Une réaction de polyaddition sans libération de sous produit est une réaction de polymérisation en chaîne. Dans ce cas, le mécanisme implique généralement l'ouverture d'une double liaison ($C=C$, par exemple) ou l'ouverture d'un cycle.

Dans notre travail, on se concentre sur la polymérisation radicalaire appelée une polymérisation en chaîne.

I.4. Polymérisation radicalaire :

Un amorceur de la réaction chimique peut être excité par la chaleur ou par la lumière. En odontologie, la photo-polymérisation est fréquemment utilisée pour les matériaux composites dont la matrice est un polymère.

Un photo-amorceur excité se transforme en un radical libre très instable qui va interagir avec le monomère le plus proche. Celui-ci est une molécule porteuse d'une double liaison réactive. Le radical libre va capter un électron d'un des doublets électroniques de la double liaison pour former une liaison covalente entre l'amorceur et le monomère. Cette réaction a consommé un électron du radical libre et un électron de la double liaison du monomère. L'autre électron de cette double liaison va chercher très rapidement lui aussi à se lier et va ouvrir la double liaison d'un autre monomère...

La molécule formée de l'amorceur et du monomère devient un radical libre qui va réagir avec un autre monomère proche, porteur d'une double liaison. C'est la propagation de la réaction de polymérisation radicalaire.

Cette propagation se fait très rapidement dans le milieu réactionnel jusqu'à la terminaison pour aboutir à la formation de macromolécules d'un haut poids moléculaire. La polymérisation radicalaire d'un copolymère d'acide acrylique et méthacrylique est représentée sur la figure suivante.

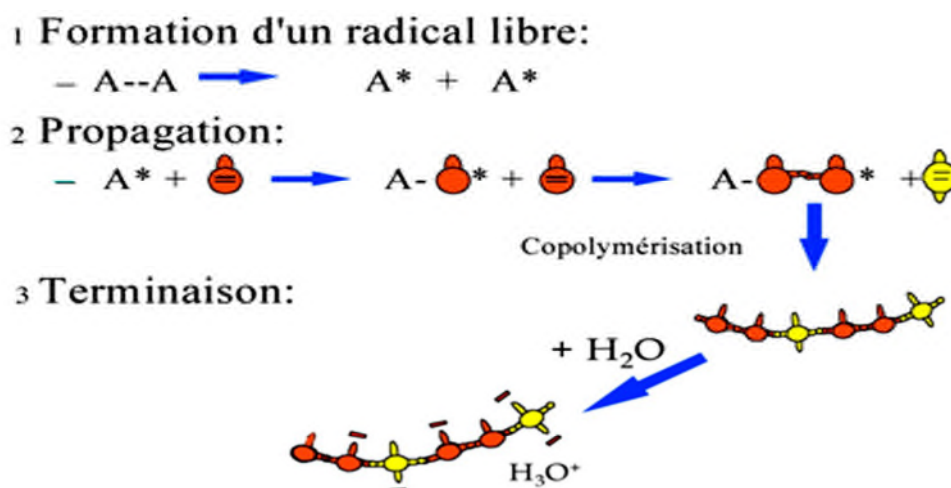


Figure I.1 : Représentation schématique de la polymérisation radicalaire d'un copolymère d'acide acrylique (billes oranges) et méthacrylique (billes jaunes).

I.5. Degré de polymérisation et masse moléculaire :

Un polymère peut être caractérisé par son degré de polymérisation ou sa masse moléculaire. Le degré de polymérisation est le nombre total de monomères contenus dans une macromolécule.

Lorsque ce degré de polymérisation (DP) est inférieur à 30, on parle d'oligomère et lorsqu'il est supérieur à 30, c'est un polymère.

Lorsqu'on observe un polymère de synthèse ou un polymère naturelle, il est souvent constitué d'un mélange de chaînes macromoléculaires de tailles différentes avec des degrés de polymérisation différents.

La masse moléculaire M d'un matériau polymère est calculée de deux façons :
 M_w : est la masse moléculaire moyenne de toutes les macromolécules présentes dans le matériau, M_n : est la masse moléculaire majoritaire dans le mélange.

Lorsque M_n est égale à M_w , toutes les chaînes macromoléculaires du polymère ont la même masse moléculaire et le même degré de polymérisation.

Un copolymère résulte de l'union, régulière ou non de plusieurs motifs monomères différents.

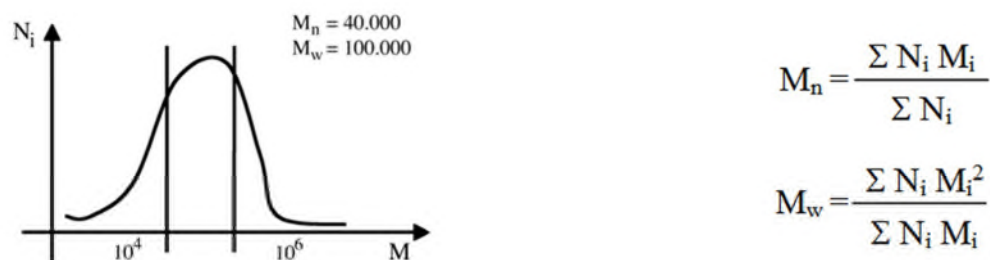


Figure I.2: Distribution des masses moléculaires d'un polymère poly-dispersé (N_i est le nombre de chaînes et M la masse moléculaire)

I.6. Structure des polymères :

Les polymères peuvent présenter des architectures extrêmement variables. Ils peuvent être linéaires, ramifiés ou réticulés. Le plus souvent, ils sont amorphes, parfois ils peuvent être, au moins partiellement, cristallisés.

a. Polymères linéaires :

Les polymères linéaires sont constitués de grandes chaînes de monomères reliés entre eux par des liaisons covalentes. Ces macromolécules sont liées entre elles par des liaisons secondaires qui assurent la stabilité du polymère. Ces liaisons secondaires sont des liaisons ou ponts hydrogène ou des liaisons de Van der Waals. Lorsque ces liaisons existent, le matériau devient rigide et présente un comportement de solide.

Si la température s'élève, l'agitation moléculaire qui en résulte va rompre progressivement ces liaisons secondaires. Le matériau va pouvoir s'écouler sous son propre poids : il présente alors le comportement d'un liquide visqueux. La température à laquelle se produit cette évolution s'appelle la température de transition vitreuse.

La transition vitreuse correspond à l'apparition de mouvements de longs segments de chaîne et marque le passage de l'état vitreux à l'état caoutchoutique. La figure I.3 donne différents exemples de polymères linéaires.

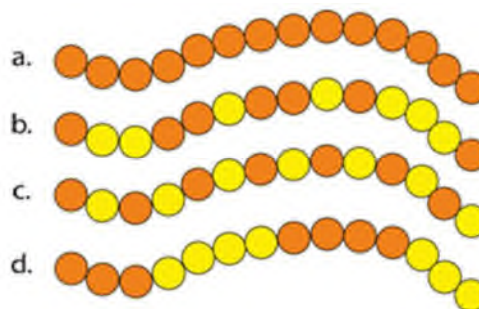


Figure I.3 : polymères linéaires (a.: homopolymère, b. : copolymère statistique, c. : copolymère alterné, d. : copolymère séquencé)

Les propriétés mécaniques des copolymères varient en fonction du type et de la disposition des monomères. Les rotations de la chaîne sont facilitées ou au contraire rendues plus difficiles en fonction de la nature, de la disposition et de l'encombrement de chacun des monomères.

b. Polymères ramifiés :

Des chaînes homopolymériques ou copolymériques peuvent se greffer sur d'autres chaînes au cours de la polymérisation. Au dessus de la température de transition vitreuse, ces matériaux présenteront comportement visqueux plus marqué que les polymères linéaires.

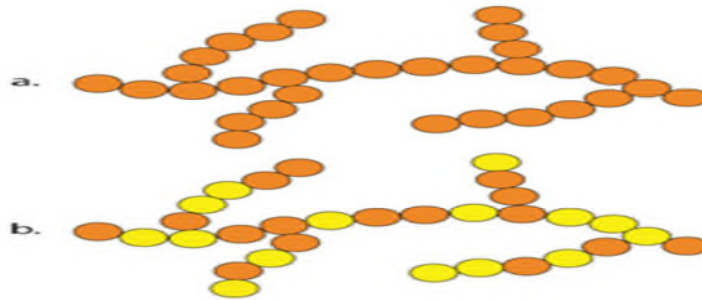


Figure I.4 : Homopolymère ramifié (a) et copolymère ramifié (b)

c. Polymères réticulés :

La réticulation correspond à la formation de liaisons chimiques suivant les différentes directions de l'espace au cours d'une polymérisation, d'une polycondensation ou d'une polyaddition, et qui conduit à la formation d'un réseau.

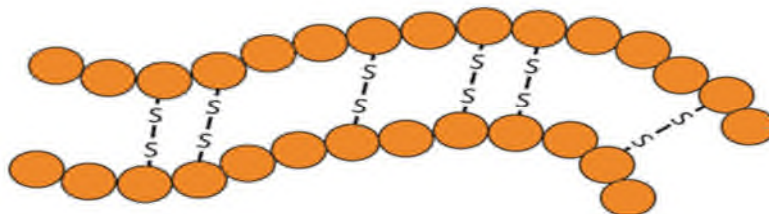


Figure I.5 : polymère réticulé avec ponts di-sulfure reliant deux chaînes.

d. Polymères amorphes et polymères cristallisés :

Les chaînes macromoléculaires peuvent être organisées de façon de aléatoire dans l'espace et constituer ainsi une phase amorphe. La phase amorphe est, en théorie équivalente à un liquide « figé », sans ordre moléculaire à grande distance. Il existe néanmoins des orientations macromoléculaires préférentielles.

Elles peuvent être rangées régulièrement avec la constitution d'un ordre responsable d'une propriété caractéristique de l'état cristallin : l'aptitude du matériau à

pdiffracter les rayons X selon des angles définis. Ces structures peuvent aussi être objectivables en lumière polarisée.

Dans un polymère, les deux états ordonnés et désordonnés peuvent exister dans un même matériau qui est alors de nature semi-cristalline.

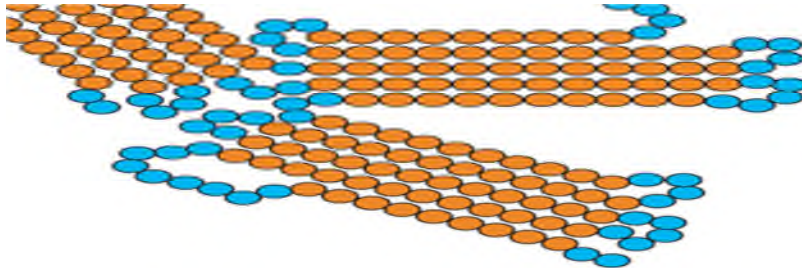


Figure I.6 : Représentation schématique d'un polymère semi-cristallisé.

I.7. L'utilisation des polymères dans les systèmes de libération:

Dans le traitement au long cours des maladies chroniques, les médicaments à « effet retard » sont préférés aux médicaments « classiques » pour leur efficacité thérapeutique et le confort qu'ils apportent aux malades.

Les polymères naturels et de synthèse ont été très utilisés depuis déjà quelques décennies dans l'élaboration de systèmes permettant la libération contrôlée de divers principes actifs (1-3). Le succès rencontré dans l'utilisation des polymères est surtout dû aux possibilités offertes par ces derniers, dont les propriétés physico-chimiques et mécaniques peuvent être modifiées aisément selon les profils de libération souhaités, compatibles avec l'effet thérapeutique recherché.

Les polymères doués de propriétés pharmacologiques peuvent se ranger dans deux grandes familles :

- Polymères ayant un effet pharmacologique global dû aux propriétés chimiques de l'ensemble de la macromolécule (4,5).
- Polymères biologiquement inertes utilisés soit comme supports sur lesquels sont fixés les médicaments par une liaison hydrolysable et un groupe espaceur soit comme simple matrice, type Eudragit, où sont dispersés les médicaments solides (6-12).

II. Généralités sur la microencapsulation :

II.1. Introduction :

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant un principe actif. Les microparticules présentent une taille comprise entre environ 1 et 1000 μm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matières actives (13).

Les principes actifs sont d'origines très variées : médicaments, parfums, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, micro-organismes, cellules, et catalyseurs de réaction chimique.

Cette encapsulation consiste à créer une membrane de type polymérique d'origine naturelle ou synthétique, ou de type lipidique, qui isole le principe actif du milieu environnant et le protège ainsi efficacement de tout facteur dégradant tels que: la radiation lumineuse ou thermique, l'agression chimique et l'incompatibilité avec d'autres produits et permet d'avoir un effet retard pour les formes pharmaceutiques à libération prolongée (13).

II.2. Domaines d'application :

La microencapsulation est actuellement très développée pour de nombreuses applications : élaborations des médicaments, en agro-alimentaire et dans la préparation des produits phytosanitaires.... Dans le tableau 1 suivant, on donne les domaines d'application de la microencapsulation (13).

<i>Domaine d'application</i>	<i>Produits encapsulés</i>
Agriculture	Herbicides, Fongicides, Microéléments, Insecticides...
Industrie alimentaire	Aromes, huiles essentielles, Colorants, Extraits de plantes, Antioxydants, Conservateurs, Agents antigels, Vitamines, Levures, Enzymes, Microorganismes...
Cosmétiques	Parfums, Huiles essentielles, Agents humectants, Extraits de plantes, Antiseptiques, Dissolvant pour vernis à ongles, Mousses à raser
Industrie pharmaceutiques et médicales	Antibiotiques, Insuline, Hydrocortisones, Vaccins, Vitamines, Anticorps, Antigènes, Cellules vivantes, Alcaloïdes, Enzymes, Analgésiques, Sédatifs, Contraceptifs, Interférons, Sulfonamides..
Electronique	Cristaux liquides, Matériaux à changements de phases, Aimants micromagnétiques, Matériaux semi conducteurs, Adhésifs, Agents de séchage...
Traitement de déchet	Microorganismes, Substrats, Enzymes catalyseurs, Déchets liquides, Déchets radioactifs...
Photographie	Halogénures d'argent, Pigments colorants, Composés photopolymérisables, Révélateurs pour photographie...
Industrie textiles	Matériaux à changements de phases, Colorants pigments, Parfums, Agents à effet mouchette, Stabilisants couleurs...
Industrie des détergents	Parfums, Agents décolorants, Enzymes, Antistatiques, Détachants, Silicones, Cires, Abrasifs...
Industrie Chimique	Catalyseurs et enzymes, Agents oxydants et réducteurs, Inhibiteurs de cohésions, Agent de séchage, Agents UV protecteurs, Matériaux chromatographiques, Agents lubrifiants, Agents de gonflement...
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, Complexes multienzymatiques, Cellules artificielles, Cellules vivantes, Microorganismes, Composés nutritionnels, Produits radio-diagnostiques, Adsorbants...
Graphisme et peinture	Colorants, Révélateurs, Pigments, Adhésifs, Composés sensibles à la chaleur, Cristaux liquides.

Tableau I.1 : Présentation des différents domaines d'applications de la microencapsulation.

II.3. Etapes de la microencapsulation :

La microencapsulation se réalise généralement en trois étapes (**14**) :

1. *La première étape* consiste en l'incorporation du principe actif dans la matrice ou le cœur de la microparticule.

Dans le cas où l'enveloppe est liquide, l'incorporation consistera en une dissolution ou dispersion du principe actif dans la matrice. Si la matrice est un solide (poudre), l'incorporation du principe actif peut être réalisée par absorption dans la poudre ou agglomération avec la poudre. Un principe actif solide (pur ou formulé) peut aussi constituer lui-même l'enveloppe des microparticules.

2. *La deuxième étape* est une opération mécanique consistant :

- soit à réaliser une dispersion liquide/air ou liquide/liquide dans le cas d'une matrice liquide.
- soit à pulvériser une solution sur les particules solides sous agitation dans le cas d'une matrice déjà organisée en particules.

3. *La dernière étape* consiste en une stabilisation par un processus chimique (polymérisation) physicochimique (gélification, coacervation) ou physique (évaporation, solidification, coalescence).

Les microparticules obtenues par microencapsulation peuvent se présenter sous deux types de morphologies distinctes (**13,15**) :

- **Les microsphères** qui sont des particules constituées d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active. Cette dernière peut se présenter sous forme de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions (Figure I.7 à gauche).
- **Les microcapsules** qui sont des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide ou solide, entourées d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant (Figure I.7 à droite).

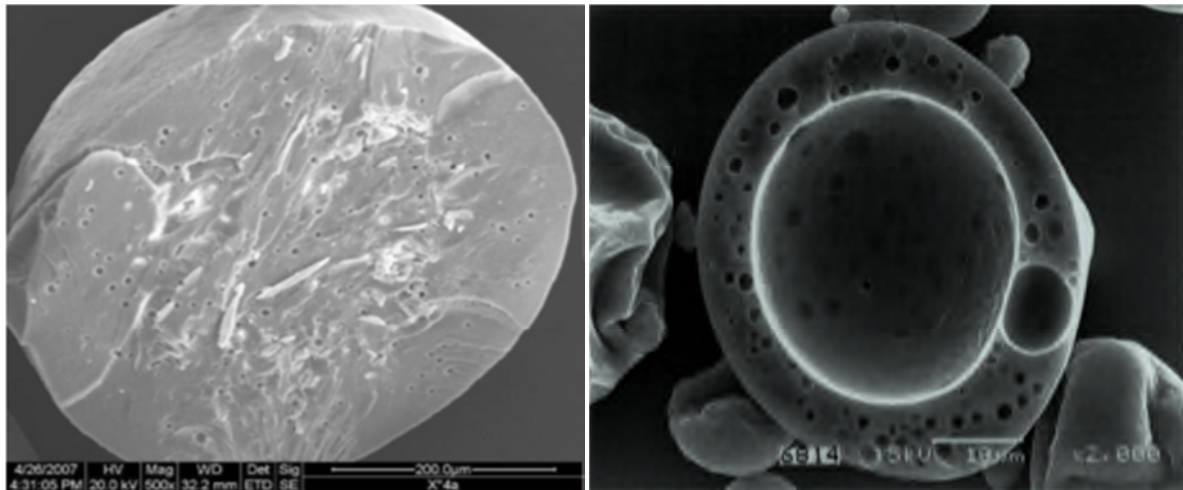


Figure I.7 : Morphologies des Microparticules.

II.4. Matériaux d'encapsulation :

Les matériaux (polymères et lipides) utilisés pour obtenir ces structures sont nombreux et variés. Le tableau I.2 suivant donne les principaux polymères utilisés pour obtenir ces structures.

<i>Type de polymère</i>	<i>Nom Chimique</i>
Polymères naturels (16-19)	Chitosane , Alginate , Gélatine , Gomme Arabique
Polymère synthétiques(20-22)	Poly lactide , poly epsilon-caprolactone, Polypropylène
Copolymères (23-25)	Poly (lactide -co- glycolide) Poly (Styrene-co- Methyl methacrylate) Poly (melamine-urea-formaldehyde)
Lipides et cires minérales (13)	Corps gras solides, glycérides, cire (d'abeille, de carnauba..., cire minérales

Tableau I.2: Principaux polymères utilisés pour obtenir des structures microparticulaires

II.5. Procédés de la microencapsulation :

Il existe plusieurs manières de classer les procédés de la microencapsulation selon différents critères (26) :

- ✓ L'utilisation ou non de solvant,
- ✓ La nature du milieu dispersant : liquide, gazeux ou à l'état supercritique,
- ✓ L'utilisation des polymères préformés, de lipides ou de monomères,
- ✓ Le procédé utilisé pour réaliser la microencapsulation.

Cette dernière classe est la plus couramment utilisée. Nous distinguons trois grandes familles classés dans le tableau suivant (27):

Les procédés de la microencapsulation	Les techniques
Procédés physico-chimiques	Coacervation (simple ou complexe)
	Evaporation/extraction de solvant
	Gélification thermique
Procédés chimiques	Polymérisation interfaciale
	Polymérisation en milieu dispersé
	Polymérisation radicalaire ou anionique
Procédés mécaniques	Procédé basé sur la technologie fluide supercritique
	Spray drying
	Gélification ou Congélation de gouttes
	Enrobage en lit fluidisé
	Extrusion

Tableau I.3 : Les Procédés de la microencapsulation.

a. Procédés chimiques :

Il consiste en la polymérisation autour de la matière active d'un ou de plusieurs monomères conduisant à la formation in situ d'une membrane de protection. Plusieurs types de polymérisation peuvent être envisagés : polycondensation, polymérisation radicalaire ou anionique.

- ✚ **Polymérisation interfaciale** : L'encapsulation par la polymérisation (polycondensation) interfaciale nécessite la formation d'une émulsion, où deux monomères sont solubles dans les phases de l'émulsion. Le principe actif se trouve dans la phase dispersée (28). La réaction de polymérisation se déroule à l'interface des gouttelettes contenant la matière active créant des parois des microcapsules (29) (Figure I.8).

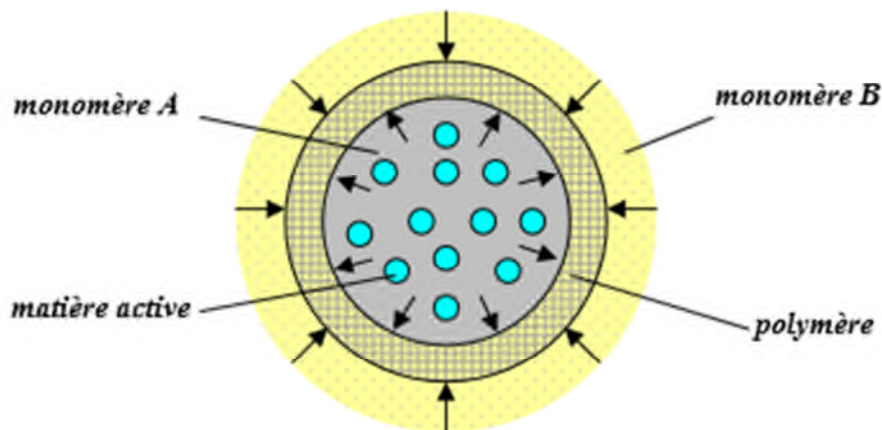


Figure I.8 : Représentation du procédé de microencapsulation par polymérisation (polymérisation) interfaciale.

Ce procédé s'applique à des principes actifs liposolubles que solubles (30). La voie de polymérisation généralement utilisée est la polycondensation. Les particules obtenues par cette technique ont des tailles comprises entre quelques μm et une centaine des μm .

Les principales limitations du procédé de polymérisation interfaciale sont liées aux possibilités de réaction chimique entre la matière active et les monomères utilisés pour la formation de la membrane, ainsi que la solubilité de la matière active dans le solvant de la phase continue qui peut entraîner sa migration et limiter le taux d'encapsulation. Les solvants organiques utilisés dans ce procédé sont généralement : le cyclohexane, le chloroforme, l'éthylènediamine et le dichlorométhane (31).

✚ **Polymérisation en milieu dispersé** : Le procédé chimique de microencapsulation en milieu dispersé peut avoir lieu en dispersion, en émulsion ou en microsuspension (13). La voie de polymérisation peut être anionique ou radicalaire. Le monomère est solubilisé dans la phase continue et le principe actif se trouve dans la phase dispersée. Après l'amorçage de la réaction de la polymérisation, les polymères formés précipitent à partir d'une longueur de chaînes critique formant ce que l'on appelle les noyaux primaires (**figure I.9b**). La précipitation des chaînes polymériques autour du principe actif permet la formation d'une particule finale de type microcapsule (**figure I.9c**). Dans ce procédé, un tensioactif peut être dans la phase continue pour stabiliser les agrégats de polymères et aider leur précipitation autour des gouttelettes contenant le principe actif.

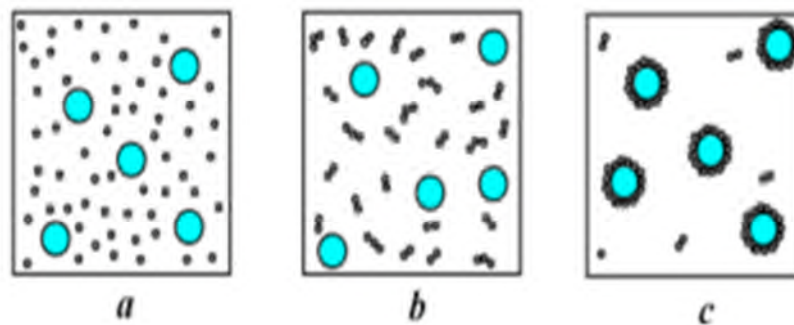


Figure I.9 : Principe du procédé de microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé : (a) matière active dispersé dans la solution de polymère, (b): formation des noyaux du polymère et (c) formation des microcapsules.

Dans ce procédé, les conditions d'étalement entre les différentes phases doivent être respectées pour assurer une encapsulation efficace, il est impérativement nécessaire d'avoir une tension interfaciale entre la matière active et la phase continue supérieure à celle entre la phase continue et le coacervat.

Les principaux paramètres du procédé déterminant les caractéristiques finales des microcapsules sont :

- L'agitation (mode d'agitation, vitesse, temps) qui conditionne le diamètre moyen et la distribution en taille des particules.
- La concentration de la solution de polymère qui détermine l'homogénéité de la membrane d'enrobage et la distribution des masses moléculaires de cette membrane.
- Dans le cas de l'utilisation d'un tensioactif, sa nature et la concentration dans le milieu ont une influence sur le diamètre des microcapsules.

Cette technique est utilisée pour enrober les nanoparticules solides, notamment le dioxyde de titane, la silice, l'oxyde de fer et l'argent (32).

Les polymères formés au cours de l'encapsulation sont le polyacrylate, le polystyrène et le polyacrylamide. Les solvants utilisés dans la réaction de polymérisation peuvent être l'éthanol/eau, le méthanol et le cyclohexane.

Les tailles des particules obtenues par microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé varient entre quelques dizaines de nm et quelques μm .

b. Le procédés mécaniques : mettant en jeu des techniques de pulvérisation, de formation de gouttes ou de gouttelettes et d'extrusion. On citera dans ce groupe les méthodes suivantes :

- ✚ ***Enrobage en lit fluidisé :*** Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique à des matières actives sous forme solide. Durant le procédé d'enrobage, il y a formation d'une couche de matrice homogène autour du principe actif donnant aux microparticules obtenus une structure de type capsule (33).

L'encapsulation se déroule dans une chambre cylindrique verticale d'un lit fluidisé. Initialement, les particules à encapsuler sont "fluidisées" à l'aide d'un flux d'air (**Figure I.10a**). Ensuite, le matériau enrobant est pulvérisé sur cette suspension fluide de particules. Les gouttelettes de la solution de polymère entrent en contact avec la surface de particules du principe actif et si les conditions d'étalement sont respectées, le polymère s'adsorbe à la surface des particules (**Figure I.10b**). La couche d'enrobage se forme après plusieurs passages par les zones de pulvérisation et séchage permettant d'envelopper la particule par une couche continue et homogène (**Figure I.10c**).

L'épaisseur de la couche de polymère formée varie de quelques μm à une vingtaine de μm (26).

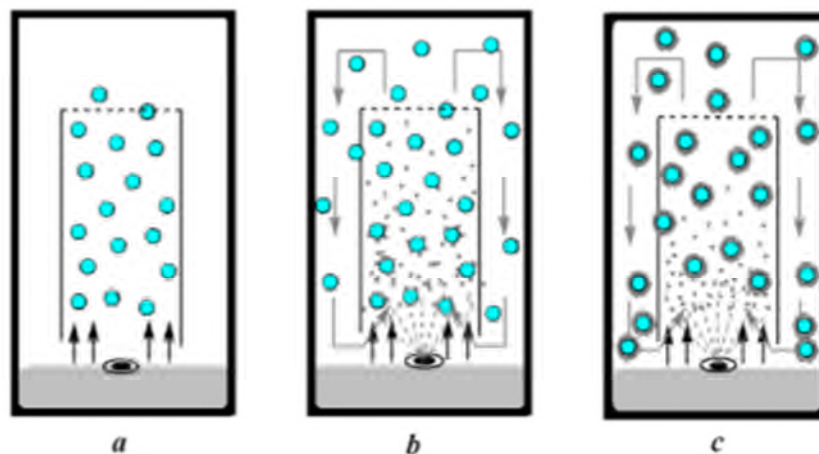



Figure I.10 : Représentation schématique de microencapsulation par méthode d'enrobage en lit fluidisé : (a) matière active "fluidisé", (b) pulvérisation de la solution de matière polymérique et (c) formation des microparticules.

La taille des microparticules préparées par le procédé d'enrobage en lit fluidisé peut aller de quelques dizaines de μm jusqu'à $600\mu\text{m}$ et le taux d'encapsulation est compris entre 60% et 90% (26).

 **Extrusion:** La technique d'extrusion peut être utilisée pour l'encapsulation de matière active dans des polymères thermoplastiques, dont la viscosité à l'état fluide permet de préparer des microcylindres homogènes et réguliers (26).

Le produit à encapsuler et le matériau enrobant sont préalablement mélangés. Ensuite, ce mélange est passé à travers une extrudeuse dans laquelle il subit un certain nombre d'opérations : mélange, malaxage, mise en pression, échauffement, et détente.

Après extrusion, la matière obtenue est découpée en microparticules cylindriques, qui sont ensuite érodées mécaniquement pour rendre leur forme voisine celle de microsphères (13).

Les principaux avantages de cette méthode sont les suivants :

- des coûts de transformation faibles et des rendements élevés.
- les microparticules préparées ont une morphologie dense et sont peu poreuses.

Ce procédé est utilisé pour les matières enrobées résistantes à des températures élevées (environ 200°C). La taille des microsphères préparées par cette méthode est supérieure à 200 µm et le taux d'encapsulation peut atteindre les 50%.

✚ **Procédé basé sur la technologie de CO₂ supercritique :** Plusieurs travaux sont basés sur ce procédé d'encapsulation (34-36). A l'état supercritique, le fluide a des propriétés intermédiaires entre un gaz et un liquide.

Dans cette méthode, le principe actif est dispersé dans une solution de matière enrobante dans le fluide supercritique. L'élimination du dioxyde du carbone permet alors de précipiter les polymères de leur solution et créer un enrobage continu (36).

L'utilisation du CO₂ supercritique, qui est non toxique, non inflammable et recyclable dans le domaine de la microencapsulation donne la possibilité d'obtenir des microparticules par une méthode simple. La limite dans cette technique est la solubilité de la matière enrobante dans le CO₂ fluidisé dont la polarité est proche de celle de l'hexane.

Les polymères couramment utilisés sont des polymères synthétisés tels que les polylactides, les polyacrylates et les polyéthers (34, 36-38). Les particules obtenues sont généralement des microsphères de taille 1 à 100 µm et de taux d'encapsulation de 10-40%.

- ✚ **Atomisation (*spray-drying*)** : Ce procédé permet la transformation de préparations liquides en poudres sèches.

Plusieurs formes de liquides initiales peuvent être utilisées en microencapsulation par atomisation (34-36):

- L'émulsion : La matière active est émulsionnée dans une solution contenant le matériau enrobant.
- La solution : la matière active et le matériau enrobant sont solubilisés dans le même solvant.
- La dispersion : des particules solides de matière active sont dispersées dans la solution de la matière enrobante.

L'étape initiale de cette technique est la préparation de la forme liquide nommée solution d'alimentation, homogène et stable dans le solvant adapté. Le procédé se base sur la pulvérisation et le séchage de cette solution à l'aide d'un atomiseur (**Figure I.11**).

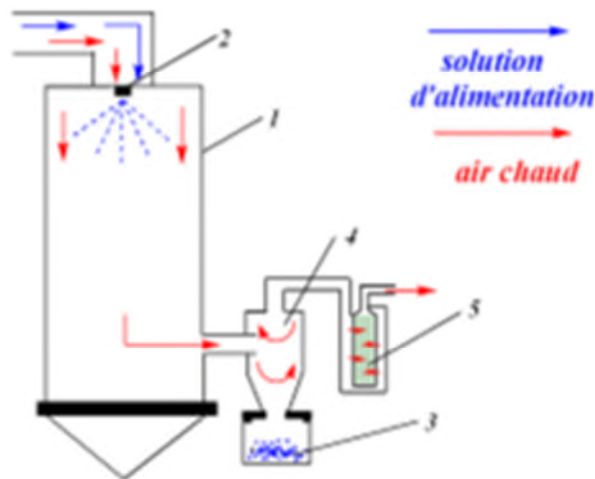


Figure I.11 : Représentation schématique de l'atomiseur.

1 : chambre d'atomisation, 2 : une buse d'atomisation, 3 : le récipient de récupération, 4 : un cyclone, 5 : un filtre

L'atomiseur est généralement constitué d'une haute tour (chambre d'atomisation), au sommet de laquelle la formulation liquide initiale est injectée à l'aide d'une buse d'atomisation. Après le contact des microgouttes de la solution liquide avec un flux d'air chaud, le solvant (généralement l'eau) s'évapore. En effet, un transfert de chaleur depuis l'air vers la phase aqueuse se produit à cause de la différence de température et de la pression entre la phase liquide et la phase gazeuse qui permet le transfert des molécules de solvant du produit vers l'air chaud. La vitesse de diffusion du solvant du cœur de la microgoutte à sa surface est constante et égale à la vitesse d'évaporation à la surface. Finalement, quand la quantité de solvant dans la gouttelette atteinte est niveau critique, l'enveloppe sèche est formée. La vitesse d'évaporation diminue et devient dépendante de la vitesse de diffusion de l'eau à travers la surface. Le séchage est terminé quand la température de la particule devient égale à celle de l'air dans la chambre d'atomisation (34).

Les microparticules formées sont collectées dans le récipient de récupération après une séparation du flux d'air par passage dans un cyclone. L'air humide est évacué vers la sortie par passage à travers le filtre.

Le séchage peut être effectué suivant deux régimes différents :

- ✓ Quand la solution est pulvérisée dans le même sens que le flux d'air chauffé, l'appareil fonctionne à co-courant (**Figure I.12a**)
- ✓ Lorsque les microgouttes pulvérisées présentent initialement une trajectoire opposée au flux d'air chaud, l'appareil fonctionne à contre-courant (**Figure I.12b**)

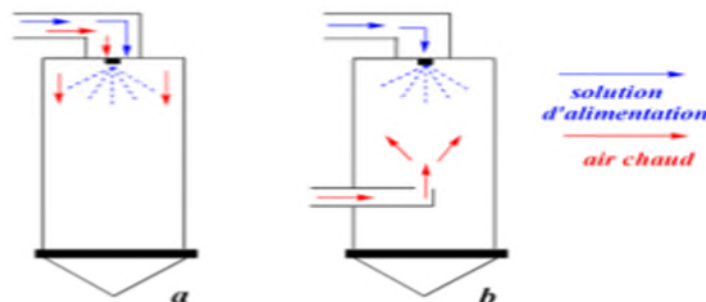


Figure I.12 : Schéma de principe d'un appareillage d'atomisation :

(a) à co-courant et (b) à contre-courant.

La taille moyenne des microparticules obtenue par procédé d'atomisation varie entre 1 µm et 100 µm pour le séchage à co-courant et entre 50 µm et 200 µm pour le séchage à contre-courant où l'agrégation des petites microparticules avec les grandes est plus fréquente.

La morphologie des particules est de type microsphère, avec une forme sphérique, et une surface lisse ou parfois fripée.

Les paramètres qui peuvent influencer l'efficacité de ce procédé sont (34) :

- La viscosité et la température de la préparation du liquide de départ.
- La température de l'entrée et de la sortie de l'appareil.
- La nature et la concentration de la matière active et de la matière enrobante.

c. Procédés physico-chimiques : Ils sont basés sur les variations de solubilité et les conditions de précipitation des agents enrobants. Il s'agit par exemple de la précipitation contrôlée d'un polymère en solution, par ajout d'un non solvant ou d'un polymère incompatible (coacervation). Les autres méthodes se basent sur la variation de température de la solution (évaporation de solvant) ou sur le changement d'état, comme solidification, des agents enrobants (gélification thermique d'émulsions).

✚ **Gélification :** Plusieurs matières (polysaccharides, protéines, polymères synthétiques, lipides) en solution peuvent former des gels soit par refroidissement (39), soit par contact avec certains ions chélateurs (40).

Le procédé de gélification se base sur l'encapsulation d'une matière active dissoute ou dispersée dans une solution de matière enrobante ou dans un matériau fondu. L'ensemble est émulsionné soit dans une phase dispersante où la température est maintenue supérieure à la température de fusion d'enrobage (gélification thermique), soit dans une solution contenant des ions chélateurs qui provoquent la gélification. Les microparticules de gel formé peuvent être ensuite récupérées par filtration et séchées.

Les avantages que peut apporter ce procédé sont les suivants :

- La possibilité d'obtenir une distribution granulométrique des particules très étroite.

- Lorsque des polymères hydrosolubles sont utilisés comme l'alginate de sodium (41), l'encapsulation peut être réalisée à des températures égales ou inférieures à la température ambiante, ce qui est intéressant lorsque la matière à encapsuler est particulièrement fragile ou volatile.
- La taille des particules obtenues varie entre quelques dizaines et quelques centaines de μm et le chargement des microparticules en matière active est autour de 20% (26).

✚ **Coacervation** : Le terme de coacervation décrit le phénomène de désolvation de macromolécules conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution.

A l'issue de la coacervation deux phases seront en présence dans le milieu :

- Le coacervat : riche en polymère et pauvre en solvant.
- Le surnageant : pauvre en polymère et riche en solvant.

La microencapsulation par coacervation consiste à provoquer la précipitation de la matière enrobante par séparation de phase autour de la matière active. Une microcapsule est alors formée.


Quand la quantité de matière active dans le milieu est très faible par rapport au coacervat, les particules peuvent s'agréger et donc former une microsphère.

Deux types de coacervation sont connus : la coacervation complexe quand la structure du coacervat comprend plusieurs polymères et la coacervation simple quand la matrice est formée d'un seul polymère.

✚ **Coacervation complexe** : La coacervation complexe consiste en l'utilisation de deux polyélectrolytes hydrosolubles portant des charges opposées, provoquée par une modification du pH du milieu aqueux (42, 43). Cette méthode sera beaucoup plus détaillée ci dessous.

✚ **Coacervation simple** : la coacervation simple consiste en des répulsions polaires et apolaires entre deux solutés dont l'un doit être un polymère (44). Elle est provoquée par une désolvation directe du polymère qui a lieu après changement du pH ou de la température, par addition d'un non solvant ou d'un électrolyte.

Le principal avantage de la coacervation est qu'il est possible d'utiliser aussi bien des polymères hydrophobes que les polymères hydrophiles (45), car le coacervat peut se former en milieu organique ou aqueux. Les tailles des particules obtenues par la coacervation vont de quelques μm à quelques centaines de μm et le taux d'encapsulation peut atteindre les 90%.

 **Evaporation de solvant** : La méthode de microencapsulation par évaporation de solvant (46) repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Cette technique est le plus souvent utilisée dans le domaine de la pharmacie pour la production et la libération contrôlée de médicament. Cette méthode est décrite en détail dans la suite de ce mémoire.

Les principaux facteurs affectant le diamètre moyen et la morphologie des microparticules sont la composition et le procédé de leur fabrication (26) :

Les paramètres de composition sont :

- la proportion de solide dans la phase organique,
- la nature et le volume de solvant ajouté,
- la viscosité de la phase organique et de la phase aqueuse,
- le type et la concentration de tensioactif,
- la quantité de phase organique et de phase aqueuse,
- la concentration initiale en monomère ou en polymère.

Les paramètres physico-chimiques du procédé sont :

- le profil de température et de pH pendant la production,
- la configuration du réacteur,
- le type d'agitateur,
- la vitesse et la puissance d'agitation,
- la technique de fabrication.

II.6. Principe de la technique d'émulsion H/E- évaporation de solvant:

Cette technique se déroule en deux étapes essentielles, une émulsion stabilisée par un agent émulsionnant ou tensioactif suivie par une évaporation de solvant à partir de la phase interne de l'émulsion.

1ère étape: Le polymère support est dissous dans un solvant volatil. Le principe actif à encapsuler est alors dispersé ou dissous dans cette solution de phase organique pour former une solution. Une fois la phase organique préparée, elle est émulsionnée sous agitation dans une phase continue. Cette dernière est composée d'un non-solvant du polymère dans lequel est dissous l'agent émulsionnant ou le tensioactif et qui est immiscible avec la phase organique. Le solvant de la phase continue dans les émulsions H/E est souvent l'eau.

2ème étape: L'agitation maintenue et l'émulsion stabilisée, dans la seconde étape, le solvant s'évapore en diffusant à travers la phase continue. Au fur et à mesure que le phénomène d'évaporation se déroule, les gouttelettes se solidifient et forment les microsphères qui restent en suspension dans la phase dispersante. Ces microparticules sont récupérées par la suite par filtration ou centrifugation, lavées et séchées (47). Un schéma simplifié est donné sur la figure suivante

L'efficacité de la méthode d'encapsulation par évaporation de solvant est représentée surtout par le rendement et la teneur en matière active. On relève que dans la majorité de ce type de système, la teneur en matière n'excède pas les 30%.

a) Solvants couramment utilisés:

Les solvants organiques les plus utilisés dans la technique d'encapsulation par évaporation de solvant sont : le Dichlorométhane, l'Acétate d'éthyle, le Chloroforme, l'acétone, et des couples de solvants comme l'Ethanol/Toluène (1/4), l'Isopropanol/ Toluène (1/3), l'Isopropanol/ Tétrachloroéthylène (1/1) (13). La phase continue est généralement constituée d'eau ou plus rarement d'huile minérale insoluble dans le solvant de la phase interne.

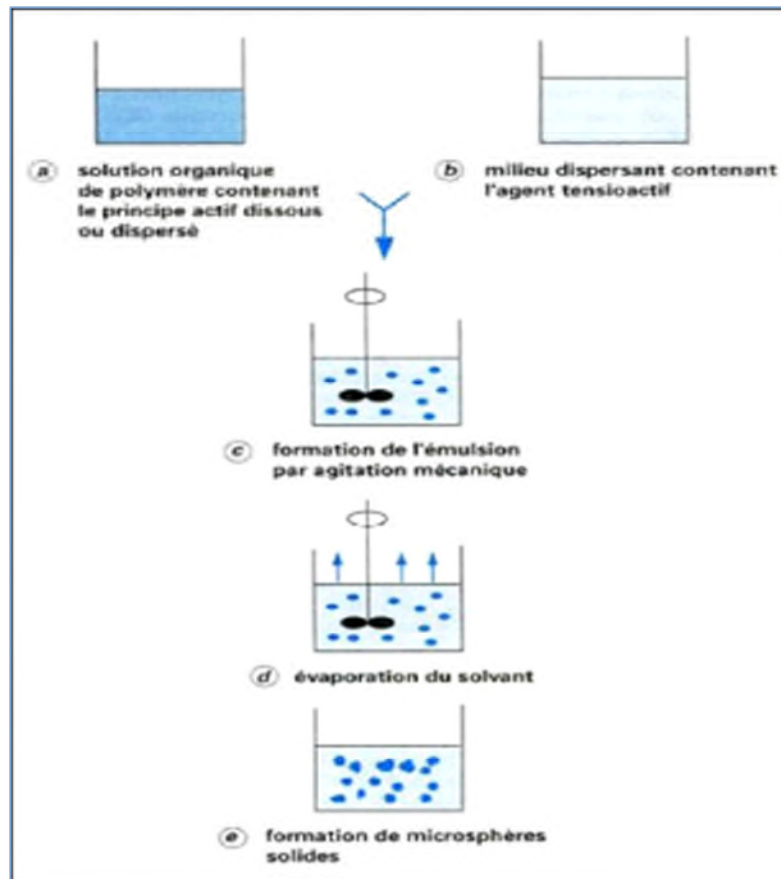


Figure I. 13 : Schéma du principe de l'encapsulation par évaporation de solvant.

Le Dichlorométhane est le solvant le mieux adapté (mise à part toute considération de toxicité) pour tout procédé faisant intervenir l'étape d'évaporation de solvant. Il présente une température d'ébullition à pression atmosphérique faible (39.8°C) et une solubilité dans l'eau importante (1-3% en masse à 20-25 °C). Inversement, la solubilité de l'eau dans le DCM est de 0.2% en masse à 20-25°C (48), ce qui minimise la diffusion de l'eau dans les microparticules en cours de formation.

b) Les polymères d'enrobage:

Parmi les polymères les plus utilisés comme matrice dans cette technique, les polymères naturels tels que l'alginate, la cellulose et l'amidon. C'est polymères sont abondants, moins chers, faciles à manœuvrer et surtout non toxique et biodégradables présentant ainsi une comptabilité avec l'environnement.

Les polymères cellulosiques sont très variés et beaucoup utilisés pour l'enrobage de différents produits actifs(49). En effet, le groupements hydroxyle de la cellulose peuvent réagir partiellement ou totalement avec différents réactifs chimique pour donner les dérivés cellulosique.

L'ethylcellulose est l'un des dérivés les plus utilisés dans l'encapsulation par évaporation de solvant. Il est non toxique, non- irritant, facile à manipuler sans danger (50) et perméable à l'eau et non soluble. il est capable d'absorber les solvants organiques mais possède une faible affinité envers le Dichlorométhane. Cette particularité le rend ainsi favorable à la technique d'encapsulation par évaporation de solvant(51).

Les acides polylactique (52) et leurs copolymères, les Eudragit (53) les polyesters et polyéthers (54) représentent une grande variété de matrices synthétiques utilisés dans ce procédés d'encapsulation, la matrice choisie dans ce travail est l'ethylcellulose.

c) **Influence de certain paramètre du procédé sur les caractéristiques des microparticules:**

La recherche concernant l'influence des paramètres du procédé d'encapsulation de produits actifs sur les caractéristiques des microparticules (taille et distribution en taille, porosité et taille des pores, cristallinité de la matrice polymériques, teneur en principe actif, libération de l'agent encapsulé) sont nombreuses (13), nous allons citer quelques exemples de travaux:

➤ *Influence de la vitesse d'agitation:*

L'augmentation de la vitesse d'agitation c'est à dire l'énergie dissipée pour la rupture des gouttelettes conduit à la diminution de la taille des gouttelettes (55). Ce paramètre est très important et peut Contrôler la dispersion de la phase dispersé dans la phase continue et générer l'évaporation du solvant.

➤ *Influence de la concentration du polymère et de sa masse molaire:*

L'augmentation de la concentration du polymère ou sa masse molaire conduit à l'accroissement de la viscosité de la phase dispersée, ce qui conduit à l'augmentation de la taille des microsphères, comme observé dans certains travaux (56).

➤ *Influence de la concentration du tensioactif:*

Le rôle principale est de diminuer la tension interfaciale et la stabilisation de l'émulsion. Une augmentation de sa concentration induit la diminution de la taille des gouttelettes (57).

➤ *Influence de température:*

La température est un paramètre qui influe à la fois la viscosité de la phase dispersée et la vitesse d'évaporation de solvant. 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, comme il est constaté par plusieurs auteurs (57,58).

III. Libération des principes actifs encapsulés :

III.1. Introduction :

Les principaux objectifs de la microencapsulation de principes actifs sont :

- Le contrôle de la distribution d'une molécule active dans un système à libération contrôlée vers un site particulier de l'organisme.
- Le contrôle de la libération de la molécule active à partir du système d'administration.
- La diminution de la fréquence de prises.
- Le choix de la voie d'administration la plus fréquente.

Pour atteindre l'effet thérapeutique recherché, il faut que le principe actif parvienne au niveau plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique correspondant aux concentrations données dans la figure suivante (59,60) :

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

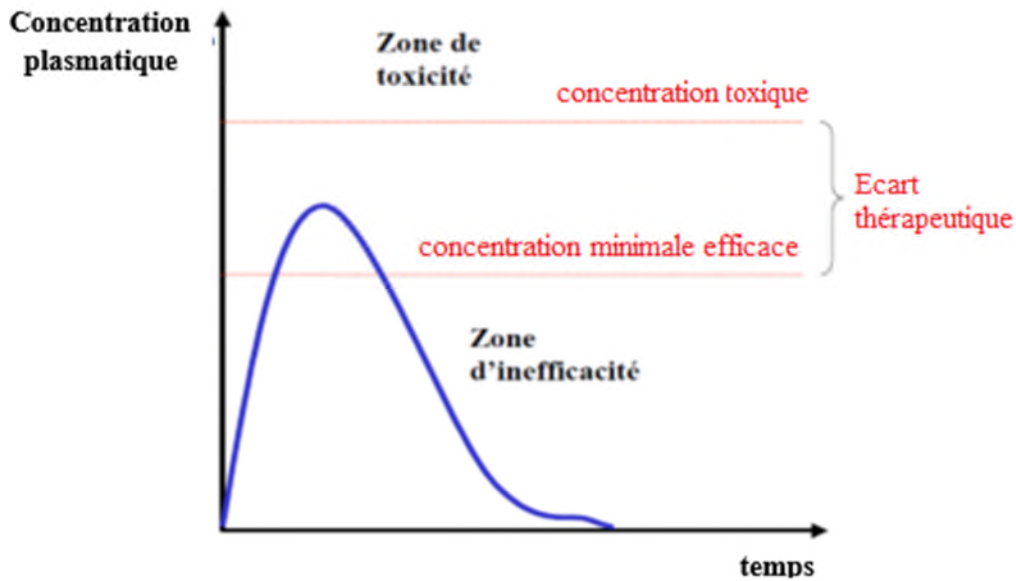


Figure I.14 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

La partie la plus importante c'est l'étude du devenir d'une substance après son introduction dans un organisme vivant en fonction du temps. Cette voie comporte essentiellement quatre phases : l'absorption, la distribution, les biotransformations ou métabolismes, et l'élimination, qui peuvent être, en partie ou en totalité, fonction de la voie d'administration et de la forme sous laquelle elle est administrée (60).

Ces facteurs conditionnent la quantité du produit pouvant atteindre les cibles biologiques et produire une modification, à l'origine de l'effet thérapeutique.

Après avoir pénétrer le système porteur de principe actif dans l'organisme, le principe actif traverse un nombre variable de barrières pour aboutir dans la circulation sanguine. Au niveau du tube digestif, et en particulier de l'intestin, la résorption est facilitée par la très grande surface de contact avec le contenu intestinal. La voie orale est donc la plus utilisée, même si elle n'est pas adaptée à toutes les situations(60).

III.2. Mécanismes de la libération contrôlée :

Par définition, le rôle d'un système à libération contrôlée est de délivrer la bonne quantité d'un principe actif, au bon endroit et au bon moment.

Les systèmes à libération contrôlée possèdent des exigences particulières aux matériaux impliqués, qui sont de nature polymérique sous forme de matériau plein ou d'une membrane (61).

A) Systèmes à libération déclenchée :

Ils sont généralement des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité, qui vont libérer brutalement leur contenu.

Les mécanismes de la libération connus dans ce cas sont (61) :

> **Mécanismes de libération par éclatement** : sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique) ;

> **Mécanismes de libération par fusion** : sous l'effet de la température.

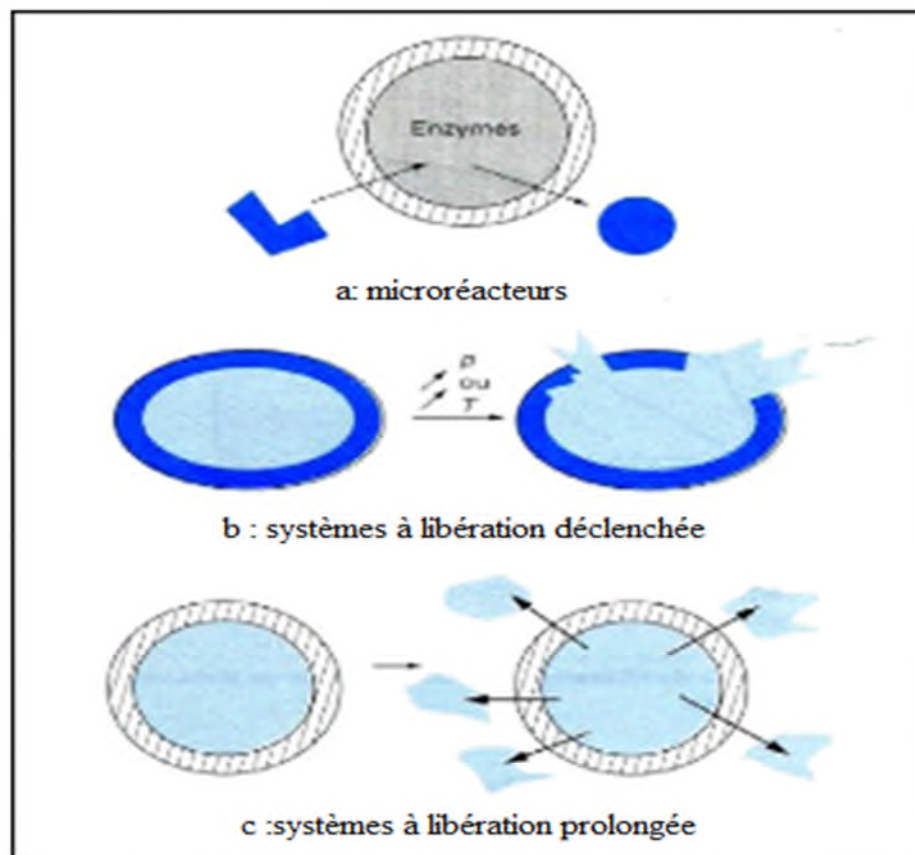


Figure I.15 : Systèmes à libération déclenchée et prolongée.

B) Systèmes à libération prolongée :

Ils sont majoritairement des microsphères (62) Les mécanismes mis en jeu sont :

> **Mécanismes de libération par dégradation** : La plupart des polymères biodégradables se dégradent par hydrolyse en composés de taille de plus en plus faibles, biologiquement éliminables, dont certains métabolisables.

La dégradation peut s'effectuer selon une hydrolyse en masse. Elle est uniforme dans toute la matrice polymère ou bien se produire uniquement sur la surface du polymère.

> **Mécanisme de libération par diffusion uniquement** : La diffusion se produit quand un principe actif traverse le polymère qui forme le système de libération.

La diffusion peut se produire à l'échelle macroscopique à travers les pores dans la matrice ou à l'échelle moléculaire par le passage entre les chaînes de polymères (lois de FICK).

> **Mécanismes de libération par gonflement suivi d'une diffusion** : La compréhension des mécanismes de gonflement des polymères dans l'organisme est importante pour permettre de concevoir le système particulier de libération contrôlée et permet d'expliquer les comportements cinétiques de libération. Le principe actif est dissout ou dispersé au sein d'une matrice polymérique biocompatible.

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

Ces systèmes permettent la diffusion du PA à travers : le réseau gonflé dans l'environnement externe .La plupart des matières utilisées dans ces systèmes sont les hydrogels (absorbant de l'eau ou autres fluides sans se dissoudre).

La capacité du gonflement de polymère se manifeste quand le gonflement peut être déclenché par un changement de l'environnement entourant le système de la libération. Le changement environnemental peut impliquer le pH, la température, ou la

force ionique, et le système peut se rétrécir ou gonfler sur un changement de n'importe lequel de ces facteurs environnementaux.

La figure 15 illustre les changements de bases de la structure de ce système sensibles. De nouveau, pour ce type de système, le dégagement du principe actif s'accomplit seulement quand le polymère gonfle (62).

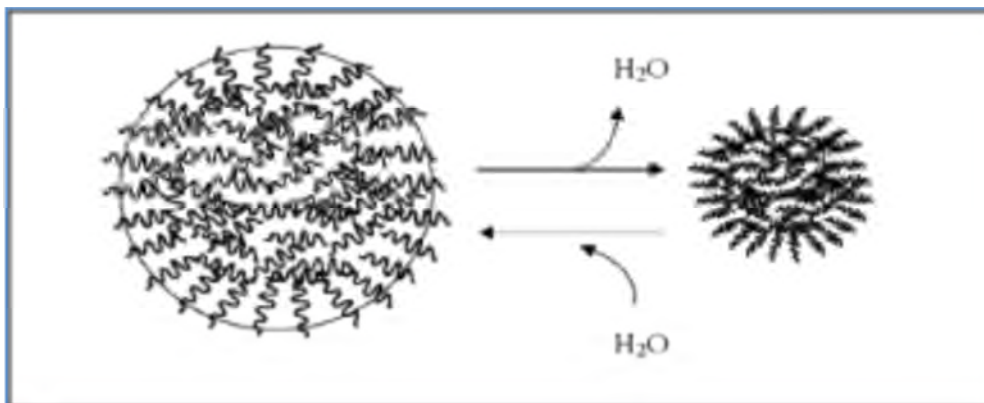


Figure I.16 : Processus de gonflement d'un hydrogel.

III.3. Paramètres influençant la libération d'un principe actif encapsulé :

Il est à noter que les paramètres (63) influençant la libération d'un PA encapsulé sont :

- Solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la paroi polymérique ;
- Taux d'encapsulation ;
- Interactions chimiques entre le principe actif et polymère ;
- Caractéristiques morphologiques du système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme) ;
- Caractéristiques du polymère tel que le poids moléculaire. Ainsi les polymères de faibles poids moléculaires présentent une porosité plus élevée que d'autres, donc une libération plus élevée de principe actif.

Les techniques de microencapsulation ont permis de préparer des microparticules de différentes caractéristiques. De plus, les matériaux d'enrobage utilisés peuvent influencer et modifier les modes de libération de l'agent encapsulé.

On distingue des formes à libération prolongée pour lesquelles la libération peut s'effectuer sur plusieurs jours, ou plusieurs semaines et les systèmes programmés pour libérer le principe actif sous l'effet de l'environnement biologique.

III.4. Polymères utilisés pour la libération contrôlée de principes actifs encapsulés :

Les microparticules pour la libération prolongée sont le plus souvent constituées de polymères biodégradables ou bioérodibles, car les produits de dégradation ou d'érosion doivent être éliminés par l'organisme sans introduire une toxicité (13).

- Dans le cas des systèmes bioérodibles, un phénomène d'hydrolyse intervient à la surface entre la particule et le milieu environnant. La libération du principe actif et des produits de dégradation s'accomplit au fur et à mesure que la particule s'érode. Si les masses moléculaires du polymère sont faibles et les microparticules poreuses, le principe actif peut être libéré par diffusion.
- Dans le cas des systèmes biodégradables, les polymères utilisés sont dégradés dans leur masse (bulk) au sein de la microparticule et monomères, et principes actifs encapsulés sont libérés dans le milieu environnant. Si le principe actif est incapable de diffuser à travers la barrière polymère, seules les molécules proches de la surface seront libérées dans un premier temps. Il faudra attendre que le polymère se dégrade complètement pour que la libération totale du principe actif se produise.

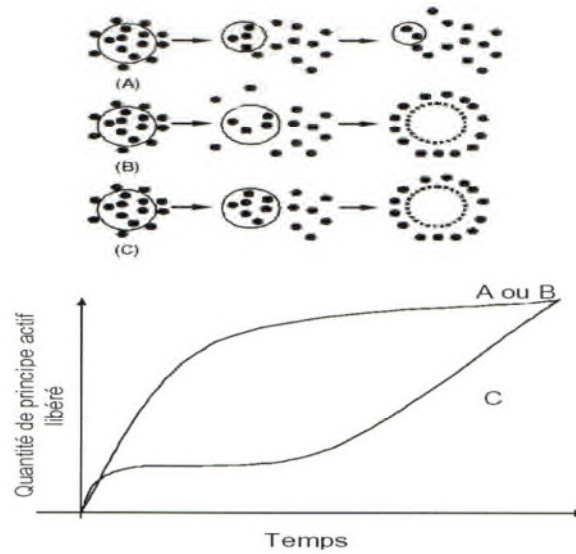


Figure I.17 : Cinétique de libération à partir de microparticules bioérodibles (A) /biodégradables (B et C) pour la libération prolongée.

Les polymères pour la libération programmée peuvent être biodégradables ou non. Il s'agit donc de polymères qui, gonflent où se dissolvent ou encore se dégradent une fois ayant atteint un site particulier de l'organisme.

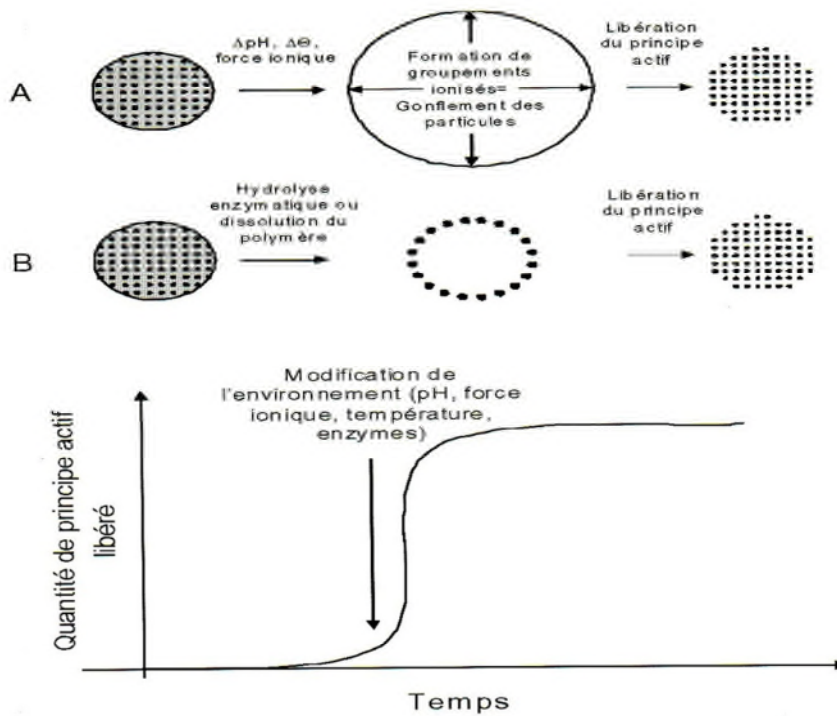


Figure I.18 : Microparticules à libération programmée.

III.5. Cinétiques de libération :

Le système idéal voudrait que l'on obtienne une cinétique de libération d'ordre zéro. Or ce n'est pratiquement jamais le cas car les conditions de diffusion varient généralement au cours du temps avec l'apparition de 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 (63).

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. Lorsqu'apparaissent les phénomènes de relaxation liés à l'érosion et/ou au démantèlement des chaînes de polymère, la libération est régie par une loi exponentielle non-Fickienne (64-67).

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

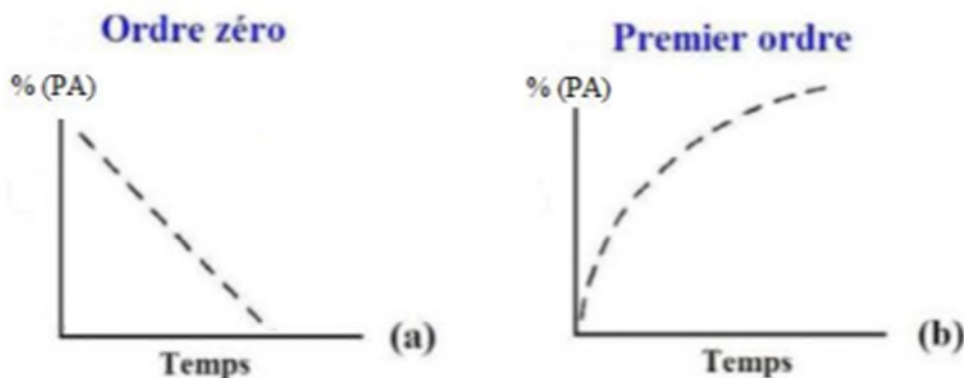


Figure I.19 : Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée.

Comme illustré à la **figure I.19**, il arrive qu'une importante quantité de principe actif soit libérée dès que la forme entre en contact avec le liquide de dissolution. Cette importante libération initiale est alors suivie d'une diffusion prolongée du principe actif.

Ce phénomène s'appelle le « burst effect ». Se produisant essentiellement en présence des formes matricielles, il peut être à l'origine d'un échec lors du développement d'une forme à libération prolongée. Même si ce phénomène reste difficilement contrôlable, il

est possible de réduire ses effets en augmentant, par exemple, la force de compression, en incorporant des corps gras, des polymères gélifiants de haut poids moléculaire ou en évitant l'utilisation d'agents désintégrant.

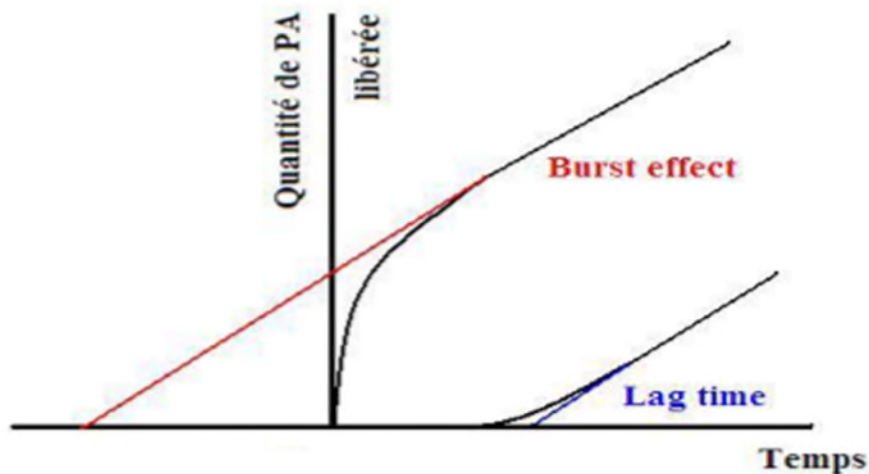


Figure I.20 : Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération.

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

- Conditions de fabrication : le principe actif peut se concentrer en surface lors de la fabrication ou du stockage de la forme matricielle, surtout lorsqu'il est incorporé en concentration importante. Dans le cas des formes enrobées, de mauvaises conditions de préparation peuvent conduire à un non homogénéité de l'enrobage,
- 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.

III.6. Mathématiques :

Notre travail a porté sur la réalisation de systèmes microparticulaires. Dans ce type de systèmes, la libération est souvent contrôlée par une étape d'ordre diffusionnel suivant les lois fondamentales de Fick portant sur la diffusion de la matière. Nous avons modélisé nos résultats expérimentaux par des modèles qui utilisent les solutions analytiques ou numériques décrites par Cranck (68) et permettent de calculer aisément les diffusivités selon les deux cas :

- ***Cas simple où la diffusivité est constante :***

Dans ce cas, l'équation de transfert, en régime transitoire, admet une solution analytique en tenant compte d'une condition particulière limite qui est : « l'équilibre des concentrations est atteint à la surface dès que le processus de diffusion démarre ».

L'application de cette solution permet de calculer la masse du liquide transférée et la concentration en tout point de la matière et à tout instant t , en fonction des paramètres caractérisant le phénomène : le rayon de la microparticule, la diffusivité et la capacité d'absorption du liquide par le copolymère matriciel.

- ***Cas complexe où la diffusivité est variable :***

Dans ce cas, il n'existe pas de solutions analytiques car le coefficient de diffusion varie en fonction de la concentration. Pour résoudre ce type de phénomène, on fait appel aux solutions numériques, comme par exemple, celles utilisant une méthode de calcul aux différences finies.

Dans ce cas, tous les paramètres intervenant dans le processus de transfert de matières entrent en considération dans la résolution des différentes équations proposées par Cranck (68). Pour cela, et quel que soit le cas, il est nécessaire de faire un petit 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.

III.7. Traitement mathématique du modèle de diffusion :

Selon Fick, la diffusion de la matière dans un milieu isotrope est basée sur l'hypothèse que le flux de matière est proportionnel au gradient de concentration. La première loi de Fick est alors énoncée comme suit (69) :

$$\Phi = -D.S.\frac{\partial C}{\partial X} \quad [I.1]$$

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

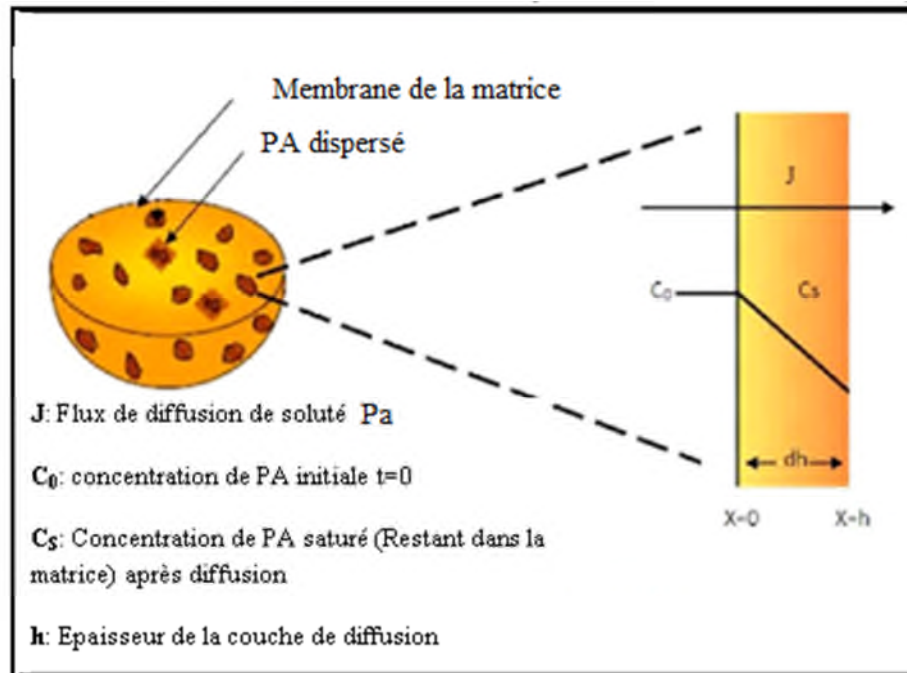


Figure I.21 : Représentation schématique d'une paroi matricielle.

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

$$J_s = -D \frac{\partial C}{\partial X} \quad [I.2]$$

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

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad [I.3]$$

Appliquons ces deux lois pour les microparticules. La diffusion dans un disque est décrite selon les solutions proposées par Cranck pour la résolution des équations de Fick [2] et [3].

Pour les microparticules, le transfert de matière est décrit comme suit :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad [\text{I.4}]$$

La solution de l'équation (**2ème loi de Fick**) est donnée par l'équation [5] :

$$\frac{C - C_1}{C_0 - C_1} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \cos \frac{(2n+1)\pi r}{h} \exp \left(-\frac{(2n+1)^2 \pi^2 D t}{h^2} \right) \quad [\text{I.5}]$$

Où C_0 est la concentration finale à l'équilibre supposée atteinte à la surface des microparticules dès l'instant où ces dernières sont en contact avec le liquide diffusant. La diffusion dans les temps courts, si « $M_t / M_\infty < 10\%$ », est exprimée par :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{h^2} \right)^{1/2} \left\{ \pi^{-1/2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{nh}{2\sqrt{Dt}} \right\} \quad [\text{I.6}]$$

L'équation [6] est encore simplifiée au premier terme dans les temps les plus courts de la cinétique :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi h^2} \right)^{1/2} \quad [\text{I.7}]$$

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 $M_t/M_\infty = f(\sqrt{t})$:

$$D_{t,c} = \frac{P^2 h^2 \pi}{16} \quad [\text{I.8}]$$

III.8. Modélisation des cinétiques de relargage du principe actif selon les équations d'Higuchi :

Les modèles mathématiques utilisés pour décrire la libération des principes actifs ne sont pas toujours précis et sont des approximations de la libération réelle, car les paramètres changent durant la libération ; par exemple, le gonflement de la matrice cause un changement dans la porosité et la tortuosité, tout comme la distance de diffusion du PA change avec le gonflement et l'érosion de la matrice.

Le modèle mathématique le plus utilisé par les pharmaciens pour décrire la libération des principes actifs des systèmes matriciels est celle d'Higuchi (70-74).

➤ *Modèle d'Higuchi :*

Higuchi a développé des modèles décrivant la libération des principes actifs solubles et peu solubles incorporés dans des matrices solides. L'équation [9] ci-dessous résume le modèle d'Higuchi et elle est connue comme le modèle simplifié d'Higuchi. Selon lui, la libération de médicament dépend de la racine carrée du temps en obéissant à la loi de Fick qui décrit la diffusion.

Cette approche est utilisée pour plusieurs formes pharmaceutiques dont les matrices contenant des principes actifs solubles (74).

$$Q_t = k_H t^{1/2} \quad [\text{I.9}]$$

Q_t : quantité de médicament libéré au temps t .

k_H : constante de libération d'Higuchi.

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

Références du chapitre I:

- (1) Chien Y W, «Novel Drug Systems: fundamental developmental concepts and biomedical assessments» 1982, New-York, Marcel Dekker.
- (2) Duncan R, Kopecek J, «Soluble Synthetic Polymers as Potentiel Drug Carriers, Advances in Polymer Science», vol.57, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1984; 51-101.
- (3) Heilmann K, «Therapeutic Systems, Rate Controlled Drug Delivery, Concept and Development»1984, Stratton, New-York: Thieme.
- (4) Dombroski J R, Donaruma L G, J Appl Polym Sc 1971; 15; 1219.
- (5) Van der Does L, Van der Velden P M, Mulder M H V, Smolders C A, J Polym Sci Polym Letters 1976; 14; 5.
- (6) Weiner B Z, Tahan M et Zilkha A, J Med Chem 1972; 15 N° 14; 410-413.
- (7) Scrollini F, Molteni L, Eur J Med Chem 1974; 9; 621.
- (8) Reglisi L, Caruso V, Paoletti R, Ferrutti P, Tanzi MC, Pharma Res Comm 1976; 8; 379.
- (9) Abel G, Conors Th A, Hofmann V, Ringsdorf H, Macroml Chem 1976; 177; 2669.
- (10) Pinnazzi C, Rabadeaux JC, Pleudeau A, Nivière P, Paubel JP, Benoit J P, Makromol Chem 1978; 179; 1699.
- (11) Monthéard J P, Vergnaud J M, Kolli M, Polym Bull 1990; 23; 331.
- (12) Chafi N, Kolli M, Vergnaud J M, Monthéard J P, J of Appl Polym Sc 1991 ; 43 ; 1837.
- (13) Vandamme T, Poncelet D, Subra-Paternault P, «Micro encapsulation» 2007, Ed Lavoisier, Paris.
- (14) Angelopoulou A, Efthimiadou E K, Boukos N, Kordas G, Colloids and surfaces B: Biointerfaces, 2014; 117; 322-329.
- (15) André-Abrant A, Taverdet J-L, Jay J, European Polymer Journal, 2001; 37; 955-963.
- (16) Khalie M A, Champagne C P, Salmieri S, Britten M, St-Gelais D, Fustier P, Lacroix M, LWT- Food Sciences and Technology, 2014; 56; 111-117.
- (17) Cheong H G, Paul Wan S H, Lai W C, Carbohydrate Polymers, 2012; 88; 1-12.
- (18) Heidebach T, Forst P, Kulozik U, Food Hydrocolloids, 2009; 23; 1670-1677.
- (19) Solomon B, Shale F F, Gebre-Mariam T, Asres K, Neubert R H H, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2012; 80; 61-66.
- (20) Chen A Z, Li Y, Chau F-T, Lau T-Y, Hu J-Y, Zhao Z, Mok D K-W, Acta Biomaterialia, 2009; 5; 2913-2919.

- (21) Bordes C, Freville V, Ruffin E, Marote P, Gauvrit J Y, Briançon S, Lantéri P, International Journal of Pharmaceutics, 2010; 383; 236-243.
- (22) Salaun F, Creach G, Rault F, Giraud S, Polymer Degradation and Stability, 2013; 98; 2663-2671
- (23) Cook M T, Tzortzis G, Charalampopoulos D, Khutoryanskiy V V, International Journal of Pharmaceutics, 2014; 466; 400-408.
- (24) Im H-Y, Sah H, International Journal of Pharmaceutics, 2009; 382; 130-138.
- (25) Luz S-S, Juan F R, Amaya R, Borreguero A M, Carmona M, Snchez P, Chemical Engineering Journal, 2010; 157; 216-222.
- (26) Richard J, Benoît J-P, J of Microencapsulation, 2000; 2; 201-210.
- (27) Rokstad A-M A, Lacik I, Vos P D, Strand B L, Advanced Drug Delivery Reviews, 2014; 67-68; 111-130.
- (28) Pitaksuteepoung T, Davies N M, Rades T, Eur J Pharm Biopharm, 2002; 53; 335-342.
- (29) Janssen L J J M, Nijenhuis K, J Membrane Sci, 1992; 65; 59-75.
- (30) Bouchemal K, Briançon S, Fessi H, Chevalier Y, Bonnet I, Material Sci Eng, 2006; 26; 472-480.
- (31) Liang C, Lingling X, Hongbo S, Zhibin Z, Energ Convers Manage, 2009; 50; 723.
- (32) Yu D G, An J H, Colloid surface, 2004; 237, 87-93
- (33) Dewettinck K, Huyghebaert A, Trends Food Sci Tech, 1999; 10; 163-168.
- (34) Krober H, Teipel U, Chem Enginner Process, 2005; 44; 215-219.
- (35) Chen A Z, Li Y, Chau F T, Lau T Y, Hua J Y, Acta Biomaterialia, 2009; 5; 2913-2919.
- (36) Garay I, Pocheville A, Madariaga L, Powder Tech, 2010; 197; 211-217.
- (37) Yea S D, Kirana E, J Supercrit Fluid, 2005; 34; 287-308.
- (38) Thote A J, Gupta R B, Nanomedicine, 2005; 1; 85-90.
- (39) Heidebach T, Forst P, Kulozik U, Food hydrocolloid, 2009; 23; 1670-1677.
- (40) Silva C M, Ribeiro A J, Figueiredo I V, Goncalves A R, Veiga F, Int J Pharm, 2006; 311; 1-10.
- (41) Yufera M, Fernandez-Diaz C, Pascual E, Aquaculture, 2005; 248; 253-262.
- (42) Liu S, Elmer C, Low N H, Nickerson M T, Food Res Int, 2010; 43; 489-495.
- (43) Moschakis T, Murray B S, Biliaderis C G, Food Hydrocolloid, 2010; 24; 8-17.
- (44) Weib G, Knoch A, Laicher A, Stanislaus F, Daniels R, int J Pharm, 1995; 124; 87-96.
- (45) Palomo M E, Ballestros M P, Frutos P, J Microencapsul, 1996; 13; 307-318.
- (46) Freitas S, Merkle H P, Gander B, J Control Release, 2005; 102; 313-332.

- (47) Watts P.J., Davis M.C., Melia C.D., *Drug Carrier Syst*, **1990**, 7(3), 235-259.
- (48) Doolittle A.K., Properties of individual solvents. In the thechnology of solvents and plasticizers, 1954, Wiley, New York, 492-742
- (49) Xiaoming S., Fushan C, Fusheng L., *Carbohydrate polymers*, 2012, 88, 417-421.
- (50) Wade A., Weller P.J., *Handbook of Pharmaceutical Exicpients*, 2nd Ed. The Pharmaceutical Press,1997, Washington DC,186-190.
- (51) Winkel D.R., Hendrick S.A, *J. Pharm. Sci.*, 1984, 73, 115-117.
- (52) Tetty K., Emil B., Bambang S., *Arabian Journal of Chemistry*, 2012, 5, 103-108.
- (53) Diaf, K., El Bahri, Z., Chafi, N., Belarbi, L., & Mesli, A., *Chemical Papers*,2012, 66 (8), 779–786.
- (54) Sansdrap P., Moes A.J., *Int. J. Pharm.*, 1993, 157-164.
- (55) Mateovic T., Kriznar B., Bogataj M., . A. Mrhar. *J. Microencapsulation*, 2002, 19, 29-36.
- (56) Hong Y., Gao C., Shi Y. and Shen J., *polym. Adv. Technol*, 2005, 16, 622-627.
- (57) Jeyanthi R., Mehta R.C., Thanno B.C., Deluca P.P., *Microencapsulation*, 1997, 14, 163-174.
- (58) Yang Y. Y., Chung T. S., Bai X.I., Chan W. K., *Chem. Eng. Sci.*, 2000, 55, 2223-2236.
- (59)Le Hir A , Chaumeil J-C, Brossard D, "Biodisponibilité des formes orales, en Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments", MASSON: Paris, 2009; p 275.
- (60)Uchizono J A,"Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Design of Controlled Release Drug Delivery Systems", McGraw Hill, 2006, p1.
- (61)Aiache J M, Guyot-Hermann A M, *Galenica 2 : Biopharmacie* 1982; Paris: Tech et DOC.
- (62)Pourcelot-Roubeau Y, RoCHAT M H, "Excipient ou substance auxiliaire et développement pharmaceutique, 1990; in S.T.P. PHARMA; 190-193.
- (63)Igor G, Mattiasson B O, "Smart polymers Applications in Biotechnology and Biomedicine",2008; CRC Press, New york, 2^{ème} édition, 148-166.
- (64)Xiaoling L I, Bhaskara R J, "Design of Controlled Release Drug Delivery Systems",2006; McGRAW-HILL; New York.
- (65)Hui H-W, Robinson J R, Lee V H, In : "Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Controlled*

- Drug Delivery Fundamentals and Applications",1987; Ed. D.L. Wise; Marcel Dekker; New York; 373-432.
- (66) Jantzen G W, Robinson J R, "In: Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems, Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics", 2002; Ed. G.S. Banker; C.T. Rhodes; Marcel Dekker; New York; 501-528.
- (67) Welling P G, Dobrinska M R, "In : Dosing Consideration and Bioavailability Assessment of Controlled Drug Delivery Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications",1987; Ed. D.L. Wise; Marcel Dekker; New York; 253-291.
- (68) Crank J, "The Mathematics of Diffusion, Clarendon",1975; Oxford; 2nd Ed; Chap 6; 85.
- (69) Banker G S, Rhodes C T, "Modern Pharmaceutics", 2002; Marcel Dekker;New York; 4eme édition; 7-11.
- (70) Tahara K, Yamamoto K, Nishihata T, Journal of Controlled Release, 1995; 35; 59- 66.
- (71) Mourao S C, Da Silva V, Bresolin T M B, Serra C H R, Porta V, International Journal of Pharmaceutics, 2010; 386; 201-207.
- (72) Kalam M A, Humayun M, Parvez N, Yadav S, Garg S, Amin S, Sultanaand Y, Ali A, Continental J. Pharmaceutical Sciences, 2007; 1; 30-35.
- (73) Akhter D T, Uddin R, Sutradhar K B, Shohel Rana M D, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2012; 4(3); 1573-1579.
- (74) Akhter M, Banik S, Salim Hossain M, Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012; 02(05); 188-194.

Chapitre II

Partie Expérimentale

II.I. Généralités sur les produits utilisés dans la formulation des microparticules :

II.I.1. Matière encapsulée :

Dans le cadre de notre travail, on a envisagé d'étudier un principe actif possédant des propriétés pharmacologiques : l'amoxicilline.

Le travail a été abordé par l'étude de l'encapsulation de la molécule choisie selon ses propriétés physico-chimiques suivie par l'étude cinétique de la libération de cette molécule dans un milieu reconstitué. Nous consacrons cette partie à la présentation des produits utilisées lors de la formulation des microparticules.

a. L'amoxicilline :

Les antibiotiques sont définis comme toute substance chimique produite par un micro-organisme, champignon ou bactérie ou obtenue par synthèse ou par héli-synthèse agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (1). Ils présentent un mode d'action commun, mais se distinguent par le spectre, la sensibilité aux mécanismes de résistance, la pharmacocinétique ou la tolérance.

Tous les antibiotiques ont le même mécanisme d'action : ils bloquent la synthèse du peptidoglycane (ou mucopeptide, ou murène), qui est le polymère majeur spécifique de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Ce blocage intervient par inhibition de certaines enzymes responsables de la transpeptidation, étape essentielle de la synthèse du peptidoglycane. Ces enzymes, collectivement appelées PLP (protéines liant la pénicilline), sont introduits dans la partie externe de la membrane cytoplasmique bactérienne. Ces enzymes (transglycosylases et Trans-peptidases) sont indispensables à la synthèse du peptidoglycane.

Les antibiotiques actuels sont groupés en plusieurs familles et sous familles possédant un certain nombre de caractères communs : Composition chimique ou origine apparentée, spectre d'action similaire, mécanisme d'action identique, comportement pharmacologique souvent similaire, résistance croisée, effets secondaires rapprochés...etc.

La stabilité des antibiotiques dépend de leur état physique (les pénicillines et les tétracyclines sont plus stables à l'état solide qu'en solution), du pH de la solution, de la température, de la présence des réactifs, du temps de stockage et de leur durée d'action (2).

L'amoxicilline est un médicament semi synthétique qui appartient à une classe d'antibiotique nommé « **les pénicillines** » (antibiotique lactame) ; il est efficace contre une grande variété d'infections provoquées par une large gamme de bactéries pour les humains et les animaux.

L'amoxicilline (α -amino-p-hydroxybenzyle-penicillin) est le plus utilisé dans le traitement des infections spécialement pour les bactéries gram + et gram -, y compris *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus* et *Neisseria gonorrhée*. Elle a un large spectre, une activité élevée, et une absorbance stable qui inhibe la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi bactérienne.

L'amoxicilline est une molécule dont la masse moléculaire est de 365,4 g/mole. Telle qu'illustrée à la figure ci-dessous, elle possède trois groupements ionisables : le groupement acide carboxylique COOH sur le cycle thiazolidine, le groupement hydroxyle OH du cycle para-hydroxyphényle et le groupement amine primaire sur la chaîne latérale du cycle β -lactame.

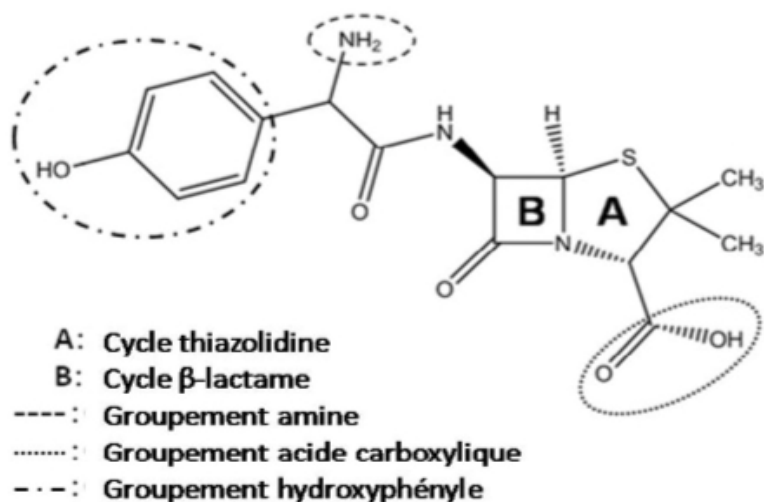


Figure II.1: Structure semi-développée de l'amoxicilline.

II.I.2. Matériaux d'enrobage :

Le principe actif à encapsuler est piégé ou enrobé dans une membrane qui l'isole du milieu extérieur. Dans un tel système, le principe actif peut être entouré par une membrane d'épaisseur uniforme ou non uniforme (3).

Il existe un nombre important de matériaux qui peuvent être utilisés dans la microencapsulation comprenant principalement les polymères. Le choix des matériaux d'enrobage dépend d'un certain nombre de facteurs liés aux objectifs et aux conditions d'utilisation du principe actif, à la nature du polymère, au procédé d'encapsulation et au coût d'utilisation.

Pour l'encapsulation des composés pharmaceutiques, le polymère d'encapsulation doit satisfaire à certaines exigences telles que :

- La non réactivité avec le principe actif ;
- Présenter une forme facile à manipuler ;
- Avoir une faible viscosité à des concentrations élevées afin de permettre une élimination complète du solvant pour le processus ayant besoin d'une phase de désolvation ;
- Apporter à la substance active une protection maximale contre les facteurs externes indésirables ;
- Assurer de bonnes propriétés d'émulsification ;
- Et avoir un comportement de redispersion afin d'assurer une libération contrôlée du principe actif (3).

1. L'éthylcellulose :

Les polymères naturels d'origine animale, végétale ou encore bactérienne, possèdent de nombreux groupements réactifs (hydroxyle, acide carboxylique, amine) qui peuvent servir de base à une fonctionnalisation dont le but est de conférer de nouvelles propriétés. La cellulose est le polymère naturel le plus abondant (4).

L'éthylcellulose est un dérivé de la cellulose dans lequel une partie des groupes hydroxyle des unités glucosiques ont été convertis en groupes éthoxyliques. Elle est

fabriquée à partir de cellulose végétale, partiellement étherifiée, après un traitement alcalin, par réaction avec du chloroéthane. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau.

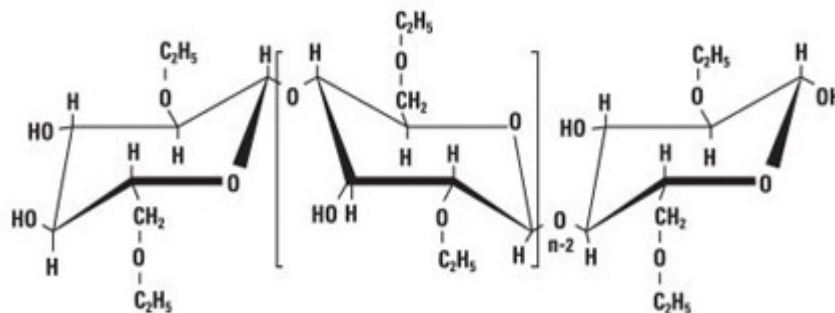


Figure II.2: Structure chimique de l'éthylcellulose.

L'éthylcellulose est un polymère biocompatible et non-biodégradable, elle est utilisée pour libérer des principes actifs à partir des formes orales par la formation d'une matrice ou film perméable. Elle est largement utilisée dans la préparation des microparticules pour contrôler les odeurs, protéger les médicaments contre l'oxydation et la volatilité, modifier la solubilité, et suivre la libération des principes actifs.

2. Le poly vinyl pyrrolidone (PVP): appelée aussi **polyvidone** ou **povidone**, est un polymère organique synthétisé par polymérisation de la N-vinylpyrrolidone.

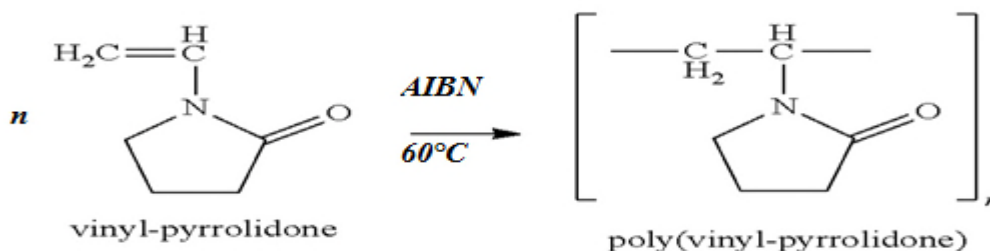


Schéma II.1: Réaction de polymérisation VP.

3. Les polymères synthétiques :

Le polystyrène (PS) : est le polymère obtenu par la polymérisation des monomères de styrène, Le polystyrène est une matière dure, cassante et très transparente.

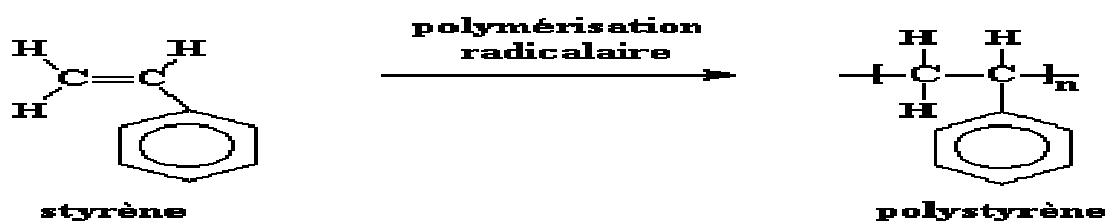


Schéma II.2 : Réaction de polymérisation du styrène.

Le poly(méthacrylate de méthyle) : est un polymère thermoplastique transparent obtenu par polyaddition dont le monomère est le méthacrylate de méthyle (MMA) .

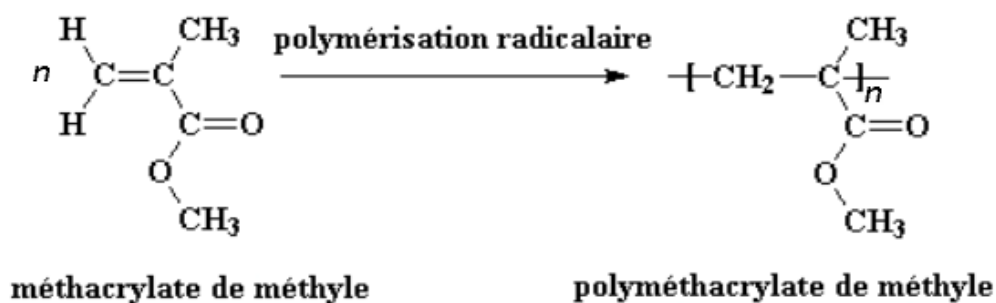


Schéma II.3: Réaction de polymérisation du méthacrylate de méthyle.

Le poly (MMA-co-St) :

Plusieurs recherches ont été réalisées sur ce copolymère, H. Liu et Al ont préparés ce copolymère selon la polymérisation radicalaire par transfert d'atome dans différent conditions (pourcentage d'initiateur et pourcentage en monomère) (5). Les paramètres de synthèse ont été testés sur la surface des couches minces chargés de ce polymère. Autres chercheurs ont étudié l'activité biologique et la toxicité de quelques dérivés de ce copolymère (6).

II.II. Mode Opérateur :

Dans cette partie, on va citer les produits et les matériels utilisés, la description de la synthèse de quelques polymères issus à la microencapsulation étudiée ainsi la formulation et la caractérisation des microparticules chargées de principe actif "Amoxicilline".

II.II.1. Les produits chimiques :

- Ethyle cellulose est obtenue à partir de Fluka Analytical (produit USA).
- PVP (Sigma – Aldrich, Co, Chine).
- Amoxicilline est provient de Sigma (St. Louis, MO, USA).
- Tween80 (Polyethylene Glycol sorbitan monooleate) est obtenue de Sigma-Aldrich (USA).
- Monomères : Styène est provient de Sigma – Aldrich, Co Chine, Methylméthacrylate est obtenu à partir de Sigma (St. Louis, MO, USA).
- Solvants organiques : Dichlorométhane (PROLABO . CHEMICALS), Toluène (.Biochem Chemopharma.), Méthanol (Sigma – Aldrich, USA), Chloroforme (PROLABO, CHEMICALS), Heptane (PROLABO, CHEMICALS), THF (Biochem Chemopharma), l'Acétone (Sigma – Aldrich).
- Additifs : HCl (36%) (Stinnes Chemicals), NaCl (Acros Organics), NaOH (Panreac), Chlorure de calcium (Panreac), Carbonate de potassium (MERCK, Darmstadt).
- Le peroxyde de benzoyle (MERCK, Darmstadt).

II.II.2. Synthèse des polymères :

Synthèse du polystyrène (PS) :

Le styrène commercial contient du p-tertbutylcatéchol (agent inhibiteur de polymérisation), pour cela il est nécessaire de l'éliminer avant de réaliser la polymérisation.

Élimination de p-tertbutylcatéchol : On réalise un lavage du styrène par le protocole suivant : Dans une ampoule à décanter, on introduire 10 mL de styrène et 10mL de soude (1mole/M). On agite, on dégaze puis on élimine la phase aqueuse. On recommence le lavage avec 20mL d'eau distillé deux fois, on laisse couler 2 à 4 gouttes de styrène dans le

dernier lavage. Le styrène est ensuite séché sur carbonate de potassium anhydre et récupéré par filtration.

Polymérisation radicalaire en solution : Dans un ballon de 100 mL, on verse 10 mL de toluène et 3 mL de styrène extrait, on ajoute 0,05 g de peroxyde de benzoyle. Le mélange se maintient à reflux à une température de 80°C pendant 1h.

La précipitation du polystyrène a été faite par l'ajout de 80mL du méthanol, récupéré par filtration sous vide et séché à l'air libre.



Figure II.3: Etapes de polymérisation du styrène.

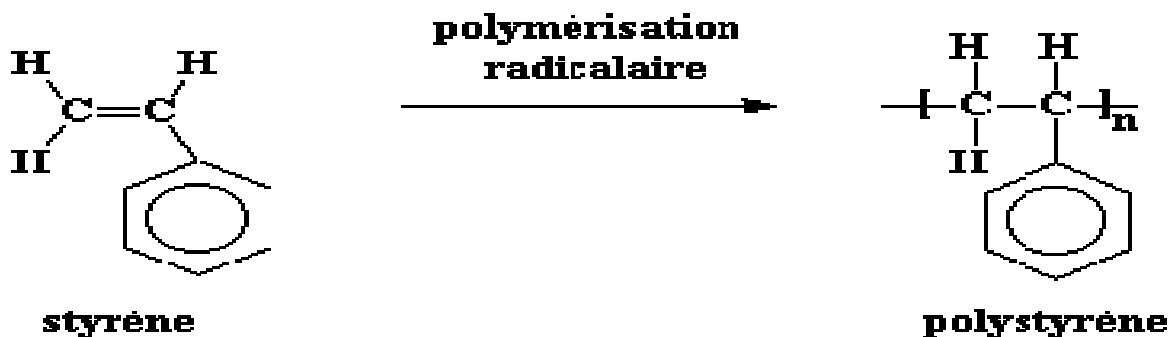


Schéma II.4: Réaction de polymérisation du styrène.

Aspect	Rendement	Solubilité	
		Soluble	Non soluble
Poudre blanche	30%	Dichlorométhane Acétone Chloroforme THF	L'eau Les alcools Mélange (eau-éthanol)

Tableau II.1: Résultats de la polymérisation du styrène

Synthèse du poly-méthacrylate de méthyle (PMMA) :

La polymérisation radicalaire du méthacrylate de méthyle a été réalisée en masse, 5mg du MMA et 0,05g peroxyde de benzoyle ont été introduit dans un tube de polymérisation, la solution a été agitée jusqu'à solubilité totale de l'amorceur puis plongée dans un bain d'eau chaude à une température de 60°C durant 30 min. Le PMMA a été solubilisé par le chloroforme, précipité par l'heptane, filtré sur papier filtre et séché à l'étuve à 40°C durant 1h.



Figure II.4: Etapes de polymérisation du MMA.

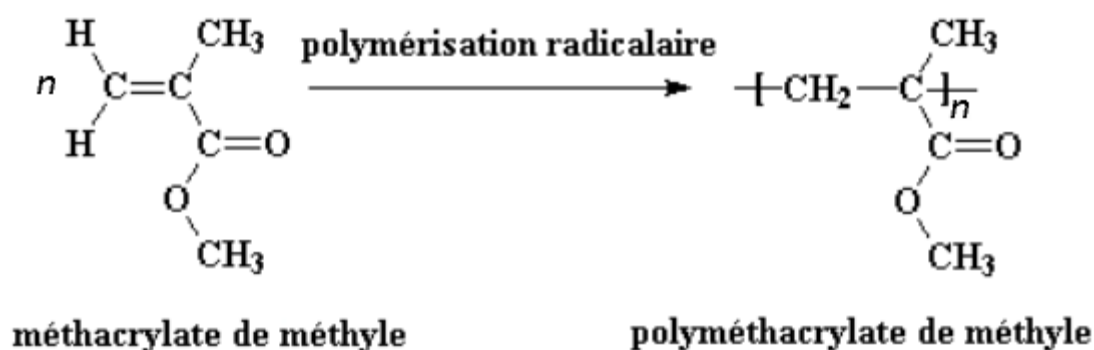


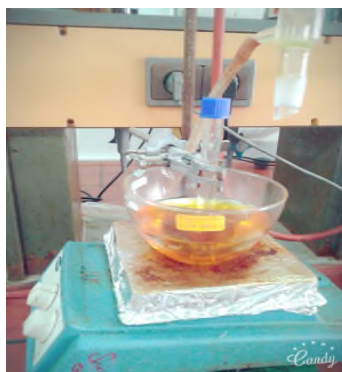
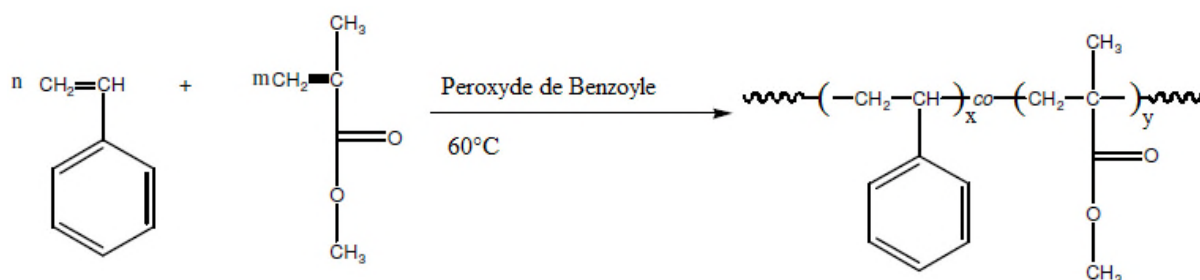
Schéma II.5: Réaction de polymérisation du MMA.

Aspect	Rendement	Solubilité	
		Soluble	Non soluble
Poudre blanche	42%	Dichlorométhane	L'eau
		Acétone chloroforme THF	Les alcools Cyclohexane

Tableau II.2: Résultats de la polymérisation du MMA.

Synthèse du poly (méthacrylate de méthyle-Co-Styrène) :

La polymérisation radicalaire du méthacrylate de méthyle-Co-Styrène a été réalisée en masse, 3mL du MMA, 3mL du styrène extrait et 0,05g de peroxyde de benzoyle ont été introduit dans un tube de polymérisation, la solution a été agitée jusqu'à une solubilité totale de l'amorceur puis plongée dans un bain d'huile chaude à une température de 60°C durant 45 min. Le copolymère a été solubilisé par le chloroforme, précipité par l'heptane, filtré sur büchner et séché à l'étuve à 40°C durant 1h.

**Figure II.5:** Synthèse de poly (St-co-MMA)**Schéma II.6:** Réaction de poly (méthacrylate de méthyle-Co-Styrène) :

Aspect	Rendement	Solubilité	
		Soluble	Non soluble
Un solide blanc	20%	Dichlorométhane	L'eau
		Acétone chloroforme THF.	Les alcools Cyclohexane

Tableau II.3: Résultats de la polymérisation du MMA-Co-St.

II.II.3. Formulation des microsphères :

II.II.3.1. Dispositif expérimental : La phase organique est émulsifiée avec la phase aqueuse dans un réacteur cylindrique en verre (volume : 1000 mL, diamètre externe = 80 mm) sous agitation mécanique avec une turbine d'agitation de 4 pales (longueur de la pale = 50 mm, largeur de la pale = 08 mm, type : IKA RW20 digital , UK).



Figure II.6 : Dispositif expérimental de l'encapsulation par évaporation de solvant.

II.II.3.2. Préparation des microsphères : La formulation des microsphères chargées en amoxicilline se déroule selon les étapes suivantes :

Une quantité 2g de tween 80 est dissoute dans 50mL d'eau distillée sous une agitation forte pendant quelques minutes. Cette solution aqueuse représente la phase continue de l'émulsion. En parallèle, la phase organique (dispersée) est préparée par dissolution 0,8 g de polymère matrice et 0,4 g d'amoxicilline (principe actif) dans 50mL de dichlorométhane sous un chauffage Leger (30 °C) à reflux et une agitation.

Après avoir les deux solutions à température ambiante, la solution organique est en suite introduite goutte à goutte dans la phase continue agité mécaniquement, l'agitation est maintenue le long d'évaporation à une vitesse de 750 rpm (retour par minute), à une durée de 3heures jusqu'à évaporation totale de solvant.

Les microsphères sont alors récupérées par filtration sous vide à l'aide de la trompe à eau lavées avec l'eau distillé trois fois, et séchées dans un dessiccateur en présence de CaCl₂ jusqu'à un poids constant.

Code	Phase organique			Phase aqueuse		
	Composition du polymère matrice (g)		Principe actif (AMO) (g)	Quantité du solvant (mL)	Concentration du tensioactif (%)	Quantité de l'eau (mL)
H.B.1	0,6 (EC)	0,2(PVP)	0,4	50	2	50
H.B.2	0,4(EC)	0,4(PVP)	0,4	50	2	50
H.B.3	0,2(EC)	0,6(PVP)	0,4	50	2	550
H.B.4	0,6 poly (MMA-co-S)		0,3	50	2	50
H.B.5	0,6 PMMA		0,3	50	2	50
H.B.6	0,6 PS		0,3	50	2	50

Tableau II.4: Conditions opératoires de la formulation des microsphères chargées d'AMO.

II.II.4. Caractérisation des produits synthétisés :

II.II.4.1. Caractérisation des polymères synthétisés :

Spectroscopie Infrarouge :

Les spectres IR des polymères préparés sont effectués sur un appareil FTIR 8400-Schimadzu (Laboratoire de Génie Physique à l'Université Ibn Khaldou-Tiaret). Les spectres sont établis sur des pastilles composés du produit à analyser dispersé dans du bromure de potassium KBR parfaitement sec.

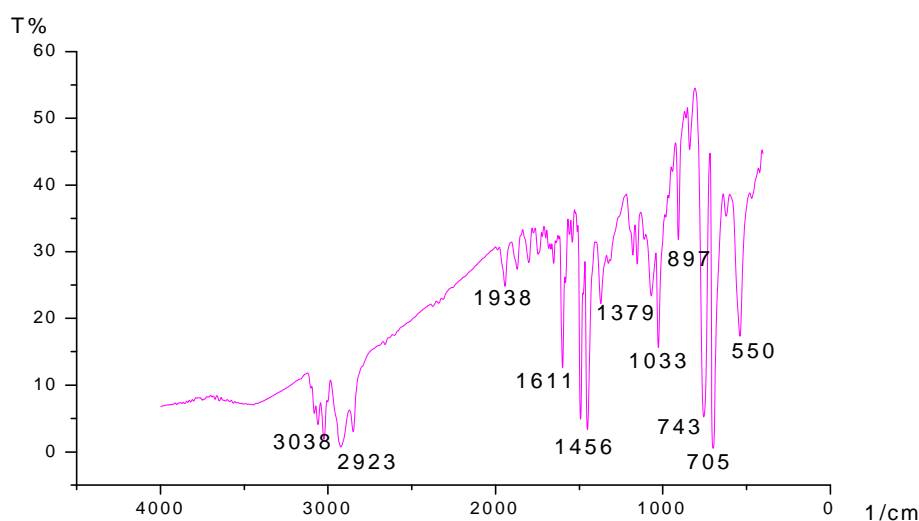


Figure II.7 : Spectre FTIR du polystyrène.

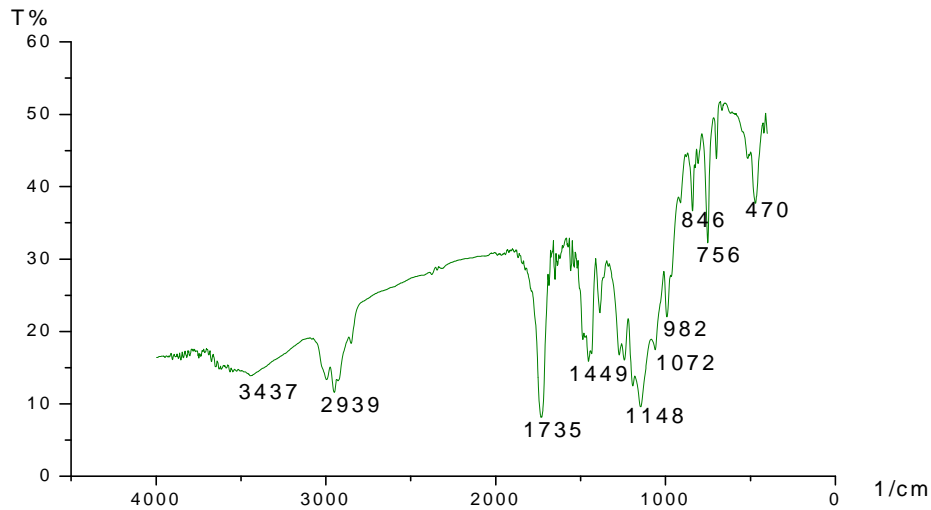


Figure II.8: Spectre FTIR du poly méthylmétacrylamide

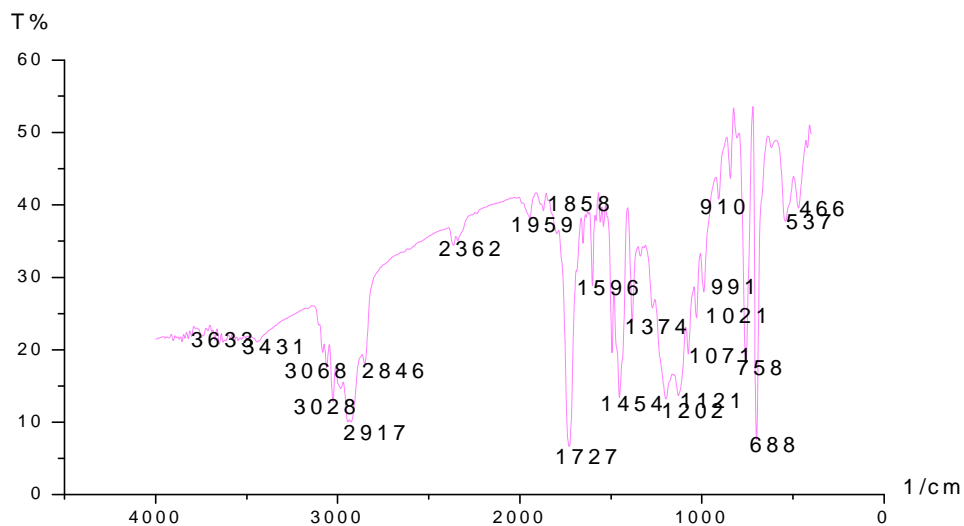


Figure II.9: Spectre FTIR du poly MMA-co-St.

A partir des spectres IR des homopolymères (PMMA et PS) et du copolymère (poly MMA-co-St), on remarque la présence des bandes caractéristiques au voisinage de 2900 cm^{-1} du squelette polymérique vinylique pour tous les polymères et l'absence des bandes caractéristiques de la déformation des H hors plan alentours de $700\text{ et }900\text{ cm}^{-1}$.

On relève ainsi, les autres bandes caractéristiques et on les classe dans le tableau suivant :

Polymère	Bandes caractéristiques IR
PMMA	C=O (1735 cm ⁻¹), C-O (1148 cm ⁻¹) , CH (CH ₃) (2939 cm ⁻¹)
PSt	C=C (1611 cm ⁻¹), - C-H (CH ₃) (2923cm ⁻¹)
Poly (MMA-co-St)	C=O (1727cm ⁻¹),C-O (1121 cm ⁻¹) , C=C (1596 cm ⁻¹), CH (CH ₃)(2917 cm ⁻¹)

Tableau II.5: Bandes FTIR caractéristiques des polymères.

Masses viscosimétriques M_v des polymères synthétisés :

Nous avons évalué les masses moléculaires viscosimétriques M_v des polymères à l'aide du viscosimètre Ubbelohde plongé dans un thermostat réglé à 30°C. Les solutions polymérique dans le THF à différentes concentrations sont utilisées pour le tracé des droites viscosimétriques $\eta_{red} = f(C \text{ g/ml})$.

➤ Calcul de la viscosité intrinsèque $[\eta]$:

La viscosité η est mesurée à l'aide du temps d'écoulements t de la solution dans le tube du viscosimètre selon la relation :

$$\eta = \frac{\pi r^4}{8LV} \Delta P t = K \rho t \quad [\text{II.1}]$$

La viscosité spécifique η_{sp} de chaque solution polymérique est calculée à l'aide de l'équation :

$$\eta_{sp} = \frac{\rho t - \rho_0 t_0}{\rho_0 t_0} \quad [\text{II.2}]$$

Ou :

ρ est la masse volumique de la solution polymérique étudié,

ρ_0 est la masse volumique du solvant chloroforme pur.

t le temps d'écoulement de la solution étudiée et t_0 le temps d'écoulement du solvant.

➤ Détermination de la masse molaire viscosimétrique moyenne :

On trace pour chaque polymère, la droite de la viscosité réduite ($\eta_{red} = \eta_{sp}/C$) en fonction de la concentration C en polymère. On détermine par régression linéaire la viscosité intrinsèque $[\eta]$ qui est relié à la masse moyenne viscosimétrique par l'équation de Mark-Houwink :

$$[\eta] = K M_v^a \quad \text{[II.3]}$$

Ou **K** et **a** sont des paramètres caractéristiques d'un système « polymère/solvant ».

Dans notre cas nous avons retenu comme paramètres (7) :

$K=105.10^{-3}$ ml/g et $a=0,57$ pour le PMMA.

et

$K= 6,76. 10^{-3}/ a=0, 71$ pour le PSt

On donne ci-après les résultats viscosimétriques du PMMA, les résultats du PSt et du copolymère sont classées en annexes.

C(g/ml)	t(s)	t₀(s)	$\eta_{sp} t-t_0/t_0$	$\eta_{red}=\eta_{sp}/C$
0.0025	20.63	17.71	0.165	65.95
0.00178	19.34	17.71	0.092	51.70
0.00138	18.89	17.71	0.066	48.28
0.00113	18.6	17.71	0.050	44.47
0.000892	18.31	17.71	0.034	37.98

Tableau II.6: Résultats viscosimétriques de PMMA

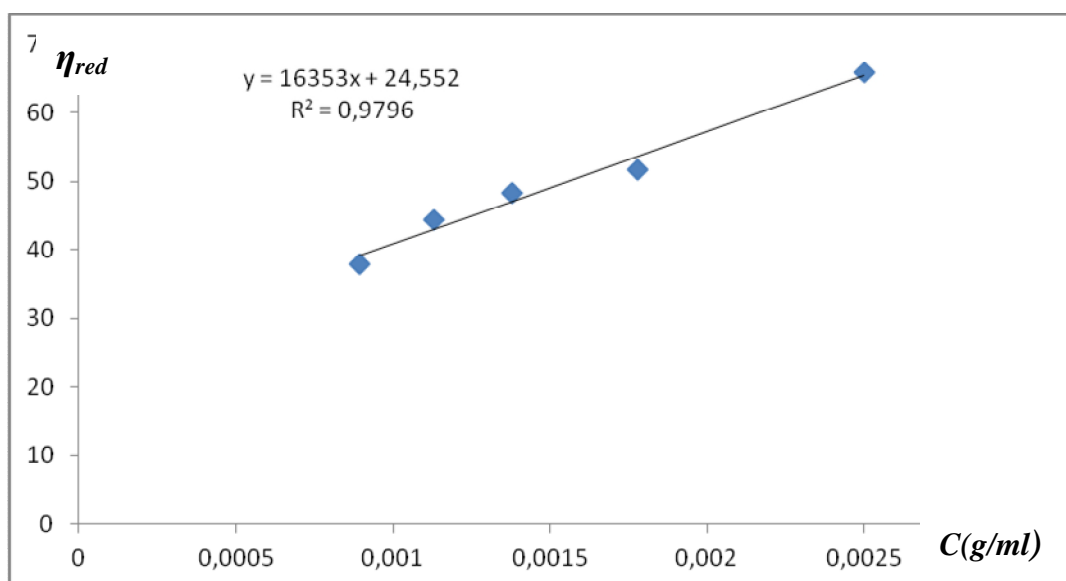


Figure II.10: Droite viscosimétrique de PMMA.

Polymère	PMMA	PSt	Poly (MMA-co-St)
M_v	13980	21160	9485

Tableau II.7 : Les masses molaires viscosimétriques moyennes des polymères

Les M_v se classent dans le domaine des polymères de faibles masses recommandées pour l'étude du relargage de principe actifs dans le domaine des médicaments « retards ». En effet les polymères porteurs de médicaments de fortes masses sont en général toxiques car ils s'accumulent dans les tissus lipidiques et provoquent l'apparition des cancers (8-10).

II.II.4.2. Caractérisation des microsphères :

Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé :

La quantité de l'agent actif encapsulé dans les microsphères fabriquées a été déterminée par la technique d'extraction dans un solvant bien choisi. Après un temps suffisant pour la solubilisation et le transfert du principe actif vers le solvant, la solution obtenue est analysée par spectrométrie UV-Vis à fin de déterminer la concentration d'agent actif extrait des microsphères.

Le rendement (Rdt%) de la microencapsulation est défini par le rapport de la quantité d'AMO déterminée par extraction sur la quantité introduite initialement pour l'encapsulation.

$$\text{Rdt}\% = (m_{\text{AMO extrait}} / m_{\text{AMO initial}}) * 100 \quad [\text{II.4}]$$

Et la teneur en principe actif est calculée par :

$$\text{Teneur}\% = (m_{\text{AMO extrait}} / m_{\mu \text{ sphères}}) * 100 \quad [\text{II.5}]$$

On effectuée l'extraction d'AMO dans le pH=1,2. Ces microsphères de masse 0,05g sont broyées et plongées dans un volume de 100 mL dans un flacon bien bouché, agitées pendant 24 heures à une température de 40 °C. 1 mL de cette solution a été prélevé, dilué dans le même milieu et analysé par UV-Vis. La quantité d'AMO déterminée par ce dosage représente alors la quantité réelle en principe actif encapsulé.

Code	Rdt%	Teneur%
H.B.1	21,15	62,13
H.B.2	19,32	57,75
H.B.3	17,30	52,14
H.B.4	21,25	45,65
H.B.5	14,63	39,12
H.B.6	14,58	20,14

Tableau II.8: Rdt% et Teneur% de la microencapsulation.

Distribution de taille :

La connaissance de la taille et la distribution en taille des particules est essentielle pour description des systèmes d'émulsion, les suspensions, et les poudres. Cette caractérisation physique du système dépendante des conditions opératoires de fabrication peu affecter les propriétés chimiques, physiques et mécaniques du système de particules. Si le système est constitué de particules de même taille, on parle d'un système mono dispersé. Dans le cas contraire, il s'agit d'un système poly dispersé s'il est constitué de particules de différentes tailles.

La taille des particules de forme sphérique est représentée par un diamètre moyen. La littérature fait apparaître plusieurs types de diamètre calculés de différentes manières selon les techniques utilisées. Dans ce travail et pour caractériser la taille des microparticules, on a utilisé trois diamètres moyens : en nombre, en surface, en masse. Ces diamètres sont calculés comme suit (II.1) :

Si : - « i » est la classe des particules.

- « n_i » nombre de particules de classe i .

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

$$d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i} \quad \text{[II.6]}$$

Le diamètre moyen en surface (diamètre de Sauter) : est calculé à partir du dénombrement des particules de même surface, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2} \quad \text{[II.7]}$$

Le diamètre moyen en masse : est calculé à partir du dénombrement des particules de même masse, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3} \quad \text{[II.8]}$$

La polydispersité d'un système de microparticules est définie par rapport du diamètre moyen en masse sur le diamètre moyen en nombre :

$$\text{Dispersion} = d_{43} / d_{10} \quad \text{[II.9]}$$

Un système monodisperse correspond à une dispersion égale à 1 ; plus s'éloigne de l'unité, plus le système devient polydispersé. La taille des microsphères est déterminée par microscope optique (OPTIKA4083.B1).

Un échantillon de microsphères est analysé. Cette population est divisée en classes de diamètres d_i qui correspond à un centre de classe. On dénombre alors l'effectif dans chaque classe ce qui nous permet le calcul statistique, on calcul ensuite les fréquences, en nombre, en surface et en masse, ainsi la dispersion.

Les résultats des distributions des HB1 sont donnés dans le tableau (II.9). Les autres tableaux sont classés en annexes.

Classe (μm)	Classe d_i (μm)	Effectif n_i	$n_i * d_i$	Fréquence en nombre	$n_i * d_i^2$ (10^3)	Fréquence en surface	$n_i * d_i^3$ (10^3)	Fréquence en mase	$n_i * d_i^4$ (10^3)
0	0			0		0		0	
0-100	50	1623	81150	88,78555799	4057500	38,02717901	202875000	13,45994361	1,0144E+10
100-200	150	155	23250	8,479212254	3487500	32,68509841	523125000	34,7072483	7,8469E+10
200-300	250	55	12500	2,735229759	3125000	29,28772259	781250000	51,83280809	1,9531E+11
Somme		1828	116900	100	10670000	100	1507250000	100	2,8393E+11

Tableau II.9: Résultats Granulométriques des microsphères HB1

Ces résultats ont été tracés sous forme des courbes représentative de distribution en taille des microsphères. On donne un exemple dans la suite, les autres seront classés dans l'annexe.

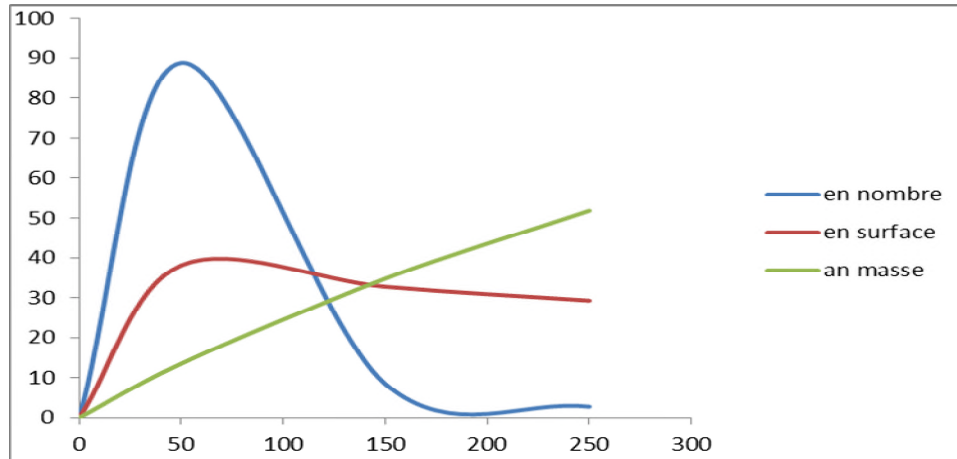


Figure II.11: Les courbes de distribution en taille des microsphères HB1.

En vue de ces courbes, on peut déduire que les systèmes obtenus sont polydisperses car elles sont éloignées. Dans le cas contraire, on doit avoir une superposition de ces courbes. Ces résultats sont confirmés par les valeurs de dispersion calculées et classées dans le tableau suivant, d'où on donne ainsi les diamètres moyens des formulations préparées.

On note que dans les formulations HB1, HB2 et HB3, le diamètre moyen augmente avec l'ajoute du PVP. Cela dû à la solubilité du PVP dans l'eau qui permet de former des pores à l'intérieur de la microparticule et qu'induit ainsi à l'augmentation de la taille.

Pour la formulation HB5 préparée avec le PMMA, le diamètre obtenu est le plus grand car le PMMA obtenue a un aspect physique plastique. On cite ainsi que dans cette formulation, on a obtenue des agrégations.

Les deux autres polymères sont sous forme poudre cristalline. Alors qu'avec le copolymère, le diamètre des microsphères est faible par rapport à celle préparées avec le polystyrène. Ce résultat est justifié par la masse viscosimétrique qu'est faible pour le copolymère.

Code	d_{10}	d_{32}	d_{43}	Dispersion
H.B.1	63,95	141,26	188,37	2,95
H.B.2	75,54	178,28	214,92	2,85
H.B.3	109,48	194,09	214,98	1,96
H.B.4	81,94	191,72	223,05	2,72
H.B.5	117,01	202,56	221,36	1,89
H.B.6	58,84	127,42	183,93	3,13

Tableau II.10: Diamètres moyen (μm)

Spectroscopie Infrarouge :

L'étude comparative des spectres IR des produits de départ et des microparticules effectués sur un appareil 8400-Schimadzu (Laboratoire de Génie Physique à l'Université Ibn Khaldou-Tiaret), nous a permis d'en déduire la présence effective de l'agent actif dans les microparticules. Les spectres sont établis sur des pastilles composés du produit à analyser dispersé dans du bromure de potassium KBR parfaitement sec. On donne par la suite celles des polymères purs, d'AMO et des microsphères HB1, HB2 et HB3. Les spectres FTIR des autres formulation sont classés en annexes.

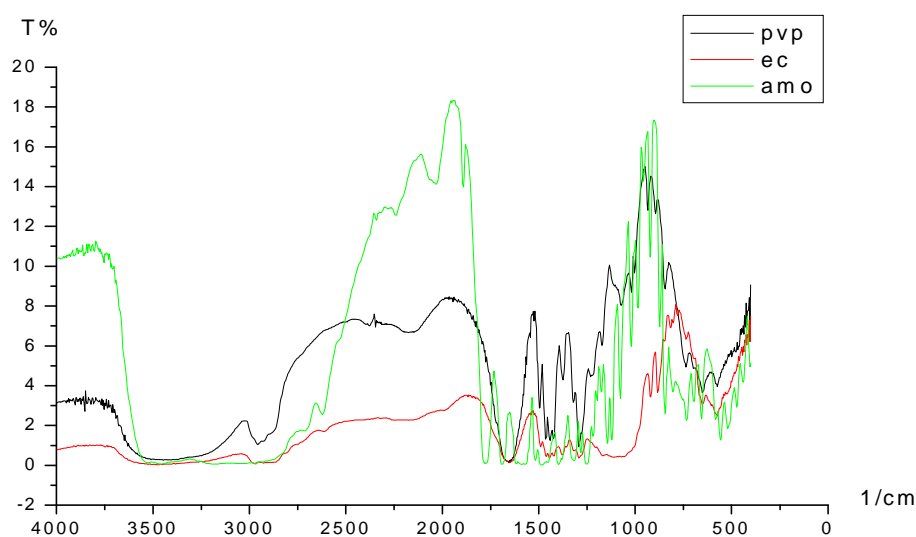


Figure II.12: Spectres IR d'AMO, d'EC et PVP purs

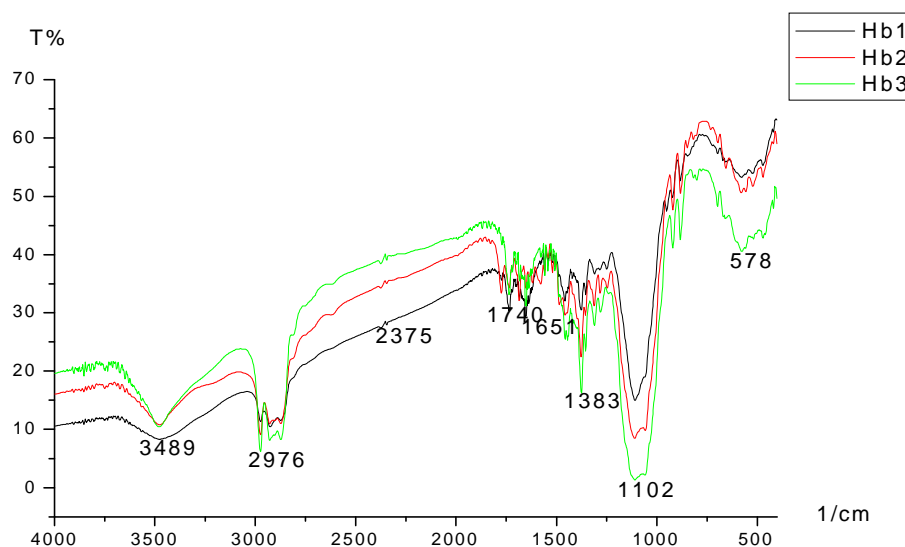


Figure II.13: Superposition des spectres IR des microsphères HB1, HB2, et HB3 :

Le spectre IR des microparticules établis a été comparé aux spectres du polymère matrice utilisé et de l'agent actif (AMO). Les résultats montrent que le spectre des microsphères n'est que la somme des spectres FTIR d'amoxicilline et du polymère d'enrobage. Les bandes caractéristiques tirées des spectres sont classées dans les tableaux suivants :

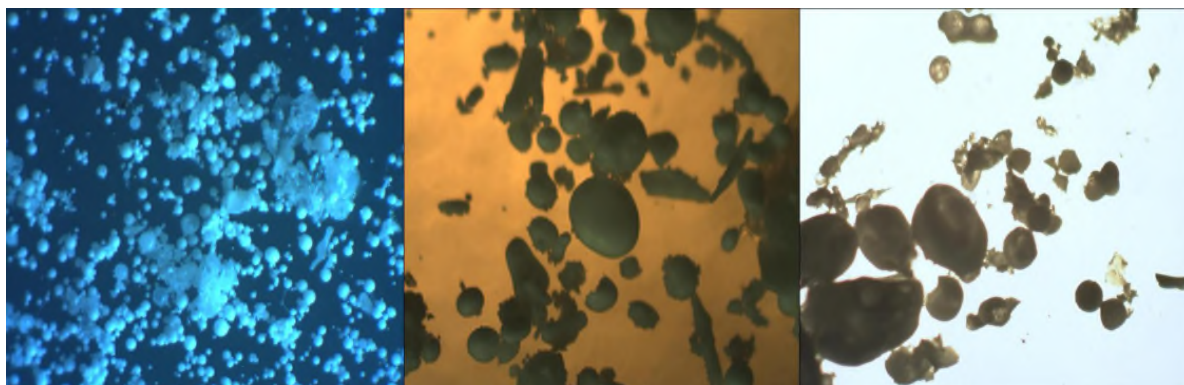
Code	Bandes caractéristiques IR
HB1	AMO: OH _{alcool} (3467 cm^{-1}), C-N _{élongation} (1374 cm^{-1}), N-H déformation (1644 cm^{-1}) EC : C-O (1313 cm^{-1}) PVP : N-H (2925 cm^{-1}), C=O (1735 cm^{-1})
HB2	AMO: OH _{alcool} (2482 cm^{-1}), C-N _{élongation} (1374 cm^{-1}), N-H déformation (1690 cm^{-1}) EC : C-O (1317 cm^{-1}) PVP : N-H (2955 cm^{-1}), C=O (1765 cm^{-1})
HB3	AMO: OH _{alcool} (2482 cm^{-1}), C-N _{élongation} (1374 cm^{-1}), N-H déformation (1644 cm^{-1}) EC : C-O (1313 cm^{-1}) PVP : N-H (2970 cm^{-1}), C=O (1735 cm^{-1})

Tableau II. 11: Bandes caractéristiques correspondants aux formulations HB1, HB2 et HB3

Code	Bandes caractéristiques IR
HB4	AMO: OH _{alcool} (3452 cm ⁻¹), C-N _{élongation} (1102 cm ⁻¹); C-O (1388 cm ⁻¹), C-S (2925 cm ⁻¹) Copolymère : C=O(1735 cm ⁻¹), C-C (1599 cm ⁻¹)
HB5	AMO : OH _{alcool} (3421 cm ⁻¹), C-N (1253 cm ⁻¹), C-S (2090 cm ⁻¹), C-O _{alcool} (1057 cm ⁻¹), N-H _{déformation} (831 cm ⁻¹), C-H _{déformation} (2939 cm ⁻¹) PMMA: C=O(1735 cm ⁻¹), C-O _{ester} (1448 cm ⁻¹)
HB6	AMO : OH _{alcool} (3467 cm ⁻¹), C-N (1388 cm ⁻¹), C-S (1931 cm ⁻¹), C=O (1705 cm ⁻¹), N-H _{déformation} (756 cm ⁻¹), C-H _{déformation} (2925 cm ⁻¹) PS: C=C (1611 cm ⁻¹), C-H _{dans le plan} (1938 cm ⁻¹)

Tableau II. 12: Bandes caractéristiques correspondants aux formulations HB4, HB5 et HB6**Observation par microscope optique :**

La forme et la taille des microsphères ont été déterminées par microscope optique (OPTIKA 4083. B1). L'analyse par microscope optique montre la forme sphérique des microparticules, il nous donne information sur la variété de la taille des particules, et il nous montre aussi la présence des agrégats dans quelques formulations.

**Figure II.14 :** Observation des Microsphères H.B.1, H.B.2 et H.B.3 par microscope optique

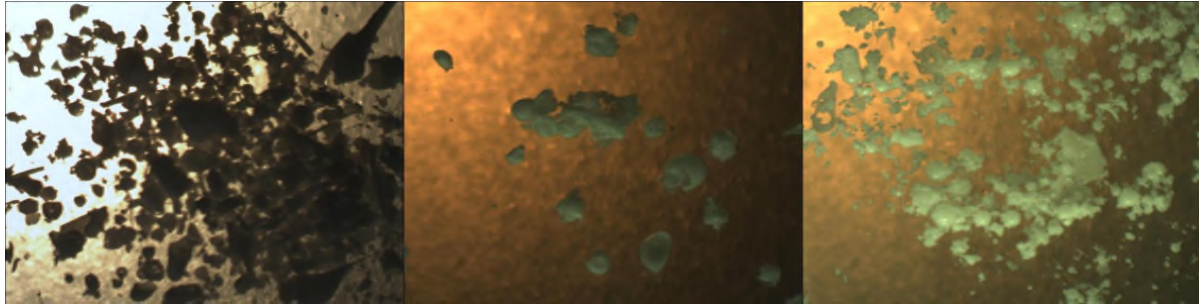


Figure II.15 : Observation des Microsphères H.B.4, H.B.5 et H.B.6 par microscope optique

Vue les images prises par microscopes optique, on note que les microsphères préparés avec l'EC-PVP comme matrice sont sphériques et elles continent des agrégations, en augmentant la quantité en PVP. Les microparticules préparées avec les polymères synthétiques conduits à des systèmes agrégés dû à la variété d'aspect physique et la masse moléculaires des polymères synthétisés

Diffraction des rayons X (DRX) :

L'appareil utilisé est un diffractomètre à poudre (Rigaku – Mini Flex 600) (Laboratoire synthèse et catalysé , université Ibn Kaldoun, Tiaret). Les analyses ont été réalisées à température ambiante. L'échantillon à analyser est placé sous forme de poudre sur un support plat. Les conditions générales d'acquisition correspondent à une plage angulaire en 2θ allant jusqu'à 70° .

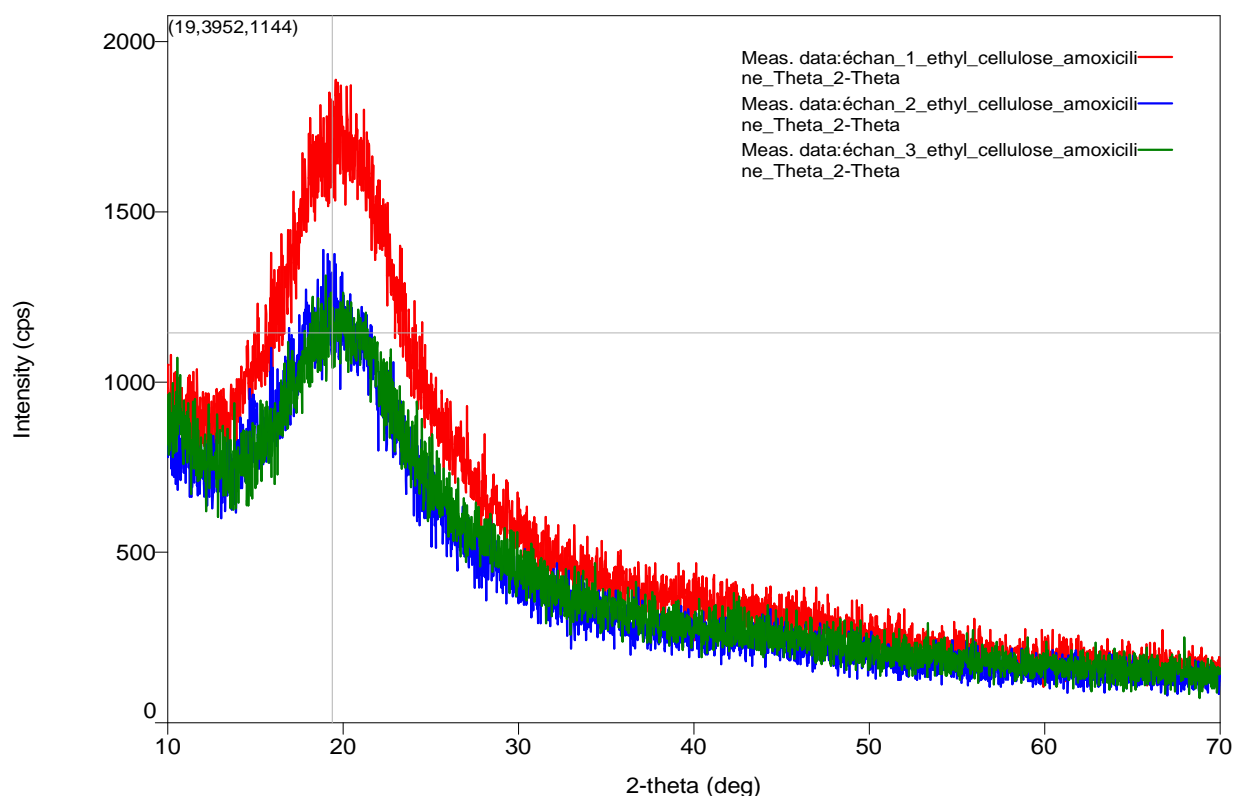


Figure II.16 : Spectres DRX des Microsphères HB1, HB2, HB3

Sur la figure (II.16) on donne les spectres DRX des microparticules composées d'un mélange polymérique "EC-PVP" comme matériau d'enrobage, et d'AMO comme principe actif. Ces spectres ont été comparés avec les spectres DRX d'AMO, d'EC et celles des microsphères composées d'EC et d'AMO qui sont réalisés par d'autres chercheurs (13,14) et classés en annexe.

Sur le Diffractogramme d'amoxicilline, on confirme clairement sa cristallinité par les pics caractéristiques DRX qui sont bien définis entre 2θ de $3C^\circ$ à $40C^\circ$. Alors que l'éthyle cellulose est un polymère semi-cristallin. Le spectre DRX des microsphères préparées par EC-AMO indique que l'amoxicilline se présente dans la partie cristalline de la matrice polymérique et la présence d'éthyle cellulose réduit la cristallinité d'amoxicilline.

Comparant les spectres DRX de nos microsphères HB1, HB2 et HB3 avec celle décrit au-dessus, on note l'absence des pics de cristallinité d'AMO dans les spectres DRX des microsphères. Cela nous permet de dire que l'AMO se situe dans la partie cristalline de la matrice polymérique et que la présence de PVP dans la formulation réduit en plus la cristallinité d'AMO.

II.II.5. Etude cinétique du relargage d'amoxicilline

II. II.5.1. Techniques expérimentales :

On va présenter dans cette partie les conditions expérimentales, les différents facteurs influençant les transferts de matières et les conditions de mesures des quantités de matières transférées au cours du temps.

Mode opératoire :

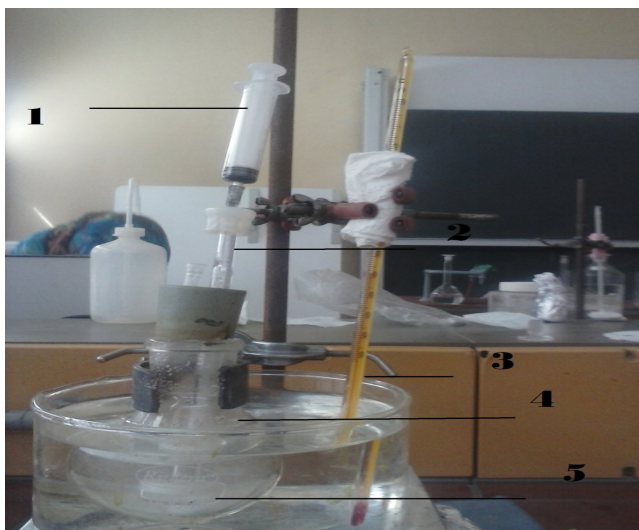
Pour la libération d'AMO à partir des microsphères, on a choisi de faire la libération dans un dispositif qui permet le passage du liquide physiologique et empêche l'acensement des microsphères lors nos prélèvements, le schéma est représenté ci-dessous.

Les microsphères chargées d'amoxicilline «**0.05g**» sont immergées dans le milieu reconstitué de pH=1,2, thermostaté à 37°C.

Le réacteur «**4**» est muni d'une agitation magnétique contrôlée (**500 r.p.m**) et chauffé par un agitateur chauffant à la température «**37°C**» mesurée à l'aide d'un thermomètre.

Le réacteur est bien bouché afin d'éviter toute évaporation du milieu, le liquide va passer par le verre fritté «**5**» et acenser dans le tube en verre par capillarité, ce qui permet de prélevé un volume V_p du milieu liquide à l'aide d'une seringue.

Le volume prélevé est dilué par un volume V_d du même milieu physiologique. La Densité Optique (D.O) ou l'Absorbance est ensuite déterminée par U.V pour chaque prélèvement.



1. Seringue pour prélèvements
2. Tube en verre
3. Thermomètre
4. Réacteur de 100mL
5. Verre fritté

Figure II.17 : Dispositif expérimental pour la libération d'AMO à partir des microsphères.

Préparation des milieux d'étude :

On a choisi de préparer un milieu qui rassemble au milieu physiologique gastrique de pH=1,2. Les quantités nécessaires à la reconstitution du milieu d'étude sont les suivantes :

- Milieu gastrique stomacal de **pH=1,2**
 - HCl 1N : 80 mL
 - NaCl : 02 grammes.
 - Eau distillée q.s.p 1000 mL.

Ces compositions sont conformes aux normes décrites par la pharmacopée Américaine U.S. P (12).

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 II.18 : pH et temps de séjour des matières solides le long du tractus digestif

II. II.5.2. Facteurs influençant les transferts de matières :

Dans la cinétique de libération d'un principe actif dans un milieu d'étude donné, il existe plusieurs facteurs influençant les transferts de matières. On les citera ci après :

- ✓ **L'agitation du milieu :** La concentration de la solution devrait être uniforme en tout point de la solution, et cette uniformité est maintenue grâce à l'action d'un agitateur magnétique dans le flacon (vitesse de rotation fixée à 500 rpm pour toutes les expériences), puisque la non agitation du milieu réactionnel entraînera la formation d'un gradient de concentration à l'intérieur de la solution, donc source d'erreur lors des analyses en spectrophotométrie U.V.

- ✓ **La température du milieu :** L'influence de la température est très importante dans les phénomènes de diffusion (intervient dans la solubilité du principe actif et facilite la diffusion). Toutes nos expériences ont été effectuées à température constante 37°C (température du corps humain), à l'aide d'un agitateur chauffant.

- ✓ **La nature du milieu, son pH et son volume :** La nature du milieu, comme la température, intervient sur la solubilité de l'agent actif, laquelle influera sur la diffusion.
 - ❖ Le pH du milieu influe sur la vitesse d'hydrolyse et sur la solubilité du principe actif.

 - ❖ Le volume du milieu influe d'une part sur la solubilité de l'agent actif, et d'autre part sur sa masse libérée au temps infini (temps à l'équilibre).

Cette influence du volume du liquide conduit à deux méthodes expérimentales :

- Méthode " **non sink** " : où le volume choisi (100 ml) est utilisé pour toute l'expérience. La concentration du principe actif augmente au cours de l'expérience.

- Méthode "**sink**" : le volume est constamment renouvelé par du liquide vierge, le volume utilisé est donc plus grand.

La première méthode (non sink) est beaucoup plus facile à réaliser, et c'est cette méthode que nous avons utilisée dans toutes nos expériences.

II. II.5.3. Conditions de mesures :

Afin d'assurer une meilleure reproductibilité des résultats des phénomènes observés et se rapprocher le plus possible des conditions physiologiques, nous avons maintenu constants tous les paramètres suscités pour éviter toute influence sur les transferts de matières :

- ✓ **La préparation des formes galéniques** : est faite de la même manière expliquée.
- ✓ **Le support de la forme galénique** : il est en fibres de verre, un peu élevé par rapport au barreau aimanté afin d'éviter les chocs qui peuvent s'y produire et permet aussi une bonne agitation et circulation du liquide autour de la forme galénique.
- ✓ **La composition du milieu d'étude** : la préparation du milieu liquide environnant se fait par quantité de 3 litres afin d'assurer toutes les dilutions nécessaires pour une même expérience avec le même liquide.
- ✓ **La température** : maintenue constante à 37°C à l'aide d'un agitateur chauffant.
- ✓ **L'agitation** : constante durant toutes nos expériences, et fixée sur 500 rpm à l'aide d'un agitateur magnétique.
- ✓ **La longueur d'onde maximale** : les mesures sont effectuées à l'aide d'un appareil UV. Vis calibré à une longueur d'onde fixe propre au principe actif étudié.

II. II.5.4. Analyse du principe actif

Recherche de λ_{\max} : La valeur de la longueur d'onde est déterminée en faisant les spectres U.V des solutions à des concentrations connues (10^{-3} - 10^{-4} mole. Litre $^{-1}$) d'amoxicilline. On donne ci-dessous la courbe spectrale d'absorption de la solution d'amoxicilline dans le milieu de pH=1.2.

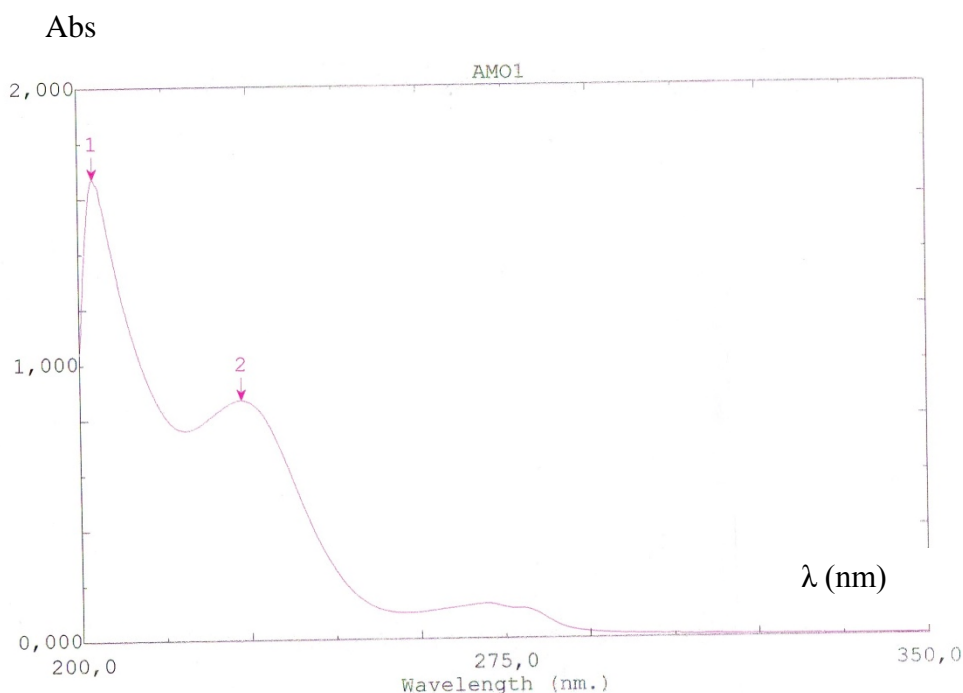


Figure II.19 : Le spectre d'absorption d'amoxicilline dans le milieu pH=1.2.

La valeur de λ_{\max} ainsi trouvée (λ_{\max} (AMO) = 228) est maintenue constante pour suivre le relargage du principe actif étudié (AMO).

L'appareil utilisé est le spectrophotomètre U.V 7305 JENWAY du Laboratoire de Chimie de la Faculté des Sciences des Matières de l'Université Ibn Khaldoun de Tiaret.

Droites d'étalonnage et Calcul de ϵ_{\max}

La Densité Optique (D.O) ou l'Absorbance (A) et la concentration (mole/litre) sont liées par la loi de Beer- Lambert :

$$(D.O)_{\max} = \log (I_{\max}/I_0) = \epsilon_{\max}.l.C \quad , \quad (D.O)_{\max} = \epsilon_{\max}.l.C \quad ,$$

où:

* I_{\max}/I_0 : est la transmittance.

- * ϵ_{\max} : le coefficient d'absorption spécifique ($\text{L.cm}^{-1}.\text{mole}^{-1}$).
- * C : la concentration en mole/l de la solution.
- * l : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

A partir de 5 solutions de concentrations connues, il est possible de tracer la «Droite d'Etalonnage », permettant de déterminer la valeur de ϵ_{\max} d'amoxicilline.

La valeur de ϵ_{\max} correspond à la valeur de la tangente de la droite $(D.O)_{\max}=f(C)$. La valeur trouvée est : $\epsilon = 1254 \text{ l.cm}^{-1}.\text{mole}^{-1}$.

On donne ci-dessous la droite d'étalonnage d'amoxicilline dans les pH=1,2.

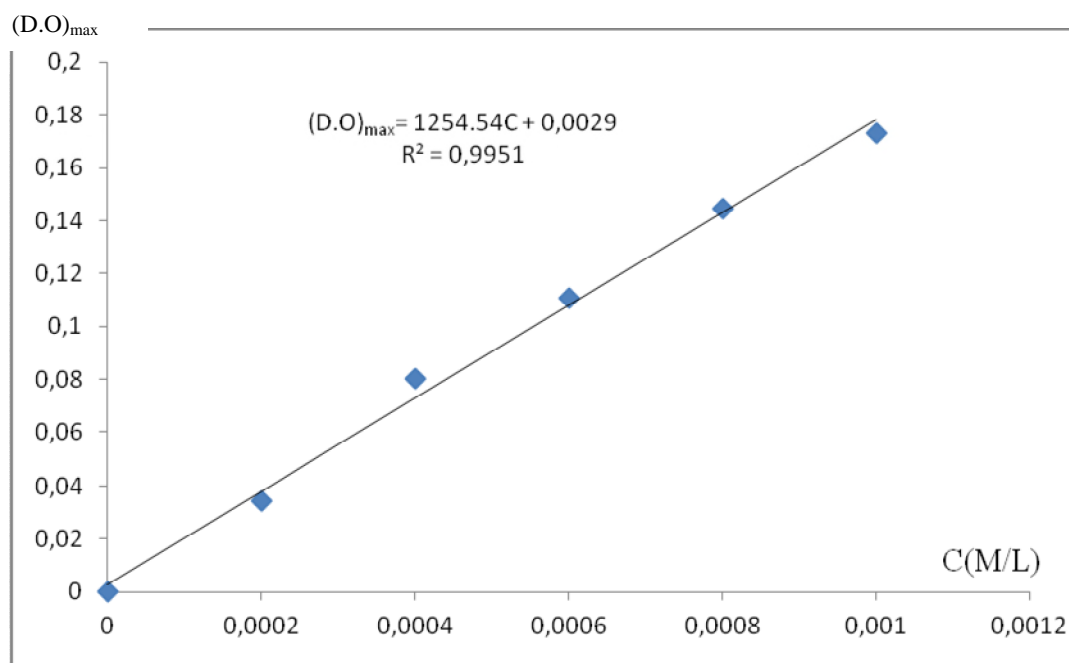


Figure II.20 : Courbe d'étalonnage d'amoxicilline à pH=1,2 et T 37°C.

Références du chapitre II :

- (1) Leclerc A H, Zhang X, Topaloglu H, Cruaud C, Tesson F, Weissenbach J, Tomé F M, Nat Genet 1995; 11; 216-218.
- (2) Derrieu G, Raynier B, Ascher F, Gardey L, Revue Méd. Vét, 2000; 151, 2, 109-117.
- (3) Kiil S, Dam-Johansen K, J Control.Release, 2003; 90, 1-21.
- (4) Mahmood I, Chengzhi C, Kalsoom M, Yan H, Hui L, Muhammad A, J Chem Soc Pak, 2011; 33(5), 634-639.
- (5) Lui H, O'Mahony C , Au douin F, Ventura C, Morris M, Heisse A, 2012; 213(1), 108-115.
- (6) Kenawy E, El- Shanshourg A, Omar Shaker N, El Sadek B, Khattab A , Badr B-I, 2011; 120, 2734-2742.
- (7) Brandrup J, Immergut E H, Grulke E H, « Polymer hand book » Vol II 1999; Wiley-Interscience; Hoboken; New-Jersey USA.
- (8) Hueper W C, Archs Path 1959; 67; 589.
- (9) Bischoff F, J Chin Chem Soc 1972; 18(9); 869.
- (10) Ravin H A, Seligman A M, Fine J, New Engl J Med 1952 ; 247 ; 921.
- (11) Kaczmariski, K., & Bellot, J. C., Acta Chromatographica,2003, 13, 22-37.
- (12) United States Pharmacopeia (USP 27), 2004, The National Formulary (NF 22).
- (13) Abdelmalek I., Svahn I., Mesli S., Simonneaux G., Mesli A., J. Mater. Environ. Sci., 2014, 5 (6), 1799-1807. ISSN : 2028-2508.
- (14) Mouffok M., Mesli A., Abdelmalek I., Gontier E., J. Serb. Chem. Soc.,2016, 81 (0) 1–19, doi: 10.2298/JSC160308068M

Chapitre III
Etude de la libération de
l'amoxicilline

III.I. Analyse des quantités transférées

III.I. 1. Introduction :

Les cinétiques de libération ont été suivies à l'aide d'un spectromètre UV-Vis 7305 JENWAY préalablement calibré à la longueur d'onde λ_{\max} du principe actif (AMO) dans le milieu considéré.

Dans le cas où le principe actif est dispersé seul dans la matrice d'enrobage (Microsphère), sa libération par diffusion à travers cette matrice dépend de trois facteurs essentiels :

- La vitesse de « **pénétration** » du liquide dans la forme galénique à travers la structure polymérique.
- La vitesse de « **dissolution** » du principe actif dans le liquide piégé.
- La « **diffusion** » du principe actif à travers la matrice polymérique.

III.I. 2. Analyse de la quantité transférée :

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 polymère-matrice.

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

Le taux de principe actif (AMO) libéré est déterminé en fonction du temps dans le milieu de dissolution.

A chaque instant t , on prélève un volume V_p de la solution étudiée qu'on dilue avec du milieu d'étude de même pH, dans une fiole jaugée 10 cm^3 , puis on lit la D.O de la solution diluée sur l'appareil calibré sur λ_{\max} correspondant (le volume de dilution est choisi de façon à pouvoir se situer sur une valeur de D.O située dans le domaine linéaire de la droite d'étalonnage).

La concentration de la solution diluée (C_d) est obtenue en appliquant la loi de Beer-Lambert :

$$D.O = \varepsilon \cdot C_d \cdot l \text{ où } (l = 1\text{cm}) \text{ et } C_d = D.O / \varepsilon$$

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

Pour aboutir à la masse m_t de l'agent actif dans le flacon, on applique l'équation :

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

Avec :

V_F : volume du flacon (réacteur) (100 mL)

V_d : volume de la fiole de dilution (10cm³)

V_p : volume prélevé

M_M : Masse molaire du principe actif

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

Le pourcentage du principe actif libéré est le rapport de la masse libérée m_t sur la masse initiale en principe actif m_i contenu dans la forme galénique.

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

III.II. Recherche de l'espèce prédominante d'amoxicilline :

Puisqu'on étudie la libération du principe actif dans le milieu pH=1,2 très acide, la connaissance de la particule diffusante dans le milieu d'étude est importante. Cela se fait en tenant compte des pks du principe actif (AMO).

L'amoxicilline a trois pk = 2,4, 7,4 et 9,6 correspondants respectivement aux fonctions acide carboxylique, l'amine et le phénol (1).

On applique l'équation d'Henderson pour apprécier les rapports des concentrations $(C_{16}H_{19}N_3O_5S)/(C_{16}H_{15}N_2O_5S, NH_3^+)$ (Base)/ (Acide). A titre exemple, on donne les calculs pour le pK 2,4 à pH=1,2.

$$\begin{aligned} \text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[B]}{[A]} &\Rightarrow 1,2 = 2,4 + \log \frac{[B]}{[A]} \\ &\Rightarrow \log \frac{[B]}{[A]} = - 1,2 \\ &\Rightarrow \frac{[B]}{[A]} = 0,30 \end{aligned}$$

Les autres valeurs sont classées dans le tableau III. 1 :

<i>pK</i>	<i>2,4</i>	<i>7,4</i>	<i>9,6</i>
pH=1,2	0,06	6,3	$3,98 \cdot 10^{-9}$

Tableau III.1 : Les valeurs $\frac{[B]}{[A]}$ dans le pH =1,2.

En vue des valeurs classées dans le tableau. On déduit que, dans le pH=1,2, la concentration de la particule $C_{16}H_{15}N_2O_5S, NH_3^+$ est importante par rapport aux autres particules. La longueur d'onde λ_{max} utilisée dans notre étude correspondent aux particule majoritaire dans le milieu d'étude.

III.III. Cinétique de relargage d'amoxicilline

III.III.1. Introduction :

Les cinétiques de libération ont été suivies à l'aide d'un spectromètre UV-Vis. Cette appareil étant préalablement calibré à la longueur d'onde λ_{\max} de l'amoxicilline dans le milieu considéré.

Dans le cas où le médicament est dispersé seul dans la matrice d'enrobage, sa libération par diffusion à travers cette matrice dépend de trois facteurs essentiels :

- La vitesse de « pénétration » du liquide dans la forme galénique à travers la structure du polymère-matrice.
- La vitesse de « dissolution » du principe actif dans le liquide piégé.
- La « diffusion » du principe actif à travers la matrice polymérique.

L'objectif de cette étude cinétique est de comparer l'effet « retard » quant à la libération de ce principe actif à travers différentes matrices polymériques.

III.III. 2. Etude de la libération d'amoxicilline à pH=1,2 :

Afin de pouvoir évaluer le taux relargage d'AMO dans le milieu choisi pH = 1,2, en fonction du temps et de la composition massique, on a réalisé des formes galéniques type microsphères.

Les cinétiques correspondantes aux différentes formes ont été réalisées dans les mêmes conditions opératoires de température (37°C), d'agitation (500 r.p.m), de volume initial dans le flacon (100 mL) et de volume des prises d'essais (1 ml), afin de pouvoir comparer les résultats.

Les résultats des cinétiques de libération d'AMO dans le pH=1,2 à partir des microsphères sont regroupés dans les figures (III.1 , III.2 , III.3 , III.4 , III.5, III.6 , III.7) .

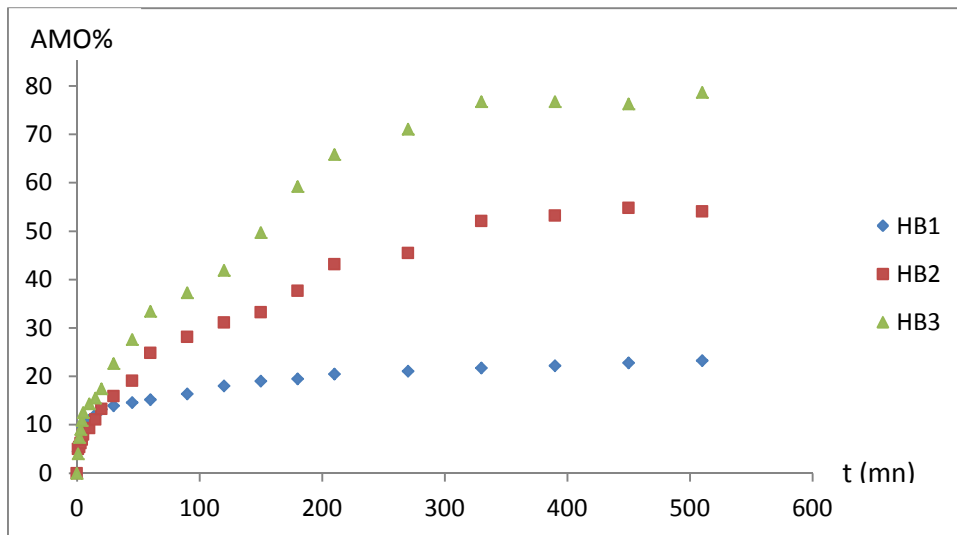


Figure III.1 : % principe actif (AMO) libéré en fonction du temps à partir des formulations HB1, HB2 et HB3 (PH=1,2, T = 37°C, 500 r.p.m).

Les microsphères préparées avec un taux élevé de PVP libèrent plus par rapport à celle préparées avec des quantités faible. On peut dire que la présence de PVP favorise la libération rapide d'AMO du à sa solubilité dans l'eau. En comparant les formulations HB1, HB2 et HB3, on peut déduire que HB1 permet d'avoir la libération retard par rapport aux autres. Il nous reste à montrer que la quantité libérée au cours du temps (20%) se trouve dans la zone thérapeutique pour confirmer cette conclusion.

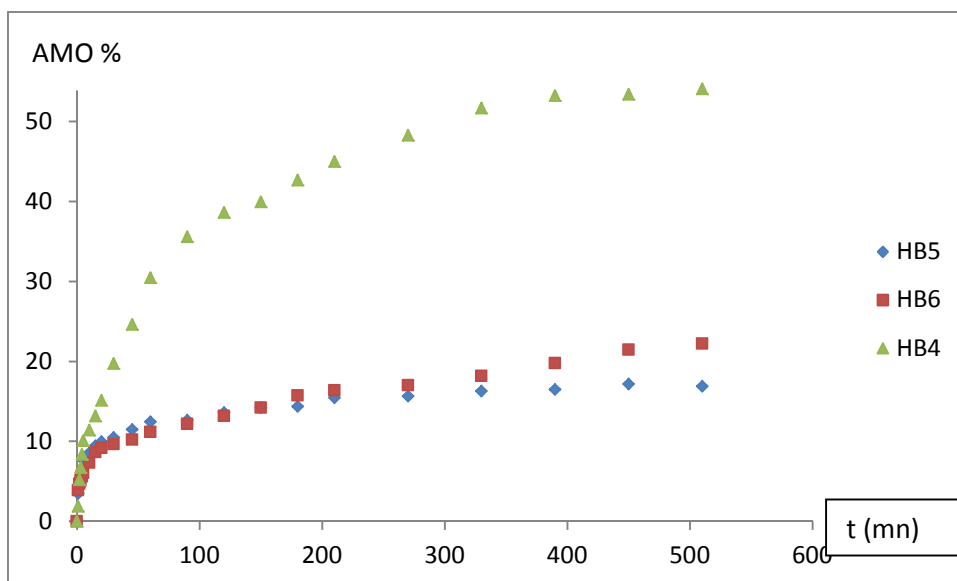


Figure III.2 : % principe actif (AMO) libéré en fonction du temps à partir des formulation HB4, HB5 et HB6 (PH=1,2, T = 37°C, 500 r.p.m).

Les microsphères préparées avec les polymères synthétiques conduits à des libérations retardées avec différence de taux de libération, on remarque qu'avec le copolymère qui a la plus faible masse viscosimétrique, on obtient un taux de libération important. Les polymères (PMMA, PSt) conduit à une libération retardée. Il n'y pas pratiquement de différence de taux de libération à partir des formulations correspondants.

III.III.3. Modélisation des cinétiques par les lois classiques :

On a essayé d'attribuer un ordre réactionnel classique à ces différentes cinétiques.

On donne ci-dessous, les courbes obtenues pour les ordres cinétiques classiques : $n = 0$, $n = 1$ et $n = 2$ pour les microsphères HB1 (PH=1,2).

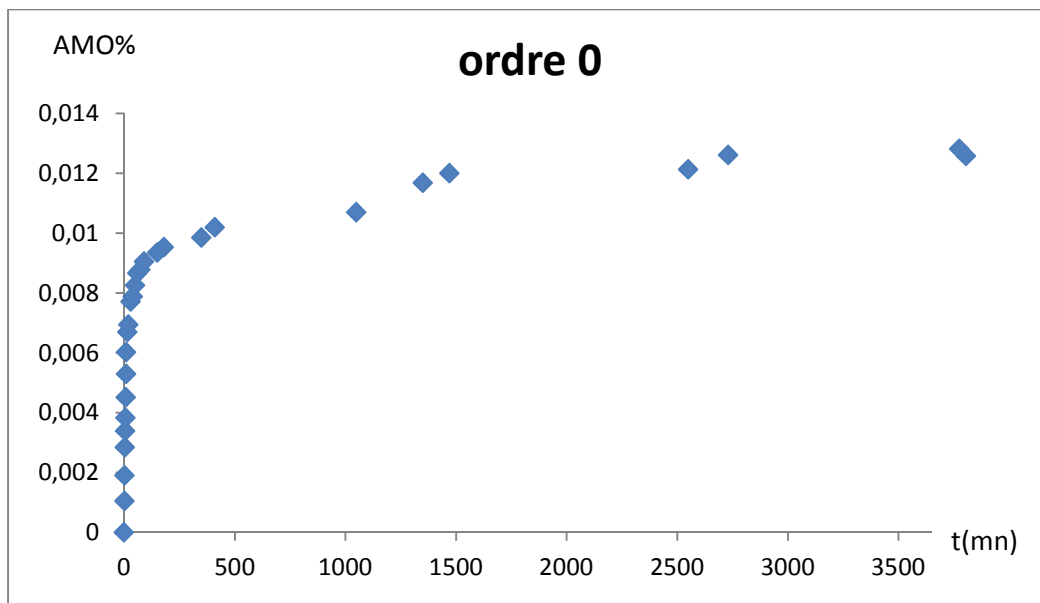


Figure III. 3 : % principe actif (AMO) libéré à partir de HB1 en fonction du temps PH=1,2, T = 37°C, 500 r.p.m).

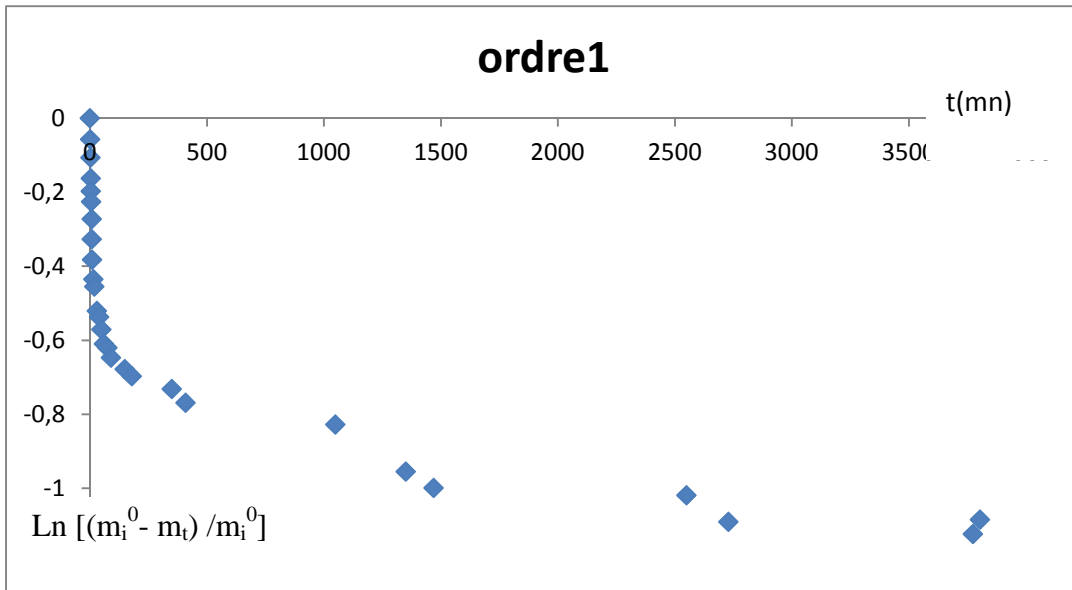


Figure III. 4 : $\text{Ln} [(m_i^0 - m_t) / m_i^0]$ en fonction du temps (des microsphères HB1)
(PH= 1,2, T=37 C°, 500 r.p.m).

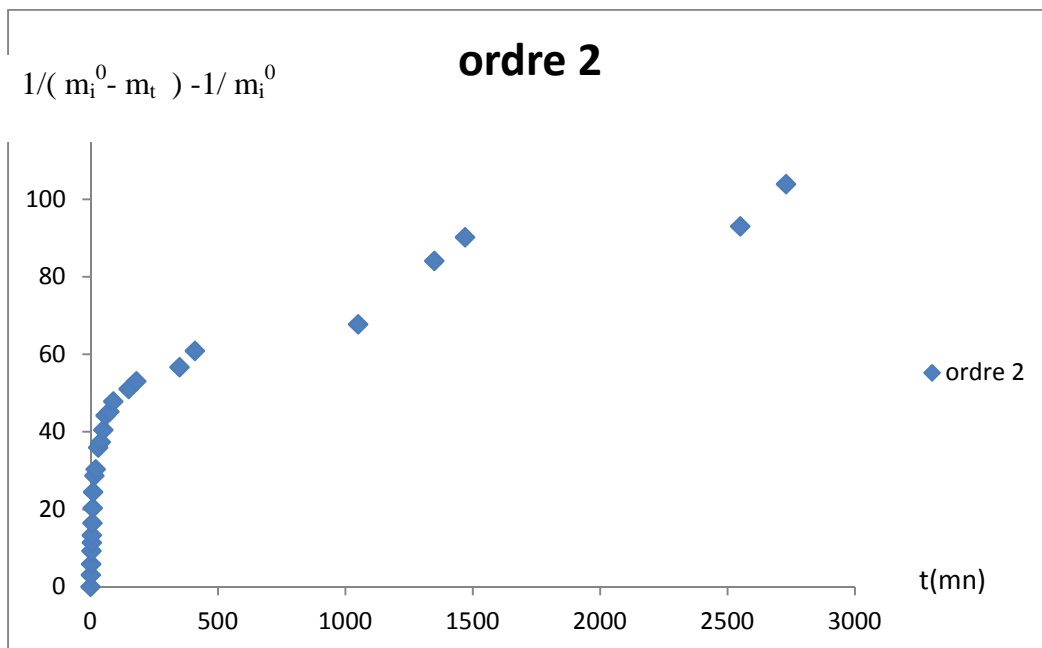


Figure III. 5 : $1/(m_i^0 - m_t) - 1/ m_i^0$ en fonction du temps(les microsphères HB1)
(pH 1,2, T =37C°, 500 r.p.m).

Aucune linéarité n'a pu être obtenue. Par contre, en traçant le pourcentage du principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps, on obtient une nette linéarité des points expérimentaux, essentiellement aux temps courts de la cinétique.

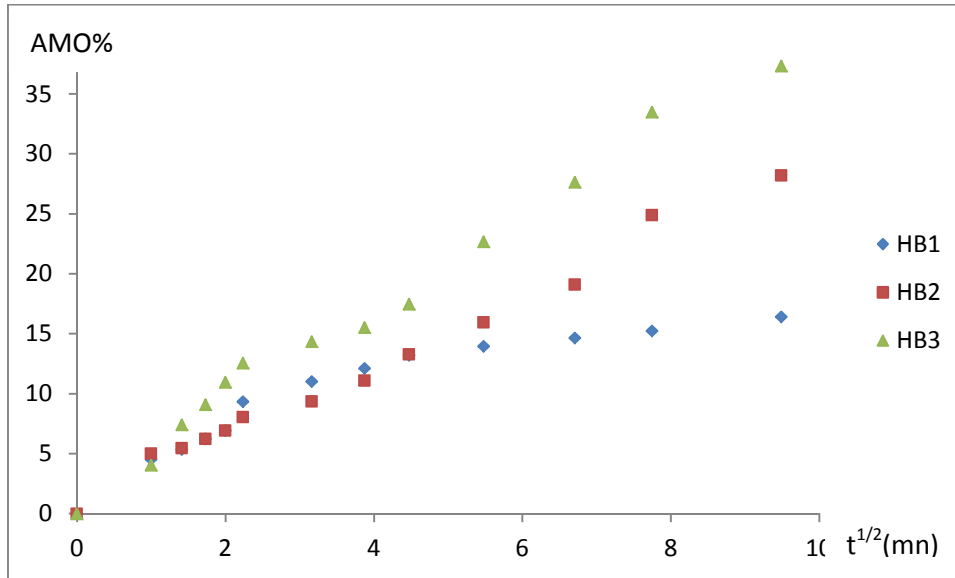


Figure III. 6 : % AMO libéré en fonction de la racine carrée du temps (les microsphères HB1, HB2 et HB3) (pH=1,2, T 37°C, 500 r.p.m).

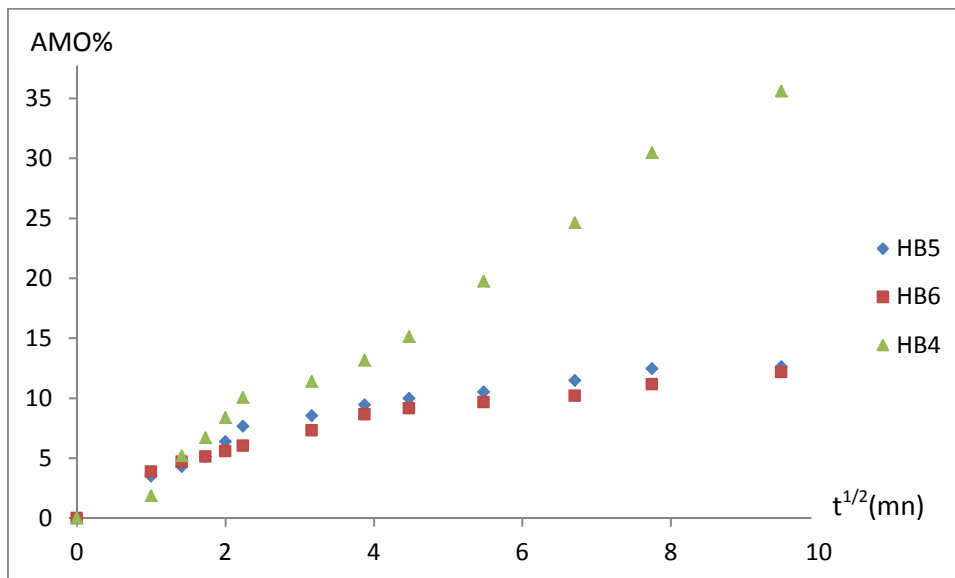


Figure III. 7 : % AMO libéré en fonction de la racine carrée du temps (les microsphères HB4, HB5 et HB6) (pH=1,2, T 37°C, 500 r.p.m).

Le suivi de la libération d'AMO dans le milieu d'étude pH=1,2 a confirmé la linéarisation des points expérimentaux de la quantité de matière transférée en fonction de la racine carrée du temps. Ce qui nous amène à dire que ces cinétiques admettent une étape limitante diffusionnelle, type Fickienne.

Les droites obtenues ne passent pas par l'origine, on remarque une légère courbure aux premiers temps d'immersion de la forme galénique. Cette courbure peut être expliquée par une mise en équilibre de la forme galénique dans le milieu d'étude : contact de la forme galénique avec le liquide, pénétration du liquide à travers les pores, solubilisation du principe actif piégé à la surface et formation d'une pellicule d'eau à la surface de la forme galénique.

III.III.4. Modélisation des cinétiques par la loi d'Higuchi:

Dans cette partie, on a essayé de modéliser les cinétiques de relargage d'amoxicilline réalisées dans le milieu physiologique gastrique selon l'équation d'Higuchi. Les résultats trouvés sont regroupés dans le tableau III . 2 suivant :

<i>Code</i>	<i>Equation d'Higuchi</i>
	$Q_t = K_H t^{1/2} + c$
HB1	$Q_t = 3,89 t^{1/2} + 1,61$
HB2	$Q_t = 2,87 t^{1/2} + 0,94$
HB3	$Q_t = 1,61 t^{1/2} + 3,81$
HB4	$Q_t = 3,78 t^{1/2} - 0,32$
HB5	$Q_t = 1,23 t^{1/2} + 3,17$
HB6	$Q_t = 1,12 t^{1/2} + 2,95$

Tableau III. 2 : Modélisation des cinétiques selon l'équation d'Higuchi.

Les résultats donnés par les équations d'Higuchi, montrent que la valeur de la constante de libération d'Higuchi (k_H) de l'ordre de 1- 4 $mn^{1/2}$ pour toutes les microsphères préparées.

Nous avons constaté que la constante « c » est positive pour les cinétiques de libération dû à l'existence du principe actif (AMO) sur la surface de la forme galénique étudiée, qu' accélère alors la libération de ce dernier aux premiers moments de la réaction,

autrement dit au premier contact de la forme galénique avec le milieu réactionnel ; ce phénomène est appelé le « burst effect » (2, 3).

Lorsque nous reportons le pourcentage d'amoxicilline libéré en fonction du temps, nous remarquons que quel que soit la matrice polymérique, les profils de libération sont sensiblement identiques, en particulier sur les premières heures. Les cinétiques de libération d'AMO semblent au temps courts généralement confondues, mais allons plus loin, ils sont néanmoins différentes.

Lorsque nous appliquons les modèles de cinétique classique 0, 1 et 2, on ne remarque aucune correspondance de loi, par contre si on modélise les cinétiques selon les lois de Fick et d'Higuchi, on obtient une nette linéarité surtout au temps courts, ce qu'il nous confirme que nos cinétiques admettent une étape limitante diffusionnelle de type fickienne.

Les coefficients de corrélation sont voisins de 0,90 pour le pourcentage libéré en fonction de la racine carrée du temps courts.

Références du chapitre III :

- (1) Abdelmalek I., Mesli A., Bendahmane M., Chafi N., Simonneaux G., J. Mater. Environ. Sci. 5 (1), 2014, 49-56
- (2) Tahara K., Yamamoto K., Nishihata T., Journal of controlled release, 1995, 35, 59- 66.
- (3) Mourao S.C., Da Silva C., Bresolin T.MB., Serra C.H.R., Porta V., Int. J. of Pharmaceutics, 2010, 386,201.

Résultat et discussion

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans la première partie de ce travail, nous avons synthétisé des polymères et préparé des formes galéniques matricielles « microsphères » supports de principe actif « amoxicilline ».

Les polymères sont synthétisés par voie radicalaire utilisant le peroxyde de benzoyle comme amorceur. Les produits obtenus sont caractérisés par FTIR. Les rendements et les tests de solubilité sont ainsi déterminés.

Les microsphères sont préparées par microencapsulation par évaporation de solvant, les microsphères préparées ont été caractérisés par IR, microscope optique et DRX.

La deuxième partie se concentre sur l'étude cinétique de la libération d'amoxicilline dans un milieu physiologique reconstitué pH=1,2 porté à 37°C.

La solubilisation et le passage du principe actif vers le liquide physiologique a montré une libération contrôlée par la diffusion. La libération a été suivie par spectrophotométrie UV-VIS.

Toutes nos cinétiques de relargage de l'amoxicilline à ont été réalisées dans les mêmes conditions opératoires de température, de volume et de vitesse d'agitation.

Les résultats de cette étude cinétique nous a montré l'existence simultanée de deux transferts de matières au niveau de la forme galénique :

- Le liquide artificiel diffusant dans la structure enchevêtrée de la matrice.
- Le principe actif solubilisé diffusant hors de la matrice polymérique.

Ces transferts de matières n'admettent aucun ordre cinétique classique et présentent des étapes limitantes diffusionnelles du type Fickien. A partir des différentes solutions numériques et analytiques proposées par Cranck, basées sur les lois de Fick.

Il a été possible de déterminer les coefficients de vitesse de diffusion pour les cinétiques de la libération d'amoxicilline utilisant la loi d'Higuchi.

Toutes nos hydrolyses ont été réalisées in-vitro, dans un milieu physiologique reconstitué artificiel, loin des conditions réelles de l'organisme humain. Les résultats expérimentaux ne donnent en réalité qu'une idée générale sur les phénomènes de diffusion.

Cette étude ne sera complète qu'avec une étude in-vivo vu l'importance de l'activité des enzyme (gastriques) sur la dégradation du bol alimentaire, en essayant de se rapprocher le plus fidèlement possible des conditions physiologiques réelles par l'addition de certains ingrédients tels que les sels biliaires, les enzymes..., car la diffusion dans ce cas, pourrait être « accélérée » ou « retardée ».

Pour des essais in-vivo, il est impératif de disposer d'une animalerie afin d'avoir une meilleure approche.

C(g/ml)	t(s)	t ₀ (s)	$\eta_{sp} t-t_0/t_0$	$\eta_{red}=\eta_{sp}/C$
0.0025	21.15	17.71	0.1942	77.69
0.00178	19.88	17.71	0.1225	68.84
0.00138	19.18	17.71	0.083	60.15
0.00113	18.78	17.71	0.060	53.47
0.000892	18.43	17.71	0.040	45.58

Tableau : Résultats viscosimétriques du PSt

C(g/ml)	t(s)	t ₀ (s)	$\eta_{sp} t-t_0/t_0$	$\eta_{red}=\eta_{sp}/C$
0.0025	19.62	17.71	0.1078	43.14
0.00178	18.85	17.71	0.064	36.16
0.00138	18.52	17.71	0.046	33.14
0.00113	18.35	17.71	0.036	31.98
0.000892	18.13	17.71	0.024	26.59

Tableau : Résultats viscosimétriques du copolymère

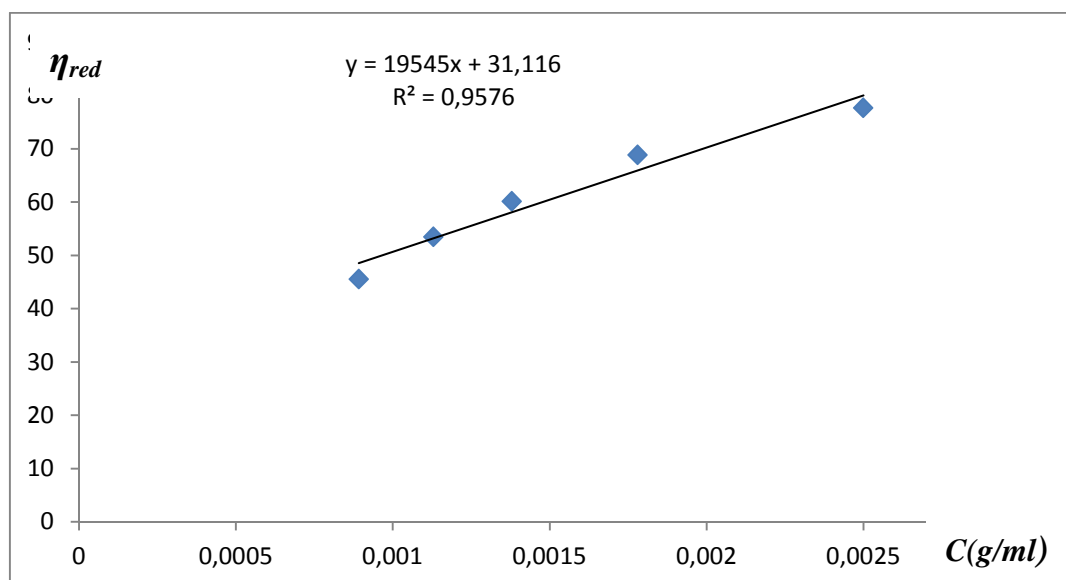


Figure : Droite viscosimétrique de PSt.

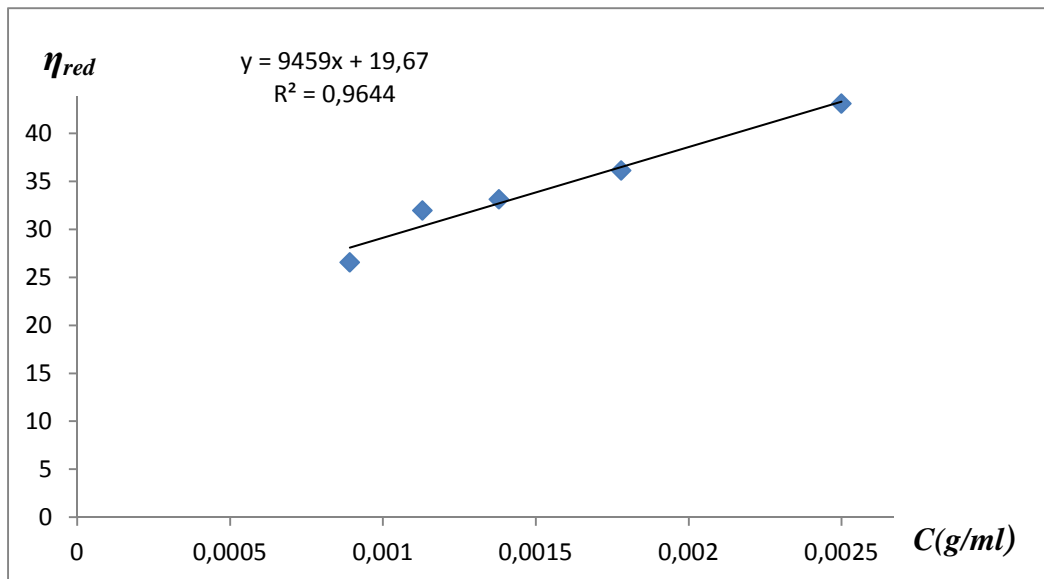


Figure : Droite viscosimétrique du copolymère.

Classe (µm)	Centre de classe	Effectif n_i	$n_i \cdot d_i$	Fréquence en nombre	$n_i \cdot d_i^2$ (10^3)	Fréquence en surface	$n_i \cdot d_i^3$ (10^3)	Fréquence en masse	$n_i \cdot d_i^4$ (10^3)
0	0			0		0		0	
0-100	50	266	13300	81,84615385	665000	22,52328535	33250000	6,316789361	1662500000
100-200	150	35	5250	10,76923077	787500	26,67231160	11812500	22,44122536	17718750000
200-300	250	24	6000	7,384615385	150000	50,80440305	37500000	71,24198528	93750000000
Somme		325	24550	100	2952500	100	52637500	100	1,13131E+11

Tableau : Résultats Granulométriques des microsphères HB2

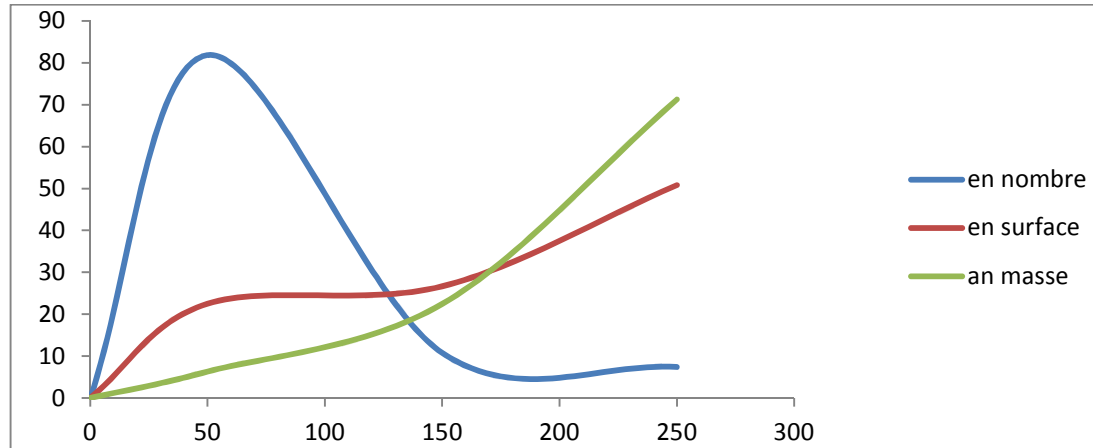


Figure : Les courbes de distribution en taille des microsphères HB2

Classe (μm)	Centre de classe	Effectif n_i	$n_i \cdot d_i$	Fréquence en nombre	$n_i \cdot d_i^2$ (10^3)	Fréquence en surface	$n_i \cdot d_i^3$ (10^3)	Fréquence en masse	$n_i \cdot d_i^4$ (10^3)
0	0			0		0		0	
0-100	50	84	4200	54,90196078	210000	7,947019868	10500000	2,047282476	525000000
100-200	150	47	7050	30,71895425	1057500	40,01892148	15862500	30,92858884	2,3794E+10
200-300	250	22	5500	14,37908497	1375000	52,03405866	34375000	67,02412869	8,5938E+10
Somme		153	16750	100	2642500	100	51287500	100	1,1026E+11

Tableau : Résultats Granulométriques des microsphères HB3

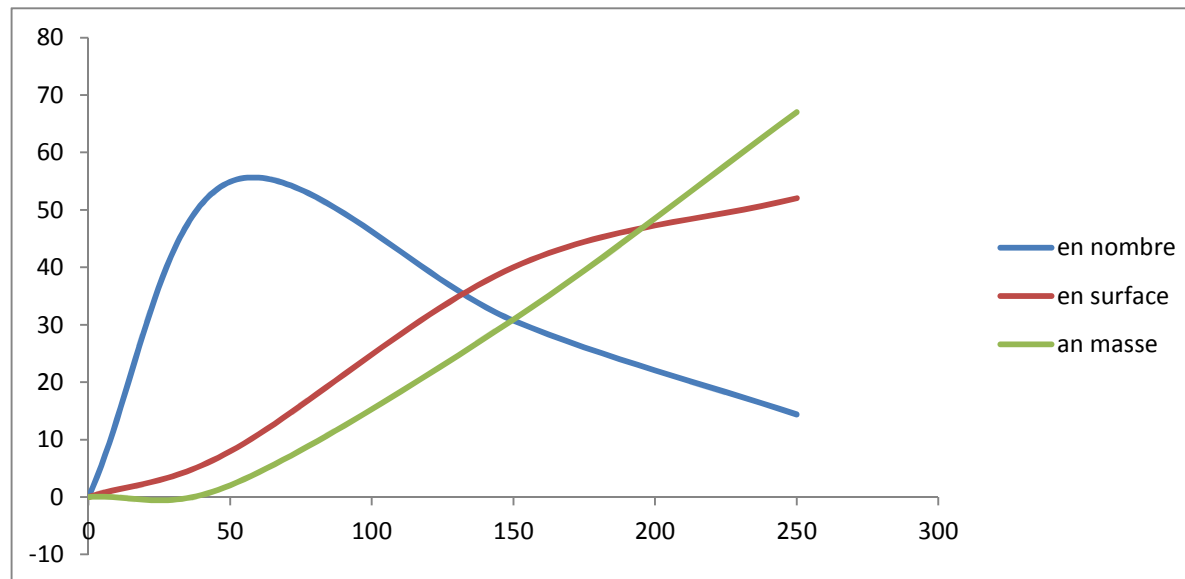


Figure : Les courbes de distribution en taille des microsphères HB3

Classe (µm)	Centre de classe	Effectif n_i	$n_i \cdot d_i$	Fréquence en nombre	$n_i \cdot d_i^2$ (10^3)	Fréquence en surface	$n_i \cdot d_i^3$ (10^3)	Fréquence en masse	$n_i \cdot d_i^4$ (10^3)
0	0			0		0		0	
0-100	50	150	7500	78,53403141	375000	17,8784267	18750000	4,66272925	937500000
100-200	150	20	3150	10,9947644	472500	22,5268176	70875000	17,6251165	1,0631E+10
200-300	250	21	5000	10,47120419	125000	59,5947556	31250000	77,7121541	7,8125E+10
Somme		191	15650	100	209750	100	40212500	100	8,9694E+10

Tableau : Résultats Granulométriques des microsphères HB4

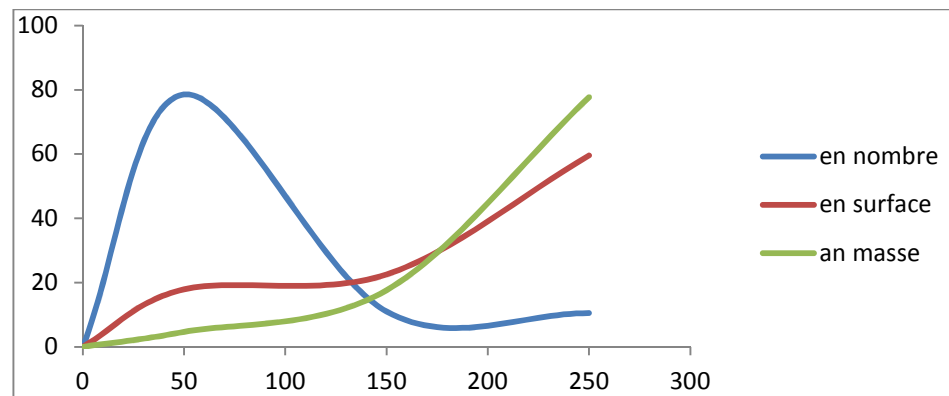


Figure : Les courbes de distribution en taille des microsphères HB4

Classe (µm)	Centre de classe	Effectif n_i	$n_i * d_i$	Fréquence en nombre	$n_i * d_i^2$ (10^3)	Fréquence en surface	$n_i * d_i^3$ (10^3)	Fréquence en masse	$n_i * d_i^4$ (10^3)
0	0			0		0		0	
0-100	50	50	2500	51,54639175	125000	6,570302234	6250000	1,621796951	312500000
100-200	150	29	4350	29,89690722	652500	34,29697766	97875000	25,39734025	1,4681E+10
200-300	250	18	4350	18,55670103	112500	59,13272011	28125000	72,9808628	7,0313E+10
Somme		97	11350	100	1902500	100	38537500	100	8,5306E+10

Tableau : Résultats Granulométriques des microsphères HB5

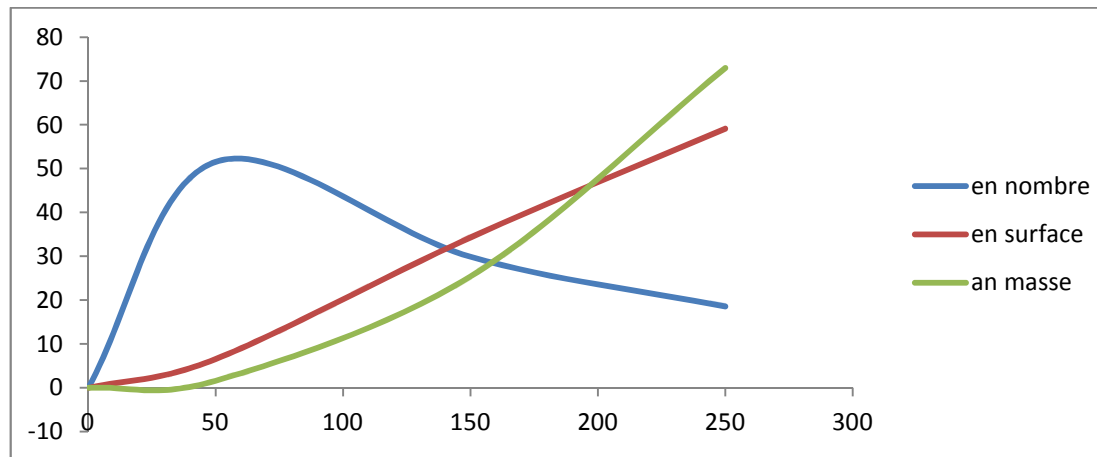


Figure : Les courbes de distribution en taille des microsphères HB5

Classe (µm)	Centre de classe	Effectif n_i	$n_i \cdot d_i$	Fréquence en nombre	$n_i \cdot d_i^2$ (10^3)	Fréquence en surface	$n_i \cdot d_i^3$ (10^3)	Fréquence en masse	$n_i \cdot d_i^4$ (10^3)
0	0			0		0		0	
0-100	50	1097	54850	93,20305862	2742500	49,84098137	137125000	19,55785345	6856250000
100-200	150	56	8400	4,757858963	1260000	22,89868242	189000000	26,95667677	2,835E+10
200-300	250	24	6000	2,039082413	1500000	27,26033621	375000000	53,48546978	9,375E+10
Somme		1177	69250	100	5502500	100	701125000	100	1,2896E+11

Tableau: Résultats Granulométriques des microsphères HB6

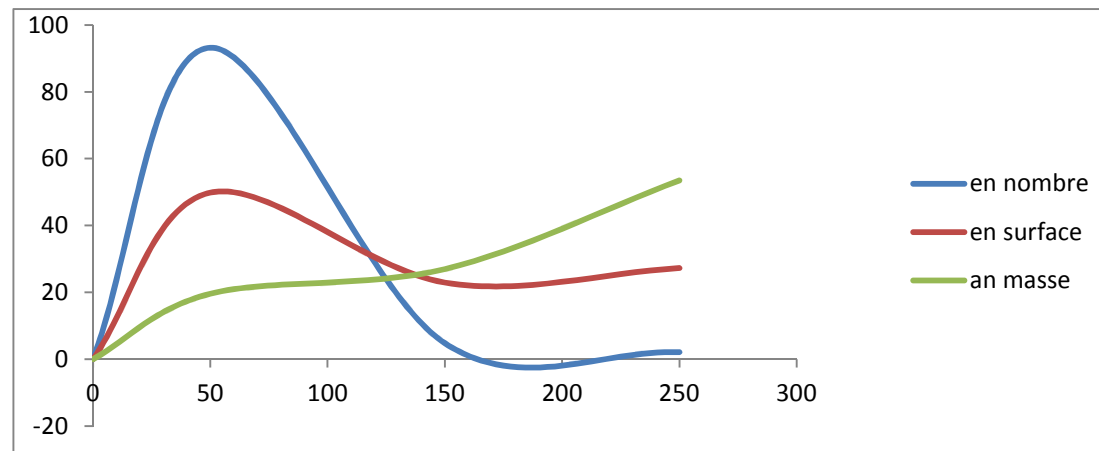


Figure : Les courbes de distribution en taille des microsphères HB6

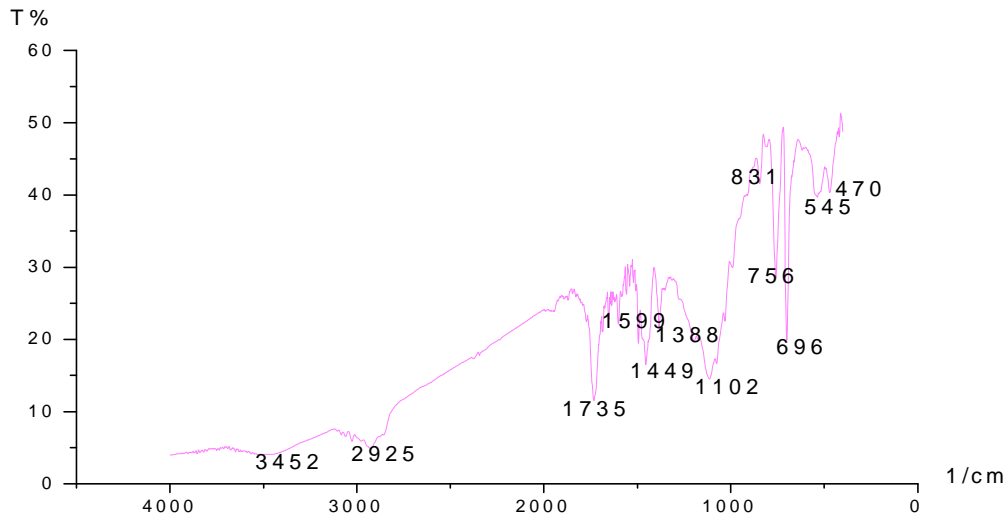


Figure : Le spectre IR des microsphères HB4

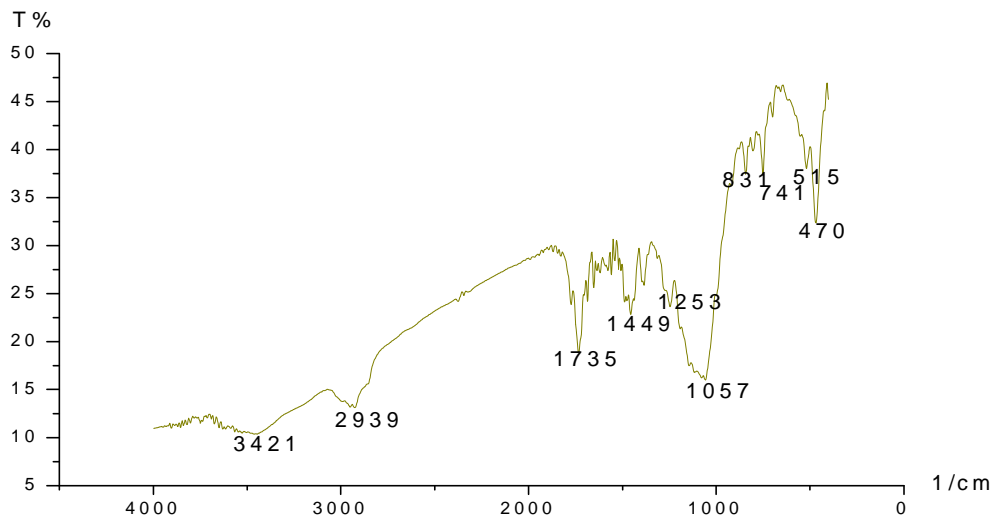


Figure : Le spectre IR des microsphères HB5

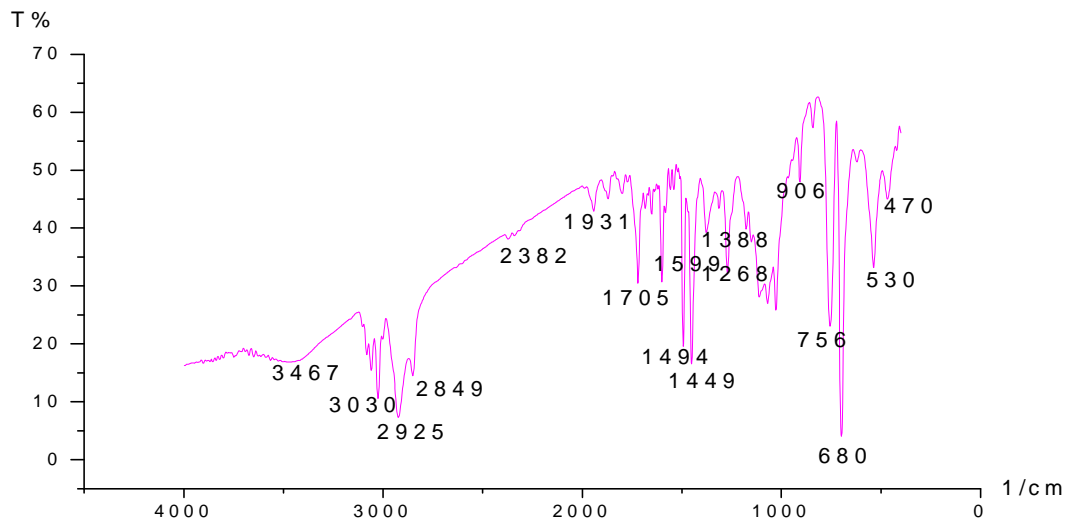


Figure : Le spectre IR des microsphères HB6

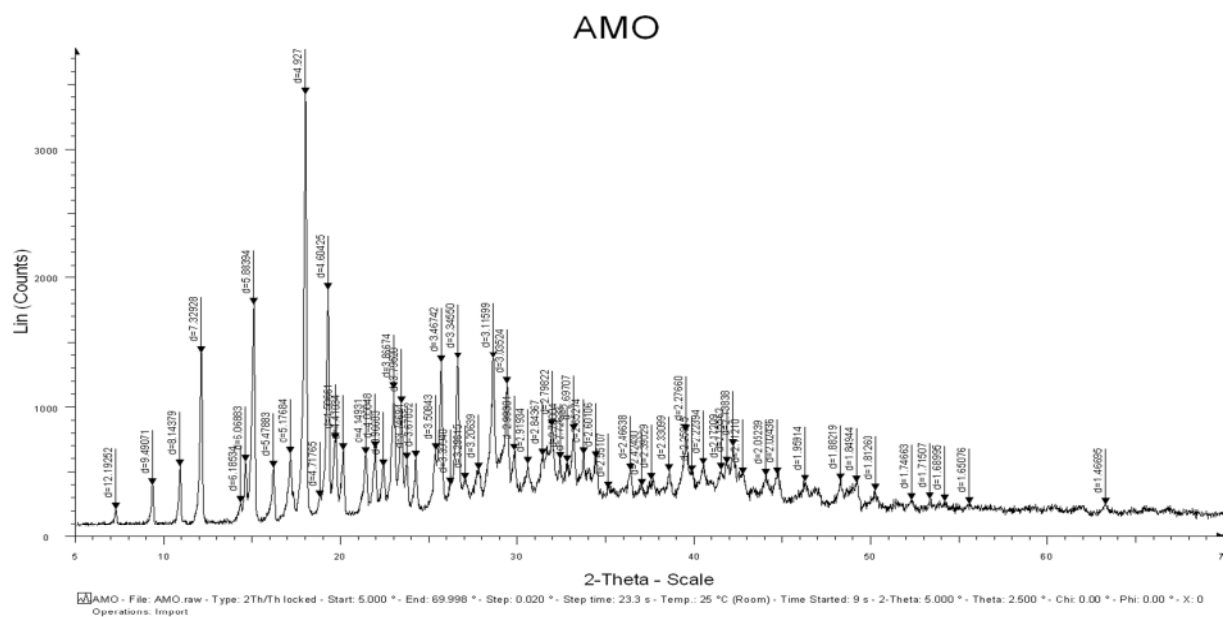


Figure : Spectre DRX de l'amoxicilline pure .

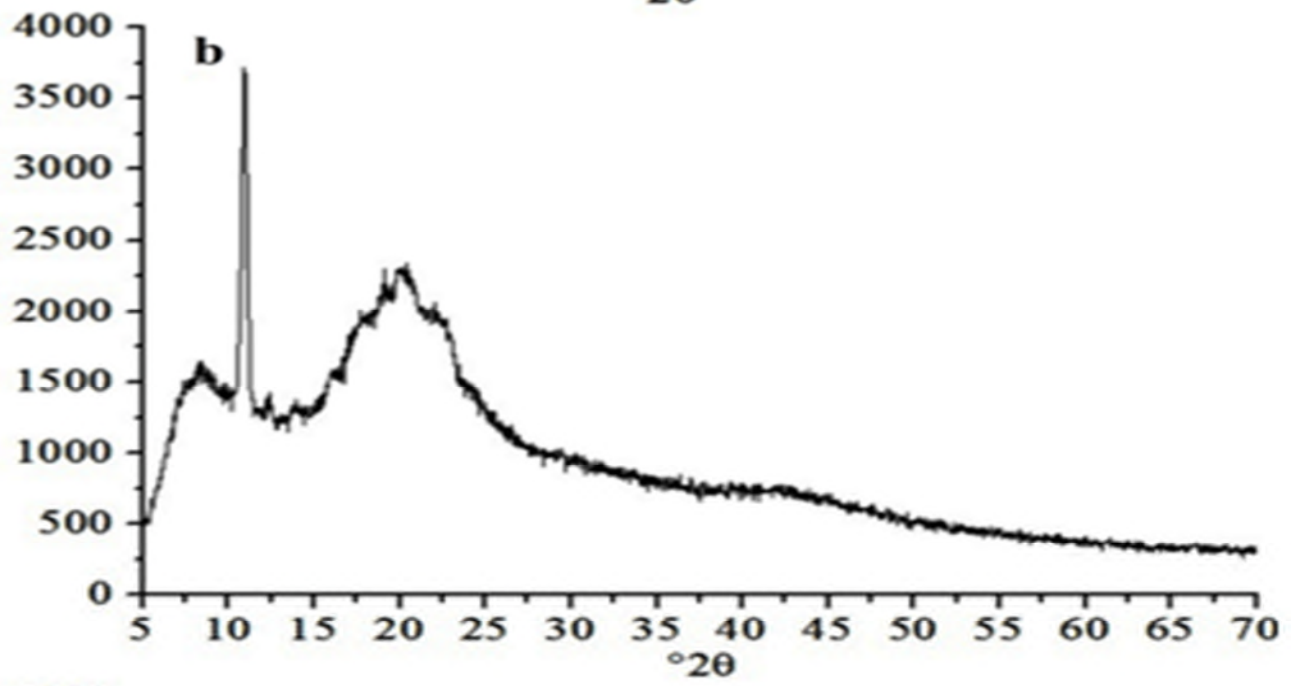


Figure : Spectre DRX de l'ethylcellulose pure (EC).

**Formulation et caractérisation des microparticules chargées d'un principe actif.
Evaluation de l'effet retard de PA à partir de différents systèmes polymériques**

ملخص: إن هذا البحث يتعلق بالدراسة الحركية للإفراج عن أموكسيسيلين (AMO) في وسط غير متجانس في درجة الحموضة 1,2 ودرجة حرارة 37 °C. لذلك استخدمت تركيبة خلال هذه الدراسة:
-الإفراج عن (AMO) من الجسيمات المجهرية في الوسط الفيزيولوجي استعملت أنواع متعددة من القوالب في هذه الدراسة:
*مزيج المبلور (PVP-EC)، مبلور مركب (PMMA)، مبلور مركب (PSt)، ومبلور مركب (MAA-co-St).
التركيبات المحضرة تمكننا من إعطاء التأثير المتأخر الذي يتغير بدلالة الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمبلورات المستعملة.
يوضح تطبيق نتائجنا بالحلول التحليلية المقترحة ل: هيجوشي وكرانك أن الإفراج عن الأموكسيسيلين مسير بها ويؤثر على نشرها حساب ثابت معدل الإفراج وسرعته في كل حالة.

Résumé : Le travail faisant l'objet de ce mémoire concerne l'étude cinétique de la libération d'amoxicilline (AMO) en milieu hétérogène à pH=1,2 et T=37 °C.

Plusieurs types de matrices ont été utilisés au cours de cette étude :

-Mélange polymérique EC-PVP, Polymères synthétiques (PMMA, PSt et poly MMA-co-St).

Les formulations préparées peuvent donner lieu à un effet retard qui varie avec les caractéristiques physiques et chimiques des polymères utilisés.

L'application à nos résultats des solutions analytiques proposées par Crank et Higuchi pour la diffusion démontre que la libération de principe actif (AMO) est réglée par la diffusion et les constantes de vitesse ont pu être calculées dans chaque cas.

Abstract : The aim of this work is study of the release of amoxicillin in heterogeneous medium at pH=1.2, and T=37 °C.

Several matrices were used during this study :

-Blend polymers EC-PVP, synthetics polymers (PMMA, PSt et poly MMA-co-St).

The delay effect can be obtained with prepared formulations in varying the physicals and chemical properties of used polymers.

The modelisation of our results with Crank's and Higuchi's equations demonstrates that the release of active agent is controlled by the diffusion and the rate constant could be calculated in each case.

This study consider a delay effect for tested forms.

Mots-clés : Polymère – Microparticules- Diffusion- Loi de Fick- Loi de Higuchi

Par : BENFAID Hanane

Département de chimie

Faculté des sciences de la matière

Université Ibn Khaldoun –Tiaret-,