

N° d'ordre :

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



UNIVERSITE DJILLALI LIABES  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES  
SIDI BEL ABBES

# **THESE DE DOCTORAT**

## **DE 3<sup>ème</sup> CYCLE**

*Présentée par*

*Mlle KHOUKHI Oum ElKheir*

*Domaine : Sciences de la Matière.*

*Spécialité : Chimie*

*Option : Polymères fonctionnels et environnement.*

*Intitulée*

**MODIFICATION PHYSICO-CHIMIQUE DE MATRICES  
POLYMERIQUES PAR LES PROCEDES DE  
MICROENCAPSULATION POUR LA LIBERATION  
CONTROLEE DU PIROXICAM**

*Soutenue le : 19/12/2017*

*Devant le jury composé de :*

**Président :**

Mr Nafa CHAFI

Professeur,

Université Djillali Liabes, Sidi Bel Abbès

**Examinatrices :**

M<sup>me</sup> Milad BAITICHE

Professeure,

Université Ferhat Abbas, Setif 1.

M<sup>me</sup> Amel BENKHALED

MCA,

Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen.

M<sup>me</sup> Kheira DIAF

MCA,

Université Djillali Liabes, Sidi Bel Abbès

**Directrice de thèse :**

M<sup>me</sup> Zineb ELBAHRI

Professeure,

Université Djillali Liabes, Sidi Bel Abbès

*Année universitaire : 2017-2018.*



## Résumé

Dans ce travail de thèse, de nouvelles formulations contenant le piroxicam (PRX), principe actif à activité anti-inflammatoire et molécule très faiblement soluble dans l'eau ont été préparées par le procédé de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant. Les microsphères ont été élaborées à base de PRX pur et de matrices polymériques (EC, EC/HPMC) à différentes compositions et vitesses d'agitation. De plus, l'objectif est d'améliorer la solubilité du principe actif et par conséquent sa biodisponibilité en même temps que de contrôler sa libération dans le milieu extérieur. Pour ce faire, des complexes d'inclusion PRX- $\beta$ -cyclodextrine ont été préparés par dissolution-évaporation de solvant et par simple dispersion et encapsulés par la suite dans l'EC et le mélange EC/HPMC. Ces différents supports du PRX pur ou modifié ont été caractérisés par différentes techniques (DRX, FTIR, spectroscopie optique et électronique à balayage). Les profils de libération obtenus sont variés et le mécanisme de libération a été identifié par modélisation selon les modèles d'Higuchi et Korsmeyer-Peppas. Les résultats sont très prometteurs et en plus, avec la méthodologie des plans d'expériences, l'influence de certains paramètres comme la concentration en polymère et la vitesse d'agitation a été quantifiée et évaluée par modélisation en utilisant le Minitab 16.

**Mots Clés :** Piroxicam, complexe d'inclusion, microencapsulation, éthylcellulose,  $\beta$ -cyclodextrine, libération contrôlée.

*A mes très chers parents*

*A tous ceux qui me sont chers*

# Remerciements

Cette thèse a été réalisée au laboratoire de Chimie Organique Physique et Macromoléculaire (LCOPM) et au centre de mesure de l'Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès, sous la direction du professeur **Zineb Elbahri**.

En premier, mes vifs et sincères remerciements sont adressés au directeur du laboratoire LCOPM, le Professeur **Abderrazzak Mesli** qui m'a accueillie dans son laboratoire ainsi qu'au responsable de la formation doctorale « Polymères fonctionnels et environnement » le Professeur **Kaddour Guemra**.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au **Pr. Zineb Elbahri**, ma directrice de thèse pour son accompagnement, sa patience, son implication quotidienne et ses suggestions pertinentes dont elle a pu me faire part lors de la réalisation de ce projet. Au cours de ces années universitaires, je n'aurais pas vu les limites ni de son aide ni de sa gentillesse. Merci pour la confiance qu'elle m'a accordée dans mes travaux de recherche.

Je tiens à remercier profondément Monsieur **Dr Mhammed Benmessaouda** pour son accueil et son accompagnement durant mon stage à l'Institut Supérieur de Biotechnologie de Sidi Thabet, Tunisie.

Mes sincères remerciements sont adressés à Monsieur le Professeur **Nafa Chafi** de la faculté des sciences exactes de l'Université "Djillali Liabes", pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Je remercie chaleureusement :

M<sup>me</sup> **Milad Baitiche**, Professeure à l'Université Ferhat Abbas, Setif 1.

M<sup>me</sup> **Amel Benkhaled**, Maître de conférences A à l'Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen.

M<sup>me</sup> **Kheira Diaf**, Maître de conférences A à l'Université Djillali Liabes, Sidi Bel Abbès

Pour avoir mobilisé de leur temps afin d'examiner et de juger ce travail. Qu'elles trouvent ici toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Je remercie vivement toutes les personnes avec lesquelles j'ai collaboré, notamment, le staff du centre de microscopie électronique et de microanalyse de Rennes (**CMEBA**) qui a effectué les analyses MEB.

Je tiens aussi à exprimer toute ma reconnaissance à Mr **M. Dahaoui**, Technicien du Laboratoire (LCOPM) et également Madame **N.Douar** responsable du Centre de Mesures et Madame **Z. Bendidou** responsable de laboratoire de la graduation de la Faculté des Sciences Exactes (CMFS) de Sidi Bel Abbes, pour leurs aides précieuses et leurs encouragements.

Je tiens à remercier également Madame la Professeure **Safia Taleb**, directrice du laboratoire Matériaux et catalyse de la Faculté des sciences exactes (UDL de Sidi Bel Abbes) où on a réalisé l'analyse par spectroscopie infra-rouge,

Je remercie tous les membres doctorants du laboratoire qui ont contribué à l'animation de notre vie pendant ces années.



# Sommaire

<b>Dédicaces</b>	
<b>Remerciements</b>	
<b>Sommaire</b>	<b>i</b>
<b>Liste des Figures</b>	<b>V</b>
<b>Liste des Tableaux</b>	<b>xi</b>

<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
------------------------------	----------

<b><u>Partie A : Etat de l'art</u></b>	<b>4</b>
--	----------

<b>Chapitre 1 : Formulation par microencapsulation</b>	<b>5</b>
1. Introduction.....	6
2. La microencapsulation : définition et procédés.....	6
2.1. Définition.....	6
2.2. Procédé de microencapsulation.....	7
2.3. Technique de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant.....	9
2.4. Matériaux « encapsulant ».....	13
a. L'éthylcellulose.....	14
b. L'Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) .....	17
3. Mécanismes de libération du principe actif à partir des microparticules..	19
3.1. Modulation de la libération du médicament avec la matrice d'EC	20
3.2. Modulation de la libération du médicament en utilisant la matrice d'Hydroxypropyl méthylcellulose.....	22
3.3. Combinaison du polymère HPMC et de polymères insolubles dans l'eau	22
4. Le piroxicam et ses formulations par microencapsulation.....	23
4.1. Structure et propriétés physico-chimiques.....	24
4.2. Formulations obtenues par microencapsulation du piroxicam.....	26
5. Conclusion.....	27
<b>Références</b>	<b>28</b>

<b>Chapitre 2 : Formulation par complexation avec la cyclodextrine</b>	<b>34</b>
1. Introduction.....	35
2. Généralités sur les cyclodextrines.....	37
2.1. Structures et propriétés physico-chimiques.....	37
2.2. Propriétés d'inclusion et de complexation.....	40
2.3. Dérivés de la cyclodextrine.....	42
2.4. Techniques de préparation des complexes d'inclusion.....	43
3. Mécanismes de libération de médicament à partir des complexes CD....	44



4. La complexation du piroxicam avec la $\beta$ -cyclodextrine.....	45
4.1. <i>Chimie du complexe piroxicam - <math>\beta</math>-cyclodextrine</i> .....	45
4.2. <i>Pharmacocinétique du complexe piroxicam- <math>\beta</math>-cyclodextrine</i> .....	46
4.3. <i>Tolérabilité du piroxicam- <math>\beta</math>-cyclodextrine par rapport au piroxicam</i>	48
5. Les cyclodextrines pour la conception de nouveaux systèmes de libération.....	48
6. Conclusion.....	51
<b>Références</b>	<b>52</b>

## **Partie B : Etude expérimentale** **55**

### **Introduction** **56**

#### **Chapitre 1 : Description des protocoles expérimentaux** **58**

1. Produits utilisés.....	59
2. Protocole et conditions expérimentales de formation du complexe d'inclusion et du mélange physique de $\beta$ -CD et PRX.....	59
3. Protocoles et conditions expérimentales de formation des microparticules : La Microencapsulation par émulsion - évaporation de solvant.....	60
4. Protocole de libération de l'agent actif.....	62
5. Méthode expérimentale d'analyse : Dosage du PRX par Spectrophotométrie UV-Vis .....	63
6. Caractérisation de complexe d'inclusion.....	65
6.1. <i>Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé</i> .....	65
6.2. <i>Tests de dissolution</i> .....	66
6.3. <i>Caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier</i> .....	66
6.4. <i>Caractérisation par diffraction des rayons X</i> .....	66
7. Caractérisation des microsphères.....	67
7.1. <i>Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé</i> .....	67
7.2. <i>Détermination de la taille des microparticules</i> .....	67
7.2.1. <i>Introduction</i> .....	67
7.2.2. <i>Détermination de la taille des microparticules par microscopie optique</i> .....	69
7.3. <i>Caractérisation de la surface et morphologie des microparticules par : Microscopie Electronique à Balayage « MEB »</i> .....	71
7.4. <i>Identification de l'agent encapsulé par Spectroscopie InfraRouge.</i>	71

#### **Chapitre 2 : Complexation et microencapsulation du piroxicam** **72**

1. Introduction.....	73
2. Complexation du piroxicam avec la $\beta$ -cyclodextrine par la méthode de solubilisation- évaporation de solvant.....	73
2.1. <i>Identification de la composition du complexe PRX/<math>\beta</math>-CD.....</i>	73
2.2. <i>Caractérisation du complexe et du mélange physique PRX/<math>\beta</math>-CD..</i>	74
2.2.1. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.....	74
2.2.2. Diffraction des rayons X.....	76
2.3. <i>Tests de dissolution.....</i>	78
2.4. <i>Caractérisation par Microscopie Electronique à Balayage.....</i>	79
3. Résultats de la fabrication des microsphères chargées de PRX pur.....	79
3.1. <i>Rendement et Teneur en piroxicam.....</i>	80
3.2. <i>Taille et distribution en taille des microparticules.....</i>	82
3.3. <i>Morphologie et surface des microparticules.....</i>	84
4. Résultats des microsphères à base de PRX modifié.....	88
4.1. <i>Teneur en piroxicam.....</i>	88
4.2. <i>Taille et distribution en taille des microparticules.....</i>	89
4.3. <i>Morphologie et surface des microparticules.....</i>	90
5. Caractérisation des microsphères par spectroscopie Infrarouge.....	91
6. Conclusion.....	95
<b>Références</b>	<b>96</b>
<b>Chapitre 3 : Etude de la libération du Piroxicam</b>	<b>98</b>
1. Introduction.....	99
2. Suivi de la libération du PRX à partir des microsphères.....	99
2.1. <i>Répetabilité des cinétiques de libération.....</i>	99
2.2. <i>Résultats des cinétiques de libération du PRX.....</i>	101
2.2.1. Etude de l'Effet de la vitesse d'agitation.....	101
2.2.2. Etude de l'effet de la concentration en polymère.....	105
2.2.3. Etude de l'effet de la modification du PRX.....	107
2.2.4. Etude de l'effet de la nature et de la composition de la matrice....	111
3. Conclusion .....	114
<b>Références</b>	<b>117</b>
<b>Chapitre 4 : Modélisation de la libération du piroxicam</b>	<b>119</b>
1. Introduction.....	120
2. Modélisation de la libération du PRX .....	121
3. Discussion des résultats .....	125

4. Conclusion.....	127
<b>Références</b>	<b>128</b>
<b>Chapitre 5 : Etude et évaluation de l'influence de certains facteurs par la méthode des plans d'expériences</b>	<b>129</b>
1. Introduction.....	130
2. Plan d'expériences.....	130
a. Choix du plan d'expérience.....	131
b. Facteurs étudiés et réponse mesurée .....	131
c. Construction du plan d'expérience.....	132
3. Réalisation des essais et analyse statistique.....	133
4. Conclusion.....	148
<b>Références</b>	<b>149</b>
<b>Conclusion Générale</b>	<b>150</b>
<b>Annexes</b>	<b>153</b>
1- Spectres infrarouges.....	154
a. Microsphères de PRX pur.....	154
b. Microsphères de complexe $\beta$ -CD/PRX.....	155
2- Spectres UV.....	156
3- Feuilles de calcul de la distribution en taille.....	158
a. Microsphères chargées de PRX.....	158
b. Microsphères chargées de complexe $\beta$ -CD/PRX .....	168
4- Résultats complémentaires de libération.....	172
4-1-Répétabilité des cinétiques.....	172
a. Microsphères chargées de PRX.....	172
b. Microsphères chargées de complexe $\beta$ -CD/PRX.....	176
5- Résultats de modélisation.....	178
5-1-Microsphères de PRX pur.....	178
5- 2- Microsphères de complexe ( $\beta$ -CD /PRX).....	182
• Plan d'expériences 1.....	185
• Plan d'expériences 2.....	187

## Liste des figures

A-1-1	Photographies obtenues par microscopie électronique à balayage représentant des coupes de : à gauche microsphère.....	7
A-1-2	Principes de base de la microencapsulation par évaporation du solvant.....	9
A-1-3	Formule structurale de l'EC.....	14
A-1-4	Structure chimique de l'HPMC.....	18
A-1-5	Profils de libération du chlorhydrate de venlafaxine à partir de matrices combinées.....	23
A-1-6	Structure du piroxicam.....	24
A-1-7	Equilibre entre les formes céto-énolique du piroxicam.....	24
A-2-1	Différentes stratégies utilisées pour l'amélioration de la solubilité des principes actifs faiblement solubles.....	35
A-2-2	Représentation schématique des cyclodextrines.....	37
A-2-3	Représentation d'une unité glucosidique en conformation chaise et représentation schématique de la $\beta$ -cyclodextrine.....	38
A-2-4	Description schématique des trois complexes d'inclusions les plus couramment rencontrés.....	41
A-2-5	Description schématique de trois sortes d'interactions d'encapsulation accompagnant la formation de complexe d'inclusion.....	41
A-2-6	Formule développée de a) : piroxicam libre ; b) le complexe d'inclusion Piroxicam- $\beta$ - cyclodextrine.....	45
A-2-7	Etude cristallographique de complexe piroxicam- $\beta$ -cyclodextrine..	46
A-2-8	Dissolution et absorption du piroxicam à partir piroxicam- cyclodextrine.....	47
B-1-1	Dispositif expérimental de préparation des microparticules.....	60
B-1-2	Dispositif expérimental de la libération du principe actif.....	62
B-1-3	Spectre UV-Vis du piroxicam dans l'éthanol absolu.....	63
B-1-4	Spectre UV-Vis du piroxicam dans le milieu de pH=1.....	64
B-1-5	Droite d'étalonnage du PRX dans le milieu de pH=1,2.....	64
B-1-6	Droite d'étalonnage du PRX dans l'éthanol absolu.....	65
B-1-7	Exemple de représentation graphique de la distribution en taille de microsphères chargées de PRX.....	71
B-2-1	Superposition des spectres FTIR du piroxicam pur, de la $\beta$ -CD, du complexe d'inclusion PRX/ $\beta$ -CD, et du mélange physique PRX- $\beta$ -CD.....	76
B-2-2	Diffractogrammes RX du piroxicam (a), de la $\beta$ -cyclodextrine (b), du complexe PRX/CD (c) et du mélange physique PRX-CD (d).....	77
B-2-3	Tests de dissolution du PRX pur et du complexe d'inclusion (PRX / $\beta$ -CD) en milieu acide.....	78
B-2-4	Images du complexe PRX / $\beta$ -CD prises par MEB.....	79

B-2-5	Images de microscopie optique des microsphères du lot 1' (solvant : CLF).....	85
B-2-6	Images de microscopie optique des microsphères du lot 2' (solvant : DCM) .....	85
B-2-7	Images de microscopie optique des microsphères du lot 1 (EC seul) et lot 3 (EC/HPMC : 80/20).....	86
B-2-8	Images prises par MEB des microsphères du lot 1 (à gauche) et lot 3 (à droite).....	86
B-2-9	Images prises par MEB des microsphères du lot 1 (grossissement x500).....	87
B-2-10	Images de microscopie optique des microsphères préparées avec le mélange d'EC/HPMC (80%-20%).....	87
B-2-11	Images MEB des microsphères préparées par mélange d'EC/HPMC (50%-50%).....	88
B-2-12	Images de microscopies optiques correspondantes au lot N°7 (complexe PRX/ $\beta$ -CD, à gauche) et au lot N°10 (mélange physique, à droite).....	90
B-2-13	Images de microscopie optique des microsphères composées de EC/HPMC (80/20)–( $\beta$ -CD/PRX)–PRX (lot N°9).....	91
B-2-14	Spectre FTIR de l'éthyle cellulose (EC).....	92
B-2-15	Spectre FTIR de l'hydroxypropylméthyléthylecellulose (HPMC).....	93
B-2-16	FTIR de piroxicam pur (PRX).....	93
B-2-17	Superposition des spectres IR du piroxicam (PRX), de l'éthyle de cellulose (EC), et des microsphères du lot N2 (EC-PRX).....	94
B-2-18	Superposition des spectres IR du complexe de piroxicam (complexe), de l'éthyle de cellulose (EC), et des microsphères du lot N7.....	94
B-3-1	Répétabilité du test de dissolution de PRX à partir de complexe d'inclusion PRX / $\beta$ -CD .....	100
B-3-2	Profils de libération du PRX à partir des microsphères du lot P3 fabriquées dans les conditions (1%PVA ; 25%PRX ; 3%Pol. ; 400 rpm).....	101
B-3-3	Profils de libération du PRX à partir des microsphères du lot P4 fabriquées dans les conditions (1%PVA ; 25%PRX ; 3%Pol. ; 800 rpm).....	101
B-3-4	Comparaison des profils de libération de PRX des microsphères d'EC-PRX préparées dans les conditions : 5% en Pol., 0,7% de PVA ; 30% de PRX ; 600 t.min <sup>-1</sup> et 1000 t.min <sup>-1</sup> . (Lots 1 et 2.....	102
B-3-5	Comparaison des profils de libération des microsphères d'EC-PRX préparées dans les conditions : 2% en Pol ; 1% de PVA ; 25% de PRX ; 400 t.min <sup>-1</sup> et 800 t.min <sup>-1</sup> .(lots P1 et P2).....	103

B-3-6	Comparaison des profils de libération des microsphères d'EC-PRX préparées dans les conditions :3% en Pol ; 1% de PVA ; 25% de PRX ; 400 t.min <sup>-1</sup> et 800 t.min <sup>-1</sup> . (lots P3 et P4).....	103
B-3-7	Comparaison des profils de libération du PRX des microsphères d'EC/HPMC (80/20) préparées dans les conditions :5% en Pol., 0,7% de PVA ; 30% de PRX (600 et 1000 t.min <sup>-1</sup> ).....	104
B-3-8	Comparaison des profils de libération de PRX des microsphères d'EC/HPMC (50/50) préparées dans les conditions :5% en Pol., 0,7% de PVA ; 30% en PRX (vitesse : 600 et 1000 t.min <sup>-1</sup> ).....	105
B-3-9	Effet de la concentration en polymère sur le profil de libération de PRX des microsphères d'EC préparées dans les conditions ; 1% de PVA ; 25% de PRX ;N=400 t.min <sup>-1</sup> , (% Pol/solv. :2% et 3% ).....	106
B-3-10	Effet de la concentration en polymère sur le profil de libération de PRX des microsphères d'EC préparées dans les conditions ; 1% de PVA ; 25% de PRX, N=800 t.min <sup>-1</sup> , (% Pol./solv. = 2% ,3%) .....	106
B-3-11	Effet du PRX modifié sur le profil de libération.....	107
B-3-12	Comparaison des profils de libération de PRX à partir de son complexe et à partir des microsphères de la matrice EC/HPMC (80%/20%) chargées de PRX pur (lot02) et complexe (lot08) ou mélange physique (lot 09).....	109
B-3-13	Profil de libération de PRX à partir des microsphères préparées à différente concentration en HPMC, chargées de PRX pur et/ou complexé.....	110
B-3-14	Profils de libération de PRX à partir des microsphères préparées à différentes concentrations en HPMC et à la vitesse de600 t.min <sup>-1</sup> .....	112
B-3-15	Profils de libération de PRX à partir des microsphères préparées à différentes concentration en HPMC, chargée de PRX pur, vitesse d'agitation 1000 t.min <sup>-1</sup> .....	114
B-4-1	Exemple d'application du modèle d'Higuchi : % mt/Mi de PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères EC-PRX (Lot 01).....	122
B-4-2	Application du modèle de Korsmeyer-Peppas pour le lot 1 (représentation graphique du ln (mt/mi) du PRX libéré en fonction de ln(t)).....	122
B-4-3	Exemple d'application du modèle d'Higuchi : % mt/mi de PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères EC/HPMC-PRX (Lot 03).....	123
B-4-4	Application du modèle de Korsmeyer-Peppas pour le lot 3 (représentation graphique du ln (mt/mi) du PRX libéré en fonction de ln(t)).....	123
B-5-1	Effet de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en PRX dans les microparticules.....	135
B-5-2	Effet de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur le diamètre des microparticules.....	135

B-5-3	Effet de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la libération du piroxicam.....	136
B-5-4	Effet des interactions de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en PRX, la taille des microparticules et la libération du piroxicam.....	137
B-5-5	Représentation en surface des effets de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en piroxicam.....	138
B-5-6	Représentation en surface des effets de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules.....	139
B-5-7	Représentation en surface des effets de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la constante de libération $K_H$ .....	139
B-5-8	Le graphique des isoréponses de la teneur en matière active (%T) en fonction de la concentration en polymère/ la vitesse d'agitation.....	140
B-5-9	Le graphique des isoréponses de la taille des microparticules ( $d_{10}$ ) en fonction de la concentration en polymère/ la vitesse d'agitation....	140
B-5-10	Le graphique des isoréponses de la constante de libération ( $K_H$ ) en fonction de la concentration en polymère/ la vitesse d'agitation.....	141
B-5-11	Effet de la nature du polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en piroxicam.....	142
B-5-12	Effet de la matrice polymère (%HPMC) et la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules.....	142
B-5-13	Effet de la matrice polymère (%HPMC) et la vitesse d'agitation sur la constante de libération du piroxicam.....	143
B-5-14	Effet des interactions de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en PRX, la taille des microparticules et la libération du piroxicam.....	144
B-5-15	Représentation en surface des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en PRX.....	145
B-5-16	Représentation en contour des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en PRX.....	145
B-5-17	Représentation en surface des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules.....	146
B-5-18	Représentation en contour des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules.....	146
B-5-19	Représentation en surface des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la constante de libération du PRX.....	147
B-5-20	Représentation en contour des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la constante de libération du PRX.....	147

## Annexe

01	Spectre FTIR du lot n° 02 « EC-PRX » et ses produits de départ...	154
----	---	-----

02	Spectre FTIR du lot n° 04 « EC/HPMC (80/20)-(β-CD/PRX) » et ses produits de départ.....	154
03	Spectre FTIR du lot n° 07 « EC-(β-CD/PRX) » et ses produits de départ.....	155
04	Spectre FTIR du lot n° 08 « EC/HPMC (80/20)-(β-CD/PRX) » et ses produits de départ.....	155
05	Spectre FTIR du lot n° 09 « EC/HPMC (80/20)-(β-CD/PRX)-PRX » et ses produits de départ.....	156
06	Spectre UV du complexe PRX_BCD dans le PH=1,2.....	156
07	Spectre UV du complexe PRX_BCD dans l'éthanol.....	157
08	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC, fabriquées dans les conditions : 0,7% PVA ; 30% PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	172
09	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC, fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 1000 rpm).....	172
10	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC (80/20)-PRX , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	173
11	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC (80/20)-PRX , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 1000 rpm).....	173
12	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC(50/50)-PRX , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	174
13	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC(50/50)-PRX , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 1000 rpm).....	174
14	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions (1%PVA ; 25%PRX ; 2%Pol. ; 400 rpm).....	175
15	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions (1%PVA ; 25%PRX ; 2%Pol. ; 800 rpm).....	175
16	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC-(β-CD/PRX) , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	176
17	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC(80/20)-(β-CD/PRX) , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	176
18	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC (80/20)-(β-CD/PRX+PRX) , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	177
19	Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC-(β-CD-PRX) , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	177



20	%PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm et 1000 rpm).....	178
21	%PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères fabriquées dans les conditions : 1%PVA ; 25 %PRX ; 2%Pol. ; 400 rpm et 800 rpm).....	178
22	%PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères fabriquées dans les conditions : 1%PVA ; 25 %PRX ; 3%Pol. ; 400 rpm et 800 rpm).....	179
23	Tracé de ln (mt/mi) du PRX en fonction de ln(t) à partir des microsphères préparées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm et 1000 rpm).....	179
24	Tracé de ln (mt/mi) du PRX en fonction de ln(t) à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions : 1%PVA ; 25 %PRX ; 2%Pol. ; 400 rpm et 800 rpm).....	180
25	Tracé de ln (mt/mi) du PRX en fonction de ln(t) à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions : 1%PVA ; 25 %PRX ; 3%Pol. ; 400 rpm et 800 rpm).....	180
26	%PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	182
27	Tracé de ln (mt/mi) du PRX en fonction de ln(t) à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	182
28	%PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères d'EC/HPMC (80/20) fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	184
29	Tracé de ln (mt/mi) du PRX en fonction de ln(t) à partir des microsphères d'EC/HPMC (80/20) fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).....	184

## Liste des Tableaux

A-1-1	Méthodes d'encapsulation.....	8
A-1-2	Exemples de principes actifs hydrophiles et hydrophobes encapsulés par la méthode de microencapsulation par évaporation de solvant.....	10
A-1-3	Influence des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères.....	11
A-1-4	Influence des paramètres de formulation sur les propriétés des microsphères.....	12
A-1-5	Exemples de formulations à base d'EC.....	15
A-1-6	Exemples de formulations à base d'EC combinée à d'autres polymère	17
A-2-1	Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines...	39
A-2-2	Dérivés de la cyclodextrine à usage pharmaceutique.....	43
B-1-1	Valeurs expérimentales des maximums d'absorption et des coefficients d'extinction molaire du Piroxicam.....	65
B-1-2	Description des diamètres caractérisant la taille des microparticules	68
B-2-1	Résultat de la microencapsulation du PRX pur en utilisant le chloroforme et dichlorométhane comme solvant (%PRX/Pol : 30 %, %PVA/eau :0,5 %, %Pol./solv. :5 %.....	80
B-2-2	Résultats de la microencapsulation du PRX pur (%PRX/Pol. : 30 %, %PVA./eau : 0,7%,%, %Pol./DCM=5 %.....	81
B-2-3	Résultat de la microencapsulation du PRX pur dans l'ECà deux pourcentages différents (%PRX/Pol : 25%, %PVA/eau=1%).....	82
B-2-4	La taille et la distribution en taille des différents lots de microparticules à base de PRX pur.....	83
B-2-5	Résultat de la microencapsulation du PRX modifié (complexe PRX/ $\beta$ -CD et mélange physique).....	89
B-2-6	La taille et la distribution en taille des microparticulesà base du PRX modifié.....	89
B-3-1	Valeurs expérimentales des taux de libération du PRX à partir des formulations 1, 3 et 5, obtenues à la vitesse d'émulsion de 600t/min...	113
B-4-1	Résultats de la modélisation de la libération du PRX selon les modèles d'Higuchi et Korsmeyer-Peppas pour les lots de 1 à 10.....	124
B-4-2	Résultats de la modélisation de la libération du PRX selon les modèles d'Higuchi et Korsmeyer-Peppas pour les lots de P1 et P2.....	125
B-5-1	Matrice d'expériences du plan factoriel complet 2 <sup>2</sup> .....	132
B-5-2	Paramètres expérimentaux (facteurs) du plan factoriel 1.....	132
B-5-3	Paramètres expérimentaux (facteurs) du plan factoriel 2.....	132
B-5-4	Plan factoriel 1 et caractéristiques des microparticules obtenues (taille, teneur en PRX, constante de libération K <sub>H</sub> ).....	133
B-5-5	Plan factoriel 2 et caractéristiques des microparticules obtenues (taille, teneur en PRX, constante de libération K <sub>H</sub> ).....	133

## Annexe

01	Résultats de la modélisation de la libération du PRX selon les modèles d'Higuchi et Korsmeyer-Peppas pour microsphères chargées de PRX pur.....	181
02	Résultats de la modélisation de la libération du PRX selon les modèles d'Higuchi et Korsmeyer-Peppas pour microsphères chargées de PRX complexé.....	184

# Introduction générale

Lors de son administration, un médicament « molécule active » n'est pas destiné uniquement à son lieu d'action mais subit une grande distribution dans l'organisme. De plus, son absorption est régie par ses caractéristiques de solubilité et de dissolution dans les fluides digestifs et sa capacité à traverser les membranes intestinales. Un principe actif doit donc au préalable se dissoudre dans le tractus gastro-intestinal avant d'être absorbé. Les molécules apolaires, de faibles solubilités dans l'eau, ont souvent une biodisponibilité non suffisante pour obtenir l'effet thérapeutique recherché.

En effet, le développement et l'optimisation de la formulation galénique et de la distribution des médicaments permet d'améliorer l'efficacité thérapeutique du médicament, de réduire les effets secondaires indésirables et les intolérances, d'apporter davantage de confort et de sécurité au patient.

Parmi les nouvelles technologies innovantes développées dans cette optique, on retrouve l'encapsulation et l'enrobage, la formation de liposomes, l'inclusion dans des complexes de type cyclodextrine (CD), etc..., des méthodologies de formulation qui présentent certains avantages de protection et de libération contrôlée d'un principe actif. L'idée est de préserver le principe actif en le piégeant (encapsulant) dans un réservoir qui le protégerait des attaques extérieures et qui peut augmenter potentiellement sa sélectivité pour les cellules à traiter.

Chaque agent actif et selon sa nature physico-chimique peut être encapsulé avec succès grâce à plusieurs techniques disponibles et en sélectionnant les matériaux « enrobant » adéquats comme par exemple les cires, les protéines, les phospholipides ou encore les polymères.

L'encapsulation d'un principe actif peut aussi apporter l'avantage de lui conférer une solubilité apparente plus élevée, ce qui lui permet d'être davantage dissous une fois administré. Il est donc possible de diminuer ou d'augmenter la vitesse de dissolution du principe actif en modifiant sa solubilité. Pour ce faire, plusieurs voies peuvent être envisageables ; la voie chimique par formation de sels ou d'esters d'un principe actif (forme ionisée) et la voie physique qui permet de modifier l'état cristallin des principes actifs et la taille des cristaux qui affectent notamment leurs solubilités.

Le cahier de charges envisagé dans ce contexte consiste à préparer différentes formulations protectrices et vectrices d'un principe actif anti-inflammatoire qui est le Piroxicam ou Felden (PRX). Cet agent actif est très faiblement soluble dans l'eau, de ce fait, l'objectif

## Introduction générale

principal est de pouvoir améliorer sa solubilité et par conséquent sa biodisponibilité et son adsorption tout en contrôlant sa libération dans le milieu extérieur.

De ce fait, d'une part, on a choisi la technique d'inclusion de ce principe actif dans la  $\beta$ -cyclodextrine pour objectif d'améliorer sa solubilité et d'autre part, la technique de microencapsulation pour préparer des systèmes à libération contrôlée.

Le procédé de microencapsulation par émulsion évaporation de solvant est envisagé pour élaborer ces nouvelles formulations à libération contrôlée et le polymère matrice choisi est l'éthylcellulose (EC). Pour essayer d'améliorer la solubilité du Piroxivam, deux façons sont choisies : préparation de microparticules composées d'hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) comme co-matrice et préparation de complexes d'inclusion dans la  $\beta$ -cyclodextrine par simple mélange physique ou solubilisation / évaporation de solvant. De plus, ces complexes ont été par la suite encapsulés dans les matrices dérivées de la cellulose (EC et HPMC) pour aboutir à de nouvelles formulations qui permettent à la fois l'amélioration de la solubilité du piroxicam et le contrôle de sa libération.

Dans ce cahier de charges, nous avons aussi prévu d'étudier certains paramètres du procédé à savoir la vitesse d'agitation et la concentration en polymère matrice sur les caractéristiques des microparticules et ceci en adoptant la méthodologie des plans d'expériences. L'influence de ces facteurs sur les réponses (taille des microparticules, teneur en principe actif et vitesse de libération) est évaluée et quantifiée par modélisation en utilisant le logiciel Minitab 16.1.

Ces travaux de recherche et les résultats correspondants sont présentés dans ce manuscrit de la manière suivante :

Composée de deux chapitres, la partie bibliographique est un état de l'art sur la formulation par microencapsulation qui englobe les procédés de formation des microparticules (microcapsules et microsphères), les facteurs influençant les caractéristiques de ces systèmes, les matériaux d'enrobage dérivés de la cellulose, et la formulation par complexation dans les cyclodextrines, ses objectifs et ses applications particulièrement pour le piroxicam.

La partie expérimentale est composée de cinq petits chapitres. Elle présente les protocoles de préparation des différentes formulations (microsphères, complexe), les techniques de caractérisation des systèmes obtenus et les suivis des cinétiques de libération du piroxicam. Elle expose et discute également les résultats de ces travaux en l'occurrence la

## **Introduction générale**

caractérisation, l'étude cinétique et la détermination du mécanisme de libération par modélisation selon les modèles d'Higuchi et de Korsmeyers-Peppas. Cette partie est clôturée par l'étude et l'évaluation de l'influence de certains paramètres du procédé sur les caractéristiques des microparticules par modélisation en utilisant le logiciel Minitab 6.1.

A la fin de ce manuscrit, une conclusion générale vient résumer l'ensemble de ces travaux, les résultats et l'intérêt des nouvelles formulations réalisées.

# *Partie A*

## **Etat de l'art**

## *Chapitre 1 :*

# **Formulation par microencapsulation**



## 1. Introduction

La forme pharmaceutique « *microparticulaire* » de délivrance de médicament apporte un grand intérêt et beaucoup d'avantages pour l'administration orale des médicaments, la chimiothérapie, le ciblage de médicaments, l'utilisation des vaccins, l'amélioration de la biodisponibilité et les systèmes de la délivrance de médicament oculaire et transdermiques.

Les systèmes d'administration de médicaments microencapsulés à base d'éthylcellulose (EC) sont largement étudiés pour obtenir une libération prolongée de médicaments et protéger la substance de base contre la dégradation. L'éthylcellulose est un polymère biocompatible et non-biodégradable raison pour laquelle il est utilisé seulement pour une administration orale. De plus, il figure parmi les matériaux d'encapsulation les plus étudiés pour la libération contrôlée de produits pharmaceutiques (Murtaza, 2012).

Différentes structures internes de microparticules sont réalisables avec des tailles qui peuvent être variables. La structure externe peut également être modifiée. Enfin, il est possible de choisir la forme physique finale des microparticules obtenues : solution diluée ou concentrée, en émulsion ou encore forme sèche.

Ce chapitre donne un bref état de l'art sur les techniques de microencapsulation et particulièrement le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant ainsi que les propriétés des microparticules et leurs mécanismes de libération. Il expose aussi des généralités sur les dérivés de la cellulose utilisés dans le domaine pharmaceutique et les travaux antécédents concernant la microencapsulation du piroxicam.

## 2. La microencapsulation : définition et procédés

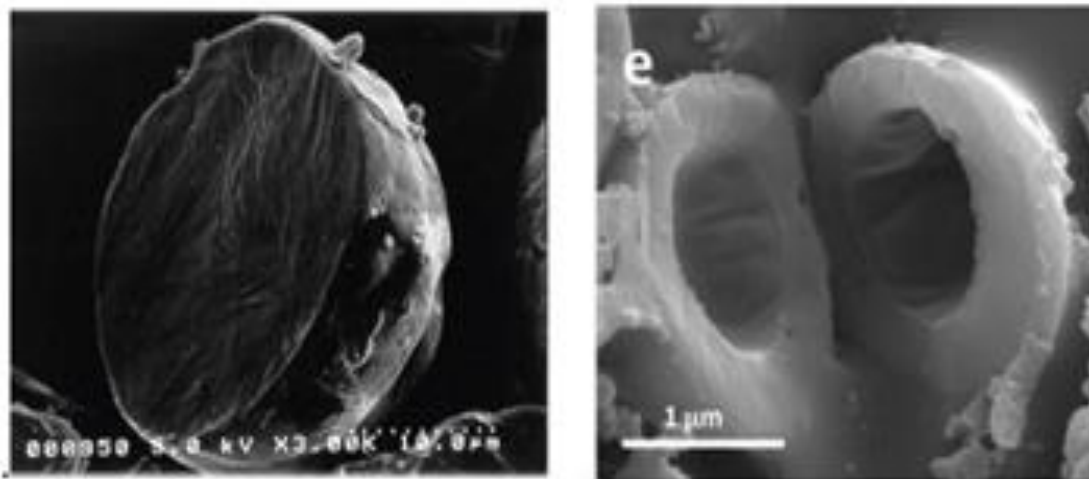
### 2.1. Définition

De manière très simple, l'encapsulation peut être définie par le piégeage ou l'inclusion d'un composé ou d'un système au sein d'un matériau en vue de son immobilisation, sa protection, le contrôle de son transfert, sa structuration et sa fonctionnalisation.

Les microparticules sont des dispersions particulières ou des particules solides distinguées sur la base de leur structure interne en deux micromorphologies générales : microcapsules et microsphères (figure A-1-1).

- *les microsphères* : qui sont des réseaux matriciels de matériau enrobant dans lequel se trouve dispersé ou dissout le principe actif.

- *les microcapsules* : qui sont des systèmes dits « réservoirs » constitués d'un cœur de principe actif entouré d'une membrane de matériau enrobant.



**Figure A-1-1** : Photographies obtenues par microscopie électronique à balayage représentant des coupes de : à gauche microsphère (Jeong., 2003), à droite ; microcapsule (Sanna., 2015).

## 2.2. Procédés de microencapsulation

La sélection du processus d'encapsulation dépend des propriétés physiques et chimiques du noyau et de la coquille des microcapsules (Mishra, 2016), une grande variété de méthodes d'encapsulation a été développée pour diverses fonctions. Le processus d'encapsulation après la formation d'émulsions peut être réalisé physiquement ou chimiquement selon les besoins. Le tableau A-1-1 suivant regroupe quelques techniques ou méthodes qui peuvent être utilisées pour le processus d'encapsulation.

**Tableau A-1-1:** Méthodes d'encapsulation (Finch et Bodmeier., 2005)

Méthodes d'encapsulation		La gamme de taille de microparticules
<b>Méthodes chimiques</b>	Polycondensation interfaciale	2 – 2000µm
	Polymérisation interfaciale	2 – 2000µm
	Polymérisation en milieux dispersés par voie radicalaire ou anionique	
<b>Méthodes mécaniques</b>	Nébulisation /séchage (spray drying)	1 – 200µm
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200 – 800µm
	Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)	35 – 5000µm
	Extrusion/Sphéronisation	>200µm
<b>Méthodes physico-chimiques</b>	Séparation de phase ou coacervation (simple ou complexe)	2 – 1200µm
	Evaporation-extraction de solvant	0,5 – 200µm
	Gélification thermique d'émulsions (hot melt)	

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

Le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant est sélectionné dans ce travail pour élaborer les systèmes micro particulaires souhaités. De ce fait, nous

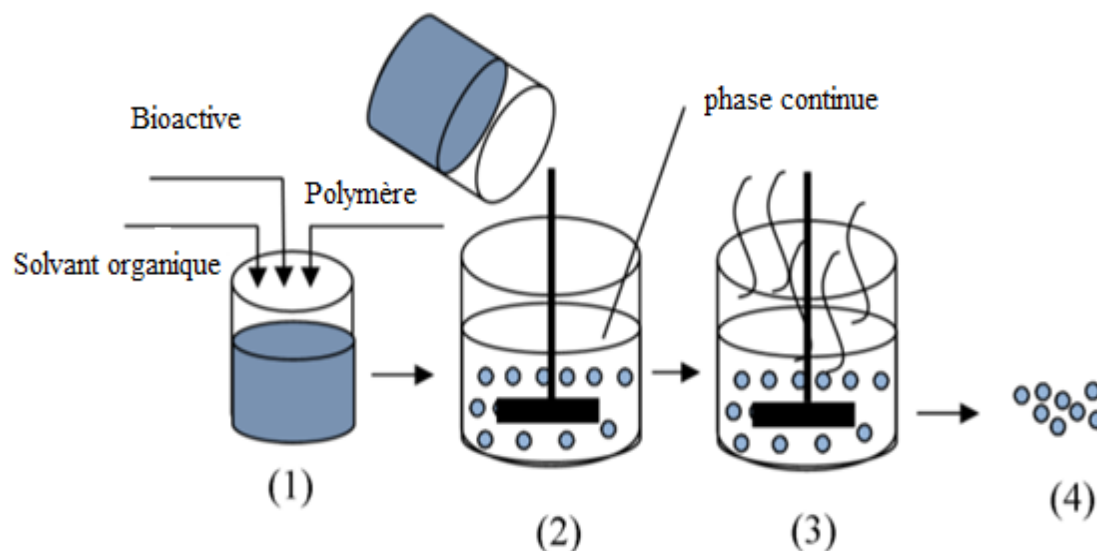
développons dans ce manuscrit cette technique, basée sur une émulsion H/E (huile/eau) simple.

### 2.3. Technique de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant

La sélection de la méthode d'encapsulation par évaporation du solvant dépend de la nature hydrophile ou hydrophobe du médicament. Dans le cas des médicaments hydrophobes, la méthode utilisée fait appel à une émulsion type huile dans l'eau (H/E) ou O/W (oil/water).

Cette méthode est assez simple, elle consiste en :

- (1) la dissolution du médicament hydrophobe dans un solvant organique contenant un polymère ;
- (2) l'émulsification de la phase organique, appelée phase dispersée dans la phase aqueuse appelée la phase continue ;
- (3) l'extraction et l'évaporation du solvant de la phase dispersée à travers la phase continue accompagnée d'un changement d'état des gouttelettes de la phase dispersée en particules solides ; et
- (4) la récupération et le séchage des microsphères pour éliminer le solvant résiduel. Ce procédé est illustré dans la Figure A-1-2 (Li et al., 2008).



**Figure A-1-2:** Principes de base de la microencapsulation par évaporation du solvant.

(Li, et al., 2008)

La méthode d'évaporation du solvant peut également être effectuée avec des émulsions multiples telles que l'eau dans l'huile dans l'eau (W / O / W), l'huile dans l'eau dans l'huile (O / W / O), l'eau dans l'huile dans l'huile (W / O / O) et peut également être de l'eau dans l'huile dans l'huile dans l'huile (W / O / O / O).

Ces types d'émulsion sont choisis en fonction de la nature du principe actif à encapsuler, du matériau d'enrobage adéquat pour une telle ou telle administration (nasale, transdermique, ...) et le type de système souhaité (microparticules mixtes, double réservoirs, ...). Le tableau A-1-2 suivant présente des exemples de travaux de recherche concernant différents types de principes actifs.

**Tableau A-1-2 :** Exemples de principes actifs hydrophiles et hydrophobes encapsulés par la méthode de microencapsulation par évaporation de solvant. (Li, et al., 2008)

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

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

Le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple permet la fabrication de microsphères qui ont une taille généralement comprise entre 0,5 et 200 $\mu$ m. La teneur maximale en principe actif est inférieure à 25% (Benoit et al., 2013; Li et al., 2008 ; Freitas et al., 2005).

Ce procédé est très utilisé vu ses conditions de réalisation aisées qui utilisent généralement des systèmes d'agitation usuels ainsi que les conditions ambiantes de température et de pression (Kim et al., 2005). L'inconvénient de cette technique réside dans le fait qu'elle nécessite l'utilisation de solvants organiques laissant des traces non négligeables dans les microsphères obtenues (Li et al., 2008) .

Cette méthode peut contrôler la taille des particules qui peut atteindre les nanomètres. Certaines variables peuvent affecter le procédé d'évaporation de solvant comme le type de solvant, le volume du solvant, le rapport médicament / polymère, la vitesse d'élimination du solvant (pression environnante, température, ...), le rapport du volume de la phase aqueuse / phase organique, la force ionique par ajout d'un tampon ou d'un sel dans la phase interne ou externe. Tous ces paramètres entre autres, peuvent affecter la taille, la structure et la morphologie des microsphères ainsi que le profil de la libération du médicament (Tiwari et Verma, 2011).

Cependant, les facteurs clés de la taille et de la répartition par taille des particules peuvent se résumer en la concentration en polymère dans le solvant, la quantité et le type de tensioactif et la vitesse d'agitation pendant l'étape d'émulsion. Les tableaux suivants récapitulent les effets de certains paramètres étudiés dans des travaux antérieurs.

**Tableau A-1-3 : Influence des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères (adapté à partir de Li et al., 2008).**

<b>Facteur</b>	<b>Taille moyenne</b>	<b>Taux d'encapsulation</b>	<b>Morphologie de surface</b>
Augmentation de la vitesse d'agitation	diminution	Diminution	Lisse /aucune influence (selon les auteurs)
Augmentation de la température	augmentation	diminution	/
diminution de la pression d'évaporation	diminution ou bien aucune influence	diminution ou augmentation selon auteurs ; libération lente	Lisse

**Tableau A-1-4:** Influence des paramètres de formulation sur les propriétés des microsphères (adapté à partir de Li et al., 2008).

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

Comme indiqué auparavant, le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant est basé sur la formation préalable d'une émulsion. Sa stabilité affecte les

propriétés des microparticules et est régit par deux paramètres importants à savoir l'agitation et l'agent émulsifiant.

En effet, le plus souvent l'ajout d'un agent stabilisant est nécessaire ; le tensioactif joue donc un rôle important dans la stabilité des émulsions, en formant un film autour des gouttelettes, il permet d'atténuer les mécanismes de déstabilisation des émulsions comme la sédimentation, le crémage et la floculation.

Dans le procédé d'émulsion H/E- évaporation de solvant, les agents émulsifiants les plus souvent utilisés sont le polyvinylalcool, le polyvinylpyrrolidone, la gelatine... (Dubey et al., 2009 ; Freitas et al. 2005).

#### **2.4. Matériaux « encapsulant »**

Les propriétés physico-chimiques des microparticules dépendent essentiellement de la nature des matériaux d'encapsulation. Ce matériau doit être stable et inerte vis-à-vis du principe actif (noyau) et des excipients, non hygroscopique et capable de produire un film cohésif avec la substance du noyau. Il doit être soluble dans un milieu aqueux ou un solvant, ou fondant et capable de libérer et contrôler la libération du médicament.

Les différents matériaux « encapsulant » utilisés dans les procédés de microencapsulation sont (Patel et al., 2011):

##### **Polymères synthétiques**

- Non-biodégradable (PMMA, Acrolein, Glycidyl méthacrylate, polymères Epoxy ...) et
- Biodégradable (Lactides, glycolides et leurs copolymères, Polyalkyl cyanoacrylates, Polyanhydrides, Carbopol)

**Matériaux naturels** (Protéines, Albumines, Gélatine, Collagène, Carbohydrates, Amidon, Agarose, Carrageenan, Chitosan...)

**Carbohydrates modifiés chimiquement** (dérivés de cellulose, Poly (acryl) dextran, Poly (acryl) amidon)

Parmi ces matériaux, les celluloses sont les polymères les plus largement employés en microencapsulation. Sur la base de leur solubilité, les polymères cellulosiques sont de deux types :



- ✓ Les polymères de cellulose hydrophiles telle que l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).
- ✓ Les polymères de cellulose hydrophobes telle que l'éthylcellulose (EC).

### a- L'éthylcellulose

L'éthylcellulose, appelée souvent l'éther éthylique non ionique de cellulose, est un dérivé de la cellulose dans lequel une partie des groupes « hydroxyle » des unités glucosiques ont été transformées en groupes « éthyloxy » (Figure A-1-3) (Murtaza et Ahmad., 2009)

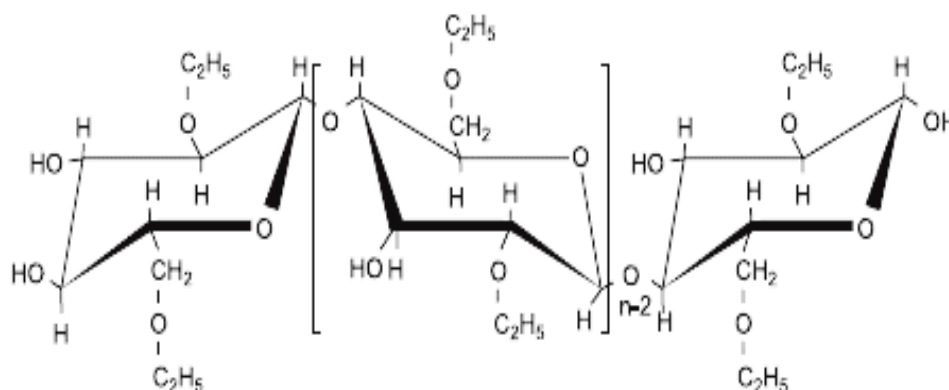


Figure A-1-3 : Formule structurale de l'EC

L'EC est employée pour la microencapsulation de divers produits pharmaceutiques pour les stabiliser contre les interactions, l'hydrolyse et l'oxydation. Elle est également utilisée comme agent de matrice et/ou de revêtement pour donner des caractéristiques soutenues de libération.

Quelques exemples de principes actifs encapsulés dans l'éthylcellulose seule sont donnés dans le tableau suivant (Murtaza., 2012).

**Tableau A-1-5 :** Exemples de formulations à base d'EC (Murtaza, 2012)

Médicament	Solubilité dans l'eau	Formulation	Technique employée
Acyclovir	Insoluble	Libération prolongée	Evaporation de solvant
Acyclovir	Insoluble	Libération contrôlée	Evaporation de solvant
Métronidazole	soluble	Libération soutenue /Stabilité	Coacervation
Adriamycine et Carbaplatin	Insoluble	Libération soutenue	Coacervation
Vérapamil	Soluble	Libération prolongée	Technique thermofusible
Fluconazole	Insoluble	Libération prolongée	Evaporation de solvant
Acéclofénac	Insoluble	Microcapsules Entériques	Evaporation de solvant
Salicylamide	Insoluble	Libération contrôlée	Evaporation de solvant
Urée	Soluble	La libération transdermique	Evaporation de solvant
Sumatriptan succinate	Soluble	La libération de médicament par voie nasale	Evaporation de solvant modifiée
Ondansétron HCl	Soluble	Libération soutenue	Evaporation de solvant
Perphénazine	Insoluble	Libération prolongée	Evaporation de solvant

L'éthylcellulose a été largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique et pour la microencapsulation en raison de ses nombreuses propriétés polyvalentes telles que (Rowe et al., 2003):

- insoluble dans l'eau mais soluble dans plusieurs solvants organiques tels que les alcools, éthers, cétones et esters ;
- Biocompatible et compatible avec de nombreuses celluloses, résines et presque tous les plastifiants ;
- Non biodégradable, utilisée alors seulement dans la formulation orale ;
- Stable vis-à-vis de la lumière, la chaleur, l'oxygène, l'humidité et les produits chimiques ;
- Non toxique ;
- Non irritant ;
- Elle a une capacité à absorber la pression et donc protéger le comprimé de fracture lors de la compression ;
- Son film mince présente une bonne flexibilité et une résistance mécanique dans une large gamme de température (Murtaza et al., 2009 a);
- Non gonflable et insoluble dans l'eau, donc sa compacité et sa porosité jouent un rôle clé dans la libération du médicament hydrophobe (Emeje et al., 2006);
- Bien qu'il soit insoluble dans l'eau, elle peut absorber de l'eau. Ceci est dû à son potentiel de liaison hydrogène avec de l'eau, attribuable à la différence de polarité entre l'atome de l'oxygène et le groupe éthyle de l'EC (Emeje et al., 2006 ; Agrawal., 2003);
- Sur la base du contenu en éthoxy (%), il y a trois catégories de EC : les types K, N et T, qui contiennent respectivement 44-47,9%, 48-49,5% et 49,6-51.0% en éthoxy ;
- En se basant sur la longueur de la chaîne ou le degré de polymérisation ou le nombre d'unité d'anhydroglucose, l'EC est disponible sous différentes classes de viscosité. La viscosité apparente du polymère peut être considérée comme une mesure indirecte de son poids moléculaire (Rowe et al., 2003) ;
- Elle peut également être utilisée en combinaison avec des polymères hydrosolubles pour préparer des revêtements de film à libération prolongée qui sont fréquemment utilisés pour le revêtement de microparticules, de pastilles et de comprimés (tableau A-1-6).

**Tableau A-1-6** : Exemples de formulations à base d'EC combiné à d'autres polymères (Murtaza., 2012 ; Jelvehgari et al., 2011; Balla et al., 2014)

Médicament	Formulation et techniques employées
Diclofénac de sodium,	Paroi interne -Alginate Paroi extérieure-EC par émulsion séchage par pulvérisation
Nimesulide	Paroi intérieure-Chitosan Paroi extérieure-EC
Diclofénac de sodium,	Paroi interne-Gélatine et albumine Paroi extérieure-CE par Émisification-réticulation
Acide 5-amino-salicylique	Paroi intérieure-Gélatine par évaporation de solvant Paroi extérieure-EC par coacervation
Céphradine	Paroi intérieure-EC par évaporation de solvant Mur extérieur - Chitosan par dopage
Kétoprofène	Mur intérieur-Eudragit Mur extérieur-mélange EC / EC-carboxymethylethylcellulose
Diclofénac de sodium,	Mur intérieur-Chitosan 100 Mur extérieur-EC
Acide méfénamique	CelluloseAcetate Phthalate / Ethylcellulose
Acide méfénamique	Eudragit 100/ Ethylcellulose

### **b- L'Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose (HPMC)**

Les HPMC sont des polymères disponibles dans le commerce, parfaitement connus de l'homme du métier et habituellement utilisées dans le domaine de la formulation des médicaments.

L'HPMC est un dérivé cellulosique non toxique. Elle est le plus souvent utilisée en raison de son important potentiel de gélification et de ses bonnes propriétés rhéologiques qui lui confèrent de meilleures caractéristiques de granulation (Jonnathan Goole, 2008). De plus, c'est un polymère souvent utilisé dans les applications matricielles en raison d'un certain nombre de caractéristiques et avantages : (Tiwari et Rajabi-Siahboomin., 2008).

1. Non toxique et facile à manipuler
2. Facilité de fabrication par compression directe ou granulation.

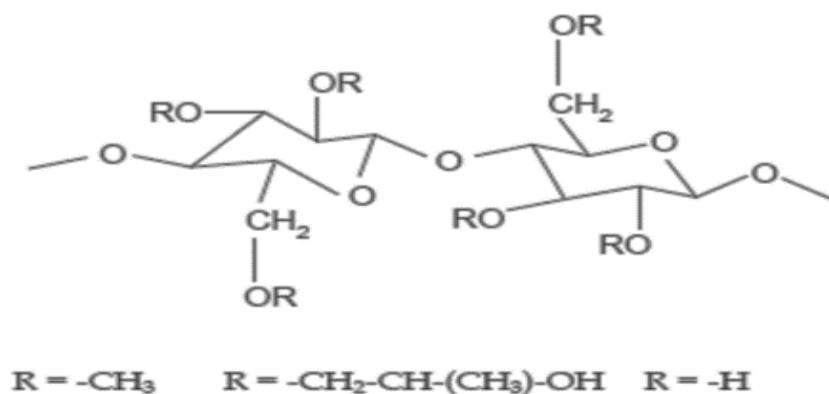
3. Polyvalence et adéquation pour différents médicaments et profils de libération
4. inodore et insipide.
5. Disponible en toute facilité.

Elle est très appropriée pour être utilisée comme matériau retardateur dans les formes posologiques de la matrice à libération contrôlée.

Les HPMC sont des éthers de propylène glycol de la méthylcellulose. Ce sont des produits semi-synthétiques obtenus à partir de celluloses extraites de pins du Canada.

Sur le plan chimique, les taux de substitution des fonctions alcooliques de la cellulose par des groupements Méthoxy (-OCH<sub>3</sub>) et Hydroxypropoxy (-OCH<sub>2</sub> et -CHOHCH<sub>3</sub>) varient selon les grades des HPMC. La distribution des groupements le long de la chaîne cellulosique s'effectue au hasard lors de la synthèse (figure A-1-4).

Le type et la distribution des groupes des substituants affectent les propriétés physico-chimiques des polymères. Ces propriétés associées à la répartition du poids moléculaire des éthers de cellulose les rendent polyvalents pour une utilisation dans la formulation à libération soutenue d'une large gamme de médicaments ayant des solubilités et des doses variables.



**Figure A-1-4 :** Structure chimique de l'HPMC (Langer et Peppas., 1981)

Aussi, les éthers de cellulose sont des polymères hydrosolubles non ioniques, la possibilité d'une interaction chimique ou d'une complexation avec d'autres composants de la formulation est considérablement réduite et leurs matrices présentent une

libération de médicament indépendante du pH. En outre, les solutions aqueuses de HPMC sont stables dans une large gamme de pH et sont résistantes à la dégradation enzymatique (Tiwari et Rajabi-Siahboomin., 2008)

Dans l'industrie pharmaceutique, l'HydroxyPropyl Methyl Cellulose (HPMC) est un excipient pharmaceutique non toxique, il est utilisé dans différentes thérapies.

Par exemple, dans le domaine ophtalmique, cet excipient constitue l'un des composants majeurs des « OVDs » (ophthalmic viscosurgical devices) ; des solutions viscoélastiques utilisées en chirurgie de la cataracte pour éviter la vibration des tissus internes de l'œil (Kajal ghosal et al., 2011). Aussi, l'HPMC en association avec d'autres polymères mucoadhésifs constitue une alternative efficace dans les médicaments de l'œil. En effet, Liu et Wang (2009) ont travaillé sur les vecteurs de médicaments ophtalmiques et ils ont montré que les formulations composées de HPMC et Carbopol 974P présentent une forte structure de gel accompagnée d'une forte interaction entre les polymères et la mucine.

Les voies d'administration transdermique et locale constituent une alternative de la voie parentérale surtout pour les produits anesthésiants pour une meilleure efficacité. Jin et al. (2008) ont développé des formulations pour application locale d'anesthésiant à base d'HPMC (K100) et ont montré une meilleure adhérence et efficacité de ces formulations.

De plus, l'HPMC joue un rôle potentiel pour l'amélioration de la solubilité des médicaments, elle est largement utilisée pour la préparation de formulations par la technique de pulvérisation-extraction de solvant (Lee S. et al., 2005).

### **3. Mécanismes de libération du principe actif à partir des microparticules :**

Sur la base des caractéristiques et des propriétés physiques et chimiques du polymère, le mécanisme de libération du médicament de la matrice polymère peut être classé en trois processus principaux (Leong et Langer, 1987), à savoir :

1. La diffusion de médicaments à travers les polymères non dégradables (système de contrôle de diffusion).

2. Le gonflement et la diffusion du médicament avec un polymère gonflant (système de gonflement)
3. La libération du médicament par la dégradation et l'érosion (système de contrôle de l'érosion)

Le terme de la libération contrôlée englobe la délivrance des composés sous l'effet de certains facteurs comme le pH, les enzymes, la lumière, la température, le magnétique, les ultrasons... (Mishra, 2016).

De plus, le taux de libération dépend des certains paramètres incluant le type de polymère ; la solubilité et la dose de médicament ; le rapport polymère / médicament ; la taille des particules du médicament et du polymère ; et la structure et porosité de la forme de la matrice (Tiwari et Verma., 2011 ; Yang et al., 2001; Zhang et al., 2005 ; Perez et al., 2000).

### ***3.1.Modulation de la libération du médicament avec la matrice d'EC***

Les principaux modes de libération de médicaments à partir de microparticules à base d'EC comprennent la diffusion et l'érosion (Choudhury et Kar., 2009 ; Khan et al., 2010). La diffusion est le mode le plus couramment impliqué où le milieu de dissolution pénètre dans le matériau, dissout le médicament qui ensuite diffuse à travers les canaux interstitiels de la matrice (Murtaza et al., 2009 b).

Un tel type de cinétique de libération de médicament obéit à l'équation de Higuchi (Murtaza et al., 2009 b).

L'érosion du polymère due à l'hydrolyse provoque aussi la libération du médicament (Aamir et Ahmed., 2009). Le mode anormal de la libération est généralement observé à partir de microparticules à base d'EC, qui indique la présence des phénomènes de diffusion et d'érosion en même temps au cours de la libération du médicament.

Une grande diversité de mécanismes de libération de médicament a été observée, ce qui peut être dû à des propriétés physico-chimiques du médicament et du rapport médicament / polymère (Haznedar et Dortue, 2004)

Les microparticules d'EC peuvent être considérées comme pompes mini osmotiques (Pinto et Durig, 2004). La cinétique de libération des microparticules d'EC peut être contrôlée en modifiant l'osmolalité du milieu de dissolution ou les caractéristiques mécaniques du film d'EC, en sélectionnant les poids moléculaires appropriés d'EC, la viscosité, et aussi ses classes de substitution.

La libération du médicament peut être considérablement réduite avec l'augmentation de la masse moléculaire d'EC. Selon un concept général, la longueur de la chaîne du polymère augmente avec l'augmentation de son poids moléculaire, le film résultant présente une résistance accrue à la traction et l'élasticité. Comme il a été prouvé que les formulations enrobées d'EC avec une masse moléculaire inférieure avaient des taux de libération plus rapides que les formulations enrobées d'EC ayant une masse moléculaire supérieure (Pinto et Durig, 2004).

La libération d'un médicament à partir d'une formulation d'EC de haut taux d'éthoxyyle T10 est considérablement augmentée comparativement à la formulation d'EC du taux d'éthoxyyle intermédiaire N10. En effet, la force de traction du film d'EC diminue avec l'augmentation la teneur en éthoxyyle (%) ; ce qui produit un taux de libération plus élevé. La masse moléculaire d'EC et le contenu en éthoxyyle, sont deux caractéristiques qui peuvent être utilisées pour modifier les propriétés de perméabilité des films, et en conséquence le comportement de libération (Pinto et Durig, 2004). En outre, le choix approprié de la classe d'EC peut être effectué conformément à la solubilité du médicament.

La libération du médicament devient plus lente lorsque l'EC de haute viscosité (45 cP) est utilisée. Cet effet a été signalé par certaines études où les chercheurs ont utilisé trois grades de l'éthylcellulose de viscosités différentes à savoir, 10 cp, 22 cp et 46 cp (Murtaza et al., 2009c). Egalement, Murtaza et al. (2009) et Rowe (1982 ; 1986) ont montré l'influence de la masse moléculaire et les propriétés mécaniques d'EC sur le comportement de la libération (Murtaza et al., 2009c ; Rowe., 1982 ; Rowe., 1986).

### ***3.2. Modulation de la libération du médicament en utilisant la matrice d'Hydroxypropyl methylcellulose***



L'HPMC est un éther de cellulose hydrosoluble et il peut être utilisé comme polymère hydrophile pour la préparation de comprimés à libération contrôlée. Il est généralement reconnu que la libération de médicament à partir de matrices HPMC suit deux mécanismes, la diffusion du médicament à travers la couche de gel gonflant et la libération par érosion matricielle de la couche gonflée (Tahara et al., 1995 ; Skoug et al., 1993; Ford et al., 1987).

Plusieurs auteurs (Harland et al., 1988; Lee ., 1980; Lee et Peppas., 1987) ont essayé de modéliser le mécanisme d'érosion des matrices polymères gonflables. Reynolds et al. 1998 ont trouvé que la libération de médicament résultant de l'érosion du polymère était linéaire en fonction du temps, et est inversement liée à la masse moléculaire moyenne en nombre du polymère (HPMC).

Par contre, en comparant les taux de libération par diffusion dans des HPMC de différentes masses moléculaires, ils ont constaté qu'ils étaient indépendants des masses moléculaires moyen en nombre des polymères étudiés (Reynolds et al., 1998).

En outre, le rapport de la surface / volume est l'une des variables clés dans le contrôle de la libération de médicament à partir des comprimés matriciels de HPMC. Il peut être utilisé pour dupliquer des profils de libération de médicament pour des comprimés ayant des différentes tailles, formes et niveaux de dose (Reynolds et al., 2002).

### ***3.3. Combinaison du polymère HPMC et de polymères insolubles dans l'eau***

Les formulations à base d'HPMC composées de médicaments fortement hydrosolubles peuvent être caractérisées avec un effet « burst ». Le mélange de l'HPMC avec des polymères insolubles dans l'eau pourraient prévenir ce problème car il contribue à la diminution de la pénétration de l'eau dans la matrice, entraînant une diminution de la diffusion du médicament et une libération initiale plus lente.

Parmi les polymères insolubles dans l'eau pouvant être incorporés dans la matrice HPMC, on peut citer l'éthylcellulose, l'acétate de cellulose, les copolymères d'acide méthacrylique (comme l'Eudragit NE 30D), les copolymères d'ammonio-méthacrylate (comme l'Eudragit RL 100 ou RS100) et l'acétate de polyvinyle (Tiwari et Rajabi-Siahboomi., 2008).

La figure A-1-5 montre l'utilisation d'un polymère insoluble, en l'occurrence l'éthylcellulose, en combinaison avec une matrice HPMC pour réduire la libération initiale de rafale (burst) (Tiwari et Rajabi-Siahboomi., 2008). Dans ce cas, un principe actif hautement soluble (venlafaxine HCl) a été granulé avec une dispersion aqueuse d'éthylcellulose avant d'être incorporé dans une matrice HPMC. La formulation a encore été modifiée en recouvrant les matrices avec une membrane de barrière (film d'éthylcellulose) pour supprimer l'effet d'éclatement initial. (Tiwari et Rajabi-Siahboomi., 2008)

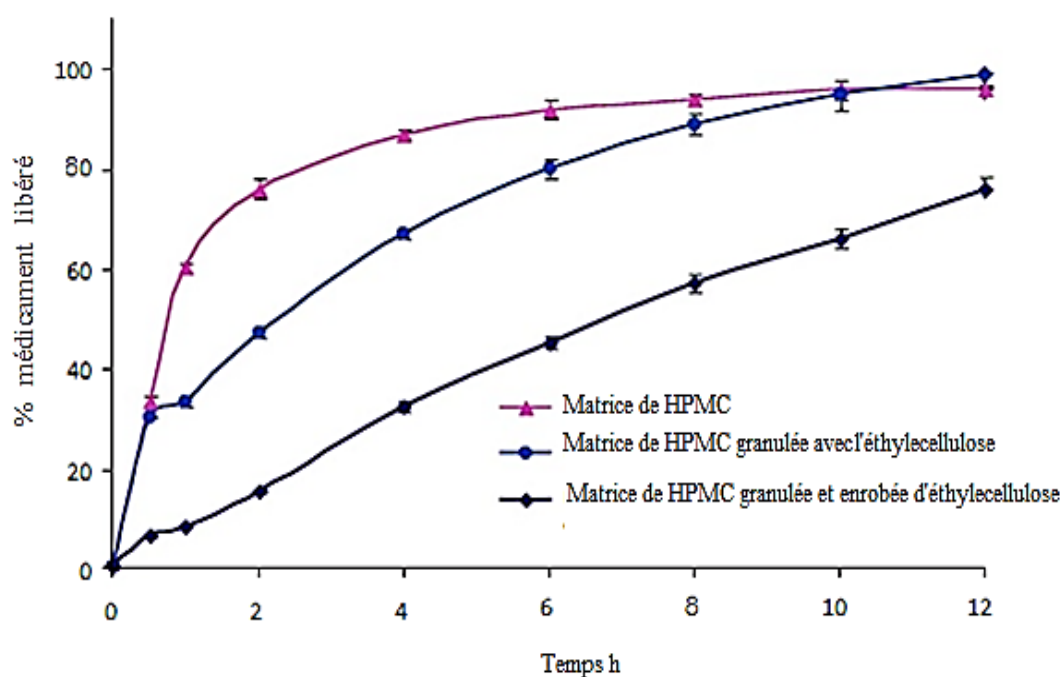


Figure A-1-5: Profils de libération du chlorhydrate de venlafaxine à partir de matrices combinées.

#### 4. Le piroxicam et ses formulations par microencapsulation

Le piroxicam appartient à la classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens du groupe des oxicams. Il possède les propriétés suivantes : une activité antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire, activité d'inhibition des fonctions plaquettaires (Brunton et al., 2011; Moffat et al., 2004). Ce médicament est indiqué

dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. Il est commercialisé sous les noms suivant : Brexidol, Brexin, Durapirox, Felden, Flexase.

#### 4.1. Structure et propriétés physico-chimiques :

Le piroxicam est l'hydroxy-4 méthyl-2 N-pyridyl-2 2H-benzothiazine-1,2-carboxamide-3-dioxyde-1,1 de Formule  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$

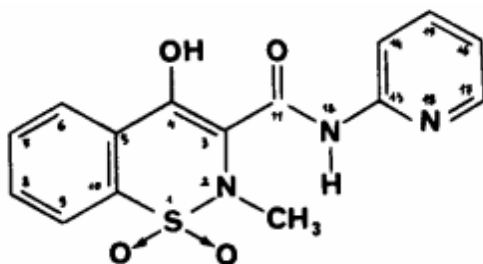


Figure A-1-6 : Structure du piroxicam (Jaussaud et Courtot., 1988)

Deux formes tautomériques du piroxicam existent ; la présence d'un groupement énolique introduit un caractère d'acide faible.

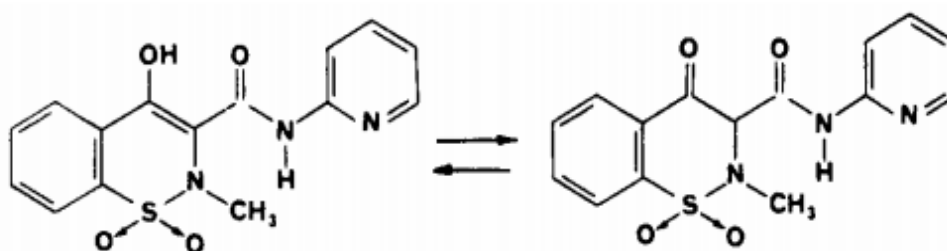


Figure A-1-7 : Equilibre entre les formes céto-énolique du piroxicam

La molécule de piroxicam, représentée ci-dessus, possède une fonction énol et un cycle pyridine pouvant être salifiés ou non selon la valeur de pH du milieu de dissolution.

Wiseman et al. ont déterminé dans un mélange dioxane : eau (V/V) (2:1) la valeur de pKa de la fonction énol (pKa ~2) et du cycle pyridine (pKa ~6,3). (Wiseman et al., 1976).

Selon la valeur de pH du milieu de dissolution, la molécule de piroxicam existera donc sous différentes formes, à savoir :

- **pH < 2**

- le cycle pyridine est protoné en ion pyridinium (NH<sup>+</sup>)
- la fonction énol n'est pas ionisée (-OH)

- **2 < pH < 7**

- le cycle pyridine est protoné (NH<sup>+</sup>)
- la fonction énol est ionisée en énolate (O<sup>-</sup>).

C'est la structure zwitterionique du piroxicam ; En termes de conformation moléculaire la structure zwitterionique est plane. Cette planéité résulte de liaisons hydrogène intramoléculaires entre l'anion énolate et le groupe amide d'une part puis la fonction carbonyle et le cation pyridinium d'autre part.

- **pH > 7**

- la fonction énol est ionisée (O<sup>-</sup>)
- le cycle pyridine n'est pas protoné (N).

Le composé se présente sous la forme d'une poudre cristalline, légèrement jaune et de saveur amère.

A température ordinaire, le piroxicam est insoluble dans le cyclohexane. Il est peu soluble dans l'eau, l'éther isopropylique et le toluène, et légèrement plus soluble dans les alcools aliphatiques à courte chaîne : méthanol, éthanol et isopropanol. Enfin, il est soluble dans certains solvants polaires, comme le D.M.F, le D.M.S.O, le chloroforme, et à un moindre degré le dioxanne, l'acétone et l'acétate d'éthyle.

Le piroxicam présente une bonne stabilité durant deux ans à la température de 40°C et il est photo stable (Jaussaud et Courtot., 1988).

#### *4.2. Formulations obtenues par microencapsulation du piroxicam*

Le piroxicam est un médicament de classe II selon le système de classification biopharmaceutique, il a donc une faible solubilité et une perméabilité élevée, de sorte que la dissolution est l'étape limitante de la biodisponibilité. (Amidon et al., 1995).

La microencapsulation est une technique prometteuse qui est utilisée pour réduire les troubles gastro-intestinaux des médicaments acides (AINS), pour permettre une libération contrôlée de composés actifs (libération prolongée ou retardée) ou libération ciblée de matériaux encapsulés et pour améliorer la biodisponibilité des médicaments insolubles dans l'eau. Ces formulations permettent également de masquer le goût désagréable des principes actifs (Mradul et al., 2010).

La microencapsulation du piroxicam par différents procédés a fait l'objet de plusieurs publications. En effet, par le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant, des microparticules de polyhydroxybutyrate (Bazzo et al. 2008), d'ethylcellulose (Diaf et al., 2012), d'acide polylactique-co-glycolide (Berchane et al., 2007), de polycarbonates (Joseph et al. 2002) ont été élaborées pour modifier et/ou augmenter la libération du piroxicam.

Avec la méthode de "spray-drying" le piroxicam a été formulé en utilisant différents polymères comme les acides Poly -D,L-lactide (D,L-PLA) et poly-D,L-lactide-co-glycolide (Wagenaar & Müller, 1994), l'Eudragit L100 (EuLNa) et l'Eudragit S100 (Cilurzo et al., 2005) et la gélatine (Piao et al., 2008).

Le piroxicam a fait l'objet aussi d'autres travaux de formulation par encapsulation en utilisant d'autres techniques (Xua et al., 2013; Aquino et al., 2012; Lamoudi et al., 2015) et par encapsulation dans des liposomes (Canto et al., 1999) et des protéines comme l'albumine (Sravya et Kiran, 2015).

## **5. Conclusion**

Le procédé de la microencapsulation par évaporation du solvant en émulsion simple est le meilleur procédé pour la production des microsphères d'EC, il a été utilisé largement pour l'encapsulation d'une grande variété de composés pharmaceutiques.

L'efficacité de ce processus dépend de plusieurs paramètres particulièrement les paramètres de formulation comme les propriétés de la matrice et sa concentration, la nature du principe actif, le type de tensioactif et sa concentration,... et les paramètres du procédé comme la vitesse d'agitation, d'évaporation de solvant,...

Ces facteurs influent principalement les propriétés des microparticules et le mécanisme de libération. Par conséquent, les microparticules ouvrent de nouvelles perspectives de recherche dans le développement de nouveaux systèmes de délivrance de médicaments.

Dans le cadre de cette thèse, il s'agit du procédé utilisé pour la formulation du piroxicam avec le développement de nouveaux systèmes composés du piroxicam pur et modifié.

**Références :**

Aamir M.N., Ahmad M.(2009). Development of Tramadol Microparticles by Non-solvent Addition Method and their In Vitro Characterization. *Iranian Polymer J.* 18(12), 937-946

Agrawal A M., Manek R.V., Kolling W,M.(2003). Studies on the interaction of water with ethylcellulose: Effect of polymer particle size. *AAPS PharmSci Tech.* 4, E60

Amidon G L., Lennernäs H., Shah V P., Crison J R. ( 1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of In Vitro drug product dissolution and In Vivo bioavailability, *Pharm. Res.* 12: 413–420.

Aquino R P., Auriemma G., d'Amore M., D'Ursi A. M., Mencherini, T., & Del Gaudio P. (2012). Piroxicam loaded alginate beads obtained by prilling/microwave tandem technique: Morphology and drug release. *Carbohydrate Polymers*, 89, 740–748.

Balla Anudeep, Shivanand Kalyanappa, Haarika Maddineni, Ashvini H.M. (2014). Formulation and in-vitro evaluation of microparticle carrier containing mefenamic acid. *Word journal of pharmacy and pharmaceutical sciences* 3(3), 990-999.

Bazzo G. C. E., Lemos-Senna M. C., Gonçalves and A. T. N. Pires (2008). Effect of Preparation Conditions on Morphology, Drug Content and Release Profiles of Poly(hydroxybutyrate) Microparticles Containing Piroxicam. *J. Braz. Chem. Soc.*, 19(5), 914-921.

Benoit J.P., Richard J., Venier-Julienne M.C. (2013). Microencapsulation. *Techniques de l'ingénieur*, J2210, 1–22.

Berchane N.S., Carson K.H., Rice-Ficht A.C., Andrews M. J. (2007) Effect of mean diameter and polydispersity of PLG microspheres on drug release: Experiment and theory. *International Journal of Pharmaceutics* 337. 118–126.

Brunton L. L., Chabner B. A., & Knollman B. C. (2011). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (12th ed.). New York, NY, USA: *McGraw-Hill Medical*.

Canto G. S., Dalmora S. L., & Oliveira A. G.(1999). Piroxicam encapsulated in liposomes: Characterization and invivo evaluation of topical anti-inflammatory effect. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25, 1235–1239.

Choudhury P. K., Kar M. (2009). Controlled release metformin hydrochloride microspheres of ethyl cellulose prepared by different methods and study on the polymer affected parameters. *J. Microencapsul.* 26, 46-53.

Cilurzo F., Selmin F., Minghetti P., Rimoldi I., Demartin F., Montanari L. (2005). Fast-dissolving mucoadhesive microparticulate delivery system containing piroxicam. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24, 355–361.

Diaf K., ElBahri Z., Chafi N., Belarbi L., Mesli A. (2012). Ethylcellulose, polycaprolactone, and eudragit matrices for controlled release of piroxicam from tablets and microspheres. *Chemical Papers*, 66, 779–786.

Dubeyn Rama., Shami T.C., and Bhasker Rao K.U.(2009). Microencapsulation Technology and Applications, *Defence Science Journal*, Vol. 59, No. 1. pp. 82-95

Emeje M. O., Kunle O. O., Ofoefule S. I. (2006). Compaction Characteristics of Ethylcellulose in the Presence of some Channeling Agents. *AAPS PharmSciTech.* 7(3) E1-E4.

Finch C.A., Bodmeier R.(2005). Microencapsulation, *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA*, Weinheim ,10.1002/14356007.a16-575.

Ford J. L., Rubinstein M. H., McCaul F., Hogan J. E., Edgar P. J. (1987). Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethyl cellulose matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 40, 223–234

Freitas S., Merkle H.P., Gander B. (2005). Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. *J. Control. Release*, 102, 313–332.

Harland R. S., Gazzaniga A., Sangalli M. E., Colombo P., Peppas N. A. (1988). Drug/polymer matrix swelling and dissolution. *Pharmaceutical Research*, 5, 488–494

Haznedar S., Dortue B. (2004). Preparation and in vitro evaluation of eudragit microspheres containing acetazolamide. *Int. J. Pharm.* 269, 131-140

Jaussaud P., Courtot D. (1988). Caractères analytiques, pharmacocinétiques et métaboliques du piroxicam : application au contrôle anti-dopage chez le cheval. *Rev. Méd. Vét.*139(10), 935-940.



Jelvehgari Mitra., Hassanzadeh D., Kiafar F., Delf Loveymi B. and Amiri S. (2011). Preparation and Determination of Drug-Polymer Interaction and In-vitro Release of Mefenamic Acid Microspheres Made of Cellulose Acetate Phthalate and/or Ethylcellulose Polymers. *Iran. J. of Pharmaceutical Research* 10 (3): 457-467

Jeong J.C., Lee J., Cho K. (2003). Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres. *J. Control. Rel.*, 92, 249–258.

Jin W.-G., Shin S.-C. (2008). Preparation and evaluation of procaine gels for the enhanced local anesthetic action. *Arch Pharm Res.*, 31, 235 – 241.

Jonnathan Goole (2008). Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles.

Joseph N. J., Lakshmi S., Jayakrishnan A. (2002). Afloating-type oral dosage form for piroxicam based on hollow polycarbonate microspheres: In Vitro and in vivo evaluation in rabbits. *Journal of Controlled Release*, 79, 71–79.

Kajal Ghosal, Subrata Chakrabarty and Arunabha Nanda. (2011). Hydroxypropyl methylcellulose in drug delivery. *Der Pharmacia Sinica*, 2 (2): 152-168

Kim B.K., Hwang S.J., Park J.B. (2005). Characteristics of felodipine-located poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres. *J. Microencapsul*, Park H.J. 22, 193–203.

Khan S.A., Ahmad M., Murtaza G. (2010). Study of Nimesulide Release From Ethylcellulose Microparticles and Drug-Polymer Compatibility Analysis. *Latin Am. J. Pharm.* 29, 55.

Lamoudi L., Chaumeil J.C., Daoud K. (2015). Effet des paramètres du procédé de microencapsulation du piroxicam par coacervation complexe. *Ann Pharm Fr* . 73(1), 37-42.

Langer R. et Peppas N.A. (1981). Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials* 2: 201-214.

Lee P. I. (1980). Diffusional release of a solute from a polymeric matrix-approximate analytical solution. *Journal of Membrane Science*, 7, 255–275.

Lee P. I., Peppas N. A. (1987). Prediction of polymer dissolution in swellable controlled-release systems. *Journal of Controlled Release*, 6, 207–215.

Lee S., Nam K., Kim M. S., Jun S. W., Park J. S., Woo J. S., Hwang S. J.(2005). Preparation and characterization of solid dispersions of itraconazole by using aerosol solvent extraction system for improvement in drug solubility and bioavailability. *Arch Pharm Res.*,28, 866 – 874.

Leong KW., Langer R.(1987). Polymeric controlled Drug Delivery, *Adv Drug Deliv Rev.*1: 199–233

Li M., Rouaud O., Poncelet D. (2008). Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches, *Int. J. Pharm.*, 363, 26–39.

Liu Q., Wang Y. (2009). Development of an ex vivo method for evaluation of precorneal residence of topical ophthalmic formulations. *AAPS PharmSciTech.* 10, 796-805.

Mishra M. (2016). Handbook of Encapsulation and Controlled Release. *CRC Press Taylor & Francis Group.* New York. pp. 4-15.

Mradul R., Gupta Rahul Kapoor., Sudheesh M. S., Umesh K. patil. (2010) An applauded novel drug delivery system for arthritis using NSAIDS by microencapsulation technique -A review *Der Pharmacia Lettre*,2(4): 335-354.

Murtaza G., (2012). Ethylcellulose microparticles: A review. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 69(1) 11-22.

Murtaza G., Ahmad M. (2009). Microencapsulation of tramadol hydrochloride and physicochemical evaluation of formulations. *Pak. J. Chem. Soc.* 31, 511

Murtaza G., Ahmad M., Waheed Asghar M., Naeem Aamir M. (2009a). Salbutamol sulphate-ethylcellulose microparticles: formulation and in-vitro evaluation with emphasis on mathematical approaches *DARU*, 17, 209.

Murtaza G., Ahmad M., Akhtar N. (2009.b). Biowaiver study of oral tableted ethylcellulose microcapsules of a BCS class I drug. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 22 (2), 1

Murtaza G., Ahmad M., Akhtar N. (2009.c). A comparative study of various microencapsulation techniques: Effect of polymer viscosity on microcapsule characteristics. *Pak.J. Pharm. Sci.* 22(3), 291.

Patel K, R., Mukesh R., Patel Mr., Tarak J., Mehta, Alpesh D., Patel, Natvarlal M. Patel (2011). Microencapsulation: review on novel approaches, *International Journal of Pharmacy &Technology* 3 (1) 894-911.

Perez M.H., Zinutti C., Lamprecht A., Ubrich N., Astier A., Hoffman M., Bodmeier R., Maincent P. (2000). The preparation and evaluation of poly( $\epsilon$ -caprolactone) microparticles containing both lipophilic and hydrophilic drug. *J. Control.Rel.*, 65, 429–438.

Pinto E., Durig T.(2004).*Mini-review: Ashland Inc.* 54, 3. doi.org/10.1007/978-1-4614-8432-5\_5

Reynolds T. D., Gehrke S. H., Hussain A. S., Shenouda S. L. (1998).Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropylmethyl cellulose matrices. *J. of Pharmaceutical Sciences*, 87,1115–1123

Reynolds T. D., Mitchell S. A., Balwinski K. M. (2002). Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled-release matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28, 457–466

Rowe R.C., Sheskey R.J., Weller P.J. (2003). *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edn.*, Royal Publishers, London.

Rowe R.C. (1982) Molecular weight studies on ethylcellulose used in film coating. *Acta Pharm. Suec.* 19, 157

Rowe R.C.(1986). The effect of the molecular weight of ethyl cellulose on the drug release properties of mixed films of ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. *Int. J. Pharm.*29, 37

Sanna V., Roggio A.M., Pala N., Marceddu S., Lubinu G., Mariani A., Sechi M., (2015). Effect of chitosan concentration on PLGA microcapsules for controlled release and stability of resveratrol. *Int. J. Biol. Macromol.* 72, 531–536.

Skoug J. W., Mikelsons M. V., Vigneron C. N., Stemm N. L. (1993). Qualitative evaluation of the mechanism of release of matrix sustained release dosage forms by measurement of polymer release. *Journal of Controlled Release*, 27, 227–245

Sravya Neela and Kiran Babu Uppuluri. (2015). Formulation and In-Vitro Evaluation of Piroxicam Loaded BSA Nanospheres by Desolvation. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, 6 (3), 289.

Tahara K., Yamamoto K., Nishihata T. (1995).Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropylmethyl cellulose. *Journal of Controlled Release*, 35, 59–66

Tiwari S., Rajabi-Siahboomi A. (2008). Modulation of drug release from hydrophilic matrices. *Colorcon, Inc. www.colorcon.com*

Tiwari S., Verma P. (2011). Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables). *Int. J. of Pharm. & Life Sci.* 2: 998-1005

Yang Y.Y., Chung T.S., Ng, N.P. (2001). Morphology, drug distribution and In Vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double emulsion solvent extraction/evaporation method, *Biomaterials*, 22, 231–241.

Wagenaar B. W., & Müller B. W. (1994). Piroxicam release from spray-dried biodegradable microspheres. *Biomaterials*, 15, 49–54.

Wiseman EH., Change Y-H., Lombardino JG. (1976). Piroxicam, a novel anti-inflammatory agent. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 1300 – 1303

Xua Q. X., Chin S. E., Wang C. H. & Pack D. W. (2013). Mechanism of drug release from double-walled PDLLA(PLGA) microspheres. *Biomaterials*, 34, 3902–3911.

Zhang J.X., Zhu K.J., Chen D. (2005). Preparation of bovine serum albumin loaded poly (d,l-lactic-co-glycolic acid) microspheres by a modified phase separation technique. *J. Microencapsul*, 22, 117–126.

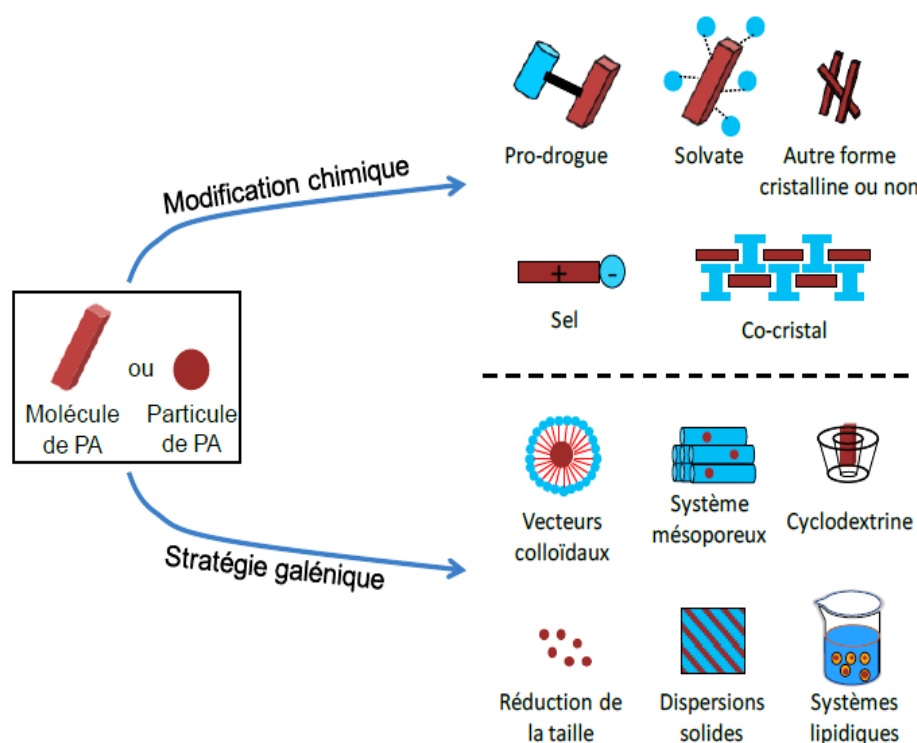
## *Chapitre 2 :*

# **Formulation par complexation avec la cyclodextrine**

## 1. Introduction

L'effet thérapeutique d'un traitement médicamenteux dépend de la biodisponibilité et par conséquent de la solubilité du principe actif en milieu aqueux. La solubilité est donc l'un des plus importants paramètres permettant d'atteindre la concentration minimale effective dans la circulation systémique et d'obtenir une réponse pharmacologique. Puisque la plupart des principes actifs sont faiblement solubles ou insolubles dans l'eau, de nombreuses stratégies de modification ont été développées pour pallier ce problème (Figure A-2-1):

- Formulations chimiques : les prodrogues, les sels, les co-cristaux, les nanocristaux ;
- Formulations galéniques : les formulations lipidiques, les micelles polymériques, les cyclodextrines, les systèmes mésoporeux et les dispersions solides.



**Figure A-2-1** : Différentes stratégies utilisées pour l'amélioration de la solubilité des principes actifs faiblement solubles (Emili., 2013)

Au cours de ces dernières années, les cyclodextrines (CDs) ont été reconnues comme un groupe d'excipients pharmaceutiques important. Leur intérêt

principalement dans l'augmentation de la solubilité, la vitesse de dissolution et la stabilité d'un médicament donné dans le tractus gastro-intestinal, et donc de diminuer le temps de contact entre le médicament et la muqueuse (Szejtli et al., 1994; Rajewski et al., 1996).

Divers types de médicaments ont été incorporés dans les CDs pour modifier leurs propriétés, comme les corticostéroïdes, les Prostaglandines, les agents antibactériens, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Abdel-Tawab et al., 2009). Parmi les trois formes différentes des CDs, la  $\beta$ -cyclodextrine possède la taille de cavité la plus appropriée pour une complexation avec les AINS (Rainsford et al., 1990).

La complexation des AINS avec la cyclodextrine conduit potentiellement à un début d'action plus rapide après l'administration orale et une amélioration de la tolérance gastro-intestinale en raison de la minimisation des effets indésirables gastriques du médicament (Rainsford et al., 1990). Le complexe d'inclusion obtenu peut avoir des propriétés physiques, chimiques et biologiques très différentes que celles du médicament ou de la cyclodextrine à leurs états purs.

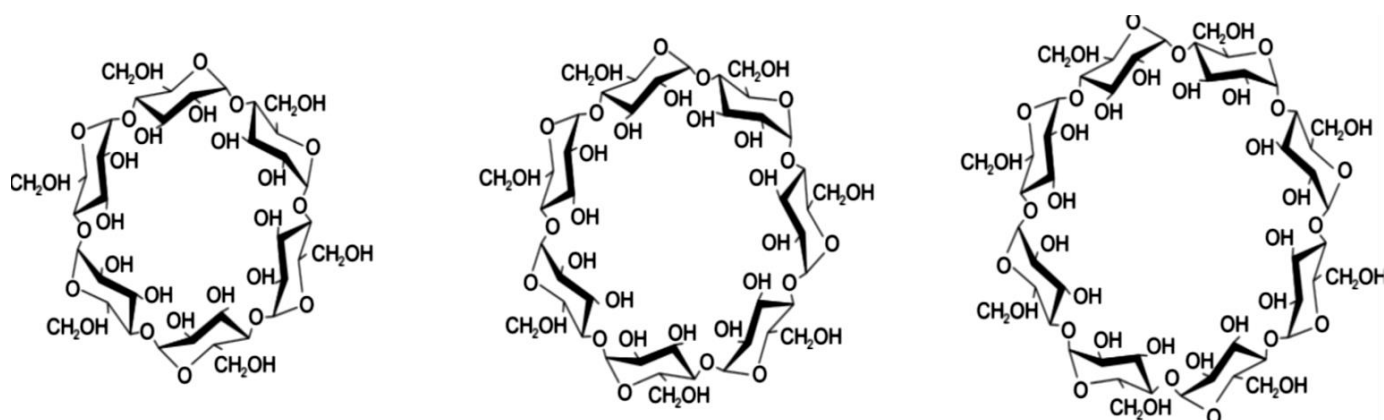
Le complexe piroxicam- cyclodextrine (PRX/ $\beta$ -CD), a été utilisé en Europe depuis plus de 25 ans. La pharmacologie préclinique et la clinique de (PRX/ $\beta$ -CD) montrent que le complexe d'inclusion cyclodextrine de piroxicam est mieux toléré par le tractus gastro-intestinal que le piroxicam libre, tout en conservant toutes les propriétés analgésiques et anti-inflammatoires de la molécule mère. En outre, le médicament est doué d'une vitesse d'absorption rapide, ce qui se traduit par une apparition plus rapide de l'activité analgésique, un effet confirmé dans plusieurs études cliniques (Scarpignato et al., 2013).

Ce chapitre est donc consacré à la présentation des propriétés des cyclodextrines, leurs complexes d'inclusion, et les principaux facteurs affectant leurs formations ainsi que les travaux concernant la formation et la caractérisation du complexe piroxicam/ $\beta$ -cyclodextrine.

## 2. Généralités sur les cyclodextrines

### 2.1. Structures et propriétés physico-chimiques

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques issus de la dégradation de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) par une enzyme d'origine bactérienne, la cyclodextrine glucosyl transférase (CGTase). Les trois cyclodextrines les plus fréquemment rencontrées sont l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -cyclodextrine constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités glucopyranosidiques (Figure A-2-2)



FigureA-2-2 : Représentation schématique des cyclodextrines

Ces unités, en conformation chaise sont reliées entre elles par des liaisons glycosidiques  $\alpha$ -(1,4). Cet arrangement explique la forme des cyclodextrines qui ressemble à celle d'un cône tronqué ou d'un abat-jour, possédant une cavité centrale.

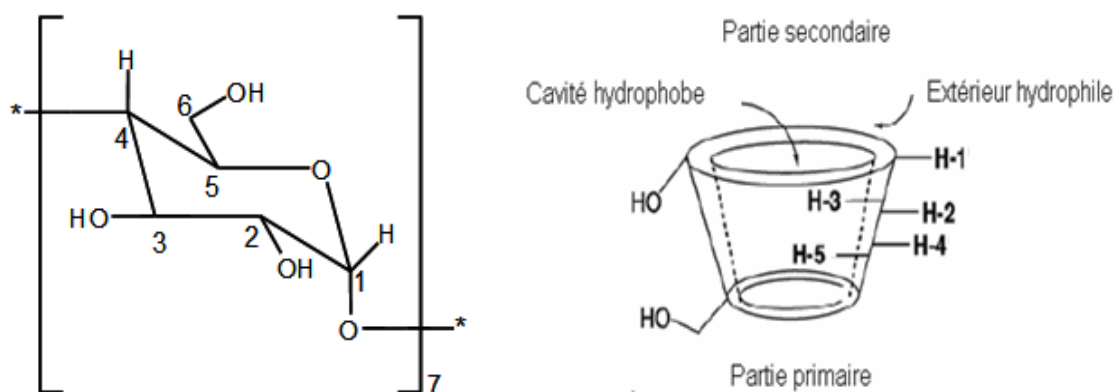
Les structures tridimensionnelles des cyclodextrines ont pu être obtenues à partir de l'étude de leurs monocristaux par diffraction des rayons X, ce qui a permis de mettre en évidence cette structure tronconique et de déterminer les dimensions de leurs cavités (FigureA-2-3) (Martin Del Valle., 2004).

Les atomes d'hydrogène H-1, H-2 et H-4 liés avec les groupements CH peuvent être trouvés sur l'extérieur de la molécule, tandis que, les atomes d'hydrogène H-3, et H-5 liés avec les groupements CH sont pointus vers l'intérieur de la cavité des



cyclodextrines et sont alors les seuls à interagir avec un substrat complexé dans cette cavité.

Toutes les fonctions hydroxyles des unités glucose sont situées à l'extérieur de la cavité, plus précisément au niveau des deux ouvertures conférant ainsi à la cyclodextrine un caractère hydrophile. Plus particulièrement, les groupes hydroxyles primaires (OH-6) sont situés au niveau de la plus petite des deux ouvertures (« face primaire ») tandis que les groupes hydroxyles secondaires (OH-2 et OH-3) sont localisés au niveau de l'ouverture opposée (« face secondaire ») (Song et al., 2009).



**Figure A-2-3** : Représentation d'une unité glucosidique en conformation chaise et représentation schématique de la  $\beta$ -cyclodextrine

La cavité de la cyclodextrine est apolaire car elle est tapissée par des atomes de carbone et d'hydrogène, ainsi que des liaisons étheroxyde. Les doublets non-liants des atomes d'oxygènes formant les liaisons glycosidiques sont dirigées vers l'intérieur de la cavité. De ce fait, le caractère amphiphile des cyclodextrines, à la fois hydrophile à l'extérieur et hydrophobe à l'intérieur, leur permet d'inclure dans leur cavité plusieurs types de molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau (Szejtli., 2004).

Les cyclodextrines sont des produits cristallins, homogènes et hygroscopiques, leurs caractéristiques physico-chimiques sont rassemblées dans le tableau A-2-1.

**Tableau A-2-1** : Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines  
(Szejtli., 1994; Brewster et Loftsson., 2007; Veiga et al.,2006)

	$\alpha$ -cyclodextrine	$\beta$ -cyclodextrine	$\gamma$ -cyclodextrine
Nombre d'unités glucoses	6	7	8
Formule Brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire ( $g \cdot mol^{-1}$ )	972	1135	1297
Diamètre externe (Å)	14,6	15,4	17,5
Diamètre interne (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Hauteur du cône (Å)	$7,9 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$
Volume de la cavité (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
Solubilité dans l'eau (25°C)(g/100ml)	14,5	1,85	23,2

La  $\beta$ -cyclodextrine est plus faiblement soluble dans l'eau en comparaison avec les deux autres. Ceci s'explique par la rigidité de la structure due à la présence d'une ceinture complète de sept liaisons hydrogènes au niveau de la couronne secondaire.

Ces liaisons « hydrogène » mettent en jeu un groupe hydroxyle d'une unité de glucose (OH-2) avec un autre groupe hydroxyle (OH-3) de l'unité adjacente (Szejtli., 2004); ce qui rend la molécule de  $\beta$ -cyclodextrine plus rigide que les molécules de  $\alpha$ - ou  $\gamma$ -cyclodextrine. Dans le cas de l' $\alpha$ -cyclodextrine, cette ceinture de liaison hydrogène est incomplète car une unité glucose se trouve en position distordue par rapport aux autres unités glucoses, par conséquent il n'y a que 4 liaisons hydrogènes formées au lieu de 6. La  $\gamma$ -CD est non coplanaire, a une structure plus flexible et se caractérise par un faible degré d'interaction entre les hydroxyles, sa solubilité dans l'eau est donc plus grande que celle de l' $\alpha$ -CD et la  $\beta$ -CD (Lipkowitz., 1998).

### 2.2. Propriétés d'inclusion et de complexation

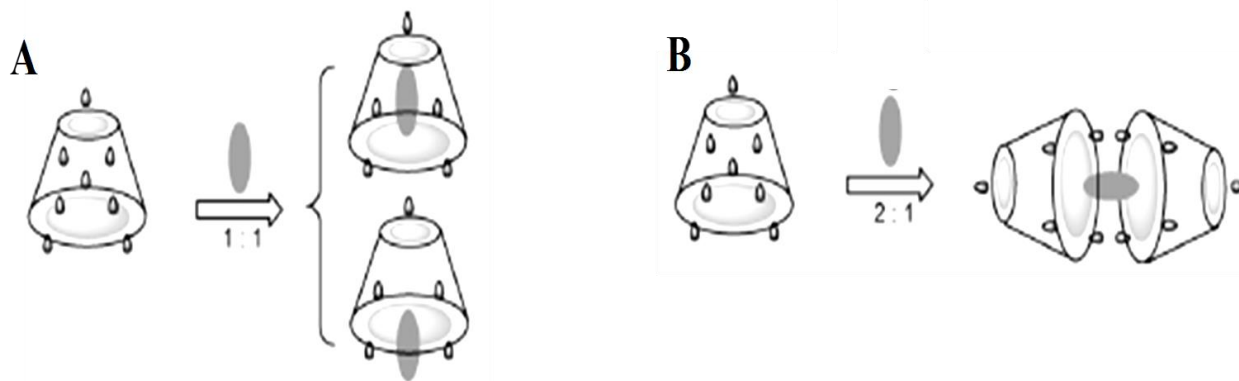
Le caractère amphiphile des cyclodextrines leur permet de solubiliser dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion. En effet, la plupart des médicaments sont des molécules organiques de faible polarité, d'où l'utilisation potentielle de ces composés comme vecteurs de médicaments.

L'une des principales raisons de cette augmentation de la solubilité est la transformation de la CD cristalline en une forme amorphe plus aisément soluble (Loftsson et Brewster., 1996).

Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules : le *substrat* (ou « invité ») qui est encapsulée de façon totale ou partielle par le *récepteur* (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles (Woodcock et al., 1993). Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé.

La cavité apolaire des cyclodextrines est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorable (association polaire-apolaire). Ces molécules sont donc facilement substituées par une molécule invitée appropriée, moins polaire que l'eau (Szejtli., 1982)

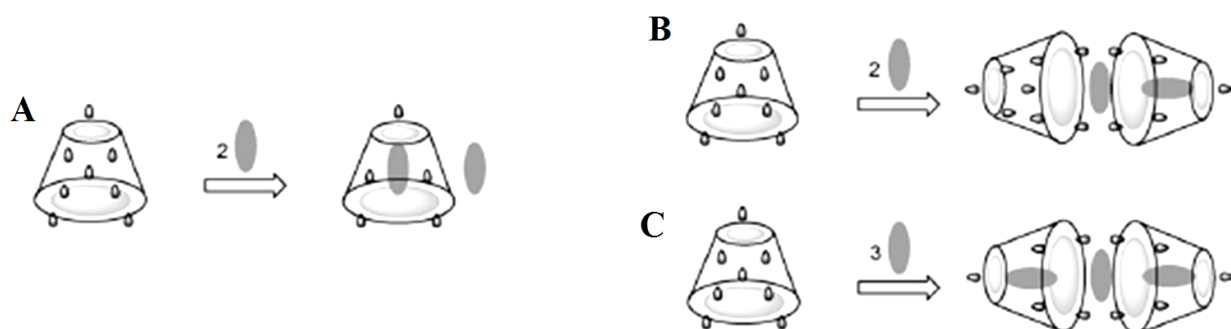
Selon la taille de la molécule, les cyclodextrines peuvent inclure partiellement ou en totalité le composé invité (Figure A-2-4). La molécule invitée est incluse d'une manière à éloigner sa portion non polaire pour avoir un maximum de contact avec la cavité hydrophobe, et sa partie polaire interagit avec la surface hydrophile de la CD. Cette propriété peut aussi conduire à des complexes comportant plusieurs molécules invitées ou inversement plusieurs cyclodextrines (Figure A-2-4).



**Figure A-2-4** : Description schématique des trois complexes d'inclusions les plus couramment rencontrés.

Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangements structuraux et stoechiométriques entre l'hôte et l'invité: 1:1 (Van Etten al., 1967 ; Tabushi et al., 1979) et 2:1 (Cramer et al., 1967; Ueno et al., 1979), 1:2 ou 2:2 et plus rarement des complexes d'ordre supérieur (Connors., 1997).

Dans certains cas, la formation de complexes d'inclusion coexiste avec un autre type d'association supramoléculaire. Des molécules de substrat autres que celles incluses, peuvent être incorporées dans l'espace interstitiel formé par des liaisons hydrogène intermoléculaires entre deux cyclodextrines (Figure A-2-5), ou encore rester à proximité de la cyclodextrine (Figure A-2-5). Il s'agit alors d'interactions d'encapsulation (Song et al., 2009).



**Figure A-2-5** : Description schématique de trois sortes d'interactions d'encapsulation accompagnant la formation de complexe d'inclusion.

Les interactions intermoléculaires les plus importantes assurant la stabilité du système hôte-invité sont les interactions de van der Waals (Watson., 1987) qui sont prédominantes du point de vue énergétique. L'invité est alors stabilisé à l'intérieur de la cavité moléculaire de la cyclodextrine par des interactions faibles avec les hydrogènes H-3 et H-5 de la cyclodextrine. Cependant cette interprétation ne permet pas d'expliquer l'inclusion de composés polaires dans les cyclodextrines.

La stabilité de tels complexes pourrait aussi être due à la formation de liaisons hydrogènes entre les hydroxyles des cyclodextrines et les hétéroatomes de l'invité (Park et Nah., 1994). Néanmoins il est très difficile d'identifier de façon générale les forces conduisant à l'inclusion et à la stabilisation d'une molécule invitée dans la cavité de la cyclodextrine. Ces interactions peuvent être de type dipolaire (Kitagawa et al., 1988) lorsque l'invité et la cyclodextrine s'orientent pour des moments dipolaires maximaux.

De plus, la formation et la stabilité de ces systèmes peuvent être également dues, dans une moindre mesure, à des interactions coulombiques, hydrophobes (Frank et Evans., 1945), aux forces d'induction de Debye (essentiellement dipôle permanent / dipôle induit) ou encore de dispersion de London (Ohashi et al., 1990).

Il est à noter que plusieurs facteurs externes peuvent influencer la complexation en plus des caractéristiques mêmes des cyclodextrines et des molécules actives (taille, type d'interactions ...) comme le solvant, la température, la méthode de préparation,...

### ***2.3.Dérivés de la cyclodextrine***

Comme indiqué, chaque unité glucose constituant le cycle des CDs possède trois fonctions « hydroxyle ». Les CDs peuvent donc être modifiées par substitution de l'atome d'hydrogène ou du groupe hydroxyle tout entier par une grande variété de groupes, neutres ou ioniques tels que les groupes alkyles, hydroxyalkyles, sulfobutyles, glucosyles, acétyles, etc.(Guo et al., 1998). Les cyclodextrines modifiées fréquemment rencontrées dans le domaine pharmaceutique sont (Loftsson et al., 2005):

Tableau A-2-2 : Dérivés de la cyclodextrine à usage pharmaceutique

Cyclodextrine	R=H ou :
$\beta$ -cyclodextrine	H
2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine	-CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>3</sub>
Solfobutylether- $\beta$ -cyclodextrine (sel de sodium)	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
$\beta$ -cyclodextrineméthylée	-CH <sub>3</sub>
$\beta$ -cyclodextrine branchée	Groupement Glucosyle ou maltosyle

#### 2.4. Techniques de préparation des complexes d'inclusion

Il existe différents procédés pour réaliser des complexes d'inclusion.

##### ➤ *La complexation en solution*

La complexation en solution consiste à dissoudre la cyclodextrine et la molécule à inclure dans un milieu souvent aqueux et à laisser l'équilibre s'établir. Le complexe formé est récupéré sous forme solide après sa précipitation. Cette précipitation peut se faire par diverses façons :

- précipitation spontanée
- précipitation par refroidissement
- neutralisation
- lyophilisation
- évaporation du solvant

La complexation en suspension est quasi identique sauf que les composés ne sont pas dissous mais maintenus en suspension à l'aide d'une forte agitation.

##### ➤ *La complexation en phase solide*

La complexation peut être envisagée en phase solide par co-broyage. L'avantage principal de cette technique est l'absence de solvant. Néanmoins des phénomènes non

désirés peuvent apparaître comme un changement polymorphique et/ou une diminution de la stabilité du complexe.

➤ **La complexation par malaxage**

La technique de malaxage consiste à humidifier les composés afin d'obtenir une pâte puis de la malaxer. La présence d'eau favorise la formation d'un complexe d'inclusion (Sauceau et al., 2008).

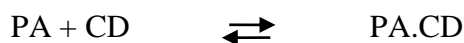
➤ **Irradiation par micro-ondes**

Cette méthode consiste à faire le mélange de médicaments et de cyclodextrines dans un four à micro-ondes pour former l'inclusion. C'est une nouvelle méthode pour une préparation à l'échelle industrielle, en raison de son avantage majeur pour un temps minimum de réaction et rendement plus élevé du produit.

**3. Mécanismes de libération de médicament à partir des complexes CD :**

Différents mécanismes jouent un rôle important dans la libération de médicament à partir du complexe méd/CD. La formation d'un complexe entre le médicament et la cyclodextrine se fait par une interaction non covalente suivant un processus réversible décrit quantitativement par une constante appelée constante d'association ( $K_a$ ). Cette constante s'exprime en  $M^{-1}$  et peut être décrite par les équations suivantes :

- Pour le cas d'un complexe de stoechiométrie 1 : 1



$$K_a = \frac{[PA.CD]}{[PA].[CD]} \quad (1)$$

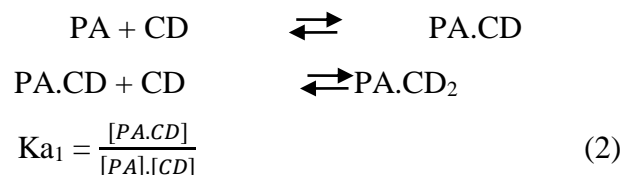
Avec:

[PA.CD] : Concentration du complexe (PA.CD) ;

[PA] : Concentration en principe actif (PA) ;

[CD] : Concentration en cyclodextrine (CD)

- Pour le cas d'un complexe de stoechiométrie 1 : 2

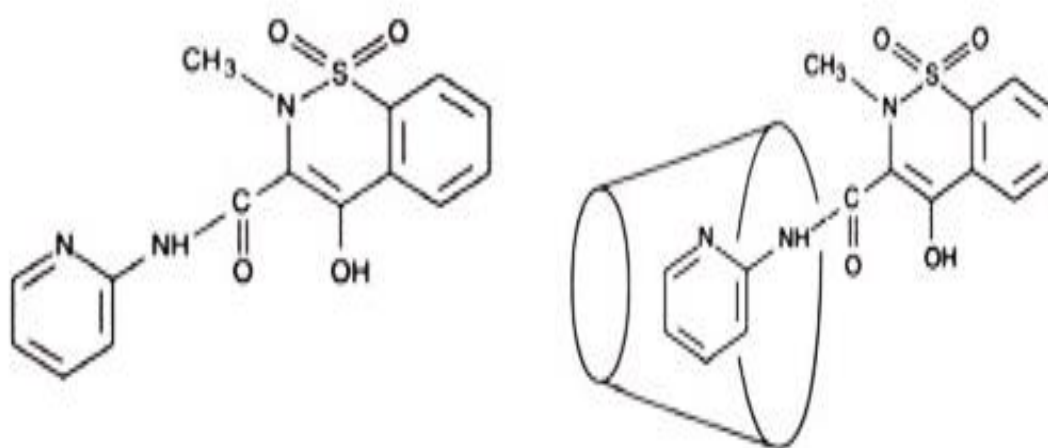


#### 4. La complexation du piroxicam avec la $\beta$ -cyclodextrine

##### 4.1. Chimie du complexe piroxicam- $\beta$ -cyclodextrine

Les complexes d'inclusion de piroxicam et la  $\beta$ -cyclodextrine peuvent être obtenus par divers méthodes tels que le mélange physique, la co-précipitation, évaporation, lyophilisation et dioxyde de carbone supercritique (Jug et al., 2005 ; Van Hees et al., 1999 ; Sauceau et al., 2008)

Suite à la complexation, le piroxicam perd sa structure cristalline et devient amorphe, hydrophile, et par conséquent un composé rapidement mouillable, qui se dissout rapidement. (Figure A-2-6)



(a) Piroxicam

(b) Piroxicam-  $\beta$ - cyclodextrine

Solubilité dans l'eau : 30 mg /L

Solubilité dans l'eau : 150 mg /L

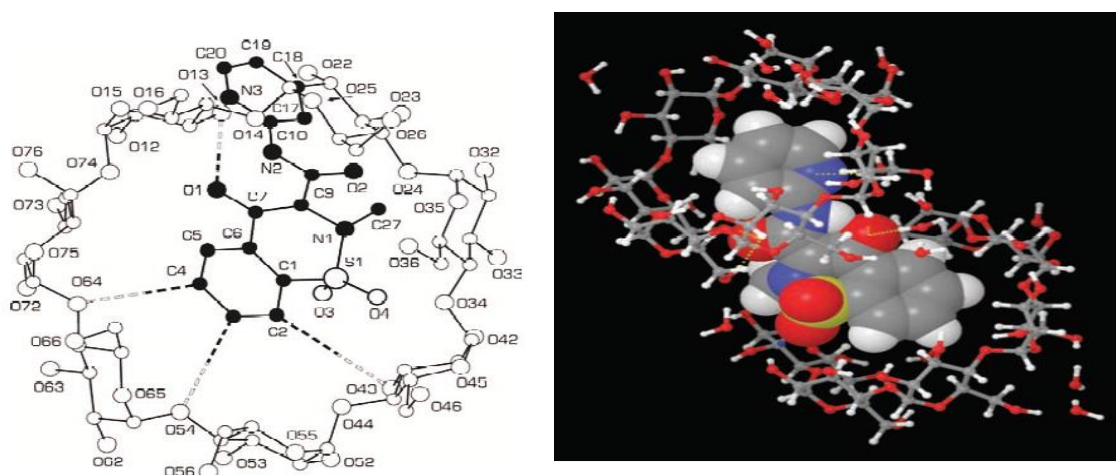
**Figure A-2-6** : Formule développée de a) : piroxicam libre ; b) le complexe d'inclusion Piroxicam-  $\beta$ - cyclodextrine (Scarpignato, 2013)



Les principales forces motrices pour la complexation sont fournies :

a) par une interaction de type CH ...O entre le cycle aromatique de la benzothiazinone dupiroxicam et les trois atomes d'oxygène glycosidique à la surface intérieure de la  $\beta$ -CD.

b) par des liaisons d'hydrogène concernant la partie hydrophile de l'invité ainsi que les extrémités primaire et secondaire des molécules adjacentes  $\beta$ -CD (Figure A-2-7), (Chiesi-Villa, 1998).



**Figure A-2-7:**Forme cristallographique du complexe piroxicam-  $\beta$ -cyclodextrine.(Scarpignato., 2013)

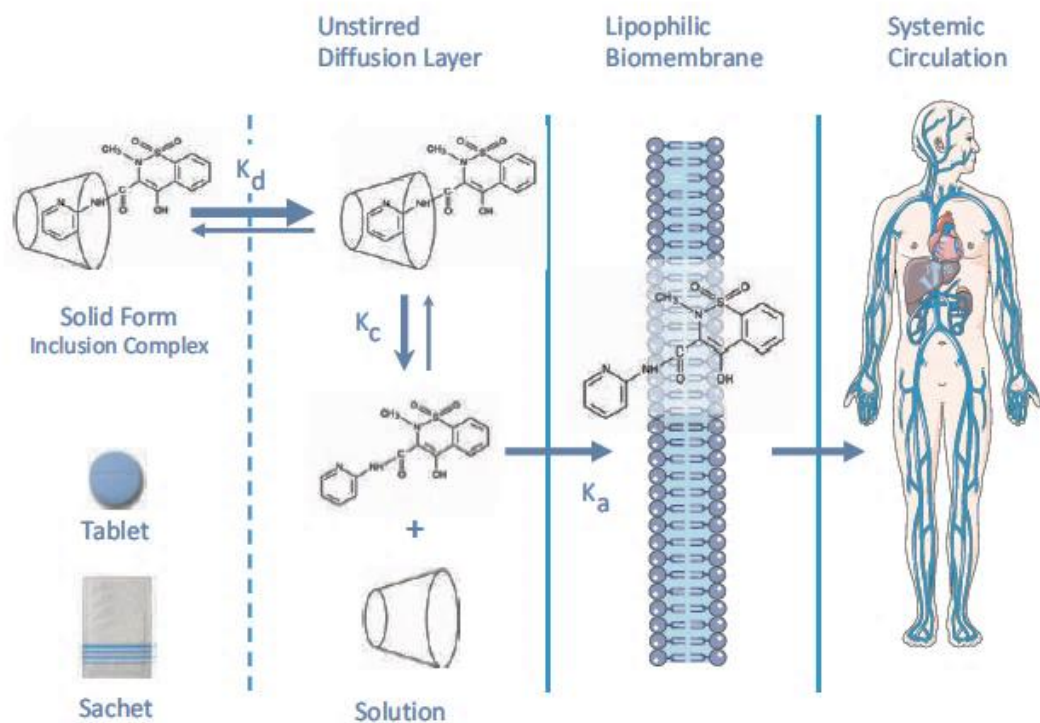
A gauche : Dessin de SCHAKAL, à droite :Dessinde MAESTRO\*

\*Les deux dessins ont été générés avec les logiciels propriétaires (disponible à l'adresse URL suivante : <http://www.scrondinger.com> et <http://www.krist.uni-freiburg.de/ki/Mitarbeiter//keller/schakal.html>).

#### **4.2. Pharmacocinétique du complexe piroxicam- $\beta$ -cyclodextrine :**

Après l'administration orale du complexe  $\beta$ -CD/PRX, les CDs résistent aux enzymes qui hydrolysent l'amidon, mais les bactéries qui se trouvent dans le côlon sont capables de les métaboliser en glucose et malto- oligosaccharides (Szejtli., 1998). Alors que le taux de dissolution et la solubilité du complexe PRX/ $\beta$ -CD dans l'eau sont améliorés à faible pH (par exemple pH= 2), favorisant ainsi une absorption rapide. A des valeurs de pH plus élevées (pH de l'intestin) son taux de dissolution est légèrement inférieur à celui du médicament non complexé (Zecchi., 1988). L'absorption du

piroxicam à partir du complexe d'inclusion cyclodextrine PRX/ $\beta$ -CD est illustrée par la Figure A-2-8.



**Figure A-2-8** : Dissolution et absorption du piroxicam à partir piroxicam-cyclodextrine.(Scarpignato., 2013)

$K_d$  = constante de dissolution,  $k_c$  = constante d'équilibre pour la formation du complexe d'inclusion,  $k_a$  = constante de vitesse d'absorption.

Puisque le piroxicam est faiblement associé à la  $\beta$ -CD (constante de stabilité  $90 \text{ mole}^{-1}\text{L}$ ), une fois le complexe d'inclusion est en solution, il est absorbé à travers l'épithélium intestinal (Woodcock., 1993). Le complexe PRX/ $\beta$ -CD augmente le taux d'absorption du piroxicam par l'augmentation du taux de dissolution du médicament. Comme le médicament dissous commence à pénétrer l'épithélium intestinal, le complexe d'inclusion, agissant en tant qu'un réservoir, il se dissocie pour libérer plus de piroxicam.

Suivant une administration orale, la cyclodextrine est faiblement absorbée à partir du tractus gastro-intestinal et par la suite elle est excrétée dans l'urine (Stella et Quanren., 2008; Woodcock et al., 1993). Par conséquent, une fois que le piroxicam a été absorbé, la cyclodextrine n'a plus d'effet sur la pharmacocinétique des AINS. Ces

données montrent clairement que l'inclusion du piroxicam avec le  $\beta$ -CD ne réduit pas l'effet anti inflammatoire du piroxicam.

#### ***4.3. Tolérabilité du complexe piroxicam- $\beta$ -cyclodextrine par rapport au piroxicam***

Le piroxicam est la partie active du complexe piroxicam/ $\beta$ -cyclodextrine; par conséquent, les effets indésirables du complexe d'inclusion sont, en général, les mêmes que celles du piroxicam non complexé. Cependant, à cause de la solubilité importante du piroxicam dans sa forme complexée, qui se traduit par une absorption plus rapide et un temps de contact plus court avec la muqueuse gastrique, le complexe d'inclusion en général fournit une meilleure tolérance gastrique à court terme (Scarpignato, 2013).

Dans cet optique, une étude a été réalisée sur 2000 patients qui ont été traités avec le complexe piroxicam- $\beta$ -cyclodextrine ou piroxicam libre ; les résultats ont montré qu'avec le complexe d'inclusion les effets secondaires gastro-intestinaux sont plus faibles par rapport à ceux observés avec le piroxicam non complexé AINS (Müller et Simon, 1997).

### **5. Les cyclodextrines pour la conception de nouveaux systèmes de libération**

Les cyclodextrines ont des applications dans des nouveaux systèmes de libération de médicaments comme les liposomes, microsphères, nanoparticules, libération osmotique, peptide et le ciblage moléculaire (Brewster et Loftsson, 2007). Le sujet de notre travail nous oriente vers une bibliographie sur le rôle de la CD dans le développement de système de libération des médicaments et particulièrement les microsphères.

- ***Microsphères***

Les premières études concernant le rôle des cyclodextrines dans la préparation des microparticules ont été réalisées par Loftsson et al., 1992. L'incorporation de CD dans les microsphères peut améliorer leur hydratation (Fahr et Seeling, 2001), ou provoquer l'érosion de la matrice de polymère (Filipović-Grcić et al., 1996). En effet,

l'addition des CDs dans les systèmes de délivrance polymériques des médicaments peut influencer leurs mécanismes de libération. En outre, la présence des CDs dans les microsphères peut modifier la solubilité du médicament et promouvoir leur vitesse de dissolution (Jugetal, 2004).

D'autres recherches ont montré que la libération du nifédipine à partir des microsphères de chitosane a été ralentie par la complexation avec l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HP- $\beta$ -CD) en dépit de l'amélioration du taux d'encapsulation du médicament, en raison de la formation d'une couche hydrophile chitosane / CD autour du médicament lipophile qui diminue encore la perméabilité de la matrice au médicament (Challa et al., 2005 ; Filipović-Grcić et al., 1996 ; Filipović-Grcić et al., 2000).

La libération prolongée de l'hydrocortisone sans amélioration de son taux de dissolution a été observée à partir de microsphères de chitosane contenant le complexe HP- $\beta$ -CD. Cette libération soutenue d'hydrocortisone est due à la formation d'une couche adjacente à l'interface pendant le processus de dissolution qui rend la surface de la microsphère plus hydrophobe (Challa et al., 2005 ; Filipović-Grcić et al., 2000).

En outre, HP- $\beta$ -CD a agi comme un agent prometteur pour la stabilisation de l'albumine de sérum de bovin et le lysozyme (BSA) pendant l'émulsification primaire durant la préparation des microsphères d'acide Poly (DL-lactique-co-glycolique) (PLGA). L'effet stabilisant des CDs est le résultat de l'augmentation de l'hydrophilicité des protéines provoquées par un blindage de leurs résidus hydrophobes par HP- $\beta$ -CD, ce qui réduit également leur agrégation.

Les CDs ont également été utilisées pour moduler la vitesse de libération des peptides à partir des microsphères ; on peut citer la co-encapsulation de HP- $\beta$ -CD dans des microsphères de PLGA qui a ralenti le taux de libération de l'insuline (Challa et al., 2005 ; Quaglia et al., 2003 ).

En outre, l'incorporation du complexe d'inclusion HP- $\beta$ -CD – prednisolone dans les microsphères à base de cellulose a fait l'objet de certaines études qui ont montré la possibilité de moduler plusieurs propriétés telles que la morphologie, la teneur en médicament, et surtout les propriétés de libération du principe actif (Mohanraj et Jasmina, 2011).

- *Nanoparticules*

Les nanoparticules sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000nm, à base de polymères généralement biodégradables, ou de lipides capables de retenir une ou des molécules actives par séquestration et/ou adsorption et sont les plus appropriés à l'administration des médicaments par voie orale et parentérale.

En raison de leur petite taille les nanoparticules présentent une plus grande surface spécifique que les microparticules, et un meilleur contact avec les membranes biologiques conduisant à une biodisponibilité plus élevée (Challa et al., 2005 ; Ducheêne et al., 1999). Cependant, l'inconvénient majeur des nanoparticules polymériques est associé à la faible capacité d'encapsulation du médicament. Pour cette raison, les cyclodextrines sont incorporées dans ces systèmes pour améliorer le taux d'encapsulation, la solubilité aqueuse et parfois la stabilité hydrolytique ou photolytique des médicaments afin d'obtenir des meilleures propriétés de chargement (Eguchi et al., 2006).

- *Liposomes*

Les liposomes sont des structures vésiculaires constituées de bicouches de molécules amphiphiles (comme les phospholipides naturels ou synthétiques) qui délimitent deux compartiments aqueux : un compartiment aqueux interne ou cavité aqueuse et un compartiment aqueux externe dans lequel les vésicules se trouvent en suspension.

Le but principal de l'administration de médicaments liposomaux est de combiner les avantages de cyclodextrine telle sa capacité d'augmentation de la solubilité des médicaments avec les avantages du liposome tels que le ciblage des médicaments. Les liposomes emprisonnent des médicaments hydrophiles en phase aqueuse et les médicaments hydrophobes dans les bicouches lipidiques et permettent de les retenir et les acheminer vers leur destination avec une vitesse prédéterminée (Brewster et al., 1999 ; Loftsson et al., 2007). Les problèmes associés à l'administration intraveineuse de complexes de CD tels que la néphrotoxicité peuvent être évités par leur incorporation dans les liposomes (Loftsson., 2001).

## **6. Conclusion**

Les cyclodextrines sont un groupe de saccharides, leur nature non toxique les rend appropriées pour des applications dans l'industrie pharmaceutique, en particulier pour améliorer la biodisponibilité de médicaments et minimiser leurs effets indésirables, ce qui est confirmé par l'étude de la complexation de piroxicam avec la  $\beta$ -cyclodextrine.

Ainsi, les CDs trouvent leur place importante dans la conception de nouveaux systèmes d'administration de médicaments et particulièrement des microsphères polymériques.

L'inclusion d'une molécule invitée dans la cyclodextrine peut modifier un grand nombre de propriétés physico-chimiques de la molécule invitée sans affecter ses activités pharmacologiques intrinsèques. En effet, des études ont montré que les cyclodextrines peuvent être utilisées pour améliorer la libération à partir de n'importe quel type de formulations.

Il est également important de connaître les différents facteurs qui peuvent influencer la formation du complexe afin d'obtenir les propriétés désirables.

**Références :**

Abdel-Tawab M., Zettl H., Schubert-Zsilavec M. (2009). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a critical review on current concepts applied to reduce gastrointestinal toxicity. *Curr. Med. Chem*, 16, 2042-2063.

Brewster M., Loftsson T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, v.59, p.645-666.

Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R.K. (2005). Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *AAPS PharmSci Tech*, 6(2), E329– E357

Connors k. (1997).The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution *Chem. Rev*, 1325

Cramer F., Saenger W., Spatz H.(1967). Inclusion Compounds. XIX.<sup>1a</sup> The Formation of Inclusion Compounds of  $\alpha$ -Cyclodextrin in Aqueous Solutions. Thermodynamics and Kinetics. *J. Am. Chem. Soc*, 89, 14-20.

Ducheêne D., Ponchel G., Wouessidjewe D. (1999). Cyclodextrins intargeting Application to nanoparticles. *Adv. Drug Del. Rev.* 36,29–40.

Eguchi M., Da YZ., Ogawa Y., Okada T., Yumoto N., Kodaka M. (2006). Effects of conditions for preparing nanoparticles composed of aminoethylcarbamoyl- $\beta$ -cyclodextrin and ethylene glycol diglycidyl ether on trap efficiency of a guest molecule.*Int J Pharm.*311: 215–222.

Emilie Gué (2013) Formes galéniques polymériques avec cinétiques de libération améliorée pour le kétoprofène et le fénofibrate, thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques et biologiques . Université Lille nord de France

Fahr A, Seeling J. (2001). Liposomal formulation of cyclosporine A: a biophysical approach to pharmacokinetics and pharmacodynamics. *CritRev Ther Drug Carrier Syst.* 18:141-72.

Filipović-Grcić J, Becirevic-Lacan M, Skalko N, Jalsenjak I. (1996). Chitosan microspheres of nifedipine and nifedipine-cyclodextrin inclusion complexes.*Int J Pharm*, 135:183-90.

Filipović-Grcić J., Voinovich D., Moneghini M., Becirevic- Lacan M., Magarotto L., Jalsenjak I. (2000). Chitosan microspheres with hydrocortisone and hydrocortisone hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex. *Eur. J. Pharm. Sci*, 9, 373–379 .

Frank H. S., Evans M. W. (1945). ). Free volume and entropy in condensed systems III. Entropy in binary liquid mixtures; partial molal entropy in dilute solutions; structure and thermodynamics in aqueous electrolytes. *J. Chem. Phys*, 13, 507-532.

Guo QX., Liu L., Cai WS., Jiang Y., Liu YC. (1998). Driving force prediction for inclusion complexation of [alpha]-cyclodextrin with benzene derivatives by a wavelet neural network. *Chem Phys Lett*: 290 (4-6):514.

Jug M., Bećirević-Laćan M., Kwokal A., Cetina-Čižmek B. (2005.) Influence of cyclodextrin complexation on piroxicam gel formulations. *Acta Pharm*, 55, 223–236

Jug, M., Becirevic-Lacan M., Cetina-Cizmek B., Horvat M.(2004). Hydroxypropyl methylcellulose microspheres with piroxicam and piroxicamhydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex. *Pharmazie*, 59: 686-91

Kitagawa M., Sakurai M., Hoshi H., Chûjô R., Inoue Y. (1988). Molecular orbital study of cyclodextrin inclusion complexes.I. The calculation of the dipole moments of alpha-cyclodextrin-Aromatic guest complexes. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 61, 4225.

Lipkowitz K.B.(1998). Applications of Computational Chemistry to the Study of Cyclodextrins. *Chemistry Review*, 98, 1829-1873

Loftsson T., Brewster ME. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *J Pharm Sci*. Oct;85(10):1017-25.

Loftsson T., Kristmundsdottir T., Ingvarsdottir K., Olafsdottir B.J., Baldvinsdottir J. (1992). Preparation and physical evaluation of microcapsules of hydrophilic drug-cyclodextrin complexes. *J. Microencapsul*, 9, 375–382.

Loftsson T., Masson M. (2001). Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. *International Journal of Pharmaceutics*. 225 (1), 15-30

Loftsson, T., Jarho, P., Masson, M., Jarvinen, T. (2005). Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*;2(2):335-351.

Loftsson, T., Vogensen, SB., Brewster, ME., Konráðsdóttir, F. (2007). Effects of cyclodextrins on drug delivery through biological membranes. *J Pharm Sci*.96(10):2532-46.

Martin Del Valle E. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochem*, 39 (9): 1033-1046.

Mohanraj Palanisamy., Jasmina Khanam. (2011). Cellulose-Based Matrix Microspheres of Prednisolone Inclusion Complex: Preparation and Characterization. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 12, No. 1

Müller P., Simon B. (1997). Comparative endoscopic study of gastroduodenal tolerance of piroxicam-beta-cyclodextrin vs piroxicam. *Z. Rheumatol*, 56, 76-79. [German].

Ohashi M., Kasatani K., Shinohara H., Sato H. (1990). Molecular mechanics studies on inclusion compounds of cyanine dye monomers and dimers in cyclodextrin cavities. *J. Am. Chem. Soc*, 112, 5824- 5830.

Park J. H., Nah T. H. (1994). Binding forces contributing to the complexation of organic molecules with  $\beta$ -cyclodextrin in aqueous solution. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2*, 6, 1359-1362.

Quaglia F., De Rosa G., Granata E., Ungaro F., Fattal E., La Rotonda M.I. (2003). Feeding liquid, non-ionic surfactant and cyclodextrin affect the properties of insulin-loaded poly (lactide-co-glycolide) microspheres prepared by spray drying. *J. Control.Release*, 86, 267–278.



Rainsford K.D. (1990). NSAID gastropathy: novel physicochemical approaches for reducing gastric mucosal injury by drug complexation with cyclodextrins. *Drug Invest.*, 2. [Suppl 4], 3-10.

Rajewski R.A., Stella V.J. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. *In vivo* drug delivery. *J. Pharm. Sci.*, 85, 1142- 1169.

Sauceau M., Rodier E., Fages J. (2008). Preparation of inclusion complex of piroxicam with cyclodextrin by using supercritical carbon dioxide. *Journal of Supercritical Fluids.* 47. 326-332.

Scarpignato C. (2013). Piroxicam- $\beta$ -Cyclodextrin: A GI Safer Piroxicam, *Current Medicinal Chemistry*, Vol. 20, 2415-2437

Song L. X., Bai L., Xu X.M., Pan S.Z. (2009). Inclusion complexation, encapsulation interaction and inclusion number in cyclodextrin chemistry. *Coord. Chem. Rev.*, 253, 1276

Stella V.J., Quanren He. (2008) Cyclodextrins. *Toxicol. Pathol.*, 36, 30-42.

Szejtli J. (2004). Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure Appl. Chem.* 76, 1825

Szejtli J. (1982). Cyclodextrin and their Inclusion Complexes, Akadémiai Kiadó, Budapest.

Szejtli J. (1998). Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.*, 98, 1743-1754.

Tabushi I., Yamamura K., Fujita K., Kawakubo H. (1979). Specific inclusion catalysis by  $\beta$ -cyclodextrin in the one-step preparation of vitamin K1 or K2 analogs. *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 1019-1026.

Ueno A., Yoshimura H., Saka R., Osa T. (1979) Photocontrol of binding ability of capped cyclodextrine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 2779-2781.

Van Etten R. L., Sebastian J. F., Glowes G. A., Bender M. L. (1967). Acceleration of phenyl ester cleavage by cycloamyloses. A model for enzymic specificity. *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 3242-3253.

Van Hees T., Piel G., Evrard B., Otte X., Thunus L., Delattre L. (1999). Application of Supercritical Carbon Dioxide for the Preparation of a Piroxicam- $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Compound. *Pharmaceutical Research.* 16, 1864-1870.

Veiga F., Pecorelli C., Ribeiro L. (2006). As ciclodextrin as emtecnologia farmacêutica. Coimbra: Minerva Coimbra, p.9-33.

Watson E.B., Othman D.B., Luck J.M. Hofmann A.W. (1987). Partitioning of U, Pb, Cs, Yb, Hf, Re and Os between Chromian Diopsidic Pyroxene and Haplobasaltic Liquid. *Chemical Geology* 62(3-4): 191-208.

Woodcock B., Acerbi G.D., Merz P.G., Rietbrock S., Rietbrock N. (1993). Supermolecular inclusion of piroxicam with  $\beta$ -cyclodextrin: pharmacokinetic properties in man. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm* 12, 12.

Zecchi V., Orienti I., Fini A. (1988). Control of NSAID dissolution by  $\beta$ -cyclodextrin complexation. *Pharm. Acta. Helv.*, 63, 299-302.

***Partie B***

**Etude expérimentale**

## Introduction

Le présent travail s'intéresse au développement de nouvelles formulations « SD-CR » (*solid dispersion-controlled release*) à base de piroxicam afin d'améliorer la solubilité du médicament et de contrôler sa libération simultanément. A cet effet, deux méthodes ont été combinées, à savoir la complexation en utilisant la  $\beta$ -cyclodextrine et la microencapsulation par évaporation par solvant en émulsion en utilisant de l'éthylcellulose et des mélanges d'éthylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose comme matrice. Ce travail est organisé en cinq chapitres.

### *Chapitre 1 :*

C'est une description du matériel, des méthodes et des techniques d'analyse qualitative et quantitative utilisés dans ce travail. Ce chapitre présente alors les protocoles opératoires de synthèse et de caractérisation du complexe d'inclusion, des microparticules, ainsi que de la libération du principe actif à partir des formulations obtenues

### *Chapitre 2 :*

Le deuxième chapitre représente les résultats expérimentaux de la complexation, de la synthèse des microparticules et de leur caractérisation. L'influence des paramètres physico-chimiques de l'encapsulation, de la complexation et de la composition de la matrice sur les caractéristiques des microparticules est alors discutée.

### *Chapitre 3 :*

Le troisième chapitre est consacré à la présentation des résultats des suivis cinétiques de la libération de principe actif dans milieu gastrique (pH= 1,2) à partir de ces différentes formulations.

### *Chapitre 4 :*

La modélisation des cinétiques de libération est entreprise, en appliquant deux modèles mathématiques : le modèle d'Higuchi et le modèle de Korsmeyer–Peppas.

***Chapitre 5:***

Un plan factoriel complet  $2^2$  a été construit afin d'étudier l'effet de certaines variables liées aux paramètres d'encapsulation, à savoir la composition de la matrice, la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur les caractéristiques des microparticules tels que la taille, le contenu en matière active et la vitesse de libération du principe actif. Les effets de ces variables et leurs interactions sont ensuite évalués et discutés.

## *Chapitre 1 :*

### **Description des protocoles expérimentaux**

## 1. Produits utilisés

### *a- Réactifs utilisés dans la technique de la complexation :*

#### **Principe actif :**

PRX : Piroxicam ou feldene, fabriqué par Sigma–Aldrich (Germany)

#### **Molécule cage :**

$\beta$ -CD:  $\beta$ -cyclodextrine, obtenu de Sigma–Aldrich (USA).

### *b-Polymères matrices utilisés dans la technique de la microencapsulation par évaporation de solvant :*

- **EC:** Ethylcellulose (*viscosité:* 10 mPa.s, éthoxylé à 48-49%) Fluka analytical(USA).
- **HPMC:** hydroxypropylmethylcellulose, Sigma–Aldrich (USA), (H7509. viscosity 2600-5600 cP, 2 % dans H<sub>2</sub>O).

### *c- Agent tensioactif :*

- polyalcolvinyle hydrolysé (PVA) 87–89 % hydrolysé, ( $M_w = 13000–23000$ ), fabriqué par Aldrich Fine Chemicals (USA)

### *e-Solvants organiques :*

- DCM: Le Dichlorométhane, MM=84,93 g/mole, d=1,32,  $t_b$  (température d'ébullition):39- 40°C, origine : ACROS Organics.
- Chloroforme, anhydre ( $\geq 99\%$ ), Sigma-Aldrich.
- Ethanol absolu 99% , origine: SDS.

## 2. Protocole et conditions expérimentales de formation du complexe d'inclusion et du mélange physique de $\beta$ -CD et PRX

Le complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD/PRX) a été préparé avec un rapport équimolaire (1:1) de  $\beta$ -cyclodextrine et PRX par la technique de dissolution - évaporation de solvant. Deux solutions ont été préalablement préparées (1,7 g de la  $\beta$ -CD solubilisée dans 100 mL d'eau distillée à 25 °C sous agitation à 600 rpm et 0,49 g de PRX dissout dans 100 mL d'éthanol absolu à 50°C). Ces deux solutions ont été ensuite mélangées et agitées (600 rpm) pendant 2 heures. En utilisant un rotavap

AGCH-9230 Flawil type: 1000147175 (BuchiLabortechnik,Switzerland), les solvants ont été évaporés sous vide (5,6–5,1 kPa) et le solide obtenu a été séché à 40°C jusqu'à poids constant.

Le mélange physique ( $\beta$ -CD-PRX) est aussi préparé dans un rapport équimolaire et obtenu par une simple dispersion et broyage du PRX dans la  $\beta$ -cyclodextrine dans un mortier en agate.

### 3. Protocoles et conditions expérimentales de formation des microparticules : La Microencapsulation par émulsion - évaporation de solvant.

#### *a- Dispositif expérimental*

La microencapsulation de l'agent actif par évaporation de solvant a été conduite dans un réacteur cylindrique de capacité 600 mL, d'un diamètre de 80 mm et d'une hauteur de 150 mm sans couvercle. L'agitation est assurée par un agitateur mécanique type VELP stirrer DLS (0-2000 rpm), muni d'un mobile d'agitation avec un pas à 6 pales. Dans la figure ci-dessous est schématisé d'une façon simple le montage adopté.

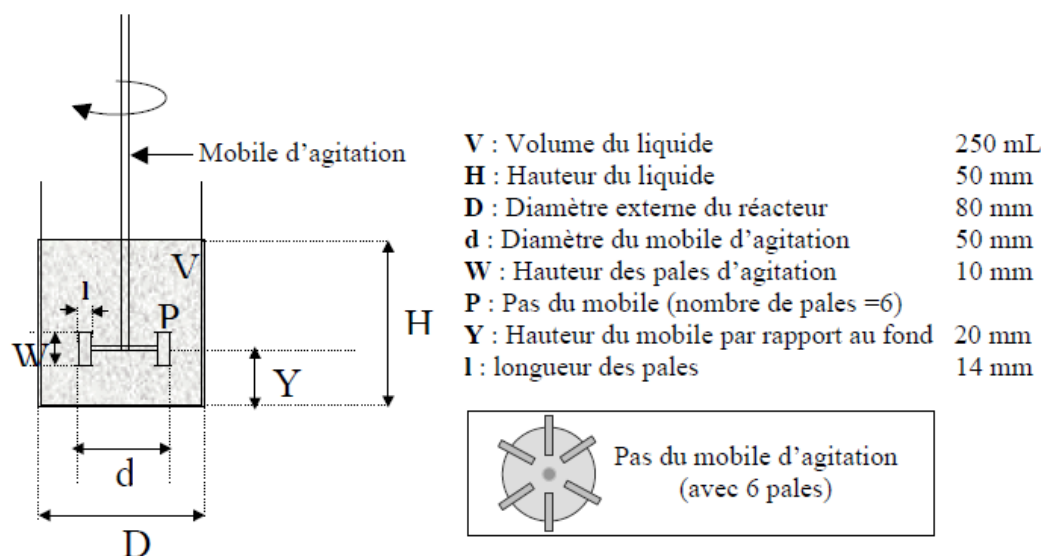


Figure B-1-1 : Dispositif expérimental de préparation des microparticules.

***b. Préparation des microparticules :***

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

- Une quantité de PVA est dissoute dans 250 g d'eau distillée, sous forte agitation et chauffage. Cette solution aqueuse constitue la phase continue de l'émulsion.
- En parallèle, la phase organique (dispersée) est préparée par dissolution sous léger chauffage à reflux (30-35°C) et agitation du polymère matrice et du principe actif pur ou modifiée, dans le solvant organique.
- Les deux solutions sont refroidies à température ambiante. La solution organique est émulsionnée dans la solution aqueuse préalablement introduite dans le réacteur d'encapsulation et agitée mécaniquement, le dispositif étant placé sous hotte aspirante. L'agitation est maintenue tout au long de l'évaporation du solvant afin de maintenir les microparticules en suspension et activer l'évaporation du solvant. Le temps de ce processus est contrôlé par l'évolution de la taille et de la dureté des microsphères observées sous microscope optique. Cette durée varie selon la composition du milieu et le type du polymère matrice.
- Les microsphères sont alors récupérées par filtration sous vide à l'aide de la trompe à eau et séchées dans un dessiccateur sous vide statique et en présence de CaCl<sub>2</sub> comme desséchant, jusqu'à poids constant.

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

• ***Paramètres liés à la phase organique :***

1-*Le taux initial de principe actif par rapport au polymère (%P.a./Pol.) = 30%.*

2-*Le pourcentage du polymère dans la phase organique (%Pol./solv.)=2, 3 et 5%.*

3-*Nature du polymère matrice :* Les différents polymères utilisés comme matrices d'enrobage dans cette technique sont : l'éthylcellulose (**EC**), et l'hydroxypropylméthylcellulose (**HPMC**) ; (EC pur, mélange EC/HPMC).

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

*Le pourcentage en tensioactif dans la phase externe (%PVA/Eau) = 0,7%.*

• ***Paramètre physique :***

*Les microsphères sont préparées à deux vitesses d'agitation (600 et 1000 t/min).*



#### 4. Protocole de libération de l'agent actif

##### a. Dispositif de libération

Les cinétiques de libération du principe actif à partir des formulations obtenues ont été effectuées dans un réacteur de capacité d'un litre, conçu spécialement de façon à pouvoir prélever la solution en évitant les microparticules qui peuvent perturber l'analyse spectrophotométrique. Ce réacteur est composé d'un erlenmeyer muni d'une sortie équipée d'un tube. Ce dernier possède une extrémité en verre fritté immergée dans la solution. Ceci permet l'ascension de la solution sans le passage des microparticules. Ce réacteur est plongé dans un bain thermostaté à 37°C (Figure B-1-2).

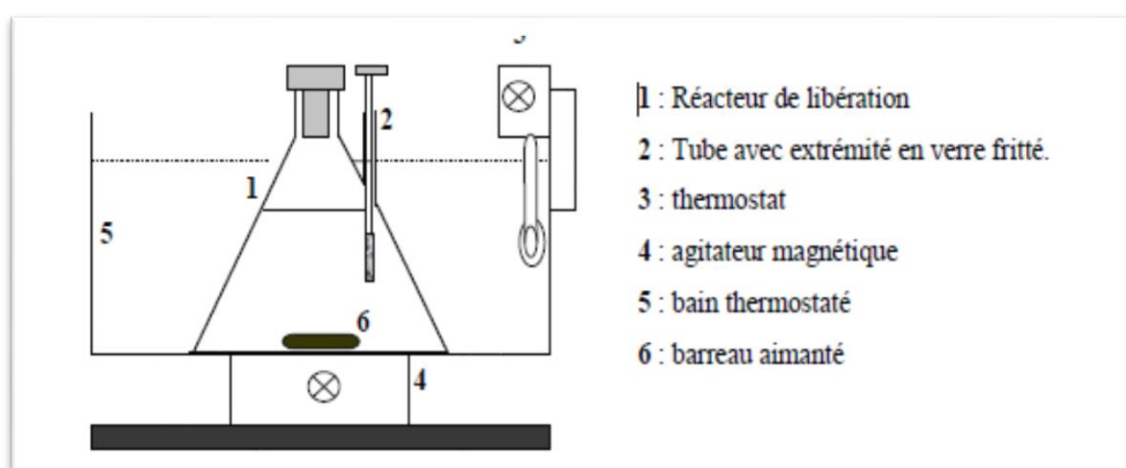


Figure B-1-2: Dispositif expérimental de la libération du principe actif

##### b. Protocole de libération de l'agent actif

La libération du PRX à partir des différentes formulations a été réalisée dans le réacteur décrit précédemment, plongé dans un bain régulé à  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . 100 mg de microsphères, sont introduites dans le réacteur de libération contenant 900 mL de solution à  $\text{pH} = 1,2 \pm 0,1$  obtenu par un procédé de préparation classique (80 ml de HCl 1 M et 2 g de NaCl à 1000 mL de solution aqueuse) à une vitesse d'agitation de 250 rpm. A chaque instant « t », environ 3 mL de solution sont pipetés du tube en verre fritté et dosés par spectrophotométrie UV-Vis (Shimadzu UV-2401 PC, Shimadzu, Japon), sans dilution, à la longueur d'onde du maximum d'absorption du PRX. Le volume prélevé est immédiatement réintroduit dans le dispositif de libération

Pour vérifier la répétabilité des résultats expérimentaux, les cinétiques ont été effectuées à deux reprises.

## 5. Méthode expérimentale d'analyse : Dosage du PRX par Spectrophotométrie UV-Vis

Le spectrophotomètre UV-Vis du type Shimadzu UV-2401 PC(Shimadzu, Japon) a été utilisé pour analyser quantitativement le principe actif libéré ou extrait, en se basant sur la loi de Beer-Lambert. Pour cela, on a établi le spectre d'absorption du principe actif étudié ainsi que la droite d'étalonnage dans le milieu considéré à la longueur d'onde du maximum d'absorption de l'agent actif.

L'analyse du PRX a été effectuée dans deux milieux différents ; dans le milieu acide (pH=1,2) pour l'étude de la libération et dans l'éthanol absolu pour doser le PRX après extraction.

Les spectres d'absorption de ce principe actif dans les deux milieux sont donnés sur les figures suivantes. Dans les deux milieux, les spectres d'absorption présentent trois maximums d'absorption ; les plus importants sont à  $\lambda_{\max}=333$  nm pour le milieu acide et à  $\lambda_{\max}=324$  nm dans le milieu éthanolique.

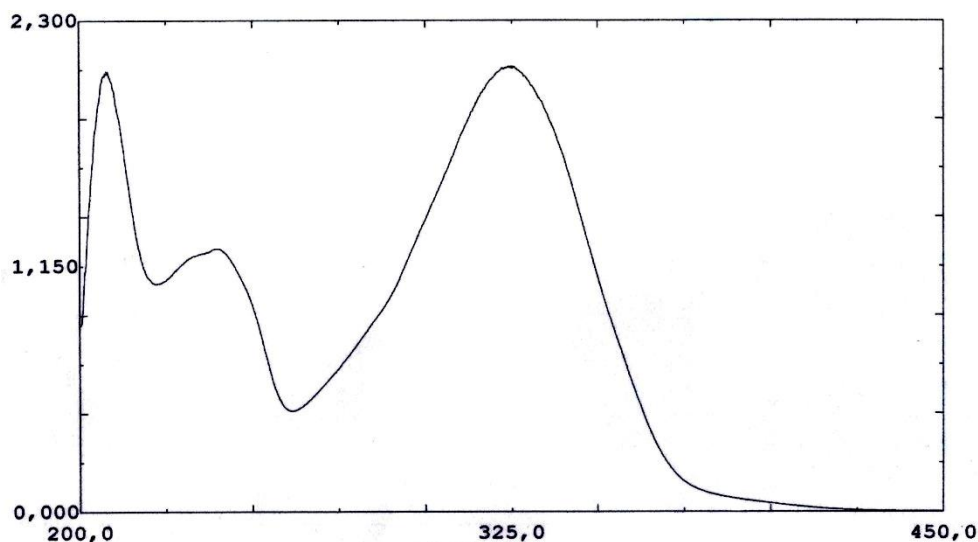
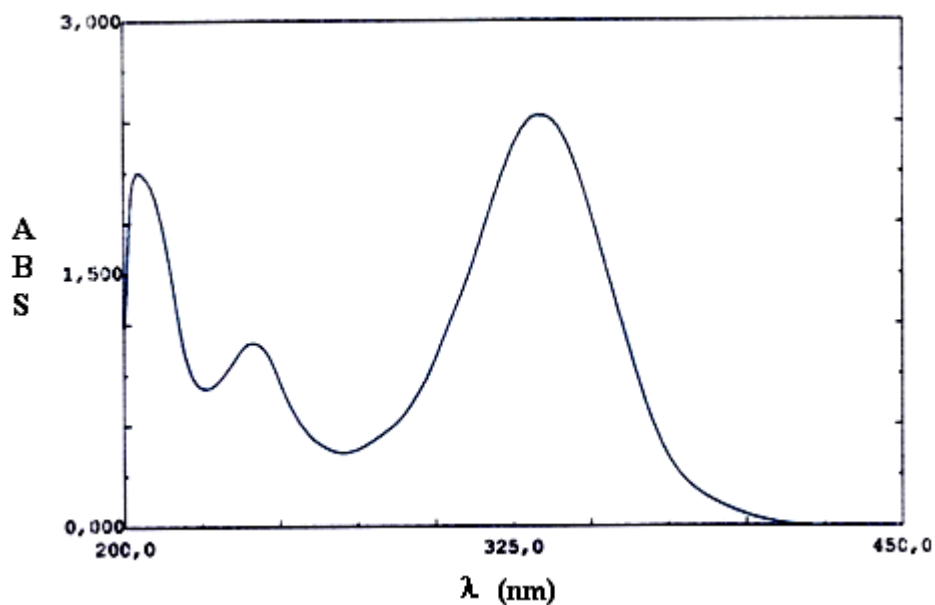
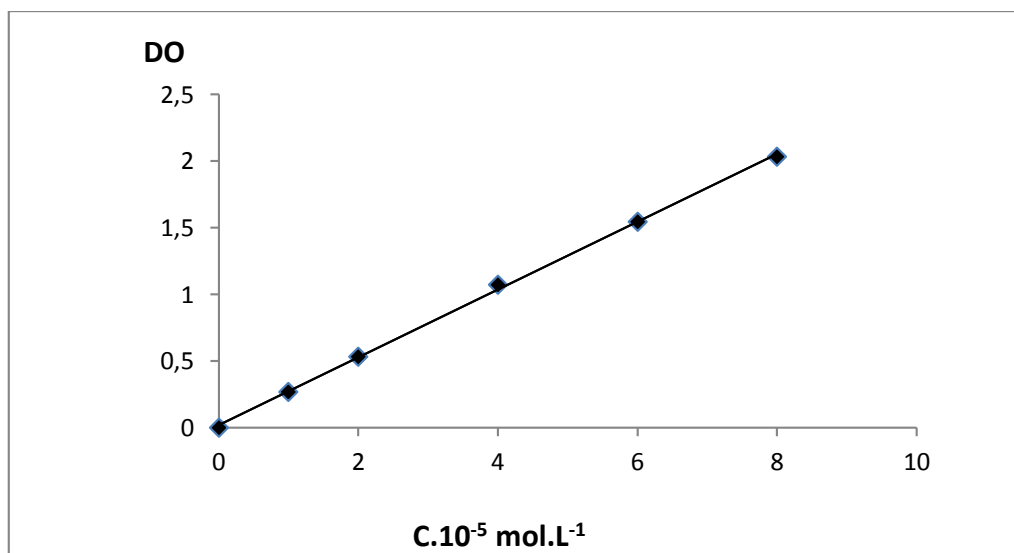


Figure B-1-3: Spectre UV-Vis du piroxicam dans l'éthanol absolu ( $C=10^{-4}$  mol/L)



**Figure B-1-4 :** Spectre UV-Vis du piroxicam dans le milieu de pH=1,2 ( $C=10^{-4}$  mol/L)

Les droites d'étalonnage ont été établies à cet effet (figure B-1-5 et figure B-1-6) et les valeurs des coefficients d'extinction «  $\epsilon$  » sont représentés dans le tableau suivant.



**Figure B-1-5:** Droite d'étalonnage du PRX dans le milieu de pH=1,2 à  $\lambda_{\max}=333$  nm.

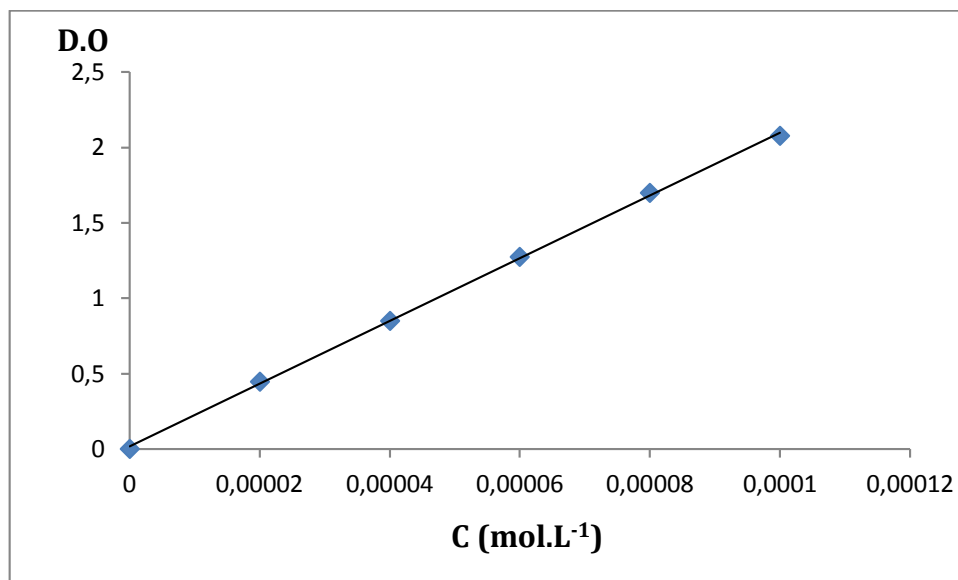


Figure B-1-6: Droite d'étalonnage du PRX dans l'éthanol absolu à  $\lambda_{\max} = 324$  nm.

Tableau B-1-1: Valeurs expérimentales des maximums d'absorption et des coefficients d'extinction molaire du Piroxicam.

Milieu	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ (L.cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> )
pH= 1,2	333	26500
Ethanol absolu	324	20240

## 6. Caractérisation du complexe d'inclusion

### 6. 1. Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé

La quantité d'agent actif contenu dans le complexe d'inclusion a été déterminée par la technique d'extraction dans l'éthanol. Après un temps suffisant pour la solubilisation et le transfert du principe actif vers le solvant, la solution obtenue est analysée par spectrophotométrie UV-Vis à  $\lambda_{\max} = 324$  nm pour le complexe d'inclusion PRX/  $\beta$ -CD.

Le rendement (Rdt) de la complexation est défini par le rapport de la quantité de Pa. déterminée par extraction sur la quantité initiale.

$$Rdt\% = \left( \frac{m_{pa\text{ extrait}}}{m_{pa\text{ initial}}} \times 100 \right) \quad (1)$$

où Pa remplace PRX

Ainsi, la teneur en principe actif dans le complexe est calculée par :

$$\text{Teneur \%} = \left( \frac{m_{\text{paextract}}}{m_{\text{complexe}}} \times 100 \right) \quad (2)$$

### ***6.2. Tests de dissolution***

Le profil de dissolution du complexe d'inclusion BCD/PRX a été comparé à ceux du PRX pur et du mélange physique  $\beta$ -CD-PRX. Des échantillons, correspondant à 7 mg de PRX ont été introduits dans le réacteur décrit précédemment et contenant 900 mL du milieu gastrique artificiellement reconstitué de  $\text{pH} = 1,2 \pm 0,1$  (à  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Pour suivre la dissolution du PRX, des prélèvements de 3 mL ont été réalisés à différents intervalles de temps, analysés par spectrophotométrie UV-Vis à la longueur d'onde  $\lambda_{\text{max}} = 333 \text{ nm}$  et réintroduits dans le réacteur.

### ***6.3. Caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier***

Les spectres FTIR du principe actif libre, la  $\beta$ -cyclodextrine, du mélange physique et du complexe préparés ont été enregistrés avec un spectromètre ATR ALPHA FT-IR (Bruker, Allemagne). Les échantillons, en poudre, ont été balayés par des rayons de longueur d'onde appartenant à la région  $4000\text{-}375 \text{ cm}^{-1}$ .

### ***6.4. Caractérisation par diffraction des rayons X***

Les études de diffraction des rayons X sont effectuées pour déterminer la cristallinité du médicament dans le complexe et le mélange physique.

Les diffractogrammes ont été recueillis à température ambiante ( $25^\circ \text{C}$ ) en utilisant un rayonnement de cuivre sur un diffractomètre Bruker D8 DISCOVER (Allemagne) dans la plage de  $1^\circ$  à  $40^\circ$  de  $2\theta$  à la vitesse de balayage de  $0,020^\circ \text{ min}^{-1}$ .

Les spectres infrarouge et les diffractogrammes de rayons X du PRX et  $\beta$ -CD purs ont été comparés à ceux du complexe  $\beta$ -CD / PRX et du mélange physique  $\beta$ -CD-PRX.

## 7. Caractérisation des microsphères

### 7.1. Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé

La quantité d'agent actif contenu dans les microparticules fabriquées a été déterminée par la technique d'extraction dans l'éthanol. Compte tenu de la polydispersité de ces microparticules, les extractions ont été effectuées en plusieurs fois (3 à 4 fois).

Une quantité de microsphères d'environ 0,05 g sont plongées dans 100 mL d'éthanol absolu contenu dans un flacon bouché hermétiquement et agité magnétiquement pendant 4 heures (temps jugé suffisant pour la dissolution et le transfert du PRX vers l'extérieur). 1mL de cette solution est alors prélevé après filtration puis dilué 100 fois et analysé par UV-Vis à  $\lambda=324$  nm. La quantité du P.a. déterminée par ce dosage représente alors la quantité réelle en principe actif contenue dans les microparticules.

Le rendement (Rdt) de la microencapsulation est défini par le rapport de la quantité du Pa déterminée par extraction sur la quantité introduite initialement pour encapsulation.

$$Rdt\% = \left( \frac{m_{pa\text{extrait}}}{m_{pa\text{initial}}} \times 100 \right) \quad (3)$$

La teneur en principe actif est calculée par :

$$\text{Teneur \%} = \left( \frac{m_{pa\text{extrait}}}{m_{\mu\text{sphères}}} \right) \times 100 \quad (4)$$

### 7.2. Détermination de la taille des microparticules :

#### 7.2.1. Introduction

Parmi les caractéristiques physiques des systèmes d'émulsion, des aérosols, des suspensions et des poudres, la taille et la distribution en taille des microparticules sont essentielles pour la description et la caractérisation de ce type de systèmes. Elles restent dépendantes des conditions opératoires et peuvent affecter les propriétés chimiques, physiques et mécaniques du système de particules obtenues. Si le système

est constitué de particules de même taille, on parle d'un système mono dispersé. Dans le cas contraire, il s'agit d'un système poly dispersé (particules de différentes tailles).

La taille des particules de forme sphérique est représentée par un diamètre moyen. La littérature fait apparaître plusieurs types de diamètres calculés de différentes manières selon les techniques utilisées. Dans ce travail et pour caractériser la taille des microparticules, on a utilisé trois diamètres moyens : en nombre, en surface et en masse (tableau B-1-2).

**Tableau B-1-2 :** Description des diamètres caractérisant la taille des microparticules

<i>Diamètre</i>	<b>Equation mathématique</b>
<i>Moyen en nombre</i>	$d_n = d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i}$
<i>Moyen en surface ou</i> <i>« Diamètre de Sauter »</i>	$d_s = d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2}$
<i>Moyen en poids (en masse)</i>	$d_w = d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3}$

« i » est la classe des particules

« ni » nombre de particules de la classe i.

Le diamètre moyen en surface (diamètre de Sauter) est souvent utilisé pour caractériser la taille des particules car il se situe toujours entre le diamètre moyen en nombre et en masse. La polydispersité « d » (ou Dispersion) d'un système de microparticules peut être calculée. Elle est définie par le rapport du diamètre moyen en masse sur le diamètre moyen en nombre

$$\text{Dispersion} = \frac{d_{43}}{d_{10}}$$

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

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

normale, étroite, large, oblique, bimodale, multimodale ou entre ces descriptions représentant graphiquement la polydispersité du système étudié.

**7-2-2. Détermination de la taille des microparticules par microscopie optique**

La microscopie en l'occurrence la microscopie optique, à balayage et à transmission est l'une des méthodes utilisées pour la mesure de la taille des particules.

Pour estimer la taille des microparticules élaborées dans notre travail, on a opté pour la microscopie optique afin d'éviter le comptage des agrégats (rencontré souvent dans la méthode de diffraction de lumière) et qui peut altérer la taille moyenne des microparticules. Un microscope Optikam B1 (Optika, Italy) doté d'un logiciel de mesure du diamètre des microparticules est utilisé dans ce cas.

**a- Méthode :**

Pour établir une distribution en taille d'un lot de microparticules, l'observation et la mesure se font sur une population de plus 500 microparticules. Cette population est divisée en classes de microparticules de diamètres  $d_i$  qui correspondent au centre de la classe. On dénombre alors l'effectif dans chaque classe puis on réalise le calcul statistique à l'aide d'un tableur Excel; on calcule les fréquences pour chaque classe ce qui nous permet de tirer les diamètres moyens : en nombre  $d_{10}$ , en surface  $d_{32}$  et en masse  $d_{43}$ , ainsi que de calculer la polydispersité du lot de microparticules exprimée par  $d_{43}/d_{10}$ . Les majorités des résultats des distributions en taille sont donnés en détail dans la partie des annexes.

**b-Exemple de calcul :**

Le calcul suivant est celui d'un lot de microsphères fabriquées avec le PRX dans l'éthylcellulose. Pour ce lot, on a distingué sept classes de microsphères de diamètres différents (de 30  $\mu\text{m}$  jusqu'à 180  $\mu\text{m}$ ), on compte alors le nombre de microsphères de chaque classe, le calcul est présenté comme suit :



**RESULTATS GRANULOMETRIQUES**

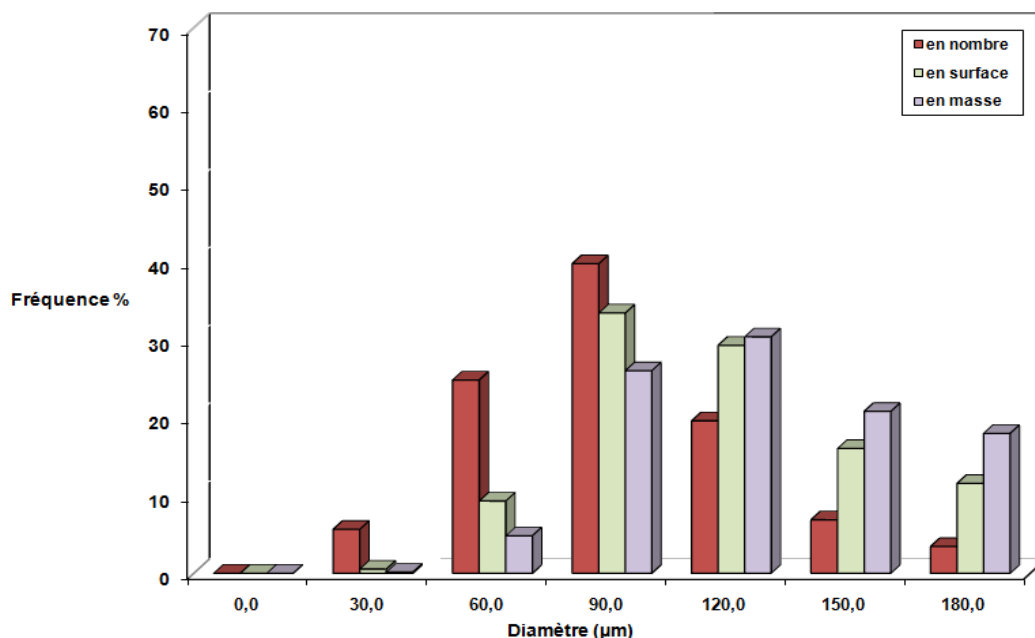
classe	centre de classe $d_i$ (mm)	effectif $n_i$	$n_i*d_i$	fréquence en nombre %	$n_i*d_i^2$	Fréquence en surface %	$n_i*d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i*d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0
1	30,0	28	840	5,65	25200	0,53	756000	0,14	22680000
2	60,0	123	7380	24,80	442800	9,27	26568000	4,81	1594080000
3	90,0	197	17730	39,72	1595700	33,41	143613000	26,00	12925170000
4	120,0	97	11640	19,56	1396800	29,24	167616000	30,34	20113920000
5	150,0	34	5100	6,85	765000	16,02	114750000	20,77	17212500000
6	180,0	17	3060	3,43	550800	11,53	99144000	17,95	17845920000
<b>somme</b>		<b>496</b>	<b>45750</b>	<b>100,00</b>	<b>4776300</b>	<b>100,00</b>	<b>552447000</b>	<b>100,00</b>	<b>69714270000</b>

**DIAMETRES MOYENS**( $\mu\text{m}$ )

**Dispersion =1,37**

<b><math>d_{10}</math></b>	=	<b>92,2</b>
<b><math>(d_{20})^{1/2}</math></b>	=	<b>98,1</b>
<b><math>(d_{30})^{1/3}</math></b>	=	<b>103,7</b>
<b><math>d_{21}</math></b>	=	<b>104,4</b>
<b><math>d_{32}</math></b>	=	<b>115,7</b>
<b><math>d_{43}</math></b>	=	<b>126,2</b>

Ce résultat est tracé sous forme d'organigramme plus représentatif de la courbe de distribution en taille des microsphères.



**Figure B-1-7 :** Exemple de représentation graphique de la distribution en taille de microsphères chargées de PRX (lot 1).

### ***7.3. Caractérisation de la surface et morphologie des microparticules par : Microscopie Electronique à Balayage « MEB »***

La caractérisation de la surface et de la morphologie des microparticules a été effectuée par microscopie électronique à balayage. L'appareil utilisé est un microscope électronique à balayage à pression variable type JSM 7100F (Jeol, Japan).

Les microparticules ont été déposées sur un film de carbone et examinées sans métallisation à différents grossissements sous vide et à la tension d'accélération de 10 kV-12kV.

### ***7.4. Identification de l'agent encapsulé par Spectroscopie InfraRouge***

L'étude comparative des spectres Infrarouge des produits de départ et des microparticules enregistrés sur un appareil FTIR (ATR ALPHA FT-IR) (Bruker, Allemagne), nous a permis de confirmer la présence de l'agent actif dans les microparticules. Les spectres ont été établis sur des pastilles composées du produit à analyser, dispersé dans du Bromure de potassium KBr parfaitement sec.

*Chapitre 2 :*

**Complexation et microencapsulation  
du piroxicam**

## **1. Introduction**

Le piroxicam est un médicament peu soluble dans l'eau, ce qui limite son application. A cet effet, pour améliorer son taux de dissolution et sa biodisponibilité, des complexes d'inclusion de piroxicam et de la  $\beta$ -cyclodextrine ont été élaborés par divers méthodes telles que le mélange physique, la coprécipitation, l'évaporation de solvant et le chauffage au reflux (Osadebe et al., 2008 ; Van Hees et al., 2002). Dans cette optique, nous avons développé de nouvelles formulations obtenues par encapsulation du complexe d'inclusion PRX/ $\beta$ -CD dans une matrice composée de dérivés de cellulose par la technique de la microencapsulation.

Ce chapitre regroupe les résultats concernant la modification du PRX par complexation, la caractérisation du complexe et du mélange de PRX -  $\beta$ -CD ainsi que les résultats de l'élaboration de ces nouveaux systèmes de microparticules. On peut récapituler le travail par les objectifs suivants :

- ✓ La préparation du complexe PRX/ $\beta$ -CD par la méthode de dissolution évaporation de solvant et du mélange physique correspondant PRX- $\beta$ -CD.
- ✓ Préparation des microsphères par la technique de la microencapsulation évaporation de solvant chargées de PRX pur et/ou modifié dans la matrice de cellulose.
- ✓ Evaluation de l'influence de la complexation et les paramètres du procédé sur les caractéristiques des microparticules obtenues en l'occurrence la taille, la teneur en matière active et la morphologie.

## **2. Complexation du piroxicam avec la $\beta$ -cyclodextrine par la méthode de solubilisation- évaporation de solvant.**

### ***2.1. Identification de la composition du complexe PRX/ $\beta$ -CD***

Le rendement de la complexation correspondant au rapport entre la masse expérimentale et théorique est de 91,8% et la teneur en médicament dans le complexe est de  $15,54 \pm 1,35\%$  (moyenne  $\pm$  SD, n = 3).

Comme il est connu, les cyclodextrines sont chimiquement stables, des composés hydrosolubles qui forment des complexes avec des molécules insolubles dans l'eau ou lipophiles ; par conséquent, elles sont reconnues comme un groupe important d'excipients pharmaceutiques améliorant la dissolution du médicament et la biodisponibilité de médicaments peu solubles (Del Valle, 2004). Plusieurs auteurs ont décrit les complexes d'inclusion de  $\beta$ -CD avec le piroxicam avec différentes stoechiométries (rapport molaire) de « invité : hôte » (PRX :  $\beta$ -CD) tels que 1: 1, 1: 2 et 1: 2,5.

Plusieurs formes de complexes d'inclusion ont été suggérées et prouvées par des techniques analytiques (Escandar, 1999 ; Kim et al., 1994; Bertoluzza et al., 1999; Rozou et al., 2004). Comme Scarpignato (2013) l'indique dans ses travaux, et en se basant sur la forme chimique du complexe d'inclusion de PRX / $\beta$ -CD, le complexe contient l'équivalent de 20 mg de piroxicam dans 191,2 mg de la molécule complexe soit 10,46% ; ce qui correspond à un rapport molaire de 1: 2,5.

Cependant, nos résultats présentent une teneur de 15,5% de PRX dans le complexe d'inclusion ; ce qui correspond à 31 mg de PRX dans 200 mg du complexe et un rapport molaire de 1: 1,6 (PRX: $\beta$ -CD).

En outre, la solubilité du complexe PRX /  $\beta$ -CD dans l'eau que nous avons obtenu est de 130 mg L<sup>-1</sup>, par ailleurs, la solubilité du complexe obtenu par Scarpignato (2013) est de 150 mg L<sup>-1</sup>. Les deux valeurs sont nettement plus importantes que la solubilité du PRX pur qui est de ~30 mg/L.

## ***2-2. Caractérisation du complexe et du mélange physique PRX/ $\beta$ -CD***

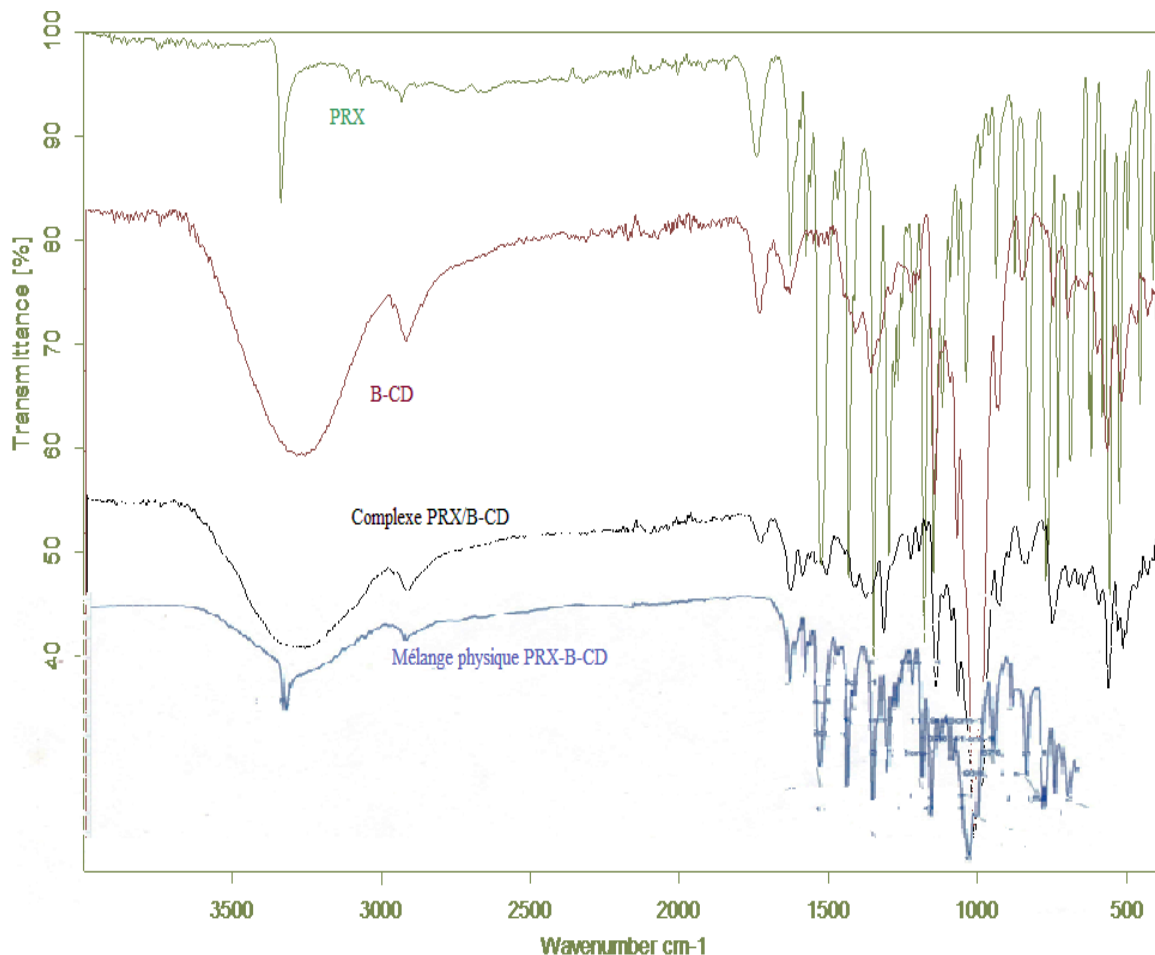
### **2.2.1 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier**

En ce qui concerne le piroxicam pur, le spectre FT-IR (figure B-2-1) présente certains pics caractéristiques comme celui du groupement N-H (amide) à 3336 cm<sup>-1</sup>, de la bande de vibration d'élongation du carbonyle de d'amide (C = O) à 1627 cm<sup>-1</sup> et d'élongation de la bande secondaire d'amide (C-N) à 1524 cm<sup>-1</sup>. D'autres bandes caractéristiques ont été attribuées à l'élongation du groupe méthyle asymétrique à 1433 cm<sup>-1</sup>, l'élongation du groupe méthyle symétrique à 1348 cm<sup>-1</sup>, l'élongation du groupe -SO<sub>2</sub>-N- à 1147 cm<sup>-1</sup> et l'élongation de phényle ortho-disubstitué à 770 cm<sup>-1</sup>.

Dans le spectre FT-IR du complexe obtenu, les bandes du PRX sont presque totalement occultées par les très intenses et larges bandes de  $\beta$ -CD, et affectées par la formation du complexe. Par exemple, l'élongation de la deuxième bande de l'amide à  $1524\text{ cm}^{-1}$  se trouve déplacée vers  $1519\text{ cm}^{-1}$ , Celle du groupe méthyle symétrique apparaît à  $1346\text{ cm}^{-1}$  et celle du groupe  $-\text{SO}_2\text{-N-}$  est déplacé à  $1151\text{ cm}^{-1}$ . De plus, la bande d'absorption du PRX à  $1427\text{ cm}^{-1}$  dans le spectre du complexe est remarquablement élargie. Le spectre montre aussi que les bandes typiques du PRX à  $1593\text{ cm}^{-1}$  et  $3336\text{ cm}^{-1}$  se retrouvent décalées et apparaissent respectivement à  $1598\text{ cm}^{-1}$  et  $3292\text{ cm}^{-1}$ . De même, l'élongation de la bande du phényle ortho-disubstituée à  $770\text{ cm}^{-1}$  a complètement disparu dans le spectre complexe PRX/ $\beta$ -CD.

Tous ces changements sont probablement liés à l'interaction entre les molécules invitées et hôtes fournies soit par des interactions  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  entre le cycle aromatique de l'échafaudage benzo-thiazinone dans la molécule invitée et trois atomes d'oxygène glycosidiques à la surface interne de  $\beta$ -CD ou par des liaisons hydrogène impliquant le groupement hydrophile de la molécule invitée ainsi que les extrémités primaire et secondaire des molécules  $\beta$ -CD adjacentes (Scarpignato, 2013; Redenti et al., 1996).

En observant le spectre du mélange physique de  $\beta$ -CD-PRX comme montré dans la figure B-2-1, ce dernier est entièrement différent de celui du complexe PRX /  $\beta$ -CD, il présente une superposition approximative des bandes de cyclodextrine et du médicament. Cela est clairement noté pour la vibration du groupe N-H amide qui apparaît formellement au même nombre d'onde de  $3336\text{ cm}^{-1}$ .



**Figure B-2-1** : Superposition des spectres FTIR du piroxicam pur, de la  $\beta$ -CD, du complexe d'inclusion PRX/  $\beta$ -CD, et du mélange physique PRX-  $\beta$ -CD.

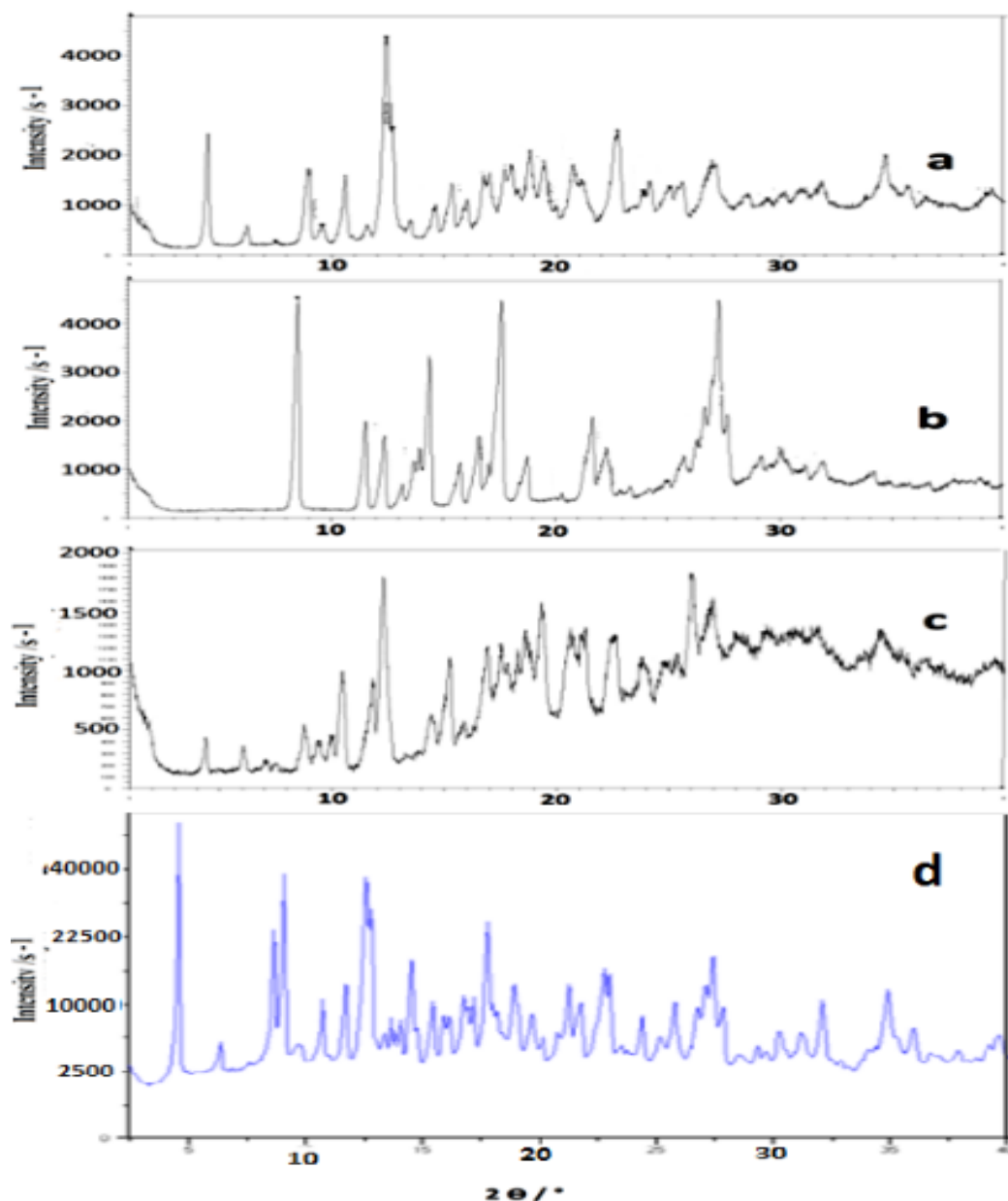
### 2.2.2 Diffraction des rayons X

À partir de l'analyse par diffraction des rayons X (figure B-2-2), la présence de nombreux pics de diffraction dans le diffractogramme du PRX pur indique que le médicament est sous une forme cristalline, les pics très intenses à  $8,5^\circ$ ,  $14,3^\circ$ ,  $17,7^\circ$  et  $27^\circ$  ont été sélectionnés comme pics caractéristiques pour le PRX.

Dans le diffractogramme du complexe  $\beta$ -CD / PRX, certains pics de diffraction ont disparu et d'autres sont apparus. En fait, les pics à  $8,5^\circ$ ,  $11^\circ$ ,  $14^\circ$  et  $21,6^\circ$  ont disparu complètement et un nouveau pic à  $26^\circ$  est apparu. Des pics de PRX intéressants ( $2\theta = 17,7^\circ$  et  $27^\circ$ ) mais de très faible intensité, apparaissent dans le spectre du

complexe. Avec l'apparition de ces modifications du diffractogramme, on peut conclure qu'elles sont indicatives simultanément de l'interaction entre le PRX et la  $\beta$ -CD dans le complexe d'inclusion et la diminution de sa forme cristalline et donc la formation de nouvelles phases solides (Mura, 2015; Jug et al., 2005).

Le diffractogramme du complexe est totalement différent de celui du mélange physique qui n'est qu'une superposition respective des diffractogrammes du PRX pur et de la  $\beta$ -CD.

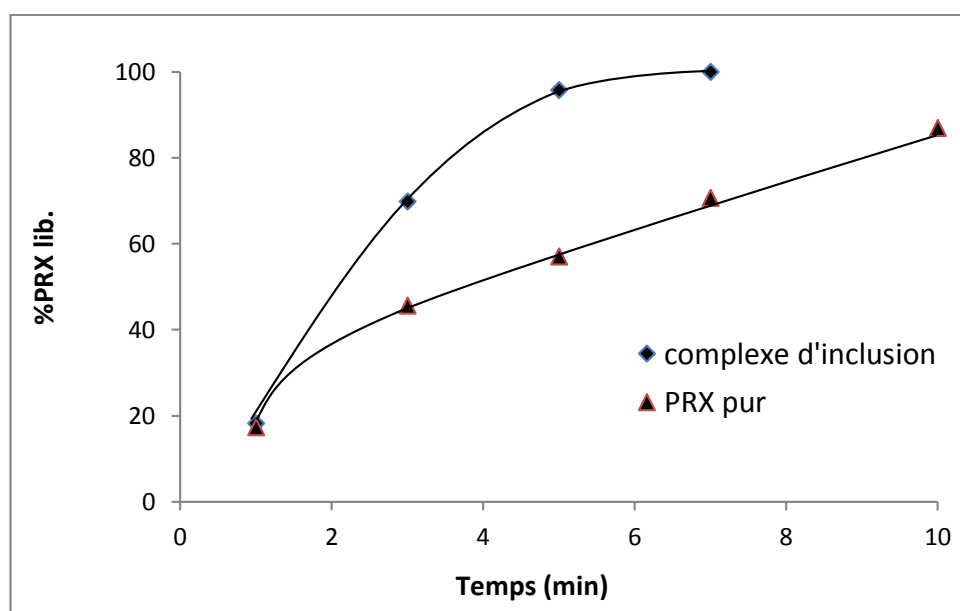


**Figure B-2-2 :** Diffractogrammes RX du piroxicam (a), de la  $\beta$ -cyclodextrine (b), du complexe PRX/CD (c) et du mélange physique PRX-CD (d).



### 2.3. Tests de dissolution

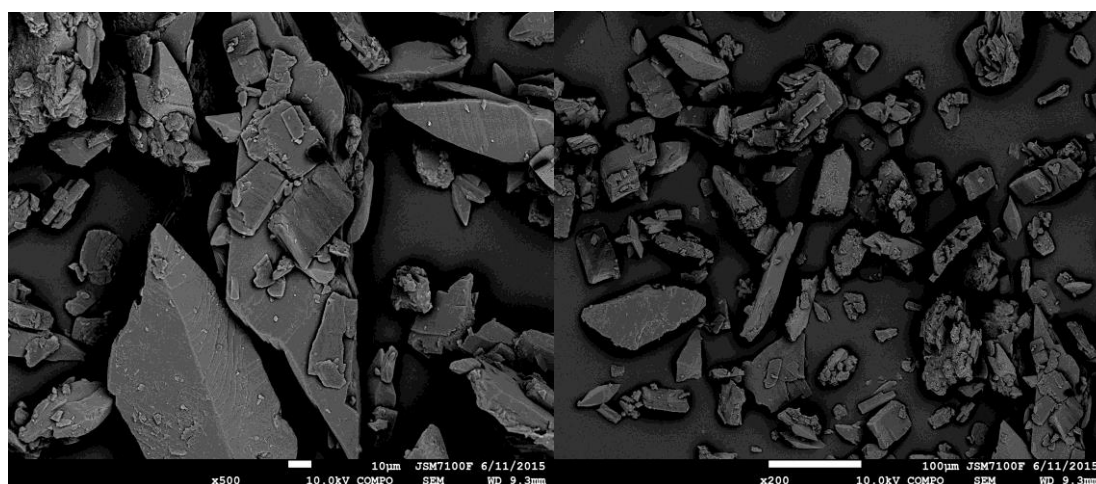
Les profils de dissolution du PRX pur et du PRX dans le complexe PRX /  $\beta$ -CD sont représentés dans la figure B-2-3. Ces résultats montrent que le comportement du piroxicam inclus dans une  $\beta$ -CD est différent par rapport à celui du PRX pur, puisque sa vitesse de dissolution est nettement améliorée. En effet, la dissolution du médicament « complexe » devient très rapide et complète en 7 minutes de temps de contact, ce qui reflète une meilleure solubilité du PRX dans le milieu aqueux. L'augmentation de la dissolution qui s'est produite avec le complexe pourrait être attribuée au nouveau état de la molécule dans lequel il y a réduction de la cristallinité suite à la complexation, comme il a déjà été confirmé par l'analyse DRX. Ces résultats sont confirmés par les travaux de Mario Jug et al., 2005.



**FigureB-2-3:** Tests de dissolution du PRX pur et du complexe d'inclusion (PRX /  $\beta$ -CD) en milieu acide.

#### 2.4. Caractérisation par Microscopie Electronique à Balayage

La microscopie électronique à balayage MEB ou SEM en anglais (scanning electron microscopy) est souvent utilisée pour observer le changement de morphologie de la molécule invitée lorsqu'elle est encapsulée dans une cyclodextrine. La figure ci-dessous montre l'analyse MEB du complexe PRX/ $\beta$ -CD à deux différents grossissements, il est impossible de reconnaître la morphologie des composés dans l'analyse du complexe ce qui prouve une interaction entre le principe actif et la cyclodextrine.



FigureB-2-4 :Images du complexe PRX /  $\beta$ -CD prises par MEB.

### 3. Résultats de la fabrication des microsphères chargées de PRX pur

Les formulations médicamenteuses réalisées par le procédé de microencapsulation sont caractérisées attentivement et les résultats les plus représentatifs englobent le rendement (Rdt: rapport de la quantité de PRX encapsulée sur la quantité initiale) précédemment défini dans le premier chapitre de cette partie et les caractéristiques des microsphères à savoir la teneur en principe actif, la morphologie, la surface et la taille des microsphères.

Les premiers lots de microsphères préparées sont composés du PRX pur, dans ce cas, certains paramètres ont été choisis et modifiés. L'Ethylcellulose (EC) est choisie comme matrice polymérique de base dans ces conditions ; nous avons élaboré des microparticules avec l'EC seule et en mélange avec l'HPMC, ainsi la nature de la matrice (sa composition : EC pure, EC/HPMC : 80/20 et EC/HPMC : 50/50) et la vitesse d'agitation (600 et 1000t/min) ont été étudiées dans cette première démarche expérimentale.

De même, nous avons testé la microencapsulation dans un solvant autre que le DCM, il s'agit du Chloroforme.

### ***3.1. Rendement et Teneur en piroxicam***

Les résultats des lots des microparticules obtenues, dans ce cas, sont regroupés dans les tableaux suivants en spécifiant les conditions de fabrication et les paramètres maintenus constants.

- *Effet du solvant organique*

Afin de choisir le solvant organique adéquat pour l'élaboration des systèmes vecteurs souhaités (microsphères), nous avons testé le chloroforme et le dichlorométhane, les solvants les plus faciles à évaporer et les plus utilisés dans le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant. Les caractéristiques et résultats de ces lots sont donnés dans le tableau B-2-1.

**Tableau B-2-1 :** Résultats de la microencapsulation du PRX pur en utilisant le chloroforme et dichlorométhane comme solvant (%PRX/Pol : 30 %, %PVA/eau :0,5 %, %Pol./solv. :5 %

<b>Lot</b>	<b>solvant</b>	<b>Composition (matrice-PA)</b>	<b>N(t/min)</b>	<b>Teneur en PRX (%)</b>	<b>Rdt (%)</b>
1'	CLF	EC-PRX	600	17,22±5,81	42,3%
2'	DCM	EC-PRX	600	10,80 ± 1,23	27,22 ± 3,11

Nous remarquons que le CLF (Chloroforme) donne le meilleur taux d'encapsulation. En effet, l'utilisation du Chloroforme améliore la teneur en matière active et cela peut être interprété par sa grande vitesse d'évaporation (tension de vapeur) qui engendre une précipitation rapide du polymère et ainsi l'emprisonnement du

principe actif. Malheureusement, ce solvant ne sera pas choisi pour la suite du travail car il donne des microparticules complètement déformées.

- *Effet de la matrice et la vitesse d'agitation*

Dans le tableau B-2-2, nous avons regroupé les lots de microparticules relatifs à l'étude de l'effet de la composition de la matrice d'enrobage et de la vitesse d'agitation pendant l'émulsion. Ces microparticules sont alors fabriquées en utilisant le DCM comme solvant.

Les résultats obtenus montrent que la teneur en PRX varie de 10,8 à 27,7 % et que le rendement atteint jusqu'à 50%. Aussi la teneur en matière active augmente significativement en utilisant l'HPMC comme co-matrice. Cependant, la vitesse d'agitation n'a pas d'effet commun et notable sur le taux d'encapsulation.

**Tableau B-2-2** : Résultats de la microencapsulation du PRX pur (%PRX/Pol. : 30 %, %PVA./eau : 0,7%, %, %Pol./DCM=5 %

LotN°	Composition (matrice-PA)	N(t/min)	Teneur PRX (%)	Rdt(%)
1	EC-PRX	600	10,80 ± 1,23	27,22 ± 3,11
2	EC-PRX	1000	13,80 ± 2,74	33,64 ± 6,68
3	EC/HPMC(80/20)-PRX	600	27,56 ± 5,44	52,24±10,31
4	EC/HPMC(80/20)-PRX	1000	26.59 ± 0,70	47,40 ± 1,26
5	EC/HPMC(50/50)-PRX	600	27,71 ± 3,46	46,76 ± 5,85
6	EC/HPMC(50/50)-PRX	1000	19,72 ± 0.52	37,79 ± 0,99

- *Effet de la concentration en polymère et vitesse d'agitation*

Pour étudier l'effet de la concentration en polymère, nous avons choisi l'EC seule comme matrice et pour chaque concentration en polymère nous avons élaboré des microparticules à deux vitesses d'agitation. Nous avons alors conçu le plan d'expériences ci-dessous (tableau B-2-3).

**Tableau B-2-3 :** Résultats de la microencapsulation du PRX pur dans l'EC à deux pourcentages différents (%PRX/Pol : 25%, %PVA/eau=1%)

LotN°	% Pol./solvant	N(t/min)	Teneur PRX(%)	Rdt (%)
P1	2	400	7	26
P2	2	800	8	20
P3	3	400	10,97	27,42
P4	3	800	11,44	39,56

Les résultats de cette étude montrent que la vitesse d'agitation n'a pas d'effet apprécié sur la teneur en matière actif, néanmoins, l'augmentation du pourcentage en polymère améliore nettement le taux et le rendement d'encapsulation.

### ***3.2.Taille et distribution en taille des microparticules :***

Les microparticules composées de PRX pur, obtenues après séchage sont de couleur jaune, la granulométrie de la poudre dépend des paramètres étudiés (la vitesse d'agitation, %PVA, %Pol.. et la nature du polymère matrice).

La distribution en taille, établie par microscopie optique, donne des courbes monomodales et larges pour la plupart des lots de microsphères. Les calculs correspondants sont donnés dans l'annexe correspondant. Les résultats les plus significatifs de la taille en termes de diamètres moyens en nombre ( $d_{10}$ ), en surface ( $d_{32}$ ), en masse ( $d_{43}$ ) et la dispersion sont donnés dans le tableau B-2-4.

**TableauB-2-4:** La taille et la distribution en taille des différents lots de microparticules à base de PRX pur

Lot N°.	$d_{10}(\mu\text{m})$	$d_{32}(\mu\text{m})$	$d_{43}(\mu\text{m})$	Dispersion $\delta$
1'	190,0	234,8	254,4	1,34
2'	71,0	137,4	172,5	2,43
1	92,2	115,7	126,2	1,37
2	57,8	73,1	77,9	1,35
3	92,2	122,8	132,0	1,43
4	92,8	98,6	170,2	1,83
5	56,2	62,9	85,0	1,51
6	47,2	61,1	66,8	1,42
P1	71,2	79,2	82,1	1,15
P2	42,5	44,9	45,8	1,08
P3	118,6	137,3	141,7	1,2
P4	66,7	71,8	74,2	1,11

La première remarque concerne l'effet du solvant (lot 1' et 2'), la taille des microparticules préparées avec le CLF est très grande, le  $d_{10}$  est de  $190,0\mu\text{m}$ , qui se réduit à  $71,0\mu\text{m}$  lorsqu'on utilise le dichlorométhane. Cela peut être expliqué d'une part, par la solidification rapide de la surface des gouttelettes dès les premiers instants de l'émulsion ; phénomène qui confirme l'obtention d'un taux plus important d'encapsulation. D'autre part, le dichlorométhane a une miscibilité avec l'eau supérieure à celle du chloroforme (la solubilité du DCM est  $20\text{ g/L}$  par rapport au  $8\text{ g/L}$  du chloroforme). En effet, il a été remarqué que l'utilisation de solvant ayant une

solubilité importante dans l'eau associé à des solvants peu solubles permet de diminuer la taille des particules obtenues (Maia et al., 2004 ; Kim et al., 2005).

En comparant les lots de microparticules fabriquées en utilisant le DCM, les résultats montrent que les paramètres les plus importants agissant sur la taille des microparticules sont la vitesse d'agitation et la concentration en polymère.

En effet, l'augmentation de la vitesse d'agitation engendre la diminution de la taille des microparticules, comme l'exemple du lot 1 (600t/min) et lot 2 (1000t/min) à base d'EC seul où la taille ( $d_{10}$ ) a diminué de 92 à 57  $\mu\text{m}$ . Ce résultat est en parfaite concordance avec la théorie de rupture des gouttelettes lors d'une émulsion (Hinze, 1955 ; Kolmogoroff, 1996). Cette théorie montre que le diamètre maximum est une fonction décroissante de la dissipation d'énergie. De façon générale, si on augmente la vitesse d'agitation de l'émulsion, on augmente l'énergie apportée au système et puisque la tension interfaciale est la même c'est la surface totale des gouttelettes qui augmente. De ce fait, les gouttelettes formées sont plus nombreuses et de plus petites taille; ce qui a été remarqué dans nos résultats.

En revanche, l'utilisation de la matrice mélange « EC/HPMC » ne permet pas de distinguer nettement la diminution de la taille des microparticules.

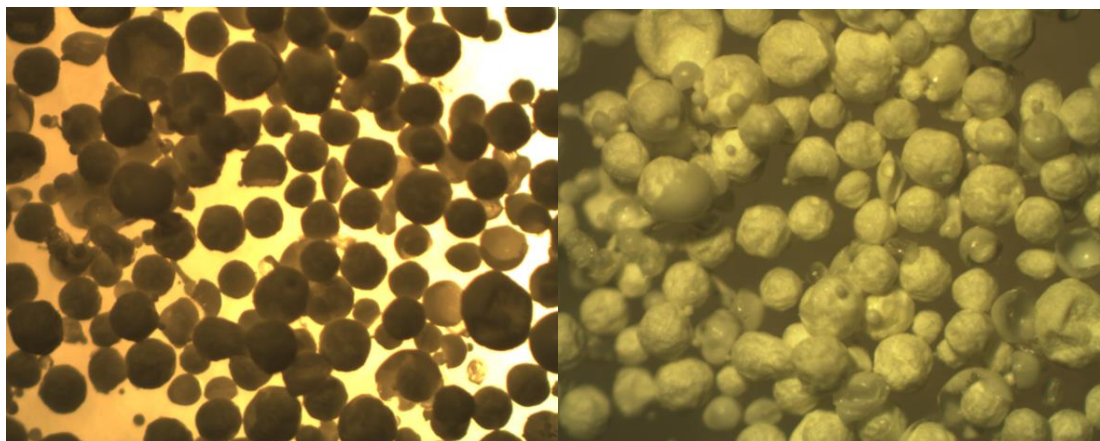
Concernant l'effet de la concentration en polymère, il est noté que l'augmentation de celle-ci fait augmenter la taille des microparticules ; cas des lots P1 (%Pol.=2%) et P3 (%pol=3%) où la taille ( $d_{10}$ ) a fortement augmenté de 71 à 118 $\mu\text{m}$ . En effet, la concentration en polymère est liée à la viscosité de la phase organique ( $\mu_d$ ) et Karbstein (1995) a montré que le diamètre maximum des gouttelettes est proportionnel à la viscosité de la phase organique pour des valeurs élevées ( $\mu_d \gg 10$  mPa.s).

Les résultats ont montré aussi que l'utilisation du HPMC comme co-matrice engendre une augmentation de la taille des microparticules. Les mêmes remarques ont été observées par d'autres chercheurs (Raut et al., 2013 ; Phalguna et al., 2010).

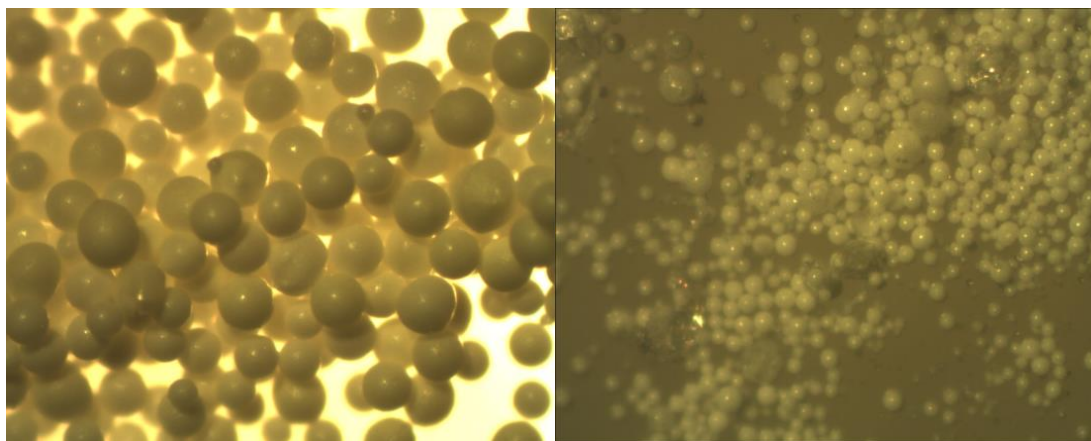
### ***3.3.Morphologie et surface des microparticules***

Les microsphères ont été observées sous microscope optique, les photos enregistrées (figures B-2-5 et B-2-6) montrent que les microparticules du lot 1' sont

flétris et de surface rugueuse par ailleurs les microsphères du lot 2' sont parfaitement sphériques et de surface peu rugueuse. En fonction des caractéristiques souhaitées pour les microparticules, le dichlorométhane semble être le solvant le plus approprié pour l'encapsulation du piroxicam dans ce polymère.



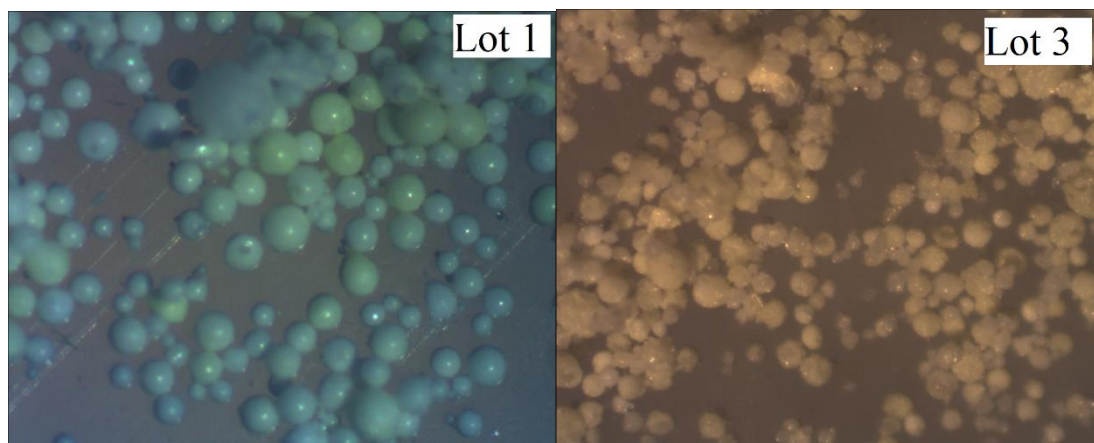
**Figure B-2-5:** Images de microscopie optique des microsphères du lot 1'  
(solvant : CLF)



**Figure B-2-6 :** Images de microscopie optique des microsphères du lot 2'  
(solvant : DCM) .

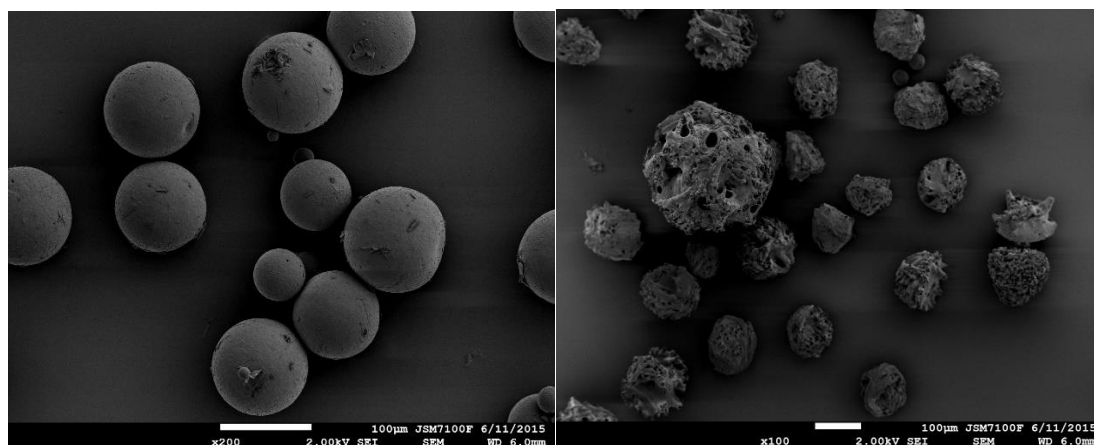
Dans les images de microscopie optique suivantes, nous pouvons observer l'influence de la présence de l'HPMC dans les microparticules. Ce dernier provoque la déformation et l'irrégularité de la surface des microparticules (figure B-2-7).





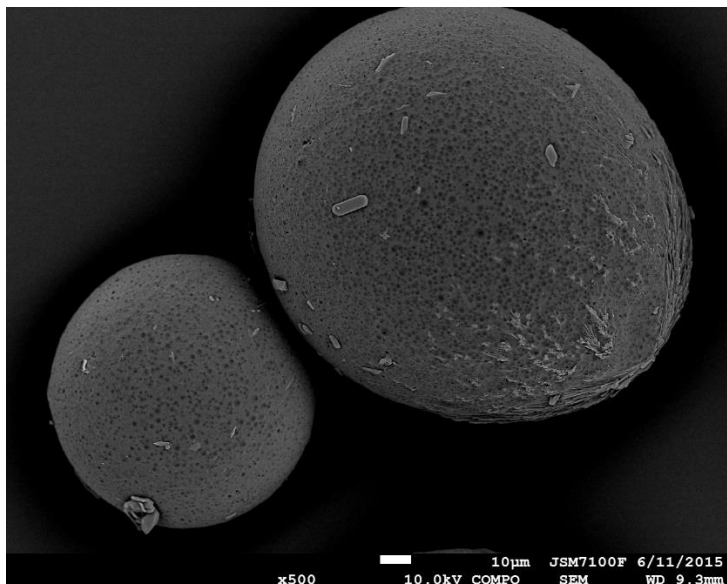
**Figure B-2-7 :** Images de microscopie optique des microsphères du lot 1 (EC seul) et lot 3 (EC/HPMC : 80/20).

L'analyse par microscopie électronique à balayage confirme ces observations et l'irrégularité et la porosité de la surface des microsphères composées du mélange EC/HPMC (figure B-2-8).



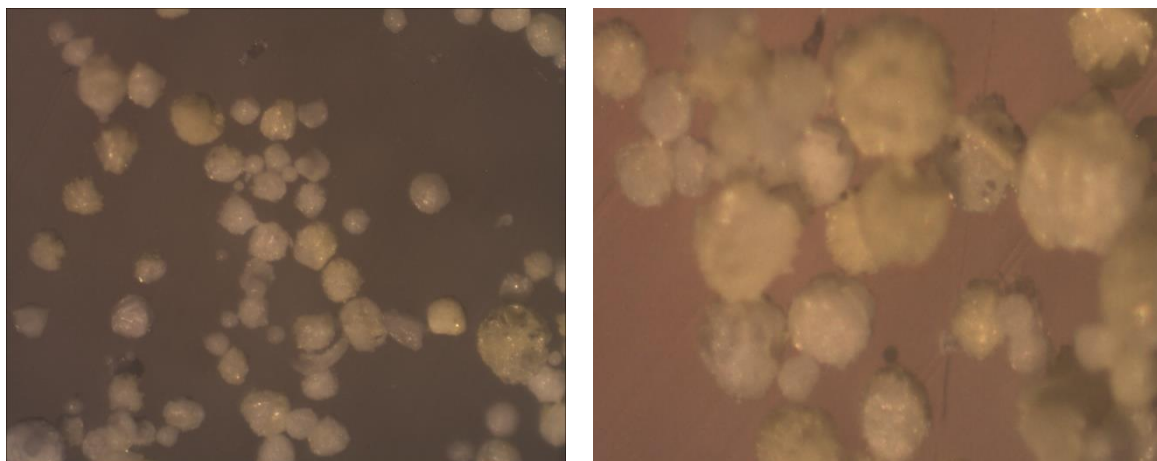
**Figure B-2-8:** Images prises par MEB des microsphères du lot 1 (à gauche) et lot 3 (à droite).

Avec un grossissement plus important, on remarque que les microsphères composées d'EC seule présentent aussi une certaine porosité régulière de la surface (Figure B-2-9).

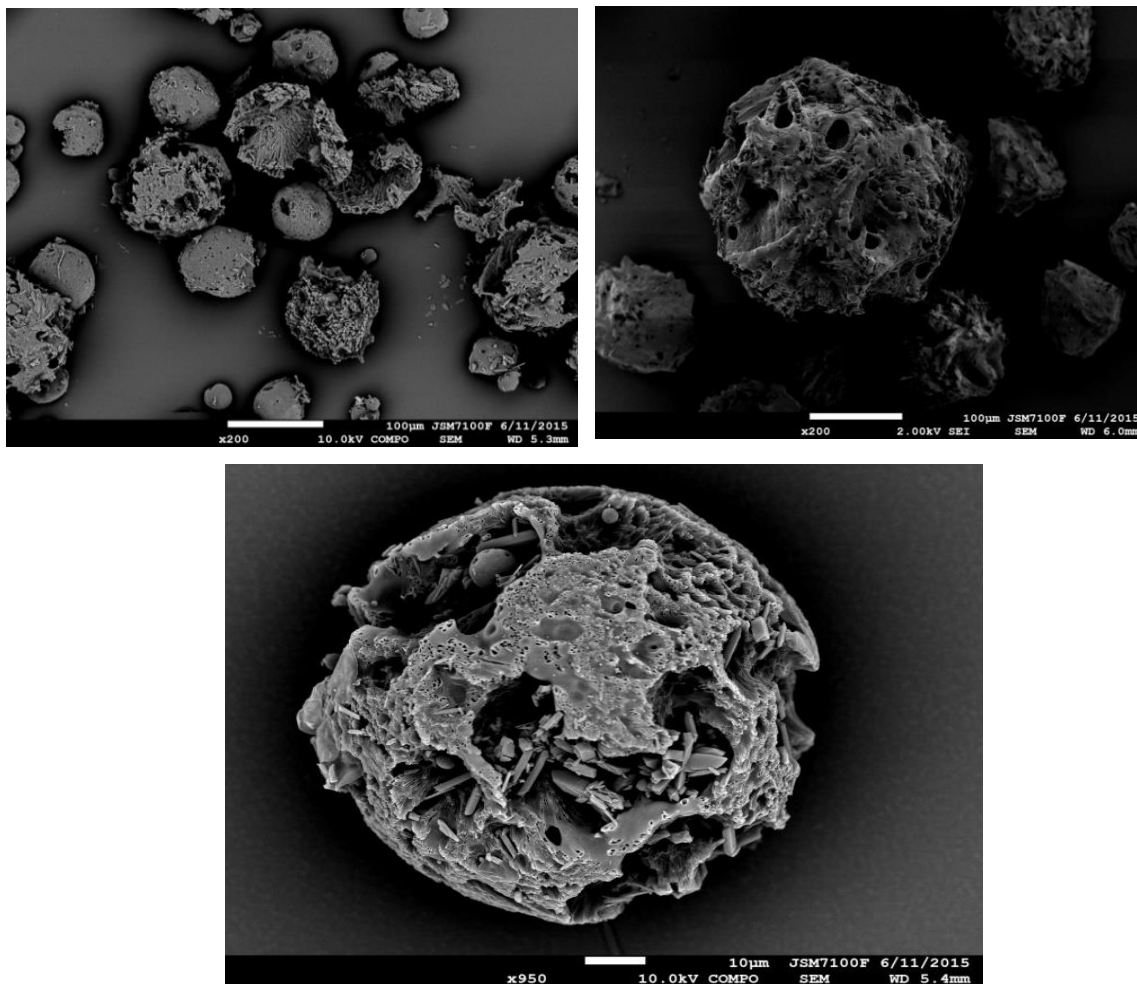


**Figure B-2-9:** Image prise par MEB des microsphères du lot 1 (grossissement x500).

En utilisant un pourcentage plus élevé en HPMC (50%), on obtient des microparticules très poreuses et irrégulières, une porosité avec des cavités qui semblent aussi internes (figure B-2-10 et B-2-11).



**Figure B-2-10:** Images de microscopie optique des microsphères préparées avec le mélange d'EC/HPMC (80%-20%).



**Figure B-2-11:** Images MEB des microsphères préparées par le mélange d'EC/HPMC (50%-50%).

#### 4. Résultats des microsphères à base de PRX modifié

##### 2.1. Teneur en piroxicam

Avec le terme PRX modifié on sous-entend le complexe d'inclusion ( $\beta$ -CD/PRX) et le mélange physique noté ( $\beta$ -CD-PRX). Nous avons observé que le complexe préparé a permis d'améliorer la solubilité du piroxicam, nous avons alors élaboré d'autres formulations à base du complexe et du mélange physique afin d'étudier leurs effets sur la libération du principe actif. Ces lots ont été préparés à la même vitesse d'agitation avec l'EC pure et le mélange EC/HPMC.

Le tableau suivant résume les conditions opératoires et les résultats en termes de teneur en PRX et rendement de l'encapsulation de cette partie d'étude.

**Tableau B-2-5 :** Résultats de la microencapsulation du PRX modifié (complexe PRX/ $\beta$ -CD et mélange physique) ;  
(%PRX/Pol.=30 %, %PVA/eau=0,7%, %Pol./DCM=5 %, N=600t/min).

Lot N°	Composition (matrice-PA modifié)	Teneur en PRX (%)	Rdt (%)
7	EC-( $\beta$ -CD/PRX)	20,90 $\pm$ 0,81	48,78 $\pm$ 1,89
8	EC/HPMC(80/20)-( $\beta$ -CD/PRX)	15,29 $\pm$ 0,91	35,69 $\pm$ 2,13
9	EC/HPMC(80/20)-( $\beta$ -CD/PRX)-PRX	11,15 $\pm$ 0,23	20,68 $\pm$ 0,42
10	EC-( $\beta$ -CD-PRX)	17,42 $\pm$ 1,35	54,58 $\pm$ 4,25

Les résultats montrent que l'utilisation de l'EC seule avec le PRX modifié donne les meilleurs taux d'encapsulation. Cette teneur diminue lorsqu'on introduit l'HPMC comme co-matrice inversement à ce qui a été observé avec le PRX pur.

### 2.2. Taille et distribution en taille des microparticules :

La taille des microparticules obtenues est donnée dans le tableau suivant. Ces lots de microparticules donnent une distribution en taille en majorité très large.

**Tableau B-2-6 :** La taille et la distribution en taille des microparticules à base du PRX modifié.

Lot N°.	$d_{10}$ ( $\mu$ m)	$d_{32}$ ( $\mu$ m)	$d_{43}$ ( $\mu$ m)	Dispersion $\delta$
7	41,4	66,3	78,4	1,89
8	121,2	156,8	168,6	1,39
9	49,4	107,4	138,1	2,80
10	92,3	113,3	119,5	1,29

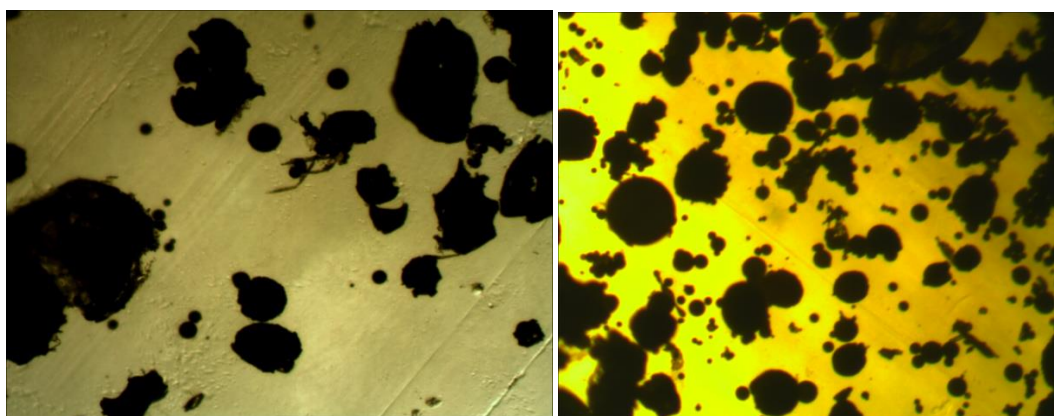
On remarque que le diamètre moyen en nombre ( $d_{10}$ ) des microsphères EC- ( $\beta$ -CD / PRX) (lot N° 7) est inférieur à celui des microsphères EC-PRX simple (lot N°1). Cependant, la taille des microparticules à base du mélange physique  $\beta$ -CD-PRX est du même ordre de grandeur que celles à base du PRX pur.

Ce résultat confirme que la forme et les propriétés du complexe  $\beta$ -CD / PRX diffère de celles du mélange physique en diminuant la viscosité de la phase organique qui conduit à la formation de petites microparticules.

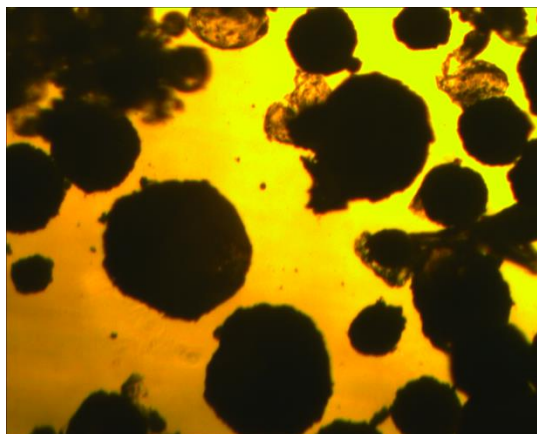
En outre, la combinaison d'EC et de HPMC a augmenté la taille des microparticules; Le même résultat a été rapporté par Raut et al. (2013) et Phalguna et al. (2010).

### **2.3. Morphologie et surface des microparticules**

L'aspect de la surface dépend principalement du polymère d'enrobage. En effet, les microparticules contenant l'HPMC ou composées du complexe  $\beta$ -CD / PRX sont de forme irrégulière avec une surface rugueuse et très poreuse. Quelques images sont données dans les figures B-2-12 et B-2-13.



**Figure B-2-12 :** Images de microscopie optique correspondantes au lot N°7 (complexe PRX/ $\beta$ -CD, à gauche) et au lot N°10 (mélange physique, à droite)



**Figure B-2-13** : Images de microscopie optique des microsphères composées de EC/HPMC(80/20)–( $\beta$ -CD/PRX)–PRX (lot N°9)

### 3. Caractérisation des microsphères par spectroscopie Infrarouge :

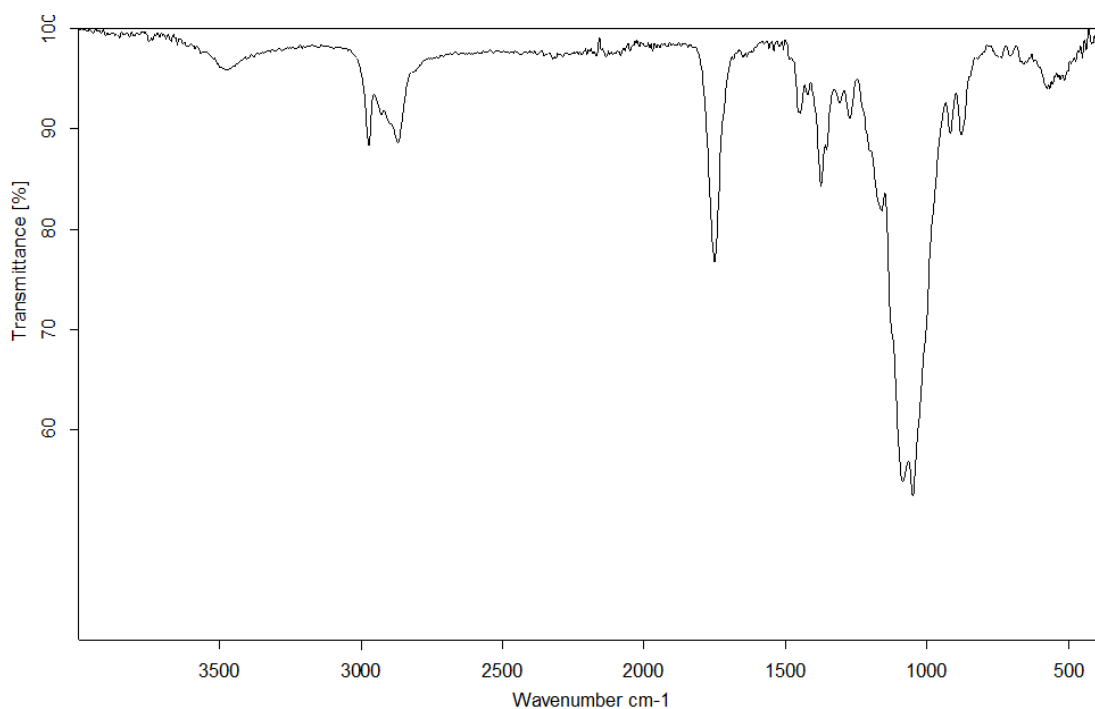
Les spectres « Infrarouge » des microsphères établis ont été superposés et comparés aux spectres du polymère matrice utilisé et de l'agent actif pur (figure B-2-14/16). Les résultats montrent que le spectre des microsphères n'est que la somme des deux spectres FTIR du PRX et du polymère matrice utilisé ; ce qui témoigne de l'absence de réactions chimiques entre ces composants.

Le spectre de l'EC pure (figure B-2-14) montre les bandes suivantes à  $3478\text{ cm}^{-1}$ ,  $2971\text{ cm}^{-1}$ , and  $2869\text{ cm}^{-1}$ , qui sont attribuées aux bandes de vibration d'élongation des groupements –OH et C-H.

Des bandes d'absorption similaires sont observées dans le spectre de l'HPMC (figure B-2-15), à  $3446\text{ cm}^{-1}$  (–OH) et  $2902\text{ cm}^{-1}$  (C-H).

Le spectre FT-IR des microsphères composées de PRX pur et le polymère (EC) montre les bandes caractéristiques suivantes : à  $3448\text{ cm}^{-1}$ ,  $2973\text{ cm}^{-1}$ , and  $2871\text{ cm}^{-1}$  correspondantes aux vibrations des groupements –OH and C-H respectivement. La majorité des bandes caractéristiques du PRX (figure B-2-17) sont cachées par celles de la matrice. Néanmoins, on peut distinguer quelques bandes comme la vibration d'élongation C-N à  $1520\text{ cm}^{-1}$  et aussi la bande de vibration d'élongation du groupement  $\text{SO}_2\text{-N}$  à  $1149\text{ cm}^{-1}$  (figure B-2-17).

Dans les spectres FT-IR des microparticules EC-( $\beta$ -CD/PRX)(lot N<sup>o</sup>.7) comme le montrent la figure B-2-18, on observe les bandes correspondantes aux vibrations d'élongation de -OH and C—H qui apparaissent à  $3446\text{ cm}^{-1}$ ,  $2971\text{ cm}^{-1}$  et  $2870\text{ cm}^{-1}$ . Cependant, les bandes caractéristiques du PRX dans le complexe sont déplacées, comme celle de l'élongation C—N qui apparaît à  $1518\text{ cm}^{-1}$  pour les microparticules EC/HPMC-( $\beta$ -CD/PRX) et à  $1510\text{ cm}^{-1}$  pour les microparticules EC-( $\beta$ -CD/PRX). De même, la vibration d'élongation du groupement -SO<sub>2</sub>—N- apparaît à  $1159\text{ cm}^{-1}$  et  $1158\text{ cm}^{-1}$  pour les microparticules EC-( $\beta$ -CD/PRX) et EC/HPMC-( $\beta$ -CD/PRX) respectivement.



**Figure B-2-14:** Spectre FTIR de l'éthyle cellulose (EC)

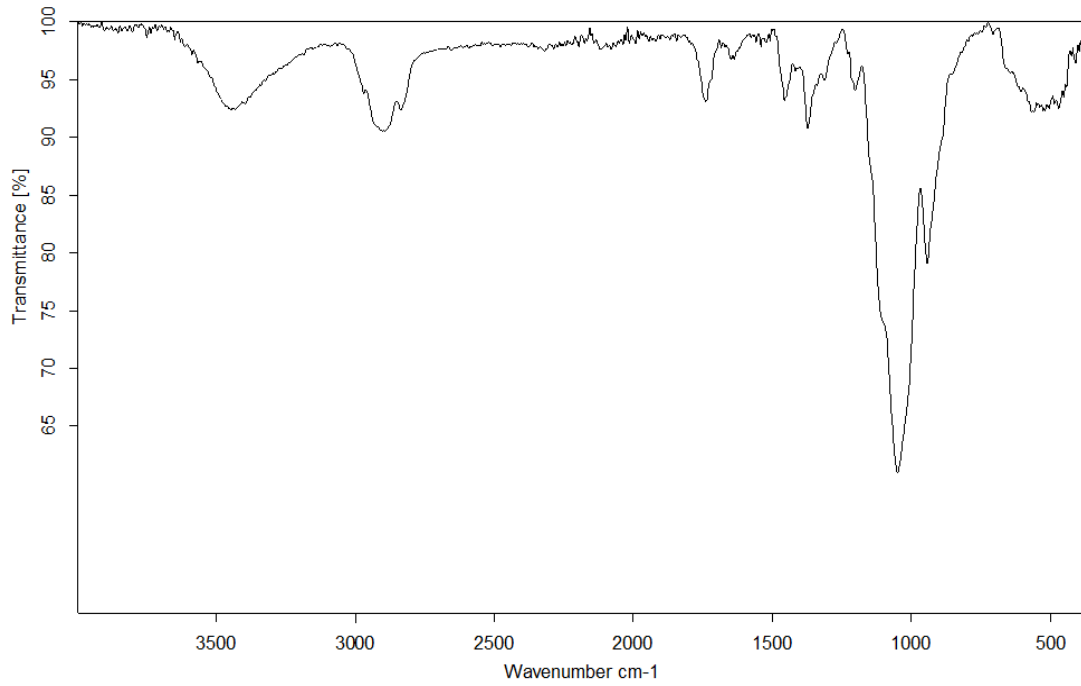


Figure B-2-15: Spectre FTIR de l' hydroxypropylmethylethylcellulose (HPMC).

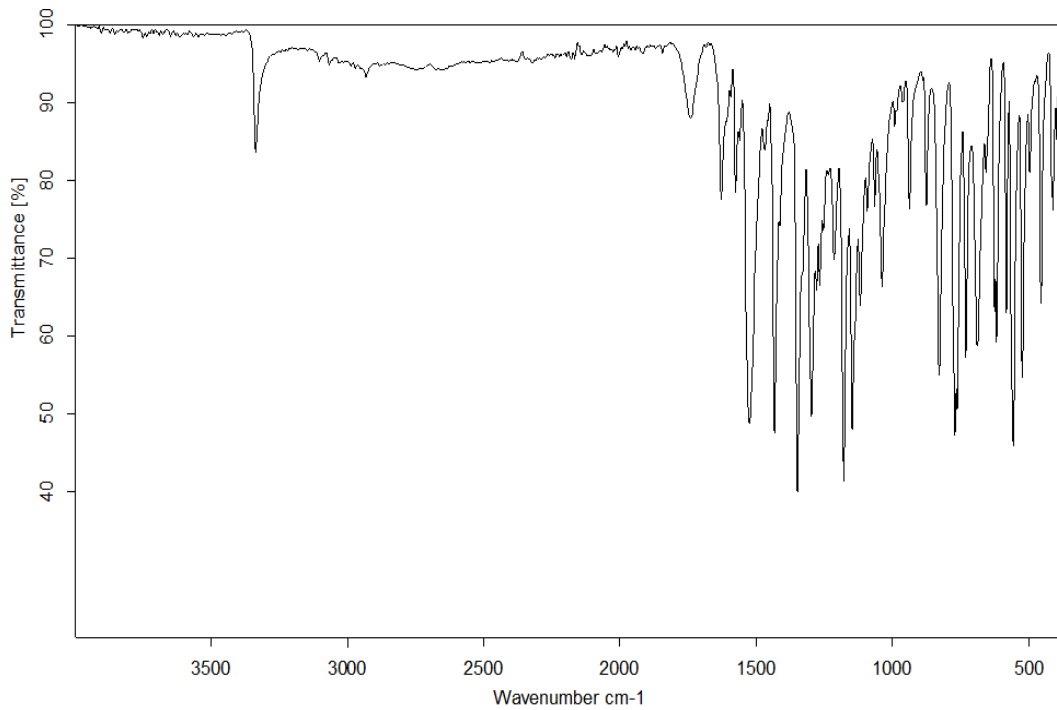
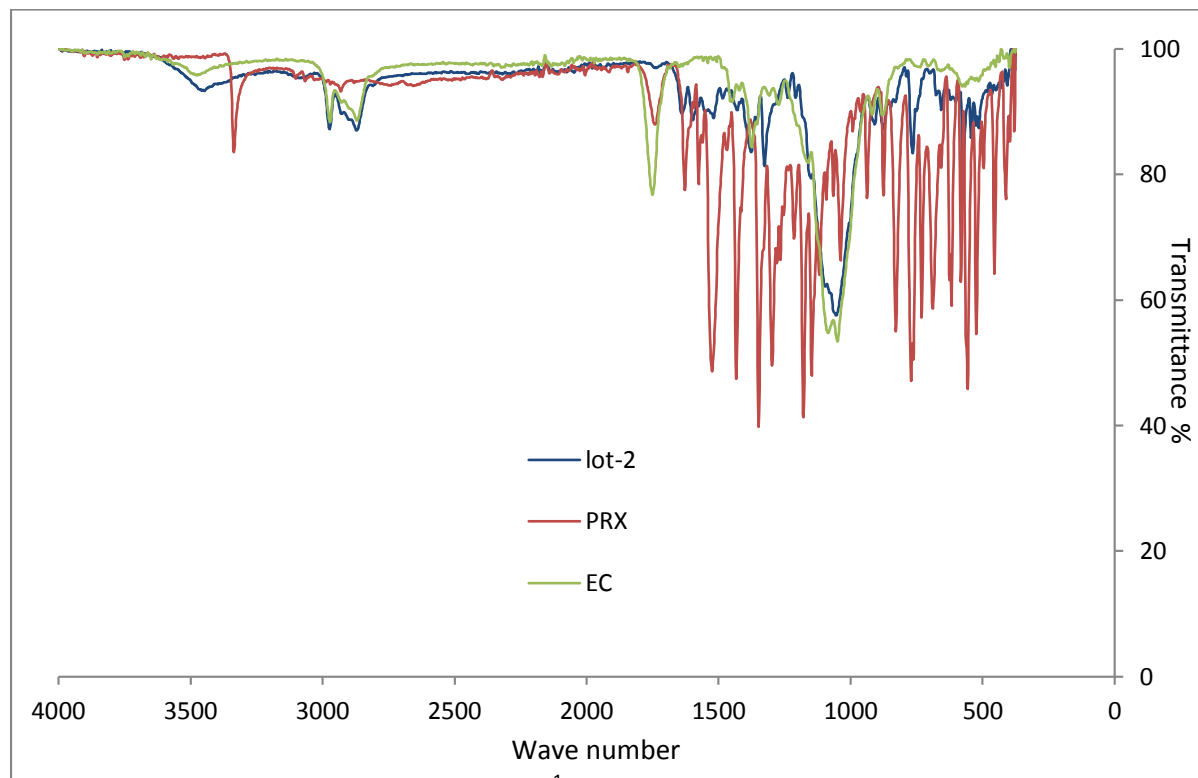
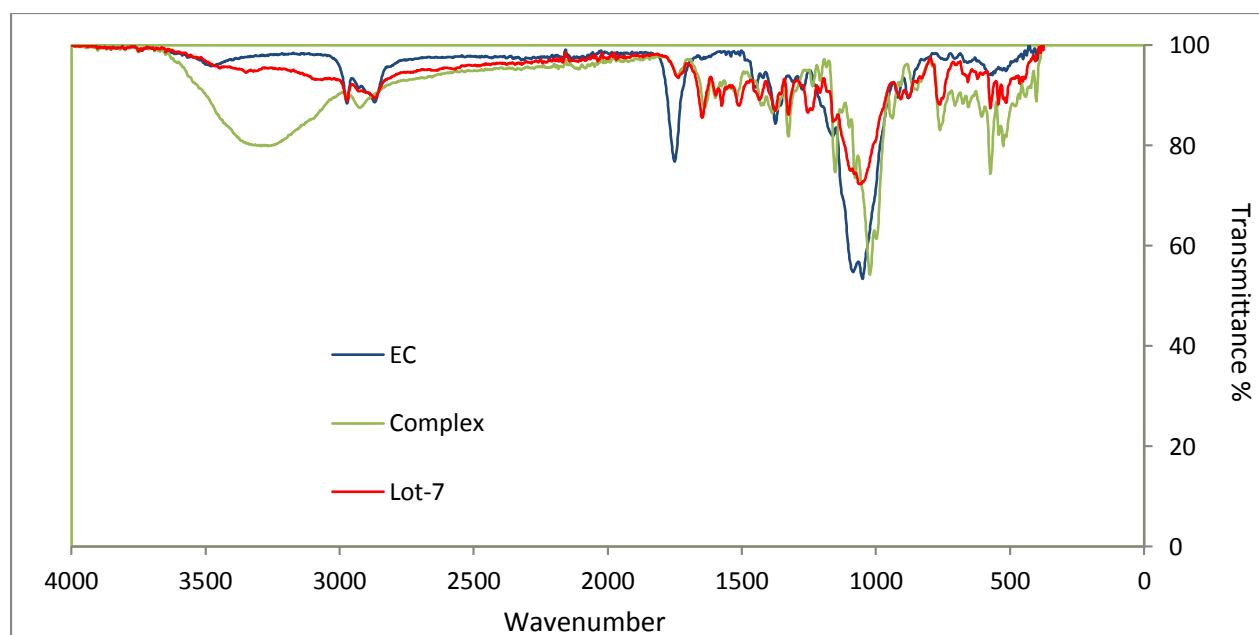


Figure B-2-16: Spectre FTIR de piroxicam pur (PRX).





**Figure B-2-17 :** Superposition des spectres IR du piroxicam (PRX), de l'éthyle de cellulose (EC), et des microsphères du lot N2 (EC-PRX).



**Figure B-2-18 :** Superposition des spectres IR du complexe de piroxicam (complexe), de l'éthyle de cellulose (EC), et des microsphères du lot N7.

## **6. Conclusion :**

Ce chapitre représente les résultats expérimentaux de la synthèse du complexe d'inclusion PRX/ $\beta$ -CD, et l'incorporation de ce dernier dans des microsphères cellulosiques par la technique de la microencapsulation par évaporation de solvant.

Le complexe d'inclusion de piroxicam avec  $\beta$ -cyclodextrine a été préparé par la méthode de dissolution évaporation du solvant ; l'interaction entre ces deux molécules a été prouvée et la formation du complexe a été confirmée par analyse DRX et FTIR.

Le piroxicam pur et modifié (complexe et mélange physique PRX/ $\beta$ -CD) a été encapsulé dans des microsphères dont la matrice est à base de dérivés de la cellulose. Les systèmes réalisés exploitent simultanément la technique de complexation et la microencapsulation pour l'amélioration de la solubilité du médicament (PRX pur), et la modification ultérieure et le contrôle de la libération du médicament à partir des microsphères.

Le taux de dissolution du complexe PRX/ $\beta$ -CD est beaucoup plus élevé que celui de PRX seul, les résultats ont montré que le complexe PRX/ $\beta$ -CD est 5 fois plus soluble que le PRX en raison de la diminution de la cristallinité du PRX. À la suite de cette étude, on peut conclure que le complexe peut être utile pour améliorer le taux de dissolution, de la solubilité, et par conséquent la biodisponibilité du médicament qui est classé comme molécule peu hydro-soluble.

Nous avons étudié l'influence de certains paramètres sur les caractéristiques des microparticules (taille, morphologie et teneur en matière active). Les résultats permettent de conclure que :

- La taille des microparticules diminue en augmentant la vitesse d'agitation. De même, elle augmente en augmentant le pourcentage de polymère dans la phase organique.
- La teneur en matière active dans les microsphères de PRX pur dépend de la nature de la matrice et augmente en augmentant la quantité de HPMC dans la matrice.
- Egalement, il a été démontré que l'inclusion de la CD dans ces microsphères a pu moduler plusieurs propriétés telles que la morphologie, le taux d'encapsulation de médicament, et la taille des microparticules.

**Références :**

- Bertoluzza A., Rossi M., Taddei P., Redenti E., Zanol M., & Ventura P. (1999). FT-Raman and FT-IR studies of 1:2.5 piroxicam:  $\beta$ -cyclodextrin inclusion compound. *Journal of Molecular Structure*, 480–481, 535–539.
- Del Valle E. M. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry*, 39, 1033–1046. DOI: 10.1016/s0032-9592(03)00258-9.
- Escandar G. M. (1999). Spectrofluorimetric determination of piroxicam in the presence and absence of  $\beta$ -cyclodextrin. *Analyst*, 124, 587–591. DOI: 10.1039/a809180c.
- Hinze J.O., (1955) . Fundamentals of the hydrodynamic mechanism of splitting in dispersion processes. *AIChE J*, 1, 289–295.
- Jug M., Bećirević-Laćan M., Kwokal A., & Cetina-Čižmek B.(2005). Influence of cyclodextrin complexation on piroxicam gel formulations. *Acta Pharmaceutica*, 55, 223–236.
- Karbstein.H., H. Shubert. (1995). Einflussparameter auf die Auswahl einer Maschine Zum Zrzeugen feindisperser O/W Emulsionn. *Chem. Eng. and processing*.34, p205-2
- Kim Y. H., Cho D. W., Kang S. G., Yoon M. J., & Kim D. H. (1994). Excited-state intramolecular proton transfer emission of piroxicam in aqueous  $\beta$ -cyclodextrin solutions. *Journal of Luminescence*, 59, 209–217.
- Kim B.K., Hwang S.J., Park J.B., Park H.J. (2005). Characteristics of felodipine-located poly(epsilon-caprolactone) microspheres. *J. Microencapsul.*, 22, 193–203.
- Kolmogoroff .A.N. (1996). Dokl Akad Nauk USSR, 66, 825, 1949 (a); E. Levich, Int. J. Mod.Phys. B, , 10, 2325 (b).
- Maia J.L., Santana M.H.A., Ré M.I. (2004). The effect of some processing conditions on the characteristics of biodegradable microspheres obtained by an emulsion solvent evaporation process. *Braz. J. Chem. Eng*, 21, 01–12.
- Mura P. (2015). Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in the solid state: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 113, 226–238.
- Osadebe P.O., Onugwu L.E. Attama A.A. (2008). Energetics of the interaction between piroxicam and beta-cyclodextrin( $\beta$ -CD) in inclusion complexes, *Sci. Res. Essay* 3. 86–93.
- Phalguna Y., Venkateshwarlu B. S., Gudas G. K., & Debnath S. (2010). HPMC microspheres of zidovudine for sustained release. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(Suppl 4), 41–43.

Raut N. S., Somvanshi S., Jumde A. B., Khandelwal H. M., Umekar M. J., & Kotagale N. R. (2013). Ethyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose buoyant microspheres of metoprolol succinate: Influence of pH modifiers. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 3, 163–170.

Redenti E., Peveri T., Zanol M., Ventura P., Gnappi G. & Montenero A. (1996). A study on the differentiation between amorphous piroxicam: $\beta$ -cyclodextrin complex and a mixture of the two amorphous components. *International Journal of Pharmaceutical Science*, 129, 289–294.

Rozou S., Voulgari A. & Antoniadou-Vyza E. (2004). The effect of pH dependent molecular conformation and dimerization phenomena of piroxicam on the drug:cyclodextrin complex stoichiometry and its chromatographic behaviour: A new specific HPLC method for piroxicam:cyclodextrin formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21, 661–669.

Scarpignato C. (2013). Piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin: A GI safer piroxicam. *Current Medicinal Chemistry*, 20, 2415–2437.

Van Hees T., Piel G., S.H. de Hassonville., Evrar B., Delattre L. (2002). Determination of the free / included piroxicam ratio in cyclodextrin complexes: comparison between UV spectrophotometry and differential scanning calorimetry, *Eur. J. Pharm. Sci.* 15 347–353.

*Chapitre 3 :*  
**Etude de la libération du Piroxicam**

## **1. Introduction**

L'élaboration des systèmes formulés dans le domaine pharmaceutique permet une libération lente et progressive de l'agent actif. Cette technologie de formulation a pour avantage de minimiser les prises de médicament, la réduction des effets secondaires et assurer le confort au patient.

Dans notre étude, des microparticules cellulosiques à base de piroxicam pur et/ou modifié ont été préparées et évaluées pour la libération contrôlée de ce médicament. Nous avons étudié la libération du principe actif encapsulé de façon «*In-vivo* » en simulant le milieu de libération au milieu gastrique « estomac ».

Plusieurs paramètres ont été variés dans la préparation des microparticules et leurs effets sur la libération du médicament sont discutés dans ce chapitre. Comme indiqué précédemment, les caractéristiques des microparticules obtenues à savoir la taille, la morphologie et la structure ont été largement affectées par les paramètres du procédé et les conditions de formulation. Leurs propriétés peuvent intervenir dans les phénomènes de transferts de matières et modifier les profils de libération.

## **2. Suivi de la libération du PRX à partir des microsphères**

L'étude de la libération du PRX est réalisée dans un milieu physiologiquement reconstitué de pH=1,2 à 37 °C selon le protocole détaillé dans le chapitre B-1.

Les cinétiques de libération de cet agent actif ont été réalisées dans un réacteur spécial de libération. La masse des microsphères prise pour chaque lot est de 100 mg. Pour illustrer le profil de libération, on a tracé le pourcentage du PRX libéré en fonction du temps. La durée des cinétiques est étalée jusqu'à plus de 24 heures mais les deux premières heures restent les plus importantes compte tenu de la durée du séjour du bol alimentaire dans l'estomac (pH=1,2).

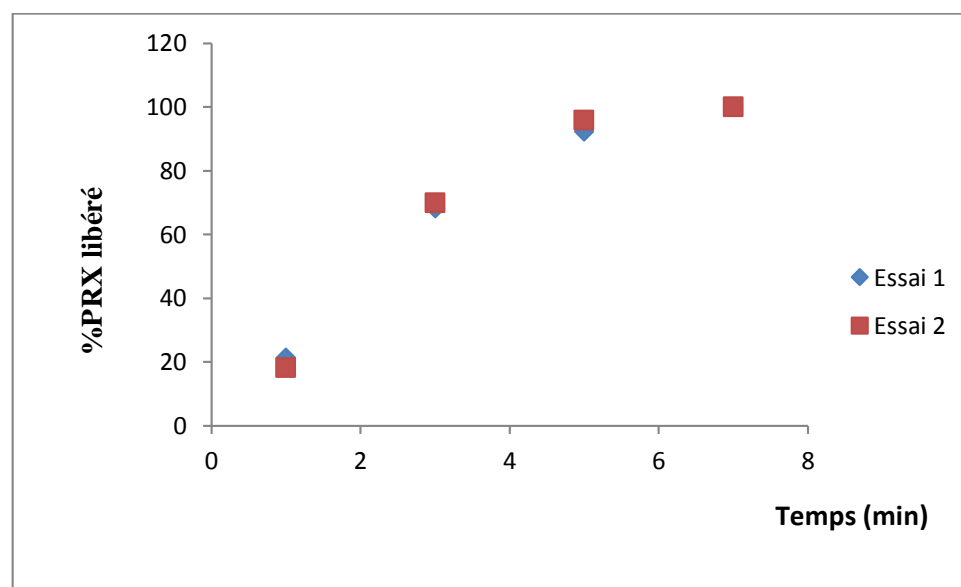
On tient aussi à mentionner que toutes les cinétiques ont été répétées deux fois pour vérifier la répétabilité des résultats expérimentaux.

### **2.1. Répétabilité des cinétiques de libération**

La répétabilité exprime la fidélité d'une expérience évaluée dans des conditions opératoires identiques (même analyste, même équipement, même laboratoire,...) et

dans un intervalle de temps déterminé à partir d'un même échantillon. Durant notre étude, nous avons établi en double toutes les expériences en l'occurrence les cinétiques et les tests de dissolution du PRX en milieu gastrique (pH=1,2) pour chaque formulation, dans le but de vérifier, de confirmer les résultats et de contrôler la distribution en taille des microsphères.

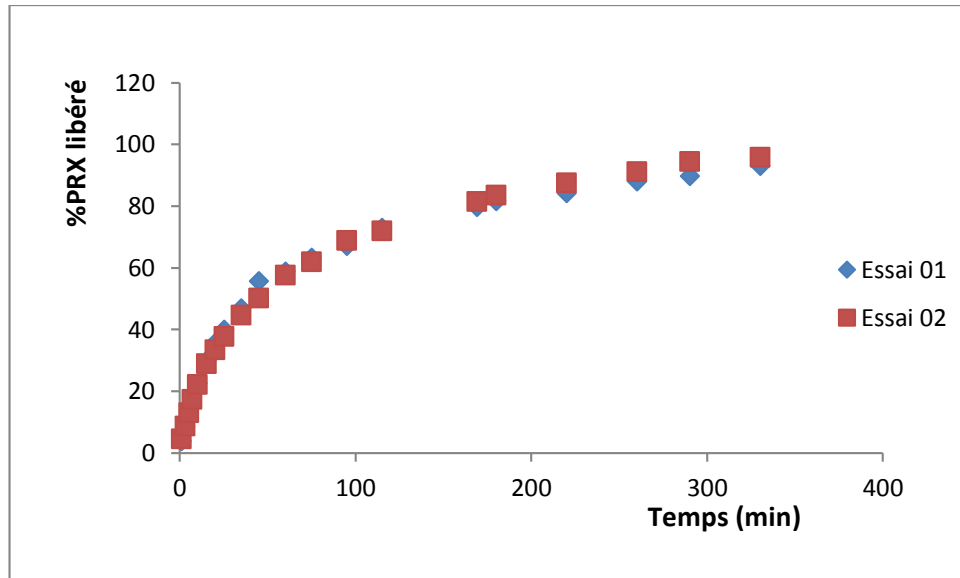
Par exemple, la figure B-3-1 représente la répétabilité du test de dissolution de PRX à partir de son complexe d'inclusion.



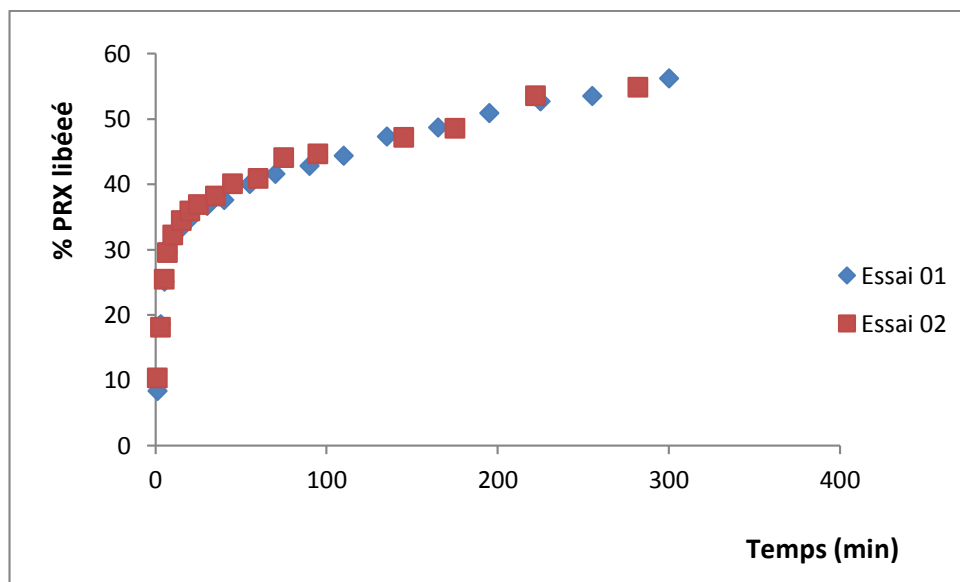
**Figure B-3-1** : Répétabilité du test de dissolution de PRX à partir du complexe d'inclusion PRX /  $\beta$ -CD.

Une bonne répétabilité a été observée par la superposition des deux courbes, ce qui justifie la fiabilité des équipements opératoires et la haute performance d'analyse.

A titre d'exemples, on donne deux cas de figures qui confirment la répétabilité des cinétiques de libération du PRX en milieu gastrique, ce qui a été observé pour la majorité des tests donnés en annexe et surtout pour les lots dont l'indice de polydispersité se rapproche de l'unité.



**Figure B-3-2 :** Profils de libération du PRX à partir des microsphères du lot P3 fabriquées dans les conditions (1% PVA ; 25% PRX ; 3% Pol. ; 400 rpm).



**Figure B-3-3 :** Profils de libération du PRX à partir des microsphères du lot P4 fabriquées dans les conditions (1% PVA ; 25% PRX ; 3% Pol. ; 800 rpm).

Cette bonne superposition des courbes peut aussi témoigner de l'homogénéité des échantillons et surtout de la monodispersité de ces lots (indice de dispersion de 1,2 pour le lot P3 et 1,1 pour le lot P4).



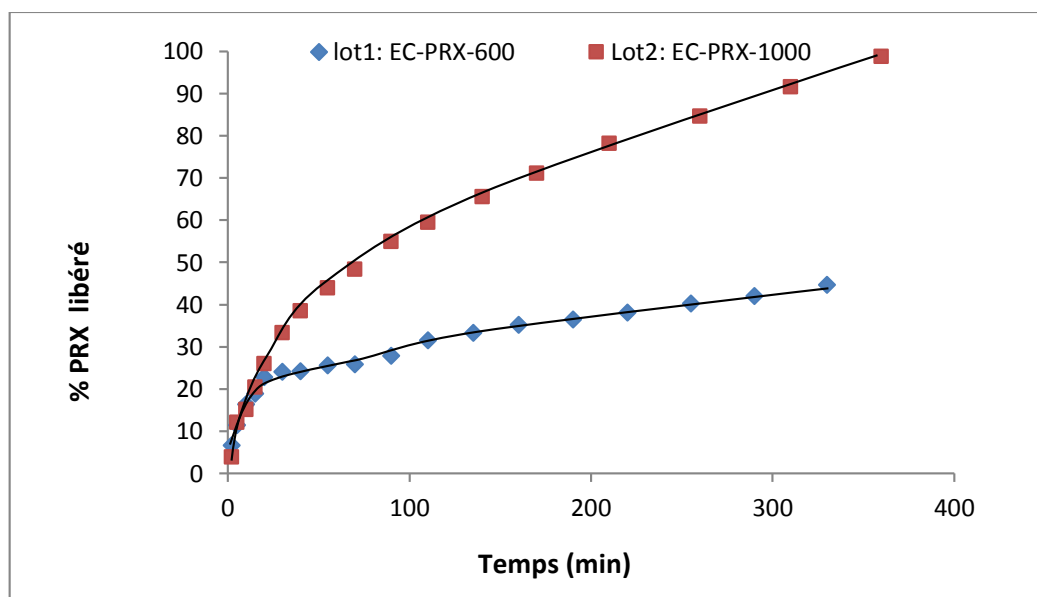
## 2.2. Résultats des cinétiques de libération du PRX

Pour une meilleure présentation des résultats, discussion et mise en évidence des effets des paramètres de formulation, nous avons choisi de comparer directement et graphiquement les profils de libération du PRX à partir des lots de microparticules pour chaque paramètre varié seul.

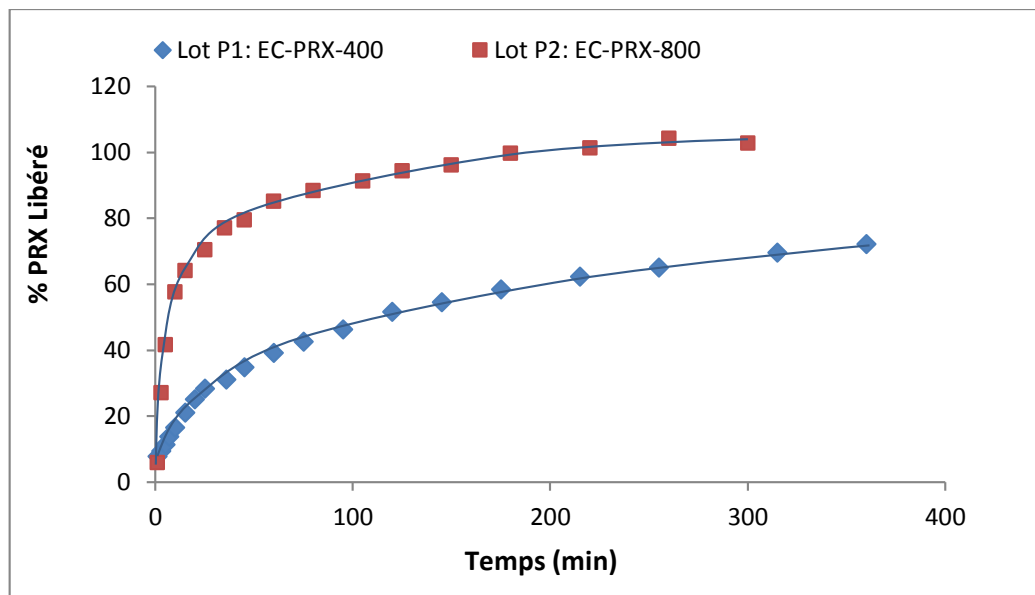
### 2.2.1 Etude de l'Effet de la vitesse d'agitation

❖ *Effet de la vitesse d'agitation en utilisant la matrice d'EC seule :*

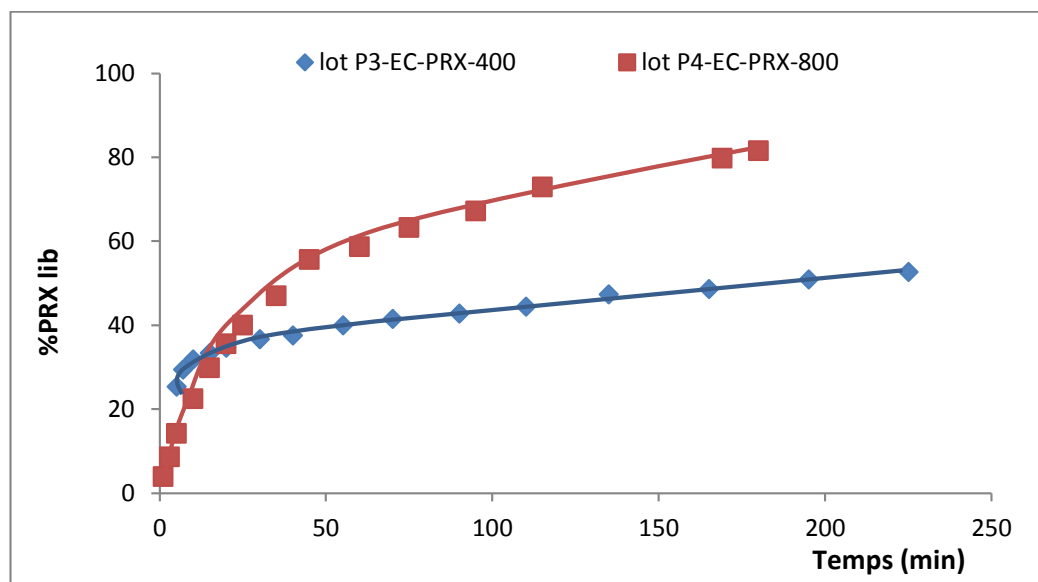
On a comparé les cinétiques de libération des lots préparés dans les mêmes conditions mais en variant seulement la vitesse d'agitation de l'émulsion. Les figures (B-3-4, B-3-5 et B-3-6) représentent des tracés du % du PRX libéré en fonction du temps pendant les 6 premières heures.



**Figure B-3-4 :** Comparaison des profils de libération de PRX des microsphères d'EC-PRX préparées dans les conditions : 5% en Pol., 0,7% de PVA ; 30% de PRX ; 600 t.min<sup>-1</sup> et 1000 t.min<sup>-1</sup>. (Lots 1 et 2).



**Figure B-3-5 :** Comparaison des profils de libération des microsphères d'EC-PRX préparées dans les conditions :2% en Pol ; 1% de PVA ; 25% de PRX ; 400 t.min<sup>-1</sup> et 800 t.min<sup>-1</sup>. (lots P1 et P2)



**Figure B-3-6 :** Comparaison des profils de libération des microsphères d'EC-PRX préparées dans les conditions :3% en Pol ; 1% de PVA ; 25% de PRX ; 400 t.min<sup>-1</sup> et 800t.min<sup>-1</sup>. (lots P3 et P4)

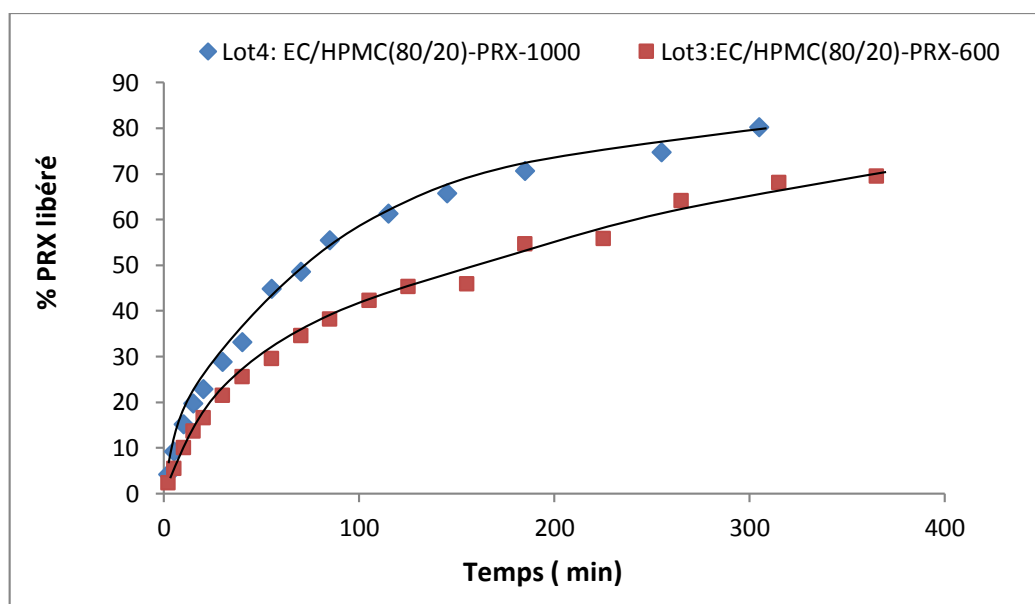
Pour la matrice d'EC, l'effet de la vitesse d'agitation pendant l'émulsion sur la libération de PRX à partir des microsphères s'avère très important ; la libération est accélérée lorsque les microparticules sont fabriquées à une forte vitesse d'agitation. Par exemple, la quantité de PRX libérée à partir des microsphères préparées à la vitesse de

1000 t.min<sup>-1</sup> (lot 2) est le double de celle relarguée par les microsphères préparée à 600 t.min<sup>-1</sup> (lot 1) après deux heures de cinétique.

De plus, on remarque qu'après 6 heures, la libération du PRX à partir des lots fabriqués à 800 et 1000 t/min est quasiment totale, ce phénomène peut être relié à la petite taille des microparticules qui est de l'ordre de 58, 42 et 66 µm pour les lots 2, P2 et P4 respectivement.

❖ *Effet de la vitesse d'agitation pour la matrice d'EC/HPMC (80/20):*

La figure suivante représente les cinétiques de libération du PRX à partir des microsphères composées de la matrice EC/HPMC à 80/20 et préparées à deux vitesses d'agitation (600 et 1000 t.min<sup>-1</sup>), il s'agit des lots 3 et 4 respectivement.

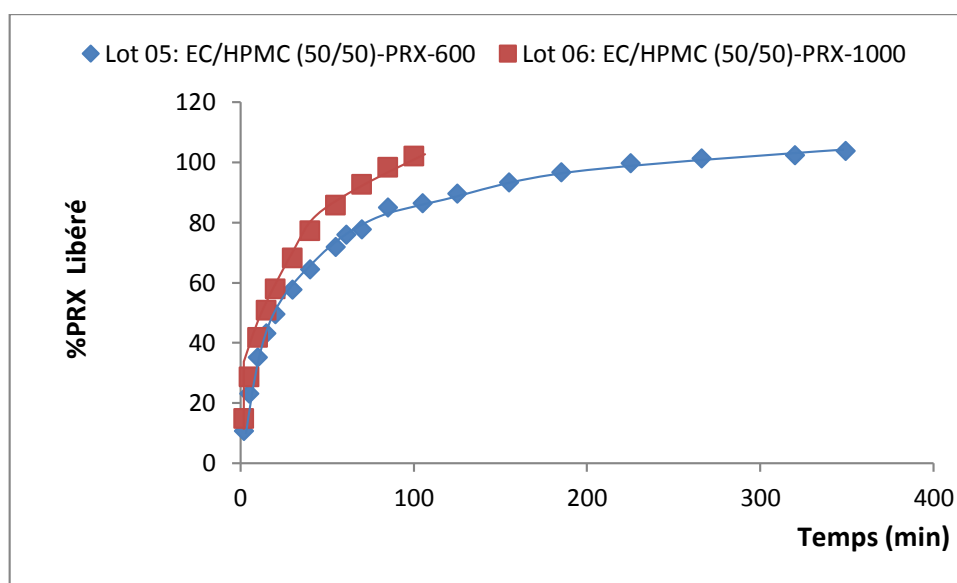


**Figure B-3-7 :** Comparaison des profils de libération du PRX des microsphères d'EC/HPMC (80/20) préparées dans les conditions :5% en Pol., 0,7% de PVA ; 30% de PRX (600 et 1000 t.min<sup>-1</sup>)

De même, on remarque que les microparticules fabriquées à grande vitesse d'émulsion libèrent plus rapidement l'agent encapsulé, mais cet effet reste faible comparé aux résultats des microparticules composées d'EC seule. De ce fait, on peut dire que, dans ce cas, il y'a compétition et addition des effets de deux caractéristiques importantes qui sont la taille et la structure interne des microparticules qui devient très poreuse en utilisant l'HPMC comme co-matrice, ce qui favorise la dissolution et la libération du principe actif.

❖ *Effet de la vitesse d'agitation pour la matrice d'EC/HPMC (50/50):*

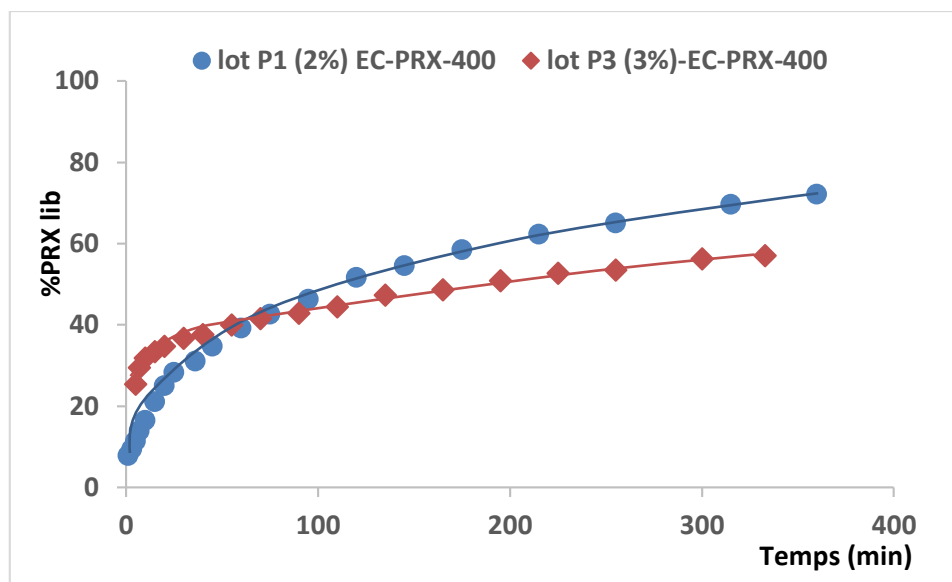
En augmentant le pourcentage en HPMC, l'effet de l'agitation sur la cinétique de libération du PRX devient encore plus faible. Dans ce cas de figure, la composition de la matrice joue un rôle très important et altère la surface de contact entre la phase solide et le milieu de libération. La figure suivante montre les profils de libération du PRX comparés des lots 05 et 06. Les deux profils se rapprochent beaucoup tout au long du temps de libération.



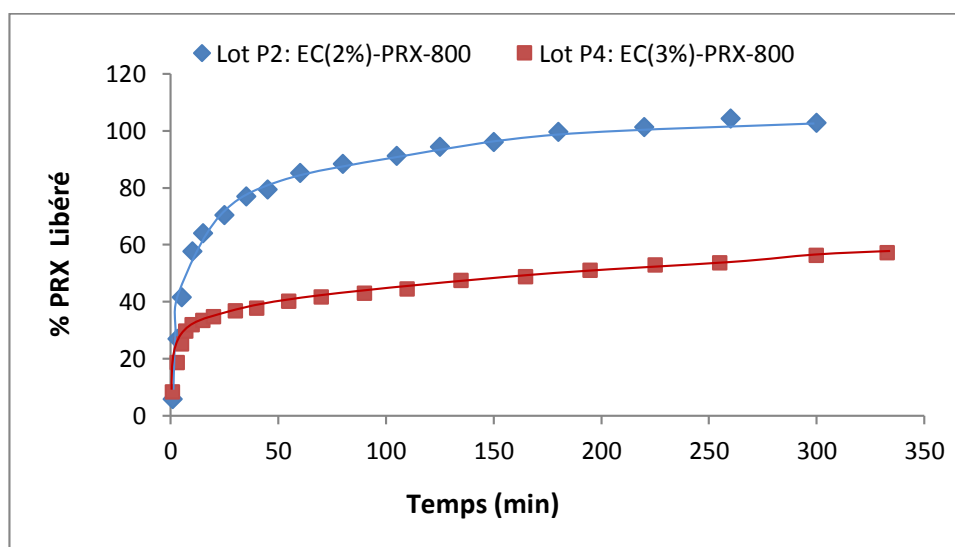
**Figure B-3-8 :** Comparaison des profils de libération de PRX des microsphères d'EC/HPMC (50/50) préparées dans les conditions : 5% en Pol., 0,7% de PVA ; 30% en PRX (vitesse : 600 et 1000 t.min<sup>-1</sup>).

### 2.2.2. Etude de l'effet de la concentration en polymère

L'effet de la concentration en polymère dans la phase organique est mis en évidence en comparant les lots P1 et P3 obtenus à 400 t/min et les lots P2 et P4 élaborés à 800t/min. Pour les deux cas, les résultats montrent que les microsphères fabriquées avec une concentration élevée en polymère libèrent plus lentement ce dernier. En effet, les profils donnés dans les figures suivantes le montrent nettement. Le lot P3 présente une « libération » initiale assez importante et cela peut être dû à la présence de cristaux de principe actif à la surface des microsphères.



**Figure B-3-9 :** Effet de la concentration en polymère sur le profil de libération de PRX des microsphères d'EC préparées dans les conditions : 1% de PVA ; 25% de PRX ; N=400 t.min<sup>-1</sup>, (% Pol./solv. : 2% et 3%)



**Figure B-3-10 :** Effet de la concentration en polymère sur le profil de libération de PRX des microsphères d'EC préparées dans les conditions ; 1% de PVA ; 25% de PRX, N=800 t.min<sup>-1</sup>, (% Pol./solv. = 2% ,3%)

La littérature montre qu'en général, une augmentation conséquente de la teneur en polymère dans le rapport principe actif/polymère, peut diminuer progressivement la vitesse de libération du principe actif. La densité accrue du polymère matrice résultante à des concentrations plus élevées diminue la diffusion et la libération globale du médicament (Ramachandran et al., 2010). En outre, la taille des microsphères peut aussi intervenir dans ces conditions ; les microsphères de plus petite taille formées à des

faibles concentrations en polymère ont une plus grande surface exposée au milieu de dissolution, ce qui entraîne une dissolution et une libération plus rapide du principe actif (Berchane et al., 2006).

### 2.2.3. Etude de l'effet de la modification du PRX

Le complexe PRX/ $\beta$ -CD augmente fortement la solubilité du PRX dans le milieu gastrique comme montré dans le chapitre précédent. Concernant les cinétiques de libération du PRX à partir des microsphères composées du PRX modifié, on a remarqué que l'encapsulation du complexe d'inclusion dans les formulations améliore la vitesse de libération de PRX quelle que soit la matrice utilisée. Les résultats sont détaillés ci-dessous.

#### ❖ *Microparticules à base de la matrice d'éthyle cellulose (EC):*

Les profils de libération du PRX à partir des microsphères d'éthyle cellulose composées de PRX pur (lot 1), du complexe d'inclusion (lot7), et du mélange physique (lot10) sont comparés dans la figure B-3-11. Ces formulations sont élaborées dans les mêmes conditions de travail : (5% Pol 0,7% PVA ; 30% PRX ; 600 t.min<sup>-1</sup>), afin d'étudier l'effet réel de la  $\beta$ -CD sur le profil de libération de PRX.

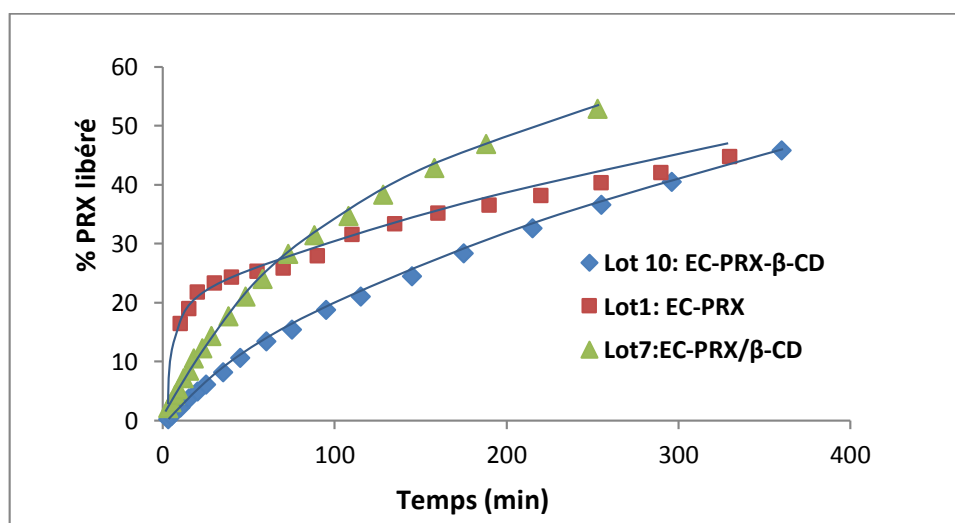


Figure B-3-11 : Effet du PRX modifié sur le profil de libération

Les résultats montrent l'effet important de la  $\beta$ -cyclodextrine sur la vitesse de libération de PRX. Elle a changé le profil de libération indépendamment du mode de modification (forme de complexe d'inclusion PRX/  $\beta$ -CD ou forme de mélange physique PRX- $\beta$ -CD).

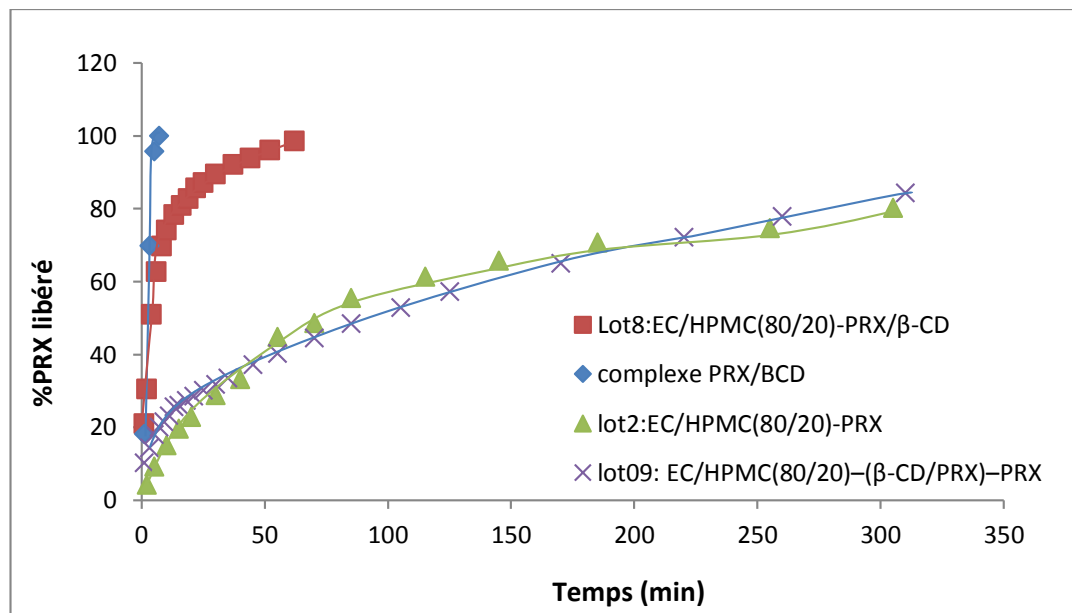
La forme du PRX en complexe permet d'augmenter sa dissolution et sa libération plus que la forme du PRX mélangé physiquement à la  $\beta$ -CD et permet une libération progressive et régulière du médicament.

L'amélioration de la solubilité du PRX sous forme de mélange physique par rapport au PRX pur peut être attribuée à l'action locale de solubilisation de la CD, opérant dans le microenvironnement de la couche hydrodynamique entourant les particules de médicament, ce qui améliore la mouillabilité du PRX et / ou sa solubilité.

❖ Microparticules à base du mélange EC/HPMC (80/20):

Lorsqu'un polymère hydrosoluble, une CD et un médicament sont mélangés dans une solution, il se forme ce qu'on appelle un complexe ternaire. Il est possible d'augmenter la solubilisation du médicament, par rapport au polymère et au CD séparément, ce qui est le résultat de l'effet synergique entre ces composants (Loftsson et al., 1994). En présence de l'eau, le polymère aide à la mouillabilité des particules, entraînant une dissolution accélérée et une libération accrue de la quantité des médicaments administrés in vitro (Lahiani-skiba et al., 2006).

Nous avons étudié l'effet de la complexation en présence d'un agent hydrophile supplémentaire sur les cinétiques de libération du PRX à partir de ces nouvelles formulations, celles-ci sont préparées en combinant les deux polymères cellulosiques ; l'éthylcellulose considéré comme « hydrophobe » comparé à l'hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) qui est hydrophile avec un rapport de 80/20 (EC/HPMC). Ces formulations chargées de PRX pur ou complexé sont étudiées et évaluées du point de vue « vitesse de libération » (figure B-3-12).



**Figure B-3-12 :** Comparaison des profils de libération de PRX à partir de son complexe et à partir des microsphères de la matrice EC/HPMC (80%/20%) chargées de PRX pur (lot 02) et complexe (lot 08) ou mélange physique (lot 09).

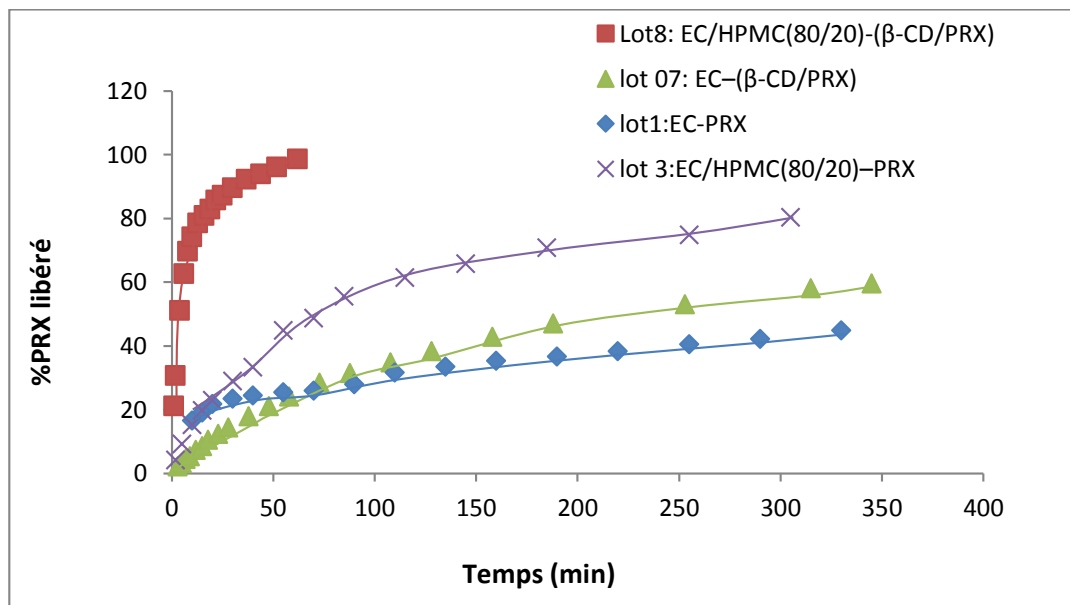
Ces résultats permettent de tirer les remarques suivantes :

- En regardant le profil de dissolution du complexe seul, la matrice EC/HPMC (80/20) permet de contrôler la libération de PRX (lot 8), cependant la libération est très rapide et totale au bout de moins de 2 heures.
- En comparant les lots 2 et 8, on distingue dans ce cas aussi l'effet de la complexation qui accélère la dissolution et la libération du PRX. Malgré la présence du polymère hydrophile HPMC, l'effet de la cyclodextrine en complexe avec le PRX est plus important et l'emporte sur les propriétés « hydrophile » de l'HPMC. Ce résultat met encore en évidence la vraie présence et formation du complexe PRX/β-CD.
- Le profil de libération du lot 9 (composé de EC:HPMC et le mélange de complexe PRX/β-CD et PRX pur) coïncide presque avec celui du lot 2 (composé de EC:HPMC et du PRX pur), ceci montre que dans ce cas où il y a moins de complexe, l'effet de l'HPMC entre en compétition et ne permet pas de distinguer celui du complexe.

En fin, on peut comparer l'effet de l'incorporation du complexe PRX /β-CD dans la matrice hydrophobe EC et la matrice hydrophile EC/HPMC (80/20) séparément pour



déterminer la faisabilité de son utilisation dans la formation de microsphères à libération contrôlée.



**Figure B-3-13:** Profil de libération de PRX à partir des microsphères préparées à différente concentration en HPMC, chargées de PRX pur et/ou complexé.

Dans la figure B-3-13, en comparant les lots 7 et 8 composés du complexe PRX /β-CD, on peut remarquer nettement que l'introduction du polymère HPMC permet aussi d'activer la libération du PRX sous sa forme modifiée (complexe).

On a observé l'effet retard de la matrice d'EC par rapport à la matrice hydrophile EC/HPMC (80 /20) quelle que soit la forme utilisée de PRX ; soit :

*PRX pur* : en comparant la formulation EC-PRX (lot n°1) avec la formulation EC/HPMC(80/20)-PRX (lot n°3).

*PRX complexé* : en comparant la formulation EC-(PRX /β -CD) (lot n°7) avec la formulation EC/HPMC(80/20)-( PRX / β -CD) (lot n°8).

La combinaison de la matrice hydrophile EC/HPMC (80 /20) avec la β-CD (lot n°8) offre une libération rapide appelée effet « burst » dans les 30 premières minutes de libération avec un pourcentage atteignant les 90%.

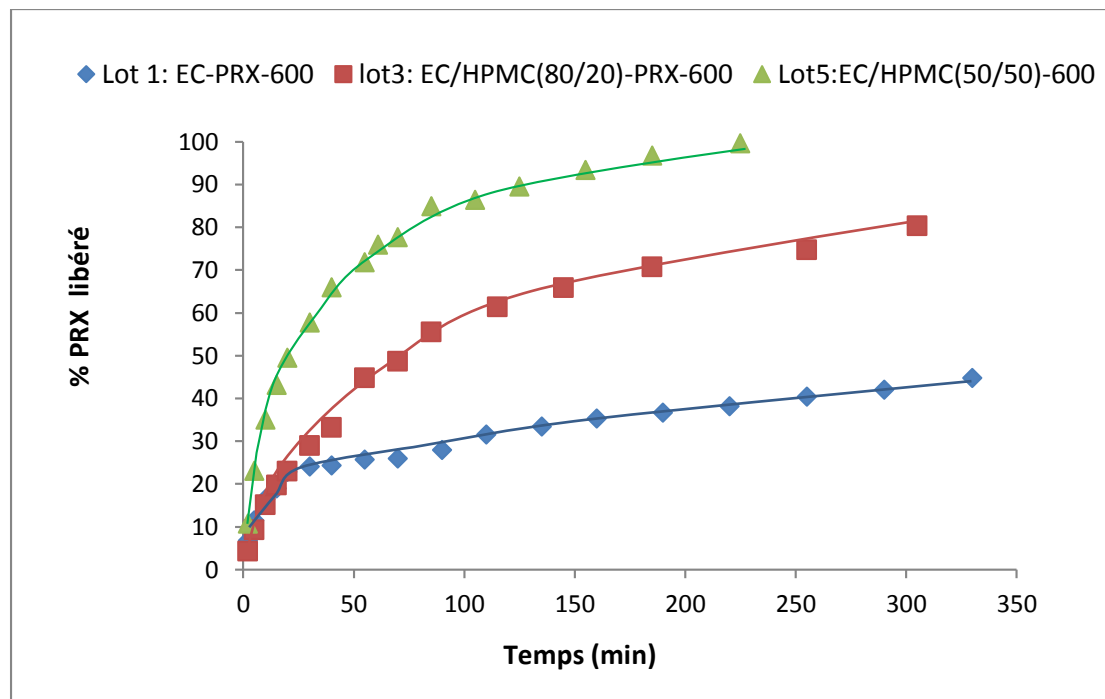
**2.2.4. Etude de l'effet de la nature et de la composition de la matrice**

Les propriétés physico-chimiques du polymère enrobant influencent la cinétique de libération du principe actif. Par conséquent, si un polymère ne permet pas d'obtenir une cinétique de libération suffisante, il est possible d'utiliser un co-polymère ou bien de modifier la nature de la matrice enrobante. Mostafa Kamal et al.(2008) ont prouvé que la vitesse de libération de l'indométhacine à partir des microcapsules préparées initialement par EC est améliorée par l'ajout de HPMCP (hydroxy propylmethyl cellulose phtalate), ainsi, elle est proportionnelle à la quantité de l'HPMCP ajoutée, qui peut augmenter la perméabilité du film de la microcapsule.

Ce résultat est confirmé par Nighute et al., 2009, ils ont montré que la vitesse de libération du Rifabutin est accélérée lorsque la quantité du HPMC est augmentée dans le rapport EC :HMPC (Nighute et al., 2010). L'utilisation d'un polymère hydrophile tels que (HPMC) avec l'EC permet de créer des pores provoquant une libération continue du médicament.

Par contre, une augmentation de la proportion en polymère hydrophobe (éthylcellulose) augmente la densité de la matrice polymère et par conséquent entraîne une augmentation de la longueur du trajet de diffusion, ce qui conduit à une diminution de la vitesse de libération du médicament et donc provoque un effet retard de libération de celui-ci (Freiberg et al., 2004, Das et al., 2008, Narendra et al., 2016, Nath et al., 2010 ; Guyot et al., 1988).

L'éthylcellulose (EC) et l'hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) sont deux polymères choisis pour encapsuler le piroxicam avec l'objectif d'étudier comment le rapport entre ces deux supports affecte le taux de libération du PRX dans le milieu gastrique. Pour mieux élucider l'effet de la nature de la matrice, nous avons présenté les formulations correspondantes dans les figures suivantes.



**Figure B-3-14:** Profils de libération de PRX à partir des microsphères préparées à différentes concentrations en HPMC et à la vitesse de  $600 \text{ t.min}^{-1}$ .

Chaque profil de libération présente un schéma bi-phasique: phase de lancement initiale et une phase de libération plus lente. Le pourcentage de libération varie selon la composition de matrice (EC/ HPMC). Dans chaque formulation, on a utilisé de l'éthylcellulose comme matrice principale, alors que l'HPMC n'a pas été inclus dans le lot n° 1.

Il est bien connu que les microsphères préparées avec de l'éthylcellulose ont montré une libération prolongée en raison de sa faible solubilité, moins de perméabilité et une densité de matrice plus élevée (George et al., 2001). Les effets inverses de l'EC (retard) et l'HPMC (rapide) ont été jumelés pour atteindre les objectifs de libération prolongée.

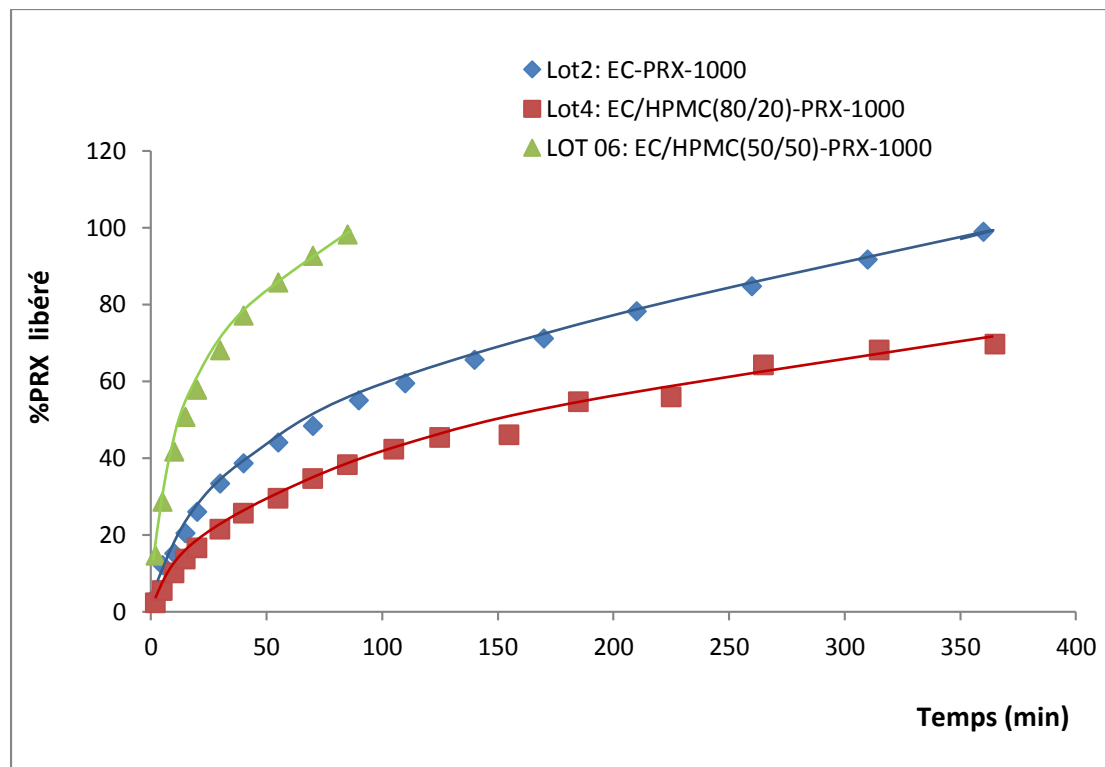
La figure B-3-14 montre bien que le pourcentage de la libération du médicament a diminué avec la quantité croissante de l'EC. Nous présentons dans le tableau suivant les valeurs exactes du pourcentage de PRX libéré à des temps différents.

**Tableau B-3-1 :** Valeurs expérimentales des taux de libération du PRX (%) à partir des formulations 1, 3 et 5, obtenues à la vitesse d'émulsion de 600 t/min

Temps (heure) →	0,5	1	1,5	2
Formulation ↓				
Lot 1 : EC-PRX	24	25	27	36
Lot 3 : EC/HPMC(80/20)-PRX	28	45	57	70
Lot 5 : EC/HPMC(50/50)-PRX	57	70	84	96

La matrice du lot 5 (EC /HPMC : 50/50) libère plus de 90% du principe actif encapsulé au bout de 2 heures, ce taux diminue lorsque la quantité de EC augmente dans la formulation et ne dépasse pas les 40% lorsque l'EC est seul comme matrice. La réduction du taux de libération du médicament peut être due à une réduction de la diffusion du milieu de dissolution à l'intérieur des microsphères en raison de la hydrophobicité de l'éthylcellulose dans l'eau. Ces résultats sont confirmés par les études de Mostafa Kamal et al.(2008). Néanmoins, il faut tenir compte de la structure des microparticules obtenues dont la porosité augmente en utilisant l'HPMC ; caractéristique qui intervient dans les phénomènes de transferts de matières et permet d'activer la libération.

Dans la figure B-3-15, on a tracé les profils de libération des formulations de mêmes natures et compositions que les précédentes mais qui sont obtenues à vitesse d'émulsion plus élevée (1000 t/min), on rappelle que ces microparticules sont de taille très faibles comparées aux autres. Dans ce cas, on remarque que l'incorporation de 20% d'HPMC dans la matrice d'enrobage ne permet pas d'augmenter la vitesse de libération du principe actif. L'effet de l'hydrophilie de la co-matrice n'est pas très important et c'est la taille faible des microparticules qui est limitante de la diffusion. En effet, dans ce cas, la surface de contact est plus élevée ; ce qui facilite la dissolution et la libération du principe actif. Par ailleurs, l'augmentation du pourcentage d'HPMC à 50% rend la libération encore plus rapide avec un effet « burst ».



**Figure B-3-15 :** Profils de libération de PRX à partir des microsphères préparées à différente concentration en HPMC, chargée de PRX pur, vitesse d'agitation  $1000t.min^{-1}$ .

### 3. Conclusion :

➤ *Effet de la vitesse d'agitation*

L'effet de la vitesse de l'agitation est significatif surtout pour les microsphères d'EC, la libération du PRX a été améliorée lorsque les microparticules ont été préparées à haute vitesse d'agitation. Dans ce cas, la taille des microparticules a diminué et par conséquent, la surface de contact des microparticules avec le milieu de dissolution a augmenté et la libération du médicament est favorisée.

Cependant, l'effet de ce paramètre existe mais de façon moins importante pour les microsphères EC / HPMC. La présence de la co-matrice HPMC intervient dans les propriétés structurales des microparticules ainsi que leur taille.

➤ *Effet de la nature de la matrice*

La solubilité du médicament et les caractéristiques du polymère jouent un rôle combiné dans la libération du médicament des microsphères. Il est bien connu qu'un polymère plus perméable et gonflable facilite la dissolution du médicament et le libère de sa forme posologique.

Dans ce travail, l'effet de la nature de la matrice est discuté sur la base de l'introduction de l'hydroxypropylmethylcellulose dans la matrice de base qui est l'ethylcellulose. Le taux de libération a augmenté avec l'augmentation de la concentration en HPMC. En effet, L'HPMC possède une structure avec des groupements hydrophiles qui la rendent hydrosoluble, lorsqu'elle est combinée avec l'EC (matrice hydrophobe), la nouvelle matrice a plus de capacité d'absorption du milieu de libération et permet la dissolution et la libération plus facile du PRX. De plus, les microparticules correspondantes possèdent une porosité très importante et des cavités qui favorisent la diffusion et les transferts de matières. La matrice d'EC seule permet d'avoir un effet retard dû à la densité de structure des microparticules correspondantes.

➤ *Effet de la complexation avec la  $\beta$ -cyclodextrine*

Les résultats de la dispersion du complexe  $\beta$ -cyclodextrine avec PRX dans les matrices EC et EC / HPMC par microencapsulation sont remarquablement prometteurs ; la solubilité et la dissolution du médicament a été nettement améliorée et la libération du médicament a été en même temps contrôlée.

La complexation avec les molécules de cyclodextrine se produit en un processus dynamique. Les interactions non covalentes et hydrophobes entre la molécule de médicament (invité) et la cavité de cyclodextrine (hôte) entraînent une éventuelle modification de la solubilité du médicament (Turro et al., 1982)

Par conséquent, la molécule invité s'associe et se dissocie de manière continue de l'hôte, et le médicament inclus dans la cavité de cyclodextrine peut être dissocié lors de la dilution (Bibby et al., 2000).

Ainsi, dans une solution aqueuse, la dissolution du complexe PRX-cyclodextrine est favorisée et, par conséquent, le taux de libération du médicament augmente.

En outre, il a été prouvé que les CD augmentent comme même la dissolution du médicament même lorsqu'aucune complexation ne se produit (Challa et al., 2005). De ce fait, l'incorporation de la cyclodextrine dans des systèmes polymères de délivrance de médicaments comme les microsphères influence les mécanismes de libération du médicament.

D'autres travaux ont montré que la cyclodextrine influence la solubilité ou de la diffusivité du médicament, améliore l'hydratation de la matrice polymère ou permet son érosion et elle peut agir comme un agent de canalisation ou de mèche (Filipović-Grčić et al., 1996).

Ces propriétés ont été confirmées par nos propres résultats et qui ont permis de créer de nouveaux systèmes permettant à la fois la dissolution facile et le contrôle de la libération du piroxicam

**Références:**

- Berchane N.S., Jebraïl F.F., Carson K.H., Rice-Ficht A.C. (2006). Andrews M.J., About mean diameter and size distributions of poly(lactide-co-glycolide) (PLG) microspheres. *J. Microencapsul*, 23, 539–552
- Bibby D. C., Davies N. M., & Tucker I. G. (2000). Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 197, 1–11.
- Challa R., Ahuja A., Ali J. & Khar R. K. (2005). Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *AAPS Pharm- SciTech*, 6, E329–E357.
- Das M, Maurya D. (2008). Evaluation of diltiazem hydrochloride-loaded mucoadhesive microspheres prepared by emulsification internal gelation technique. *Acta Pol Pharm- Drug Res*, 65: 249-259.
- Filipović-Grčić. J., Laan M.B., Skalko N., Jalsenjak I. (1996). Chitosan microspheres of nifedipine and nifedipine–cyclodextrin inclusion complexes. *Int. J. Pharm*, 135, 183–190 (1996)
- Freiberg S., Zhu X. (2004). Polymer microspheres for controlled drug release. *Int. J. Pharm*, 282, 1–18.
- George S. C., Thomas S. (2001). Transport phenomena through polymeric system. *Progress in Polymer Science*, 26, 985–1017.
- Guyot M, Fawaz F. (1998). Nifedipine loaded-polymeric microspheres: preparation and physical characteristics. *Int J Pharm*, 175: 61-74.
- Lahiani-skiba M., Barbot C., Bounoure F., Joudieh S., Skiba M. (2006). Solubility and dissolution rate of progesterone-cyclodextrin-polymer systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.32, p.1043-1058,.
- Loftsson T., Fridriksdóttir H., Sigurdardóttir A.M., Ueda H. (1994). The effect of water-soluble polymers on drug-cyclodextrin complexation. *Int. J. Pharm.*, v.110, p.169-177.
- Mostafa Kamal, M. A. H., Ahmed, M., IbneWahed, M. I., Shah Amran, M., Shaheen, S. M., Rashid, M., & Anwar-Ul- Islam, M. (2008). Development of indomethacin sustained release microcapsules using ethyl cellulose and hydroxy propyl methyl cellulose phthalate by O/W emulsification. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 83–88.
- Narendra Kumar Patreyet al. (2016). Diltiazem loaded floating microspheres of Ethylcellulose and Eudragit for gastric delivery: in vitro evaluation. *Asian Journal of Biomaterial Research* , 2(2): 71-77



Nath B, Nath L, Mazumder B, Kumar P. (2010). Preparation and characterization of salbutamol sulphate loaded ethyl cellulose microspheres using water-in-oil emulsion technique. *Iran J Pharm Res*, 9: 97-105.

Nighute AB., Bhise SB. (2009) . Preparation and Evaluation of Rifabutin Loaded Polymeric Microspheres. *J. Pharm. and Tech*, 2, 371-374.

Ramachandran S, Shaheedha SM, Thirumurugan G, Dhanaraju MD.(2010). Floating Controlled Drug Delivery System of Famotidine Loaded Hollow Microspheres (Microballoons) in the Stomach. *Curr Drug Delivery*, 7: 93-97

Turro N. J., Okubo T. & Chung C. J. (1982). Analysis of static and dynamic host–guest associations of detergents with cyclodextrins via photoluminescence methods. *Journal of the American Chemical Society*, 104, 1789–1794.

## *Chapitre 4 :*

# **Modélisation de la libération du piroxicam**

## 1. Introduction

La littérature expose de nombreux modèles théoriques et empiriques qui décrivent le mécanisme de libération de molécules actives intégrées dans un système médicamenteux « vecteur ». Dans ces modèles, les phénomènes physico-chimiques de transfert tels que le processus de diffusion, la dégradation ou le gonflement de la matrice, la libération par réactions chimiques sont pris en compte.

Deux modèles mathématiques empiriques sont choisis pour décrire, identifier et interpréter le mécanisme de libération du piroxicam à partir des formulations réalisées. Nous avons testé le modèle d'Higuchi et celui de Korsmeyer-Peppas. Les différentes équations mathématiques relatives aux modèles suscités sont décrites ci-après.

- **Le modèle d'Higuchi :**

Higuchi a développé différents modèles théoriques pour étudier la libération d'agents faiblement ou fortement hydrosolubles incorporés dans des matrices solides ou semi-solides (Higuchi, 1961 ; Higuchi, 1963). Parmi eux, la relation donnée en fonction de la racine carrée du temps a été appliquée à différents types de formulations comme les systèmes à libération transdermique et les formes matricielles comprimées (disques) (Desai et al. 1966a ; Desai et al. 1966b).

Le modèle d'Higuchi est applicable en considérant que :

- ✓ Le gonflement ou la dissolution du polymère est négligeables au cours de l'essai de dissolution.
- ✓ La diffusion du principe actif de la matrice vers le milieu de dissolution est constante et dominante.

Le taux de libération est exprimé par l'équation suivante :

$$\frac{M_t}{M_i} = K_H t^{1/2} + a \quad (1)$$

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

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

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

- **Le modèle de Korsmeyer–Peppas:**

En ce qui concerne cette Loi de Puissance (équation 2), elle est utilisée pour analyser la libération de formes galéniques pharmaceutiques à base de polymères, lorsque le mécanisme de libération n'est pas bien connu ou lorsque plus d'un type de phénomènes peuvent être impliqués. La valeur numérique de « n », l'exposant de libération, est utilisée afin de caractériser les différents mécanismes de libération. La valeur de « n » ne peut être déterminée que sur les premiers 60% de la libération (Korsmeyer et Peppas, 1984).

$$\frac{M_t}{M_i} = K_k t^n \quad (2)$$

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

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

## **2. Modélisation de la libération du PRX**

Le choix des modèles évoqués est réalisé sur la base des profils obtenus et qui se rapprochent du phénomène de transfert par diffusion. Ces modèles sélectionnés ont été appliqués pour tous les lots de microparticules. Les coefficients de corrélation  $r^2$  ont été déterminés afin de percevoir la validité du modèle choisi ; plus ce coefficient est proche de l'unité et plus le modèle est adéquat.

De ce fait, nous avons tracé le taux de PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps pour le modèle d'Higuchi, et  $\ln(M_t/M_i)$  en fonction de  $\ln(t)$  pour le modèle de Korsmeyer–Peppas. Les figures de B-4-1 jusqu'à B-4-4 représentent des exemples d'illustration du modèle d'Higuchi et de Korsmeyer–Peppas respectivement. Les autres figures correspondantes à cette étape de modélisation sont données en annexe.

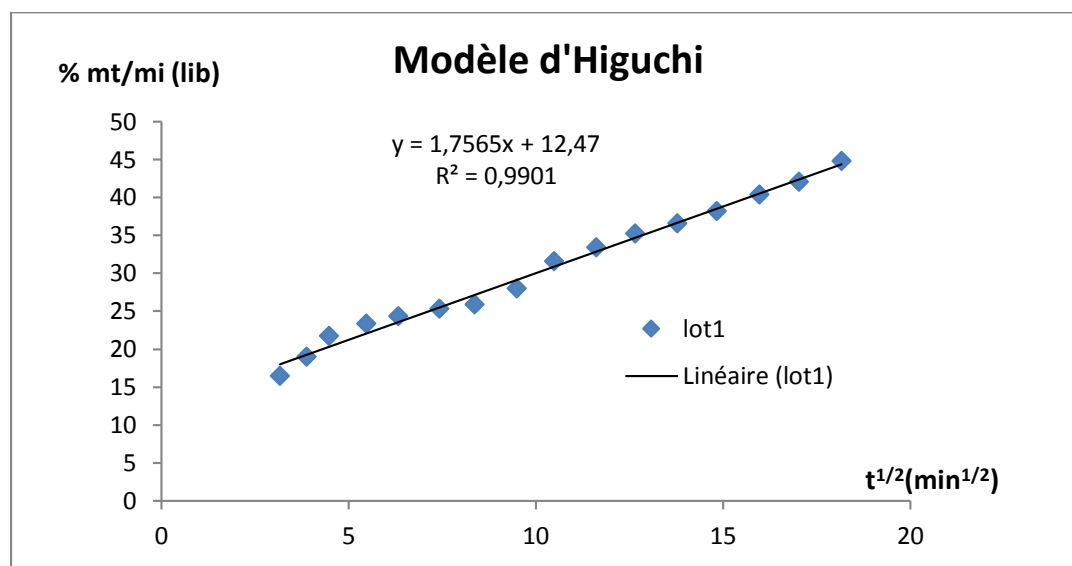


Figure B-4-1: Exemple d'application du modèle d'Higuchi : %  $m_t/M_i$  de PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères EC-PRX (Lot 01).

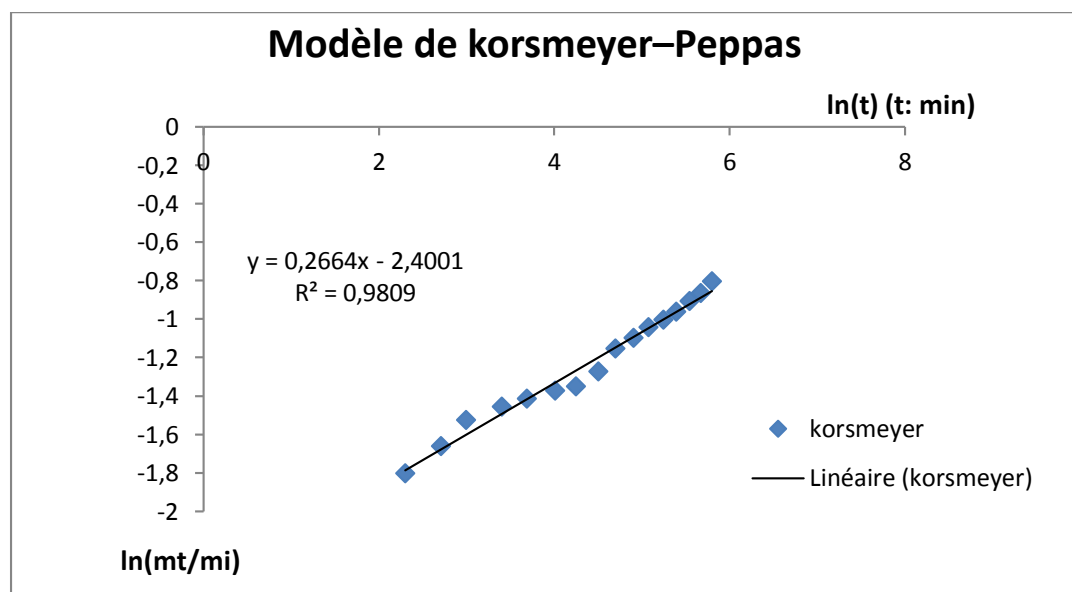
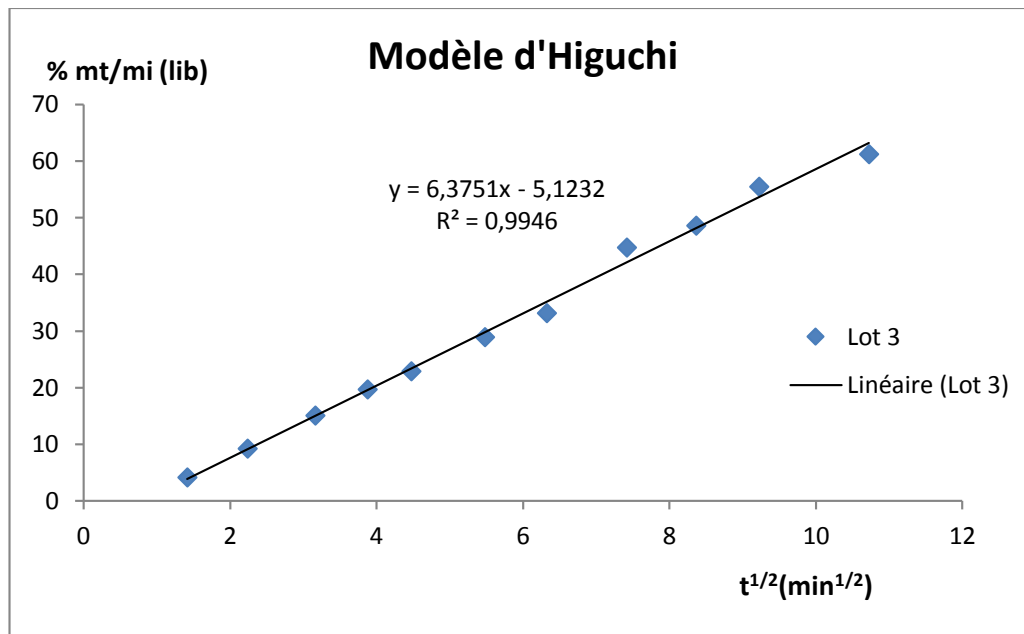
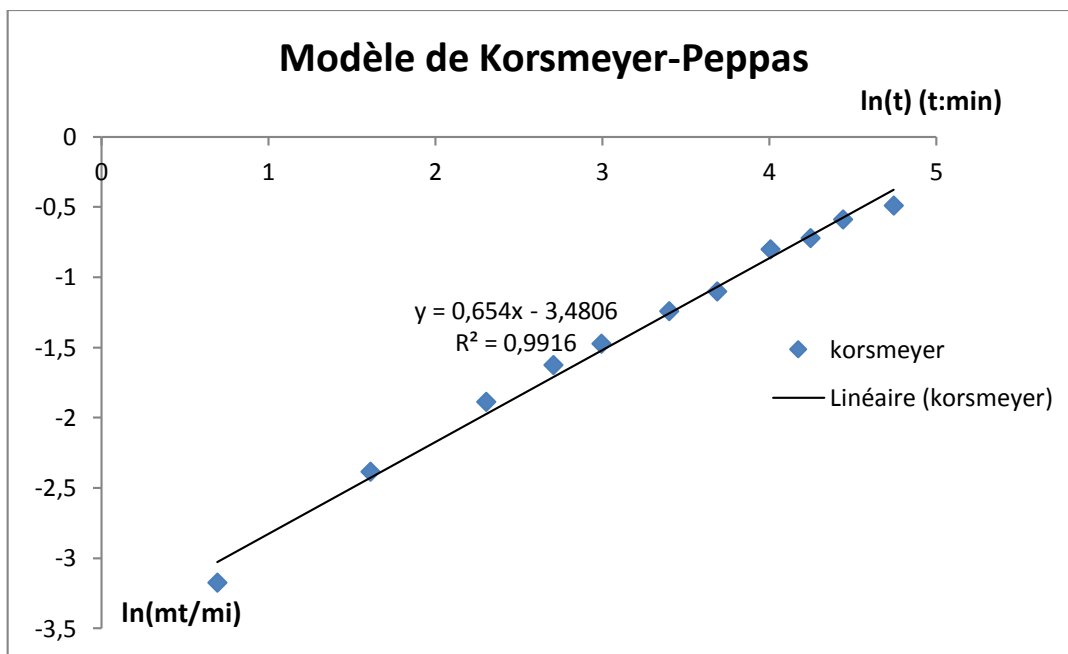


Figure B-4-2: Application du modèle de Korsmeyer-Peppas pour le lot 1 (représentation graphique du  $\ln(m_t/m_i)$  du PRX libéré en fonction de  $\ln(t)$ ).



**Figure B-4-3:**Exemple d'application du modèle d'Higuchi : % mt/mi de PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères EC/HPMC-PRX (Lot 03).



**Figure B-4-4:**Application du modèle de Korsmeyer-Peppas pour le lot 3 (représentation graphique du  $\ln(\text{mt/mi})$  du PRX libéré en fonction de  $\ln(t)$ ).

Nous précisons que nous avons tracé le modèle d'Higuchi jusqu'au pourcentage où commence la déviation de la droite. De ce fait, pour chaque lot, on a précisé le domaine de validité du modèle c'est-à-dire le % PRX libéré où commence la déviation de la droite d'Higuchi. Pour le modèle de Korsmeier-Peppas, on a respecté ce même domaine et tracé la droite pour pouvoir comparer les deux modèles.

Les valeurs des paramètres des équations modèles testées (constantes de libération et exposants « n ») et les coefficients de régression sont regroupés dans les tableaux B-4-1 et B-4-2.

**Tableau B-4-1** : Résultats de la modélisation de la libération du PRX selon les modèles d'Higuchi et Korsmeier-Peppas pour les lots de 1 à 10.

Lot no.	Modèle d'Higuchi			Modèle de Korsmeier-Peppas			PRX%*
	$K_H \cdot 100$ ( $\text{min}^{-1/2}$ )	$a \cdot 100$	$r^2$	$n$	$K_K$ ( $\text{min}^{-n}$ )	$r^2$	
1	1,75	12,47	0,990	0,26	0,0907	0,980	45
2	6,11	-2,40	0,991	0,63	0,0351	0,968	60
3	6,37	-5,12	0,994	0,65	0,0308	0,991	61
4	4,12	-1,88	0,991	0,65	0,0204	0,975	64
5	12,65	-6,08	0,995	0,66	0,0728	0,987	59
6	13,10	-1,52	0,991	0,56	0,1075	0,986	68
7	3,62	-4,33	0,994	0,70	0,0120	0,984	59
8	27,45	-25,60	0,974	0,85	0,0863	0,983	63
9	4,39	7,98	0,996	0,35	0,0983	0,996	65
10	2,70	-6,96	0,995	0,84	0,0037	0,988	46

\*Domaine de validité du modèle.

**Tableau B-4-2** : Résultats de la modélisation de la libération du PRX selon les modèles d'Higuchi et Korsmeyer-Peppas pour les lots de P1 et P2

Lot no.	Modèle d'Higuchi			Modèle de Korsmeyer-Peppas			PRX%*
	$K_H \cdot 100$ ( $\text{min}^{-1/2}$ )	$a \cdot 100$	$r^2$	$n$	$K_K$ ( $\text{min}^{-n}$ )	$r^2$	
P1	04,33	3,80	0,9899	0,42	0,065	0,9871	59%
P2	15,94	- 0,80	0,9078	0,88	0,0768	0,9197	70%
P3	02,45	22,69	0,9196	0,23	0,1686	0,8856	40%
P4	08,65	-4,668	0,9919	0,61	0,0518	0,9871	60%

\*Domaine de validité du modèle.

### 3. Discussion des résultats

Les résultats de la modélisation montrent que pour les lots obtenues avec 5% en polymère (1- 10), les coefficients de régression du modèle d'Higuchi dépassent 0,99 pour l'ensemble des lots sauf le lot 8 dont la composition est EC/HPMC(80/20)–( $\beta$ -CD/PRX) qui donne un  $r^2=0,974$ . Cette linéarisation montre que le processus de libération du PRX à partir de ces systèmes est gouverné par la diffusion.

Avec le modèle d'Higuchi, nous avons pu évaluer la vitesse de libération du PRX avec la constante de libération d'Higuchi ( $K_H$ ). Les valeurs obtenues confirment nos précédentes discussions ; on parle d'une large gamme de vitesse qui varie de 0,0175 jusqu'à 0,2745  $\text{min}^{-1/2}$ . Cette vitesse de libération dépend de la taille des microparticules qui est reliée à la vitesse d'émulsion, dépend de la nature de la matrice (EC, mélange EC:HPMC) et impérativement de la forme du principe actif (sous sa forme pure, en mélange ou en complexe).

En effet, la constante  $K_H$  a augmenté lors de l'utilisation du mélange de EC / HPMC en tant que matrice avec PRX pur, elle augmente de 0,0175  $\text{min}^{-1/2}$  (EC seule) à 0,0637  $\text{min}^{-1/2}$  (EC :HPMC, 80:20) puis à 0,1275  $\text{min}^{-1/2}$  (EC :HPMC, 50:50); cette libération est donc activée d'un facteur de 7.

Concernant l'effet de la modification du PRX, on constate que sa constante de libération varie de 0,0175  $\text{min}^{-1/2}$  (PRX pur) à 0,027  $\text{min}^{-1/2}$  (mélange physique) puis



augmente jusqu'à  $0,0362 \text{ min}^{-1/2}$  (complexe PRX), en utilisant uniquement EC comme matrice.

Avec la combinaison du complexe et de la co-matrice HPMC, la vitesse de libération atteint la valeur la plus grande de  $0,27 \text{ min}^{-1/2}$ .

Si on se penche sur l'effet de la vitesse d'émulsion qui agit nettement sur la taille des microparticules surtout pour celles préparées avec l'EC seule, la constante de libération augmente de  $0,0175 \text{ min}^{-1/2}$  (600 t/min) à  $0,0611 \text{ min}^{-1/2}$  (1000 t/min), cette augmentation est évaluée à plus de trois fois.

Concernant les lots appelés P1... P4 réalisés avec une faible concentration en polymère (2 et 3%), nous constatons que le modèle d'Higuchi n'est pas très satisfaisant pour certains lots puisque le coefficient de régression varie de 0,90 à 0,99. Néanmoins, on peut distinguer les effets de la concentration en polymère et de la vitesse d'agitation ; les résultats montrent d'une part que l'augmentation de la vitesse d'agitation engendre une libération rapide ce qui est expliqué par la réduction de la taille des microparticules (lots P1 et P2) et (lots P3 et P4). D'autre part, l'augmentation de la concentration en polymère diminue la constante de libération, en comparant (P1, P3) et (P2, P4).

En appliquant le modèle Korsmeyer-Peppas, le type de diffusion a pu être identifié sur la base de la valeur de l'exposant « n ». À partir des résultats cinétiques, cet exposant varie de 0,26 à 0,85 (tableau B-4-1) et de 0,16 à 0,88 (tableau B-4-2) ; il augmente lorsque la libération est rapide.

Concernant les lots de microparticules préparés avec 5% en polymère (tableau B-1-4), la libération du piroxicamest régie par la diffusion, selon un mécanisme non-Fickien pour la majorité des lots de microparticules puisque le  $n > 0,5$ . Dans ce cas, la diffusion est anormale et peut inclure à la fois des phénomènes de diffusion et d'érosion en raison de la dissolution de HPMC. Les lots 7, 8 et 10 présentent particulièrement des valeurs de n très importantes et cela est certainement dû à la présence de la cyclodextrine. Pour les lots 1 et 9 qui présente un exposant  $n < 0,5$  ; on caractérise le mécanisme de diffusion par quasi-Fickien.

Pour les lots P1 et P3 qui libèrent moins rapidement le PRX, l'exposant « n » est inférieur à 0,5, ce qui caractérise la diffusion par un mécanisme quasi-Fickien. Par ailleurs, les lots P2 et P4 qui libèrent plus rapidement le principe actif sont régis par un

mécanisme de diffusion non-Fickien puisque les exposants « n » correspondants sont supérieurs à 0,5 (tableau B-4-2).

#### **4. Conclusion**

Le suivi de libération du PRX à partir des différentes formulations est réalisé donc en milieu acide de pH= 1,2, le but étant d'étudier l'influence des paramètres de l'encapsulation et de l'incorporation de la  $\beta$ -CD sur la vitesse de libération.

Les résultats de la modélisation selon Higuchi ont montré que la libération de l'agent actif est gouvernée par la diffusion, et les valeurs de l'exposant « n », déterminées par le modèle Korsmeyer-Peppas indiquent que le mécanisme de libération est non-Fickien pour pratiquement tous les lots de microparticules. Cependant, le mécanisme de libération s'éloigne du modèle d'Higuchi lorsque la concentration en polymère est faible (inférieure à 3%)

La vitesse de libération de l'agent actif, exprimée par la constante d'Higuchi ( $K_H$ ), est contrôlée principalement par la nature du polymère matrice et par sa concentration dans la phase organique. En effet, les microsphères d'EC libèrent plus lentement le principe actif comparées aux microsphères EC/HPMC, en raison de la forte perméabilité et la nature hydrophile de HPMC, qui augmente la porosité de la matrice et accélère le phénomène de transfert en l'occurrence la diffusion. En outre, plus la phase organique est concentrée en polymère plus la vitesse de libération est lente.

Les valeurs des constantes de vitesse ont montré aussi que les microsphères d'EC contenant le complexe PRX/ $\beta$ -CD libèrent plus rapidement le PRX par rapport à celles contenant le mélange physique ou le médicament pur.

Enfin, une large gamme de vitesse de libération est obtenue par la réalisation de ces formulations, ce résultat est prometteur car on peut sélectionner et fabriquer le type de formulation selon le dosage et la vitesse de libération souhaités et qui sont reliés directement à la biodisponibilité du médicament.

**Référence :**

Desai SJ, Singh P, Simonelli AP, Higuchi WI. (1966a) Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. III. Quantitative studies involving the polyethylene plastic matrix. *J Pharm Sci.*;55:1230-4.

Desai SJ, Singh P, Simonelli AP, Higuchi WI. (1966b) Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. IV. Some studies involving the polyvinyl chloride matrix. *J Pharm Sci.*;55:1235-9.

Higuchi T. (1961) Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci.*;50:874-5.

Higuchi T. (1963) Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci.*;51:802-4.

Korsmeyer RW and Peppas NA (1984) Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers. III. Drug Release from Glassy P(HEMA-co-NVP) Copolymers. *J Control Rel*; 1:89-98.

## *Chapitre 5 :*

# **Etude et évaluation de l'influence de certains facteurs par la méthode des plans d'expériences**

## 1. Introduction

Généralement, les formulations pharmaceutiques sont développées en changeant une variable à la fois. Cette méthode prend beaucoup de temps et d'efforts. De plus, il est difficile d'élaborer une formulation idéale à l'aide de cette technique classique, puisque les effets combinés de variables indépendantes ne sont pas considérés. Il est donc essentiel de comprendre la complexité des formulations pharmaceutiques en utilisant des outils statistiques tels que des plans factoriels. L'utilisation des plans d'expériences apparaît comme un moyen statistique puissant pour prévoir et comprendre un procédé aussi complexe que la microencapsulation à cause du grand nombre de paramètres de formulation et du procédé qui affectent les caractéristiques des microparticules.

Ainsi, l'établissement des plans d'expériences permet d'étudier un très grand nombre de facteurs. Il permet aussi de détecter les interactions éventuelles entre les facteurs et de modéliser parfaitement les résultats obtenus. De ce fait, il fournit l'assurance de la qualité du procédé et des propriétés des systèmes obtenus.

Nous avons donc tenté d'élaborer des microsphères d'éthyle cellulose chargées de PRX par le procédé de la microencapsulation par émulsion évaporation de solvant en suivant un plan factoriel simple et complet  $2^2$  dans le but d'étudier les effets de certains paramètres de fabrication, à savoir la concentration en polymère et la vitesse d'agitation. Ce plan d'expériences a pour objectif d'évaluer ces effets sur particulièrement la taille des microparticules, le contenu en matière active et la constante de libération d'Higuchi.

## 2. Plan d'expériences

Pour déterminer les paramètres adéquats d'encapsulation permettant d'élaborer des microparticules avec un taux d'encapsulation important et une libération contrôlée, nous avons utilisé la méthodologie des plans d'expériences qui consiste à planifier les expériences à réaliser puis de traiter statistiquement les résultats.

**a. Choix du plan d'expériences**

Une réflexion sur les différents objectifs de l'étude est importante pour sélectionner le type de plan. En effet, certains plans sont plus adaptés au criblage, d'autres à la prédiction de réponse, d'autres à l'optimisation de réponses, etc. De plus, l'expérimentateur cherche à obtenir un nombre minimum d'expériences à réaliser, et un nombre maximum d'expériences réalisables, dans le but de sélectionner les variables et les interactions qui ont un effet significatif et de quantifier ces effets.

De nombreux auteurs ont utilisé les plans d'expériences dans le domaine de la microencapsulation pour étudier l'influence des variables de formulation ou du procédé sur les propriétés des microparticules produites (Rameshwar et al., 2014; Patel et al., 2007; Varshosaz et al., 2001; Sarisozen et al., 2010; Zhang et Fan., 2009). La majorité des auteurs ont utilisé des plans factoriels et les surfaces de réponse n'ont été que très peu représentées dans les différents travaux (Chattopadhyay et al., 2014 ; Rameshwar et al., 2014 ; Pravin et al., 2016).

Les plans factoriels et les surfaces de réponses sont utiles pour des études avec des facteurs indépendants. Parmi ces différents plans, les surfaces de réponses présentent un intérêt tout particulier, car elles permettent l'étude du mode d'action des facteurs sur les réponses, et permettent également la prédiction et l'optimisation de réponses. C'est ce type de plan qui sera développé dans cette étude.

**b. Facteurs étudiés et réponse mesurée**

Les facteurs qui influencent la libération sont nombreux. Dans notre étude, nous avons sélectionné deux facteurs ( $X_1$ ,  $X_2$ ) à 2 niveaux relatifs à la méthode (-1, +1). Les niveaux de chaque facteur sont choisis en fonction des conditions fixées au départ. Les autres facteurs sont maintenus à un niveau constant pendant toute l'expérimentation.

La taille des microparticules ( $d_{10}$ ), la teneur en matière active (T%) et la constante de libération du Pa ( $K_H$ ) sont prises comme réponses (variables dépendantes) pour représenter l'effet quantitatif des facteurs ( $X_1$ ,  $X_2$ )

### c. Construction du plan d'expériences

Les deux facteurs à étudier prennent chacun deux niveaux. Le plus simple est de choisir un plan factoriel complet  $2^2$  (soit 4 essais). Ce plan peut être représenté sous forme géométrique ou sous forme matricielle (tableau B-5-1).

**Tableau B-5-1** :Matrice d'expériences du plan factoriel complet $2^2$

Essai n°	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>
1	-1	-1
2	+1	-1
3	-1	+1
4	+1	+1

A partir de cette matrice, les essais à réaliser sont les suivants :

- **Plan d'expériences 1** : variables X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont la concentration en polymère et la vitesse d'agitation (Tableau B-5-2).

**Tableau B-5-2** :Paramètres expérimentaux (facteurs) du plan factoriel 1

Essai n°	Vitesse d'agitation (t.min-1)	% polymère/solv.
1	400	2%
2	800	2%
3	400	3%
4	800	3%

- **Plan d'expériences2** : variables X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont la nature du polymère et la vitesse d'agitation (Tableau B-5-3).

**Tableau B-5-3** :Paramètres expérimentaux (facteurs) du plan factoriel 2

Essai n°	Vitesse d'agitation (t.min-1)	polymère
1	600	EC
2	1000	EC
3	600	EC/HPMC (50/50)
4	1000	EC/HPMC (50/50)

**3. Réalisation des essais et analyse statistique**

Les microparticules ont été préparées par le procédé d'émulsion-évaporation du solvant (H/E) à température ambiante, selon le même mode opératoire décrit précédemment. Donc, il s'agit de quatre expériences pour chaque plan (tableau B-5-4, et B-5-5). Par exemple, l'essai n°1 du tableau B-5-4 est réalisé avec une vitesse d'émulsion de 400 t.min<sup>-1</sup>(niveau -1) et un pourcentage de 2% (niveau -1), le deuxième, avec une vitesse d'émulsion de 800 t.min<sup>-1</sup> (niveau +1) et un pourcentage de 2% (niveau -1) et ainsi de suite.

Les tableaux B-5-4 et B-5-5 résument les facteurs étudiés dans le plan d'expériences, leurs niveaux de variation ainsi que les réponses mesurées.

**Tableau B-5-4:** Plan factoriel 1 et caractéristiques des microparticules obtenues (taille, teneur en PRX, constante de libération  $K_H$ )

Expérience	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub> : T %	Y <sub>2</sub> : d <sub>10</sub> (µm)	Y <sub>3</sub> : K <sub>H</sub> <sup>*</sup>
1	-1	-1	7	71,2	04,33
2	+1	-1	8	42,5	15,94
3	-1	+1	10,97	118,8	02,45
4	+1	+1	11,44	66,7	08,65
Valeur Code/ valeur réelle	X <sub>1</sub> : vitesse d'agitation (t/min)	X <sub>2</sub> : % pol.			
-1	400	2%			
+1	800	3%			

$K_H^*$  :  $K_H \cdot 100$ .

**Tableau B-5-5:** Plan factoriel 2 et caractéristiques des microparticules obtenues (taille, teneur en PRX, constante de libération  $K_H$ )

Expérience	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub> : T %	Y <sub>2</sub> : d <sub>10</sub> (µm)	Y <sub>3</sub> : K <sub>H</sub> <sup>*</sup>
1	-1	-1	10,80	92,2	1,75
2	+1	-1	13,80	57,8	6,11
3	-1	+1	27,71	56,2	12,65
4	+1	+1	19,72	47,2	13,10
Valeur Code/ valeur réelle	X <sub>1</sub> : vitesse d'agitation (t/min)	X <sub>2</sub> : nature polymère (%HPMC)			
-1	600	0%			
+1	1000	50%			

$K_H^*$  :  $K_H \cdot 100$ .



L'évaluation statistique des données et la représentation graphique des résultats ont été réalisées par le logiciel MINITAB version 16.1.

Le modèle mathématique postulé est un modèle du premier degré par rapport à chaque facteur :

$$y = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_{12} X_1 X_2 + e$$

Où « y » est la réponse,  $a_0$  est la valeur de la réponse au centre du domaine d'étude,  $a_i$  est l'effet (ou effet principal) du facteur  $X_i$ ,  $e$  est l'écart.

$a_i (i = 1, 2)$  représente le coefficient des facteurs  $X (i = 1, 2)$ .

$(i = 1, 2)$  représente l'effet du changement d'un facteur du niveau bas vers le niveau haut L'interaction  $X_1 X_2$  représente l'effet quand les deux facteurs varient en même temps.

Le logiciel MINITAB 16.1 est utilisé pour identifier statistiquement les facteurs (termes) les plus significatifs en déterminant les équations du modèle.

Dans ce cas, les réponses  $Y_i$  correspondant aux : diamètre ( $d_{10}$ ), la teneur en matière active (% T) et la constante de libération d'Higuchi ( $K_H$ ) en fonction des facteurs étudiés sont données par les équations suivantes (1-3). Les calculs détaillés sont donnés en annexe.

- **Plan d'expériences 1**

La modélisation par le logiciel « Minitab-DOE-analyse factorielle » donne les équations mathématiques suivantes :

$$\%T = 9,35 + 0,36 X_1 + 1,85 X_2 - 0,13 X_1 X_2 \quad (1)$$

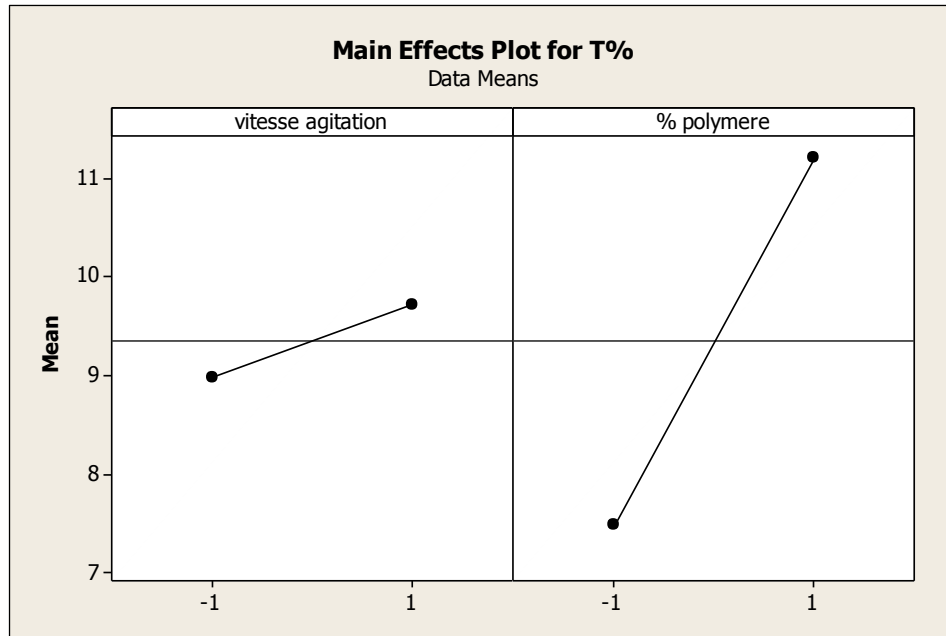
$$d_{10} = 74,80 - 20,20 X_1 + 17,95 X_2 - 5,85 X_1 X_2 \quad (2)$$

$$K_H^* = 7,84 + 4,45 X_1 - 2,29 X_2 - 1,35 X_1 X_2 \quad (3)$$

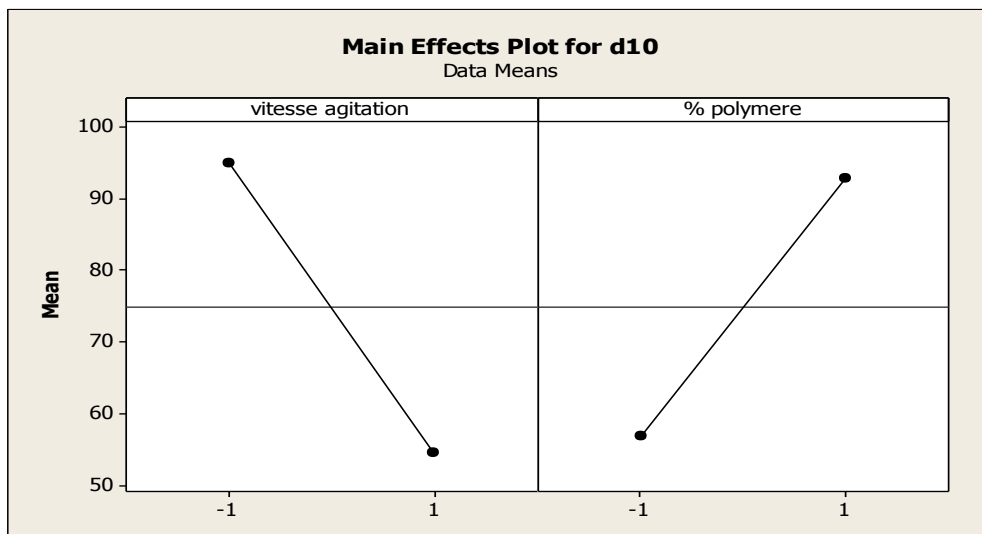
➤ **Effet principal**

Pour une meilleure et facile compréhension des effets principaux des paramètres, nous avons tracé graphiquement ces résultats. Les figures B-5-1 et B-5-2 montrent un effet significatif positif de la concentration en polymère sur la taille des microparticules et sur la teneur en matière active. Cela est expliqué par l'augmentation de la viscosité

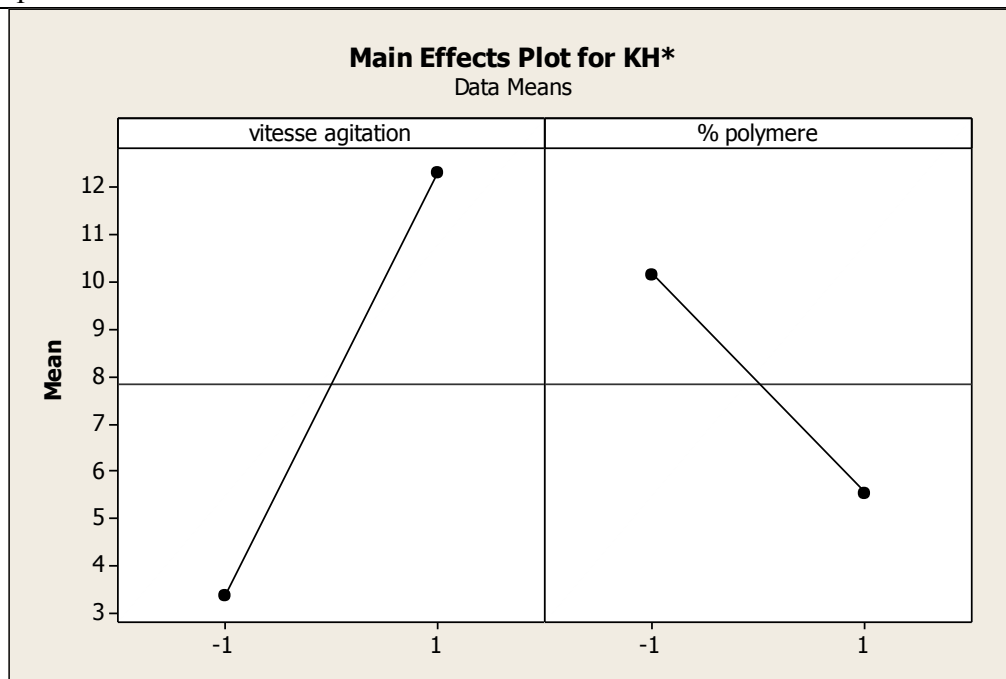
de la phase organique qui augmente avec l'augmentation de la concentration en polymère. Ces résultats sont en accord avec la littérature (Benoit et al., 1999). Par ailleurs, l'effet de ce paramètre est négatif et moins remarquable sur la vitesse de libération (figure B-5-3).



**Figure B-5-1** : Effet de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en PRX dans les microparticules



**Figure B-5-2** : Effet de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur le diamètre des microparticules



**Figure B-5-3** : Effet de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la libération du piroxicam

Concernant la vitesse d'agitation, celle-ci influe de manière significative négative sur la taille des microsphères. Lorsqu'on augmente la vitesse d'agitation (+1), les tailles des microparticules diminuent, parce que les forces de cisaillement deviennent plus importantes comme il a été prouvé par Song *et al.* (2013) (figure B-5-2). Ce facteur influe de façon assez faible sur la teneur en matière active (figure B-5-1), mais possède un effet positif important sur la vitesse de libération (figure B-5-3).

#### ➤ *Interaction des variables*

Comme nous étudions un plan factoriel à deux niveaux, la réponse obtenue par le modèle mathématique évolue linéairement par rapport à chaque variable. L'interaction entre les variables est aussi évaluée dans ce cas, comme le montre les représentations suivantes.

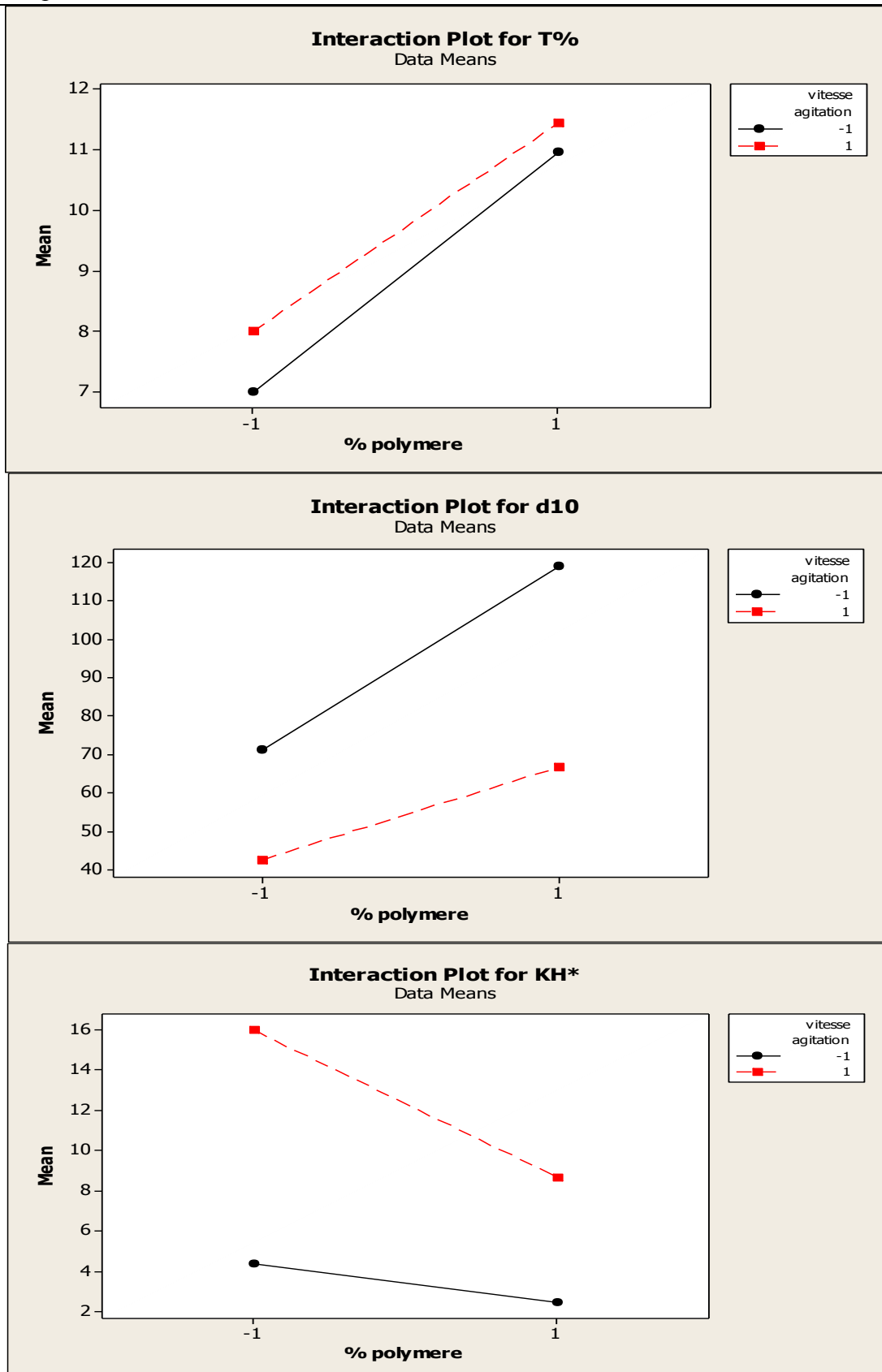
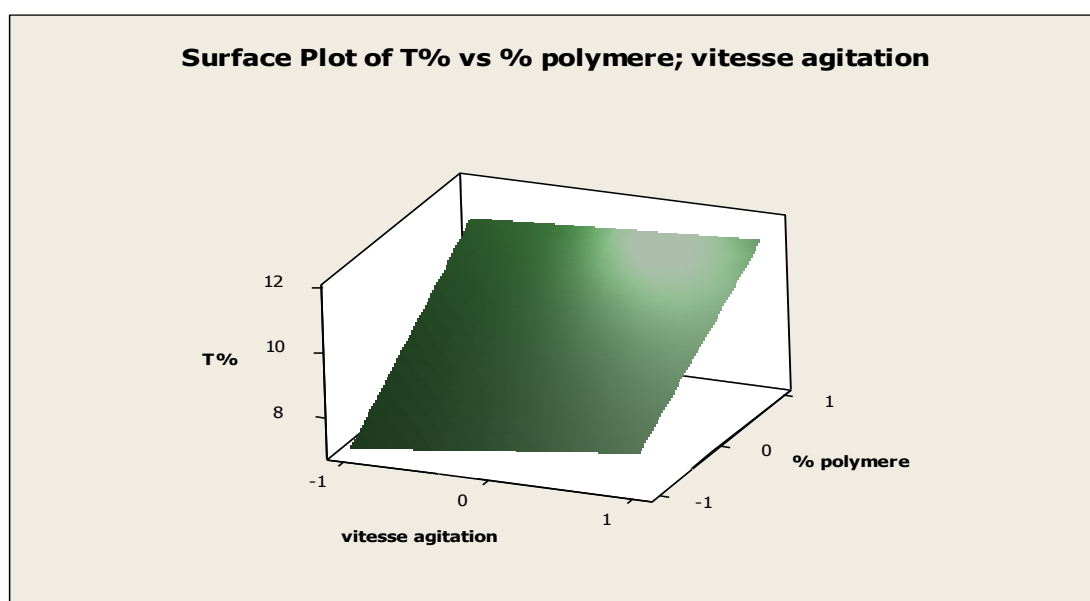


Figure B-5-4 : Effet des interactions de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en PRX, la taille des microparticules et lalibération du piroxicam

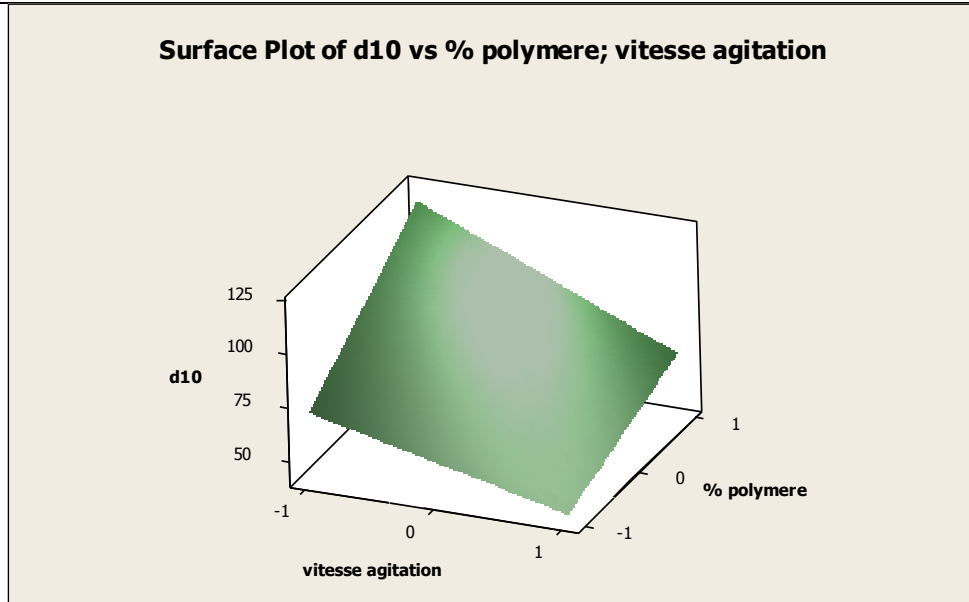
L'effet du % en polymère change suivant que la vitesse d'agitation est au niveau -1 ou +1. Cela signifie qu'une interaction entre ces deux facteurs s'est manifestée. On dit alors que les variables sont plus ou moins dépendants, surtout dans le cas des réponses  $d_{10}$  et  $K_H$ .

➤ *Représentation en surface et en contour des résultats*

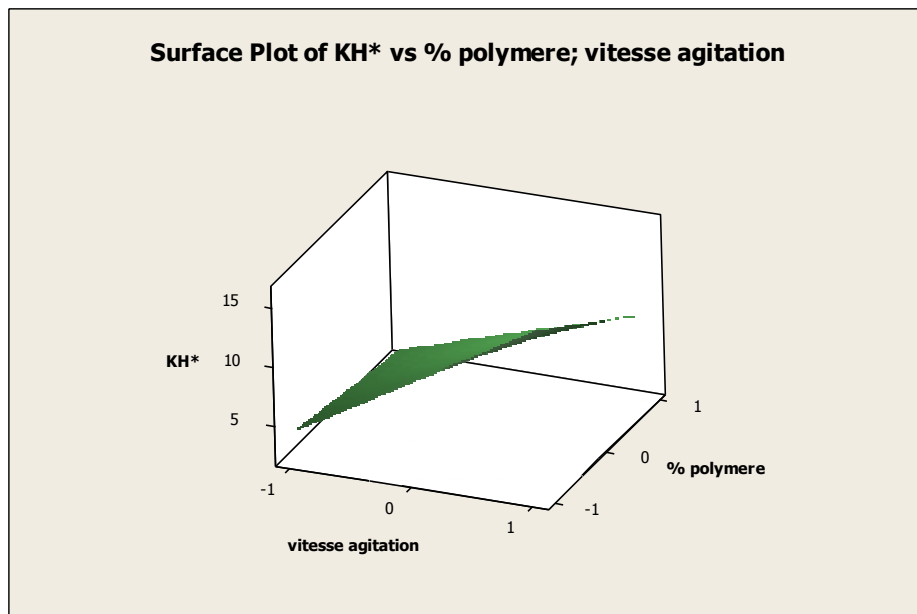
Les réponses étudiées sont représentées en 3 dimensions sous forme d'une surface de réponse en fonction de la concentration en polymère et de la vitesse d'agitation (Figure B-5-5, 6 et 7) et en deux dimensions sous forme d'une représentation topographique également en fonction de la concentration en polymère et de la vitesse d'agitation (Figure B-5-8, 9 et 10). Ce type de représentation ne permet de visualiser que deux paramètres (ainsi que la réponse choisie) simultanément. Il a donc fallu fixer un des facteurs étudiés.



**Figure B-4-5** : Représentation en surface des effets de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en piroxicam.



**Figure B-5-6** : Représentation en surface des effets de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules



**Figure B-5-7** : Représentation en surface des effets de la concentration en polymère et la vitesse d'agitation sur la constante de libération  $K_H$

Dans le cas où il n'existe pas d'interactions entre les variables, on obtient une surface de réponse plane plus ou moins pointue, et une surface déformée en cas de présence d'interactions entre les facteurs. Les résultats obtenus montrent bien que les interactions existent dans presque tous les cas de modélisation.

Les graphiques « contour plot » permettent de choisir les conditions (variables) pour obtenir les microparticules avec les caractéristiques souhaitées. La représentation délimite des domaines de variation de la réponse en fonction des niveaux des facteurs étudiés.

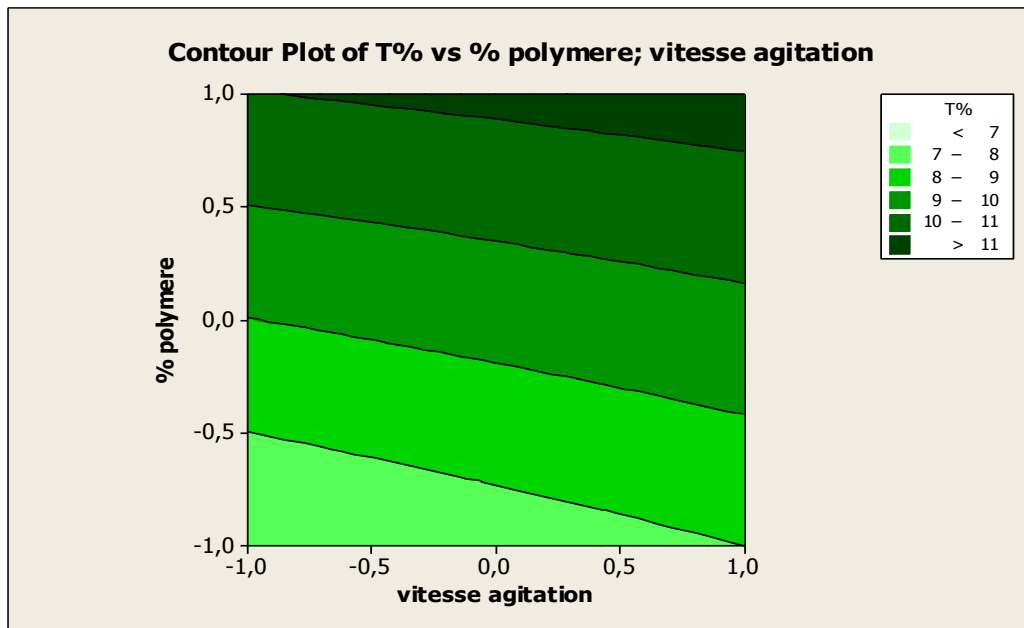


Figure B-5-8 :Le graphique des isoréponses de la teneur en matière active (%T) en fonction de la concentration en polymère/ la vitesse d'agitation

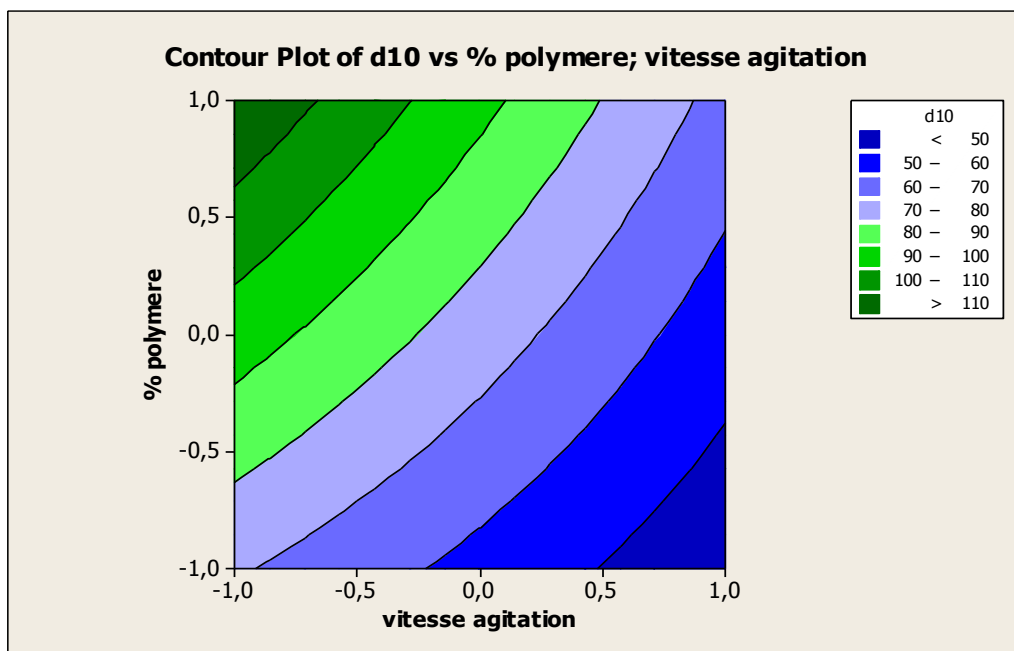
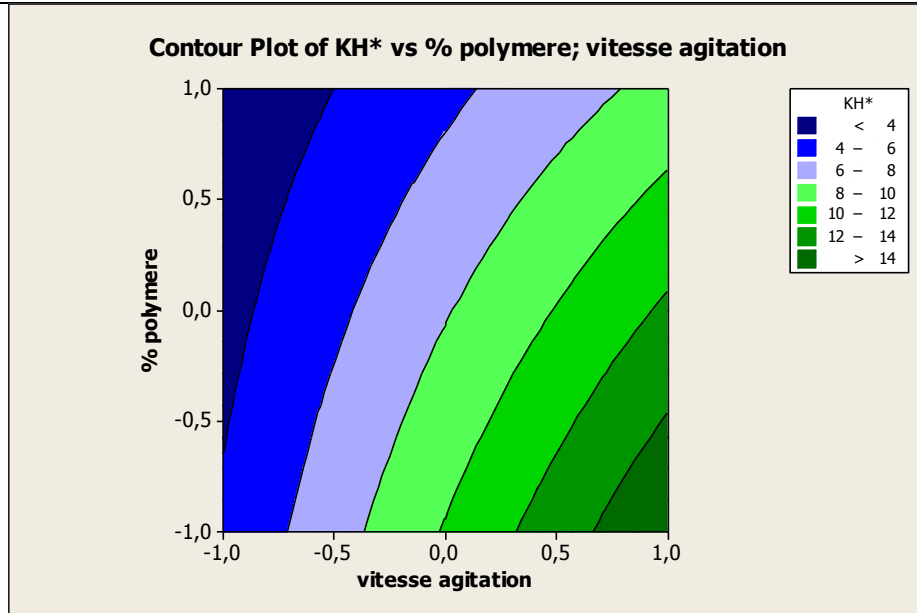


Figure B-5-9 : Le graphique des isoréponses de la taille des microparticules (d10) en fonction de la concentration en polymère/ la vitesse d'agitation



**Figure B-5-10:** Le graphique des isoréponses de la constante de libération ( $K_H$ ) en fonction de la concentration en polymère/ vitesse d'agitation

Les tracés de courbes isoréponses nous permettront donc d'optimiser et choisir les conditions expérimentales afin d'élaborer les microparticules appropriées avec des caractéristiques connues et désirées.

- **Plan d'expériences 2**

Dans ce plan d'expériences, les deux variables choisies sont la vitesse d'agitation et la nature de la matrice (%HPMC). Les résultats de l'analyse factorielle par le Minitab 16 sont représentés par les équations suivantes :

$$\%T = 18,00 - 1,24 X_1 + 5,70 X_2 - 2,74 X_1 X_2 \quad (4)$$

$$d_{10} = 63,35 - 10,85 X_1 - 11,65 X_2 + 6,35 X_1 X_2 \quad (5)$$

$$K_H^* = 8,40 + 1,20 X_1 + 4,47 X_2 - 0,97 X_1 X_2 \quad (6)$$

De même, graphiquement, on a représenté les effets principaux des paramètres (figures B-5-11, 12 et 13) et leurs interactions (figures B-5-14) pour mieux les visualiser et discuter.



➤ Effet principal

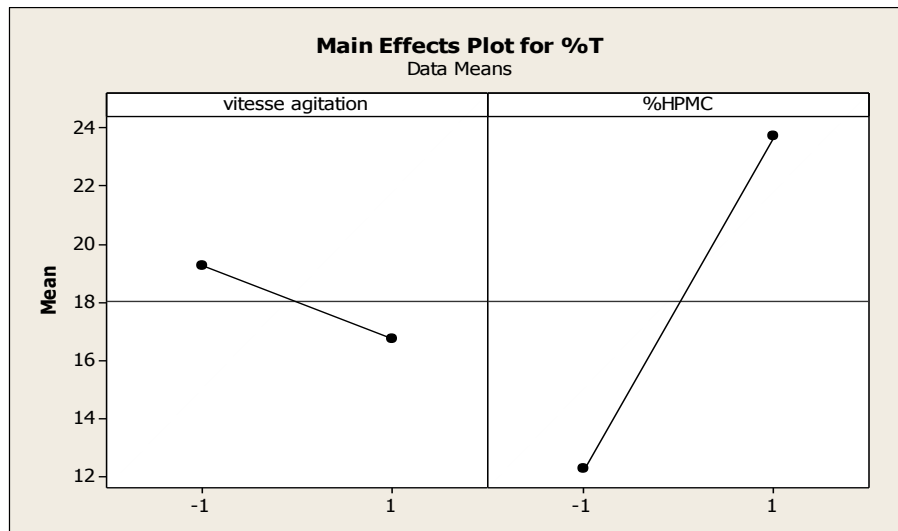


Figure B-5-11 : Effet de la nature du polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en piroxicam

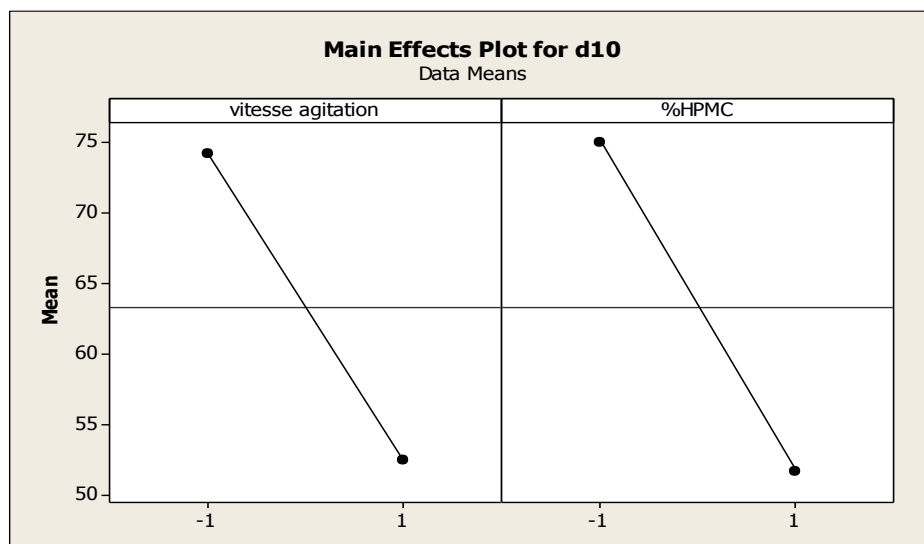
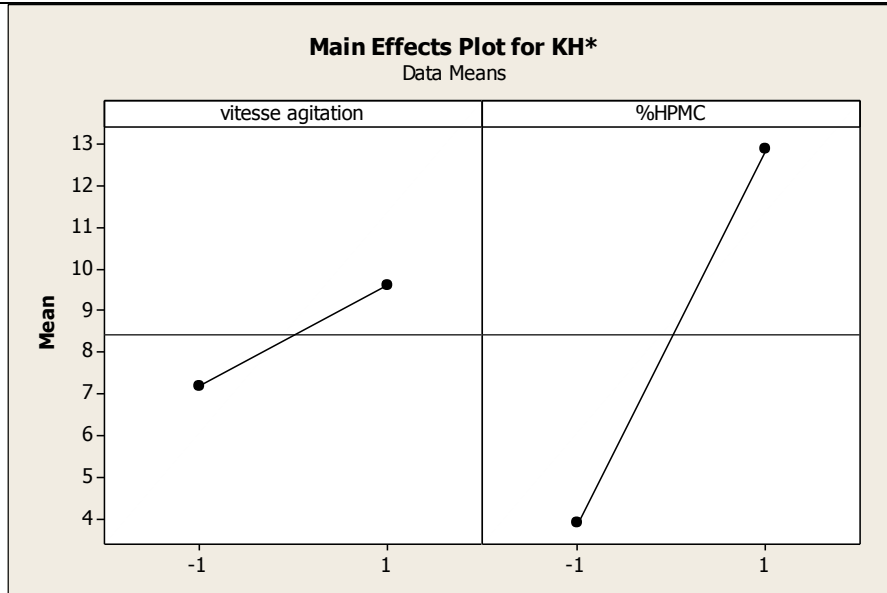


Figure B-5-12 : Effet de la matrice polymère (%HPMC) et la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules



**Figure B-5-13** : Effet de la matrice polymère (%HPMC) et la vitesse d'agitation sur la constante de libération du piroxicam

Les effets principaux du %HPMC sur les trois réponses sont importants. En effet, on remarque des effets positifs sur la teneur T% et  $K_H$  et un effet négatif sur la taille des microparticules.

Par ailleurs, l'effet principal de la vitesse d'agitation figure important surtout envers la taille des microparticules.

➤ *Interaction des effets*

Pour la teneur T% et la constante de libération  $K_H$ , on remarque une forte interaction traduite par l'intersection des deux droites ; les effets des deux variables sont dépendants l'un de l'autre. Pour la taille  $d_{10}$ , une faible interaction entre les variables est notée.

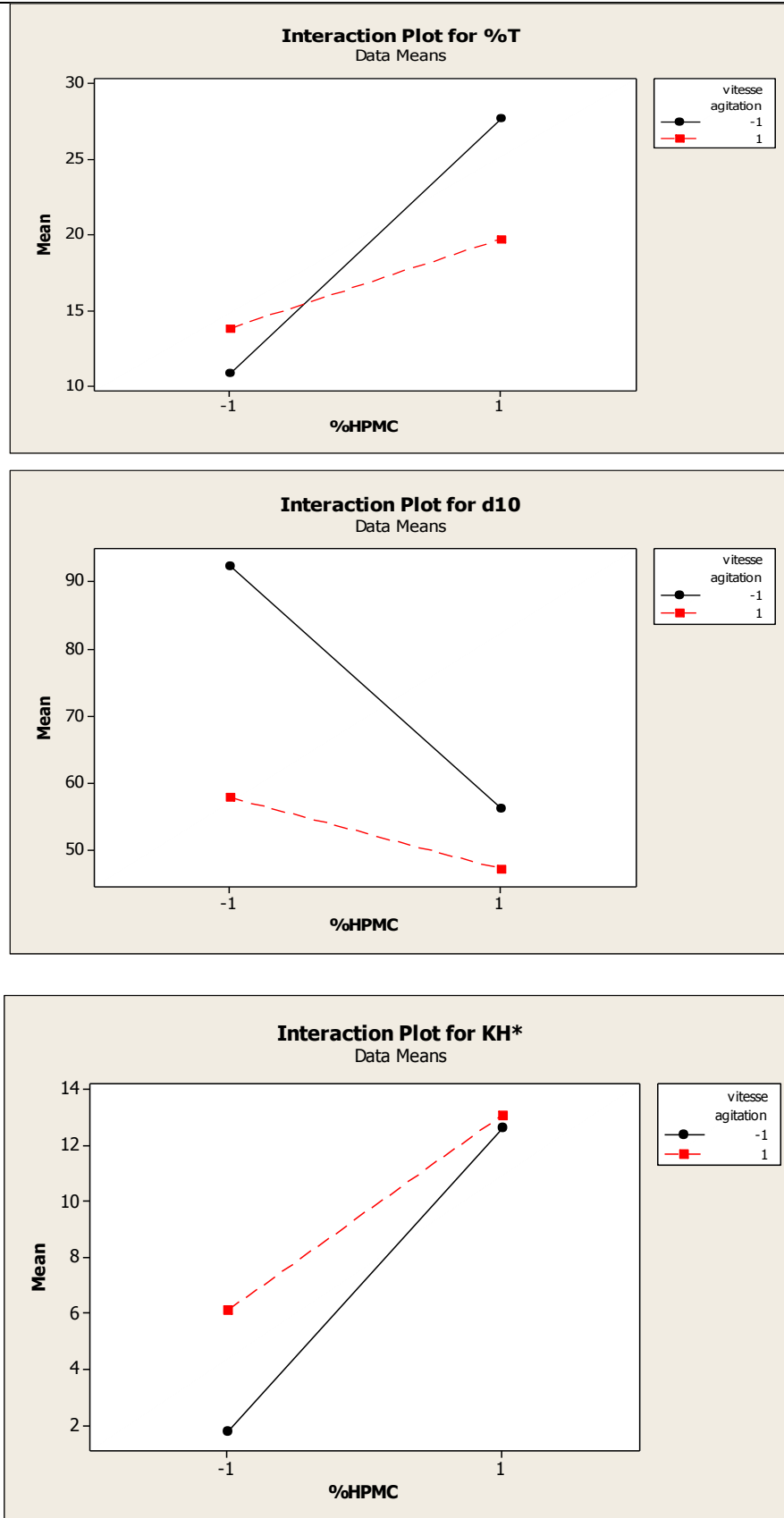
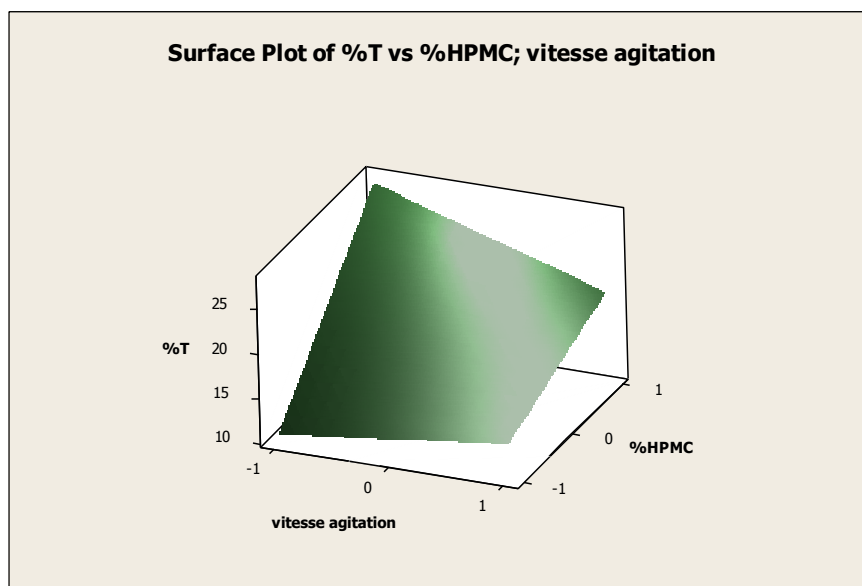


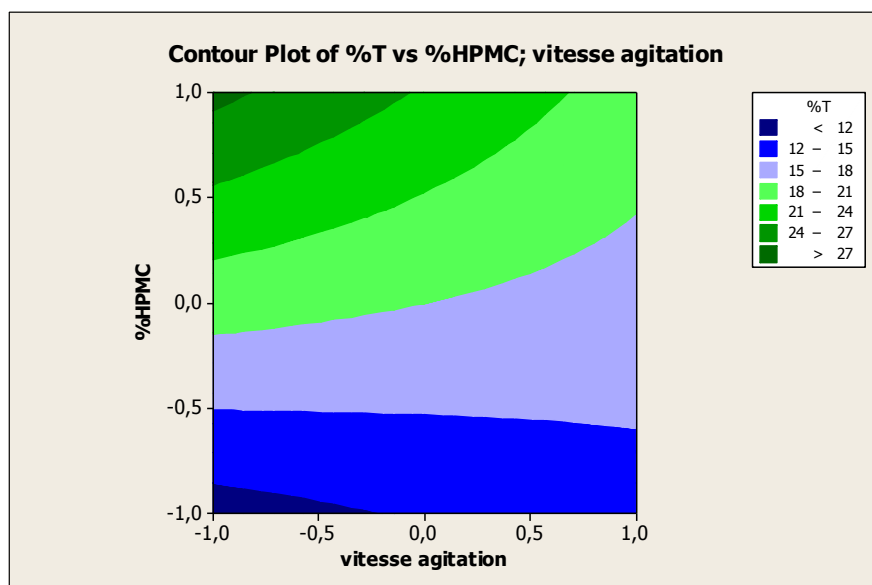
Figure B-5-14 : Effet des interactions de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en PRX, la taille des microparticules et la libération du piroxicam

➤ *Représentation en surface et en contour des résultats*

La représentation en surface et en « contour » des résultats est donnée par les figures suivantes :



**Figure B-5-15 :** Représentation en surface des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en PRX



**Figure B-5-16 :** Représentation en contour des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la teneur en PRX

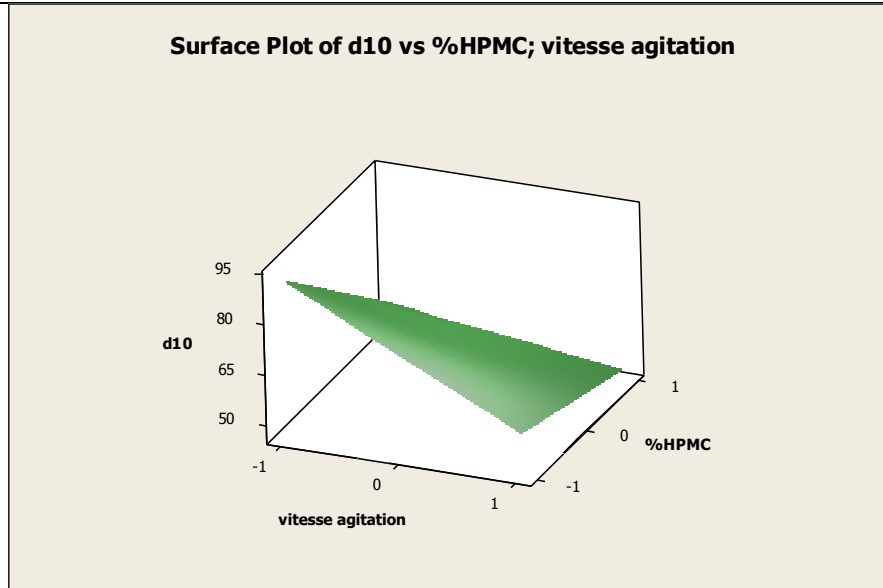
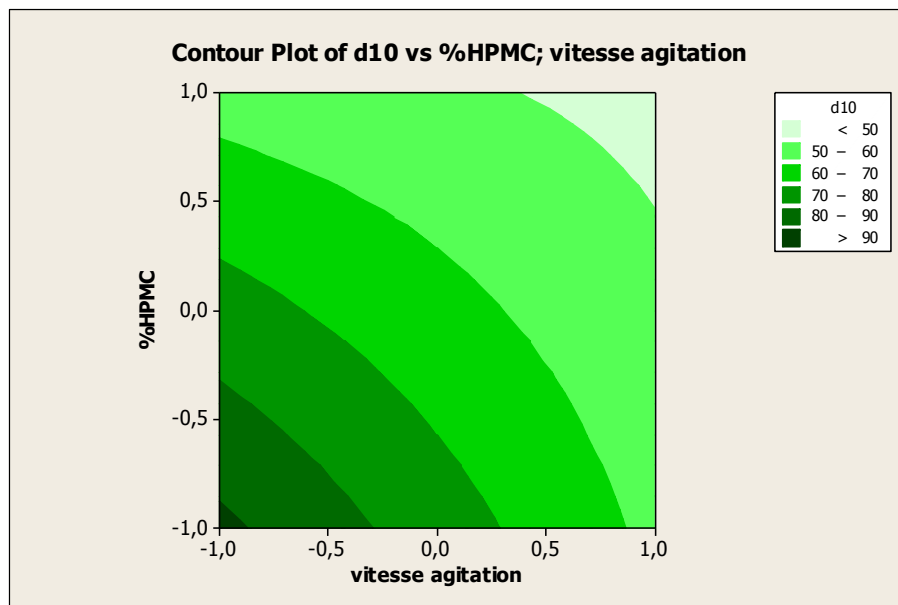


Figure B-5-17 : Représentation en surface des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules



FigureB-5-18 : Représentation en contour des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules

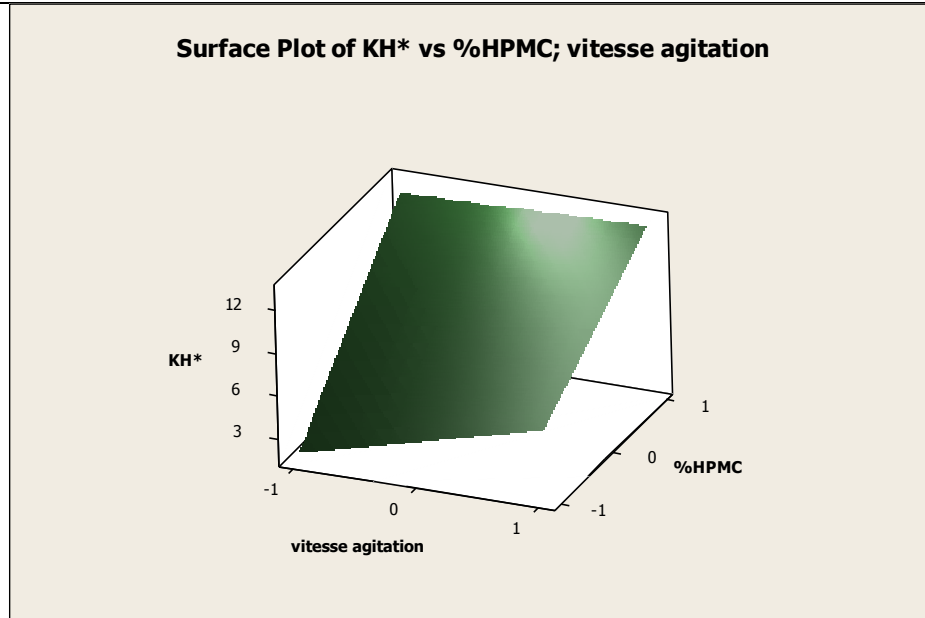


Figure B-5-19 : Représentation en surface des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la constante de libération du PRX

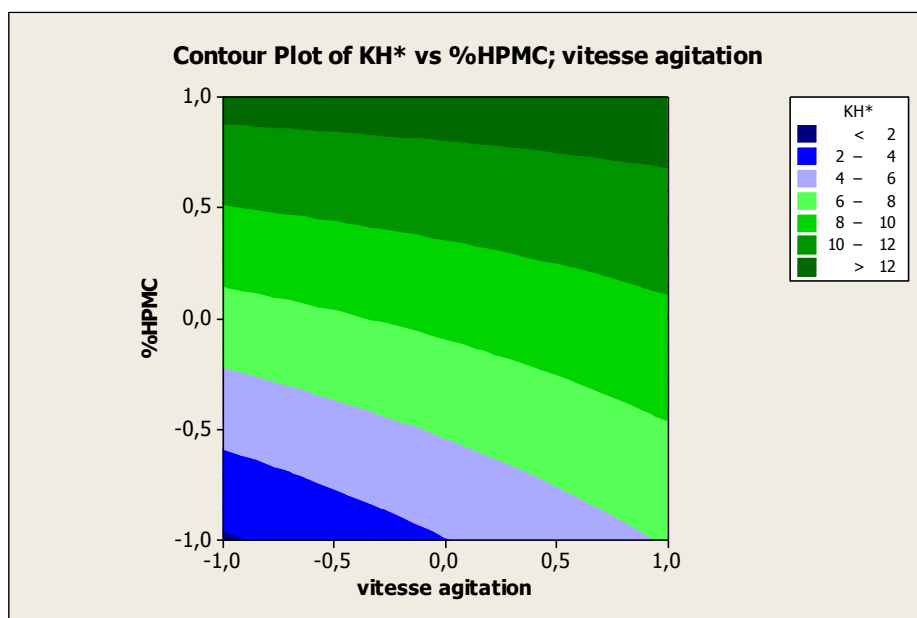


Figure B-5-20 : Représentation en contour des effets de la matrice polymère et la vitesse d'agitation sur la constante de libération du PRX

D'une part, les représentations en surface confirment la présence des interactions entre les variables. D'autre part, le « contour plot » permet d'identifier les domaines de variation de chaque réponse en fonction des variables étudiées (%HPMC, vitesse

d'émulsion). Par exemple, si on souhaite produire des microparticules avec une teneur en PRX supérieure à 27%, il faut choisir des niveaux hauts de %HPMC et un niveau bas de vitesse d'émulsion (figure B-5-16).

Il faut bien évidemment noter que cette modélisation est réalisée dans un domaine bien précis de variables et qu'elle est donc valable seulement dans ce domaine et qu'on peut vérifier et étendre le domaine par la réalisation d'expériences supplémentaires avec des niveaux compris entre -1 et +1 et plus élargis.

#### **4. Conclusions**

Dans cette étude, la technique de la microencapsulation par émulsion évaporation de solvant a été utilisée pour préparer des microsphères de piroxicam composées d'éthyle de cellulose. Les propriétés physiques des microsphères ont été étudiées. Les résultats ont montré que la taille, la teneur en matière active et la vitesse de libération du PRX sont influencées par la nature et la concentration du polymère ainsi que la vitesse d'émulsion.

Ainsi, le Logiciel Minitab 16.1 a été utilisé pour l'exploration des résultats. Des équations théoriques reliant les variables sélectionnées du procédé et les caractéristiques des microparticules ont été obtenues et ont permis d'évaluer et quantifier les effets de ces facteurs. En outre, les effets principaux et les interactions entre les variables ont été nettement examinés par les présentations graphiques en surface et en contour.

Les résultats de cette modélisation ont montré l'existence réelle d'interactions entre les paramètres et qui interviennent dans les propriétés mesurées des microparticules à savoir la taille, la teneur en PRX et sa constante de libération.

**Références :**

Benoit M.A., Baras B., Gillbard J.(1999). Preparation and characterization of protein-loaded poly( $\epsilon$ -caprolactone) microparticles for oral vaccine delivery, *Int. J. Pharm.*, 184, 73–84.

Chattopadhyay H., Amit Kumar De., and SriparnaDatta. (2014) Novel Starch-PVA Polymer for Microparticle Preparation and Optimization Using Factorial Design Study.*International Scholarly Research Notices* .Volume 2015, Article ID 261476, 8 pages

Patel JK., Patel MM. (2007) Stomach specific anti-helicobacter pylori therapy: Preparation and evaluation of amoxicillin-loaded chitosan mucoadhesive microspheres. *Curr Drug Deliv.* 4:41-50.

Pravin B. Nalawade, Anuradha K. Gajjar (2016) Microencapsulation of lutein extracted from marigold flowers (*Tagetes erecta* L.) using full factorial design. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 33, 75-87.

Rameshwar K. Deshmukh and Jitendra B. Naik. (2014) Study of formulation variables influencing polymeric microparticles by experimental design. *ADMET & DMPK* 2(1) 63-70.

Sarisozen C, Arica B, Orman MN, Hincal AA, Calis S.( 2010). Optimization of prednisolone acetate-loaded chitosan microspheres using a  $2^3$  factorial design for preventing restenosis. *Drug*;17:178-86.

Song X, Song S-K, Zhao P, Wei L-M, Jiao H-S. (2013). $\beta$ -methasone-containing biodegradable poly(lactide-co-glycolide) acid microspheres for intraarticular injection: effect of formulation parameters on characteristics and in vitro release. *Pharm DevTechnol*;18(5):1220–9.

Varshosaz J, Keihanfar M.( 2001).Development and evaluation of sustained-release propranolol wax microspheres. *J. Microencapsul.*18:277-84.

Zhang AY, Fan TY.(2009).Optimization of riboflavin sodium phosphate loading to calcium alginate floating microspheres by response surface methodology. *Beijing Da XueXueBao* .41:682-6.



# **Conclusion Générale**

## Conclusion Générale

---

Les techniques physico-chimiques de formulation de principes actifs visant à modifier leur biodisponibilité et leur absorption sont variées. L'encapsulation et l'inclusion dans les complexes cyclodextrines font partie des techniques les plus répandues pour l'amélioration de la solubilité du principe actif.

S'agissant du Piroxicam, principe actif anti-inflammatoire et très faiblement soluble dans l'eau ; dans ce travail, de nouvelles formulations ont été développées et caractérisées :

Des microsphères à base de dérivées de cellulose (éthylcellulose seule et mélange d'éthylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose) et contenant le piroxicam (PRX) pur ont été préparées par le procédé de microencapsulation par simple émulsion - évaporation de solvant. Les effets de la nature de la matrice et de la vitesse d'agitation de l'émulsion sur les caractéristiques des microparticules sont étudiés dans ce cas. Les résultats obtenus ont montré que :

- L'augmentation de la vitesse d'agitation permet de diminuer la taille des microparticules EC/PRX et d'augmenter la vitesse de libération du principe actif.
- La nature de la matrice influe énormément sur la morphologie et la structure des microparticules. Egalement, elle agit sur la vitesse de dissolution du principe actif, qui devient plus rapide en incluant l'hydroxypropylméthylcellulose comme co-matrice.

La complexation du piroxicam dans la  $\beta$ -cyclodextrine (CD) et l'encapsulation du complexe obtenu et du mélange physique (PRX-CD) dans l'éthylcellulose et hydroxypropylméthylcellulose comme matrices ont abouti à de bons résultats. Ces nouveaux systèmes ont permis, à la fois, d'améliorer la solubilité du Piroxicam et de contrôler sa libération dans le milieu extérieur. Ces nouvelles formulations sont très prometteuses pour une bonne absorption du médicament.

Les différents systèmes réalisés (microsphères, complexe et mélange physique PRX-CD) ont été caractérisés par différentes techniques comme la diffraction des

## Conclusion Générale

---

rayons X, la spectroscopie Infrarouge, la microscopie optique et électronique à balayage.

L'étude des cinétiques de libération du piroxicam encapsulé dans un milieu acide (pH=1,2) et la modélisation du transfert de matière en utilisant les modèles d'Higuchi et de Korsmeyer-Peppas ont permis de conclure que le mécanisme de libération du principe actif est gouverné par la diffusion selon un régime non ou quasi Fickien.

Enfin, en adoptant la méthodologie des plans d'expériences, les effets de certains paramètres et leurs interactions comme la vitesse d'agitation, la concentration et composition en polymère sur la taille des microparticules, la teneur en matière active et la vitesse de libération du PRX (constante d'Higuchi) sont vigoureusement discutés et évalués par modélisation en utilisant le logiciel Minitab 16.1.

Une partie des travaux réalisés dans le cadre de cette thèse a fait l'objet d'une publication dans une revue de renommée internationale :

**OumElkheirKhoukhi, Zineb El Bahri, KheiraDiaf, MiladBaitiche, Piroxicam/ $\beta$ -cyclodextrin complex included in cellulose derivatives-based matrix microspheres as new solid dispersion-controlled release formulations, Chemical Papers 70 (6) 828–839 (2016) DOI: 10.1515/chempap-2016-0014. <http://link.springer.com/article/10.1515/chempap-2016-0014>**

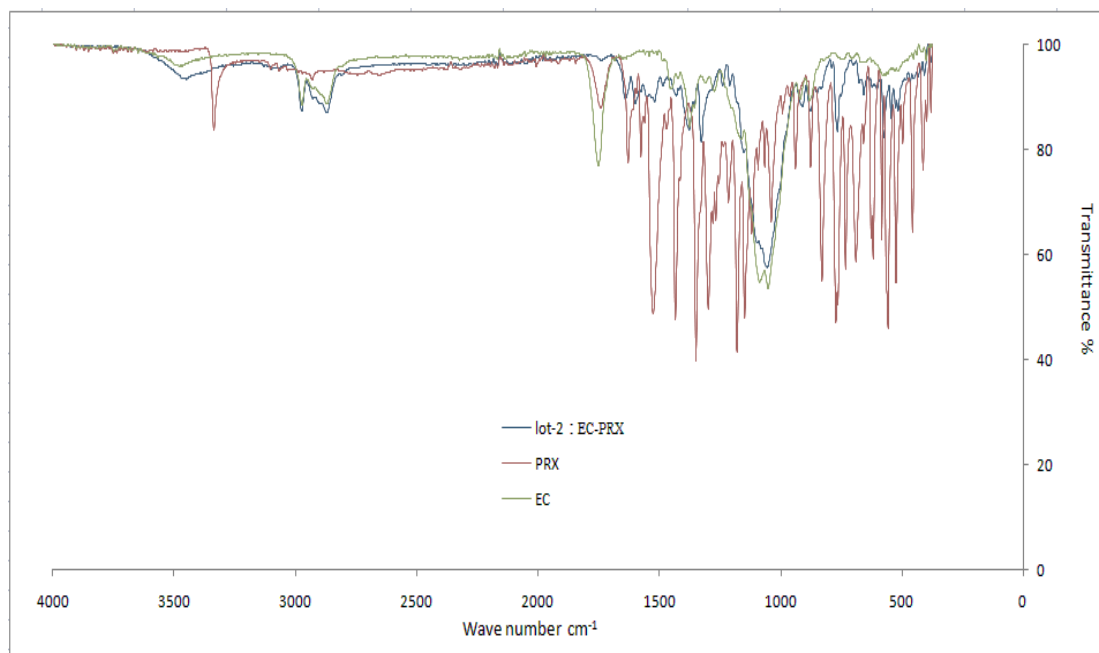
## Perspectives

Le présent travail est d'une grande envergure ; En effet, il s'agit de nouveaux systèmes vecteurs du piroxicam qui ont été élaborés dans ce projet. Les résultats sont très prometteurs pour la reproductibilité du procédé de fabrication de ces formulations à grande échelle, elle doit être réalisée avec des plans d'expériences bien établis. De plus, l'évaluation *In-vitro* de ces systèmes reste insuffisante, la réalisation des tests *In-vivo* est à prévoir dans l'avenir.

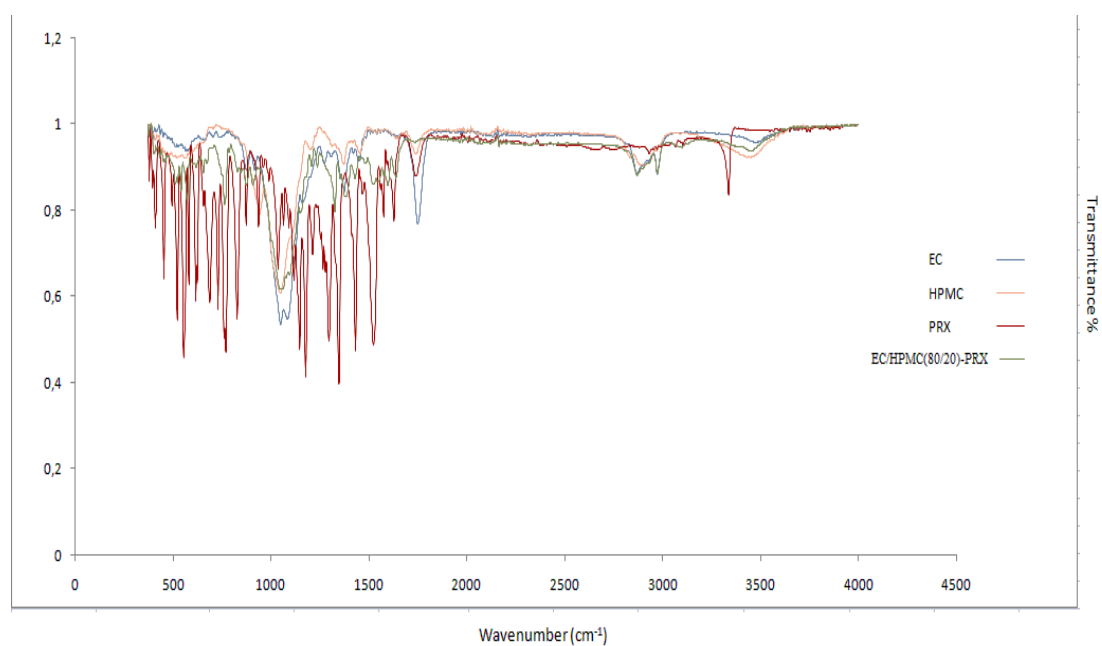
**Annexes**

## 1- Spectres infrarouges :

### a) Microsphères de PRX pur

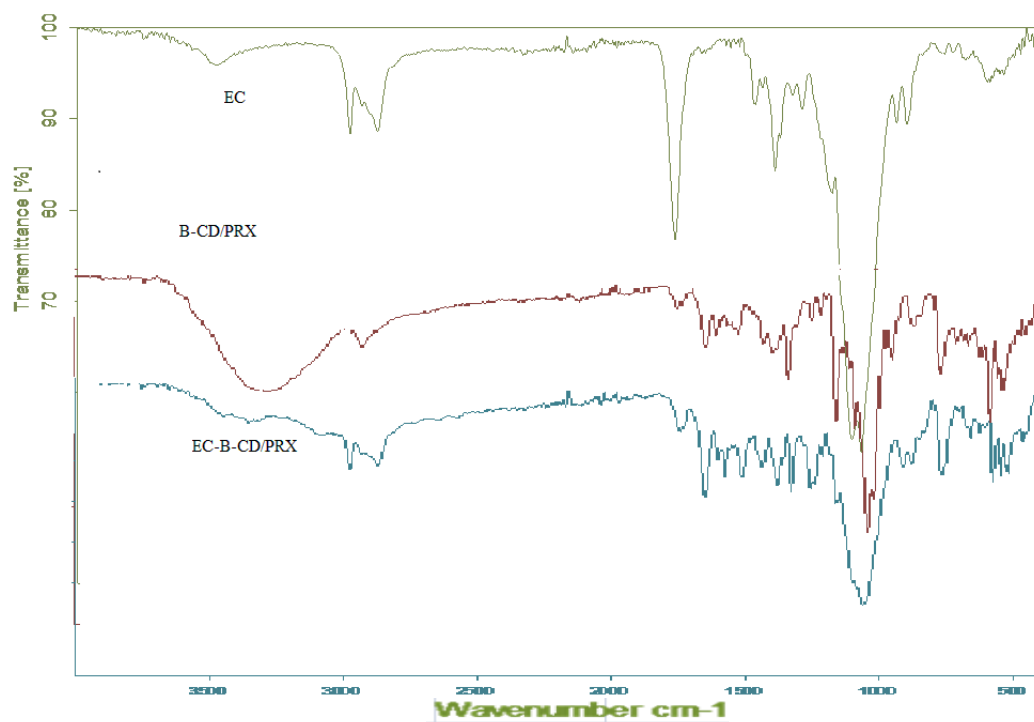


**Figure- 1 :** Spectre FTIR du lot n° 02 « EC-PRX » et ses produits de départ.

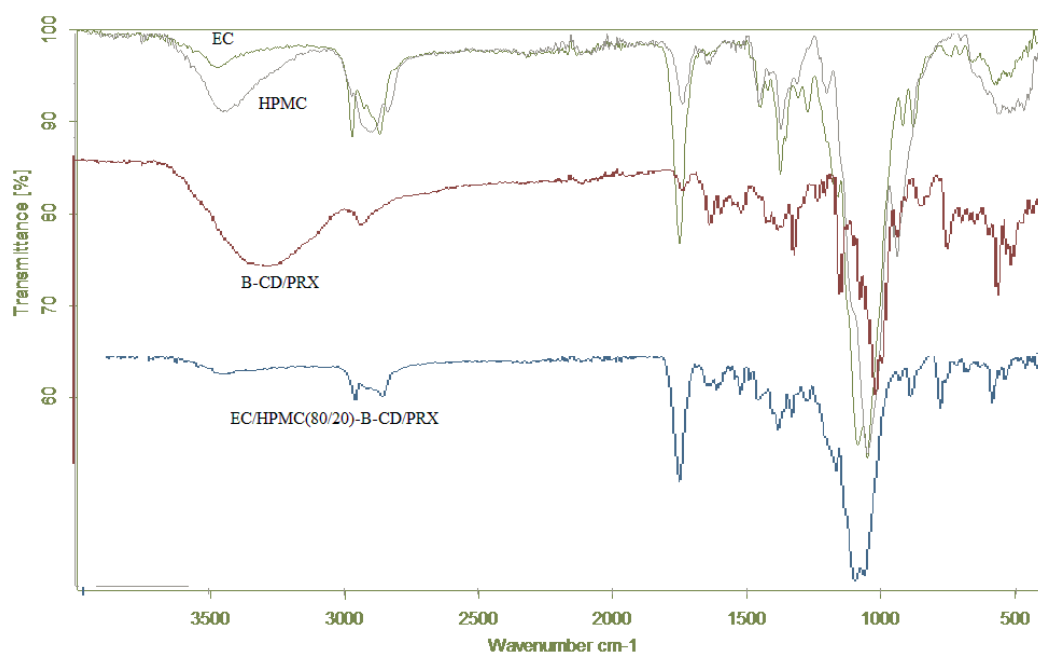


**Figure-2 :** Spectre FTIR du lot n° 04 « EC/HPMC (80/20)-(β-CD/PRX) » et ses produits de départ.

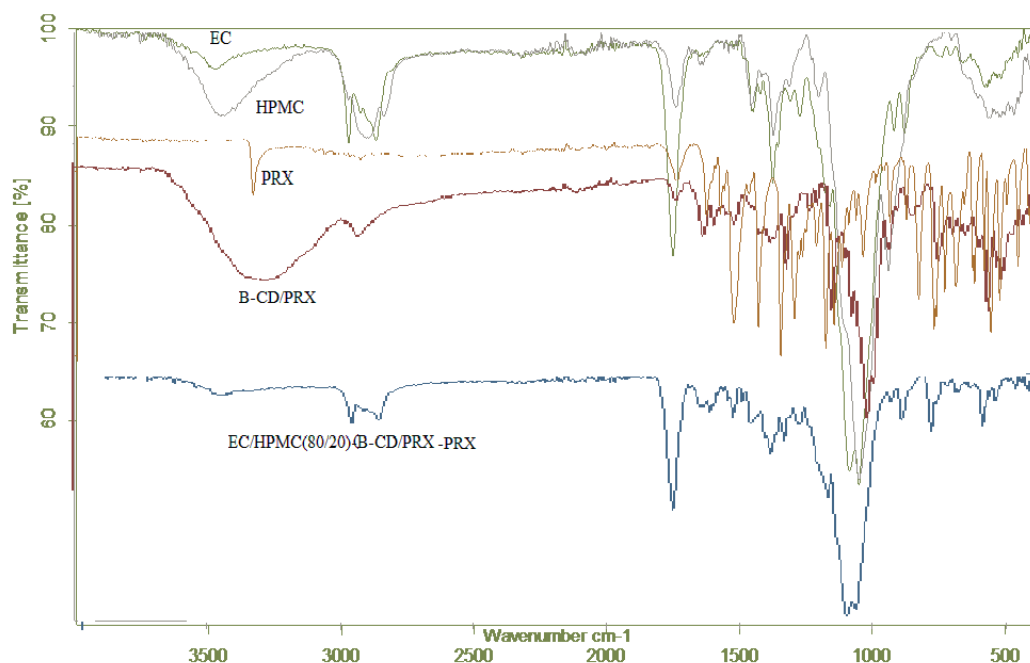
b) Microsphères de complexe B-CD/PRX



**Figure -3 :** Spectre FTIR du lot n° 07 « EC-(β-CD/PRX) » et ses produits de départ.

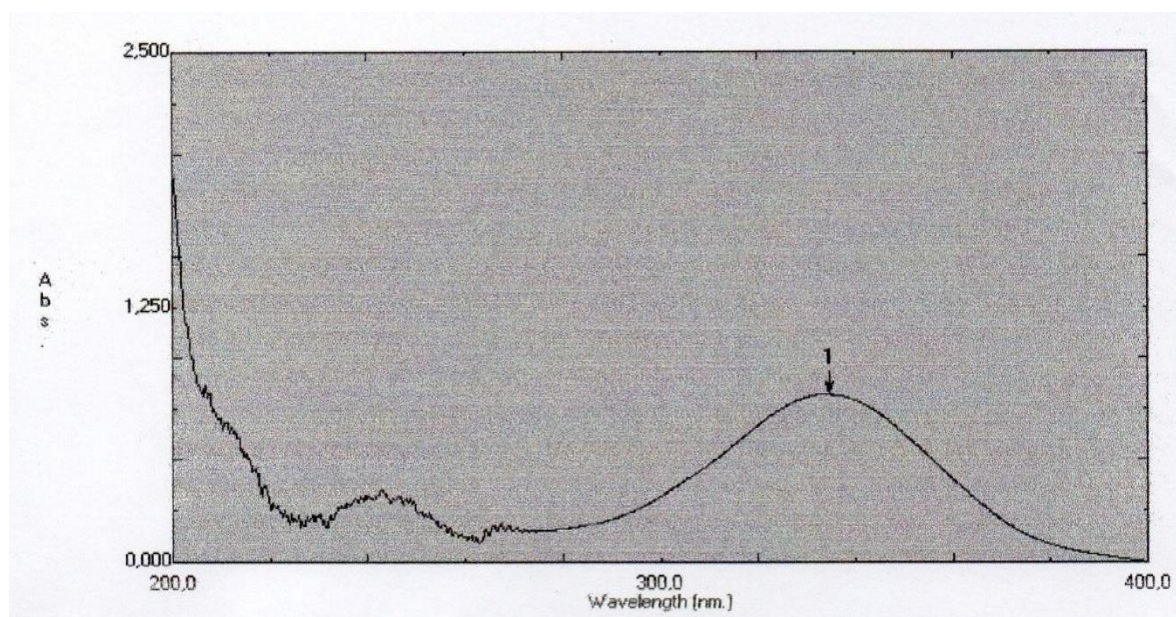


**Figure - 4 :** Spectre FTIR du lot n° 08 « EC/HPMC (80/20)-(β-CD/PRX) » et ses produits de départ.

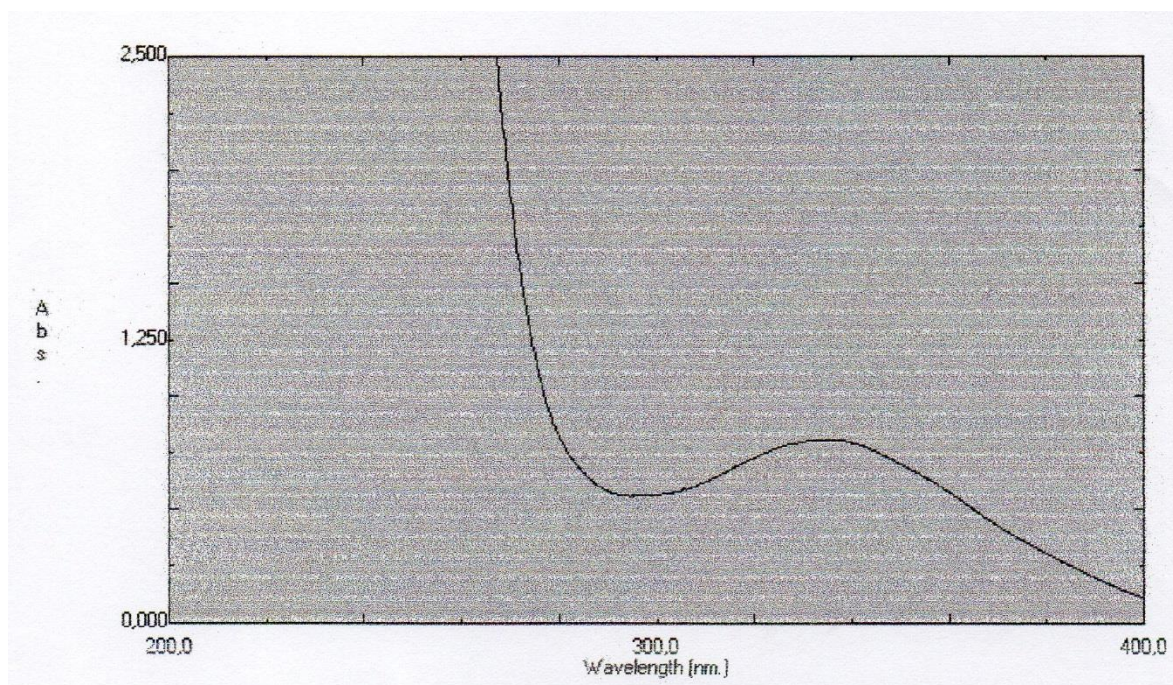


**Figure -5 :** Spectre FTIR du lot n° 09 « EC/HPMC (80/20)-(β-CD/PRX)-PRX » et ses produits de départ.

## 2- Spectres UV



**Figure -6 :** Spectre UV du complexe PRX/β-CD dans le PH=1,2



**Figure -7** :Spectre UV du complexe PRX/β-CD dans l'éthanol



### 3- Feuilles de calcul de la distribution en taille

#### a. Microsphères chargées de PRX

Lot 01 :( EC-PRX) :

Microsphères fabriquées dans les conditions (0,7% PVA ; 30% PRX ; 5% Pol. ; 600 rpm).

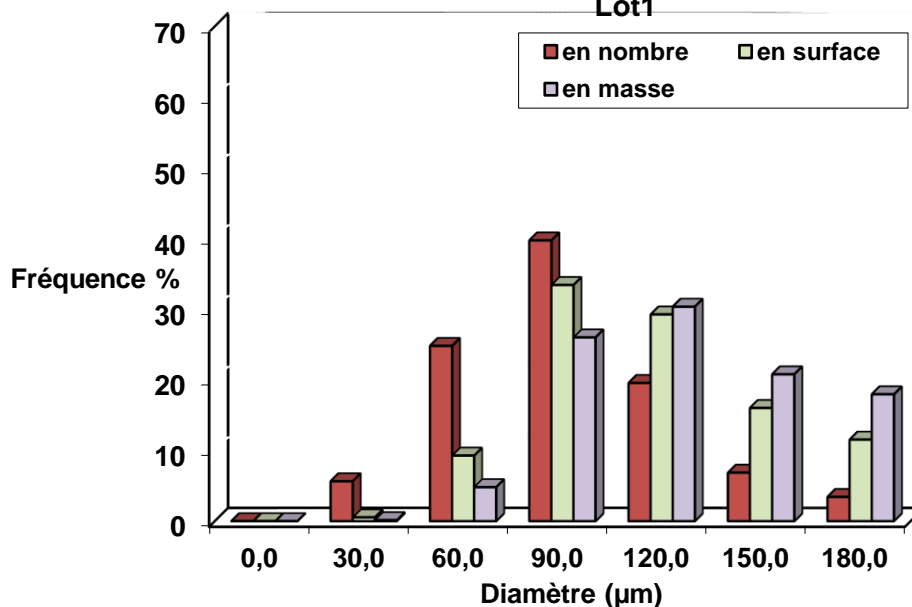
classe	centre de classe $d_i$ (mm)	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		$n_i$	$n_i*d_i$	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0
1	30,0	28	840	5,65	25200	0,53	756000	0,14	22680000
2	60,0	123	7380	24,80	442800	9,27	26568000	4,81	1594080000
3	90,0	197	17730	39,72	1595700	33,41	143613000	26,00	12925170000
4	120,0	97	11640	19,56	1396800	29,24	167616000	30,34	20113920000
5	150,0	34	5100	6,85	765000	16,02	114750000	20,77	17212500000
6	180,0	17	3060	3,43	550800	11,53	99144000	17,95	17845920000
<b>somme</b>		<b>496</b>	<b>45750</b>	<b>100,00</b>	<b>4776300</b>	<b>100,00</b>	<b>552447000</b>	<b>100,00</b>	<b>69714270000</b>

DIAMETRES MOYENS ( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	<b>92,2</b>
$(d_{20})^{1/2}$	=	<b>98,1</b>
$(d_{30})^{1/3}$	=	<b>103,7</b>
$d_{21}$	=	<b>104,4</b>
$d_{32}$	=	<b>115,7</b>
$d_{43}$	=	<b>126,2</b>

dispersion =  
**1,37**

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES**  
Lot1



Lot 02 :( EC-PRX) :

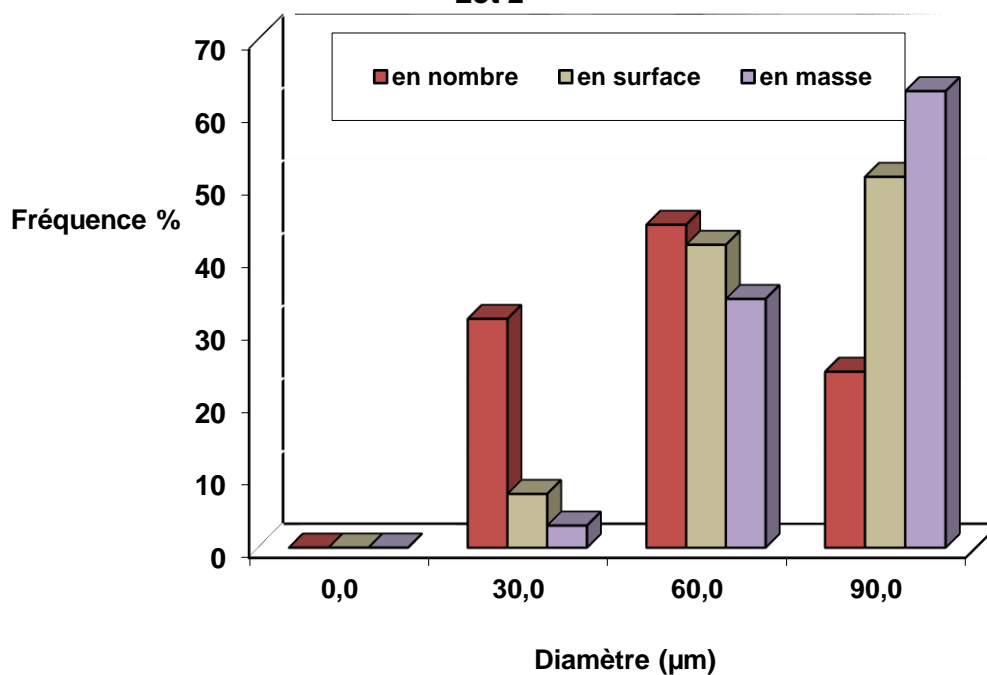
Microsphèresfabriquées dans les conditions (0,7%PVA ; 30%PRX; 5%Pol. ; 1000 rpm).

classe	centre de classe $d_i$ (mm)	effectif $n_i$	$n_i*d_i$	fréquence en nombre %	$n_i*d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i*d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i*d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0
1	30,0	160	4800	31,43	144000	7,37	4320000	3,03	129600000
2	60,0	226	13560	44,40	813600	41,64	48816000	34,18	2928960000
3	90,0	123	11070	24,17	996300	50,99	89667000	62,79	8070030000
<b>somme</b>		<b>509</b>	<b>29430</b>	<b>100,00</b>	<b>1953900</b>	<b>100,00</b>	<b>142803000</b>	<b>100,00</b>	<b>11128590000</b>

DIAMETRES MOYENS ( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	57,8	dispersion = 1,35
$(d_{20})^{1/2}$	=	62,0	
$(d_{30})^{1/3}$	=	65,5	
$d_{21}$	=	66,4	
$d_{32}$	=	73,1	
$d_{43}$	=	77,9	

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES**  
Lot 2



Lot 03 :EC/HPMC(80/20)-PRX :

Microsphèresfabriquées dans les conditions (0,7% PVA ; 30% PRX; 5% Pol. ; 600rpm).

classe	centre de classe $d_i$ (mm)	effectif $n_i$	$n_i*d_i$	fréquence en nombre %	$n_i*d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i*d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i*d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0
1	50,0	202	10100	40,64	505000	10,09	25250000	4,11	1262500000
2	100,0	171	17100	34,41	1710000	34,17	171000000	27,82	17100000000
3	150,0	124	18600	24,95	2790000	55,74	418500000	68,08	62775000000
<b>somme</b>		<b>497</b>	<b>45800</b>	<b>100,00</b>	<b>5005000</b>	<b>100,00</b>	<b>614750000</b>	<b>100,00</b>	<b>81137500000</b>

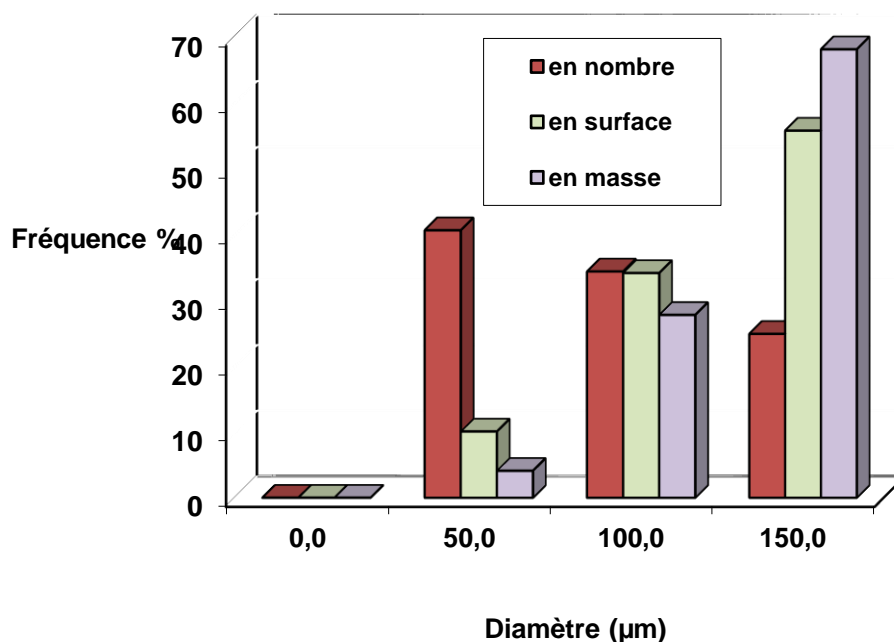
DIAMETRES MOYENS

( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	92,2
$(d_{20})^{1/2}$	=	100,4
$(d_{30})^{1/3}$	=	107,3
$d_{21}$	=	109,3
$d_{32}$	=	122,8
$d_{43}$	=	132,0

dispersion  
=  
1,43

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES  
Lot 3**



Lot 04 : EC/HPMC (80/20)–PRX :

Microsphères fabriquées dans les conditions (0,7% PVA ; 30% PRX; 5% Pol. ; 1000 rpm).

classe	centre de classe $d_i$ (mm)	effectif $n_i$	$n_i*d_i$	fréquence en nombre %	$n_i*d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i*d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i*d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0
1	30,0	25	750	5,04	22500	0,60	675000	0,18	20250000
2	60,0	88	5280	17,74	316800	8,38	19008000	5,10	1140480000
3	90,0	247	22230	49,80	2000700	52,93	180063000	48,33	16205670000
4	120,0	100	12000	20,16	1440000	38,10	172800000	46,38	20736000000
5	150,0	23	3450	4,64	517500	13,69	77625000	20,84	11643750000
6	180,0	13	2340	2,62	421200	11,14	75816000	20,35	13646880000
<b>somme</b>		<b>496</b>	<b>46050</b>	<b>100,00</b>	<b>3780000</b>	<b>100,00</b>	<b>372546000</b>	<b>100,00</b>	<b>63393030000</b>

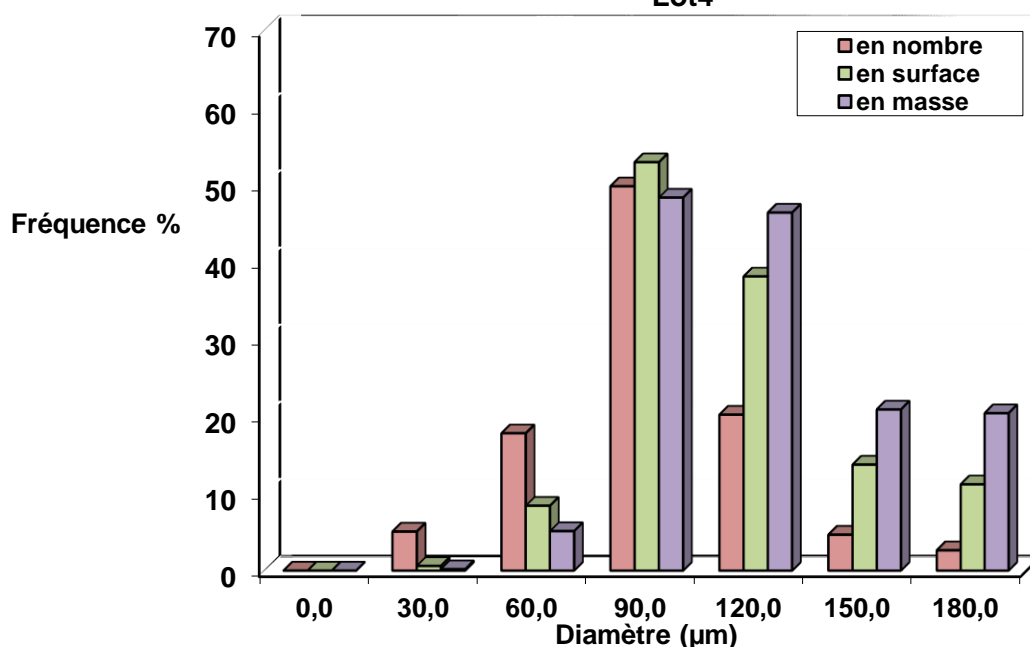
DIAMETRES MOYENS

( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	92,8
$(d_{20})^{1/2}$	=	87,3
$(d_{30})^{1/3}$	=	90,9
$d_{21}$	=	82,1
$d_{32}$	=	98,6
$d_{43}$	=	170,2

dispersion  
=  
1,83

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES Lot4**



Lot 05 :EC/HPMC (50/50)-PRX :

classe	centre de classe $d_i$ (mm)	effectif $n_i$	$n_i*d_i$	fréquence en nombre %	$n_i*d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i*d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i*d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0		0
1	30,0	184	5520	36,58	165600	8,77	4968000	3,43	149040000
2	60,0	218	13080	43,34	784800	41,56	47088000	32,55	2825280000
3	90,0	82	7380	16,30	664200	35,18	59778000	41,32	5380020000
4	120,0	19	2280	3,78	273600	14,49	32832000	22,70	3939840000
<b>somme</b>		<b>503</b>	<b>28260</b>	<b>100,00</b>	<b>1888200</b>	<b>100,00</b>	<b>144666000</b>	<b>100,00</b>	<b>12294180000</b>

DIAMETRES MOYENS

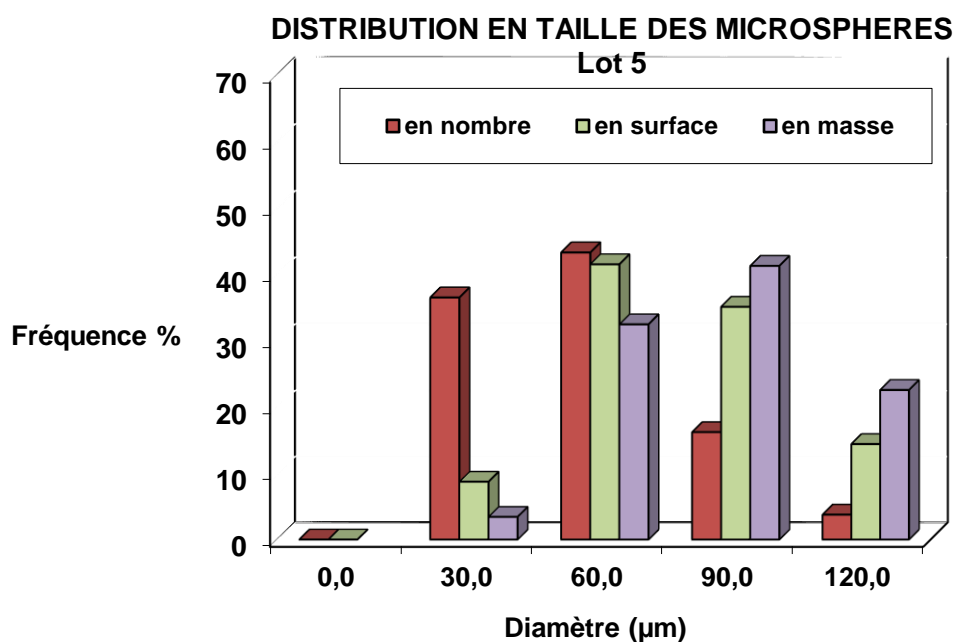
( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	56,2
$(d_{20})^{1/2}$	=	61,3
$(d_{30})^{1/3}$	=	66,0
$d_{21}$	=	66,8
$d_{32}$	=	76,6
$d_{43}$	=	85,0

dispersion

=  
1,51

Microsphères fabriquées dans les conditions (0,7% PVA ; 30% PRX; 5% Pol. ; 600 rpm).



Lot 06 :EC/HPMC (50/50)–PRX :

Microsphèresfabriquées dans les conditions (0,7% PVA ; 30% PRX; 5% Pol. ; 1000 rpm).

classe	centre de classe $d_i$ (mm)	effectif $n_i$	$n_i*d_i$	fréquence en nombre %	$n_i*d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i*d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i*d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0
1	30,0	251	7530	49,41	225900	17,32	6777000	8,50	203310000
2	60,0	223	13380	43,90	802800	61,56	48168000	60,41	2890080000
3	90,0	34	3060	6,69	275400	21,12	24786000	31,09	2230740000
<b>somme</b>		<b>508</b>	<b>23970</b>	<b>100,00</b>	<b>1304100</b>	<b>100,00</b>	<b>79731000</b>	<b>100,00</b>	<b>5324130000</b>

DIAMETRES  
MOYENS

( $\mu\text{m}$ )

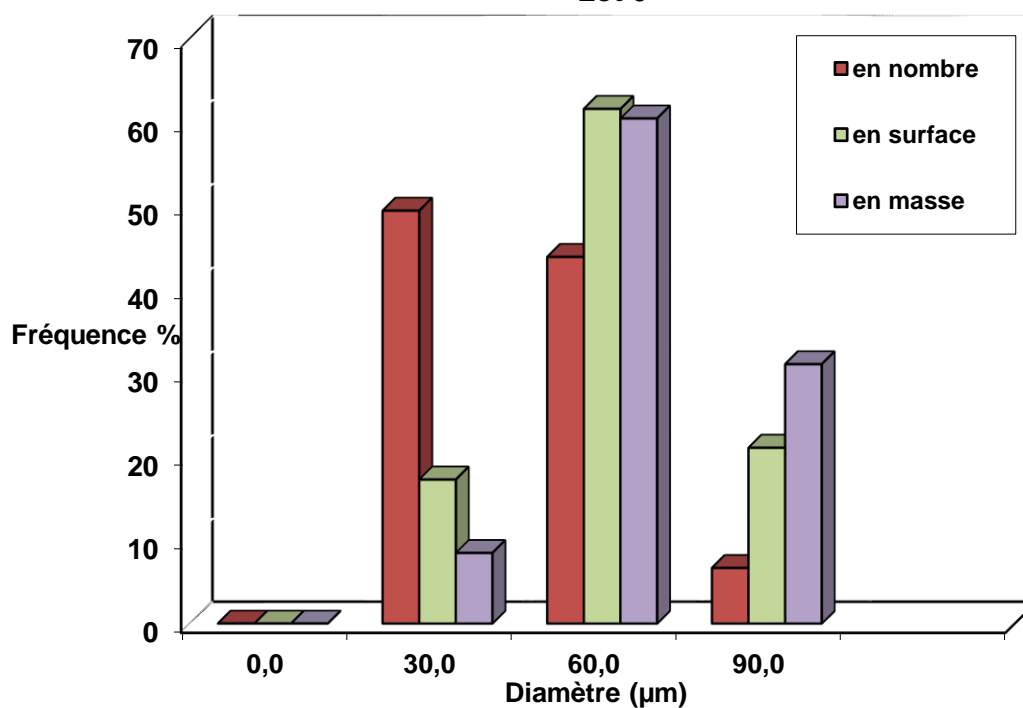
$d_{10}$	=	47,2
$(d_{20})^{1/2}$	=	50,7
$(d_{30})^{1/3}$	=	53,9
$d_{21}$	=	54,4
$d_{32}$	=	61,1
$d_{43}$	=	66,8

dispersion

=

1,42

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES  
Lot 6**



Lot P1 :

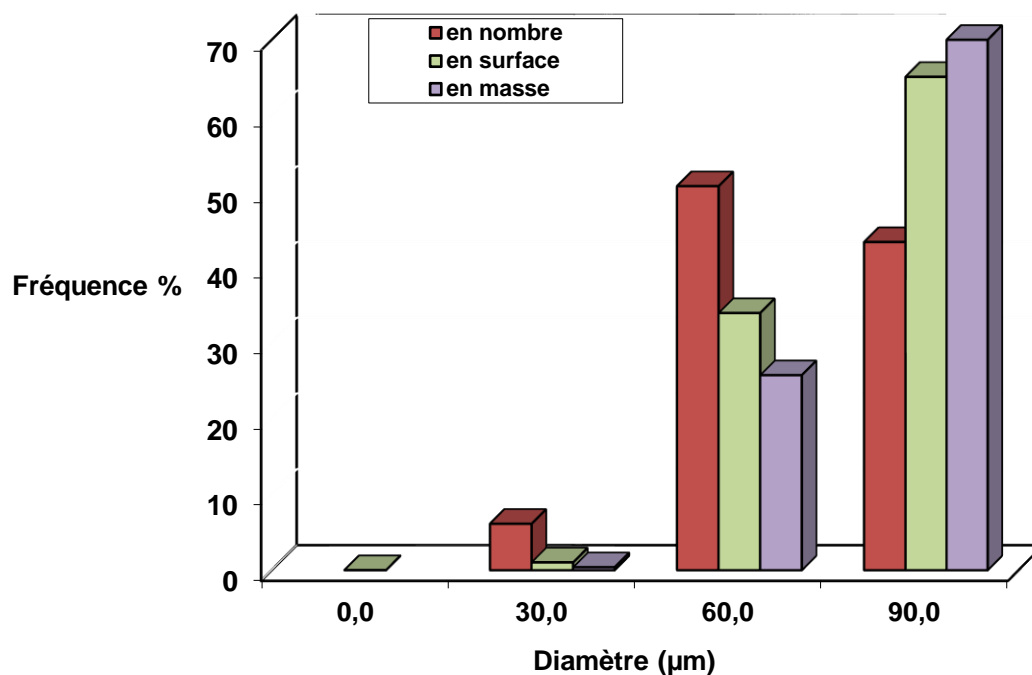
Microsphères fabriquées dans les conditions (1% PVA ; 25% PRX; 2% Pol. ; 400 rpm).

classe	centre de classe $d_i$ ( $\mu\text{m}$ )	effectif $n_i$	$n_i \cdot d_i$	fréquence en nombre %	$n_i \cdot d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i \cdot d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i \cdot d_i^4$
0	0,0	0	0		0	0,00	0		0
1	30,0	28	840	6,09	25200	1,02	756000	0,39	22680000
2	60,0	233	13980	50,65	838800	33,88	50328000	25,66	3019680000
3	90,0	199	17910	43,26	1611900	65,10	145071000	73,96	13056390000
<b>somme</b>		<b>460</b>	<b>32730</b>	<b>100,00</b>	<b>2475900</b>	<b>100,00</b>	<b>196155000</b>	<b>100,00</b>	<b>16098750000</b>

DIAMETRES MOYENS ( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	71,2	dispersion = 1,15
$(d_{20})^{1/2}$	=	73,4	
$(d_{30})^{1/3}$	=	75,3	
$d_{21}$	=	75,6	
$d_{32}$	=	79,2	
$d_{43}$	=	82,1	

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES**  
Lot P1



Lot P2 :

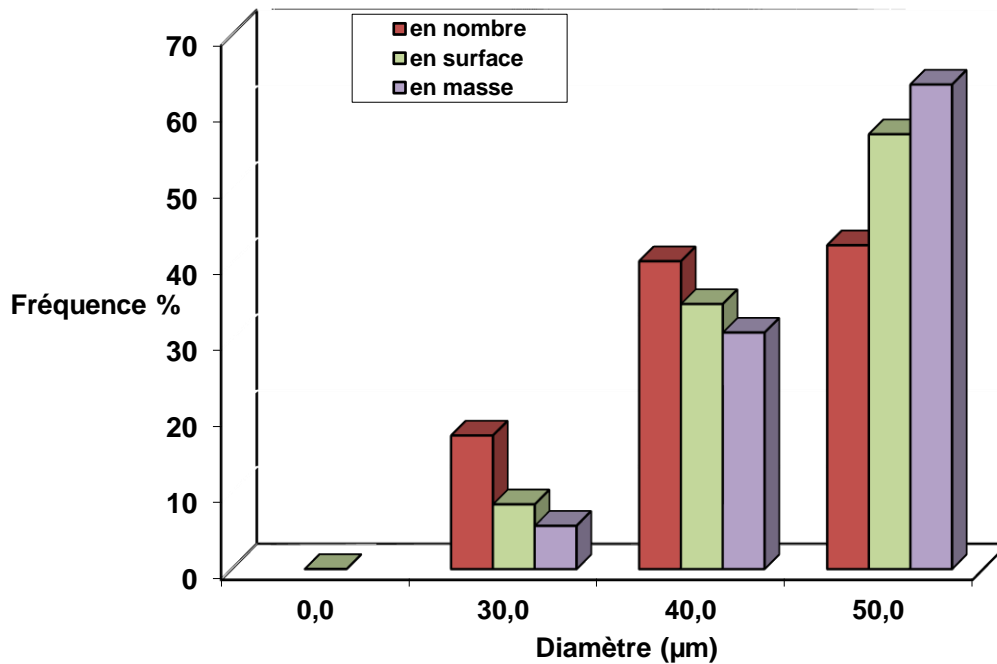
Microsphèresfabriquées dans les conditions (1%PVA ; 25%PRX; 2%Pol. ; 800 rpm).

classe	centre de classe $d_i$ ( $\mu\text{m}$ )	effectif $n_i$	$n_i \cdot d_i$	fréquence en nombre %	$n_i \cdot d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i \cdot d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i \cdot d_i^4$
0	0,0	0	0		0	0,00	0		0
1	30,0	91	2730	17,37	81900	8,40	2457000	5,62	73710000
2	40,0	211	8440	40,27	337600	34,64	13504000	30,89	540160000
3	50,0	222	11100	42,37	555000	56,95	27750000	63,49	1387500000
<b>somme</b>		<b>524</b>	<b>22270</b>	<b>100,00</b>	<b>974500</b>	<b>100,00</b>	<b>43711000</b>	<b>100,00</b>	<b>2001370000</b>

DIAMETRES MOYENS ( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	42,5	dispersion = <b>1,08</b>
$(d_{20})^{1/2}$	=	43,1	
$(d_{30})^{1/3}$	=	43,7	
$d_{21}$	=	43,8	
$d_{32}$	=	44,9	
$d_{43}$	=	45,8	

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES  
Lot P2**





Lot P3 :

Microsphèresfabriquées dans les conditions (1%PVA ; 25%PRX; 3%Pol. ; 400 rpm).

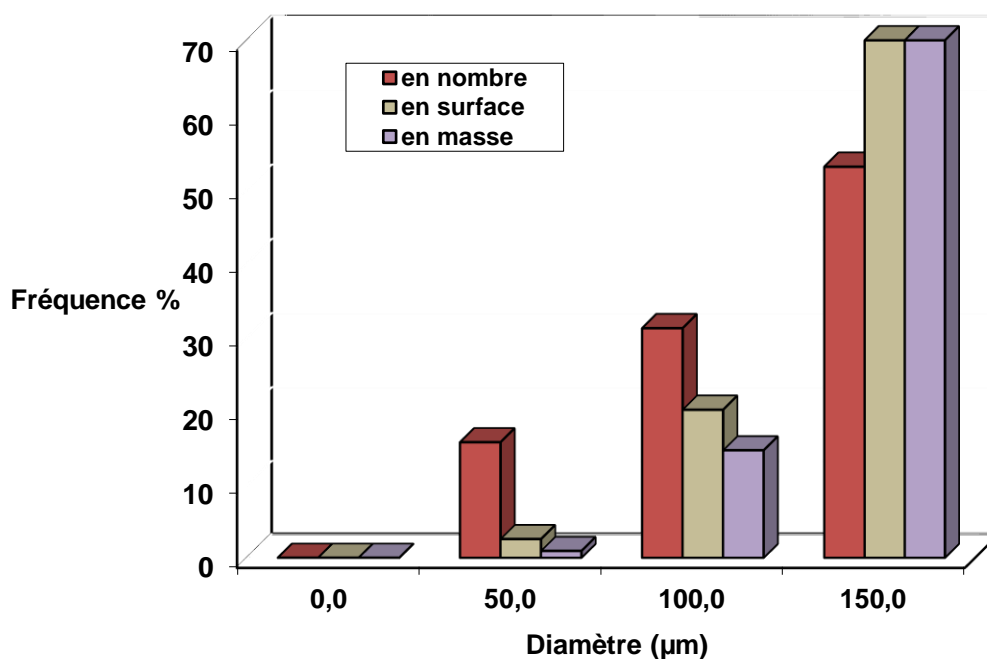
classe	centre de classe $d_i$ ( $\mu\text{m}$ )	effectif $n_i$	$n_i \cdot d_i$	fréquence en nombre %	$n_i \cdot d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i \cdot d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i \cdot d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0
1	50,0	72	3600	15,82	180000	2,56	9000000	0,93	450000000
2	100,0	142	14200	31,21	1420000	20,22	142000000	14,72	14200000000
3	150,0	241	36150	52,97	5422500	77,22	813375000	84,34	122006250000
<b>somme</b>		<b>455</b>	<b>53950</b>	<b>100,00</b>	<b>7022500</b>	<b>100,00</b>	<b>964375000</b>	<b>100,00</b>	<b>136656250000</b>

DIAMETRES MOYENS ( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	<b>118,6</b>
$(d_{20})^{1/2}$	=	<b>124,2</b>
$(d_{30})^{1/3}$	=	<b>128,5</b>
$d_{21}$	=	<b>130,2</b>
$d_{32}$	=	<b>137,3</b>
$d_{43}$	=	<b>141,7</b>

dispersion =  
**1,20**

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES  
Lot P3**



Lot P4 :

Microsphèresfabriquées dans les conditions (1%PVA ; 25%PRX; 3%Pol. ; 800 rpm).

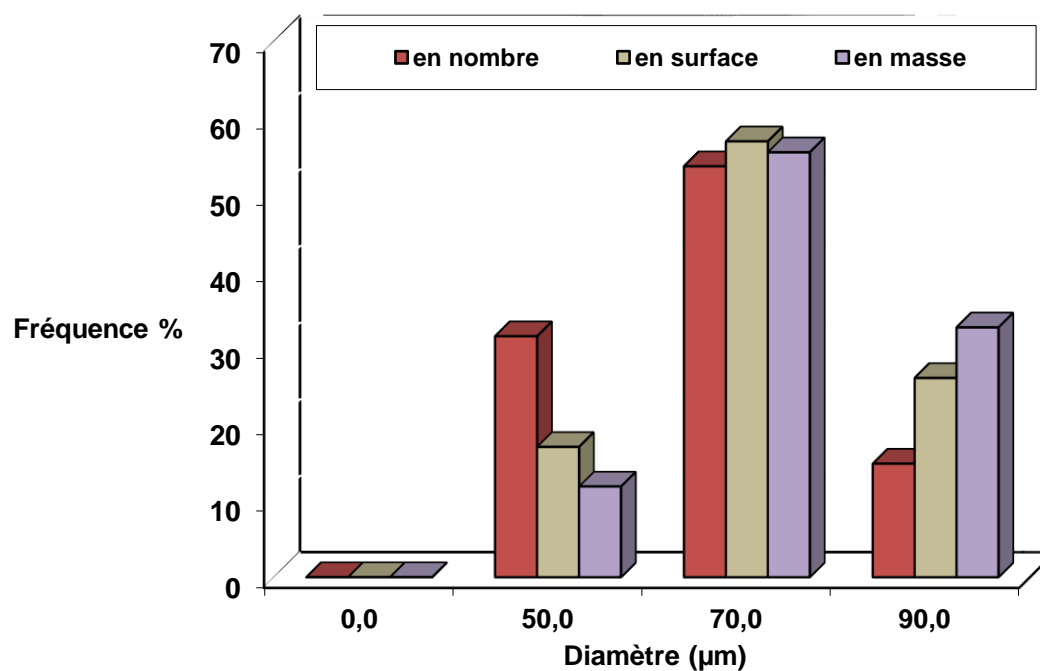
classe	centre de classe $d_i$ ( $\mu\text{m}$ )	effectif $n_i$	$n_i \cdot d_i$	fréquence en nombre %	$n_i \cdot d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i \cdot d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i \cdot d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0
1	50,0	159	7950	31,49	397500	17,04	19875000	11,87	993750000
2	70,0	271	18970	53,66	1327900	56,92	92953000	55,49	6506710000
3	90,0	75	6750	14,85	607500	26,04	54675000	32,64	4920750000
<b>somme</b>		<b>505</b>	<b>33670</b>	<b>100,00</b>	<b>2332900</b>	<b>100,00</b>	<b>167503000</b>	<b>100,00</b>	<b>12421210000</b>

DIAMETRES MOYENS ( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	66,7
$(d_{20})^{1/2}$	=	68,0
$(d_{30})^{1/3}$	=	69,2
$d_{21}$	=	69,3
$d_{32}$	=	71,8
$d_{43}$	=	74,2

dispersion =  
1,11

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES  
Lot P4**



### b. Microsphères chargées de complexe $\beta$ -CD/PRX

#### Lot 07

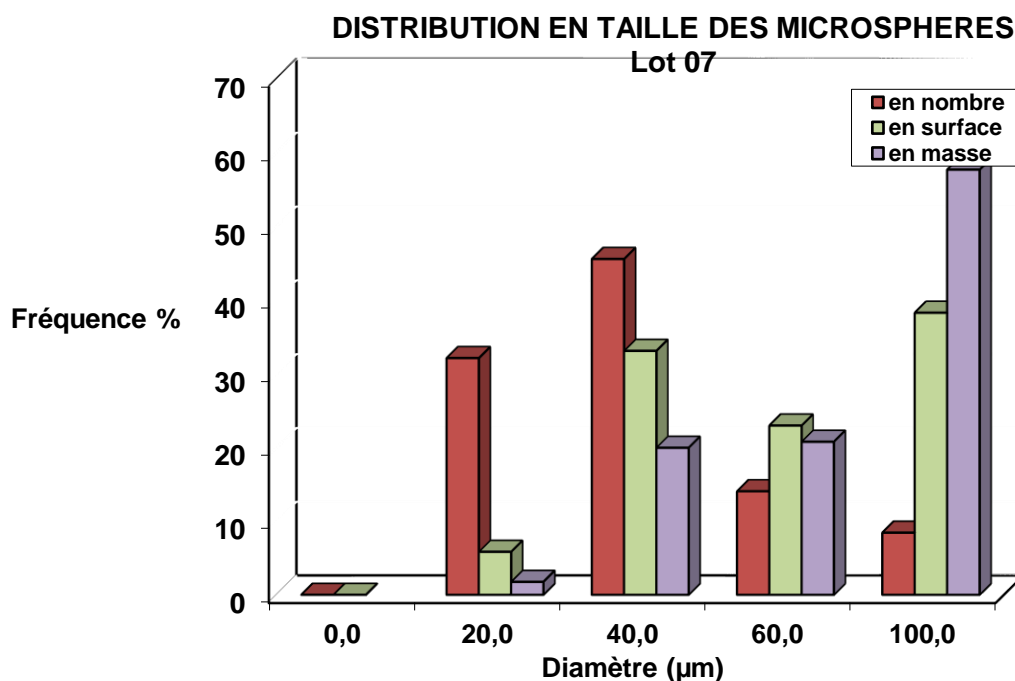
EC-( $\beta$ -CD/PRX) Microsphères fabriquées dans les conditions (0,7% PVA ; 30% PRX; 5% Pol. ; 600 rpm).

classe	centre de classe $d_i$ ( $\mu\text{m}$ )	effectif $n_i$	$n_i \cdot d_i$	fréquence en nombre %	$n_i \cdot d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i \cdot d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i \cdot d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0		0
1	20,0	160	3200	32,06	64000	5,82	1280000	1,76	25600000
2	40,0	227	9080	45,49	363200	33,04	14528000	19,92	581120000
3	60,0	70	4200	14,03	252000	22,93	15120000	20,73	907200000
4	100,0	42	4200	8,42	420000	38,21	42000000	57,59	4200000000
<b>somme</b>		<b>499</b>	<b>20680</b>	<b>100,00</b>	<b>1099200</b>	<b>100,00</b>	<b>72928000</b>	<b>100,00</b>	<b>5713920000</b>

#### DIAMETRES MOYENS ( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	41,4
$(d_{20})^{1/2}$	=	46,9
$(d_{30})^{1/3}$	=	52,7
$d_{21}$	=	53,2
$d_{32}$	=	66,3
$d_{43}$	=	78,4

dispersion =  
1,89



Lot 08:EC/HPMC(80/20)-(β-CD/PRX)

Microsphèresfabriquées dans les conditions (0,7%PVA ; 30%PRX; 5%Pol. ; 600 rpm).

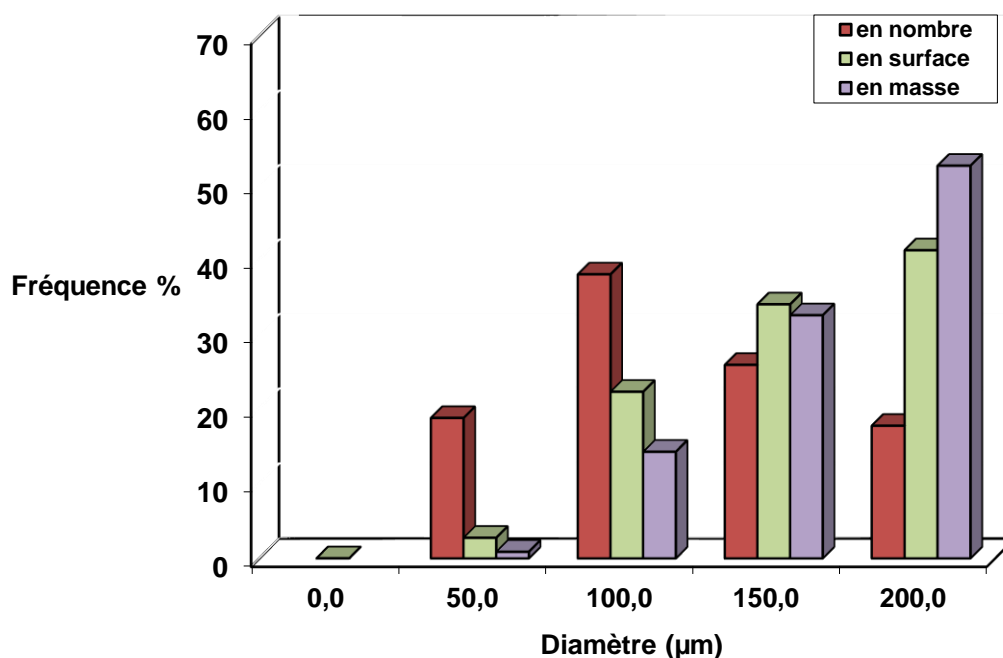
classe	centre de classe di (μm)	effectif ni	ni*di	fréquence en nombre %	ni*di <sup>2</sup>	fréquence en surface %	ni*di <sup>3</sup>	fréquence en masse %	ni*di <sup>4</sup>
0	0,0	0	0		0	0,00	0		0
1	50,0	89	4450	18,66	222500	2,73	11125000	0,87	556250000
2	100,0	181	18100	37,95	1810000	22,18	181000000	14,15	18100000000
3	150,0	123	18450	25,79	2767500	33,92	415125000	32,45	62268750000
4	200,0	84	16800	17,61	3360000	41,18	672000000	52,53	134400000000
<b>somme</b>		<b>477</b>	<b>57800</b>	<b>100,00</b>	<b>8160000</b>	<b>100,00</b>	<b>1279250000</b>	<b>100,00</b>	<b>215325000000</b>

DIAMETRES MOYENS (μm)

<b>d<sub>10</sub></b>	=	<b>121,2</b>
<b>(d<sub>20</sub>)<sup>1/2</sup></b>	=	<b>130,8</b>
<b>(d<sub>30</sub>)<sup>1/3</sup></b>	=	<b>138,9</b>
<b>d<sub>21</sub></b>	=	<b>141,2</b>
<b>d<sub>32</sub></b>	=	<b>156,8</b>
<b>d<sub>43</sub></b>	=	<b>168,3</b>

dispersion =  
**1,39**

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES**  
**Lot 08**



Lot 09: EC/HPMC (80/20)-(β-CD/PRX+PRX) :

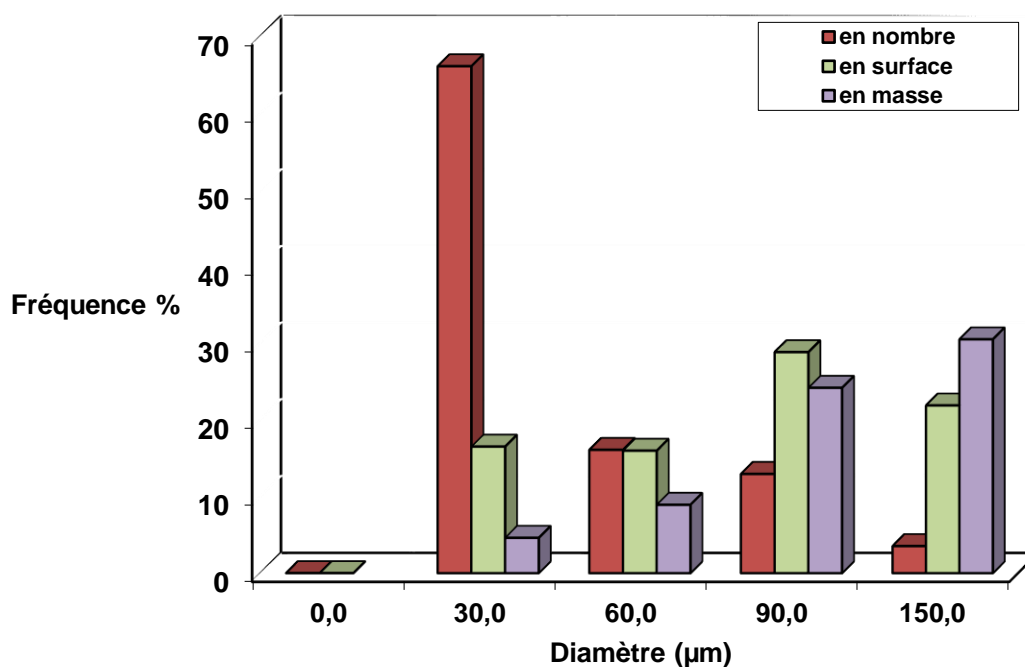
Microsphères fabriquées dans les conditions (0,7% PVA ; 30% PRX; 5% Pol. ; 600 rpm).

classe	centre de classe $d_i$ (μm)	effectif $n_i$	$n_i \cdot d_i$	fréquence en nombre %	$n_i \cdot d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i \cdot d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i \cdot d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0		0
1	30,0	339	10170	66,08	305100	16,40	9153000	4,58	274590000
2	60,0	82	4920	15,98	295200	15,87	17712000	8,87	1062720000
3	90,0	66	5940	12,87	534600	28,74	48114000	24,09	4330260000
4	150,0	18	2700	3,51	405000	21,78	60750000	30,42	9112500000
5	200,0	8	1600	1,56	320000	17,21	64000000	32,04	12800000000
<b>somme</b>		<b>513</b>	<b>25330</b>	<b>100,00</b>	<b>1859900</b>	<b>100,00</b>	<b>199729000</b>	<b>100,00</b>	<b>27580070000</b>

DIAMETRES MOYENS (μm)

$d_{10}$	=	49,4	dispersion = 2,80
$(d_{20})^{1/2}$	=	60,2	
$(d_{30})^{1/3}$	=	73,0	
$d_{21}$	=	73,4	
$d_{32}$	=	107,4	
$d_{43}$	=	138,1	

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES**  
Lot 09



Lot 10: EC-(β-CD-PRX) :

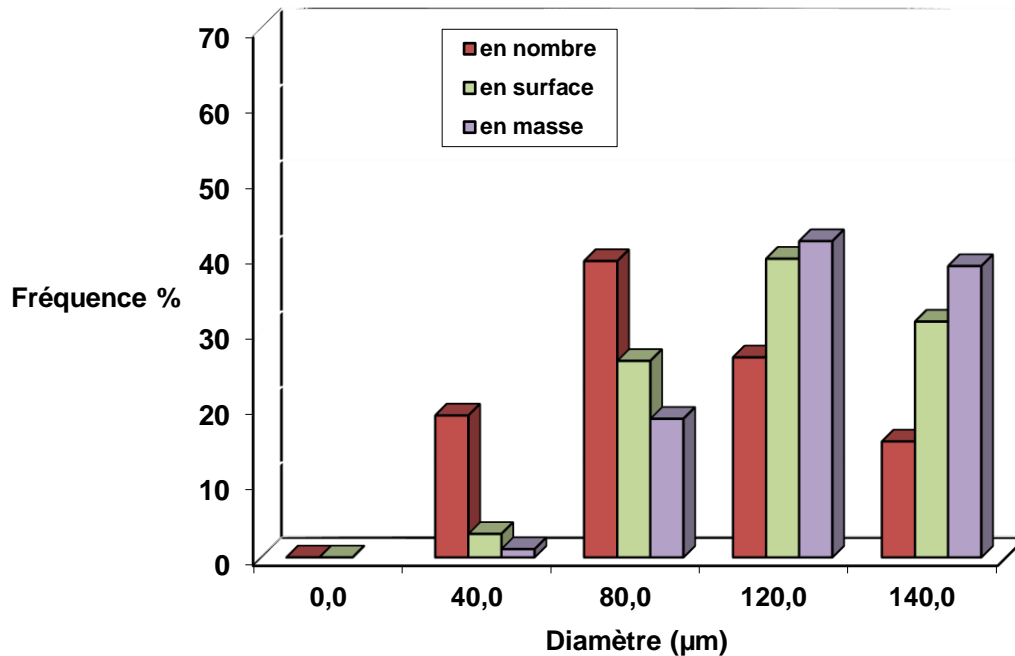
Microsphèresfabriquées dans les conditions (0,7% PVA ; 30% PRX; 5% Pol. ; 600 rpm).

classe	centre de classe $d_i$ ( $\mu\text{m}$ )	effectif $n_i$	$n_i \cdot d_i$	fréquence en nombre %	$n_i \cdot d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i \cdot d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i \cdot d_i^4$
0	0,0	0	0	0,00	0	0,00	0		0
1	40,0	93	3720	18,83	148800	3,12	5952000	1,10	238080000
2	80,0	194	15520	39,27	1241600	26,05	99328000	18,39	7946240000
3	120,0	131	15720	26,52	1886400	39,58	226368000	41,91	27164160000
4	140,0	76	10640	15,38	1489600	31,25	208544000	38,61	29196160000
<b>somme</b>		<b>494</b>	<b>45600</b>	<b>100,00</b>	<b>4766400</b>	<b>100,00</b>	<b>540192000</b>	<b>100,00</b>	<b>64544640000</b>

DIAMETRES MOYENS ( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	=	92,3	dispersion = 1,29
$(d_{20})^{1/2}$	=	98,2	
$(d_{30})^{1/3}$	=	103,0	
$d_{21}$	=	104,5	
$d_{32}$	=	113,3	
$d_{43}$	=	119,5	

**DISTRIBUTION EN TAILLE DES MICROSPHERES  
Lot 10**



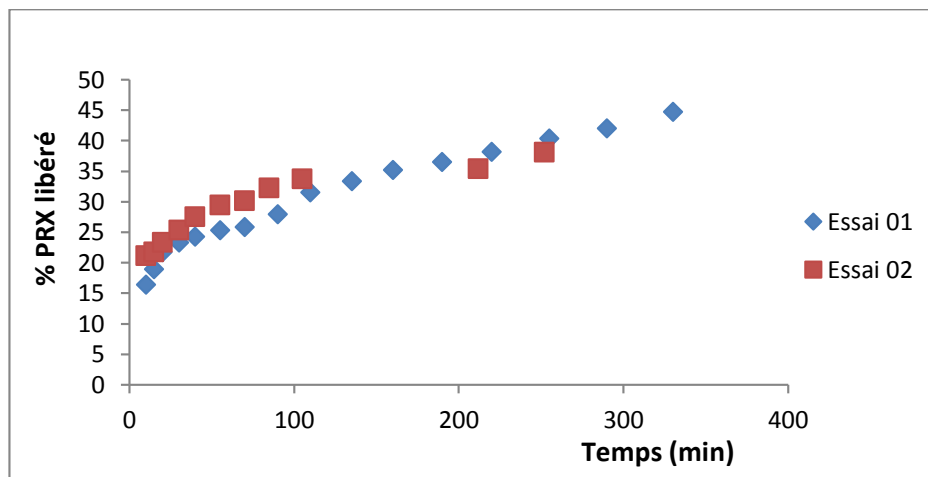
#### 4- Résultats complémentaires de libération

##### 4-1 Répétabilité des cinétiques

###### a. Microsphères chargées de PRX

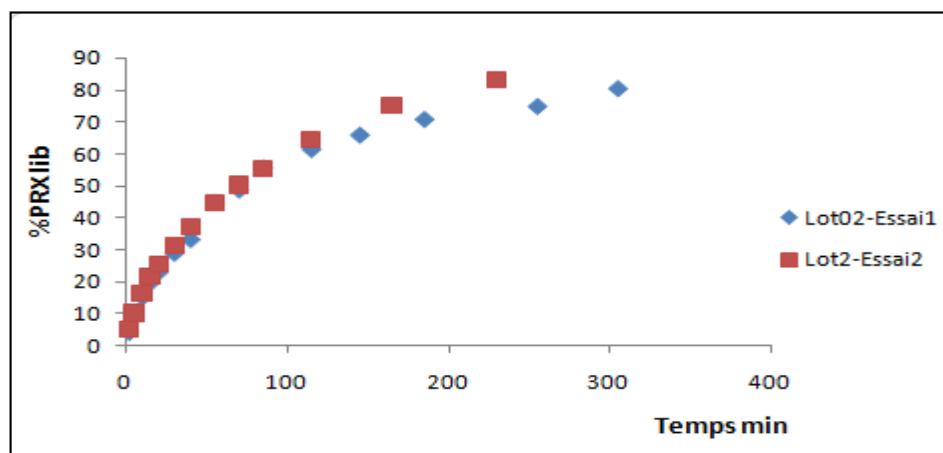
On a établi les cinétiques de libération de PRX deux fois lors de cette étude.

###### Microsphères de lot 1



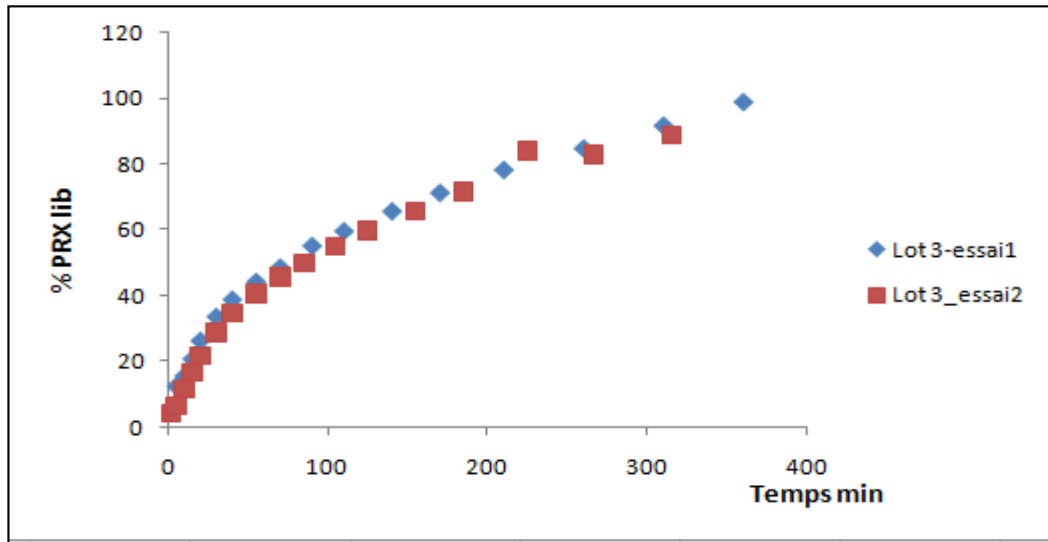
**Figure -8** :Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC, fabriquées dans les conditions : 0,7% PVA ; 30% PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).

###### Microsphères de lot 2



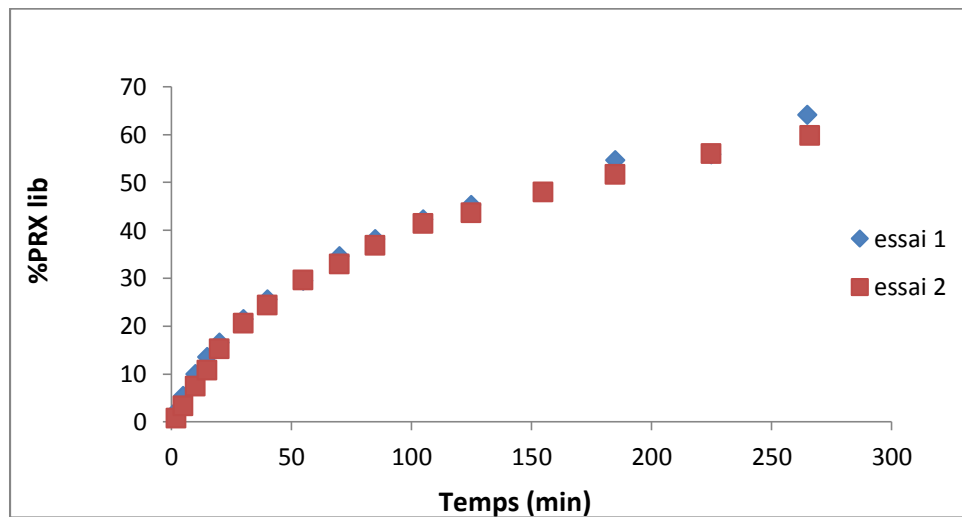
**Figure-9** :Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC, fabriquées dans les conditions : 0,7% PVA ; 30% PRX ; 5% Pol. ; 1000 rpm).

Microsphères de lot 3



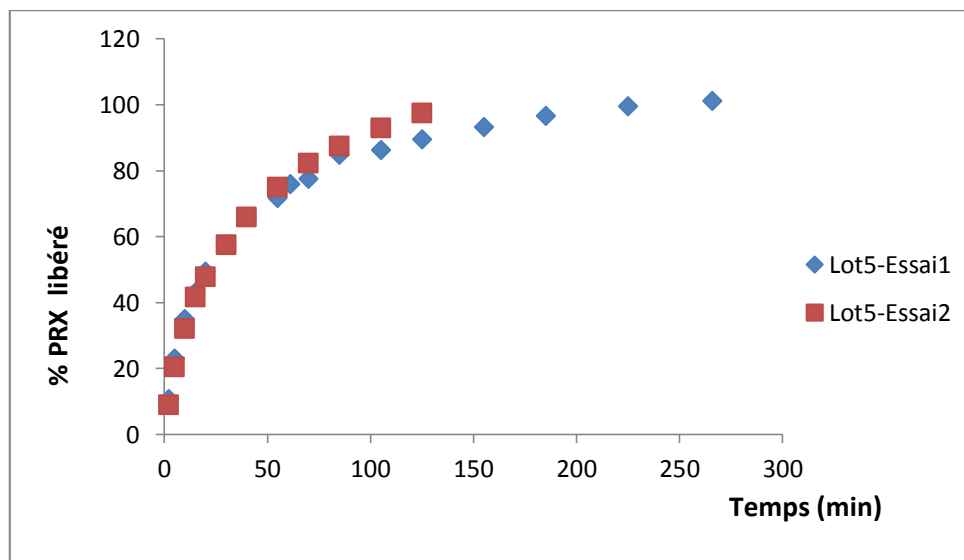
**Figure-10** :Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC (80/20)-PRX , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).

Microsphères de lot 4

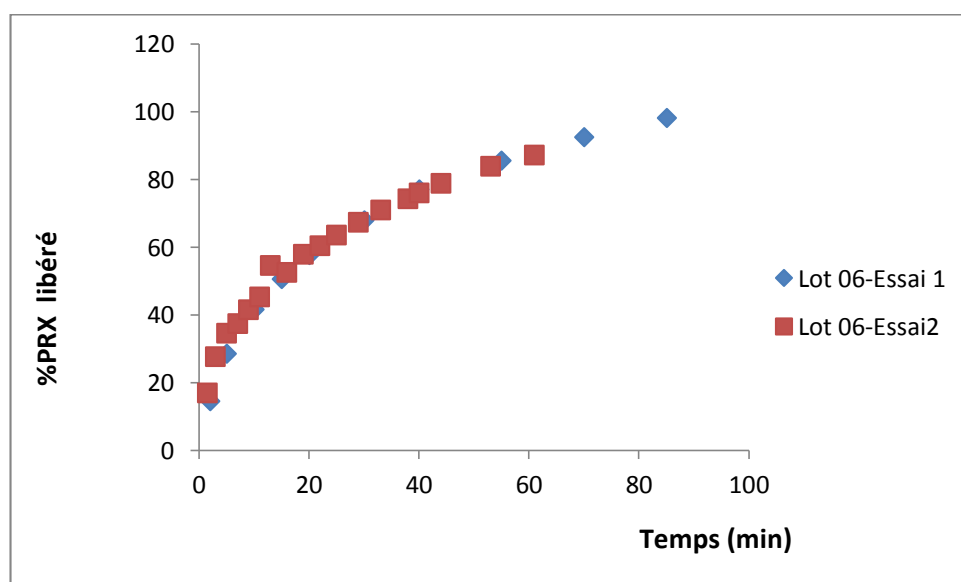


**Figure-11** :Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC (80/20)-PRX , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 1000 rpm).



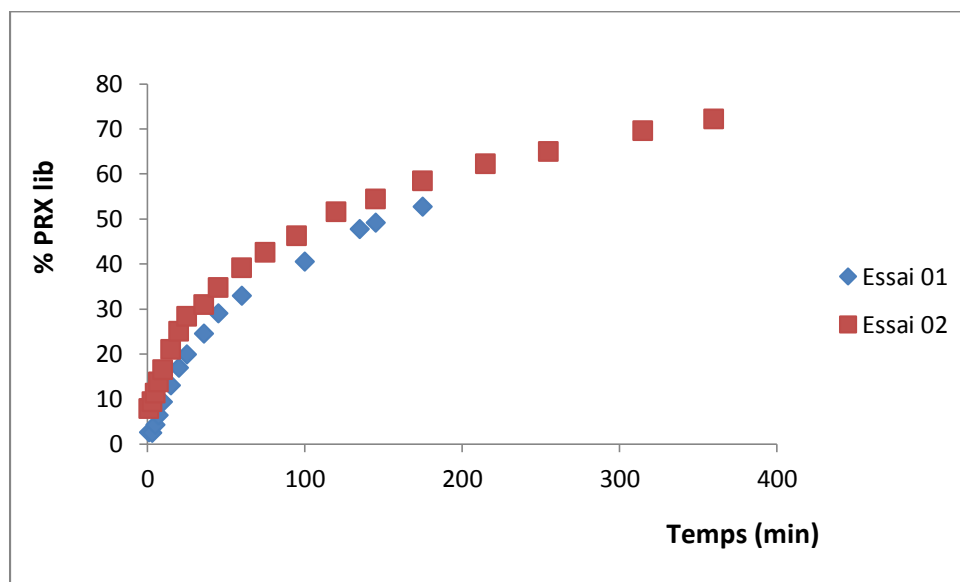
Microsphères de lot 5

**Figure 12:** Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC(50/50)-PRX , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm).

Microsphères de lot 6

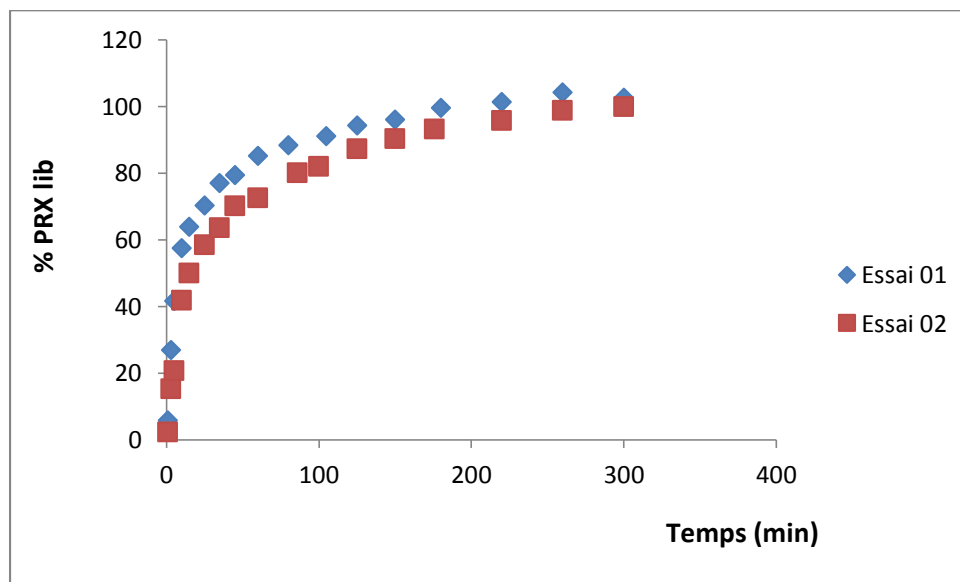
**Figure 13 :** Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC(50/50)-PRX , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 1000 rpm).

**Lot P1 :**

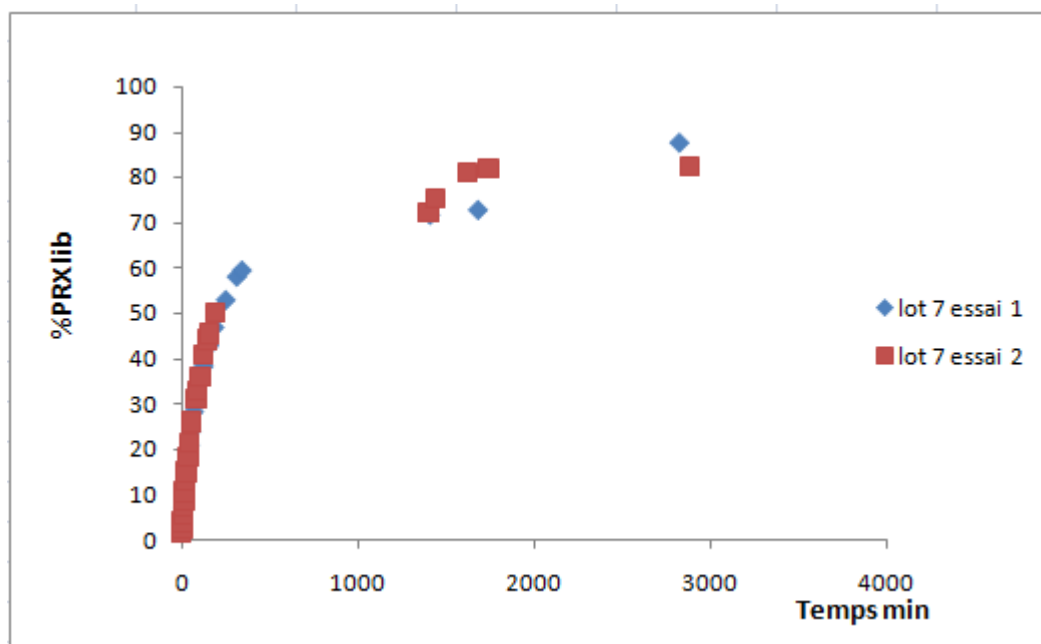


**Figure -14 :** Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions (1% PVA ; 25% PRX ; 2% Pol. ; 400 rpm).

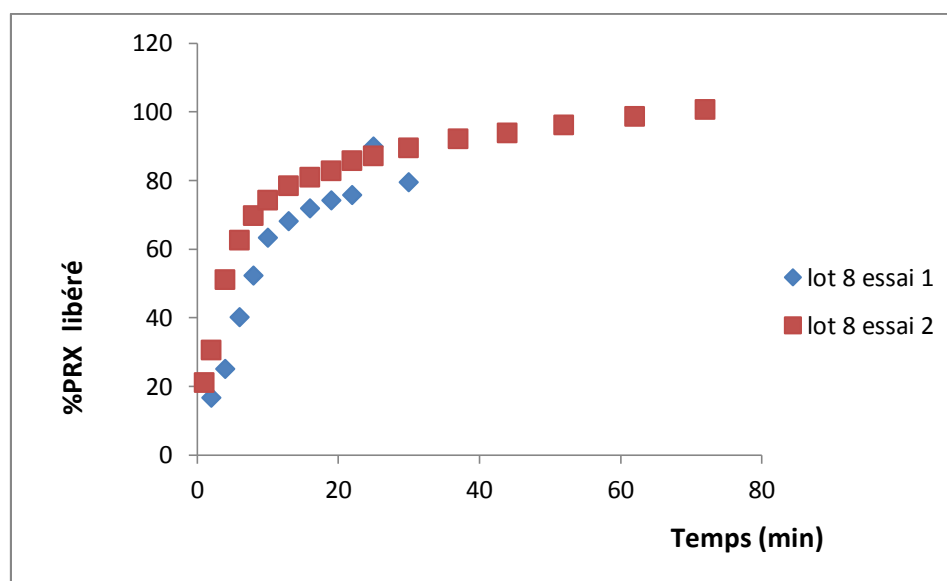
**Microsphères de lot P2 :**



**Figure -15 :** Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions (1% PVA ; 25% PRX ; 2% Pol. ; 800 rpm).

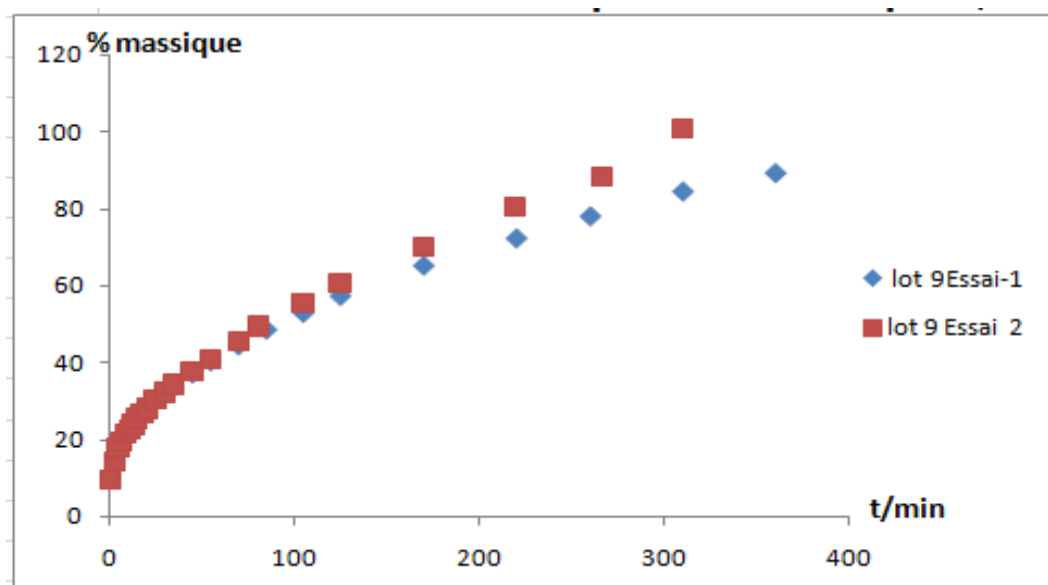
**b. Microsphères chargées de complexe $\beta$ -CD/PRX**Microsphères de lot 07

**Figure-16** :Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC-( $\beta$ -CD/PRX) , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm)

Microsphères de lot 8

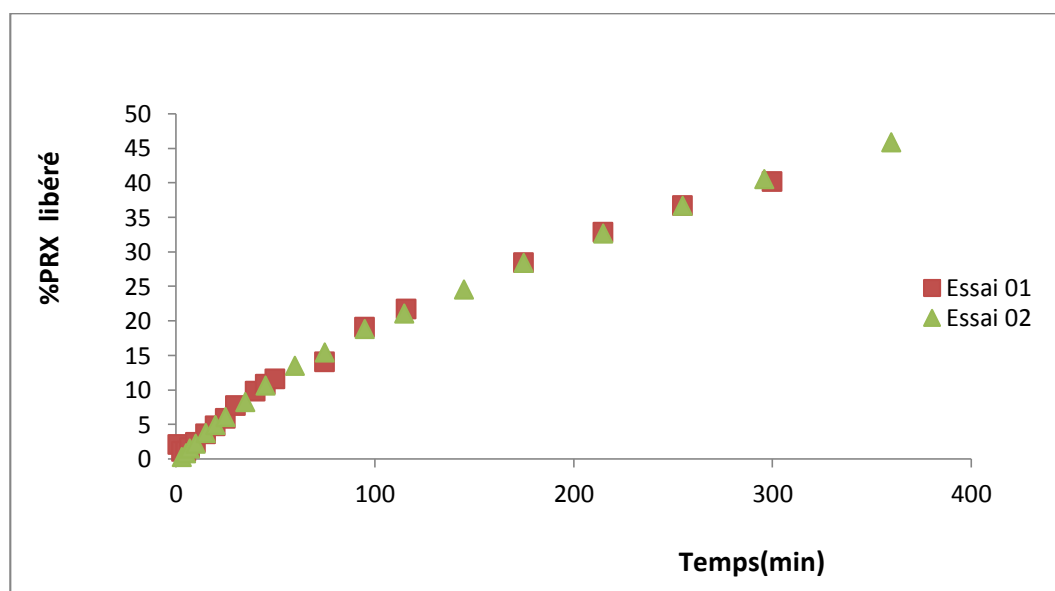
**Figure-17** :Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC(80/20)-( $\beta$ -CD/PRX) , fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm)

Microsphères de lot 9



**Figure -18:** Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC/HPMC (80/20)-(β-CD/PRX+PRX)<sub>2</sub>, fabriquées dans les conditions : 0,7% PVA ; 30% PRX ; 5% Pol. ; 600 rpm)

Microsphères de lot 10



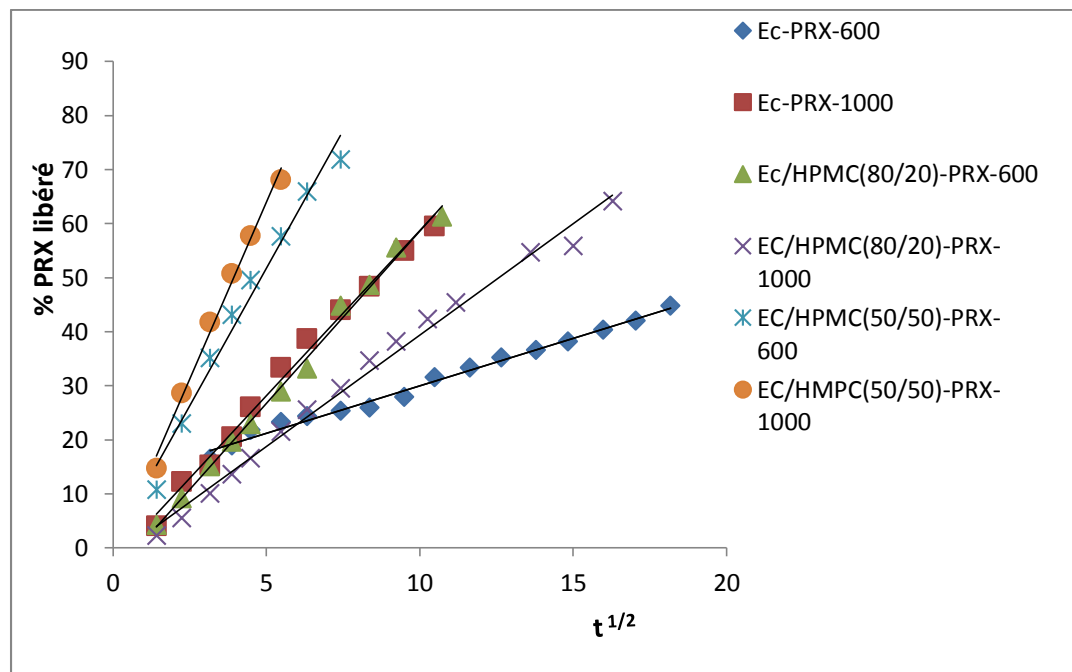
**Figure -19 :** Profils de libération du PRX à partir des microsphères d'EC-(β-CD-PRX), fabriquées dans les conditions : 0,7% PVA ; 30% PRX ; 5% Pol. ; 600 rpm)

## 5-Résultats de modélisation

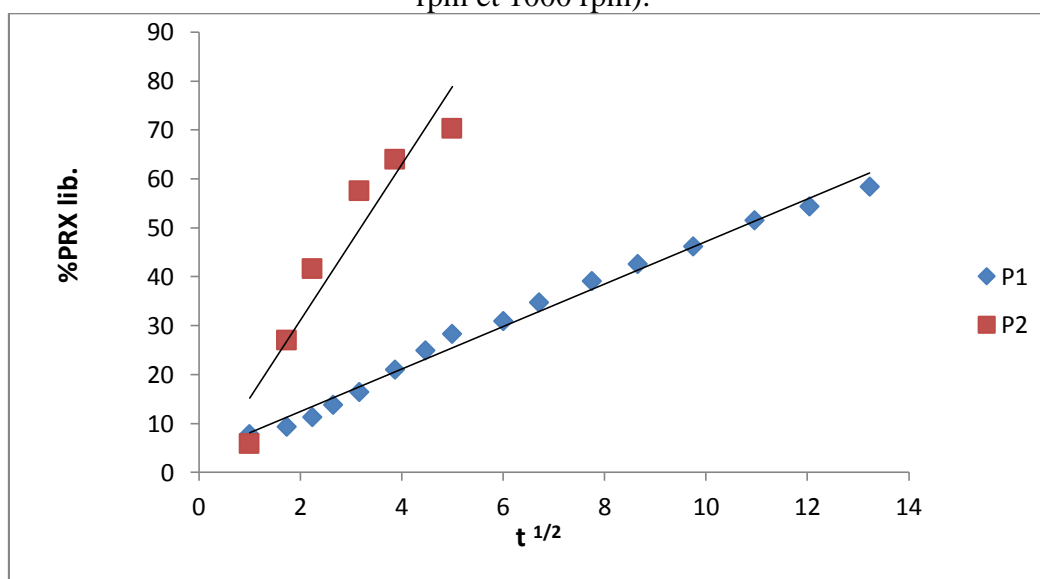
### 5.1-Microsphères de PRX pur

a) Effet de la vitesse d'agitation

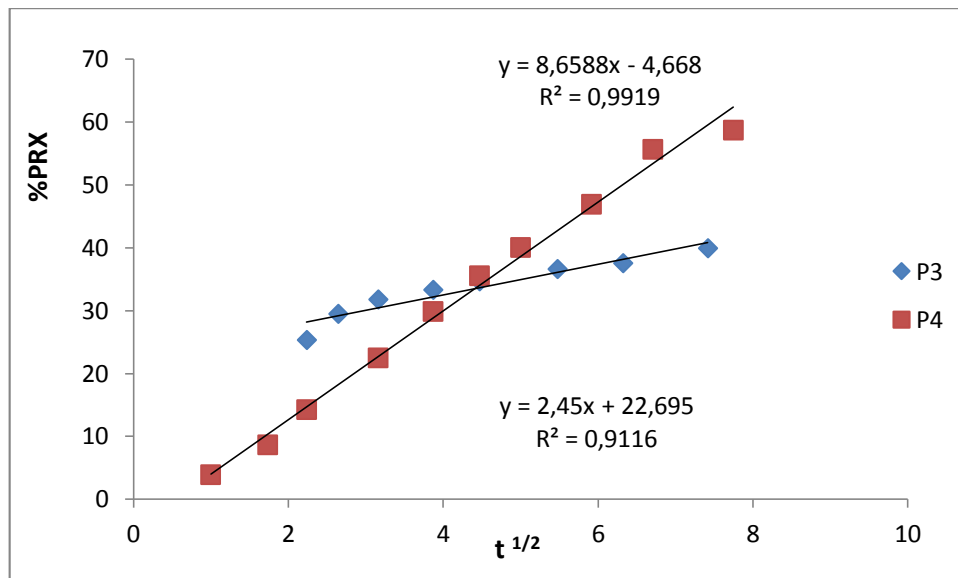
➤ Modèle d'Huguchi



**Figure 20 :** %PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères fabriquées dans les conditions : 0,7% PVA ; 30% PRX ; 5% Pol. ; 600 rpm et 1000 rpm).

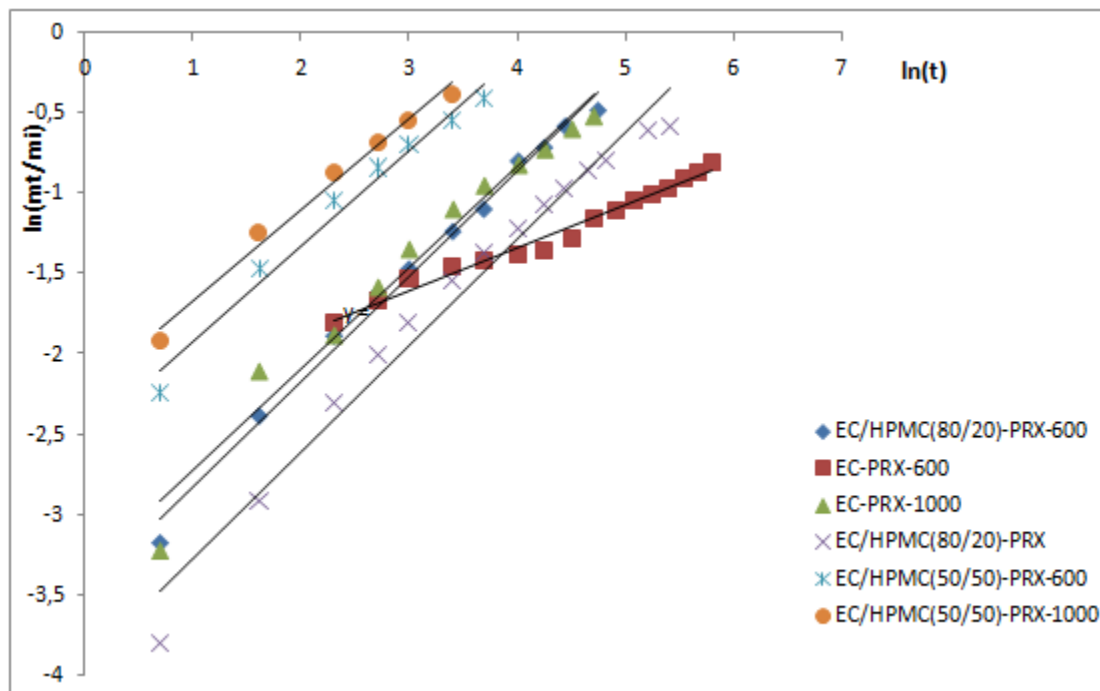


**Figure 21 :** %PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères fabriquées dans les conditions : 1% PVA ; 25 % PRX ; 2% Pol. ; 400 rpm et 800 rpm)

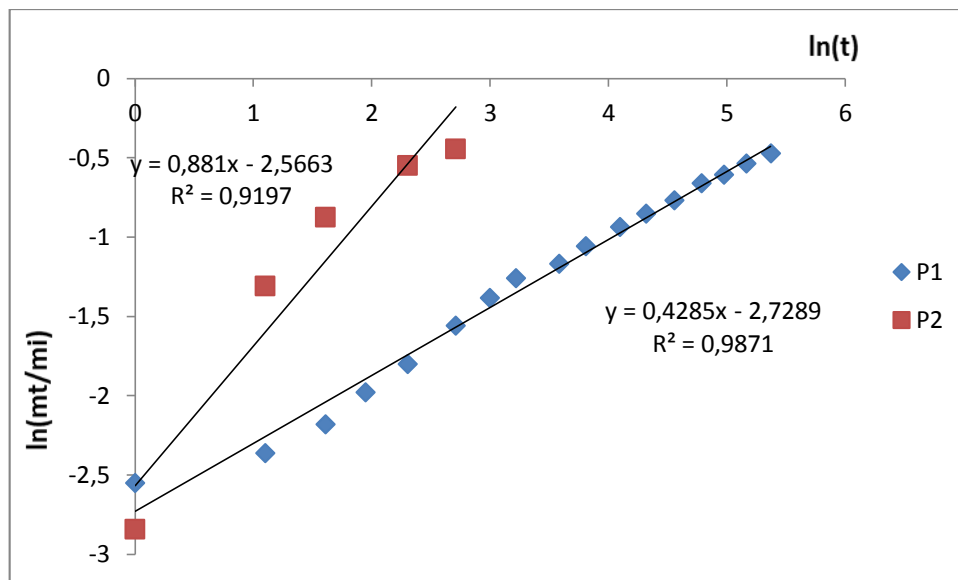


**Figure -22 :** %PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères fabriquées dans les conditions : 1%PVA ; 25 %PRX ; 3%Pol. ; 400 rpm et 800 rpm).

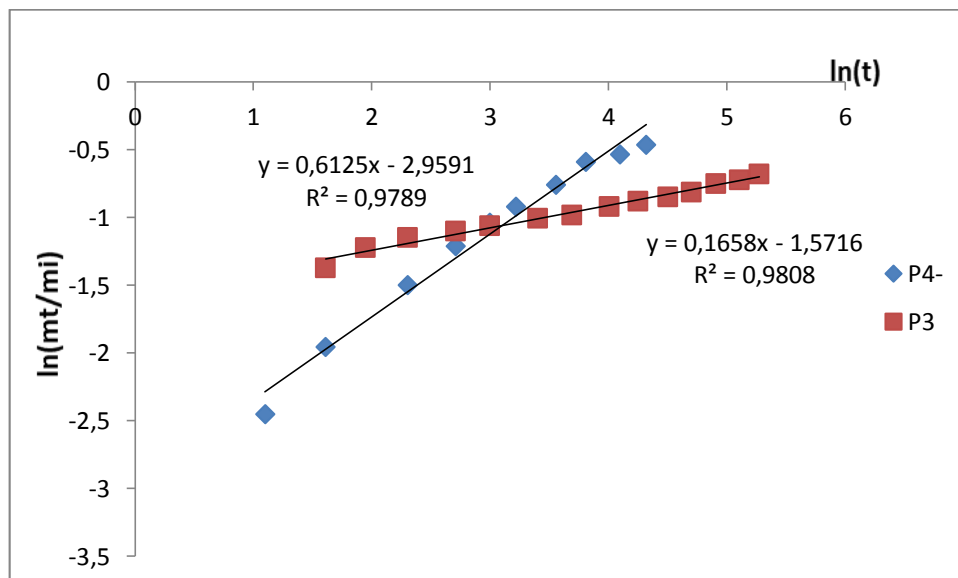
➤ Modèle de Korsmeyer–Peppas.



**Figure-23:** Tracé de  $\ln(mt/mi)$  du PRX en fonction de  $\ln(t)$  à partir des microsphères préparées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm et 1000 rpm)



**Figure-24:**Tracé de  $\ln (mt/mi)$  du PRX en fonction de  $\ln(t)$ à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions : 1%PVA ; 25 %PRX ; 2%Pol. ; 400 rpm et 800 rpm)



**Figure-25 :**Tracé de  $\ln (mt/mi)$  du PRX en fonction de  $\ln(t)$ à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions : 1%PVA ; 25 %PRX ; 3%Pol. ; 400 rpm et 800 rpm)

Les équations modèles testées et les coefficients de régression sont regroupés dans le tableau 01

**Tableau 01** : Résultats de la modélisation de la libération du PRX selon les modèles d'Higuchi et Korsmeyer-Peppas pour microsphères chargées de PRX pur.

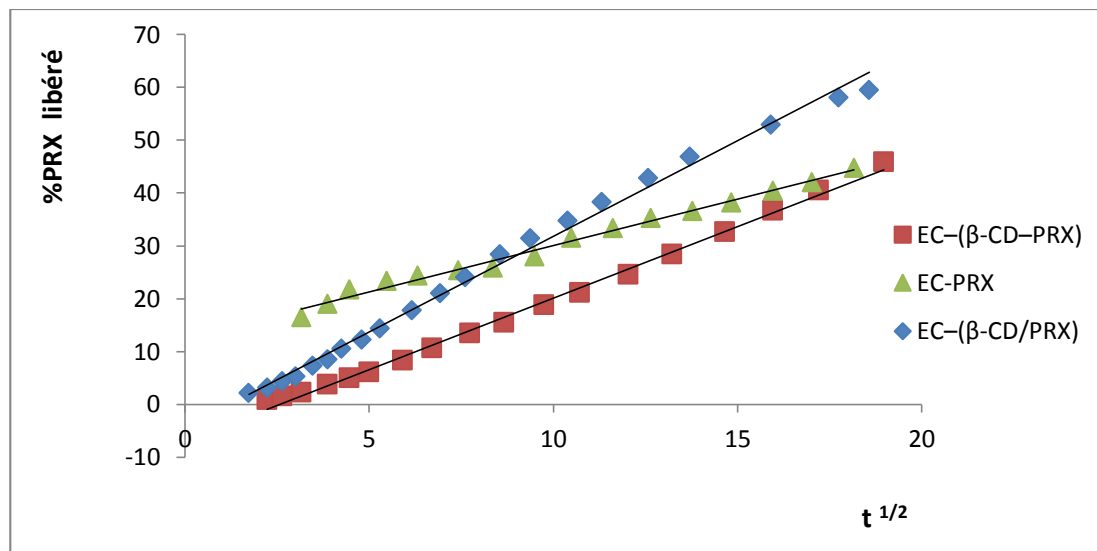
Lot	Modèle d'_Huguchi		Modèle de Korsmeyer-Peppas.	
	Equation	R <sup>2</sup>	Equation	R <sup>2</sup>
EC-PRX-600	1,756X+12,47	0,990	0,266X-2,4	0,98
EC-PRX-1000	6,109X- 2.406	0,991	0,632X-3,355	0,968
EC/HPMC(80/20)-600	6,375X-5,123	0,994	0,654X-3,48	0,99
EC/HPMC(80/20)-1000	4,124X-1,885	0,991	0,661X-3,928	0,975
EC/HPMC(50/50)-600	12,65X-6,08	0,995	0,594X-2,516	0,978
EC/HPMC(50/50)-1000	13,1X-1,17	0,991	0,564X-2,234	0,986
P1	4,336X+3,808	0,989	0,428X-2,728	0,987
P2	24,00X-15,79	0,981	0,53X-1,82	0,957
P3	2,45 X+ 22,69	0,979	0,219X-1,754	0,867
P4	8,658X-4,668	0,991	0,612X-2,959	0,978



## 5-2. Microsphères de complexe ( $\beta$ -CD /PRX)

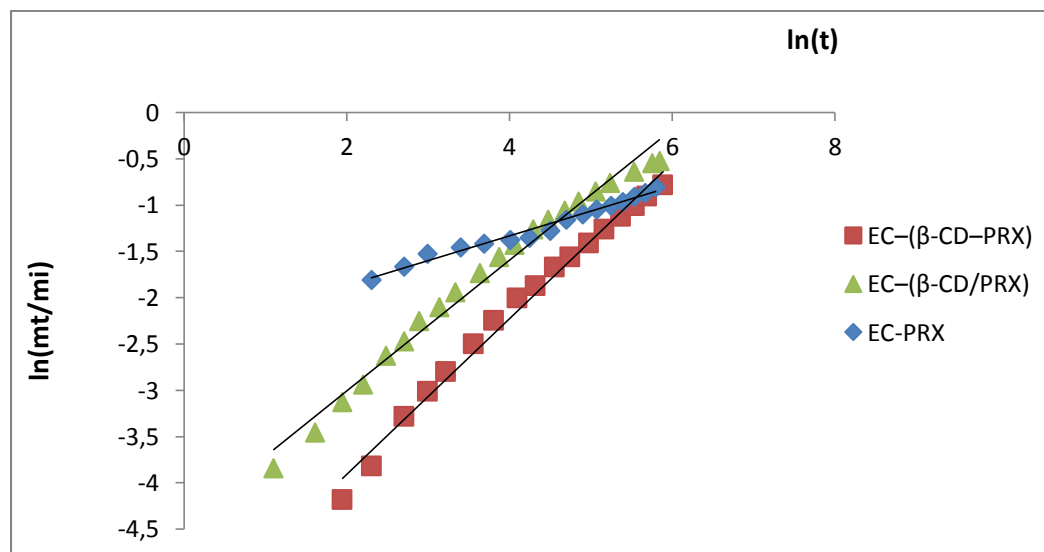
a) Matrice EC

➤ Modèle d'Huguchi



**Figure -26:** %PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30%PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm.

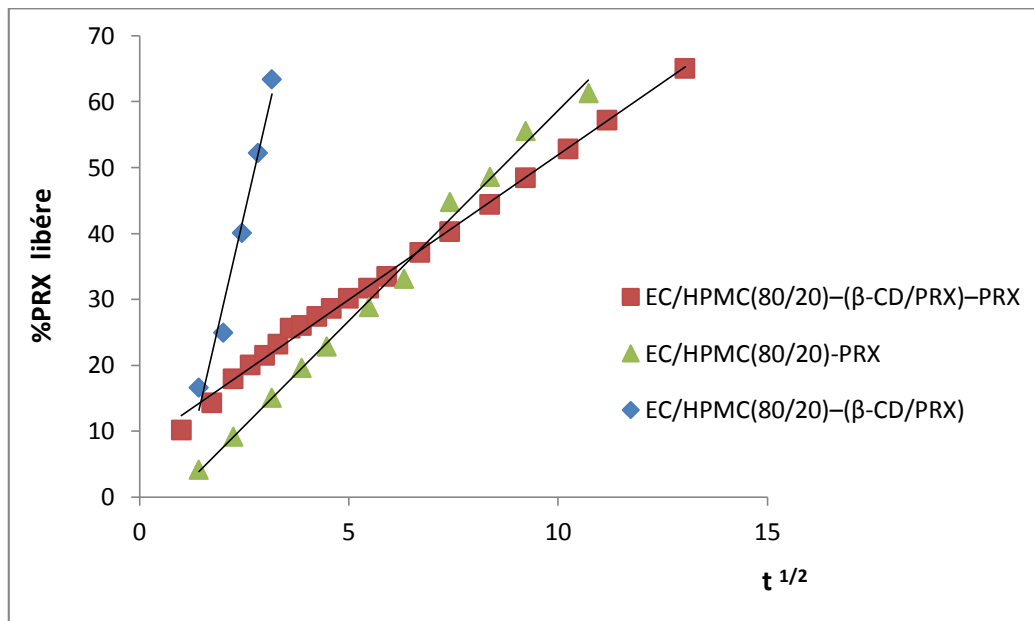
➤ Modèle de Korsmeyer–Peppas.



**Figure-27:**Tracé de  $\ln(mt/mi)$  du PRX en fonction de  $\ln(t)$  à partir des microsphères d'EC fabriquées dans les conditions : 0,7%PVA ; 30% PRX ; 5%Pol. ; 600 rpm.

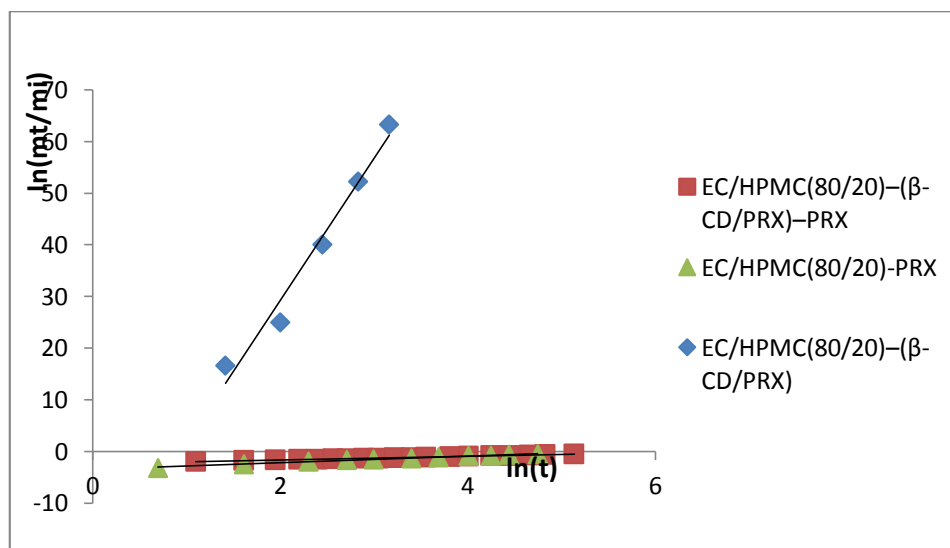
b) Matrice EC/HPMC (80/20)

➤ Modèle d'Higuchi



**Figure-28 :** %PRX libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des microsphères d'EC/HPMC (80/20) fabriquées dans les conditions : 0,7% PVA ; 30% PRX ; 5% Pol. ; 600 rpm.

➤ Modèle de Korsmeyer-Peppas.



**Figure-29:** Tracé de  $\ln (mt/mi)$  du PRX en fonction de  $\ln(t)$  à partir des microsphères d'EC/HPMC (80/20) fabriquées dans les conditions : 0,7% PVA ; 30% PRX ; 5% Pol. ; 600 rpm.

Les équations modèles testées et les coefficients de régression sont regroupées dans le tableau 02.

**Tableau 02 :** Résultats de la modélisation de la libération du PRX selon les modèles d'Higuchi et Korsmeyer-Peppas pour microsphères chargées de PRX complexé

Lot	Modèle d'_Huguchi		Modèle de Korsmeyer–Peppas.	
	Equation	R <sup>2</sup>	Equation	R <sup>2</sup>
EC-β-CD /PRX)	3,62X-4.33	0,994	0,705x - 4,415	0,984
EC/HPMC(80/20)-(β-CD /PRX)-600	27,45X-25,6	0,974	0,853x - 2,448	0,983
EC/HPMC(80/20)-(β-CD /PRX)-PRX-600	4,394X+7,980	0,996	0,361x - 2,333	0,995
EC-β-CD -PRX	2,70X-6,96	0,996	0,840x - 5,586	0,988

- **Plan d'expériences 1**

**FactorialFit: T% versus vitesse agitation; % polymere**

Estimated Effects and Coefficients for T% (coded units)

Term	Effect	Coeff
Constant		9,3525
vitesse agitation	0,7350	0,3675
% polymere	3,7050	1,8525
vitesse agitation*% polymere	-0,2650	-0,1325

S = \* PRESS = \*

Analysis of Variance for T% (coded units)

Source	DF	Seq SS	Adj SS	AdjMS	F	P
Main Effects2	14,2672	14,2672	7,1336 *	*		
vitesse agitation	1	0,5402	0,5402	0,5402	*	*
% polymere1	13,7270	13,7270	13,7270 *	*		
2-Way Interactions	1	0,0702	0,0702	0,0702	*	*
vitesse agitation*% polymere	1	0,0702	0,0702	0,0702	*	*
Residual Error	0	*	*	*		
Total	3	14,3375				

Alias Structure

I  
 vitesse agitation  
 % polymere  
 vitesse agitation\*% polymere

**FactorialFit: d10 versus vitesse agitation; % polymere**

Estimated Effects and Coefficients for d10 (coded units)

Term	Effect	Coeff
Constant		74,80
vitesse agitation	-40,40	-20,20
% polymere	35,90	17,95
vitesse agitation*% polymere	-11,70	-5,85

S = \* PRESS = \*

Analysis of Variance for d10 (coded units)

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Main Effects2	2921,0	2921,0	1460,5 *	*		
vitesse agitation	1	1632,2	1632,2	1632,2	*	*
% polymere1	1288,8	1288,8	1288,8 *	*		
2-Way Interactions	1	136,9	136,9	136,9	*	*
vitesse agitation*% polymere	1	136,9	136,9	136,9	*	*
Residual Error	0	*	*	*		
Total	3	3057,9				

Alias Structure

I

## Annexes

---

vitesse agitation  
% polymere  
vitesse agitation\*% polymere

### FactorialFit: KH versus vitesse agitation; % polymere

Estimated Effects and Coefficients for KH (coded units)

Term	Effect	Coef
Constant		7,843
vitesse agitation	8,905	4,452
% polymere	-4,585	-2,292
vitesse agitation*% polymere	-2,705	-1,352

S = \* PRESS = \*

Analysis of Variance for KH (coded units)

Source	DF	Seq SS	AdjSS	Adj MS	F	P
Main Effects2	100,321	100,321	50,161	*	*	
vitesse agitation	1	79,299	79,299	79,299	*	*
% polymere	1	21,022	21,022	21,022	*	*
2-Way Interactions	1	7,317	7,317	7,317	*	*
vitesse agitation*% polymere	1	7,317	7,317	7,317	*	*
Residual Error	0	*	*	*		
Total	3	107,638				

Alias Structure

I  
vitesse agitation  
% polymere  
vitesse agitation\*% polymere

- **Plan d'expériences 2**

**FactorialFit: %T versus vitesse agitation; %HPMC**

Estimated Effects and Coefficients for %T (coded units)

Term	Effect	Coef
Constant		18,008
vitesse agitation	-2,495	-1,248
%HPMC	11,415	5,707
vitesse agitation*%HPMC	-5,495	-2,748

S = \* PRESS = \*

Analysis of Variance for %T (coded units)

Source	DF	Seq SS	Adj SS	AdjMS	F	P
Main Effects2	136,527	136,527	68,264	*	*	
vitesse agitation	1	6,225	6,225	6,225	*	*
%HPMC	1	130,302	130,302	130,302	*	*
2-Way Interactions	1	30,195	30,195	30,195	*	*
vitesse agitation*%HPMC	1	30,195	30,195	30,195	*	*
Residual Error	0	*	*	*		
Total	3	166,722				

Alias Structure

I  
 vitesse agitation  
 %HPMC  
 vitesse agitation\*%HPMC

**FactorialFit: d10 versus vitesse agitation; %HPMC**

Estimated Effects and Coefficients for d10 (coded units)

Term	Effect	Coef
Constant		63,35
vitesse agitation	-21,70	-10,85
%HPMC	-23,30	-11,65
vitesse agitation*%HPMC	12,70	6,35

S = \* PRESS = \*

Analysis of Variance for d10 (coded units)

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Main Effects2	1013,8	1013,8	506,9	*	*	
vitesse agitation	1	470,9	470,9	470,9	*	*
%HPMC	1	542,9	542,9	542,9	*	*
2-Way Interactions	1	161,3	161,3	161,3	*	*
vitesse agitation*%HPMC	1	161,3	161,3	161,3	*	*
Residual Error	0	*	*	*		
Total	3	1175,1				

## Annexes

---

Alias Structure  
I  
vitesse agitation  
%HPMC  
vitesse agitation\*%HPMC

### FactorialFit: KH versus vitesse agitation; %HPMC

Estimated Effects and Coefficients for KH (coded units)

Term	Effect	Coef
Constant		8,4025
vitesse agitation	2,4050	1,2025
%HPMC	8,9450	4,4725
vitesse agitation*%HPMC	-1,9550	-0,9775

S = \* PRESS = \*

Analysis of Variance for KH (coded units)

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Main Effects	2	85,797	85,797	42,899	*	*
vitesse agitation	1	5,784	5,784	5,784	*	*
%HPMC	1	80,013	80,013	80,013	*	*
2-Way Interactions	1	3,822	3,822	3,822	*	*
vitesse agitation*%HPMC	1	3,822	3,822	3,822	*	*
Residual Error	0	*	*	*		
Total	3	89,619				

Alias Structure  
I  
vitesse agitation  
%HPMC  
vitesse agitation\*%HPMC

## **Intitulé : Modification physico-chimique de matrices polymériques par les procédés de microencapsulation pour la libération contrôlée du piroxicam.**

**Résumé:** Dans ce travail de thèse, de nouvelles formulations contenant le piroxicam (PRX), principe actif à activité anti-inflammatoire et molécule très faiblement soluble dans l'eau ont été préparées par le procédé de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant. Les microsphères ont été élaborées à base de PRX pur et de matrices polymériques (EC, EC/HPMC) à différentes compositions et vitesses d'agitation. De plus, l'objectif est d'améliorer la solubilité du principe actif et par conséquent sa biodisponibilité en même temps que contrôler sa libération dans le milieu extérieur. Pour ce faire, des complexes d'inclusion PRX- $\beta$ -cyclodextrine ont été préparés par dissolution-évaporation de solvant et par simple dispersion et encapsulé par la suite dans l'EC et le mélange EC/HPMC. Ces différents supports du PRX pur ou modifié ont été caractérisés par différentes techniques (DRX, FTIR, spectroscopie optique et électronique à balayage). Les profils de libération obtenus sont variés et le mécanisme de libération a été identifié par modélisation selon les modèles d'Higuchi et Korsmeyer-Peppas. Les résultats sont très prometteurs et en plus, avec la méthodologie des plans d'expériences, l'influence de certains paramètres comme la matrice polymère et la vitesse d'agitation a été quantifiée et évaluée par modélisation en utilisant le Minitab 16.

**Mots Clés :** Piroxicam, complexe d'inclusion, microencapsulation, ethylcellulose,  $\beta$ -cyclodextrine, libération contrôlée.

## **Title: Physico-chemical modification of polymeric matrices by microencapsulation process for the piroxicam controlled release.**

**Summary:** In the present research, new formulations based on piroxicam (PRX), active ingredient with anti-inflammatory activity and poorly water soluble molecule, have been prepared by the microencapsulation by solvent evaporation process. Microspheres were elaborated using pure PRX and polymeric matrices (EC, EC/HPMC) at different compositions and stirring speeds. In addition, the main objective was to enhance the drug solubility and at once to control the drug release. So, inclusion complexes of PRX- $\beta$ -cyclodextrin were prepared by dissolution-solvent evaporation and by dispersion and therefore encapsulated in EC and EC/HPMC mixture. The obtained formulations of pure PRX or modified PRX were characterized using different techniques (XRD, FTIR, optical spectroscopy and scanning electron microscopy). Various release profiles were obtained and the release mechanism was identified by modelling using Higuchi and Korsmeyer-Peppas models. The results are remarkably promising and in addition, using the methodology of design of experiments, the effect of some process variables such as the polymer matrix and stirring speed was quantified and evaluated by modelling using the Minitab software 16.

**Key words:** Piroxicam, complex inclusion, microencapsulation, ethylcellulose,  $\beta$ -cyclodextrin, controlled release.

**العنوان:** تغيير فيزيوكيميائي للمصفوفات البوليمرية بواسطة عمليات الكبسلة للتحرير المضبوط للبيروكسيكام.  
**ملخص:** في هذه الرسالة تم بواسطة عملية الكبسلة إعداد صياغات جديدة تحتوي على بيروكسيكام (PRX) علي طريقة مستحلب- تبخر المحلول. بيروكسيكام هو مادة فعالة مضادة للالتهابات قليلة الذوبان في الماء. وقد تم إعداد كريات مجهرية معتمدة على PRX النقي والمصفوفات البوليمرية القابلة للتحلل (EC، HPMC / EC) بتركيبات وسرعات التحريك مختلفة. وعلاوة على ذلك، فإن الهدف هو تحسين ذوبان المادة الفعالة، وبالتالي التوافر البيولوجي والتحكم المنضبط أثناء تحريره في الوسط في نفس الوقت. ولهذا الغرض، تم إعداد مركبات PRX- $\beta$ CD. وتغليفها في خليط من EC و HPMC / EC. وقد استعملت عدة تقنيات للتحليل مثل (FTIR، XRD)، المجهر الضوئي والإلكتروني) ولتشخيصها. أليات التحرير المحصول عليها كانت متنوعة، وقد حددت آلية التحرير اعتمادا على نموذج من Higuchi و Korsmeyer-Peppas. النتائج كانت جد واعدة وخاصة مع منهجية تصميم التجارب، حيث تم دراسة تأثير معايير معينة مثل كمية البوليمر وسرعة التحريك وتقييمها من قبل النمذجة باستخدام برنامج Minitab 16.  
**كلمات البحث:** بيروكسيكام، مركب، الكبسلة، السليلوز إيثيل، بيتا السيكلودكسترين، والتحرير المضبوط.