

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA**  
**RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB BLIDA I**

**Faculté de Technologie**

**Département de Génie des Procédés**

**Mémoire de fin d'études de master en génie des procédés**

**Option : Pharmacie industrielle**

**Thème**

**Formulation de microparticules à base de  
biopolymère en vue d'une libération prolongée du  
Métronidazole**

**Réalisé par le binôme :**

- ALLOUACHE MANEL
- OUNZAIN KAMEL

**Encadré par :**

Madame N.Ayachi  
Madame L.Belhadji

## Sommaire

### Partie : Synthèse bibliographique

Introduction générale .....1

#### Chapitre I : La microencapsulation

Historique .....3

I.1 Définition..... 4

I.2 Les intérêts des microcapsules .....4

I.3 Types des microcapsules .....5

I.4 Différentes classes de procédés industriels .....6

I.5 Matériaux .....8

#### Chapitre II : Les formes pharmaceutiques à libération prolongée

II.1 La libération contrôlée des principes actifs à administration orale.....9

II.1.1 Définitions des systèmes d'administration des médicaments .....10

II.1.2 Le contrôle de la libération des PA des formes solides à administration orale.....10

II.2 Les formes à libération prolongée ..... 10

II.3 Conception de systèmes à libération prolongée .....11

II.4 Propriétés physico-chimiques modulant la cinétique de libération prolongée ..... 12

II.5 Mécanismes de la libération prolongée.....13

II.6 Intérêts des formes à libération prolongée.....15

II.7 Inconvénients des formes à libération prolongée.....15

#### Chapitre III : Les systèmes pharmaceutiques à résidence gastrique prolongée

III.1 Formes à rétention gastrique.....16

III.2 Utilisation d'agents chimiques ralentissant la motilité gastrique.....17

III.2.1. Les systèmes magnétiques.....17

III.2.2. Les formes à haute densité.....17

III.2.3. Les systèmes gonflants et expansibles.....	18
III.2.4. Les formes flottantes.....	19
III.2.5. Les formes bioadhésives.....	20
III.2.5.1. Fondamentaux de la mucoadhésion.....	20
III.2.5.2 Exemples de polymères mucoadhésifs.....	22

## **Partie : Expérimentale**

### **Chapitre IV : Matériels et méthodes**

Introduction.....	24
IV.1 Matières premières.....	24
IV.1.1 Principe actif.....	25
IV.1.1.1 Effet thérapeutique du métronidazole.....	25
IV.1.2 Excipients.....	26
IV.1.3 Réactifs.....	31
IV.2 Matériels.....	31
IV.2.1 Equipements et appareillages utilisés.....	31
IV.2.1.1 Equipements de préparation.....	31
IV.2.1.2 Equipements de contrôle.....	32
IV.2.1.3 Verrerie et Petit matériel.....	32
IV.3 Méthodes.....	33
IV.3.1 Méthode de préparation des microparticules.....	33
IV.3.2 Étapes de fabrications.....	33
IV.3.3 Matrices d'essais.....	35
IV.3.4 Schéma de formulation.....	35
IV.3.5 Méthodes de caractérisation des microparticules.....	36

## Chapitre V : Résultats et discussion

V.1. Aspect macroscopique .....	43
V.2 Aspect microscopique.....	44
V.3 Rendement de la microencapsulation.....	45
V.4 Gonflement et érosion.....	47
V.5 Résultats de la courbe d'étalonnage.....	52
V.6 Test de Dissolution.....	53
V.7 Résultats de la rhéologie.....	59
V.7.1 Test d'écoulement.....	59
V.7.2 Test de viscoélasticité.....	62

## Résumé

Le but de notre travail est la formulation de microparticules à base d'un principe actif antibiotique en vue de prolonger sa libération dans l'estomac. Ce type de système est constitué d'un ensemble de polymères connus pour ralentir la libération du PA à l'exemple de l'HPMC, l'Alginate de sodium et le Chitosane. Pour cela nous avons réalisé trois matrices d'expériences, les microparticules obtenues ont été caractérisés sur le plan pharmacotechnique et biopharmaceutique afin d'évaluer la cinétique de libération du PA.

Les résultats obtenus ont mis en évidence des microparticules de taille macroscopique avec une libération en milieu gastrique simulé (HCl 0.1 N) à caractère prolongé dépassant les six heures, Ce qui confirme une libération ralentie du PA dans le temps.

**Mot clés :** Microparticules, libération prolongée, polymères, émulsification.

## ملخص

الهدف من بحثنا هو صياغة جزيئات دقيقة المتكونة من المادة الفاعلة المضادة حيويًا وتوسع تحريرها في المعدة. هذا النوع من الانظمة يتكون من مجموعة مركبات كيميائية معقدة معروفة لتعرقل تحرير المادة الفعالة مثل هيدروكسي بروبييل ميثيل سلولوز، ألجينات صوديوم والشيتوزان. من اجل هذا، حققنا ثلاث مجموعات من التجارب، الجزيئات الدقيقة المتحصل عليها وجدت في البحث الصيدلي الحيوي والصيدلي التقني بهدف تقييم الخواص الحركية لتحرير المادة الفعالة. النتائج المتحصل عليها وضحت لنا مجموعة من الجزيئات الدقيقة ترى بالعين المجردة مع تحرير في الوسط المعدي المصطنع بطابع ممتد يفوق ست ساعات، وهذا ما يؤكد التحرير البطيء للمادة الفعالة.

**الكلمات المفتاحية:** الجزيئات الدقيقة، التحرير الممتد، المركبات الكيميائية المعقدة، استحلاب.

## **Abstract**

The purpose of our research is the formulation of microparticles contain an antibiotic active substance and the extension of its liberation in the stomach. This type of system constitutes by sets of polymers known to obstruct the liberation of the active substance, for instance: HPMC, Alginate, Sodium and Chitosan. For this, we have done three sets of experiences, the microparticles obtained in biopharmaceutical and pharmacotechnical plan to evaluate the kinetic of the active substance liberation.

The result obtained shows microparticles with macroscopic size with a liberation in simulated gastric environment, with an extended temper to more than six hours, confirmed the obstructed liberation of the active substance in time.

**Key words:** Microparticles, obstructed liberation, polymers, emulsification.

## Remerciements

Nous tenons à remercier et rendre grâce à DIEU Le Tout Puissant de nous avoir donné le courage et la volonté de terminer ce modeste travail.

On tient également à exprimer nos vifs remerciements à toutes les personnes qui nous ont aidés tout au long de notre travail, particulièrement à : madame AYACHI Nabila et madame BELHADJI Linda, nos promotrices pour le temps qu'elles nous ont accordé pour nous diriger et les conseils qu'elles nous ont apportés, ainsi que leurs lectures répétées dans le but d'obtenir une parfaite finalisation de ce travail. Vos précieux conseils ont grandement contribué à l'élaboration de ce travail.

Nos remerciements vont aussi à :

Madame HADJ ZIANE, chef de l'option pharmacie industrielle à l'université de SAAD DAHLEB BLIDA 1. À laquelle nous témoignons notre profond respect et notre sincère reconnaissance, nous remercions aussi toute l'équipe du département de Génie des procédés et à tous les professeurs qui nous ont enseignés et qui par leurs compétences nous ont soutenus dans la poursuite de nos études.

On n'oublie pas nos parents, nos sœurs et tous nos proches pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de ce travail.





## Introduction générale

En médecine humaine, la recherche sur les systèmes à libération prolongée a commencé sous forme de curiosité vers la fin des années 60 pour devenir, de nos jours, un domaine majeur et une véritable industrie. Pendant les trois dernières décennies, la recherche dans le domaine de la libération prolongée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée.

Le développement d'une formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action thérapeutique. Cela permet également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demi-vie. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un "Drug carrier", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera progressivement libéré [1].

Différents procédés permettent de préparer des microparticules ou microsphères pouvant emprisonner une matière active. Ils sont choisis en fonction de critères tels que le coût de production, la nature du PA et les propriétés recherchées pour la microparticule. Lors de l'encapsulation, il est impossible de piéger la totalité du PA ; une quantité de matière active reste donc libre dans la solution de microcapsules. Les procédés peuvent être choisis en fonction de l'efficacité, du taux et du rendement d'encapsulation [2].

L'objectif de ce travail est la formulation de microparticules à libération prolongée à base de Métronidazole, par la méthode d'émulsification et la caractérisation pharmacotechnique et biopharmaceutique.

Les polymères utilisés dans cette étude sont l'HPMC, HEC, l'alginate de sodium, et le Chitosane, ces polymères sont choisis attentivement pour plusieurs raisons, tout d'abord selon la biodégradabilité, la bonne tolérance par l'organisme et la non toxicité. Pour l'organisation des essais de formulation et l'optimisation, on s'appuiera sur la méthodologie des plans d'expériences.

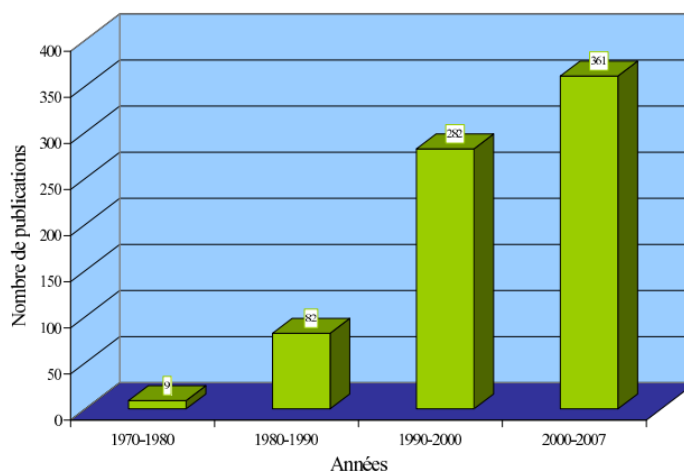
Ce manuscrit est fractionné en deux parties. Une partie synthèse bibliographique et une partie pratique. Dans la première partie organisée en trois chapitres nous nous sommes intéressés à présenter des généralités sur la microencapsulation et ses différents procédés de

formulation. Puis aux formes pharmaceutiques à libération prolongée, leur conception et leurs mécanismes d'action et enfin les systèmes pharmaceutiques à résidence gastrique prolongée et en particulier la forme bioadhésive ainsi les différents polymères impliqués dans la formulation de cette forme.

Dans la partie pratique, nous avons résumé tout le matériel et méthodes qui ont été utilisés pour les différentes phases du travail expérimental, notamment la formulation des microparticules et leurs caractérisations. Le dernier chapitre de l'étude expérimentale a été consacré à la présentation de tous les résultats de cette étude et leurs interprétations. Enfin nous terminons avec une conclusion et des perspectives.

## Historique

Ces dernières années, les microcapsules ont fait leur apparition dans de nombreux domaines d'application aussi divers et variés que les cosmétiques, l'industrie pharmaceutique, l'agroalimentaire, les encres ou bien encore les engrais. La microencapsulation fait l'objet d'un nombre croissant de publications dans le monde scientifique depuis environ les années 1970 (figure I.1).



**Figure I.1 :** Nombre de publication mentionnant la microencapsulation depuis 1970 (science direct)

Les premières capsules ont été créées durant les années 50 pour le papier carbone [3]. L'idée était d'insérer de l'encre dans de petites particules qui exploseraient lors d'une petite pression de stylo. Cette technologie existe encore de nos jours, c'est le principe du papier carbone. A titre d'exemple de produits commercialisés, « oncoLAR » qui contient des microsphères libérant un agent anticancéreux pendant 1 à 3 mois, peut être cité. D'autre part, le « Lupron » qui est constitué de microcapsules de PLGA contenant de la leuproréline servant à traiter le cancer de la prostate, est commercialisé depuis quelques années [4].

Les procédés actuellement en place sur les sites de production sont des procédés continus ou discontinus mis en œuvre dans des réacteurs de grand volume ( $\approx 5000$  L). Dans ce cas, le processus de formation de la microsphère est peu ou mal contrôlé ce qui entraîne des rendements d'encapsulation faibles, des sphères de tailles très polydisperses présentant des épaisseurs de membranes différentes et donc des propriétés d'usage mal contrôlées, comme par exemple la vitesse de libération du produit encapsulé. Ceci génère d'importants rejets de produits chimiques non recyclables [4].

### **I.1 Définition :**

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active [5].

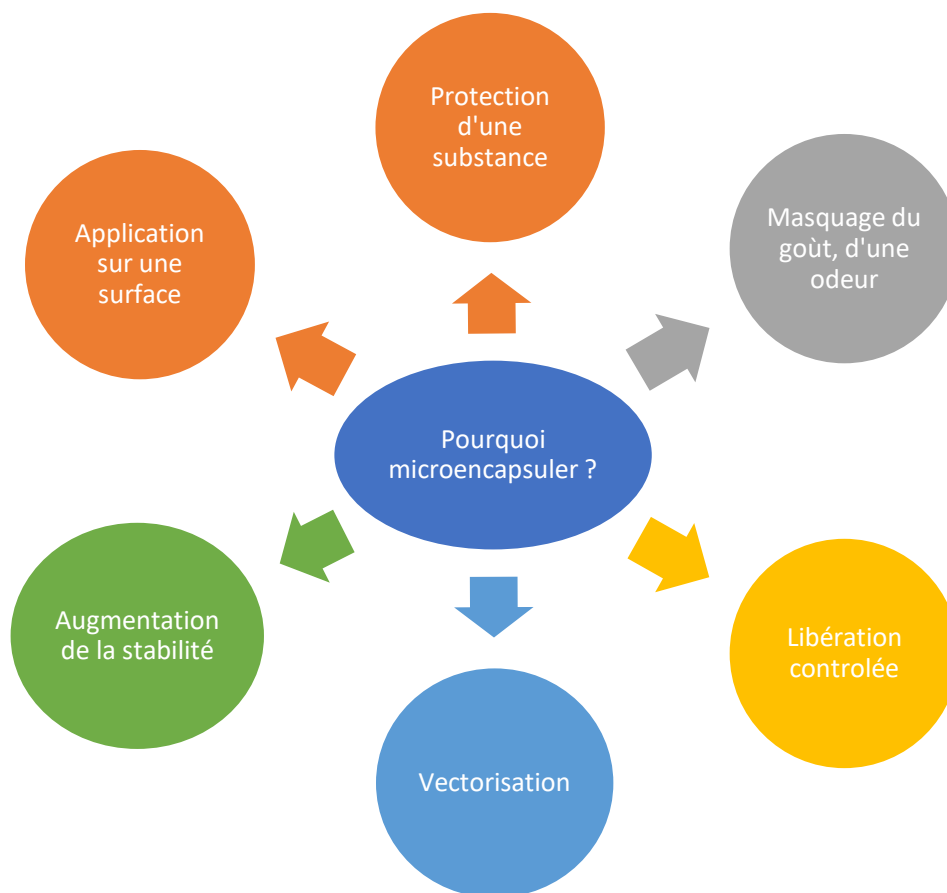
Les microparticules présentent une taille comprise entre 1  $\mu\text{m}$  et 1 mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active. Les matières actives sont d'origines très variées : principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, micro-organismes, cellules, ou encore catalyseurs de réaction chimique... Les matériaux enrobant sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides. Les microparticules obtenues présentent deux types de morphologies :

- Soit une microcapsule, c'est-à-dire une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue de matériau enrobant ;
- Soit une microsphère, c'est-à-dire une particule constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions [5].

### **I.2 Les intérêts des microcapsules :**

Sur le plan industriel, la microencapsulation est mise en œuvre pour remplir les objectifs suivants :

- Assurer la protection, la compatibilité et la stabilisation d'une matière active dans une formulation ;
- Réaliser une mise en forme adaptée ;
- Améliorer la présentation d'un produit ;
- Masquer un goût ou une odeur ;
- Modifier et maîtriser le profil de libération d'une matière active pour obtenir, par exemple, un effet prolongé ou déclenché [5].



**Figure I.2 :** intérêts de la microencapsulation [5]

### **I.3 Types des microcapsules :**

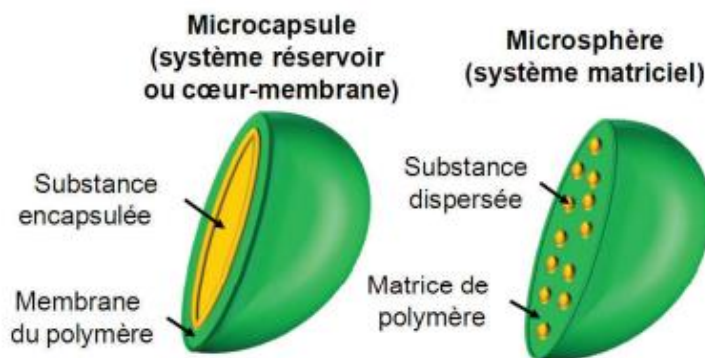
Les microparticules obtenues par microencapsulation peuvent se présenter sous deux types de morphologies distinctes :

- Les microsphères (systèmes matriciels ou systèmes monolytiques) :

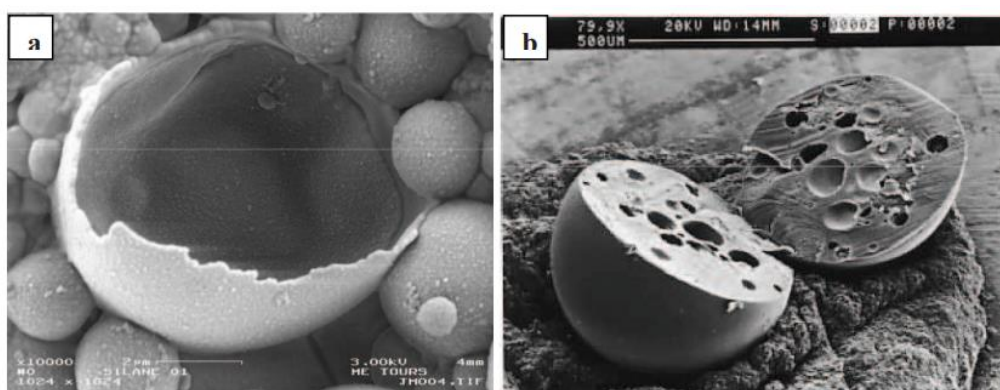
Qui sont des particules constituées d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active. Cette dernière peut se présenter sous forme de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions.

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

Qui sont des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide ou solide, entourées d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant [5].



**Figure I.3 :** Représentation schématique d'une microcapsule et d'une microsphère [6].



**Figure I.4 :** Images MEB de microcapsules (a) et de microsphères (b) [7]

#### I.4 Différentes classes de procédés industriels :

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

– Les procédés peuvent, par exemple, être classés selon l'utilisation ou non de solvant organique : les techniques d'évaporation et d'extraction de solvant sont à ranger dans la première catégorie, tandis que la coacervation complexe ou certaines techniques utilisant les fluides supercritiques font partie de la seconde.

On peut également prendre en compte la nature du milieu dispersant : il peut être liquide (polycondensation interfaciale, coacervation...), gazeux (spray-drying, spray-congealing, enrobage en lit d'air fluidisé...) ou à l'état supercritique (procédé RESS, séparation de phases...).

– Les procédés peuvent reposer sur l'utilisation soit de polymères préformés (coacervation...), soit de lipides (spray-congealing...), soit de monomères (polycondensation interfaciale, polymérisation en milieu dispersé...) [5].

– Une classification intéressante peut aussi s'opérer en tenant compte du principe de la microencapsulation, qui permet ainsi de répartir les procédés industriels en trois groupes (tableau I.1) :

- Procédés physico-chimiques ;
- Procédés mécaniques ;
- Procédés chimiques.

**Tableau I.1** : Les trois grandes classes de procédés industriels de microencapsulation [5]

<b>Procédés physico-chimiques</b>	<b>Procédés mécaniques</b>	<b>Procédés chimiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nébulisation/séchage (spray draying)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polycondensation interfaciale</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaporation – Extraction de solvant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gélification ou congélation de gouttes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polymérisation interfaciale</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gélification thermique d'émulsions (ou hot melt)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)</li> <li>• Extrusion/sphéronisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polymérisation en milieu dispersé (émulsion, miniémulsion, microsuspension...) par voie radicalaire ou anionique</li> </ul>

### I.5 Matériaux :

**Tableau I.2 :** Principaux matériaux enrobants utilisés dans les procédés physico-chimiques et mécaniques de microencapsulation [5]

Principaux matériaux enrobant	Procédés de mise en œuvre	Exemples de domaines d'application
<b>Polymères d'origine naturelle</b>		
Gélatine	Coacervation complexe Coacervation simple	Arômes Parfums Pharmacie Autocopiants
Alginate de sodium	Coacervation complexe Procédé par rupture de jet (prilling)	Biomédical : encapsulation de cellules Arômes Cosmétique Parfums Phytoprotecteur
Chitosane	Coacervation complexe Prilling Spray-drying Spray-coating	Pharmacie Administration orale Libération gastrique Masquage de goût
Amidon	Spray-drying	Alimentaire : encapsulation d'arômes, d'huiles essentielles ou aromatiques, de vitamines et d'épices
<b>Polymères cellulosiques</b>		
Éthylcellulose (EC)	Coacervation simple	Pharmacie
Hydroxypropylcellulose (HPC)	Spray-coating Spray-drying	Masquage de goût Administration orale
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) Esters de cellulose entérosolubles	Évaporation – Extraction de solvant	Libération prolongée ou déclenchée (entérique)
<b>Polymères synthétiques</b>		
Copolymères acryliques et méthacryliques	Spray-drying Spray-coating Évaporation – Extraction de solvant	Pharmacie Administration orale Libération gastrique Libération entérique Libération prolongée Masquage de goût
Polyoléfines	(Co-)extrusion –	Chimie
Copolymères vinyliques	Sphéronisation Évaporation de solvant	Biomédical Phytoprotecteur Libération prolongée ou déclenchée par élévation de température
Homopolymères et copolymères d'acide lactique et d'acide glycolique (PLA, PLGA)	Coacervation simple	Pharmacie
	Spray-drying Évaporation – Extraction de solvant	Libération prolongée Administration parentérale de peptides

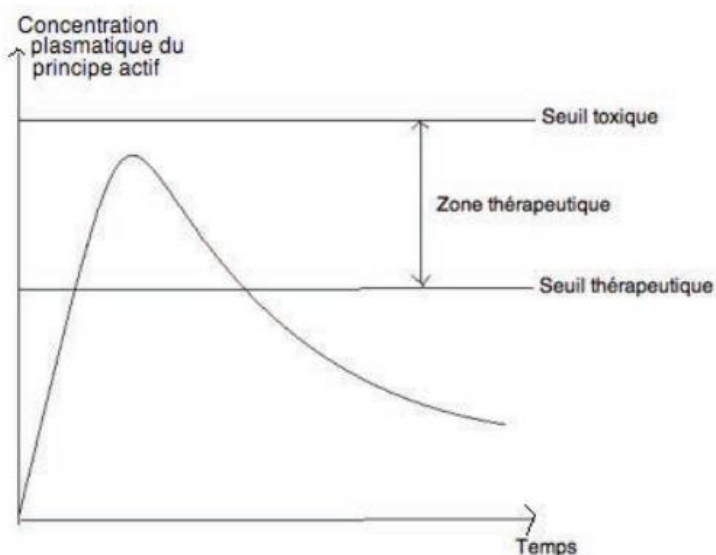


## II.1 La libération contrôlée des principes actifs à administration orale

### II.1.1 Définitions des systèmes d'administration des médicaments

Il existe de nombreuses voies d'administration de principes actifs (PA) : locale (transmucosale), entérale (orale, rectale, sublinguale) et parentérale (injectable). Grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation, la voie orale est la voie d'administration des PA la plus utilisée : 84% des cinquante médicaments les plus distribués pour les marchés américains et européens sont administrés par cette voie [8]. Elle présente des avantages tels que la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux. De plus, elle permet des traitements en ambulatoire et une production industrielle relativement facile. Elle présente néanmoins des inconvénients. En effet, pour que le PA puisse avoir un effet thérapeutique par voie orale, il faut que celui-ci soit absorbé au bon endroit à travers la barrière digestive pour être présent en quantité suffisante dans la circulation sanguine le plus longtemps possible.

Pour que le PA exerce de façon efficace son activité thérapeutique, il est nécessaire que sa concentration sanguine atteigne un taux suffisant pour un effet thérapeutique mais pas supérieur au seuil de toxicité. Cette fourchette de concentration sanguine est nommée la zone thérapeutique.



**Figure II.1 :** Schéma de la zone thérapeutique [9]

Ainsi, pour satisfaire ces exigences d'absorption et de concentration sanguine, l'administration orale requiert certaines exigences telles que :

- La solubilité du PA dans le tube digestif
- L'absorption du PA à travers la barrière gastro-intestinale
- La distribution du PA à travers l'organisme jusqu'à sa cible.

La forme pharmaceutique est une présentation du PA qui peut néanmoins participer à son activité thérapeutique. Les systèmes d'administration des médicaments consistent en des formulations ou des technologies permettant au PA de satisfaire aux exigences citées précédemment et d'atteindre sa cible pour y exercer son action thérapeutique. Ces systèmes d'administration sont primordiaux pour une administration efficace, sûre et pratique [9].

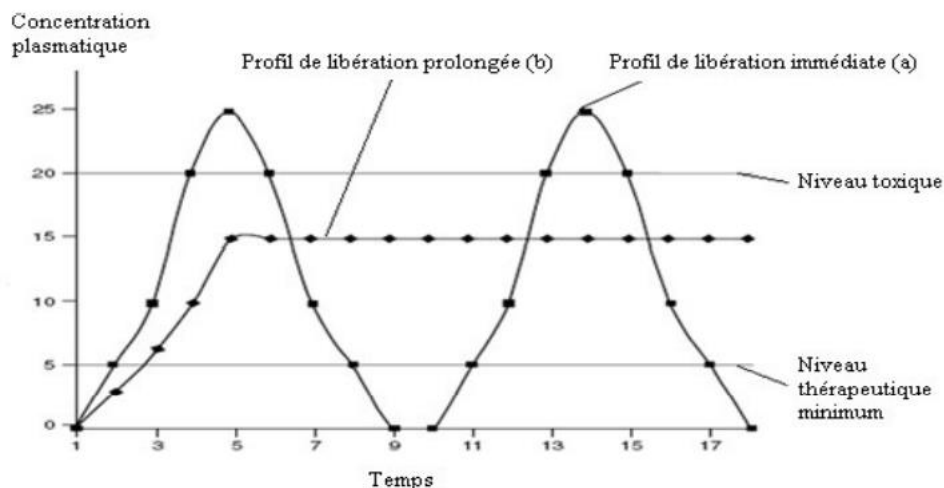
### **II.1.2 Le contrôle de la libération des PA des formes solides à administration orale**

La phase d'absorption des PA est intimement liée à la phase de libération de sa formulation galénique et de dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. Ainsi la phase de libération et celle de dissolution sont les facteurs limitant la phase d'absorption. Ces facteurs limitants sont les outils de la conception des formes à libération modifiée. La vitesse de libération du PA de la forme galénique peut être accélérée, retardée, ciblée par rapport à la libération immédiate grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents [10].

### **II.2 Les formes à libération prolongée**

Un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique ; (c'est la concentration d'un médicament dans le plasma) d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration [11].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4- 12h) suivants les médicaments. La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement (figure II.2) [12].



**Figure II.2 :** Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

Ce type de système libère le principe actif de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée. Dans ce cas  $K_l < K_a$ , c'est la libération du principe actif qui devient alors l'étape limitante [13].

### **II.3 Conception de systèmes à libération prolongée**

Un système à libération prolongée comporte un principe actif et la matrice dans laquelle le PA est dispersé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée [14].

Avant de concevoir un système de libération prolongée on doit choisir le chemin de libération des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et chimiques du médicament, les doses du P.A, de la voie d'administration, type de système de libération, l'effet thérapeutique désiré, biodisponibilité du PA au site d'absorption, et la pharmacodynamique des médicaments [15].

## **II.4 Propriétés physico-chimiques modulant la cinétique de libération prolongée**

Les propriétés physicochimiques des médicaments affectent la performance de libération dans l'organisme [14]. Elles peuvent être déterminées, à partir des expériences in vitro [16].

Ces propriétés incluant la solubilité aqueuse, stabilité du PA, la taille moléculaire, le coefficient de partage, et la liaison aux protéines, peuvent empêcher/réduire l'emploi des PA dans la libération contrôlée et limitent la voie d'administration de PA [17].

### **➤ Solubilité dans le milieu aqueux**

Les extrêmes dans la solubilité aqueuse d'un PA sont en général peu souhaitables lors de la préparation de formes à action prolongée. La raison principale de cette restriction est reliée à la vitesse de dissolution du médicament. Un PA faiblement soluble dans l'eau présente des problèmes dans la conception d'un système à libération contrôlée puisque la disponibilité du PA sera déjà contrôlée par sa vitesse de dissolution. Dans certains cas, la diminution de la taille des particules à moins de 1 micromètre a permis une augmentation significative de la vitesse de dissolution de principes actifs peu soluble rendant probablement leur incorporation dans une forme à action prolongée plus avantageuse.

Dans certains cas, à cause d'une vitesse de dissolution très élevée, les médicaments très solubles dans l'eau peuvent être difficiles à contrôler et/ou prolonger leur vitesse de libération à partir de formes à action prolongée [17].

### **➤ Coefficient de partage**

Le coefficient de partage et la taille moléculaire influence non seulement la perméabilité d'une drogue à travers la membrane biologique mais également la diffusion à travers une membrane ou une matrice contrôlant le taux libéré [18].

En général, les médicaments à très haut coefficient de partage (c.à.d. très liposolubles) vont pénétrer facilement les membranes du corps produisant une accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination lente. Une autre possibilité est que le PA reste localisé dans la phase lipidique du tissu, puisqu'il doit traverser des barrières huileuses et aqueuses lors de son passage à travers les

tissus. Dans les deux cas, un système à libération contrôlée paraît peu utile pour ce type de PA [17].

➤ **Interaction avec les protéines plasmatique**

L'interaction entre le PA et les protéines plasmatique influence la durée d'action de drogue. Il est bien connu que des protéines sanguines sont la plupart du temps recyclées et pas éliminées, ainsi la liaison entre les protéines et le PA peut servir à un dépôt du PA produisant un profil de libération prolongée si un degré élevé de la liaison se produit [18].

### **II.5 Mécanismes de la libération prolongée**

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération prolongée et contrôlée. La libération prolongée d'un PA est essentiellement obtenue par des mécanismes de dissolution, de diffusion, ou par association de ceux-ci [19].

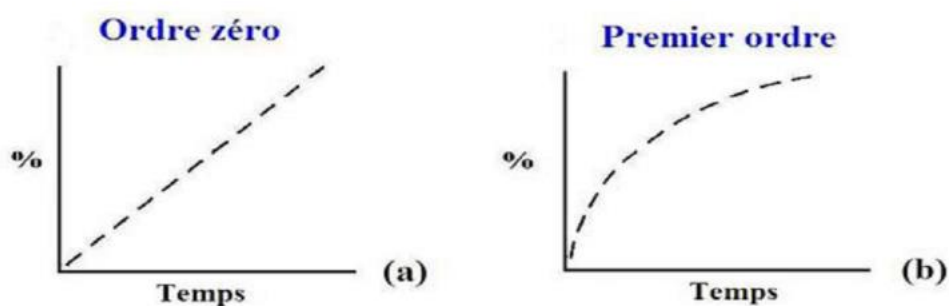
La diffusion à travers un film est une composante de la perméabilité représentant les contraintes géométriques rencontrées par l'espèce diffusante à travers un réseau polymérique. Elle ne doit pas être confondue avec la diffusion d'une substance mise en solution ou dispersée dans une matrice. Ainsi, la diffusion d'un PA à travers une membrane d'enrobage dépendra de nombreux facteurs liés au film et/ou aux propriétés physico-chimiques de la substance incorporée (Tableau II.1). De même, la diffusion d'une substance à travers un système matriciel - hydrophile ou lipidique – sera influencée non seulement par les propriétés physico-chimiques inhérentes au PA mais également par celles caractérisant le réseau matriciel – ex. hydrophilie, degré de polymérisation, vitesse de gélification, érosion [20].

**Tableau II.1** : Facteurs influençant la diffusion d'une substance dissoute à travers un réseau polymérique (membrane d'enrobage ou système matriciel) [20].

<b>Facteurs d'influence</b>	<b>Effet sur la diffusion</b>
Plastifiant (uniquement systèmes enrobés)	+
Coalescence (uniquement système enrobés)	-
Interaction	-
Mobilité	+
Poids moléculaire du PA	-
Cristallinité	-
Copolymérisation	+/-
Température	+

Le système idéal voudrait que l'on obtienne une cinétique de libération d'ordre zéro (Figure II.3). 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 PA à l'intérieur de la matrice ou à la surface de l'enrobage [21].

Lorsque la quantité de PA diffusant à travers la matrice ou l'enrobage est directement proportionnelle au gradient de concentration, la libération est régie par un ordre 1 (Eq. 1).



**Figure II.3 :** Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée [22].

Si la diffusion devient indépendante du gradient de concentration, la cinétique peut évoluer vers un ordre 0. Dans le cas des matrices, lorsque 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 – ordre 1/2 (Eq.2). Le même phénomène se produit dans le cas des formes enrobées en cas de dissolution progressive de l'enrobage ou d'apparition éventuelle de fissures en surface [24].

$$\text{Loi Fickienne :} \quad dQ/dt = (D.S.C_p/L).\Delta C \quad (\text{Eq. 1})$$

$$\text{Diffusion non Fickienne :} \quad Q = Q = ktn \quad (\text{Eq. 2})$$

$dQ/dt$  = quantité de PA diffusée au temps  $t$  (g/s)

$S$  = Surface de diffusion ( $m^2$ )

$C_p$  = Coefficient de partage du PA entre le réseau polymérique et la phase aqueuse

$L$  = Distance (épaisseur) de diffusion (m)

$D$  = coefficient de diffusion ( $m^2/s$ )

$k$  = constante de dissolution

$\Delta C$  = gradient de concentration (g/l)

$n$  = facteur exponentiel de diffusion

La vitesse et l'importance de la diffusion sont déterminées par le coefficient de partage polymère-milieu externe (état d'équilibre) et le coefficient de diffusion (cinétique de pénétration) du PA dans le polymère. Dans un réseau polymérique, la taille moléculaire 21 a une influence beaucoup plus marquée sur la diffusivité de la particule et son effet varie en fonction du type de polymère [17].

## **II.6 Intérêts des formes à libération prolongée**

Cette libération prolongée présente un profil cinétique dit « d'ordre zéro », indépendant du temps et des variables biologiques liées au milieu environnant et est basé sur des phénomènes physiques constants. Le profil de libération contrôlée correspondrait au cas du profil idéal recherché (avec une vitesse de libération qui compenserait l'élimination) et présente les avantages suivants [24] :

- La réduction des prises journalières ;
- L'accroissement du confort du malade ;
- L'amélioration de l'observance du traitement ;
- La diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.

## **II.7 Inconvénients des formes à libération prolongée**

- Plus de difficulté à adapter la posologie ;
- Difficulté de prédire l'efficacité de la forme in vivo à partir des résultats obtenus in vitro ;
- Augmentation des risques d'obtenir un éventuel effet de premier passage hépatique plus important puisque ce dernier est très souvent un phénomène saturable. Or, la saturation est généralement évitée lors de l'administration de formes à libération prolongée [14].

### III.1 Formes à rétention gastrique

L'augmentation du temps de résidence gastrique d'une forme à libération prolongée est parfois nécessaire pour augmenter l'efficacité thérapeutique. En effet, la résorption de certains PA est notamment limitée par leur solubilité et/ou leur fenêtre d'absorption. Pour ce type de PA, plus longtemps la forme pharmaceutique reste en amont des sites d'absorption les plus performants, plus la quantité de PA résorbée est élevée. Ainsi, le développement de formes à rétention gastrique est particulièrement utile pour :

- Des PA présentant une fenêtre étroite d'absorption au niveau de l'intestin supérieur – ex. levodopa [25], ciprofloxacine, riboflavine.
- Des PA se dégradant dans l'intestin – ex. metoprolol, captopril. A l'inverse, les PA instables en milieu acide ne peuvent être incorporés dans une forme à rétention gastrique [26] ;
- Des PA caractérisés par une solubilité accrue en milieu acide – ex. des bases faibles comme le diazepam et la cinnarizine [27] ;
- Des PA possédant une activité locale au niveau de l'estomac – ex. antiacides [28], le misoprostol (analogue des prostaglandines E1 cytoprotecteur de la muqueuse gastrique, l'amoxicilline et la clarithromycine (antibiotiques destinés à l'éradication de l'*Helicobacter pylori*), Par contre, les substances irritantes pour la muqueuse gastrique seront plus favorablement incorporées dans des formes à libération retardée – ex. les AINS [29] ;
- Des PA absorbés dans l'estomac – ex. albuterol [30] ;
- Des PA rapidement absorbés lorsqu'ils sont libérés à partir de formes conventionnelles. Une rétention gastrique accrue permet d'augmenter, mais aussi de mieux contrôler, le temps de transit total d'un médicament. La libération du PA sera donc plus lente et plus régulière tout le long du tractus GI – ex.  $\beta$ -Lactam [31].

De nombreux facteurs influencent la rétention de ce type de systèmes – ex. la motilité gastrique, le pH et la présence de nourriture. Même s'il n'est pas aisé de résoudre ces différents problèmes, plusieurs approches ont déjà été envisagées.



## **III.2 Utilisation d'agents chimiques ralentissant la motilité gastrique**

Une des premières solutions envisagées a été d'utiliser des substances chimiques capables de freiner la vidange gastrique – ex. les anticholinergiques. Incorporés en tant qu'excipients, les acides gras saturés à longues chaînes - C10-C14 ou les substances narcotiques – ex. opiacées - peuvent également ralentir la motilité stomacale. Leur utilisation a été rapidement abandonnée car ces substances modifient la physiologie naturelle du transit GI. Les risques d'obstruction stomacale et/ou d'occlusion intestinale sont donc accrus [32].

Le développement galénique a permis de concevoir des formes dont la rétention gastrique se base majoritairement sur des phénomènes physiques – ex. densité et taille (Figure III.1) [30]. Elles n'agissent pas chimiquement sur la motilité stomacale et n'influencent donc pas le transit naturel des substances ingérées.

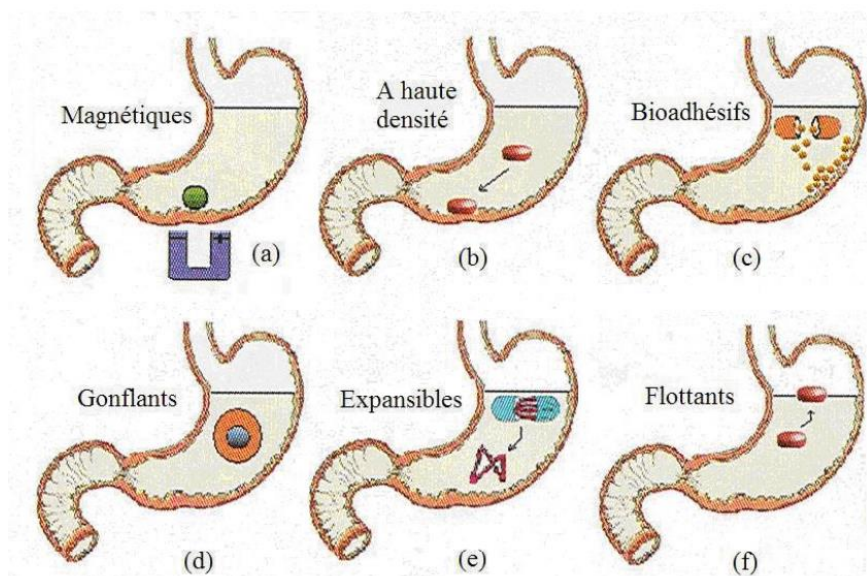
### **III.2.1. Les systèmes magnétiques**

Un petit aimant à base de ferrite de magnésium ( $MgO-Fe_2O_3$ ) est placé au centre d'un comprimé matriciel hydrophile. Le diamètre final de la forme atteint 10 mm pour une épaisseur de 5.5 mm. Après administration, un aimant extra corporel doit être fixé devant l'estomac, exactement à l'endroit où se trouve la forme magnétique. La difficulté de positionner l'aimant extra corporel, ajouté à l'impossibilité de le maintenir en place pendant toute la durée de libération du PA, rend le traitement très déplaisant pour le patient [30].

### **III.2.2. Les formes à haute densité**

Les formes à densité élevée restent positionnées dans la partie inférieure de l'antrum. Seules des microbilles ont été développées car aucun accroissement de la rétention gastrique n'a pu être confirmé après administration de formes monolithiques.

La densité de ces systèmes (min. 1.4) doit être supérieure à celle du contenu stomacal ( $\pm 1.005$ ). Elle est obtenue en dispersant le PA dans une matrice contenant une teneur élevée en matériel inerte de haute densité comme le sulfate de baryum, l'oxyde de zinc, le dioxyde de titane ou de la poudre de fer [32].



**Figure III.1 :** Les différents systèmes présentant une rétention gastrique – (a) magnétiques, (b) à haute densité, (c) bioadhésifs, (d) gonflants, (e) expansibles et (f) flottants [33]

### **III.2.3. Les systèmes gonflants et expansibles**

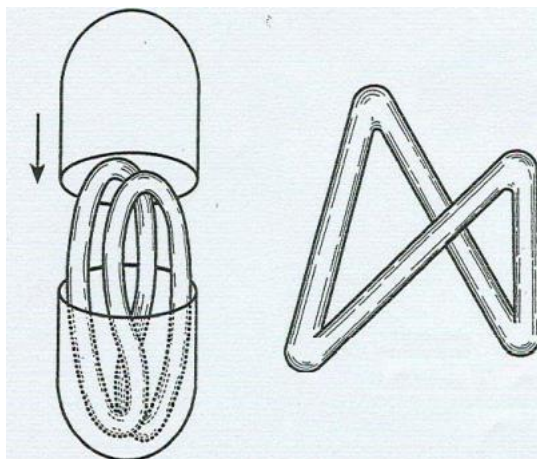
Les formes présentant une taille supérieure à l'ouverture du pylore ( $13 \pm 7$  mm) peuvent être retenues dans l'estomac pendant une période de temps prolongée. La largeur définitive du système (2 à 50 fois la taille initiale) est atteinte rapidement après ingestion de la forme [31].

Une première technologie se base sur la capacité de certains matériaux à gonfler au contact du fluide gastrique. Le gonflement peut être obtenu de différentes façons :

- Par hydratation des chaînes de polymère – ex. hydrogels, hydrogels superporeux (1000 fois leur taille initiale) ;
- En enrobant des agents osmotiques par une membrane semi-perméable expansible – ex. sucres, résines, sels ;
- En utilisant des gaz solidifiés ou liquéfiés à température ambiante, mais possédant un point d'évaporation inférieur à  $37^{\circ}\text{C}$ .

La rétention gastrique de ces formes n'a jamais pu être démontrée. En effet, le gonflement aléatoire ne permet pas d'obtenir un effet reproductible [30].

Un second procédé consiste à placer dans une gélule, un dispositif capable de se déplier après dissolution de la capsule (Figure III.2). Ces systèmes contiennent également, au moins un dérivé érodable – ex. Klucel® ou Eudragit® E - et peuvent se présenter sous la forme d'une tige, d'un cercle ou d'une figure plane [34].



**Figure III.2 :** Schéma d'une forme extensible [30]

Ils doivent présenter une rigidité suffisante pour résister aux forces destructrices de l'estomac. Toutefois, les dérivés érodables leur permettent de passer le pylore après un laps de temps déterminé afin d'éviter l'obstruction gastrique. Leur utilisation chez l'homme est également limitée par l'utilisation de gélule 000 difficile à avaler [34].

#### **III.2.4. Les formes flottantes**

Le concept de formes flottantes a été décrit dans la littérature dès 1968, quand Davis proposa une méthode capable de réduire les problèmes de déglutition rencontrés chez de nombreux patients. Une forme flottante possède une densité inférieure au fluide stomacal et flotte ainsi à sa surface pendant une période de temps prolongée, ce qui permet de diminuer le nombre de prises quotidiennes.

En comparant des formes flottantes à des non flottantes, Davis et col, ont montré que la rétention gastrique d'une forme flottante était statistiquement accrue après repas. La présence de nourriture dans l'estomac est donc une condition favorisant la résidence stomacale d'une forme flottante. Grâce à une étude scintigraphique, Moës a même été jusqu'à affirmer que la

présence de nourriture dans l'estomac favorisait d'avantage la flottaison des formes que la technologie mise en œuvre pour lui faire acquérir ses propriétés de flottaison [35].

### **III.2.5. Les formes bioadhésives**

#### **III.2.5.1. Fondamentaux de la mucoadhésion :**

Le terme bioadhésion est défini comme un « attachement d'une macromolécule naturelle ou synthétique au mucus ou à une surface épithéliale » [36].

La bioadhésion est donc une adhésion prolongée entre deux matériaux dont l'un au moins est de nature biologique. Elle indique la capacité d'un matériau (synthétique ou biologique) à adhérer sur un tissu biologique pour un temps prolongé. Dans le domaine des systèmes de libération de principes actifs, la bioadhésion implique la fixation d'un tel système à une surface biologique spécifique. Cette surface peut être un tissu épithélial ou le mucus recouvrant ce tissu. Dans ce dernier cas, le phénomène peut aussi être appelé mucoadhésion.

Les mécanismes de mucoadhésion ne sont pas encore entièrement connus, mais les principales théories s'appuient sur les interactions physico-chimiques entre l'excipient mucoadhésif et la mucine et/ou la surface épithéliale. Il existe six théories pour expliquer le phénomène de mucoadhésion : hydratation, adsorption, diffusion-interpénétration, interaction électronique, fracture, et ancrage mécanique [38].

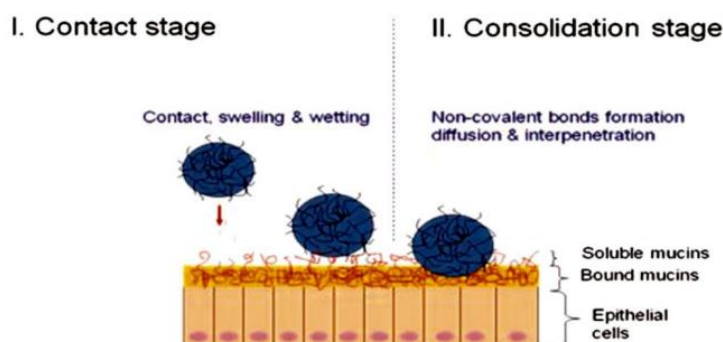
- La théorie d'adsorption est la plus communément admise : elle repose sur la mise en jeu d'interactions atomiques de surface entre le mucus et les polymères mucoadhésifs entraînant la formation de liaisons de faible énergie comme les forces de Van der Waals, les liaisons hydrogènes, les interactions hydrophobes [37]. Les liaisons hydrogènes et les interactions hydrophobes sont les interactions typiques pour la mucoadhésion en raison de leur rapidité et leur réversibilité. Ces interactions se forment lors du contact initial entre le mucus et les polymères mucoadhésifs.
- La théorie d'hydratation dépend de la tension interfaciale entre le mucus et le polymère mucoadhésif. Elles déterminent aussi l'étalement du polymère sur la surface de la muqueuse. Cette théorie est principalement appliquée pour les formes
- La théorie de diffusion-interpénétration repose sur les propriétés des polymères telles que la flexibilité des chaînes, la similitude de structure chimique avec la

mucine, le coefficient de diffusion ainsi que le temps de contact. Ces paramètres favorisent la diffusion des chaînes du polymère mucoadhésif dans le réseau de mucus, et permettent l'enchevêtrement de ces deux polymères [39].

- La quatrième théorie est celle des interactions électroniques. Grâce aux différentes propriétés électroniques de la mucine (charge négative) et des polymères mucoadhésifs, lors du contact, il y a transfert d'électrons et formation d'une double couche électronique à l'interface adhésif-substrat. L'adhésion découle des forces attractives au travers de cette double couche [40].
- D'après la théorie de fracture, le lien adhésif entre les systèmes est relié à la force nécessaire pour les séparer [41].
- Quant à la théorie d'ancrage mécanique, la rugosité de la surface est prise en considération. L'adhésion est favorisée par une surface de contact plus étendue. Cette théorie est importante pour les matières rugueuses et poreuses [41].

Le phénomène de mucoadhésion ne peut pas être expliqué par une seule de ces théories. En effet, plusieurs mécanismes peuvent interagir. En conséquence, afin de décrire le procédé de mucoadhésion, certains chercheurs préfèrent décomposer le phénomène en phases séquentielles et où chacune d'entre elles est associée à un mécanisme différent [42]

L'adhésion commence par l'hydratation et le gonflement du polymère (la théorie d'hydratation), ensuite les liaisons non-covalentes se forment à l'interface mucus/polymère (théories d'adsorption et des interactions électroniques). Pour former des liaisons secondaires, les chaînes de polymère et de mucine s'interpénètrent et s'enchevêtrent ensemble (théorie de diffusion-interpénétration) (Figure III.3).



**Figure III.3** : Etapes de contact et de consolidation de la mucoadhésion [42]

### III.2.5.2 Exemples de polymères mucoadhésifs

Diverses familles de polymères ont été étudiées pour répondre aux exigences d'un polymère mucoadhésif. Généralement, des caractéristiques structurales telles que la présence de groupes fonctionnels forts accepteur ou donneur de liaisons hydrogènes, un poids moléculaire élevé, une flexibilité suffisante des chaînes, la présence de charges, et des propriétés de surface, permettent de favoriser la mucoadhésion. Par ailleurs, le polymère ne doit provoquer ni réponse immunologique, ni réaction inflammatoire ou toxique.

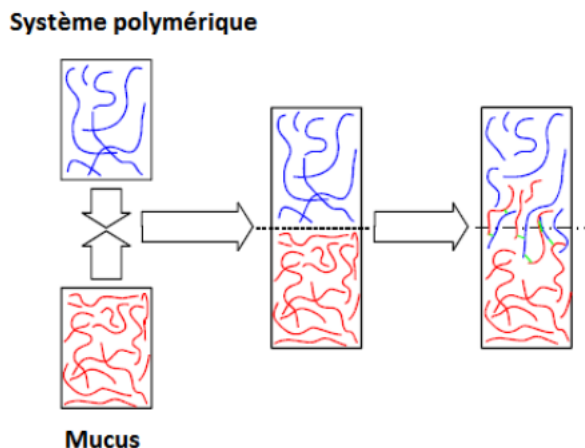
Il existe plusieurs façons de classer ces polymères mucoadhésifs : par la source, synthétique ou naturelle ; par l'hydrosolubilité ; par la charge. D'après la classification utilisée par Patel et al [43] : les polymères mucoadhésifs sont classés en première et deuxième génération.

Les polymères de première génération peuvent être divisés en trois catégories : cationique, anionique et non-ionique. Généralement, les polymères anioniques et cationiques montrent une capacité de mucoadhésion plus forte que les composés non-ioniques.

Les polymères anioniques sont les plus largement utilisés dans la formulation pharmaceutique. Par ailleurs, ils ont une faible toxicité. Les exemples typiques sont les acides polyacryliques (Carbopol®) et leurs dérivés légèrement réticulés, la carboxyméthylcellulose de sodium (CMC Na), l'alginate de sodium et la pectine.

Parmi les polymères cationiques, le Chitosane et ses dérivés sont les plus étudiés dans la littérature scientifique. Il s'agit d'un polysaccharide cationique produit par la désacétylation de la chitine qui est le deuxième polysaccharide le plus abondant dans le monde, après la cellulose. Son mécanisme de mucoadhésion résulte des interactions électriques entre ses fonctions amines primaires et les groupements d'acide sialique et d'acide sulfonique présents dans le mucus. Il a été démontré que la formation de liaisons hydrogène et les effets hydrophobes participent aussi à l'effet de mucoadhésion de ce polymère [44]. De plus, le Chitosane est biocompatible et biodégradable.

En revanche, les polymères non-ioniques sont moins efficaces, la théorie intervenant dans leur mécanisme de mucoadhésion est celle de la diffusion-interpénétration (Figure III.4).



**Figure III.4 :** Phénomène de diffusion dans la mucoadhésion [42]

Les dérivés cellulosiques comme l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), la méthylcellulose (MC) et l'hydroxypropylcellulose (HPC) sont des exemples de polymère mucoadhésif non-ionique.

Le polymère devrait répondre aux critères particuliers suivants afin d'être utilisé comme un excipient mucoadhésif [45] :

- Adhésivité avec la couche de mucus afin d'offrir un contact adéquat ;
- La capacité de gonfler et de permettre la libération du PA ;
- La capacité de prolonger le temps de résidence de la forme au site d'absorption désiré ;
- Biocompatible avec la muqueuse afin d'éviter toute cytotoxicité ou autre altération permanente de la muqueuse ;
- Biodégradable afin de permettre sa disposition à la surface de la muqueuse.





## **Introduction**

Le but de notre étude est de formuler des microparticules en utilisant la technique de microencapsulation par émulsification, en vue de modifier et maîtriser le profil de libération du principe actif, le Métronidazole, qui est un antibiotique, afin d'obtenir une libération prolongée.

Pour cela nous avons opté pour un système matriciel biodégradable constitué de plusieurs polymères tels que l'alginate de sodium, HPMC, HEC et le chitosane.

Dans cette partie expérimentale, nous allons commencer en premier lieu par citer les différentes matières premières utilisées dans notre étude. Aussi, nous allons expliquer les techniques de mise en œuvre pour la formulation des microcapsules. En second lieu nous allons discuter les résultats obtenus lors des caractérisations biopharmaceutiques.

### **IV.1 Matières premières :**

Les matières premières utilisées dans notre expérimentation sont présentées dans le tableau ci-dessous :

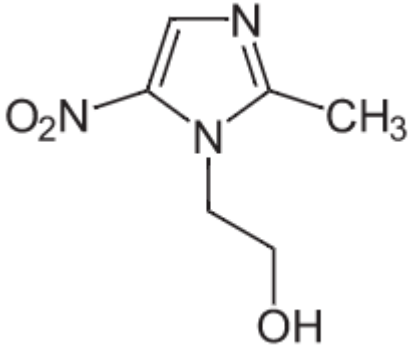
**Tableau IV.1 : Rôle des matières premières**

<b>Matière</b>	<b>Rôle</b>
<b>Métronidazole</b>	Principe Actif
<b>HPMC</b>	Agent de libération prolongée
<b>HEC</b>	Agent de bio adhésion.
<b>Alginate</b>	Agent de bio adhésion
<b>Chitosane</b>	Agent de bio adhésion
<b>Stéarate de magnésium</b>	Agent de lubrification
<b>Huile végétale</b>	Excipient
<b>Eau purifiée</b>	Véhicule

### **IV.1.1 Principe actif :**

Le métronidazole est un antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés. Il inhibe la synthèse des acides nucléiques et est utilisé pour le traitement des infections liées à des bactéries anaérobies ainsi qu'à des protozoaires.

**Tableau IV.2 :** Propriétés physico-chimiques du Métronidazole [46]

<b>Formule brute</b>	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
<b>Formule développée</b>	
<b>Nomenclature</b>	2-(2-méthyl-5-nitroimidazol-1-yl) éthanol
<b>Classe chimique</b>	Un antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés.
<b>Classe thérapeutique</b>	Antibiotique
<b>Poids moléculaire</b>	171.15 g/mol
<b>Point de fusion</b>	160 °C
<b>Conservation et stockage</b>	En récipient étanche, à l'abri de la lumière.
<b>Fournisseur</b>	CRD Saidal

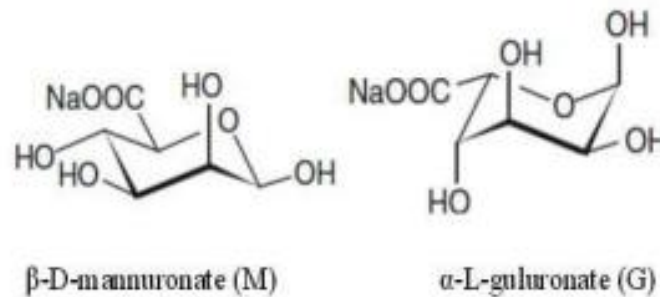
#### **IV.1.1.1 Effet thérapeutique du métronidazole :**

Le métronidazole est utilisé pour traiter des infections causées par certaines bactéries. On l'utilise le plus souvent pour traiter les infections abdominales, vaginales et intestinales. Le métronidazole agit en tuant les bactéries et les parasites.

### IV.1.2 Excipients :

#### **Alginate de sodium :**

Les alginates sont des sels d'acide alginique, constitués de deux monomères saccharidiques de base : acide  $\alpha$  - L - guluronique (G) et acide  $\beta$  - D - mannuronique (M), dont la séquence varie.



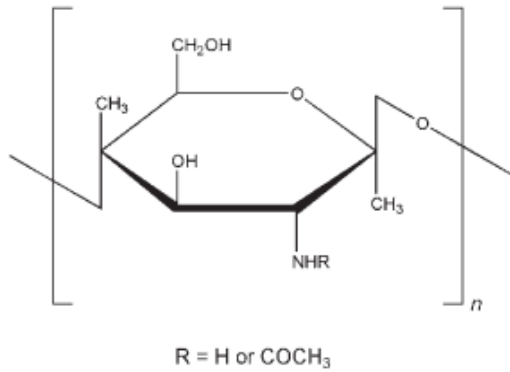
**Figure IV.1 :** Monomère de la chaîne alginate de sodium [47]

**Tableau IV.3 :** Propriétés physico-chimiques de l'alginate de sodium [47]

Aspect	<b>Poudre de couleur blanche à brun jaunâtre pâle, sans odeur et sans goût.</b>
<b>Nom chimique</b>	Acide alginique
<b>Formule brute</b>	$C_6H_7NaO_6$
<b>Solubilité</b>	Soluble dans l'eau
<b>Catégories</b>	Polysaccharides linéaires, anioniques
<b>Masse molaire</b>	$198,1059 \pm 0,0071$ g/mol
<b>Fournisseur</b>	Sigma Aldrich

#### **Chitosane :**

Le chitosane est une substance dérivée de la chitine, composant principal de la carapace des insectes et des crustacés. Comme la chitine, le chitosane est une molécule complexe formée de dérivés de sucres, dont la glucosamine. Lorsqu'il est ingéré, le chitosane n'est pas absorbé par l'intestin.



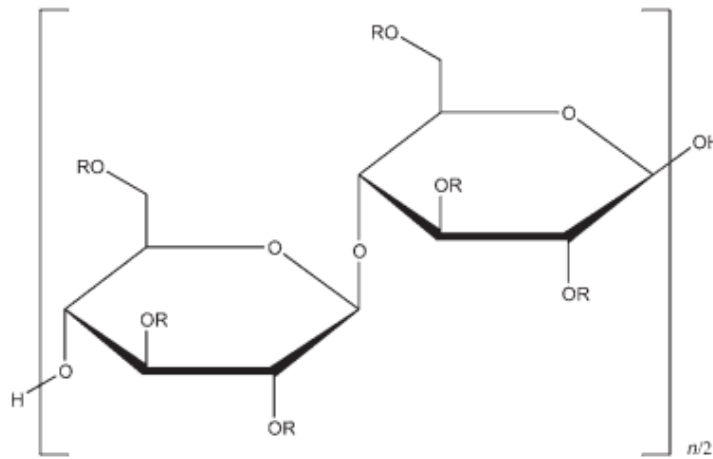
**Figure IV.2 :** Formule chimique du chitosane [48]    **Figure IV.3 :** Poudre de chitosane

**Tableau IV.4 :** Propriétés physico-chimiques du chitosane [48]

<b>Aspect</b>	Se présente sous forme de poudre inodore, blanche ou blanc crème ou Flocons
<b>Nomenclature</b>	Poly-β-(1,4)-2-Amino-2-deoxy-D-glucose
<b>Formule brute</b>	C <sub>56</sub> H <sub>103</sub> N <sub>9</sub> O <sub>39</sub>
<b>pH</b>	Entre 4 et 6
<b>Solubilité</b>	Soluble dans l'acide dilué
<b>Densité</b>	1,35-1,30 g/cm <sup>3</sup>
<b>Catégories</b>	Polymère polysaccharide, cationique
<b>Mécanisme de bioadhésion</b>	Interaction électrostatique
<b>Masse molaire</b>	1 526, 4539 ± 0, 0655 g·mol <sup>-1</sup>
<b>Fournisseur</b>	Sigma Aldrich

#### **Hydroxyl propyl methylcellulose (HPMC) :**

L'hydroxyle propyl méthyl cellulose (HPMC) est un éther de cellulose non ionique obtenu par alcalinisation, éthérisation, neutralisation et lavage de la cellulose. HPMC a de bonnes propriétés épaississantes, dispersantes, émulsifiantes, filmogènes, etc.



where R is H, CH<sub>3</sub>, or CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>

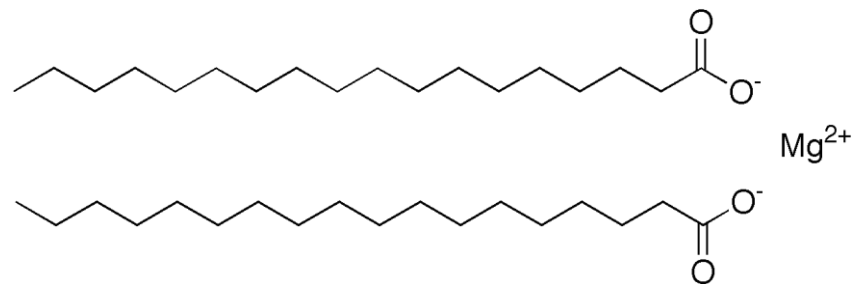
**Figure IV.4** : Formule chimique de l'HPMC [49]

**Tableau IV.5** : Propriétés physico-chimiques de l'HPMC [49]

<b>Aspect</b>	Substance inodore et insipide, blanche ou blanc crème Se présente sous forme de poudre fibreuse ou granuleuse.
<b>Nomenclature</b>	Cellulose hydroxypropyl methyl ether.
<b>Formule brute</b>	C <sub>56</sub> H <sub>108</sub> O <sub>30</sub>
<b>Ph</b>	Entre 5.0–8.0 pour 2% w/w solution aqueuse.
<b>Densité</b>	1.326 g/cm <sup>3</sup>
<b>Grade</b>	4000
<b>Solubilité</b>	Facilement soluble dans l'eau froide donnant une solution colloïdale.
<b>Catégories</b>	Polymère viscoélastique semi – synthétique.
<b>Fournisseur</b>	Novapharm Bouismail
<b>Numéro de lot</b>	E 04080

### ✚ Stéarate de Magnésium

Le Stéarate de Magnésium : est un sel d'acide stéarique, un acide gras naturel. Il est également appelé acide octadécanoïque. Le stéarate de magnésium est donc principalement utilisé en tant qu'additif ou excipient (diluante, lubrifiant, compactant, agent de remplissage) et est utilisé dans la fabrication de compléments alimentaires ou médicaments en poudre, comprimés ou de gélules. Il est également utilisé en tant que liant, ou un antiagglomérant largement répandu dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique. Il peut aussi être utilisé comme source de magnésium.



**Figure IV.5 :** Structure chimique du stéarate de magnésium

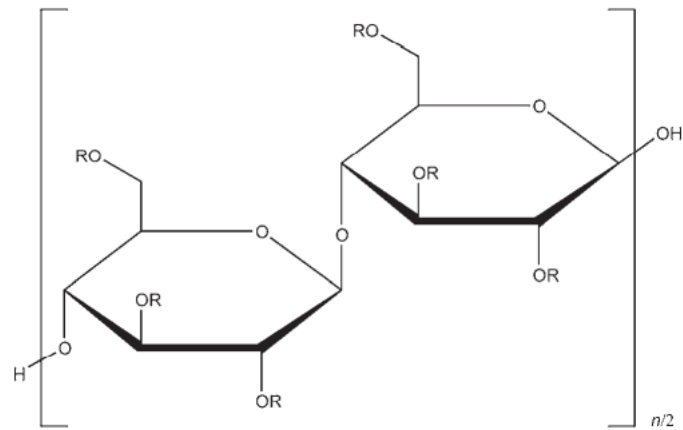
**Tableau IV.6 :** Propriétés physico-chimiques du stéarate de magnésium [50]

<b>Aspect</b>	Une poudre très fine, légère, blanche, inodore ou avec une très légère odeur d'acide stérique
<b>Formule brute</b>	C <sub>36</sub> H <sub>70</sub> MgO <sub>4</sub>
<b>Nom chimique</b>	Acide octadécanoïque sel de magnésium
<b>Point de fusion</b>	88°C
<b>Densité</b>	1.02 g/cm <sup>3</sup>
<b>Solubilité</b>	Dans l'eau : nulle
<b>Masse molaire</b>	591.2544 g·mol <sup>-1</sup>
<b>Fournisseur</b>	Saidal usine El Harrach

### ✚ Hydroxy ethyl cellulose (HEC) :

L'hydroxyéthylcellulose (HEC) est un dérivé de cellulose non ionique qui se dissout dans l'eau froide et chaude. Elle est utilisée afin de produire des solutions d'une grande variété de viscosité. De telles solutions ont une caractéristique typique de fluidité non newtonienne. Fréquemment utilisée avec des médicaments hydrophobes dans des

formulations de capsules, pour améliorer la dissolution des médicaments dans les fluides gastro-intestinaux.



R is H or  $[-CH_2CH_2O-]_mH$  where  $m$  is a common integral number of cellulose derivatives.

**Figure IV.6 :** Structure chimique du HEC [51].

**Tableau IV.7 :** Propriétés physico-chimiques du HEC [51]

<b>Aspect</b>	Substance blanche, blanc jaunâtre ou poudre hygroscopique blanc grisâtre, inodore et insipide
<b>Nom chimique</b>	Cellulose, 2-hydroxyethyl éther
<b>Formule brute</b>	$(C_2H_6O_2)_n$
<b>Ph</b>	Entre 6.0–8.0 pour 1% w/w solution aqueuse.
<b>Solubilité</b>	Facilement soluble dans l'eau froide et chaude donnant une solution colloïdale.
<b>Catégories</b>	Polymère semi – synthétique, non ionique.
<b>Fournisseur</b>	Sigma Aldrich

### IV.1.3 Réactifs

Les réactifs utilisés sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau IV.8** : Réactifs utilisés dans la préparation des microcapsules et leurs rôles

<b>Réactif</b>	<b>Rôle</b>
<b>Chlorure de calcium (CaCl<sub>2</sub>)</b>	Agent réticulent
<b>Chlorure de sodium (NaCl)</b>	Préparation du milieu gastrique
<b>Acide chlorhydrique 37% (HCl 0,1N 0,5N)</b>	Préparation du milieu gastrique, solution standard et tampon
<b>Glutaraldéhyde C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub></b>	Agent réticulent
<b>Formaldéhyde CH<sub>2</sub>O</b>	Agent réticulent
<b>Acide acétique (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) 0,5 N</b>	Agent séquestrant
<b>Hexane C<sub>6</sub>H<sub>14</sub></b>	Agent de rinçage

### IV.2 Matériels

#### IV.2.1 Equipements et appareillages utilisés :

##### IV.2.1.1 Equipements de préparation :

Les différents équipements utilisés pour notre expérimentation sont illustrés dans le tableau suivant :

**Tableau IV.9** : Equipements de préparation des microparticules

<b>Désignation</b>	<b>Marque</b>
Balance de précision	OHAUS Adventurer
Agitateur magnétique	MLW RH3
Agitateur à tige	Nahita Dj-1
Agitateur à hélice	Wise Stir HS-30D
pH mètre	OHAUS Starter 2c



#### **IV.2.1.2 Equipements de contrôle :**

Les équipements employés pour les divers contrôles des échantillons préparés sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau IV.10 :** Equipements de contrôle

<b>Désignation</b>	<b>Marque</b>
Dissolutest	ERWEKA
Spectrophotomètre U/V visible	KLAB SHIMADZU
Rhéomètre	ANTON PAAR MCR 302
Spectrophotomètre infrarouge	SHIMADZU FTIR-8900
Loupe	TECHNIVAL 2

#### **IV.2.1.3 Verrerie et Petit matériel :**

La verrerie et petits matériels de laboratoires utilisés dans notre étude pour l'ensemble des essais de formulation et de contrôle réalisés sont comme suit :

- Bécher ;
- Eprouvette ;
- Pipette graduée ;
- Spatule ;
- Tubes à essai ;
- Pissette ;
- Lame et lamelle ;
- Erlenmeyer ;
- Verre de montre ;
- Boîte de pétri ;
- Filtre à seringue ;
- Erlenmeyer ;
- Barreaux magnétiques ;
- Seringue ;
- Tamis ;
- Fiole.

### **IV.3 Méthodes**

#### **IV.3.1 Méthode de préparation des microparticules :**

Les microparticules sont préparées selon le procédé d'émulsification [52] avec quelques modifications (figure IV.6) c'est-à-dire on prépare une émulsion de nature eau dans l'huile où la phase aqueuse interne, composée de polymères et d'agent complexant insoluble, constitue les microparticules [53].

#### **IV.3.2 Étapes de fabrications :**

##### **1) Etape de préparation de la phase aqueuse :**

- Dans un bécher, on dissout une quantité (tableau) de l'agent de libération prolongée (HPMC) avec une quantité d'H<sub>2</sub>O à l'aide d'un agitateur magnétique.
- Dans un autre bécher on dissout une quantité du polymère (tableau) (alginate de sodium, chitosane ou HEC) soit dans l'eau ou dans l'acide acétique (selon le polymère qu'on veut dissoudre).
- On mélange les deux solutions polymériques à l'aide d'un agitateur à tige, une fois le mélange est homogène on rajoute le PA à une concentration de 0,1% et le stéarate de magnésium à une concentration de 1%.

##### **2) Etape d'émulsification :**

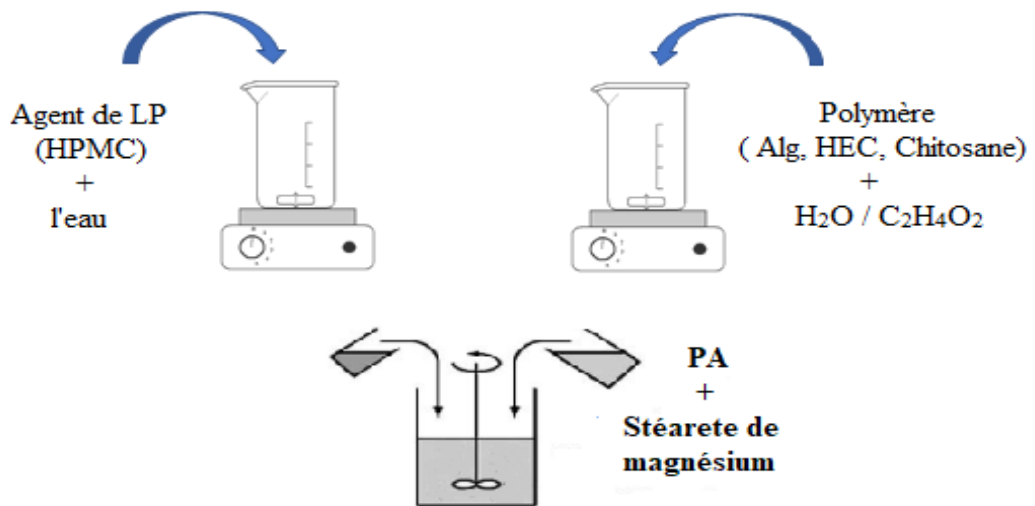
- On fait l'émulsification en versant la phase aqueuse dans un bécher contenant une quantité de 50ml d'huile végétale et on laisse sous agitation pendant quelques minutes puis on rajoute l'agent réticulent goutte à goutte par une seringue (Glutaraldéhyde, Formaldéhyde ou l'acide acétique) et on laisse sous agitation à une vitesse entre 400 et 600 tpm pendant 1h à l'aide d'un agitateur à hélice.

##### **3) Etape de récupération des microparticules**

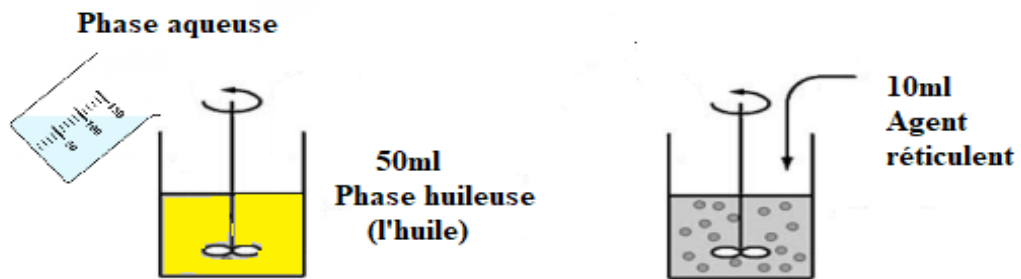
- On filtre les microparticules avec un tamis puis on les rince avec de l'eau et l'hexane pour éliminer toute trace d'huile.
- On met les microparticules dans une boîte à pétri et on les laisse sécher à l'air libre pendant 72h.

### IV.3.3 Schéma de formulation

#### Préparation de la phase aqueuse :



#### Etape d'émulsification :



#### Etape de récupération des microparticules

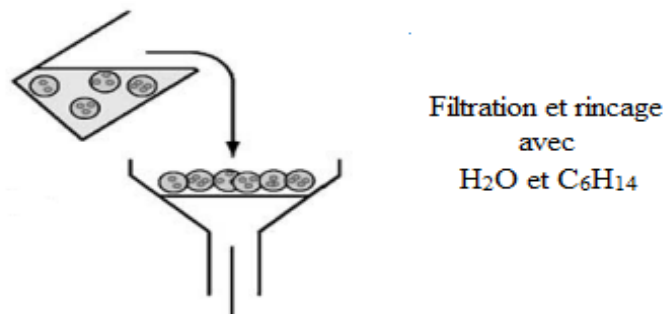


Figure IV.7 : Schéma du procédé d'émulsification

#### **IV.3.4 Matrices d'essais**

Pour déterminer les matrices d'expériences, nous avons utilisé le logiciel MODDE 6 pour avoir un minimum nombre d'essai, avec un maximum de précision.

**Tableau IV.11 :** Matrice d'expérience de l'alginate de sodium avec des valeurs centrées réduites.

<b>Nombre d'essais</b>	<b>Run order</b>	<b>ALG %</b>	<b>AG LP%</b>
<b>1</b>	<b>3</b>	<b>-1</b>	<b>-1</b>
<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>-1</b>
<b>3</b>	<b>10</b>	<b>-1</b>	<b>1</b>
<b>4</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>5</b>	<b>11</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>
<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>7</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>
<b>8</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>9</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>10</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>11</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tableau IV.12 :** Matrice d'expérience du chitosane avec des valeurs centrées réduites.

<b>Nombre d'essais</b>	<b>Run order</b>	<b>CHI %</b>	<b>AG LP%</b>
<b>1</b>	<b>8</b>	<b>-1</b>	<b>-1</b>
<b>2</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>-1</b>
<b>3</b>	<b>2</b>	<b>-1</b>	<b>1</b>
<b>4</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>5</b>	<b>11</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>
<b>6</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>7</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>
<b>8</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>9</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>10</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>11</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tableau IV.13 :** Matrice d'expérience HEC avec des valeurs centrées réduites.

Nombre d'essais	Run order	HEC %	AG LP%
1	8	-1	-1
2	10	1	-1
3	2	-1	1
4	6	1	1
5	11	-1	0
6	7	1	0
7	4	0	-1
8	5	0	1
9	1	0	0
10	9	0	0
11	3	0	0

**Remarque :** pour les trois matrices d'expériences, nous avons fixé la concentration du PA à 0,1% et la concentration du stéarate de magnésium à 1%, et pour la matrice d'expérience de HEC, nous avons fixé la concentration de l'alginate de sodium à 1%.

#### IV.3.5 Méthodes de caractérisation des microparticules :

➤ **Caractérisation macroscopique :**

La caractérisation macroscopique se fait par une observation à l'œil nu des microparticules obtenues pour savoir leurs textures, formes et couleurs.

➤ **Caractérisation microscopique :**

La caractérisation de la surface et de la morphologie des microparticules a été effectuée par un microscope optique de marque LEICA. Les microparticules ont été mises dans de l'eau purifiée pour gonfler avant d'être observé puis sont déposées dans une lame. L'observation et la prise de photos ont été réalisées avec un grossissement de 4x0,10.

➤ **Rendement :**

Après avoir obtenus le produit final des microparticules, on pèse la masse de chaque essai et on calcule le rendement de formulation des microparticules des trois matrices avec la formule suivante :

$$R = \frac{\text{masse microsphere finale}}{m \text{ PA} + m \text{ matrice}} \times 100$$

➤ **Gonflement et érosion**

Les tests de gonflement et d'érosion réalisés sur les différents essais sont faits à l'aide des paniers, qui ont été émergés dans un volume de milieu gastrique avec un poids initial de microparticules, les paniers ont été pesés chaque 30min, 1h, 2h...

➤ **Tests de dissolution :**

Le test de dissolution est un outil important pour l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du médicament in vivo. Pour cela le test de dissolution doit être bien mené et maîtrisé.



**Figure IV.8 :** Dissolutest EWERKA

La dissolution est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant.

Les essais de dissolution que nous sommes en mesure de vous proposer ont pour but de fournir des données probantes sur la vitesse de dissolution du principe actif dans les différents essais des matrices formulés. Ils visent à déterminer la conformité des formes galéniques solides orales aux exigences de dissolution. Ces études permettent de vérifier le profil de dissolution du principe actif vis-à-vis d'une digestion gastrique.

Lors de la détermination de la vitesse de dissolution de la substance active d'un comprimé, les aspects suivants sont à spécifier :

- ✓ Composition, volume et température du milieu de dissolution ;
- ✓ Vitesse de rotation des pales ;
- ✓ Mode de prélèvement des échantillons du milieu de dissolution (temps, méthode et volume) ;

✓ Méthode d'analyses.

Le dissolutest utilisé est de marque ERWEKA à panier tournant (figure), muni de 8 bacs cylindriques d'une capacité de 1L.

**Les conditions du test de dissolution selon USP30-NF25 :**

- 900 ml du milieu gastrique simulé, à pH 1,2 dans chaque bac ;
- Vitesse du panier tournant : 100 tr / min ;
- Bain d'eau thermostaté : température constante de  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .
- Volume de prélèvement : 5ml
- Temps de prélèvement : chaque 30min, 1h, 2H, 3h...

Le principe actif est dosé par la méthode spectrophotométrique UV/VIS contre un blanc et un étalon à une longueur d'onde 278 nm (correspondant à l'absorbance du Métronidazole).



**Figure IV.9 :** Photo des paniers tournants

➤ **Tests par UV / visible**

L'UV-visible s'applique à des produits contenant un groupement chromophore, surtout les molécules contenant au moins un noyau aromatique ou un radical, aussi sur les composés hétérocycliques. Lorsqu'un faisceau de radiation monochromatique parallèle traverse sous incidence normale un milieu absorbant homogène et constitué d'une solution N composés dissous ne réagissent pas les uns sur les autres, l'absorbance de l'ensemble est égale à la somme absorbance spécifiques. Lors de ce processus, la molécule passe de l'état fondamentale à l'état excité. Le Spectrophotomètre utilisé est KLAB.



**Figure IV.10:** Spectrophotomètre UV-visible KLAB

**Préparation de la solution standard et des solutions filles pour la détermination de la courbe d'étalonnage :**

- Solution standard :  
Dans une fiole, On fait dissoudre 10mg de PA dans 100ml d'HCl 0,1N  
[C]= 0,1 mg /ml
- Solution étalon :  
On prélève 10ml de la solution standard et on complète jusqu'à 100ml avec de l'HCl 0,1N  
[C]= 10 $\mu$ g/ml
- Solutions filles :  
A 2  $\mu$ g, on prélève 2ml de la solution standard 0,1 mg /ml, et on complète jusqu'à 100ml.  
A 4  $\mu$ g, on prélève 4ml de la solution standard 0,1 mg /ml, et on complète jusqu'à 100ml.  
A 6  $\mu$ g, on prélève 6ml de la solution standard 0,1 mg /ml, et on complète jusqu'à 100ml.  
A 8  $\mu$ g, on prélève 8ml de la solution standard 0,1 mg /ml, et on complète jusqu'à 100ml.  
A 10  $\mu$ g, on prélève 10ml de la solution standard 0,1 mg /ml, et on complète jusqu'à 100ml.



➤ **Tests rhéologiques :**

Caractérisation rhéologique des suspensions ainsi que les microsphères réalisées a été effectuée au niveau du laboratoire d'analyses fonctionnelles. Le dispositif utilisé est un rhéomètre rotatif à plateaux parallèles (plan-plan) « physiqua MCR302 », ce dernier est géré par un ordinateur qui permet le traitement des résultats par un logiciel. Afin de garder les mêmes conditions de température dans l'estomac.



**Figure IV.11 :** Rhéomètre Anton Paar

❖ **Test d'écoulement :**

La rhéologie est l'étude de l'écoulement de liquides ou de matériaux visqueux. A ce titre, elle couvre les propriétés liées au comportement à l'écoulement des liquides et à la déformation temporaire et/ou permanente des matériaux (semi-)solides.

Condition :

- Nombre d'intervalle : 1.
- Système de mesure : PP25/PE-SN35865 (D=1mm).
- Nombre de point de mesure : 30point.
- Gama point 0,001 à 1000 s<sup>-1</sup>  $\gamma$ .
- Température : 20°C.

❖ **Test de viscoélasticité**

Le caractère viscoélastique est un comportement fréquemment rencontré dans les fluides non-Newtoniens. Nombreuses sont les substances qui manifestent un comportement intermédiaire entre celui d'un solide parfaitement élastique et celui d'un liquide visqueux ; elles sont dénommées fluides viscoélastiques.

### Principe et conditions

- Nombre d'intervalle : 1.
- Système de mesure : PP25/PE-SN35865 (D=1mm).
- Nombre de point de mesure : 25point.
- La déformation 0,001 à 1000 s<sup>-1</sup>.
- Température : 37°C.

#### ➤ Tests par spectroscopie Infra-rouge

La spectroscopie à infrarouge permet de détecter les principales fonctions présentes dans le produit analysé ou contrôlé en comparaison avec le spectre de référence, la sensibilité de ce dernier aux structures moléculaires nous confère la possibilité de caractériser de nouveaux produits.

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

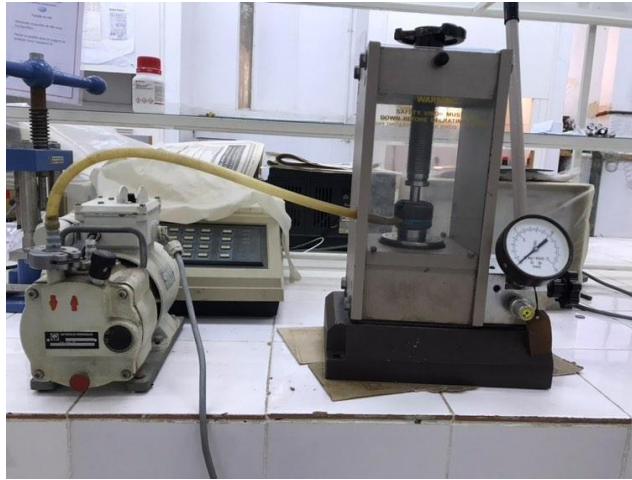


**Figure IV.12 :** Spectrophotomètre infra-rouge SHIMADZU

#### Préparation de l'échantillon :

Un mélange homogène à environ 1% de poudre de l'échantillon à analyser/poudre KBr est préparé puis finement broyé. Il est déposé dans un moule puis soumis à une très forte pression dans une presse hydraulique. Il est ensuite extrait du moule sous la forme d'une

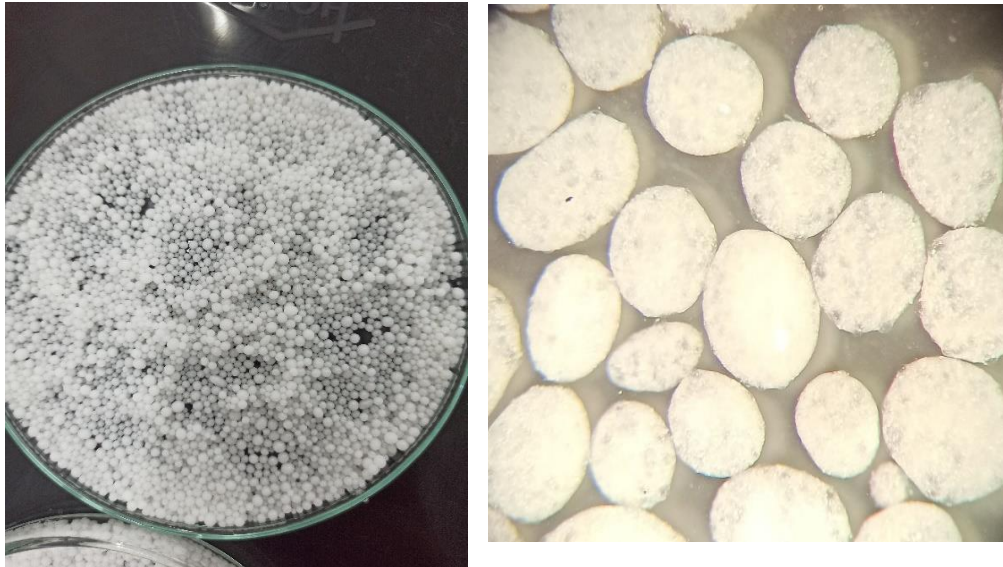
pastille. La pastille est ensuite placée dans un porte-échantillon, qui est par la suite placé dans le compartiment de mesure du spectrophotomètre sur le trajet du faisceau incident.



**Figure IV.13 :** Pastilleuse infra-rouge

### **V.1. Aspect macroscopique :**

Les photos macroscopiques des différents essais sont représentées dans les figures ci-après



**Figure V.1 :** Aspect macroscopique des microparticules de la matrice HEC



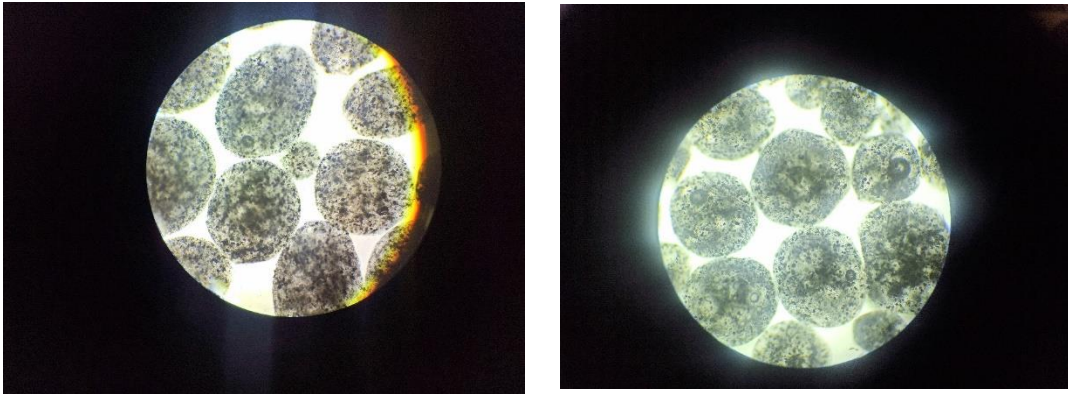
**Figure V.2 :** Aspect macroscopique microparticule de la matrice alginate

### **Commentaire :**

Les microparticules de la matrice HEC et alginate ont présenté une forme sphérique régulière de taille homogène et de couleur blanchâtre. Le diamètre moyen apprécié par la microscopie varie entre 500 et 1000  $\mu\text{m}$  approximativement.

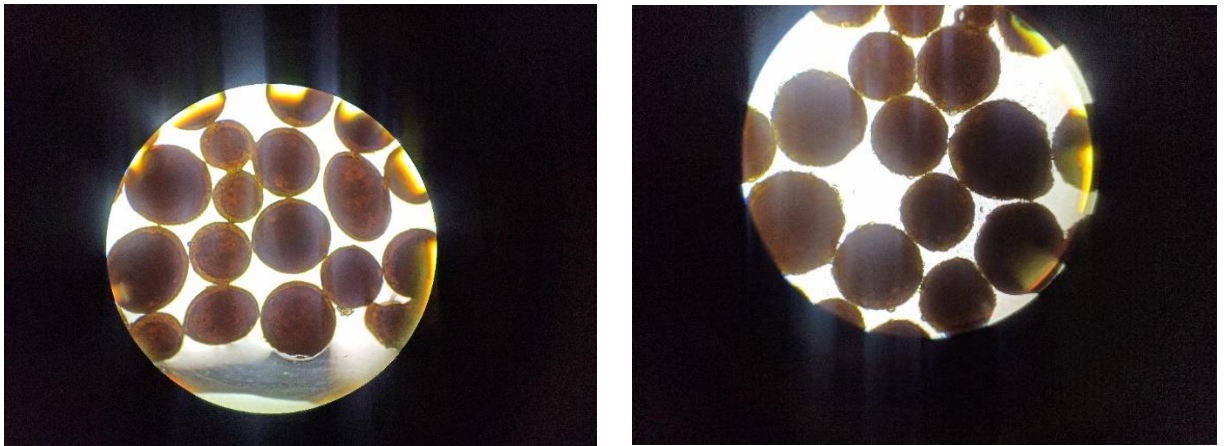
## V.2 Aspect microscopique :

Les photos microscopiques avec un grossissement de 4X0,10 sont présentées ci-dessous :



**Figure V.3 :** Aspect microscopique microparticule de la matrice HEC essai 1 et essai 8

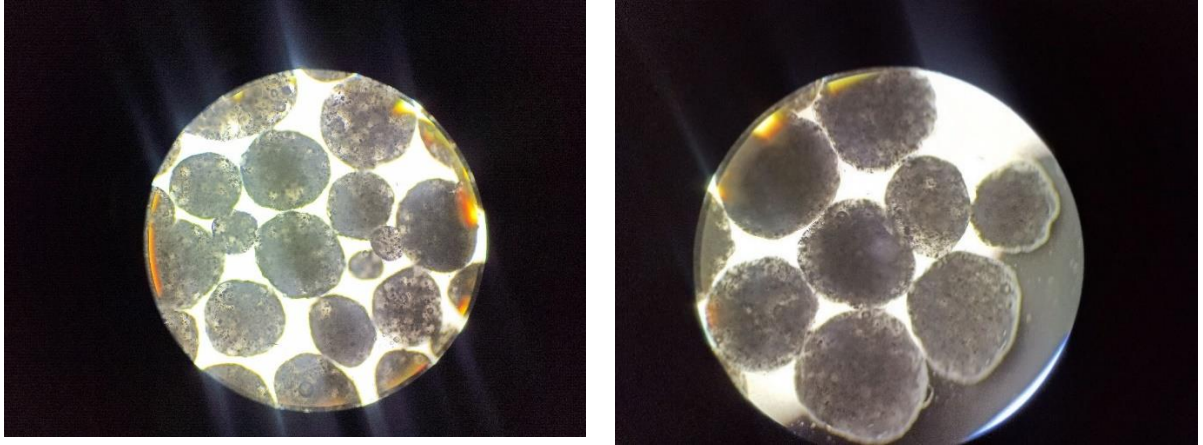
**G : x (4x 0,10)**



**Figure V.5 :** Aspect microscopique microparticule de la matrice Chitosane essai 6 et 9

**G : x (4x 0,10)**





**Figure V.7 :** Aspect microscopique microparticule de la matrice Alginate essai 8 et 1

**G : x (4x 0,10)**

**Commentaire :**

Les photos microscopiques des microparticules des différentes matrices Alginate de sodium, chitosane et HEC ont présenté une forme sphérique régulière de taille homogène et de couleur blanchâtre pour les matrices Alginate de sodium et HEC et jaunâtre pour celle du chitosane.

**V.3 Rendement de la microencapsulation :**

Le rendement de chaque essai est présenté dans les tableaux suivants

- **Matrice HEC :**

**Essai 1 :**

$$R = \frac{\text{masse microsphère finale}}{m PA + m stearate + m alginate + m matrice} \times 100$$

$$\text{AN : } R = \frac{1.688}{0,1+0,5+0,5+3} \times 100 = 64,92 \%$$

**Tableau V.1 :** Résultats du rendement de la microencapsulation matrice HEC.

Essai	Rendement [%]	Masse microsphère finale [g]
1	64,92	1,688
2	55,28	2,543
3	48,92	2,006
4	34,74	1,077
5	88,22	2,735
6	43,32	1,343
7	69,67	2,160
8	46,90	1,454
9	52,09	1,615
10	87,87	2,724
11	42,93	1,331

- **Matrice chitosane :**

Essai 3 :

$$R = \frac{\text{masse microsphere finale}}{m PA + m stearate + m matrice} \times 100$$

$$\text{AN : } R = \frac{0,632}{2,5} \times 100 = 25,28 \%$$

**Tableau V.2 :** Résultats du rendement de la microencapsulation matrice chitosane.

Essai	Rendement [%]	Masse microsphère finale [g]
3	25,28	0,632
4	72,94	1,240
5	63,93	2,110
6	79,18	2,930
7	100	2,910
8	86,15	1,120
9	78	1,950
10	100	2,600

- **Matrice alginate :**

Essai 1 :

$$R = \frac{\text{masse microsphere finale}}{m \text{ PA} + m \text{ stearate} + m \text{ matrice}} \times 100$$

$$\text{AN : } R = \frac{1,468}{4,1} \times 100 = 35,8 \%$$

**Tableau V.3 :** résultats du rendement de la microencapsulation matrice alginate de sodium.

Essai	Rendement [%]	Masse microsphère finale [g]
1	35,8	1,468
2	57,96	1,797
3	88,8	1,865
4	37,26	0,969
5	35	1,260
6	30,38	1,094
7	23,36	0,841
8	43,36	1,995
9	15,21	0,700
10	39,45	1,815
11	20,19	0,929

**Commentaire :**

Le rendement varie de 42,93% à 88,22% pour la matrice HEC et de 25% à 100% pour la matrice chitosane et de 20% à 88% pour la matrice alginate de sodium.

**V.4 Gonflement et érosion :**

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux suivants :

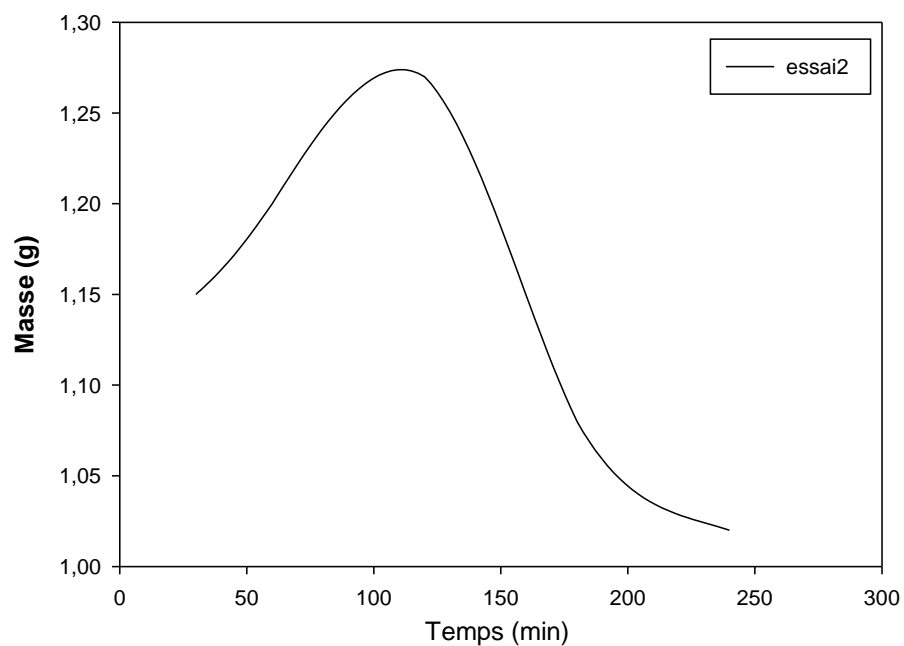
**Résultats de la matrice HEC**

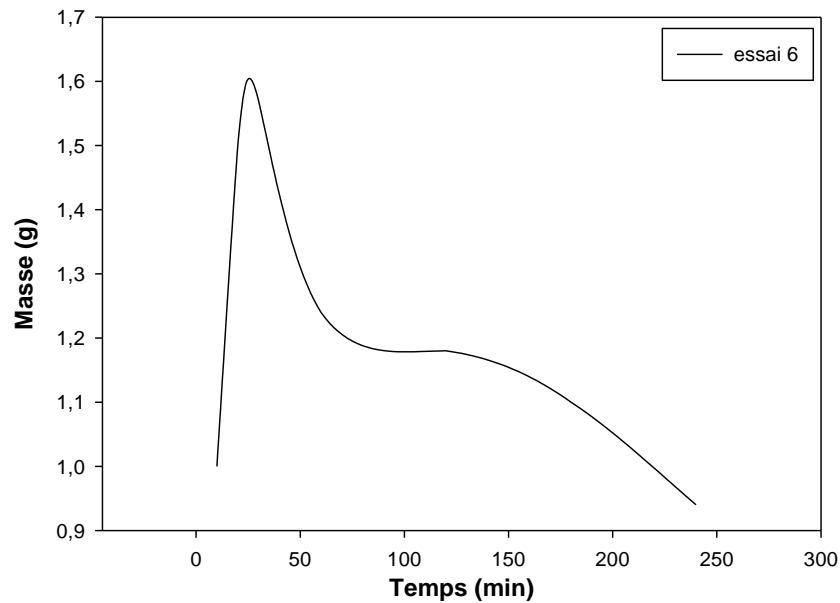
**Poids initial : 0,2g**



**Tableau V.4 : Résultats de gonflement et érosion de la matrice HEC.**

N°	10min	20min	30min	1h	2h	3h	4h
<b>Essai 1 (g)</b>	–	–	1,43	1,64	1,26	1,20	1,24
<b>Essai 2 (g)</b>	–	–	1,15	1,20	1,27	1,08	1,02
<b>Essai 3 (g)</b>	–	–	1,64	1,65	1,11	0,73	0,79
<b>Essai 4 (g)</b>	–	–	0,94	0,73	0,64	0,67	0,68
<b>Essai 5 (g)</b>	–	–	1,61	1,69	1,36	1,21	1,23
<b>Essai 6 (g)</b>	1,00	1,50	1,57	1,24	1,18	1,1	0,94
<b>Essai 7 (g)</b>	0,95	1,39	1,36	1,23	1,21	1,24	1,14
<b>Essai 8 (g)</b>	1,05	1,29	1,24	1,02	1,05	1,00	1,13
<b>Essai 9 (g)</b>	1,29	1,75	1,68	1,34	1,25	1,21	1,24
<b>Essai 10 (g)</b>	–	–	1,09	1,36	1,21	1,09	1,46
<b>Essai 11 (g)</b>	0,53	0,81	0,91	0,99	1,08	0,99	1,33

**Figure V.9 : Courbe de gonflement matrice HEC essai 2**



**Figure V.10 :** Courbe de gonflement matrice HEC essai 6

**Commentaire :**

Pour la cinétique de gonflement et d'érosion réalisé pour la matrice HEC, nous visualisons deux phases une première correspondant au phénomène de gonflement où nous enregistrons une augmentation du poids des essais suite à l'introduction du solvant dans la matrice polymérique des microparticules. La deuxième phase correspond à la phase d'érosion où nous enregistrons une diminution du poids moyen des microparticules ceci est expliqué par l'érosion des matrices des microparticules. Le gonflement maximal est atteint au bout de 2h pour l'essai 2 et au bout de 40 min pour l'essai 6. Et la phase d'érosion est située à 160 pour l'essai 2 et 240 pour l'essai 6.

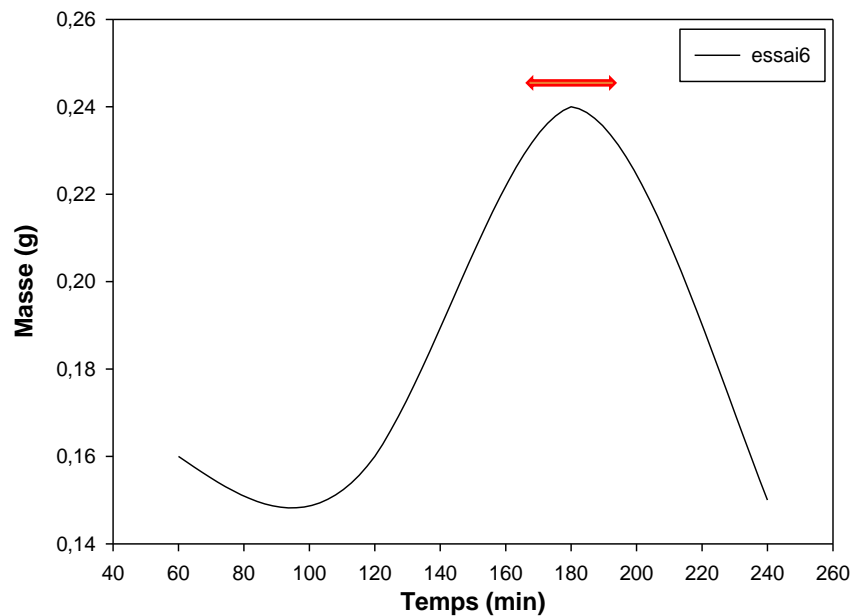
**Résultats de la matrice chitosane**

**Poids initial :** 0,15g

**Poids du panier vide :** 8,65g

**Tableau V.5** : résultats de gonflement et érosion matrice Chitosane.

N°	1h	2h	3h	4h	5h	6h
<b>Essai 4 (g)</b>	0,55	0,55	0,57	0,57	0,59	0,59
<b>Essai 5 (g)</b>	0,18	0,18	0,18	0,2	0,17	0,23
<b>Essai 6 (g)</b>	0,16	0,16	0,24	0,15	0,19	0,22
<b>Essai 7 (g)</b>	0,23	0,2	0,25	0,18	0,20	0,26
<b>Essai 8 (g)</b>	0,67	0,66	0,62	0,68	0,66	0,61
<b>Essai 9 (g)</b>	0,5	0,59	0,52	0,5	0,48	0,62
<b>Essai 10 (g)</b>	0,31	0,35	0,35	0,29	0,37	0,36

**Figure V.11** : Courbe de gonflement matrice Chitosane essai 6**Commentaire :**

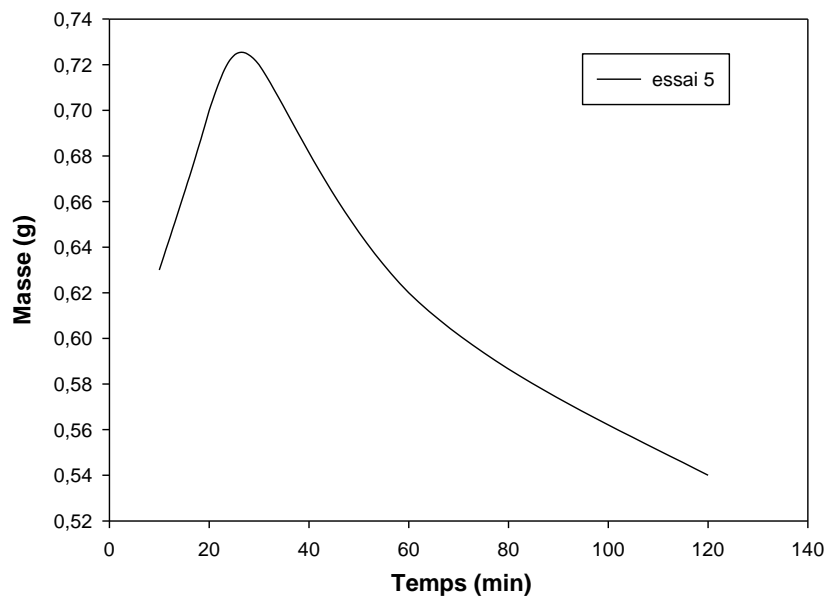
Pour la cinétique de gonflement et d'érosion réalisé pour la matrice HEC, nous visualisons deux phases une première correspondant au phénomène de gonflement où nous enregistrons une augmentation du poids des essais suite à l'introduction du solvant dans la matrice polymérique des microparticules. La deuxième phase correspond à la phase d'érosion où nous enregistrons une diminution du poids moyen des microparticules ceci est expliqué par l'érosion des matrices des microparticules. Le gonflement maximal est atteint au bout de 3H pour l'essai 6. Et la phase d'érosion est située à 240 min.

**Résultats matrice Alginate de Sodium :**

**Poids initial : 0,15g**

**Tableau V.6 : résultats de gonflement et érosion matrice alginate de sodium.**

N°	10min	20min	30min	1h	2h	3h	4h
<b>Essai 1 (g)</b>	–	–	0,68	0,67	0,71	0,78	0,71
<b>Essai 2 (g)</b>	–	–	0,56	0,58	0,50	0,62	0,61
<b>Essai 3 (g)</b>	–	–	0,48	0,52	0,59	0,66	0,64
<b>Essai 4 (g)</b>	–	–	0,66	0,62	0,65	0,67	0,72
<b>Essai 5 (g)</b>	0,63	0,70	0,72	0,62	0,54	0,59	0,64
<b>Essai 6 (g)</b>	0,57	0,57	0,82	0,71	0,66	0,61	0,74
<b>Essai 7 (g)</b>	–	–	0,82	0,90	0,77	0,80	0,82
<b>Essai 8 (g)</b>	0,67	0,65	0,61	0,60	0,63	0,55	0,51
<b>Essai 10 (g)</b>	0,51	0,39	0,57	0,37	0,38	0,39	0,32
<b>Essai 11 (g)</b>	–	–	0,40	0,47	0,52	0,52	0,37



**Figure V.12 : Courbe de gonflement matrice Alginate de sodium essai 5**

### Commentaire :

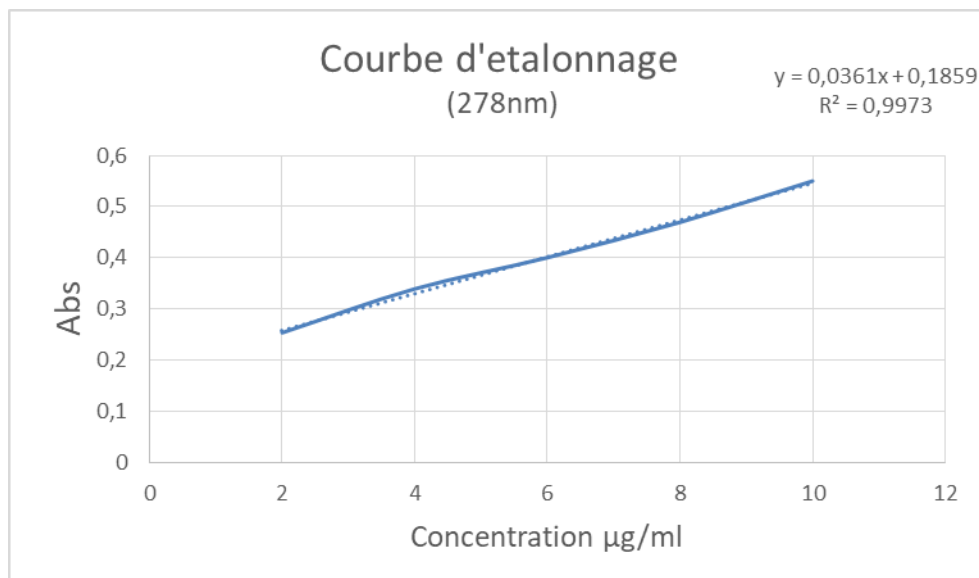
Pour La cinétique de gonflement et d'érosion réalisé pour la matrice Alginate de sodium, nous visualisons deux phases une première correspondant au phénomène de gonflement où nous enregistrons une augmentation du poids des essais suite à l'introduction du solvant dans la matrice polymérique des microparticules. La deuxième phase correspond à la phase d'érosion où nous enregistrons une diminution du poids moyen des microparticules ceci est expliqué par l'érosion des matrices des microparticules. Le gonflement maximal est atteint au bout de 30min pour l'essai 5. Et la phase d'érosion est située à 120min.

### V.5 Résultats de la courbe d'étalonnage

Les résultats de la courbe de linéarité du PA obtenu par spectroscopie UV-Visible sont présentés ci-dessous :

**Tableau V.7** : résultats d'analyses par spectroscopie UV-Visible.

N°	Concentration (µg/ml)	Abs (278nm)
1	2	0,2539
2	4	0,3395
3	6	0,4006
4	8	0,4697
5	10	0,5502



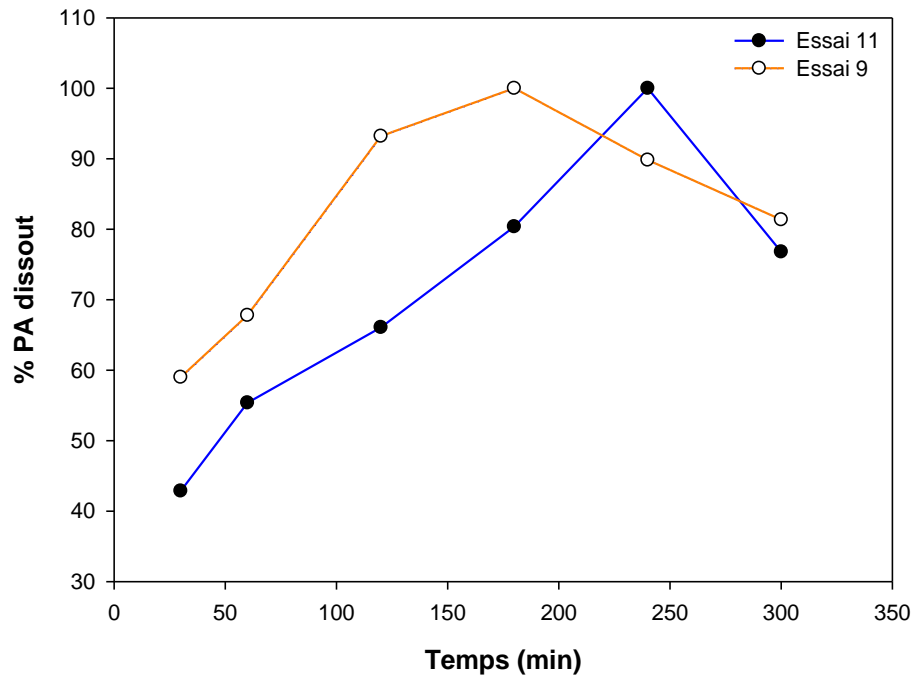
**Figure V.13** : Courbe d'étalonnage

### **V.6 Test de Dissolution :**

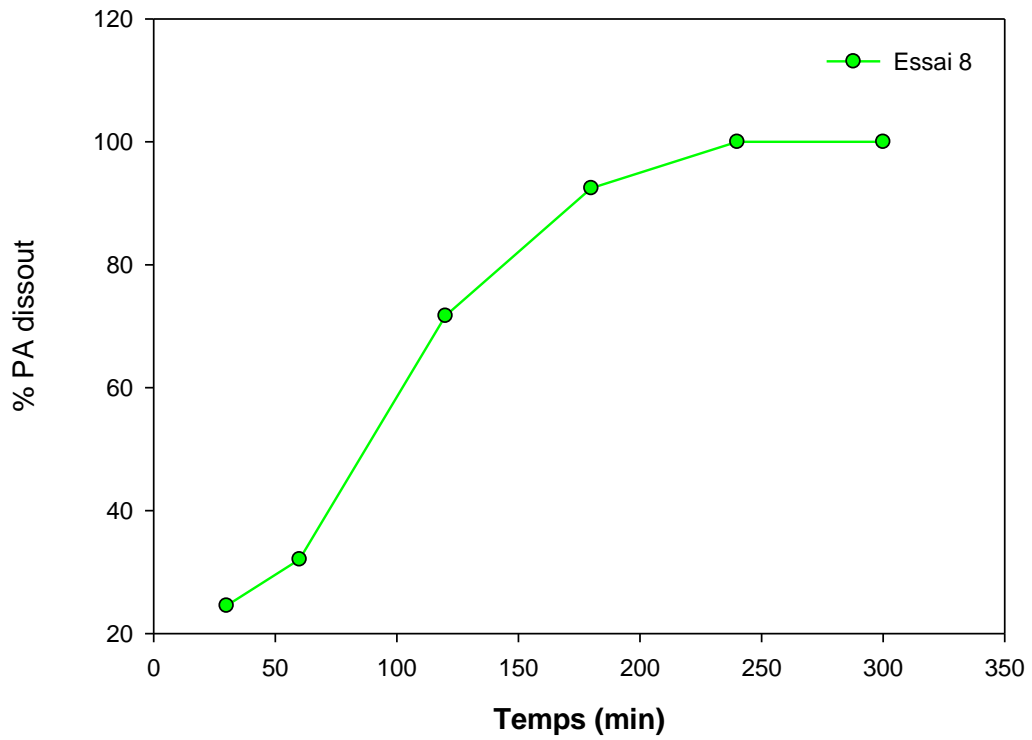
Les résultats des cinétiques de dissolution des trois matrices sont présentés dans les tableaux suivant :

**Tableau V.8 :** Résultats du test de dissolution matrice alginate.

<b>Absorbance</b>	<b>30min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>5h</b>
<b>Essai 1 (%)</b>	69,01408	74,64789	100	53,52113	54,92958	53,52113
<b>Essai 2 (%)</b>	75,34247	86,30137	83,56164	86,30137	100	71,23288
<b>Essai 3 (%)</b>	58,33333	51,85185	84,25926	100	91,66667	83,33333
<b>Essai 4 (%)</b>	42,85714	55,35714	66,07143	80,35714	100	76,78571
<b>Essai 5 (%)</b>	41,93548	100	35,48387	25,80645	90,32258	-
<b>Essai 6 (%)</b>	70,58824	82,35294	88,23529	85,29412	100	97,05882
<b>Essai 7 (%)</b>	82,45614	73,68421	71,92982	100	92,98246	85,96491
<b>Essai 8 (%)</b>	24,5283	100	32,07547	92,45283	71,69811	100
<b>Essai 9 (%)</b>	76,27119	67,79661	93,22034	100	89,83051	81,35593
<b>Essai 10 (%)</b>	57,14286	50	53,96825	65,87302	72,22222	100
<b>Essai 11 (%)</b>	42,85714	55,35714	66,07143	80,35714	100	76,78571



**Figure V.14 :** Profil de dissolution essai 9 et 11 matrice alginate



**Figure V.15 :** Profil de dissolution essai 8 matrice Alginate de sodium

### Commentaire :

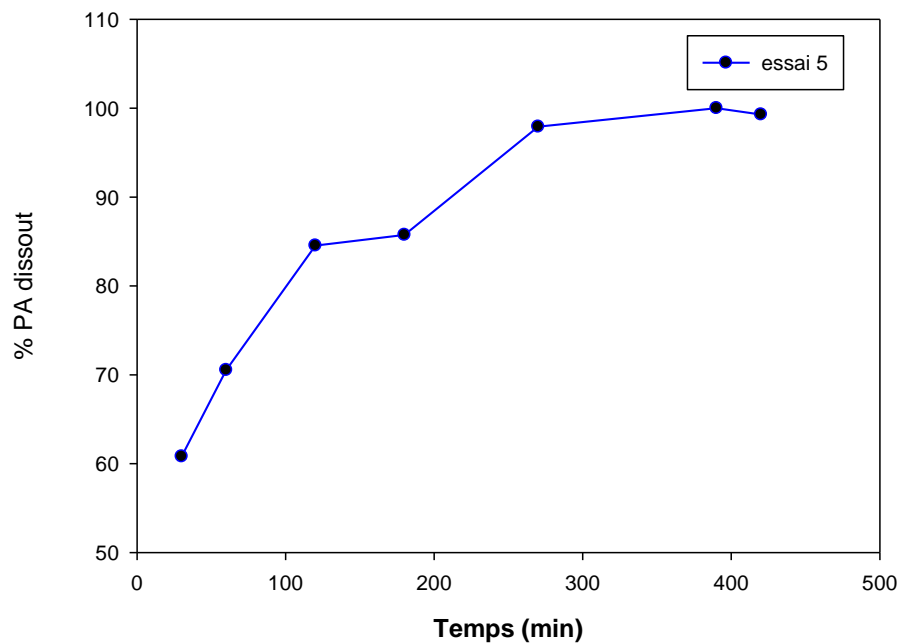
Le profil de dissolution des essais de la matrice Alginate de sodium présente une allure prolongée avec des taux de dissolution de 80% dépassant les 3heures de temps et ce pour la plupart des essais de cette matrice.

Pour l'essai N° 8 nous constatons un profil idéal d'une libération prolongée, avec un taux de 80% atteint au bout de 3heures et une stabilité du profil dépassant les 4 heures de temps.

Pour l'essai N° 9 et 10 nous constatons un profil d'une libération prolongée, avec un taux de 80% atteint au bout de 2 heures et 3 heures respectivement.

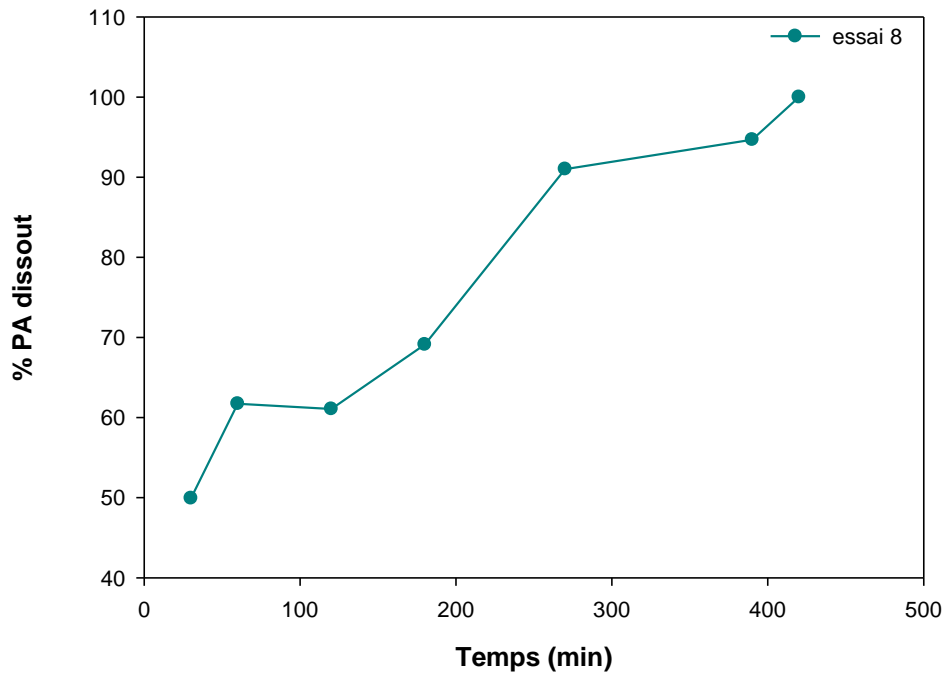
**Tableau V.9 :** Résultats d'analyse UV-visible matrice chitosane à 278 nm.

Absorbance (%)	30min	1h	2h	3h	4h30	6h30	7h	17h	19h
<b>Essai 3</b>	75,64906	80,34915	88,67502	88,36168	100	101,6115	97,44852	-	-
<b>Essai 4</b>	62,72469	66,36708	75,35478	78,80795	92,57332	95,50615	100	-	-
<b>Essai 5</b>	60,81701	70,52939	84,53522	85,74406	97,9158	100	99,29137	-	-
<b>Essai 6</b>	50,8787	65,28075	75,65366	80,2829	94,81354	100	98,32833	-	-
<b>Essai 7</b>	48,10406	59,92063	71,91358	80,24691	97,3545	100	98,85362	-	-
<b>Essai 8</b>	49,92466	61,72777	61,07484	69,111	91,00954	94,67604	100		
<b>Essai 9</b>	-	64,19258	66,09829	75,97793	96,48947	100	97,24173	-	-
<b>Essai 10</b>	41,00719	49,32554	56,60971	66,86151	87,5	86,06115	84,89209	100	99,14568

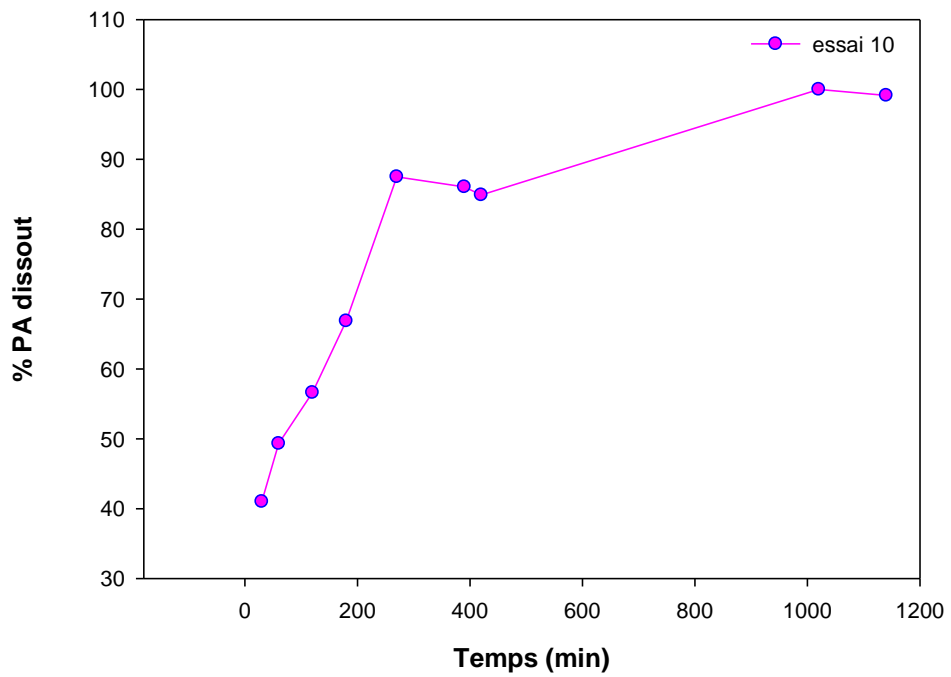


**Figure V.16 :** Profil de dissolution essai 5 matrice Chitosane





**Figure V.17 :** Profil de dissolution essai 8 matrice Chitosane



**Figure V.18 :** Profil de dissolution essai 10 matrice Chitosane

**Commentaire :**

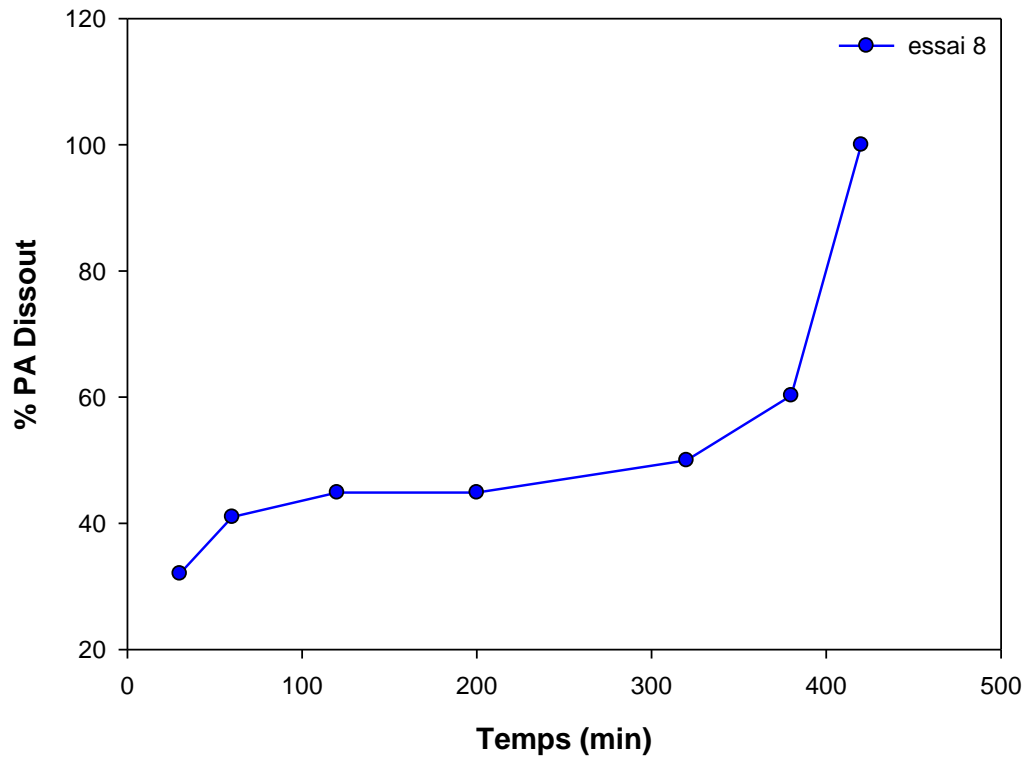
Le profil de dissolution des essais de la matrice Chitosane présente une allure prolongée avec des taux de dissolution de 80% dépassant les 3heures de temps et ce pour la plupart des essais de cette matrice.

Pour l'essai N°10 et 5 nous constatons un profil idéal d'une libération prolongée, avec un taux de 80% atteint au bout de 3 heures et 1,5 heure respectivement, une stabilité du profile dépassant les 7 heures de temps pour l'essai 10 et de 4,5 heures de temps pour l'essai 5.

Pour l'essai N° 8 nous constatons un profil d'une libération prolongée, avec un taux de 80% atteint au bout de 3,5 heures.

**Tableau V.10 : Résultats d'analyse UV-visible matrice HEC à 278 nm.**

<b>%</b>	<b>30min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h20</b>	<b>5h20</b>	<b>6h20</b>	<b>7h</b>
<b>Essai 1</b>	100	92,66055	94,49541	87,15596	84,40367	86,23853	-
<b>Essai 2</b>	93,49593	91,86992	88,61789	100	113,8211	98,37398	-
<b>Essai 3</b>	60,75269	60,21505	65,5914	100	66,66667	-	-
<b>Essai 4</b>	95,2381	100	99,04762	100	100	98,09524	-
<b>Essai 5</b>	99,11504	96,46018	115,0442	100	95,57522	100	-
<b>Essai 6</b>	53,39367	100	52,48869	48,41629	51,13122	47,51131	-
<b>Essai 7</b>	44,44444	18,51852	72,22222	85,18519	100	129,6296	129,6296
<b>Essai 8</b>	32,05128	41,02564	44,87179	44,87179	50	60,25641	100
<b>Essai 10</b>	44,8	44,8	93,6	93,6	80,8	62,4	100
<b>Essai 11</b>	25	53,84615	69,23077	100	69,23077	53,84615	25



**Figure V.19 :** Profil de dissolution essai 8 matrice HEC

**Commentaire :**

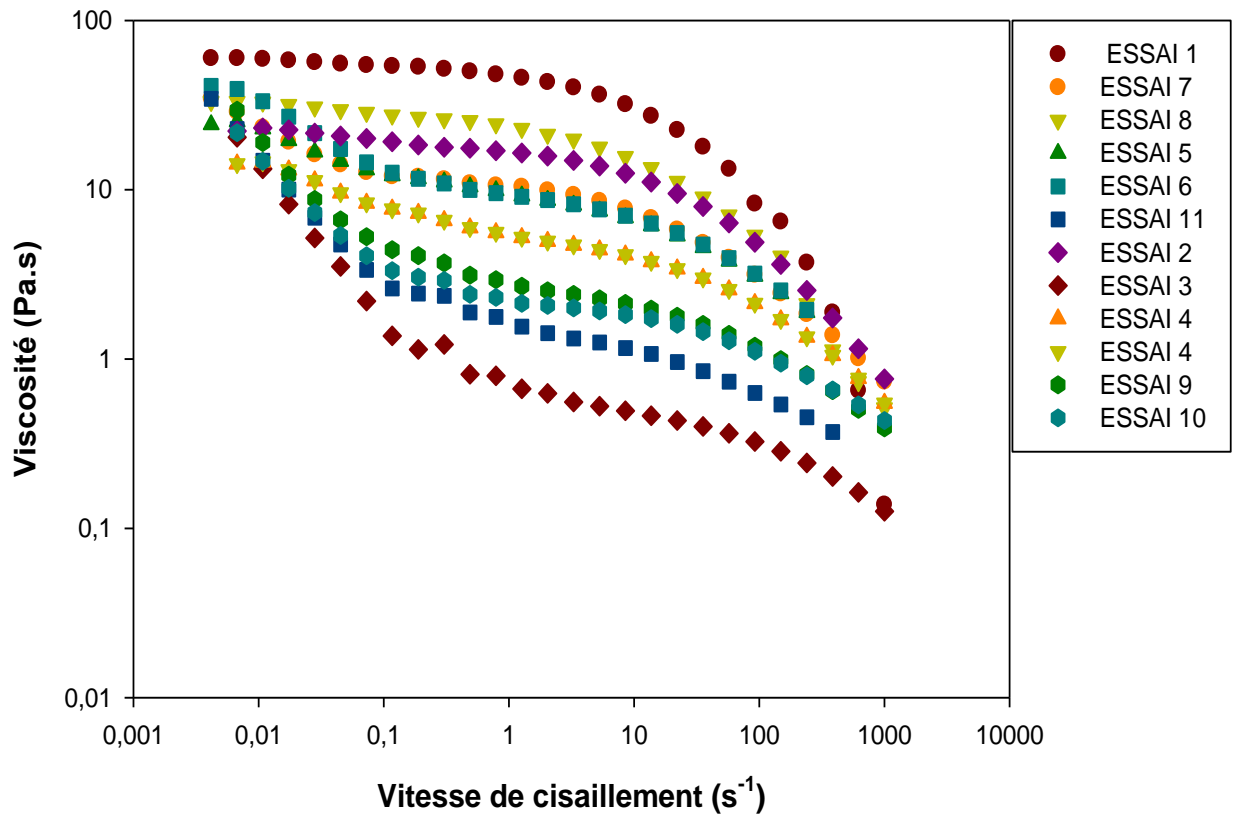
Le profil de dissolution des essais de la matrice HEC présente une allure prolongée avec des taux de dissolution de 80% dépassant les 3 heures de temps et ce pour la plupart des essais de cette matrice.

Pour l'essai N° 6 nous constatons un profil idéal d'une libération prolongée, avec un taux de 80% atteint au bout de 2 heures et une stabilité du profil dépassant les 4 heures de temps.

## V.7 Résultats de la rhéologie

### V.7.1 Test d'écoulement :

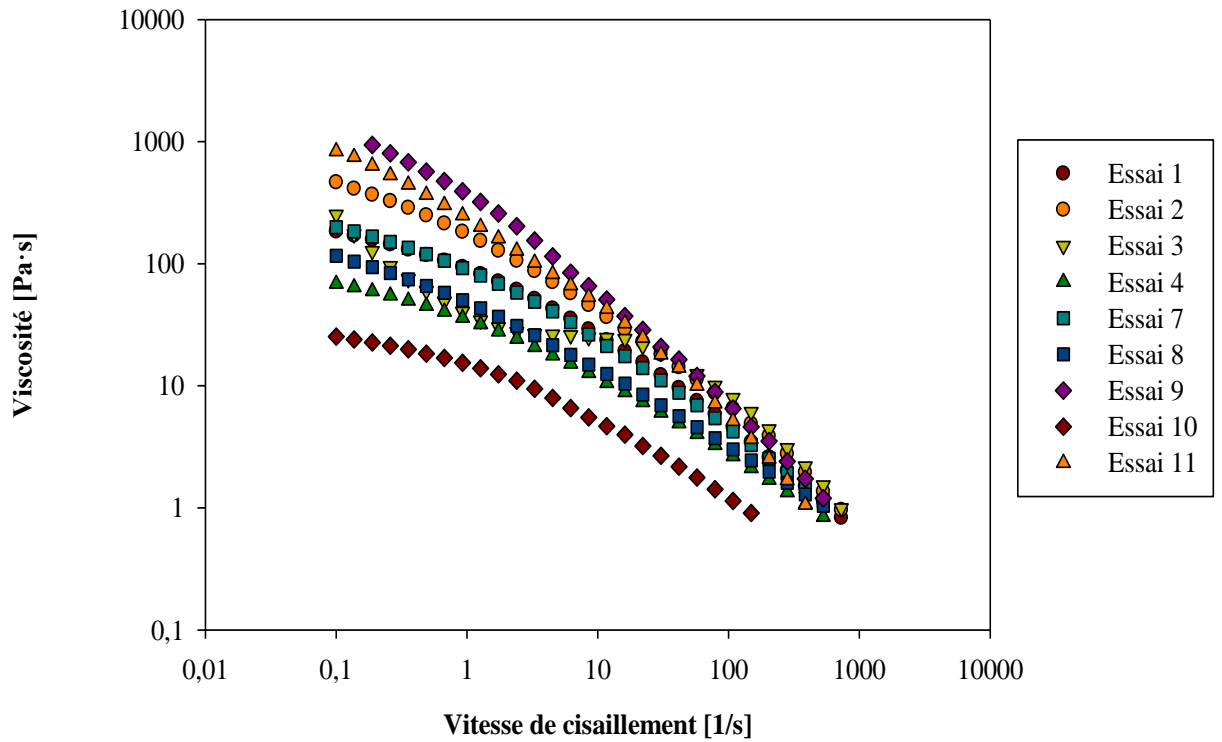
Les résultats d'écoulement obtenu par les tests de rhéologie, réalisés sur les suspensions sont illustrés dans les graphes suivants :



**Figure V.20 :** Courbes d'écoulement de la matrice Alginate de Sodium

#### **Commentaire :**

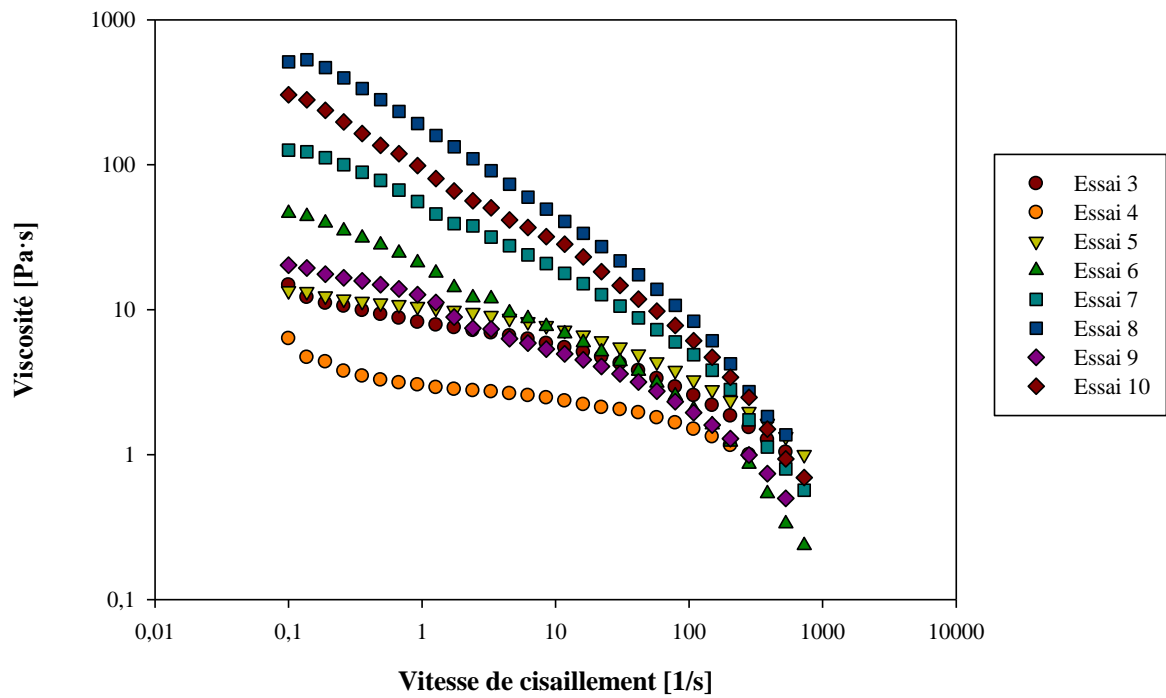
Pour la matrice ALG, les essais 1, 2, 4, 8, et à faible vitesse de cisaillement comprise approximativement entre 0,01 et 10 s<sup>-1</sup>, présentent un plateau qui correspond à la première région Newtonienne, À partir d'une vitesse de cisaillement ( $\dot{\gamma}$  point) de 10 s<sup>-1</sup> la viscosité apparente diminue avec une augmentation de la vitesse de déformation. Cette région correspond au comportement rhéofluidifiant.



**Figure V.21 :** Courbes d'écoulement de la matrice HEC

**Commentaire :**

Pour la matrice HEC, les essais 4, 7, 8, 10 et à faible vitesse de cisaillement comprise approximativement entre  $0,1$  et  $0,6 \text{ s}^{-1}$ , présentent un plateau qui correspond à la première région Newtonienne, À partir d'une vitesse de cisaillement ( $\dot{\gamma}$  point) de  $0,6 \text{ s}^{-1}$  la viscosité apparente diminue avec une augmentation de la vitesse de déformation. Cette région correspond au comportement rhéofluidifiant.



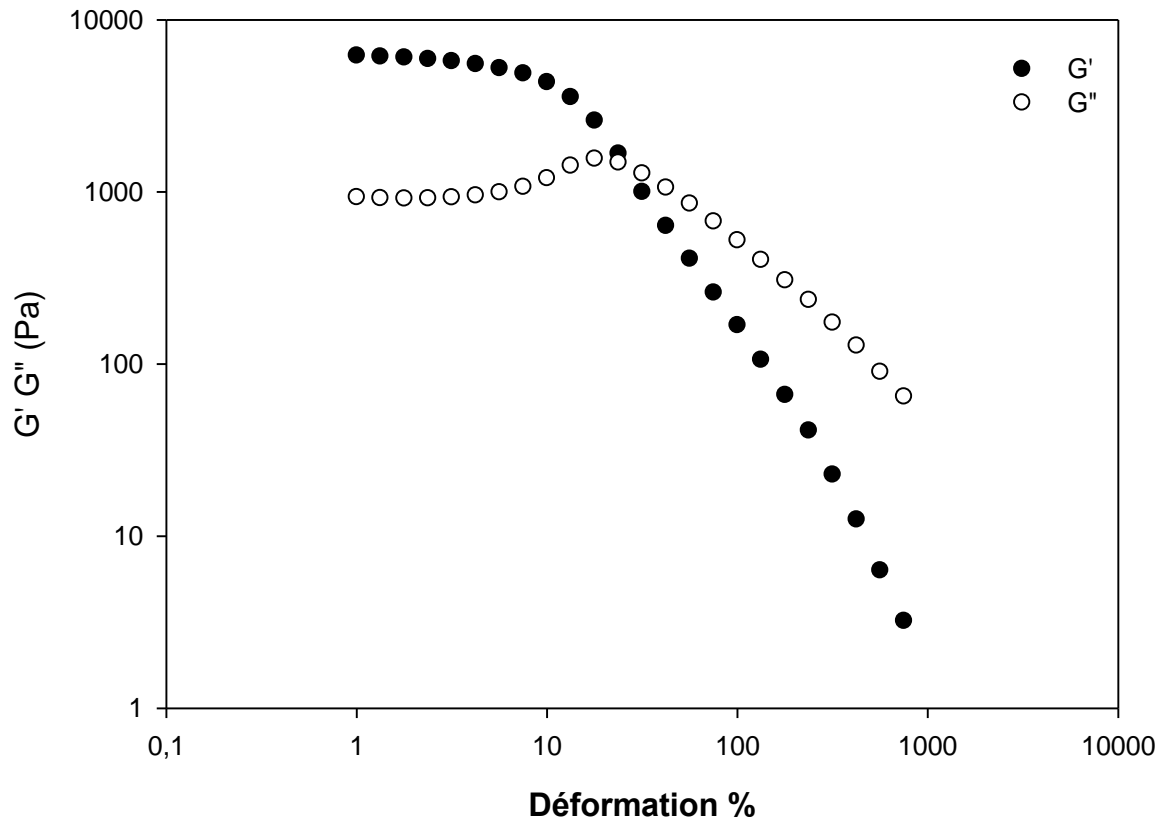
**Figure V.22 :** courbes d'écoulement matrice Chitosane

Commentaire :

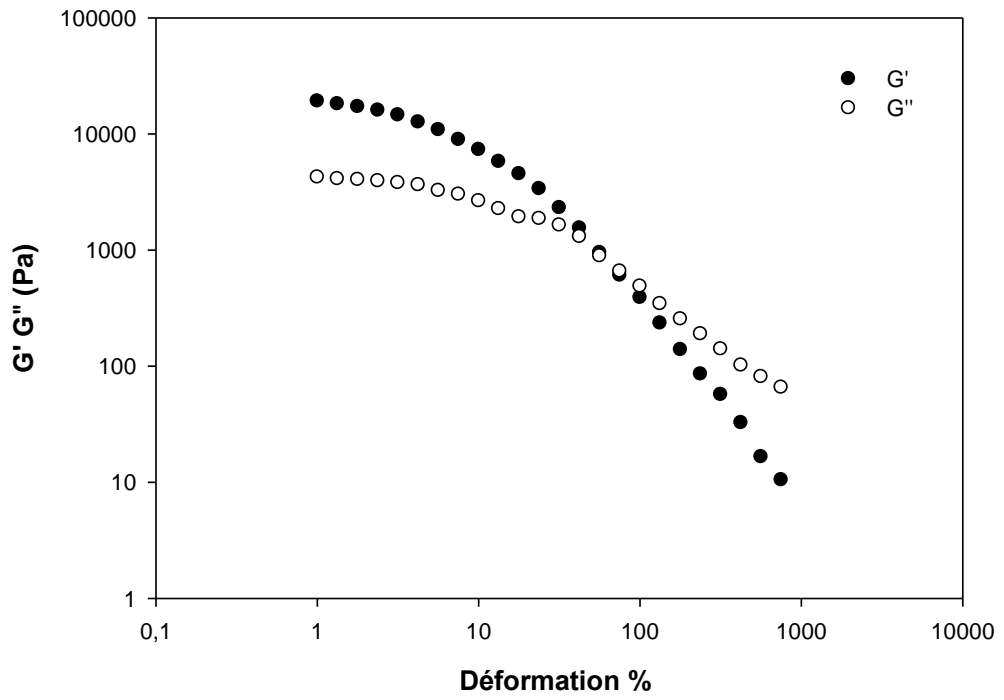
Pour la matrice Chitosane, les essais 5, 6, 7, 8, 10 et à faible vitesse de cisaillement comprise approximativement entre  $0,1$  et  $0,4 \text{ s}^{-1}$ , présentent un plateau qui correspond à la première région Newtonienne, À partir d'une vitesse de cisaillement ( $\dot{\gamma}$  point) de  $0,4 \text{ s}^{-1}$  la viscosité apparente diminue avec une augmentation de la vitesse de déformation. Cette région correspond au comportement rhéofluidifiant.

### V.7.2 Test de viscoélasticité

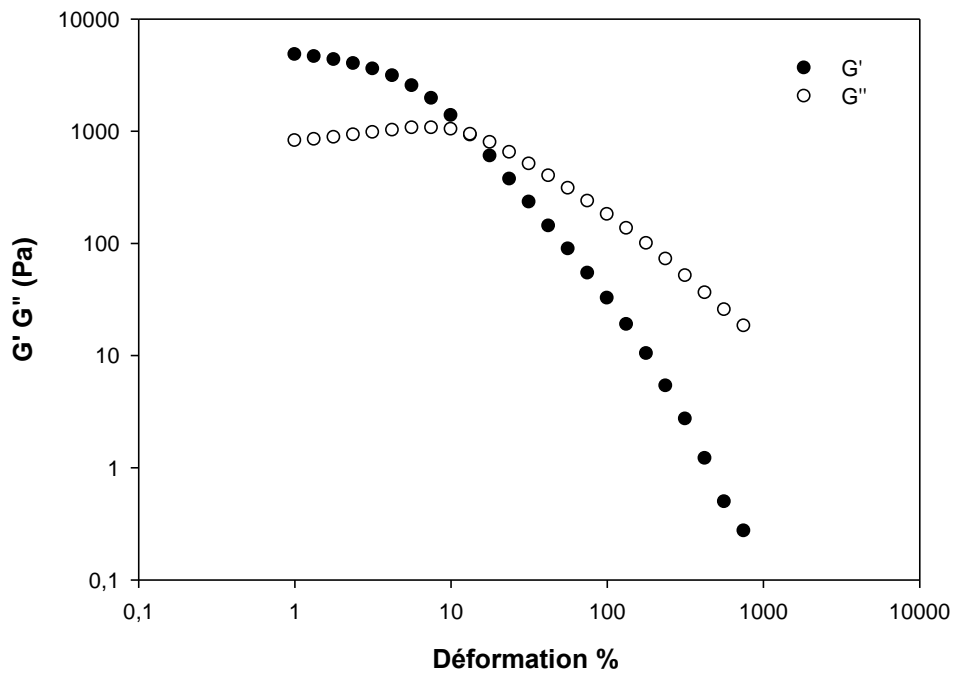
Les résultats de la viscoélasticité obtenue par les tests rhéologiques, réalisés sur les microcapsules, sont illustrés dans les graphes suivants :



**Figure V.23** : Courbe de viscoélasticité de l'essai 1 de la matrice Alginate de sodium



**Figure V.24** : Courbe de viscoélasticité de l'essai 9 de la matrice Chitosane



**Figure V.25** : Courbe de viscoélasticité de l'essai 1 de la matrice HEC



**Commentaire :**

**Comportement viscoélastique des microparticules :** les figures illustrent l'évolution typique des deux modules de conservation  $G'$  et de perte  $G''$  des différents essais types des trois matrices. Dans le domaine de LVE (linear viscoelasticity) on remarque que  $G' > G''$ . Donc les microparticules exhibent le comportement d'un solide viscoélastique [54]. Hors LVE,  $G'$  commence à diminuer pour intercepter  $G''$  au point gel ( $G'=G''$ ). Au-delà de ce point  $G''$  devient supérieur à  $G'$ . En conséquence, le comportement viscoélastique cède la place au comportement d'un liquide à déformation plastique qui n'est récupérable que partiellement.

## **Discussion**

Les résultats obtenus nous ont permis d'étudier le procédé de microencapsulation par émulsification d'un principe actif le métronidazole à travers l'utilisation de différents polymères l'alginate de sodium le l'HPMC, le HEC et le chitosane.

Les résultats de la caractérisation microscopique mettent en évidence un aspect uniforme et sphérique des microparticules et ce pour les trois matrices d'essais, la taille a été estimée entre 500 et 1000 $\mu$ m ce qui est proche des résultats de la littérature [55].

Le rendement obtenu pour les différents essais est acceptable voir très intéressants, ce dernier dépend de la concentration du polymère et le procédé choisi [56].

L'étude des cinétiques de gonflement et d'érosion a démontré un gonflement obtenu compris entre 1 heure et 3heures suivi, d'une érosion progressive des matrices constituant les microparticules ce mécanisme est d'autant plus prolongé avec le taux des polymères et la nature de ces derniers [56].

Les cinétiques de dissolution du PA à partir des différentes matrices a révélé une allure de libération prolongée, la cinétique est d'autant plus ralentie avec le taux des polymères et la nature de ces derniers [56].

La caractérisation rhéologique des mélanges polymériques des 3 matrices, montre la présence de deux zones ; aux très faibles cisaillements, la viscosité enregistre un petit plateau qui suggère un comportement liquide newtonien. La viscosité de ce palier est dite viscosité au taux de cisaillement nul (zéro shear viscosity). Au-delà d'une certaine valeur de cisaillement critique, on remarque que la viscosité commence à chuter progressivement, ce qui correspond au comportement d'un fluide rhéofluidifiant. Le paramètre caractéristique [57].

## Conclusion

Cette étude nous a permis de mettre au point des microparticules à libération prolongée du Métronidazole, un antibiotique d'une forme orale. L'utilisation des plans d'expériences dans la formulation est un moyen judicieux dans la planification des expériences, ce qui nous a permis de faire des choix avec beaucoup plus de précision en réduisant le nombre d'expériences à réaliser.

L'utilisation des polymères naturels comme le chitosane, l'alginate de sodium et semi synthétiques comme l'HPMC et l'HEC ont permis de fabriquer des formes à libération prolongée qui devraient éviter les pics d'après consommation (diminuer les effets secondaires et indésirables) et étaler dans le temps l'efficacité du PA (diminuer le nombre de prises quotidiennes).

D'après l'observation macroscopique et microscopique des microparticules obtenues, on remarque une morphologie sphérique régulière sous forme de réservoirs constitués d'un cœur de principe actif entouré par une membrane de matériau enrobant, avec une texture rigide et une couleur blanchâtre pour les matrices Alginate de sodium et HEC et jaunâtre pour celle du Chitosane. Le diamètre moyen apprécié par la microscopie varie entre 500 et 1000 $\mu$ m, sous forme de réservoirs constitués d'un cœur de principe actif entouré par une membrane de matériau enrobant.

Les résultats du rendement ont montré que le procédé d'émulsification est rentable car il varie de 42,93% à 88,22% pour la matrice HEC et de 25% à 100% pour la matrice chitosane et de 20% à 88% pour la matrice alginate de sodium.

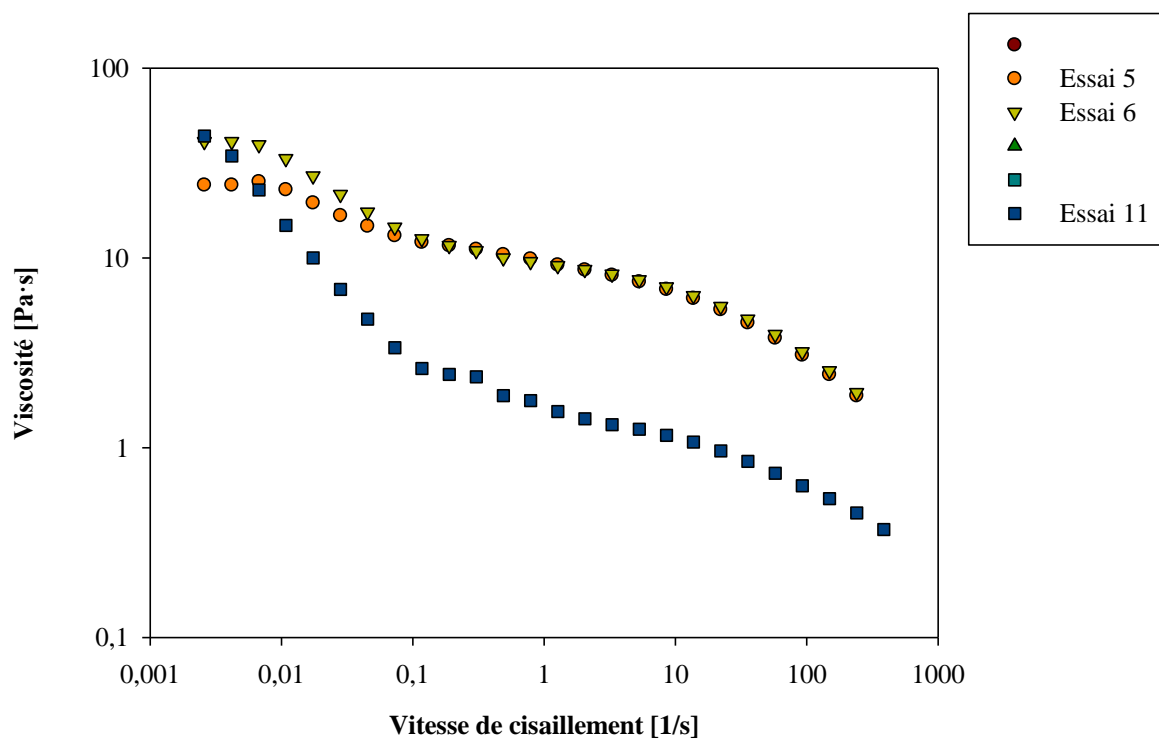
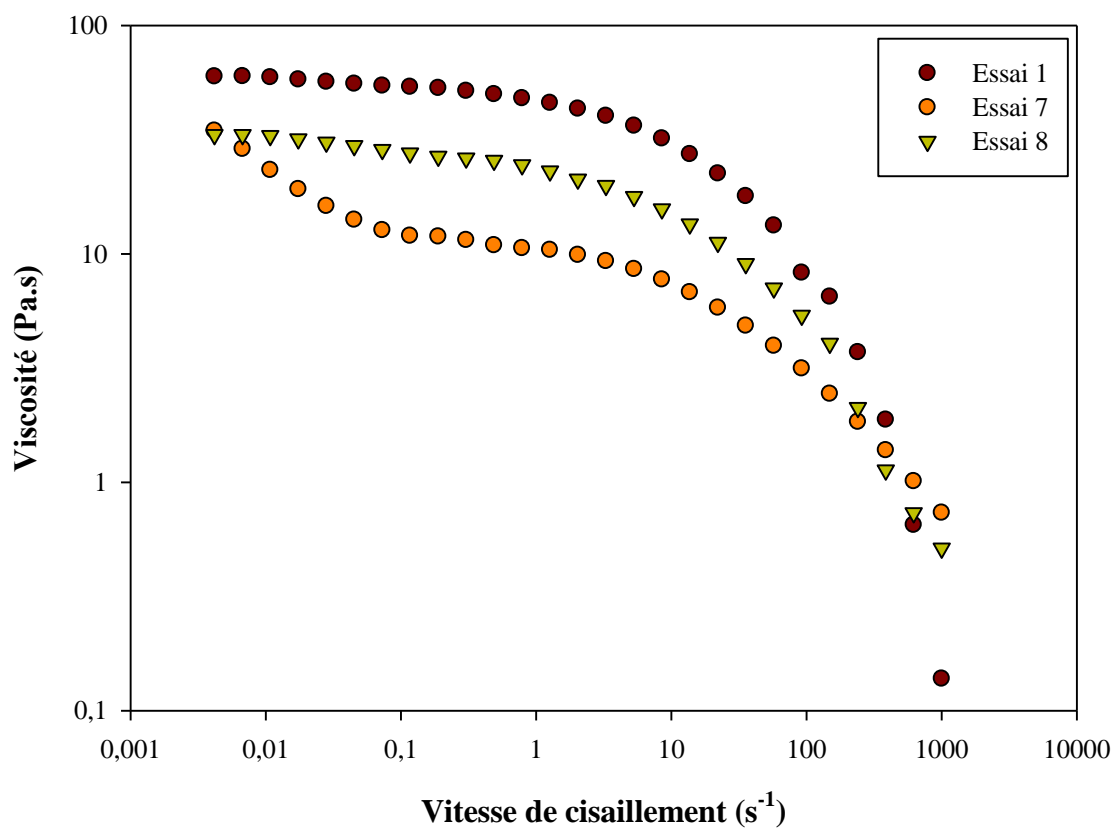
Pour la cinétique de gonflement et d'érosion dans les trois matrices on remarque deux phases une première correspondant au phénomène de gonflement où le poids des essais augmente suite à l'introduction du solvant dans la matrice polymérique des microparticules. La deuxième phase correspond à la phase d'érosion là où le poids moyen des microparticules diminue, ceci est expliqué par l'érosion des matrices des microparticules.

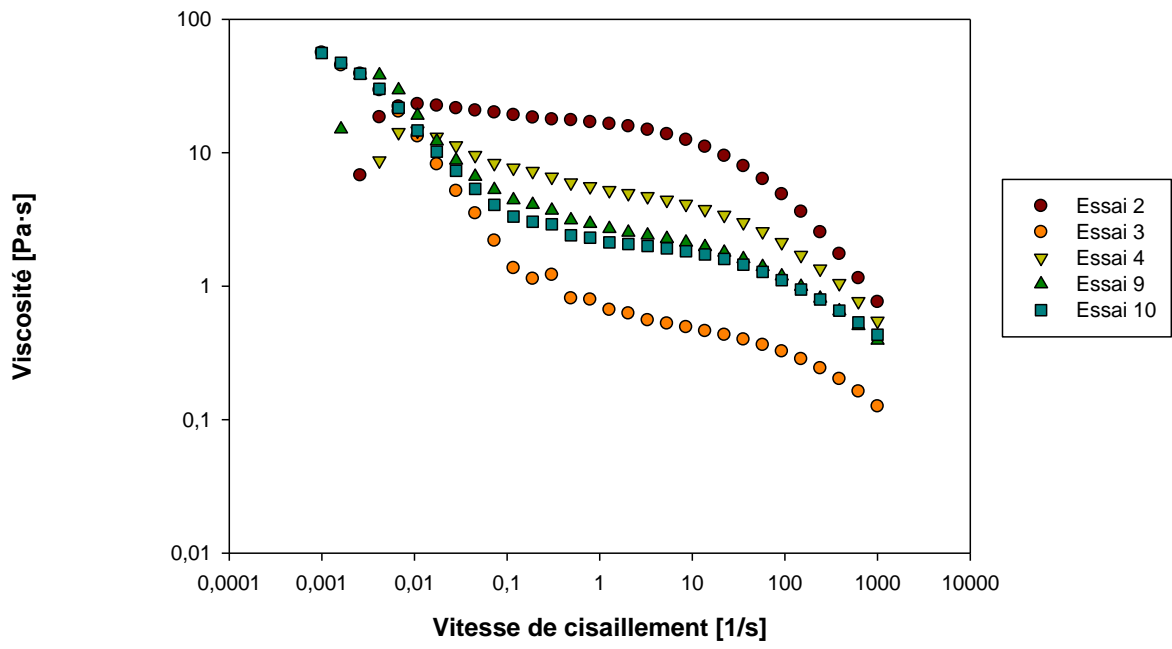
L'étude des cinétiques de dissolution obtenues à partir des microparticules préparées par la technique d'émulsification, permet de ranger l'HPMC parmi les excipients assurant une libération prolongée du Métronidazole, car on a obtenu des profils pharmacocinétiques

adéquats à une libération prolongée dépassant les 12h (courbe étalée sur un intervalle de temps).

En conclusion, nous avons développé avec succès une forme pharmaceutique capable de retenir le Métronidazole tout en assurant une libération prolongée du principe actif, offrant ainsi d'excellentes perspectives.







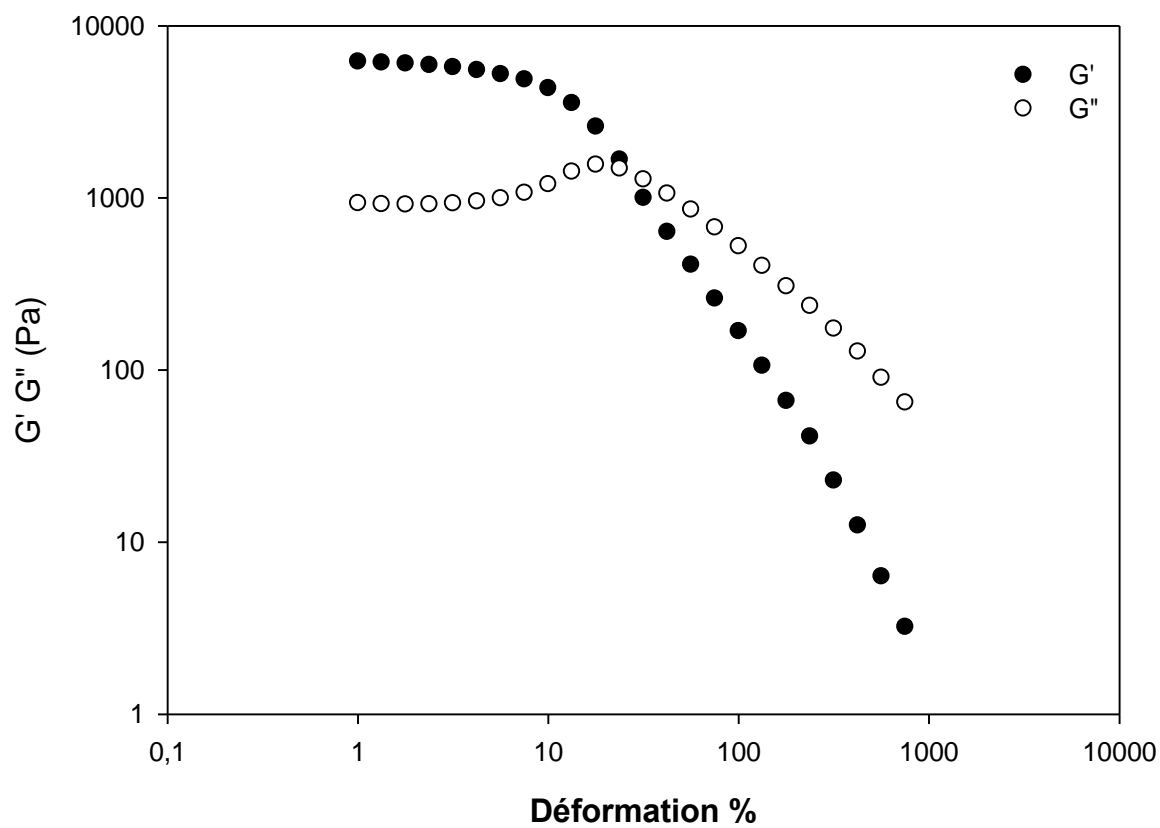
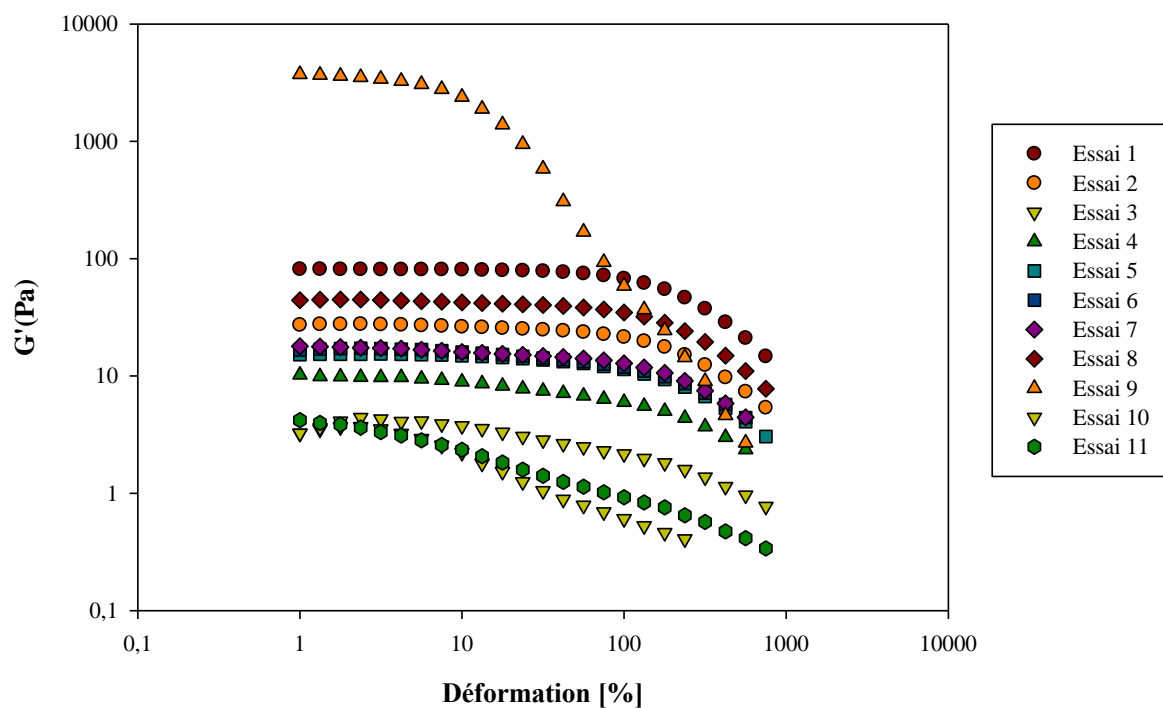
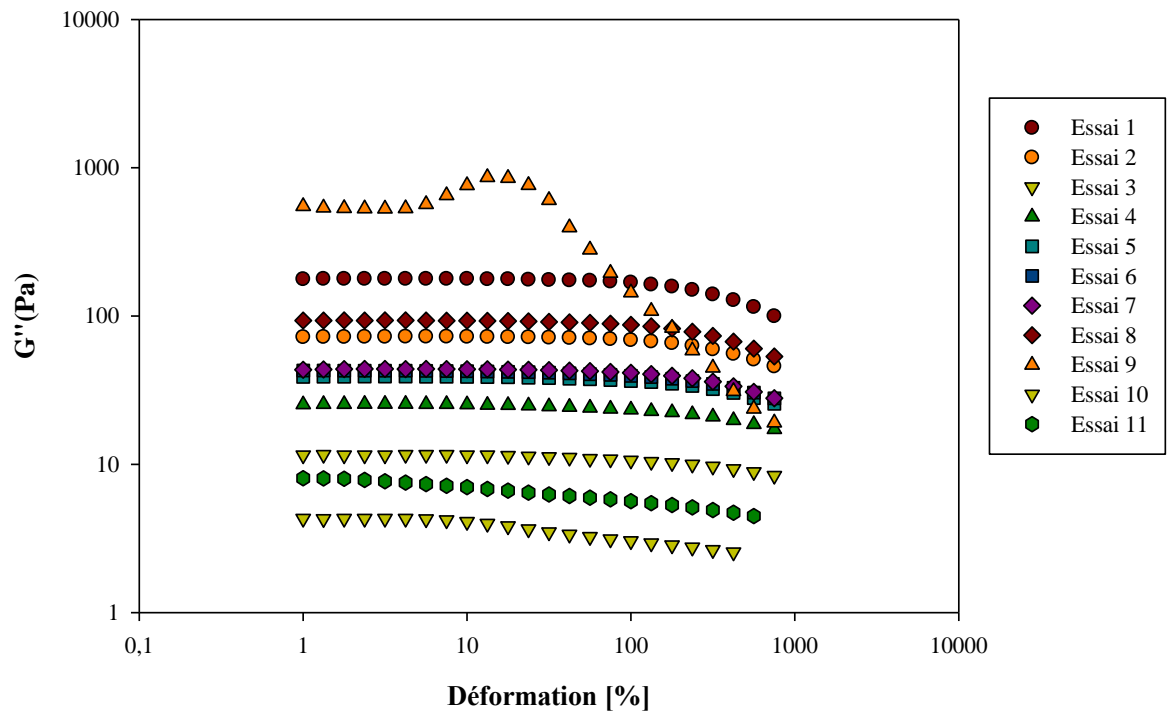


Figure : Courbe de viscoélasticité de l'essai 1 de la matrice Alginate de sodium

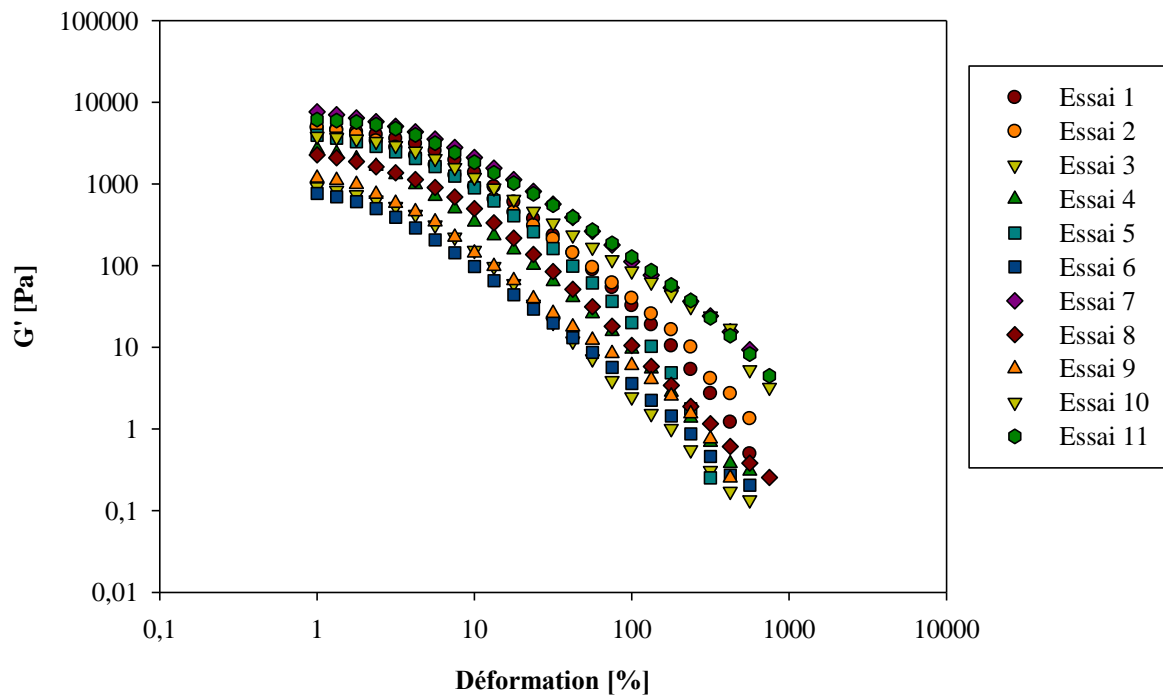




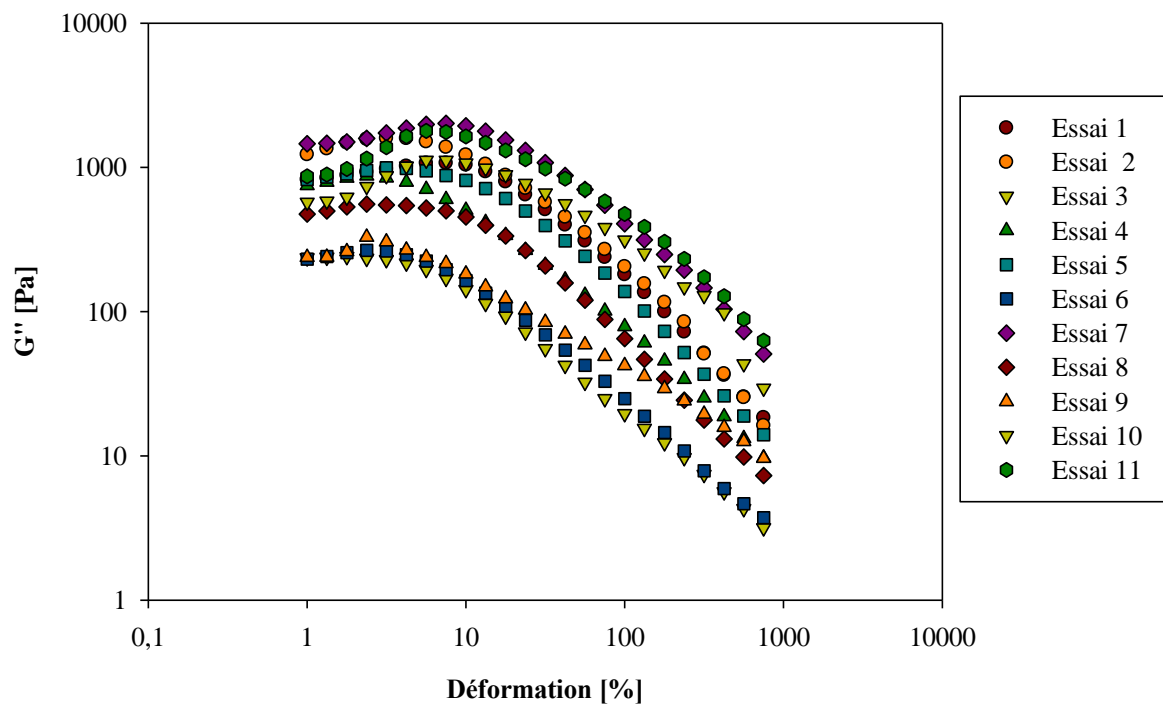
**Figure :** courbes de viscoélasticité de la matrice alginate



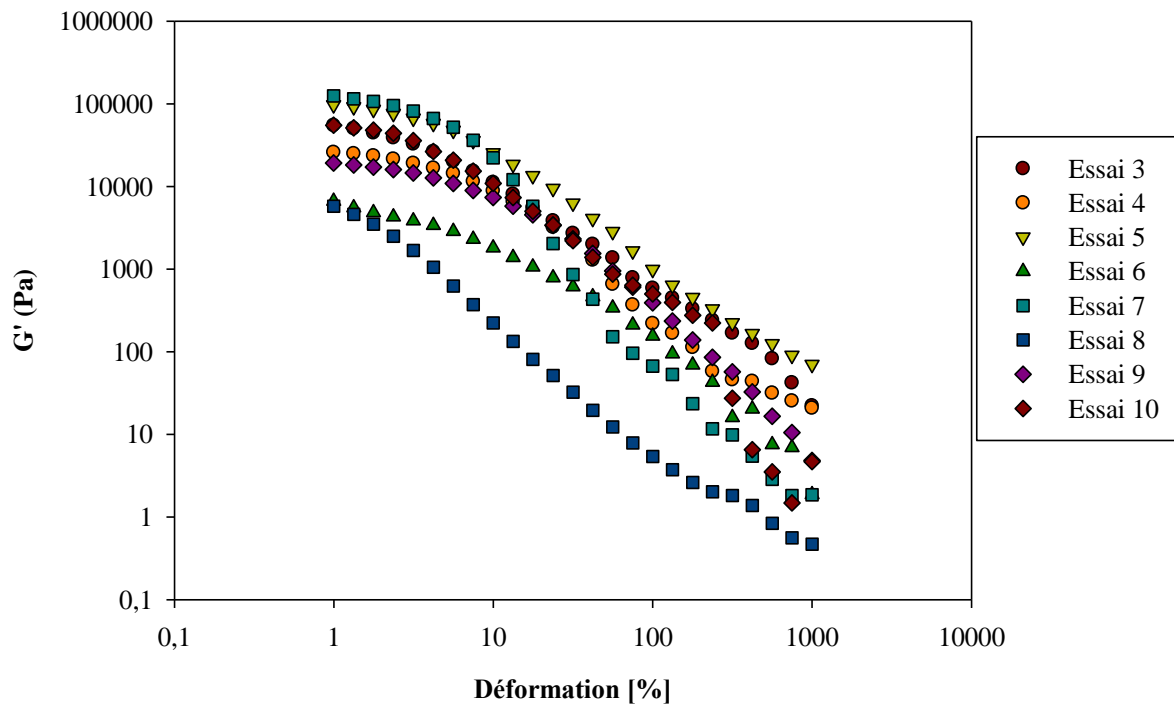
**Figure :** courbes de viscoélasticité de la matrice alginate



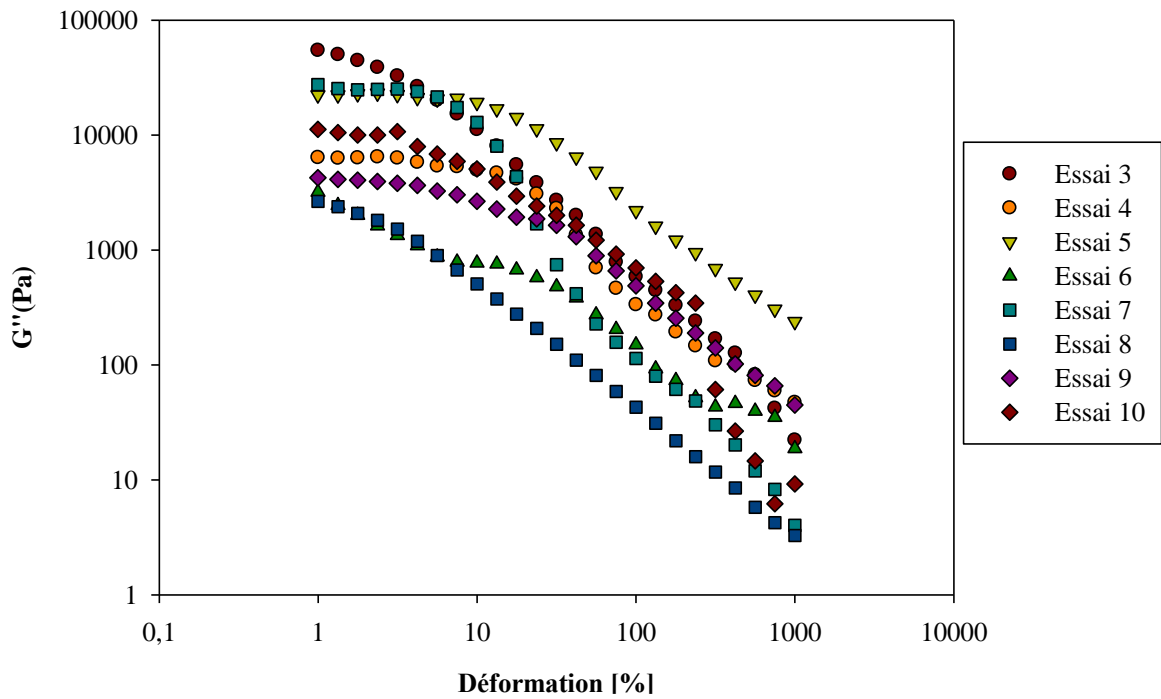
**Figure :** courbe de viscoélasticité matrice HEC



**Figure :** courbes de viscoélasticité matrice HEC



**Figure :** courbes de viscoélasticité matrice chitosane



**Figure :** courbes de viscoélasticité matrice chitosane

