

N° d'ordre :

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



UNIVERSITE DJILLALI LIABES  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES  
SIDI BEL ABBÈS

# ***THESE DE DOCTORAT***

*Présentée par*

**M<sup>elle</sup> LARBI Oum Cheikh**

*Spécialité : Chimie*

*Option : polymères fonctionnels et environnement*

*Intitulée*

*Microencapsulation et libération des principes  
actifs : l'huile essentielle de Tetractinis  
Articulata (VAHL) (Thuya de Berberie) et  
l'Hydrochlorothiazide à partir des polymères  
biodégradables et biocompatibles*

*Soutenue le : 02/07/2019*

*Devant le jury composé de :*

*Présidente: M<sup>me</sup> Zohra Kaïd Omar*

*Examinatrices : M<sup>me</sup> Awatif Driouch*

*M<sup>me</sup> Kheira Diaf*

*Directrice de thèse : M<sup>me</sup> Haouaria Merine*

*Co-Directrice de thèse : M<sup>me</sup> Fawzia Benali Toumi*

*Prof, UDL, Sidi Bel Abbès*

*MCA, Univ, Mostaganem*

*MCA, UDL, Sidi Bel Abbès*

*Prof, UDL, Sidi Bel Abbès.*

*Prof, UDL, Sidi Bel Abbès*

*Année universitaire : 2018 - 2019*

## Dédicaces

*A* ma mère, que dieu ait pitié d'elle.

*A* mon père pour leur patience et leur réconfort dans les moments de doutes et  
de découragement.

*A* mes frères: *Djilali, Mohamed, Abdenaceur* et mes sœurs: *Fatima,  
Cherifa, Sara, Fouzia*

Merci pour votre présence, votre soutien, et votre amour. Merci pour  
l'accompagnement et l'encouragement

*Aux* petites *Fatiha* et *Aicha* et les petits *Ahmed Abdelhak* et *Abdelmalek  
Ishak.*

*A* tous les membres de ma famille, spécialement ma tante, son marie et  
sa fille *Khaoula*, sans oublier mon oncle *Khaled*

*A* tous mes professeurs

*A* tous mes collègues

*Et* amies (*Nacera, Halima, Fatima, Badra, Zahra, Widad*) pour leurs  
conseils et leur soutien précieux

*A* tous ceux qui me sont chers

*Avec* toute mon affection et mon amour

*Je* leur dédie ce modeste travail.

*Oum Cheikh*

## ***Remerciements***

Avant tout, je remercie Dieu tout puissant qui m'a donné la force et la foi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade-là.

Une partie de ce travail a été réalisé à la Faculté des Sciences Exactes de Université Djilali Liabès de Sidi Bel Abbès au niveau du laboratoire de Chimie Organique Physique et Macromoléculaire (**L.C.O.P.M**), le siège de la formation Doctorale « Polymères fonctionnels et environnement » et l'autre partie à l'université d'IBN KHALDOUN (Tiaret), au laboratoire de graduation de département des sciences de la matière et le laboratoire de Génie Physique sous la direction du professeure **Merine Haouaria** et professeure **Fawzia Benali Toumi (co-encadreur)**.

Je remercie aussi Monsieur le Professeur **A. Mesli**, Directeur du laboratoire de L.C.O.P. M, pour m'avoir accueilli dans sa structure, sans oublier de remercier **Pr K. Guemra**, Responsable de la formation doctorale « Polymères fonctionnels et environnement ». Ainsi que le Doyen de la Faculté Science de la Matière Mr **A. Dehbi**, Professeur à l'université de Tiaret de m'avoir donné la chance afin de mener à bien mes recherches.

Je tiens à exprimer ma sincère appréciation et gratitude envers ma directrice de thèse **Mme. H.Merine** Pr à UDL-SBA Pr à UDL-SBA pour son accompagnement, sa patience et son implication quotidienne et ses suggestions pertinentes dont elle a pu me faire part lors de la réalisation de ce projet. En plus, ses intuitions et leur passion pour la science ont m'inspiré et ont enrichit mon esprit scientifique. Je vous témoigne avec ces mots modestes mon profond respect et ma gratitude toute ma vie. J'exprime aussi tous mes remerciements à mon co-encadreur Mme F. Benali Toumi, **Pr.** pour son enthousiasme, et son aide durant toutes ces années.

Je remercie aussi Mr **Y. Ramli** Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie à l'Université Mohamed V. Rabat. Maroc, pour son accueil et son accompagnement durant mon stage et surtout qu'il a mis à notre disposition le principe actif HCTZ qui nous a aidé beaucoup dans l'avancement de notre travail.

J'adresse mes remerciements aux membres du jury qui m'ont honorés et d'accepter d'examiner ce travail.

Mes sincères remerciements à Mme **Z. Kaïd Omar** Professeur à la faculté de Médecine l'Université "Djillali LIABES", pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Je remercie chaleureusement :

- Mme **Awatif. Driouch**, MCA à l'université de Mostaganem
- Mme **Kheira. Diaf**, MCA à Université Djilali Liabès de Sidi Bel Abbès

Je tiens à remercier **Mr H. Benhassaini Pr.** et Directeur de Laboratoire de biodiversité végétale qui nous a aidés à lyophiliser nos échantillons.

J'exprime ma reconnaissance envers les enseignants de l'université d'Ibn Khaldoun. Tiaret : **Mr. Bouaziz, Mr. Daho, Mr .Benhabel, Mr. Bouazza, Mr. Benrabah, Mr. Kadari, Mlle .Bennabi, Mme Abdelmalek** pour leur disponibilité, leurs encouragements, les conseils scientifiques qu'ils m'ont prodigués. Sans oublier de remercier **Mr Belarbi**, directeur de laboratoire Laboratoire de synthèse et catalyse, université Ibn Khaldoun-Tiaret

Je remercie aussi **Mr Amine Sébaibi**, Directeur Technique au groupe CHIALI TUBES, qui nous a permis de réaliser les analyses DSC de nos échantillons, **Melle Imène** de laboratoire CF, université d'Oran- 1, **Mr Laaraba** directeur technique à CRAPC, Tipaza.

Je tiens aussi à exprimer toute ma reconnaissance à **Mr M. Dahaoui**, Ingénieur au laboratoire (LCOPM) et le tous les membres du laboratoire de graduation de département des sciences de la matière de l'université de Tiaret : **Mr A. Larbi, Mr A. Hadidi, Melle S. Kouadria, Melle N. Sahnoun et Mme F. Babou** technicienne de laboratoire de synthèse et catalyse, et l'ingénieur de laboratoire de Génie Physique **Mlle K. Benzerrouk**.

Je remercie aussi **Melle M. Zerrouki, Mr. A. Mahi** et **Melle K. Taleb** pour leurs aides

Un grand merci à **Melle Meryem Mouffok, Karima Badis, Wahiba Chaibi** pour leurs aides précieuses et leurs encouragements.

Je désire remercier tout particulièrement les membres de laboratoire qui ont ajouté au travail une ambiance merveilleuse, **Imene Amrane, Asmaa Ziane, Oum El. Kheir Khoukhi, , Walaa Abiras, Imene Boukhouya, Kheira Mehida, Soumia Chirani, Rajaa Lahmar, Merine Hanane, Bouazza Asma**.

En fin, je remercie tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Merci aussi à tous ceux que j'ai oubliés.

## Sommaire

## Dédicaces

## Remerciements

|   |          |
|---|----------|
| <b>Sommaire</b> .....   | i        |
| <b>Liste des Figures</b> .....  | vi       |
| <b>Table des Tableaux</b> .....   | viii     |
| <b>Liste des abréviations</b> .....   | ix       |
| <b>Liste des symboles</b> .....   | xi       |
| <b>Introduction générale</b> .....  | 1        |
| <b>Partie I. SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....   | <b>6</b> |
| <b>Chapitre 1 : La micro encapsulation</b> .....  | <b>7</b> |
| 1.1. Introduction .....   | 8        |
| 1.2. La microencapsulation .....  | 8        |
| 1.2.1. Définition .....   | 8        |
| 1.2.2. Pourquoi la microencapsulation .....   | 9        |
| 1.2.3. Les caractéristiques physico-chimiques des microparticules .....                           | 9        |
| 1.2.4. Les avantages des microparticules .....  | 10       |
| 1.2.5. Les limitations des microparticules .....  | 10       |
| 1.2.6. Les matières actives à encapsulés .....  | 10       |
| 1.2.6.1. Exemples de matériaux de noyau liquide .....   | 11       |
| 1.2.6.2. Exemples de matériaux de noyau solide .....  | 11       |
| 1.2.7. Les matériaux d'enrobage .....   | 11       |
| 1.2.7.1. Les propriétés du matériau d'enrobage .....  | 11       |
| 1.2.7.2. Exemples de matériaux d'enrobage .....   | 11       |
| 1.2.7.2.1. Les polymères naturels .....   | 11       |
| 1.2.7.2.2. Les polymères synthétiques .....   | 11       |
| 1.2.8. Les techniques de microencapsulation .....   | 11       |
| 1.2.8.1. Procédé physico-chimique de microencapsulation par émulsion évaporation de solvant ..... | 12       |
| 1.2.8.1.1. Les paramètres influençant les caractéristiques des microparticules ....               | 13       |
| 1.2.8.1.1.1. L'effet de la concentration de polymère dans la phase dispersé .....                 | 13       |
| 1.2.8.1.1.2. L'effet du rapport médicament / polymère .....                                       | 14       |
| 1.2.8.1.1.3. L'effet des solvants organiques .....  | 14       |
| 1.2.8.1.1.4. La solubilité de polymère dans le solvant .....                                      | 15       |
| 1.2.8.1.1.5. L'effet du poids moléculaire du polymère .....                                       | 15       |
| 1.2.8.1.1.6. L'effet de la température de préparation .....                                       | 15       |
| 1.2.8.1.1.7. L'effet du volume de la phase aqueuse interne .....                                  | 16       |
| 1.2.8.1.1.8. L'effet du volume de la phase aqueuse externe .....                                  | 16       |
| 1.2.8.1.1.9. Le rapport phase dispersé/phase continue (D/C) .....                                 | 16       |
| 1.2.8.1.1.10. L'interaction entre le PA et le polymère .....                                      | 16       |
| 1.2.8.1.1.11. La solubilité du PA dans la phase continue .....                                    | 17       |
| 1.2.8.1.1.12. La concentration de l'émulsifiant .....   | 17       |
| 1.2.8.1.1.13. La vitesse d'agitation .....  | 17       |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.2.8.2. La lyophilisation (Freeze- drying).....                                     | 17        |
| <b>Chapitre 2 : Matrices et principes actifs</b>                                     | <b>20</b> |
| 2.1. Introduction.....   | 21        |
| 2.2. Généralités sur les matrices polymériques choisies.....                         | 21        |
| 2.2.1. L'éthyle cellulose (EC).....  | 21        |
| 2.2.2. Le poly-ε-caprolactone(PCL).....  | 22        |
| 2.2.3. Le poly méthacrylate de méthyle.....  | 23        |
| 2.2.4. Le β-cyclodextrine.....   | 24        |
| 2.2.5. La gomme arabique.....  | 25        |
| 2.3. Généralités sur les principes actifs choisies.....                              | 26        |
| 2.3.1. L'Hydrochlorothiazide.....  | 26        |
| 2.3.2. Les huiles essentielles.....  | 27        |
| 2.3.2.1. Les méthodes d'extraction des huiles essentielles.....                      | 28        |
| 2.3.2.1.1. L'hydrodistillation (HD).....   | 28        |
| 2.3.2.2. L'encapsulation des huiles essentielles.....                                | 29        |
| 2.3.2.3. L'huile essentielle de Tetraclinis articulata (Vahl).....                   | 29        |
| <b>Chapitre 3 : Libération des principes actifs</b>                                  | <b>31</b> |
| 3.1. Introduction.....   | 32        |
| 3.2. La biodisponibilité.....  | 32        |
| 3.3. Les mécanismes de libération.....   | 33        |
| 3.3.1. La diffusion.....   | 33        |
| 3.3.2. La dissolution.....   | 33        |
| 3.3.3. L'osmose.....   | 34        |
| 3.3.4. L'érosion.....  | 34        |
| 3.4. Les formes de libération des médicaments.....                                   | 34        |
| 3.4.1. Système conventionnel de distribution de médicaments.....                     | 34        |
| 3.4.2. La libération modifiée.....   | 34        |
| 3.4.2.1. Les formes posologiques à libération prolongée.....                         | 35        |
| 3.4.2.2. Les formes posologiques à libération retardée.....                          | 35        |
| 3.4.2.3. Les formes posologiques à libération répétée.....                           | 35        |
| 3.4.2.4. Les formes posologiques à libération soutenue.....                          | 35        |
| 3.4.2.5. Les formes posologiques à libération contrôlée.....                         | 35        |
| 3.4.2.5.1. Les avantages potentiels de la pharmacothérapie contrôlée.....            | 36        |
| 3.4.2.5.2. Les inconvénients de la pharmacothérapie contrôlée.....                   | 36        |
| 3.5. Les facteurs influant la livraison des médicaments.....                         | 36        |
| 3.5.1. La taille des particules.....   | 37        |
| 3.5.2. La matrice.....   | 37        |
| 3.5.3. Le poids moléculaire de polymère.....   | 38        |
| 3.6. Les modèles mathématiques caractéristiques de la libération des médicaments.... | 38        |
| 3.6.1. Le modèle de livraison de commande zéro.....                                  | 38        |
| 3.6.2. Le modèle de premier ordre.....   | 39        |
| 3.6.3. Le modèle de Higuchi.....   | 39        |
| 3.6.4. Le modèle de Korsmeyer-Peppas (la loi de puissance).....                      | 40        |
| <b>PARTIE II : MICROENCAPSULATION ET LIBERATION DE HCTZ</b>                          | <b>54</b> |
| Introduction.....  | 55        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Chapitre 1 : Description des produits utilisés</b>  | <b>56</b> |
| 1.1. Produits et appareils.....  | 57        |
| 1.1.1. Les produits utilisés.....  | 57        |
| 1.1.1.1. Principe actif.....   | 57        |
| 1.1.1.2. Les matrices polymériques.....  | 58        |
| 1.1.1.3. Le tensioactif.....   | 58        |
| 1.1.1.4 Les solvants.....  | 58        |
| 1.1.2. Appareillage.....   | 59        |
| 1.2. Synthèse et fractionnement de PMMA.....   | 59        |
| 1.2.1. Synthèse de PMMA.....   | 60        |
| 1.2.2. Le fractionnement de PMMA synthétisé.....   | 60        |
| 1.2.3. La caractérisation des fractions obtenues.....  | 63        |
| 1.2.3.1. Le rendement.....   | 63        |
| 1.2.3.2. La spectroscopie IR.....  | 63        |
| 1.2.3.3. La spectroscopie RMN <sup>13</sup> C.....   | 64        |
| 1.2.3.4. La viscosité.....   | 65        |
| 1.2.3.5. Les températures de fusion.....   | 69        |
| <b>Chapitre 2 : Description des protocoles expérimentaux</b>   | <b>70</b> |
| 2.1. L'encapsulation et libération de HCTZ à partir des microsphères.....                              | 71        |
| 2.1.1. La préparation et la caractérisation des microsphères de HCTZ.....                              | 71        |
| 2.1.1.1. Préparation des formulations.....   | 71        |
| 2.1.1.2. Méthodes expérimentales d'analyse et de Caractérisation des<br>microparticules préparées..... | 73        |
| 2.1.1.2.1. Analyse des quantités transférées.....  | 73        |
| 2.1.1.2.2. La teneur en PA et le rendement de l'encapsulation.....                                     | 75        |
| 2.1.1.2.3. Détermination de la taille des microparticules par microscopie<br>optique.....              | 76        |
| 2.1.1.2.3.1. Principe.....   | 76        |
| 2.1.1.2.3.2. Méthode.....  | 77        |
| 2.1.1.2.3.4. Spectroscopie IR.....   | 77        |
| 2.1.1.2.3.5. Diffraction des Rayons X.....   | 78        |
| 2.1.1.2.3.6. Microscope électronique à balayage MEB.....   | 78        |
| 2.1.1.2.3.7. L'Analyse calorimétrique différentielle DSC.....  | 79        |
| 2.2. La cinétique de libération de HCTZ.....   | 79        |
| 2.2.1. Facteurs influençant les transferts de matière.....   | 79        |
| 2.2.2. Les Conditions opératoires choisies.....  | 80        |
| 2.2.3. Les essais de libération.....   | 80        |
| 2.2.4. Etude de l'espèce prédominante du principe actif.....   | 81        |
| 2.2.5. Détermination de la masse transférée dans les milieux physiologiques.....                       | 82        |
| <b>Chapitre 3 : Discussion des résultats</b>   | <b>83</b> |
| 3.1. Caractérisation des microsphères.....   | 84        |
| 3.1.1. La teneur et la distribution de taille.....   | 84        |
| 3.1.2. Microscope électronique à balayage.....   | 86        |
| 3.1.3. La spectroscopie IR.....  | 89        |

|  |            |
|--|------------|
| 3.1.4. L'analyse par diffraction des rayons X (DRX).....   | 90         |
| 3.1.5. L'analyse par DSC.....  | 92         |
| 3.2. Suivi de la libération de HCTZ à partir des microsphères dans les milieux gastro-intestinaux.....                                 | 93         |
| 3.2.1. Libération in vitro de HCTZ dans le milieu gastrique (pH=1,2).....  | 94         |
| 3.2.2. Libération in vitro de HCTZ dans le liquide intestinal simulé (pH 7,4).....   | 97         |
| 3.3. Modélisation de la libération de HCTZ dans les milieux gastro-intestinaux.....  | 99         |
| 3.3.1. Modélisation de la libération de HCTZ dans le milieu gastrique pH=1,2.....  | 99         |
| 3.3.2. Modélisation de la libération de HCTZ dans le milieu intestinal similaire<br>pH=7,4.....  | 100        |
| 3.4. Conclusion.....   | 102        |
| <b>Partie III : MICRO ENCAPSULATION DE L'HUILE ESSENTIELLE DE<br/>THUYA DE BERBERIE</b>  | <b>103</b> |
| Introduction.....  | 109        |
| <b>Chapitre 1 : Description des produits utilisés</b>  | <b>110</b> |
| 1.1. Produits et appareils.....  | 111        |
| 1.1.1. Les produits utilisés.....  | 111        |
| 1.1.1.1. Principe actif.....   | 111        |
| 1.1.1.2. Les matrices polymériques.....  | 111        |
| 1.1.1.3. Les solvants.....   | 111        |
| 1.1.2. Appareillage.....   | 111        |
| 1.2. L'extraction et la caractérisation de l'huile essentielle de Tetraclinis Articulata.....  | 112        |
| 1.2.1. Le protocole de l'extraction de l'huile essentielle de Tetraclinis Articulata<br>(Vahl).....                                    | 112        |
| 1.2.2. Caractérisation de l'huile essentielle obtenue.....   | 114        |
| 1.2.2.1. Les méthodes d'identification des huiles essentielles.....  | 114        |
| 1.2.2.2. Identification des composés.....  | 114        |
| 1.2.2.3. Composition chimique des huiles essentielles étudiées.....  | 115        |
| <b>Chapitre 2 : Description des protocoles expérimentaux</b>   | <b>117</b> |
| 2.1. Préparation et caractérisation des différentes formulations de l'huile essentielle...<br>2.1.1. Préparation des formulations..... | 118        |
| 2.1.1.1. Préparation des émulsions.....  | 118        |
| 2.1.1.2. La lyophilisation.....  | 119        |
| 2.1.2. La caractérisation des microparticules contenant l'huile essentielle.....   | 120        |
| 2.1.2.1. La teneur en PA, l'efficacité et le rendement de l'encapsulation.....   | 120        |
| 2.1.2.2. Détermination de la taille par Zêta mètre.....  | 121        |
| <b>Chapitre 3 : Discussion des résultats</b>   | <b>122</b> |
| 3.1. Caractérisation des microsphères.....   | 123        |
| 3.1.1. La teneur, l'efficacité et le rendement.....  | 123        |
| 3.1.2. La distribution en taille.....  | 124        |
| 3.1.3. La spectroscopie IR.....  | 125        |
| 3.1.4. L'analyse DRX.....  | 128        |
| 3.2. Conclusion.....   | 129        |
| Conclusion générale et perspectives.....   | 134        |
| <b>Annexe</b>  | <b>137</b> |
| 1. La distribution en taille des microsphères.....   | 138        |
| 1.1. Lot 2 (L2): PCL+HCTZ.....   | 138        |
| 1.2. Lot 3 (L3): EC/PCL (50/50) + HCTZ.....  | 138        |



|  |     |
|--|-----|
| 1.3. Lot 5 (L5): EC/PCL/PMMA (F2) (50/25/25) + HCTZ.....             | 139 |
| 2. La spectroscopie IR.....  | 140 |
| 2.1. Lot 1: EC + HCTZ.....   | 140 |
| 2.2. Lot 2: PCL + HCTZ.....  | 141 |
| 2.3. Lot 6: EC/ PCL/PMMA (F3) (50/25/25) + HCTZ.....                 | 141 |
| 2.4. Lot 7: EC/ $\beta$ CD (50/50) + HCTZ.....                       | 142 |
| 3. La diffraction des rayons X (DRX).....                            | 142 |
| 3.1. Poly méthacrylate de méthyle.....                               | 142 |
| 3.1. Lot 2 : PCL + HCTZ 3.2. Lot 3: EC/ PCL (50/50) + HCTZ.....      | 143 |
| 3.2. Lot 3: EC/ PCL (50/50) + HCTZ.....                              | 143 |
| 3.3. Lot 4: EC/PCL/PMMA (F1) + HCTZ.....                             | 144 |
| 3.4. Lot 5: EC/PCL/PMMA (F2) + HCTZ.....                             | 144 |
| 3.5. Lot 6: EC/PCL/PMMA (F2) + HCTZ.....                             | 145 |
| 4. Modélisation de libération de HCTZ à partir des microsphères..... | 145 |
| 4.1. Dans le milieu gastrique pH=1,2.....                            | 145 |
| 4.1.1. Ordre Zéro.....   | 145 |
| 4.1.2. Ordre un.....   | 146 |
| 4.1.3. Korsmeyer – Peppas.....                                       | 146 |
| 4.2. Dans le milieu intestinal pH=7,4.....                           | 147 |
| 4.2.1. Ordre Zéro.....   | 147 |
| 4.2.2. Ordre un .....  | 147 |
| 4.2.3. Korsmeyer – Peppas.....                                       | 148 |

Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| I.1.1. Morphologie de microparticules : (a) microcapsule (b) microsphère.....  | 9  |
| I.1.2 Représentation de l'encapsulation par évaporation de solvant: a) la phase organique b) la phase aqueuse c) évaporation de solvant (d) formation d'enrobage de polymère et (e) microparticules séchées..... | 13 |
| I.1.3 les formes des microparticules produites par lyophilisation.....   | 18 |
| I.1.4 Les différentes phases de l'état de l'eau lors du procédé de lyophilisation.....   | 19 |
| I.2.1 Formule structurale de l'EC.....   | 21 |
| I.2.2 Structure de PCL.....  | 23 |
| I.2.3 Structure de PMMA.....   | 24 |
| I.2.4 Le complexe formé entre les CDs et un PA.....  | 24 |
| I.2.5 Les formes structurales des CDs.....   | 25 |
| I.2.6 Structure de l'hydrochlorothiazide.....  | 27 |
| I.2.7 Montage de l'hydrodistillation.....  | 29 |
| I.2.8 Arbre de Tetraclinis Articulata (Vahl Master).....   | 30 |
| I.3.1 variation de la concentration plasmatique après administration d'un médicament sous trois formes posologiques (A, B et C).....   | 33 |
| I.3.2. Diffusion de PA à partir des microparticules.....   | 33 |
| I.3.3. Dissolution de la matrice.....  | 34 |
| I.3.4. Erosion de la matrice.....  | 34 |
| I.3.5. Les différentes formes de libération modifiée.....  | 36 |
| II.1.1. Mécanisme d'action de HCTZ.....  | 58 |
| II.1.2. Structure de l'hydrochlorothiazide et des matrices utilisées.....  | 59 |
| II.1.3. Organigramme de fractionnement de PMMA.....  | 62 |
| II.1.4. Les spectres FTIR de MMA et de PMMA synthétisé.....  | 64 |
| II.1.5. Le spectre RMN <sup>13</sup> C de PMMA synthétisé.....   | 64 |
| II.1.7. Dispositif de détermination de la viscosimétrie.....   | 67 |
| II.1.8. Viscosimètre capillaire utilisé type KPG Cannon – Fenske.....  | 68 |
| II.1.9. La variation de la viscosité réduite en fonction de la concentration du PMMA des trois fractions.....  | 68 |
| II.2.1. Dispositif de préparation des microsphères.....  | 72 |
| II.2.2. Spectres UV de HCTZ dans le pH =1,2 à différentes concentrations.....  | 73 |
| II.2.3. Spectres UV de HCTZ dans le pH =7,4 à différentes concentrations.....  | 74 |
| II.2.4. Droite d'étalonnage de HCTZ dans la solution (MeOH/H <sub>2</sub> O).....  | 74 |
| II.2.5. La droite d'étalonnage de HCTZ dans le pH 1,2.....   | 74 |
| II.2.6. La droite d'étalonnage de HCTZ dans le pH 7,4.....   | 75 |
| II.2.7. Dispositif expérimental de libération.....   | 81 |
| II.3.1. Histogramme de la distribution en taille de L1.....  | 86 |
| II.3.2. Images MEB des microsphères des lots : L1, L2, L3 et L4.....   | 87 |
| II.3.3. Images MEB des microsphères des lots : L5, L6 et L7.....   | 88 |
| II.3.4. Image obtenus par le microscope optique.....   | 88 |
| II.3.5. Spectres FTIR : a) EC ; b) PCL ; c) PMMA ; d) pure HCTZ ; e) L3 ; f) L5.....   | 90 |
| II.3.6. Diffractogramme DRX de : a) EC, b) β CD, c) HCTZ, d) L1, e) L7.....  | 91 |
| II.3.7. Thermogramme DSC de : a) EC, b) β CD, c) HCTZ, d) L1, e) L7.....   | 92 |

## Liste des figures

---

|   |     |
|---|-----|
| II.3.8.% de HCTZ libéré en fonction du temps dans le pH=1,2.....  | 94  |
| II.3.9. % HCTZ =f(t (60mn)).....  | 94  |
| II.3.10.% de HCTZ libéré en fonction du temps dans le pH=1.2 pour les lots: L1, L2 et L3.....   | 96  |
| II.3.11.% de HCTZ libéré en fonction du temps dans le pH=1,2 pour le lot L7.....  | 97  |
| II.3.12.% de HCTZ libéré en fonction de temps dans le pH=7,4.....   | 98  |
| II.3.13. % HCTZ =f(t (60mn)).....   | 98  |
| II.3.14.% de HCTZ libéré en fonction de la racine carrée du temps.....  | 99  |
| II.3.15.% de HCTZ libéré en fonction de la racine carrée de temps.....  | 102 |
| III.1.1. Arbre de thuya de Berberie (Araar).....  | 111 |
| III.1.2. Les étapes d'extraction de l'huile essentielle : a) l'hydrodistillation b) Séparation de l'huile essentielle c) Evaporation de solvant et récupération d'HE..... | 113 |
| III.2.1. Dispositif expérimental de préparation de l'émulsion.....  | 118 |
| III.2.2. Image d'un lyophilisateur.....   | 119 |
| III.2.4. Photo de Zétamètre employé.....  | 121 |
| III.3.1. La distribution en taille de Lot A1.....   | 124 |
| III.3.2. Image par le microscope optique : a, b) Lot A1 ; c, d) Lot A2.....   | 125 |
| III.3.3.Spectre FTIR de : a) $\beta$ CD, b) HE, c) A1.....  | 126 |
| III.3.4.Spectre FTIR de : a) $\beta$ CD, b) GA, c) HE, d) A2.....   | 127 |
| III.3.5. Diffractogrammes de a) GA, b) $\beta$ CD, c) A1, d) A2.....  | 128 |
| <b>Annexe</b>   |     |
| 1. Histogramme de la distribution en taille de L2.....  | 138 |
| 2. Histogramme de la distribution en taille de L3.....  | 139 |
| 3. Histogramme de la distribution en taille de L5.....  | 140 |
| 4. Spectre IR de L1.....  | 140 |
| 5. Spectre IR de L2.....  | 141 |
| 6. Spectre IR de L6.....  | 141 |
| 7. Spectre IR de L7.....  | 142 |
| 8. Le Diffractogramme des RX de PMMA synthétisé.....  | 142 |
| 9. Diffractogramme des RX de L2.....  | 143 |
| 10. Diffractogramme des RX de L3.....   | 143 |
| 11. Diffractogramme des RX de L4.....   | 144 |
| 12. Diffractogramme des RX de L5.....   | 144 |
| 13. Diffractogramme des RX de L6.....   | 145 |
| 14. mt (HCTZ) en fonction de temps.....   | 145 |
| 15. Log mt en fonction de temps.....  | 146 |
| 16. Ln (mt/m $\infty$ ) en fonction de Ln t.....  | 146 |
| 17. mt en fonction de temps.....  | 147 |
| 18. Log mt en fonction de temps.....  | 147 |
| 19. Ln (mt/m $\infty$ ) en fonction de Ln t.....  | 148 |

**Liste des tableaux**

|   |     |
|---|-----|
| I.2.1. Exemples de formulations à base d'EC.....  | 22  |
| I.2.2. La solubilité de $\alpha$ , $\beta$ et $\gamma$ CD dans l'eau (25°C) et leurs paramètres structuraux....   | 25  |
| I.2.3. Quelques exemples sur les méthodes d'encapsulation des HEs.....  | 29  |
| I.3.1. Les mécanismes de libération du médicament et l'exposant de diffusion pour des systèmes d'administration contrôlée de polymères de différentes géométries..... | 40  |
| II.1.1. Les valeurs de masses et de rendements obtenues pour les différentes fractions...   | 63  |
| II.1.2. Les valeurs des masses viscosimétriques des trois premières fractions.....  | 69  |
| II.2.1. Les conditions de préparation des microsphères.....   | 72  |
| II.2.3. Valeurs expérimentales des maximums d'absorption et des coefficients d'extinction molaire du HCTZ.....  | 75  |
| II.2.4. La masse des microsphères prélevée de chaque lot équivalente à 25 mg de HCTZ.....   | 80  |
| II.3.1. Résultats obtenus pour la teneur, le rendement, la distribution en taille des microsphères préparées.....   | 84  |
| II.3.2. Résultats granulométrique de L1.....  | 85  |
| II.3.3. Le % de HCTZ libéré après 1h, 2h, 8h de cinétique dans le pH=1,2.....   | 95  |
| II.3.4. Le % de HCTZ libéré après 1h, 2h, 8h de cinétique dans le pH=7,4.....   | 98  |
| II.3.5. Les coefficients de corrélation et les valeurs des constantes de dissolution de HCTZ dans le pH=1,2.....  | 100 |
| II.3.6. Les coefficients de corrélation et les valeurs des constantes de dissolution de HCTZ dans le pH=7,4.....  | 101 |
| III.1.1 : Les principaux constituants de l'huile essentielle des feuilles de thuya de Berbérie.....   | 115 |
| III.2.1. Paramètres de préparation des formulations de l'huile essentielle.....   | 120 |
| III.3.1. Résultats obtenus pour la teneur, l'efficacité et le rendement des microcapsules préparées.....  | 123 |
| III.3.2. Les résultats de distribution en taille d'A1.....  | 124 |
| <b>Annexe</b>   |     |
| 1. Résultats granulométrique de L2.....   | 138 |
| 2. Résultats granulométrique de L3.....   | 138 |
| 3. Résultats granulométrique de L5.....   | 139 |

*Liste des abréviations*

**PMMA:** Polyméthyle méthacrylate  
**E/H / W/O:** (water/oil)  
**(H/E) / O/W:** (oil/water)  
**EE :** L'efficacité de l'encapsulation  
**SAB :** sérumalbumine bovine  
**PLGA:** Acide poly lactique- co- glycolique  
**PLA:** Acide polylactique  
**PVA:** PolyVinylAlcool  
**EC :** Ethyle Cellulose  
**PCL :** Poly  $\epsilon$ -Caprolactone  
**CDs:** Les cyclodextrines  
**GA :** la gomme arabique  
**ECA :** l'enzyme de conversion de l'angiotensine  
**ARA :** Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II  
**IPA :** Ingrédients pharmaceutiques actifs  
**HD :** hydrodistillation  
**PLG :** poly lactide glucolide  
**MMA :** Méthacrylate de Méthyle  
**DCM :** Dichlorométhane  
**Mv :** Masse Viscosimétrique  
**Pa/PA :** Principe actif  
**D.O :** Densité optique  
**IR :** Infra-Rouge.  
**RMN :** Résonance Magnétique Nucléaire  
**DSC :** Analyse Calorimétrique Différentielle  
**HCTZ :** Hydrochlorothiazide  
**HE :** Huile essentielle  
**MEB :** Microscope Electronique a balayage  
**DRX :** Diffraction des rayons X  
**UV. Vis :** Ultra-Violet visible  
**TGI :** Tractus Gastro-intestinal  
**HCl :** Acide Chlorhydrique

## *Liste des abréviations*

---

**NaCl** : Chlorure de Sodium

**NaOH** : Hydroxyde de Sodium

**KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>** : phosphate de potassium monobasique

**Tg** : Température de transition vitreuse

**CPG** : chromatographie en phase gazeuse

**IDP** : indice de polydispersité

*Liste des symboles*

**Å** : Angström  
**Q** : quantité de médicament libéré après la dissolution de médicament.  
**Q<sub>0</sub>** : quantité initiale de médicament  
**K<sub>0</sub>** : constante de libération d'ordre zéro.  
**K** : constante de vitesse de premier ordre (temps<sup>-1</sup>)  
**C** : concentration de médicament  
**M<sub>∞</sub>** : masse totale d'agent actif transféré à l'équilibre  
**KH** : Constante du modèle de Higuchi  
**KK** : Constante du modèle de Krossmeyer-Peppas  
**n** : l'exposant de la libération  
**DCM** : Le dichlorométhane  
**THF**: Tétrahydrofurane  
**η<sub>0</sub>** : Viscosité du solvant pur  
**η** : Viscosité de la solution  
**η<sub>rd</sub>** : Viscosité réduite  
**η<sub>sp</sub>** : Viscosité spécifique  
**[η]** : Viscosité intrinsèque  
**η<sub>inh</sub>** : Viscosité inhérente  
**a , K** : Coefficient de Mark-Houwink  
**t** : Temps d'écoulement de la solution  
**t<sub>0</sub>** : Temps d'écoulement du solvant pur  
**ρ**: la densité de la solution.  
**k** : la constante de proportionnalité qui dépend des caractéristiques du capillaire.  
**I<sub>0</sub>/I** : La transmittance.  
**l** : La longueur de la cuvette (l=1 cm).  
**λ<sub>max</sub>** : Longueur d'onde max  
**ε** : coefficient d'absorption absolu  
**V<sub>d</sub>** : Volume de dilution  
**V<sub>i</sub>** : Volume de fiole.  
**V<sub>p</sub>** : Volume prélevé.  
**m<sub>P.a</sub>** : Masse de P.A extraite.  
**M<sub>HCTZ</sub>** : Masse molaire de HCTZ  
**R<sub>dt</sub>** : le rendement  
**i** : est la classe des particules  
**n<sub>i</sub>** : nombre de particules de la classe i.  
**d<sub>n(10)</sub>** : Diamètre moyen en nombre  
**d<sub>s(32)</sub>** : Diamètre de Sauter  
**d<sub>w(43)</sub>** : Diamètre moyen en poids  
**δ** : la dispersion.  
**θ** : l'angle de diffraction  
**pK<sub>a</sub>** : constante d'acidité  
**mt** : la masse du principe actif libérée à l'instant "t".  
**mi** : masse initiale de PA.  
**KI** : indice de Kovats  
**z** : nombre de carbone d'alcane  
**tr<sub>x</sub>** : temps de rétention du composé x de l'huile essentielle  
**tr<sub>z</sub>** : temps de rétention de l'alcane qui précède le tr<sub>x</sub>  
**tr<sub>z+1</sub>** : temps de rétention de l'alcane qui suit le tr<sub>x</sub>.





## **INTRODUCTION GENERALE**

## ***Introduction Générale :***

Les formes posologiques conventionnelles présentent l'inconvénient de prise de médicaments plusieurs fois par jour, ce qui implique une fluctuation des niveaux de ce dernier dans le plasma. Ce problème est traité par les formulations de formes posologiques à libération prolongée / contrôlée qui maintiennent le niveau de médicament sur une longue période, avec des profils de libération soutenus<sup>1</sup>.

Les microparticules sont un type de systèmes d'administration de médicaments qui offrent la possibilité de contrôle de libération des médicaments, la taille des particules varie de un micron à quelques millimètres. Les microparticules chargées de l'agent thérapeutique sont préparées par le procédé de la microencapsulation afin d'obtenir une particule enfermant l'agent actif dans une paroi polymériques. Cette technique est largement utilisée dans plusieurs systèmes de délivrance de médicaments depuis sa première application en 1930. Elle présente plusieurs avantages : Protection des médicaments contre les risques environnementaux ; Masquage de goût des principes actifs ; Une manipulation facile des substances hygroscopiques et toxiques tels que les herbicides, les insecticides et les pesticides.....

Une microparticule est constituée par : une matière active et des matières d'enrobage. Le matériau d'enrobage montre plusieurs propriétés envers la matière active tel que l'inertie, la stabilité de PA, il est dans la plupart des temps une matière polymérique naturelle ou synthétique.

Par conséquent, l'application des polymères dans le domaine pharmaceutique est évoluée avec le temps en raison de leur biocompatibilité et de leur biodégradabilité connue. Les polymères contrôlent la vitesse de libération du médicament que ce soit par leur dissolution dans le fluide, par érosion lorsque le polymère d'enrobage s'est érodé avec le temps ou par diffusion de fluide à travers la paroi à l'intérieur de la microparticule.

A cause des conséquences directes de l'hypertension artérielle, telles que l'hémorragie cérébrale, l'insuffisance cardiaque hypertensive et l'insuffisance rénale progressive, l'hypertension devient un problème clinique majeur dans le monde entier. Dans les pays développés, les maladies cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux sont les premières et les troisièmes causes de morbidité et de mortalité, respectivement. Maintenant le traitement pharmacologique de l'hypertension consiste à administrer des médicaments, y compris des diurétiques, des bêtabloquants.....

D'autre part, en médecine traditionnelle, des produits naturels tels que les huiles essentielles ont été largement employées. Ces aliments, peuvent s'altérer pendant leur stockage avant utilisation. L'altération peut être physique et/ou chimique. Plusieurs procédés sont proposés pour améliorer la conservation de ces aliments et garder leur composition initiale. Dans le cas des huiles, l'encapsulation est un procédé potentiellement bénéfique pour leur protection et leur bonne conservation.

La microencapsulation a la capacité de protéger l'huile contre l'oxydation, et d'améliorer la thermostabilité, par conséquent la durée de conservation des huiles. En outre, elle peut également être utile pour prévenir la volatilité et la libération des huiles essentielles. La microencapsulation des huiles essentielles est réalisée en utilisant différentes méthodes comprenant la lyophilisation choisie dans notre cas. Les huiles microencapsulées ont trouvé de larges applications dans divers produits alimentaires, pharmaceutiques et même textiles.

Les principes actifs choisis dans cette étude sont : L'hydrochlorothiazide (HCTZ) et l'huile essentielle de *Tetraclinis articulata* (thuya de berberie : Araar)

Les objectifs recherchés dans cette thèse sont:

- Essayer d'améliorer la solubilité d' Hydrochlorothiazide HCTZ encapsulé dans des matrices polymériques de propriétés diverses et d'étudier sa libération dans deux milieux gastro-intestinaux,
- Préserver les propriétés fonctionnelles de l'Huile essentielle de *Tetraclinis Articulata*(Araar)), valoriser et prolonger la durée de conservation.

Dans un premier temps les deux principes actifs sont encapsulés utilisant deux techniques différentes de microencapsulation (l'émulsion/évaporation de solvant et la lyophilisation), la première méthode est très utile : le piroxicam<sup>2</sup>, l'acide p- aminobenzoïque<sup>3</sup>, Antipyrine, Kétoprofène et benzocaine<sup>4</sup>, glimepride<sup>5</sup>( ces travaux sont réalisés au niveau de notre laboratoire), Lambda-Cyhalothrin<sup>6</sup>,Amoxiciline<sup>7</sup> et la deuxième a été employée pour encapsuler l'huile essentielle de safran<sup>8</sup>, l'huile essentielle lemongrass<sup>9</sup>, puis une étude de la libération de HCTZ à partir des différentes formulations préparées a été réalisée.

Les résultats expérimentaux concernant la libération du principe actif : Hydrochlorothiazide ont été traités par des modèles mathématiques empiriques tel que : l'ordre zéro, premier ordre, Krossmeyer-peppas et le modèle de Higuchi.

Cette thèse est composée de :

**Partie I : Synthèse bibliographique** : Elle comporte trois chapitres

**Chapitre 1 : La micro encapsulation** : ce chapitre présente un état de l'art sur la micro encapsulation et ses techniques plus précisément l'émulsion /évaporation de solvant et la lyophilisation

**Chapitre 2 : Les matrices et les principes actifs** : Il décrit les matrices polymériques utilisées dans la formulation des microsphères chargées de HCTZ (EC, PCL,  $\beta$ CD et le PMMA) et des microcapsules à base de l'Huile essentielle de Tetraclinis Articulata(Araar)) ( $\beta$ CD et la gomme Arabique) ainsi que les deux principes actifs (l'hydrochlorothiazide et l'huile essentielle de thuya de Berberie).

**Chapitre 3 : La libération des principes actifs** : ce chapitre présente les mécanismes de libération des médicaments, les formes de libération et les modèles mathématiques employés pour décrire la libération des principes actifs à partir des matrices choisies.

**Partie II : Micro encapsulation et libération de HCTZ** : Cette partie est organisée en trois chapitres

**Chapitre 1** : présente une description des produits utilisés et les protocoles opératoires de synthèse, de fractionnement et de caractérisation de poly méthacrylate de méthyle PMMA.

**Chapitre 2** : donne une description des méthodes et des techniques d'analyse qualitative et quantitative utilisées pour la microencapsulation du HCTZ ainsi que de la libération du principe actif à partir des formulations obtenues.

**Chapitre 3** : présente des résultats des suivis cinétiques de la libération de principe actif dans les milieux gastro-intestinaux (pH= 1,2 et pH = 7,4) à partir de ces différentes formulations et traite les modèles mathématiques empiriques choisis pour connaître le mécanisme de libération de HCTZ dans les milieux choisis.

**Partie III : micro encapsulation de l'huile essentielle de Thuya de Berberie** : Elle est ordonnée en trois chapitres,

**Chapitre 1** : donne une présentation générale sur les produits utilisés et les protocoles opératoires de l'extraction et la caractérisation de l'huile essentielle de thuya de berberie par la méthode d'hydrodistillation.

**Chapitre 2 :** donne une description des méthodes et des techniques d'analyse qualitative et quantitative utilisés pour la microencapsulation d'HE.

**Chapitre 3 :** présente les résultats de caractérisation des formulations préparées, tel que la teneur, l'efficacité d'encapsulation, la taille des microparticules, l'analyse FTIR et DRX.

Une partie des résultats de ce travail est l'objet d'une publication scientifique dans un journal de renommée internationale (catégorie A) :

**Oum Cheikh Larbi, Haouaria Merine, Youssef Ramli, Fawzia Benali Toumi, Kaddour Guemra and Abdelkader Dehbi**

Enhancement of the Dissolution Profile of Diuretic Hydrochlorothiazide by Elaboration of Microspheres. J. Serb. Chem. Soc. Vol 83, Issue 11. August 2018. DOI: 10.2298/JSC171112065LA

Ce travail a fait aussi objet de deux communications internationales

1. O.LARBI, Merine. H, Y.Ramli, F.Toumi. *Préparation et caractérisation des microsphères à base des polymères biodégradables chargés de HCTZ. Etude de l'effet retard.* Conférence internationale sur les matériaux polymères et leurs composites (cmcp'17). Université abou-bekrBelkaid de Tlemcen
2. O. LARBI, Merine. H, Y. Ramli. *Etude de l'effet retard d'hydrochlorothiazide (HCTZ) à partir des microsphères fabriquées par le procédé de la microencapsulation par émulsion/évaporation de solvant.* Premier colloque maghrébin sur la chimie des hétérocycles cmch1-2017. L'institut supérieur de l'éducation et de la formation continue. Bardo-Tunis.

## Références:

1. Agis, K., 1992. Treatise on Controlled Drug Delivery: Fundamentals-optimization-applications. New York: Marcel Dekker, pp: 302-312.
2. Khoukhi O., El Bahri Z., Diaf K., Baitiche M. (2016). Piroxicam/ $\beta$ -cyclodextrin complex included in cellulose derivatives-based matrix microspheres as new solid dispersion-controlled release formulations. *Chemical Papers*.1-12
3. Mouffok M., Mesli A., Abdelmalek I., Gontier E. (2016). Effect of the formulation parameters on the encapsulation efficiency and release behavior of p-aminobenzoic acid-loaded ethylcellulose microspheres. *JSCS*. 81 (10), 1183-1198.
4. Merine H. (2017). Libération contrôlée de l'antipyrine, du Kétoprofène et de la benzocaïne à partir de différentes formulations. Étude des interactions des mélanges, Thèse de Doctorat 3eme cycle, Université Djillali Liabes (Faculté des Sciences Exactes), Sidi Bel- Abbes.
5. Gharge V.G., Bhandare P.S. (2018). Formulation and evaluation of microencapsulated Glimepride produced by the emulsion –solvent evaporation method. *Pharma Tutor*. 6(8), 27-30.
6. Shen Y., Zhu H., Cui J., Wang A., Zhao X., Cui B., Wang Y., Cui H. (2018). Construction of lambda cyhalothrin nano-delivery system with a high loading content and controlled release property. 8 (12), 1016.
7. Abdelmalek I., Svahn I., Mesli S., Simonneaux G., Mesli A. (2014). Formulation, evaluation and microbiological activity of ampicillin and amoxicillin microspheres. 5(6), 1799-1807.
8. Atefia M., Nayebzadeha K., Mohammadia A., Mortazaviana A.M. (2017). Using  $\beta$ -cyclodextrin and Arabic Gum as Wall Materials for Encapsulation of Saffron Essential Oil. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 16 (1), 93-102.
9. Enciso-Sáenz A.J., Borrás-Enriquez L.M.C., Ventura-Canseco F., Gutiérrez-Miceli L. Dendooven A. , Grajales-Lagunes M.A., Ruiz-Cabrera V., Ruíz-Valdiviezo M., Abud-Archila. (2018). Lemongrass (*cymbopogon citratus* (dc) stapf) essential oil encapsulation by freeze-drying. *Food Engineering*.17(2), 407-420.

**PARTIE I**  
**SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

## **CHAPITRE 1**

### **LA MICRO ENCAPSULATION**



### **1.1. Introduction :**

La microencapsulation est une technique très vastes et très répandues dans divers domaines, à cause de ses avantages comme la protection des matériaux encapsulés contre la lumière, l'humidité; le masquage de gout des médicaments; la conversion des liquides aux solides; le contrôle des caractéristiques de libération ou la disponibilité des matériaux revêtus.

La microencapsulation consistant à appliquer des revêtements relativement minces sur de petites particules de solides ou des gouttelettes de liquides et de dispersions.

Ce chapitre englobe une recherche bibliographique sur les techniques de la microencapsulation et surtout les deux méthodes employées dans notre travail (Emulsion-Evaporation de solvant et la lyophilisation).

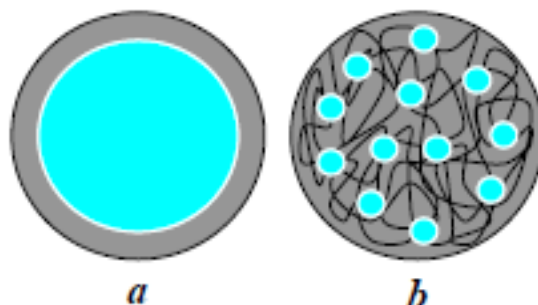
### **1.2. La microencapsulation:**

#### **1.2.1. Définition :**

Des particules microscopiques contenant des matières solides, liquides ou même gazeuses peuvent être formées utilisant un processus appelé la microencapsulation, ces particules sont formées par des fines couches de matériau d'enrobage entourant des substances actives<sup>1,2</sup>. Cette technologie a été utilisée à partir des années 1930 dans l'encapsulation des arômes et des vitamines. Depuis que le premier produit commercial a été introduit pour le papier de copie de carbone<sup>3</sup>, la technologie de microencapsulation a atteint un nouveau niveau. Les produits de la microencapsulation sont largement utilisés dans divers domaines industriels tel que: l'industrie pharmaceutique, biomédicale, agricole, alimentaire, des produits de consommation et cosmétiques. Différentes techniques de microencapsulation sont disponibles de nos jours<sup>4</sup>.

La microencapsulation produit deux types de microparticules (microcapsules ou microsphères) (**Figure 1.1.1**). Les premiers sont des particules formées d'une couche de polymère constituant la membrane de capsule entourant un noyau interne, sensiblement centrale, contenant la matière active. Les microcapsules mononucléaires et polynucléaires peuvent être distinguées par le noyau s'il est divisé<sup>5</sup>. En revanche, les deuxièmes sont des systèmes matricielles dans lesquels le noyau est uniformément dispersé et / ou dissous dans un réseau de polymère<sup>6</sup>. Ils sont de petites particules sphériques, avec des diamètres de l'ordre du micromètre (typiquement 1  $\mu\text{m}$  à 1000  $\mu\text{m}$ )<sup>7,8</sup>. Les microsphères sont homogènes ou hétérogènes selon l'état du noyau a) état moléculaire (dissous) b) sous la forme de particules (en suspension), respectivement<sup>6</sup>.

Les microsphères peuvent être fabriquées à partir de divers matériaux naturels et synthétiques. Des microsphères de verre, des microsphères de polymère et des microsphères de céramique sont disponibles dans le commerce. Les microsphères solides et creuses varient fortement en densité et, par conséquent, sont utilisées pour différentes applications<sup>7, 8</sup>.



*Figure 1.1.1. Morphologie de microparticules : (a) microcapsule  
(b) microsphère.*

### **1.2.2. Pourquoi la microencapsulation?**<sup>9,10</sup>

La microencapsulation est utilisée à cause de nombreux raisons tels que:

- ✓ Réaliser une diffusion ciblé ou soutenu par le développement des formes posologiques à libération modifiée.
- ✓ Masquer le goût des principes actifs pour faciliter leur manipulation pratique.
- ✓ Protection des médicaments contre les risques environnementaux tels que l'humidité, la lumière, l'oxygène ou la chaleur et la biodégradation gastro-intestinale.
- ✓ Amélioration de la compatibilité entre les différents médicaments et les excipients de la formulation.
- ✓ Une manipulation facile des substances hygroscopiques et toxiques tels que les herbicides, les insecticides et les pesticides.
- ✓ Préparer des cellules immobilisées ou des enzymes.

### **1.2.3. Les caractéristiques physico-chimiques des microparticules :**

Le type de système, le type de polymère ou de lipide utilisé et aussi de la méthode de préparation sont des paramètres qui affectent les caractéristiques physicochimiques des microparticules. Défini comme, le taux d'encapsulation ou la teneur en matière active (est le rapport entre la masse de matière active sur la masse totale de la microparticule) peut être élevé dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90%. Mais, il est relativement faible dans le cas des systèmes matriciels ou microsphères de l'ordre de 20 à 35%.

La teneur peut être effectuée de deux manières<sup>11</sup>:

- Incorporation du médicament lors de la production de microparticules (méthode d'incorporation).
- Absorption du médicament après la formation de microparticules en incubant le support.

***1.2.4. Les avantages des microparticules :***

1. atteindre le ciblage actif et passif des médicaments après administration parentérale à cause de la facilité de manipulation, des caractéristiques de la taille et de la surface des microparticules<sup>11</sup>.
2. une augmentation de l'efficacité thérapeutique du médicament et réduction des effets secondaires par un contrôle et maintenance de la libération du médicament pendant le transport et sur le site de localisation, une alerte de la distribution du médicament dans les organes et élimination ultérieure<sup>12</sup>.
3. le choix de la matrice sert à contrôler la libération et la dégradation des particules. La charge en PA est relativement élevée et les médicaments peuvent être incorporés dans les systèmes sans réaction chimique; c'est un facteur important pour préserver l'activité du médicament<sup>11</sup>.
4. Le ciblage spécifique à un site peut être atteint en attachant un ligand ciblant à la surface des particules ou l'utilisation d'un guide magnétique<sup>11</sup>.
5. Le système peut être utilisé pour différentes voies d'administration orale, nasale, parentérale, intraoculaire etc....<sup>13</sup>.

***1.2.5. Les limitations des microparticules :***

1. Difficultés de la manipulation physique de microparticules sous forme liquide ou sèche à cause de leur petite taille et leur grande surface qui conduisent l'agrégation de particules<sup>11</sup>.
2. La petite taille des particules et la grande surface entraîne un chargement limité en médicaments et une libération par éclatement<sup>11</sup>.
3. Ces problèmes pratiques doivent être maîtrisés avant que les microparticules sont utilisées cliniquement ou sont disponible sur le marché<sup>14</sup>.

La microencapsulation comporte deux types de matières, des matières actives et des matières d'enrobage.

***1.2.6. Les matières actives à encapsulés:***<sup>15</sup>

Le matériau actif, défini comme le matériau spécifique à être encapsulé d'aspect liquide ou solide dans la nature. Sa composition peut être variée, comme le noyau liquide peut inclure des matériaux dispersés et/ou dissous. Le noyau solide est des constituants actifs, stabilisants, diluants, excipients, et des retardateurs de libération ou des accélérateurs.

**1.2.6.1. Exemples de matériaux de noyau liquide:**

Les parfumes, les solvants, les huiles végétales, les pesticides, les colorants, les catalyseurs, les produits cosmétiques, les insecticides, les sucres, les sels, les acides, les pigments, les fongicides, les nutriments<sup>16</sup>.

**1.2.6.2. Exemples de matériaux de noyau solide:**

Les dextrines, les bases, les herbicides, les produits pharmaceutiques, les biocides, les minéraux<sup>17</sup>.

**1.2.7. Les matériaux d'enrobage:****1.2.7.1. Les propriétés du matériau d'enrobage:**

Un matériau d'enrobage doit comporter les propriétés suivantes:

- Stabilise la matière active.
- Inerte envers les matières actives.
- Présente une libération contrôlée dans des conditions spécifiques.
- Filmogène, souple, insipide, stable.
- Non-hygroscopique, pas de viscosité élevée, économique.
- Soluble dans un milieu aqueux ou un solvant, ou fondant.
- flexible, fragile, dur, mince, etc<sup>18, 10, 19</sup>.

**1.2.7.2. Exemples de matériaux d'enrobage<sup>19</sup>:**

**1.2.7.2.1. Les polymères naturels:** Protéines, Albumins, Gélatine, Collagène, Glucides, Amidon, agarose, Chitosane, Hydrates de carbone chimiquement modifiés, DEAE cellulose, Poly (acryl) dextrane....

**1.2.7.2.2. Les polymères synthétiques:** PMMA, Acroléine, Méthacrylate de glycidyle, Polymères époxy, Lactides et glycolides et leurs copolymères, Polyalkyl cyanoacrylates, Polyanhydrides.....

**1.2.8. Les techniques de microencapsulation<sup>20, 21</sup>:**

| <i>Type de procédé</i>            | <i>Mode d'encapsulation</i>         | <i>Taille des microparticules</i> | <i>Type de microparticule obtenue</i> |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Procédés physico-chimiques</i> | Séparation de phase ou coacervation | 2 - 1200 µm                       | Microsphères<br>Microcapsules         |
|                                   | Evaporation-extraction de solvant   | 0,5 - 200 µm                      | Microsphères                          |
|                                   | Gélification thermique d'émulsions  |                                   | Microsphères                          |

|                                |   |                        |               |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------|
| <b>Procédés<br/>mécaniques</b> | Nébulisation /séchage   | 1-200 $\mu\text{m}$    | Microsphères  |
|                                | Gélification ou congélation des gouttes                               | 200-800 $\mu\text{m}$  | Microsphères  |
|                                | Enrobage en lit fluidisé  | 35-5000 $\mu\text{m}$  | Microcapsules |
|                                | Extrusion/Sphéronisation  | >200 $\mu\text{m}$     | Microsphères  |
|                                | Lyophilisation (Freeze drying)  | -                      | Microcapsules |
| <b>Procédés<br/>chimiques</b>  | Polymérisation interfaciale   | 2 - 2000 $\mu\text{m}$ | Microcapsules |
|                                | Polymérisation en milieux dispersés par voie radicalaire ou anionique |                        | Microsphères  |
|                                | Nébulisation/ séchage   | 1 - 200 $\mu\text{m}$  | Microsphères  |

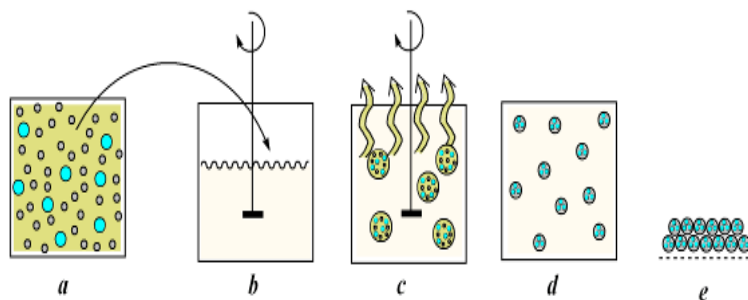
#### **1.2.8.1. Procédé physico-chimique de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant :**

La technique de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant facilite une libération contrôlée de médicament, et donne de nombreux avantages cliniques. Elle est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Elle est utilisée pour encapsuler différents types de médicaments: par exemple des médicaments hydrophobes tels que le cisplatine, la lidocaïne, la naltrexone et la progestérone; et des médicaments hydrophiles tels que l'insuline, les protéines, le peptide et le vaccin<sup>22</sup>. La sélection de la méthode d'encapsulation par évaporation du solvant dépend de la nature hydrophile ou hydrophobe du médicament. L'émulsion eau dans huile (E/H) ou W/O (water/oil) est utilisée pour encapsuler les médicaments très solubles dans l'eau. Le polymère et le PA contenus dans un solvant polaire tel que l'acetonitrile, sont émulsionnés dans une phase lipophile non miscible, une huile minérale légère étant couramment employé, en présence d'un tensioactif soluble dans l'huile tel que le Span<sup>23</sup>.

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 technique implique à émulsifier une solution organique du polymère dissout et de PA dissout/dispersé dans un solvant organique par exemple le chlorure de méthylène DCM dans une solution aqueuse de tensioactif sous agitation. La taille et la forme des particules est affectée par la concentration de l'émulsifiant dans la phase aqueuse. Le solvant organique commence à s'évaporer sous pression atmosphérique ou réduite à une température appropriée à cause de la réduction de la

vitesse d'agitation lorsqu'une gouttelette d'émulsion avec la taille souhaitée est formée. Une évaporation ultérieure du solvant organique de la phase dispersée engendre la formation des microparticules solides. Ces microparticules sont récupérées par filtration, centrifugation ou lyophilisation<sup>24</sup>.

Dans le cas où le PA est dispersé dans la phase organique, la PA est entouré par l'enrobage, mais dans le cas de la dissolution de PA dans la phase organique, des systèmes matriciels sont formés.



**Figure I.1.2.** Représentation de l'encapsulation par émulsion-évaporation de solvant : a) la phase organique b) la phase aqueuse c) évaporation de solvant (d) formation d'enrobage de polymère et (e) microparticules séchées.

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, ....)<sup>23, 25</sup>.

### 1.2.8.1.1. Les paramètres influençant les caractéristiques des microparticules :

#### 1.2.8.1.1.1. L'effet de la concentration de polymère dans la phase dispersé :

Différentes études montre que la concentration et la nature de polymère employé dans la préparation des formulations affectent la taille des microparticules, l'efficacité de l'encapsulation, le pourcentage de PA libéré à partir des microparticules.

L'efficacité de l'encapsulation (EE) est augmentée avec l'augmentation de la concentration du polymère, par exemple, EE% est accrue de 53,1 à 70,9% quand la

concentration en polymère est agrandie de 20 à 32,5%<sup>26</sup>. Ce phénomène est interprété par trois méthodes.

1. Une concentration élevée de polymère permet à ce dernier de se précipiter dans la surface de la phase dispersé et empêche la diffusion de PA à travers la limite de cette phase<sup>27</sup>.
2. La viscosité de la solution est augmentée à cause de la concentration élevée de polymère ce qui ralentit la diffusion de PA dans les gouttelettes de polymère<sup>28</sup>.
3. La concentration élevée en polymère produit des grosses microparticules ce qui minimise la perte du PA à partir de la surface de ces derniers lors de processus de lavage contrairement aux petites microparticules<sup>29</sup>.

#### ***1.2.8.1.1.2. L'effet du rapport médicament / polymère :***

Le rapport médicament /polymère est un facteur important qui affecte les caractéristiques des microparticules. Par exemple lors de l'encapsulation de la sérumbumine bovine (SAB) dans des microsphères de poly (méthacrylate de méthyle) (PMMA), il a été remarqué qu'un rapport inférieur à 1:10 produirait des charges protéiques supérieures à 80%.

Une autre étude montre qu'une charge plus élevée de matière active diminuée l'efficacité d'encapsulation des protéines et des peptides dans le PLGA<sup>30</sup>.

Cavalier et al (1986)<sup>31</sup>, ont préparé des microcapsules de PLA chargées de l'hydrocortisone à l'aide de polyvinyle l'alcool (PVA) (partiellement hydrolysé à 88%) et la méthylcellulose en tant qu'émulsifiants colloïdaux. Cette étude montre que, lorsque le rapport médicament/polymère était inférieur à 0,4, les microcapsules pouvaient être préparées en utilisant uniquement du PVA (0,1% dans de l'eau) et dans des dimensions régulières. Contrairement lorsque ce rapport dépassait le 0,6, il y a formation d'une émulsion instable. Par conséquent des microcapsules irrégulières sous forme d'agrégats avec une grande taille étaient résulté.

#### ***1.2.8.1.1.3. L'effet des solvants organiques :***

Une expérience a été réalisé par R. Bodmeier et J.W .Mc. Ginity<sup>28</sup> pour voir l'effet du solvant, le volume de solvant sur l'efficacité d'encapsulation, ils ont préparé des microsphères de sulfate de quinine utilisant la méthode d'émulsion - évaporation du solvant. Les résultats montrent que l'encapsulation réussie du médicament dans la microsphère était

associé à une vitesse rapide de précipitation du polymère à partir de la phase organique; une faible solubilité du médicament dans la phase aqueuse; une concentration élevée du polymère dans la phase organique. La solubilité du sulfate de quinidine dans le chlorure de méthylène et le chloroforme était respectivement de 9,16 et 97,57 g/l. Malgré cette grande différence dans la solubilité du sulfate de quinidine dans les deux solvants organiques, la teneur en médicament s'avère plus élevée dans les microsphères préparées avec du chlorure de méthylène que dans les microsphères préparées avec du chloroforme. Cela montrait qu'un autre facteur affectant la teneur des microsphères en médicament devait être pris en compte.

Un facteur important dans la détermination de la vitesse de précipitation est la solubilité du solvant organique dans l'eau. La diffusion du solvant de la microsphère dans la phase aqueuse dépend de la solubilité dans l'eau du solvant organique et de son élimination de l'interface eau / air par évaporation. A cause de la diffusion lente des solvants peu solubles dans l'eau, les gouttelettes étaient à l'état liquide pendant une longue période de temps ce qui permet au médicament de diffuser facilement sur la surface de la gouttelette non précipitée jusqu'à la phase aqueuse, donc une réduction de la teneur en médicament est produite<sup>30</sup>.

#### ***1.2.8.1.1.4. La solubilité de polymère dans le solvant :***

Afin de connaître l'effet de la solubilité du polymère sur les caractéristiques des microparticules, Mehta et al<sup>26</sup>, ont choisis des différents PLGA (Rapport L/G : 75/25 et 50/50) et ils ont étudié sa solubilité dans le chlorure de méthylène. Cette étude, montre que lorsque les polymères ont une solubilité relativement élevée dans le chlorure de méthylène, ils prennent une plus longue durée pour se solidifier et entraînent une faible efficacité d'encapsulation<sup>26</sup>. La taille des particules et la densité apparente varie également selon le polymère. Les polymères ayant une solubilité plus élevée dans le chlorure de méthylène restent plus longtemps à l'état semi-solide, la phase dispersée est devenue plus concentrée avant qu'il ne soit complètement solidifié, résultant des microparticules plus denses<sup>30</sup>.

#### ***1.2.8.1.1.5. L'effet du poids moléculaire du polymère :***

X. Fu et al<sup>32</sup>, ont été constatés que lorsque le poids moléculaire augmentait, la capacité de chargement de médicament est augmentée en raison de la force caractéristique de barrière créée par le poids moléculaire élevé des polymères.



***1.2.8.1.1.6. L'effet de la température de préparation :***

Yi-Yan Yang et al<sup>33</sup> ont étudié l'influence de la température de préparation sur les différentes caractéristiques et le profil de libération des microsphères de poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) chargées de SAB (la sérumalbumine bovine). Ils ont montré que les microsphères fabriquées à basse température se solidifient plus lente, la faible solubilité et le transfert de masse de SAB à ces températures compensent probablement la facilité relative de diffusion à travers une peau douce et moins dense. L'efficacité d'encapsulation pour les microsphères fabriquées à des températures élevées ou plus basses sont similaires.

***1.2.8.1.1.7. L'effet du volume de la phase aqueuse interne<sup>30</sup> :***

Lorsque le volume de solution aqueuse de la phase interne augmente, il y a une diminution de l'efficacité de chargement de médicament car une couche mince de chlorure de méthylène agit comme une barrière pour la diffusion du médicament dans la phase aqueuse. Une dilution de la phase organique augmente la diffusion de la phase interne vers la phase externe, donc l'efficacité de chargement est diminuée.

***1.2.8.1.1.8. L'effet du volume de la phase aqueuse externe :***

Rajesh H. Parikh et al<sup>34</sup> ont constaté qu'une augmentation du volume de la phase externe de l'émulsion secondaire (double émulsions) conduit à une diminution de la taille des microparticules. La taille des gouttelettes de l'émulsion secondaire peut diminuer en raison d'une diminution de la fréquence de collision des gouttelettes avec l'augmentation du volume de la phase externe de l'émulsion secondaire.

***1.2.8.1.1.9. Le rapport phase dispersé/phase continue (D/C):***

La diminution du rapport D/C ( $P < 0,05$ ) entraîne une augmentation remarquable de l'efficacité de l'encapsulation du médicament<sup>35</sup>. Des rapports D/C plus faibles produisent des microsphères à surface plus lisse, probablement en raison du taux de solidification plus rapide. La porosité dans un système des microsphères est déterminée lors du durcissement de ces dernières quand le solvant organique s'évapore pendant la préparation<sup>36</sup>. La phase continue contient une grande quantité d'eau ce qui permet d'accélérer la précipitation de polymère et donc formation des microsphères moins poreuses<sup>37</sup>.

***1.2.8.1.1.10. L'interaction entre le PA et le polymère :***

L'interaction entre le principe actif et le polymère augmente l'efficacité de l'encapsulation<sup>38</sup>. En général, certains principes actifs comme les protéines montrent des interactions ioniques et sont mieux encapsulées dans des polymères portant des groupes terminaux carboxyliques libres que les polymères à extrémité coiffée. D'autre part, si l'interaction hydrophobe est une force dominante entre la protéine et le polymère, des polymères coiffés en bout relativement hydrophobes sont plus avantageux pour augmenter l'efficacité d'encapsulation<sup>26</sup>. Dans certains cas, un excipient co-encapsulé peut améliorer l'interaction entre la protéine et le polymère<sup>39</sup>.

***1.2.8.1.1.11. La solubilité du PA dans la phase continue<sup>28</sup> :***

Si le médicament est plus soluble dans la phase continue que dans la phase dispersée, le médicament diffusera facilement dans la phase continue, la chose qui tend à diminuer l'efficacité de l'encapsulation. Par exemple, l'efficacité d'encapsulation du sulfate de quinidine était de 40 fois plus élevée dans la phase continue alcaline (pH 12, dans laquelle le sulfate de quinidine est insoluble) que dans la phase continue neutre (pH 7, dans laquelle le sulfate de quinidine est très soluble).

***1.2.8.1.1.12. La concentration de l'émulsifiant :***

Thakkar et al<sup>40</sup>, ont étudié l'effet de l'émulsifiant sur la taille, l'efficacité d'encapsulation et le piégeage SAB (la sérumalbumine bovine) dans les microsphères préparées avec un polymère naturel par le procédé de réticulation chimique par émulsification. Cette étude montre que l'efficacité d'encapsulation diminuée avec l'augmentation de la concentration de Span-85 dans une certaine mesure.

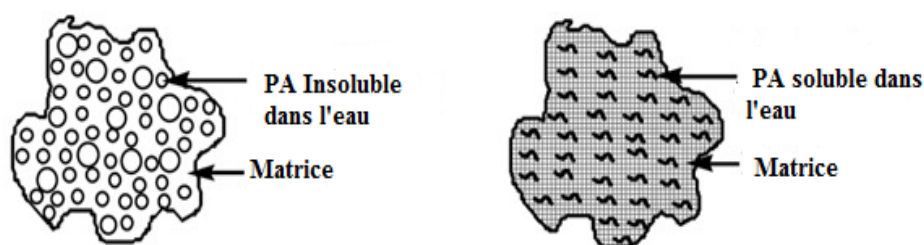
Ceci est dû au fait que l'augmentation de la concentration de Span-85 augmente la stabilisation de petites gouttelettes et conduit à des microsphères plus petites. La perte de médicament de la surface des petites microsphères est plus grande par rapport aux microsphères plus grandes pendant le lavage.

***1.2.8.1.1.13. La vitesse d'agitation<sup>30</sup> :***

Pendant la formation des gouttelettes, La vitesse d'agitation détermine la taille des microparticules de telle sorte qu'une augmentation dans la vitesse résulte une diminution de taille des particules.

### 1.2.8.2. La lyophilisation (Freeze- drying) :

La lyophilisation est un procédé permettant de déshydrater presque tous les matériaux et les arômes thermosensibles. La lyophilisation consiste à congeler le matériau, puis à réduire la pression ambiante et à ajouter suffisamment de chaleur pour sublimer l'eau gelée directement de la phase solide à la phase gazeuse<sup>41</sup>. L'encapsulation par lyophilisation est obtenue lorsque les matériaux actifs s'homogénéisent dans des solutions matricielles puis se co-lyophilisent, ce qui donne généralement des microparticules avec des formes irrégulières (*Figure I.1.3*). À l'exception de la longue période de déshydratation requise (généralement 20 h), la lyophilisation est une technique simple pour encapsuler des essences hydrosolubles et des arômes naturels, ainsi que des médicaments<sup>42</sup>.



*Figure I.1.3. les formes des microparticules produites par lyophilisation*

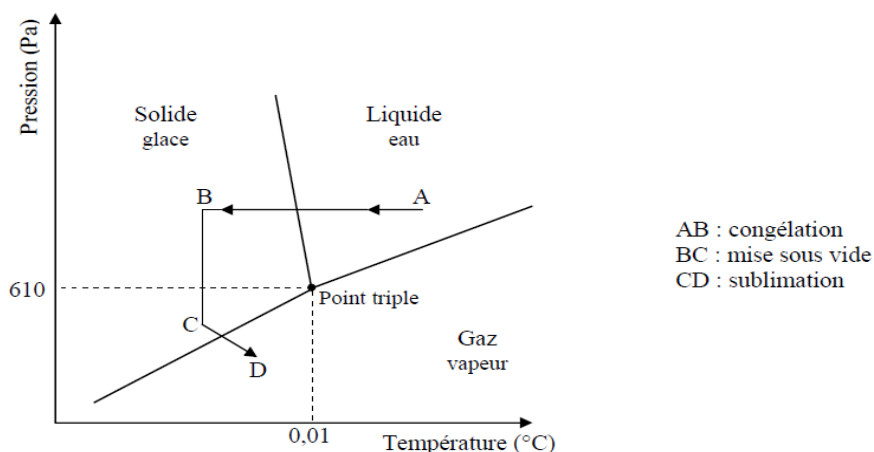
Le processus de lyophilisation comporte généralement trois étapes: la congélation, l'étape de séchage primaire et l'étape de séchage secondaire. Dans les trois étapes, le procédé comprend cinq opérations principales: congélation, sublimation, désorption, pompage sous vide et condensation de vapeur<sup>43</sup>.

Cette technique de séchage est employée en industrie pharmaceutique et en bio-industrie. Dans le domaine alimentaire, le café, les herbes et aromates, des plats cuisinés, ou encore les ingrédients pour les soupes déshydratées instantanées et les céréales pour petits déjeuners notamment, ont été lyophilisés<sup>21</sup>.

Deux phases peuvent être identifiées lors de la lyophilisation :

- une phase de sublimation ou de dessiccation primaire dans laquelle il y a l'élimination de 85 à 90 % de l'eau d'un produit ;
- une phase de désorption ou dessiccation secondaire où les 10 % d'eau liée restants est éliminée et, en fin de processus, l'obtention d'un produit faible en teneur en eau<sup>21</sup>.

Le processus de lyophilisation est une succession d'opérations : le prétraitement du produit qui se traduit par un abaissement de sa température, une congélation et un pré-séchage (transformation AB), une mise sous vide de l'enceinte (BC) et enfin une dessiccation primaire puis secondaire (CD)<sup>21</sup>.



**Figure I.1.4.** Les différentes phases de l'état de l'eau lors du procédé de lyophilisation.

A cause de ses avantages, la lyophilisation prend une grande importance comme une technique de séchage. Elle permet une conservation de très longue durée parce qu'elle diminue l'activité de l'eau du produit et une obtention des produits finaux de haute qualité. Le caractère aromatique des produits séchés par lyophilisation est bien conservé par rapport à d'autres technologies. Les produits lyophilisés sont capables de se réhydrater instantanément<sup>21</sup>.

Malgré des avantages inégalés, la lyophilisation a toujours été considérée comme l'opération la plus coûteuse pour la fabrication d'un produit déshydraté en raison de la consommation élevée d'énergie et les coûts élevés de l'exploitation et de la maintenance. L'analyse des besoins énergétiques pour les méthodes de séchage conventionnelles et la lyophilisation ont montré que l'énergie de base nécessaire à retirer 1 kg d'eau est presque double pour la lyophilisation par rapport au séchage conventionnel<sup>44</sup>.

D'autres inconvénients de cette technologie sont liés au stockage et au transport des particules produites lyophilisées qui sont extrêmement chers<sup>45</sup>. En conséquence, la lyophilisation ne s'applique que pour des produits ayant une forte valeur ajoutée<sup>21</sup>.

## **CHAPITRE 2**

### **MATRICES ET PRINCIPES ACTIFS**

### 2.1. Introduction :

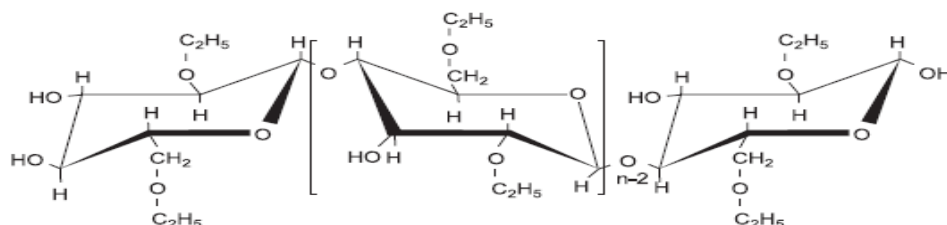
L'utilisation des matériaux polymères dans divers domaines biomédicaux est en croissance. Ils sont appliqués dans: les systèmes de délivrance de médicaments, implantation de dispositifs médicaux et d'organes artificiels, de prothèses, ophtalmologie, dentisterie, réparation osseuse, et bien d'autres domaines médicaux<sup>46</sup>. Les polymères ont été employés pour contrôler le taux de libération de médicament à partir des formulations, parce que les polymères offrent des propriétés uniques qui n'ont pas été atteints par d'autres matériaux.

Les polymères peuvent être utilisés comme revêtements de film pour 1. Masquer le goût désagréable d'un médicament, 2. Améliorer la stabilité du médicament, 3. Modifier les caractéristiques de libération du médicament. Les polymères pharmaceutiques sont largement utilisés pour une libération contrôlée de médicaments, une stabilité accrue et une meilleure biodisponibilité<sup>47</sup>.

### 2.2. Généralités sur les matrices polymériques choisies:

#### 2.2.1. L'éthyle cellulose (EC):

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 « éthoxyliques »<sup>48</sup> (**Figure I.2.1**).



**Figure I.2.1.** Formule structurale de l'EC

L'EC a été largement utilisée pour la microencapsulation en raison de ses nombreuses propriétés polyvalentes telles que<sup>49</sup>:

1. Insoluble dans l'eau mais soluble dans de nombreux solvants organiques tels que l'alcool, l'éther, l'acétone et l'ester;
2. Biocompatible et compatible avec de nombreuses celluloses, résine et presque tous les plastifiants;
3. Non biodégradable, donc il est utilisé uniquement dans la formulation orale;
4. Stable contre la lumière, la chaleur, l'oxygène et l'humidité et les produits chimiques;
5. Non toxique; non irritant;

6. Ces mince film présente une bonne flexibilité et une résistance mécanique dans une large gamme de température;
7. Non gonflable et insoluble dans l'eau, donc la compacité et la porosité de l'EC joue un rôle clé dans la libération de médicaments tels que les matériaux hydrophobes ;
8. Bien que l'EC soit insoluble dans l'eau, il peut prendre de l'eau. C'est dû à son potentiel de liaison hydrogène avec l'eau attribuée à la différence de polarité entre l'atome d'oxygène et le groupe éthyle de l'EC;
9. L'EC, comme autres polymères hydrophobes utilisés dans les systèmes d'administration des médicaments, ne nécessite pas l'ajout des modificateurs de libération;

En se base sur les teneurs en éthoxy (%), il y a trois classes de EC telles que les types K, N et T, qui contient 44,47%, 48,49% et 49,6-51,0% d'éthoxy, respectivement. Basant sur la longueur de la chaîne ou degré de polymérisation ou le nombre des unités anhydroglucose, EC est disponible comme un certain nombre de grades de viscosité. La viscosité apparente du polymère peut être considérée comme une mesure indirecte de son poids moléculaire.

**Tableau I.2.1.** Exemples de formulations à base d'EC<sup>49</sup>

| <i>Médicament</i>          | <i>Formulation</i>                          | <i>Technique employée</i>       |
|----------------------------|---|---------------------------------|
| Acyclovir                  | Libération prolongée                        | Evaporation de solvant          |
| Métronidazole              | Libération soutenue /Stabilité              | Coacervation                    |
| Adriamycine et Carbaplatin | Libération soutenue                         | Coacervation                    |
| Vérapamil                  | Libération prolongée                        | Technique thermofusible         |
| Fluconazole                | Libération prolongée                        | Evaporation de solvant          |
| Acéclofénac                | Microcapsules Entériques                    | Evaporation de solvant          |
| Salicylamide               | Libération contrôlée                        | Evaporation de solvant          |
| Urée                       | La libération transdermique                 | Evaporation de solvant          |
| Sumatriptan succinate      | La libération de médicament par voie nasale | Evaporation de solvant modifiée |
| Ondansétron HCl            | Libération soutenue                         | Evaporation de solvant          |
| Perphénazine               | Libération prolongée                        | Evaporation de solvant          |

### **2.2.2. Le poly- $\epsilon$ -caprolactone(PCL):**

Le Poly ( $\epsilon$ -caprolactone), ou simplement Polycaprolactone, est un polyester aliphatique synthétique biodégradable, il est largement utilisé ces dernières années dans

plusieurs domaines tels: le domaine biomédical pour les systèmes d'administration à libération contrôlée des médicaments, les sutures chirurgicales résorbables.....ect. Ce polymère est utilisé dans la fabrication de divers dispositifs de polymère comme les microsphères, les microcapsules, nanoparticules, pellets, les implants et les films<sup>50</sup>.

Le PCL est employé pour l'administration contrôlée de médicaments grâce à ces propriétés: Une perméabilité élevée à de nombreux médicaments; une excellente biocompatibilité; la capacité à être entièrement excrété du corps une fois biorésorbé. La biodégradation lente du PCL permet une livraison à long terme, qui s'étend sur une période de plus d'un an. Le PCL a également la capacité de former des mélanges compatibles avec d'autres polymères qui peuvent affecter la cinétique de dégradation qui peut être à son tour adaptée pour remplir les profils de libération désirés<sup>51,52</sup>.



Figure I.2.2. Structure de PCL

### 2.2.3. Le poly méthacrylate de méthyle:

Le poly (méthacrylate de méthyle) PMMA également connu sous le nom acrylique (**Figure I.2.3**), est un polymère biocompatible et biostable, c'était le premier polymère acrylique utilisé dans une application biomédicale. Le PMMA est transparent, n'absorbe pas l'eau étant indéformable. Il a été employé pour la première fois dans la fabrication de la lentille intraoculaire (LIO), juste après la Seconde Guerre Mondiale. Le PMMA est encore utilisé dans la fabrication de lentilles de contact<sup>53</sup>. Lin et ses co-auteurs<sup>54</sup>, ont préparé un composite PMMA/silice utilisant la méthode sol-gel et l'ont testé en tant que dispositif d'administration de médicaments anti-inflammatoires (l'acide acétylsalicylique). Les résultats obtenus ont présenté que l'interface entre la matrice polymère et les particules de silice jouent un rôle clé dans le comportement de libération du médicament, ce qui s'est avéré bien adapté à la loi de Fick. Outre l'utilisation de matériaux à base de PMMA en ophtalmologie, il peut également être appliqué en chirurgie orthopédique en tant que dispositif d'administration efficace d'agents antimicrobiens, comme l'ont montré Anguita-Alonso et ses co-auteurs<sup>55</sup>. Un microdispositif en PMMA (plat et mince afin de maximiser la zone de contact) protégé de lectines a été utilisé avec succès pour administrer des médicaments au tractus gastro-intestinal<sup>56</sup>. Le PMMA est un polymère biocompatible polyvalent avec des applications en tant que DDS (Drug Delivery Systems) dans divers domaines biomédicaux.



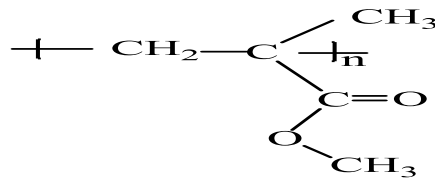


Figure I.2.3. Structure de PMMA

#### 2.2.4. Le $\beta$ -cyclodextrine:

Les cyclodextrines sont des macromolécules chimiquement et physiquement stables, produit par dégradation enzymatique de l'amidon. Ils sont hydrosolubles, biocompatibles par nature. Ils ont la forme du cône tronqué ou du tore plutôt que du cylindre parfait en raison de la conformation chaise de l'unité de glucopyranose<sup>57</sup>.

Les cyclodextrines (CDs) sont des oligosaccharides cycliques dont les structures sont formées par six ( $\alpha$ CD), sept ( $\beta$ CD) ou huit ( $\gamma$ CD) unités glucosiques, disposé dans un creux cylindrique. La cavité du CD est hydrophobe et la surface est hydrophile, ce qui entraîne une meilleure solubilité de molécules hydrophobes avec la formation d'inclusion complexes<sup>58</sup>.

Quand une molécule lipophile invitée (Principe actif) prend la place de l'eau à l'intérieur de la cavité du CD, le système devient plus favorable et thermodynamiquement plus stable. Des liaisons non covalentes sont formées entre le médicament et la CD. La taille, la géométrie et la polarité de la molécule invitée sont des exemples des facteurs limitant l'obtention d'une inclusion complexe<sup>59</sup>.

L'utilité des cyclodextrines dans les formes pharmaceutiques posologiques provient du fait qu'elles interagissent avec les médicaments pour former des complexes d'inclusion. Le type le plus commun de complexe de cyclodextrine est 1:1, où une molécule de médicament forme un complexe avec une molécule de cyclodextrine. Cette formation d'un complexe est d'habitude décrite par Eq (1)<sup>60</sup>.

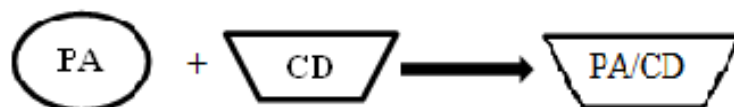
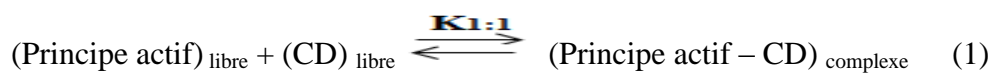


Figure I.2.4. Le complexe formé entre les CDs et un PA.

Tableau I.2.2. La solubilité de  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  CD dans l'eau (25°C) et leurs paramètres structuraux<sup>61, 62, 63</sup>.

| Propriétés  | $\alpha$ CD | $\beta$ CD | $\gamma$ CD |
|---|-------------|------------|-------------|
| Nombre d'unités glucosiques                                 | 6           | 7          | 8           |
| Masse molaire (g/mol)                                       | 972         | 1135       | 1297        |
| Solubilité (dans l'eau) (g/100 ml)                          | 14.5        | 1.85       | 23.2        |
| Diamètre intérieur de la cavité / (Å)                       | 4.7-5.2     | 6.0-6.4    | 7.5-8.3     |
| Diamètre extérieur de la cavité / (Å)                       | 14.6        | 15.4       | 17.5        |
| Hauteur de la cavité / (Å)                                  | 6.7         | 7.0        | 7.0         |
| Rotation spécifique( $\alpha$ ) <sub>D</sub> <sup>25*</sup> | 15.05±0.5   | 162.5±0.5  | 177.4±0.5   |
| Volume de cavité (Å <sup>3</sup> )                          | 174         | 262        | 427         |

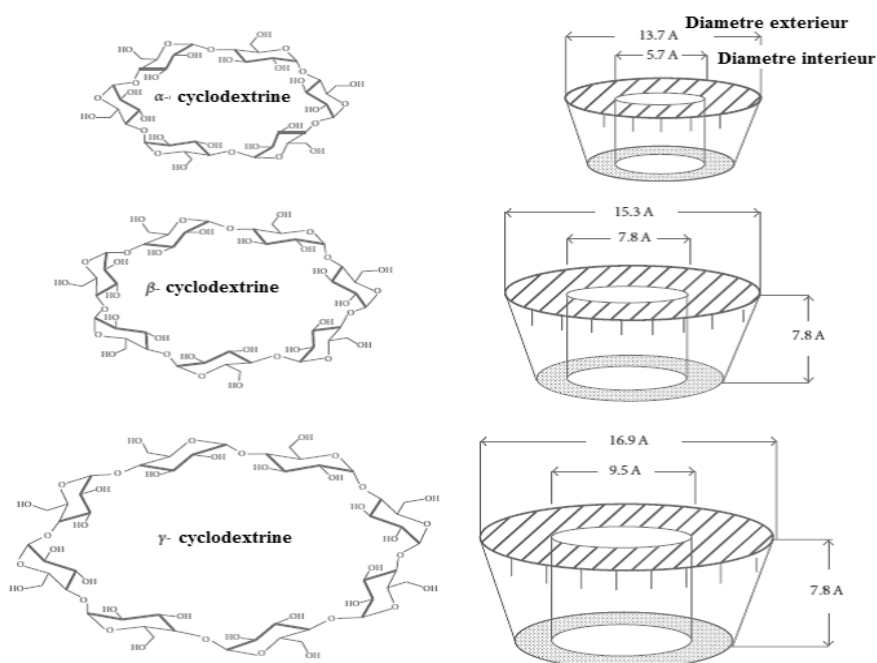


Figure I.2.5. Les formes structurales des CDs.

### 2.2.5. La gomme arabique:

La gomme arabique est un polysaccharide complexe, acide et avec une masse moléculaire d'environ 500.000 Daltons. Elle est facilement dispersé dans l'eau à des concentrations allant jusqu'à 50% à cause de sa structure fortement ramifiée, mais avec des faibles viscosités apparentes forme des émulsions stables<sup>64</sup>. Cette gomme est également caractérisée par: sa solubilité, sa faible viscosité, des bonnes propriétés émulsifiantes, un goût

subtil et stabilité oxydative élevée. Sa propriété émulsifiante assure une bonne capacité de protection/rétention de nombreux composés volatiles pendant le processus de séchage, en retenant plus des saveurs sensibles. Malgré ses avantages, il devrait être mis en évidence que la gomme arabique ne montre qu'une protection partielle contre l'oxydation, car elle agit souvent comme une membrane semi-perméable, qui peut avoir un impact sur la durabilité et la stabilité des microcapsules<sup>65</sup>. Ascheri et al. (2003)<sup>66</sup> ont utilisé la gomme arabique à des concentrations de 0,5 et 10%, combiné avec la maltodextrine (concentration 36%), dans le processus de microencapsulation de l'huile essentielle d'orange par atomisation. Le séchage traité avec 10% de gomme arabique et 36% de maltodextrine a montré des contenus à teneur en humidité inférieure.

### **2.3. Généralités sur les principes actifs choisis:**

A cause des conséquences directes de l'hypertension artérielle, telles que l'hémorragie cérébrale, l'insuffisance cardiaque hypertensive et l'insuffisance rénale progressive, l'hypertension devient un problème clinique majeur dans le monde entier. Dans les pays développés, les maladies cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux sont les premières et les troisièmes causes de morbidité et de mortalité, respectivement<sup>67</sup>.

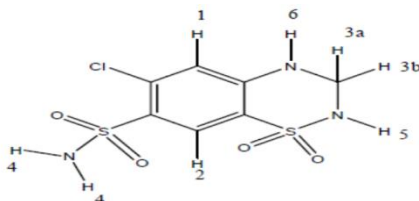
Le traitement pharmacologique de l'hypertension consiste à administrer des médicaments, y compris des diurétiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)<sup>67, 68, 69, 70</sup>.

#### **2.3.1. L'Hydrochlorothiazide:**

Les diurétiques thiazidiques ((hydrochlorothiazide, chlorthalidone) sont l'un des trois classes des diurétiques, ils sont établis comme le médicament de premier choix dans le traitement de l'hypertension. Ils exercent non seulement un effet indépendant d'antihypertenseur mais ils améliorent aussi l'action des autres médicaments antihypertenseurs et préviennent le développement de la résistance à divers adrénergiques de blocage et les agents vasodilatateurs utilisés pour traiter l'hypertension chez les patients<sup>71</sup>.

L'hydrochlorothiazide (HCTZ, **Figure 1.2.6**), 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde<sup>72</sup>, est un médicament diurétique fréquemment utilisé pour le traitement d'hypertension en combinaison avec d'autres ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et il est idéal pour les formulations à combinaison fixe dans le traitement de l'hypertension, il a une faible absorption gastrointestinale<sup>73,74</sup>. HCTZ affecte le mécanisme tubulaire rénal distal de réabsorption d'électrolytes: il augmente l'excrétion des

ions sodium et chlorure. En raison de cette augmentation d'excrétion, il augmente la diurèse. En raison des effets secondaires métaboliques de l'HCTZ qui peut provoquer une hyperglycémie; ça peut aggraver la tolérance au glucose et provoquer une hypercholestérolémie, HCTZ n'est pas un médicament de premier choix pour le traitement de l'hypertension chez les patients ayant le diabète sucré<sup>75</sup>.



**Figure 1.2.6.** Structure de l'hydrochlorothiazide.

L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche ou pratiquement blanche, légèrement soluble dans l'eau, facilement soluble dans les solutions d'hydroxyde de sodium, dans la n-butylamine et dans le diméthylformamide; peu soluble dans le méthanol; insoluble dans l'éther, dans le chloroforme et dans les acides minéraux dilués. D'autre part, HCTZ subit une hydrolyse alcaline en présence de chaleur et humidité. La solubilité de HCTZ dans les solutions aqueuses est faible, dans la gamme de pH de 1,0 à 7,4, allant de 0,0608 à 0,103 g par 100 ml. Solubilité dans des solutions aqueuses à pH 10,2-11,6 passe à 1,79 et 2,2 g par 100 ml<sup>76</sup>. Les doses disponibles de l'hydrochlorothiazide sont 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg. L'hydrochlorothiazide est stable dans l'état solide, sans doute en raison de son nature anhydre. Le stockage à long terme dans des récipients hermétiques est recommandé. Le composé en solution subit une décomposition hydrolytique sous chauffage. Son hydrolyse produit le 4-amino-chloro-m-benzène disulfonamide via deux séries de réaction parallèle de premier ordre<sup>77</sup>.

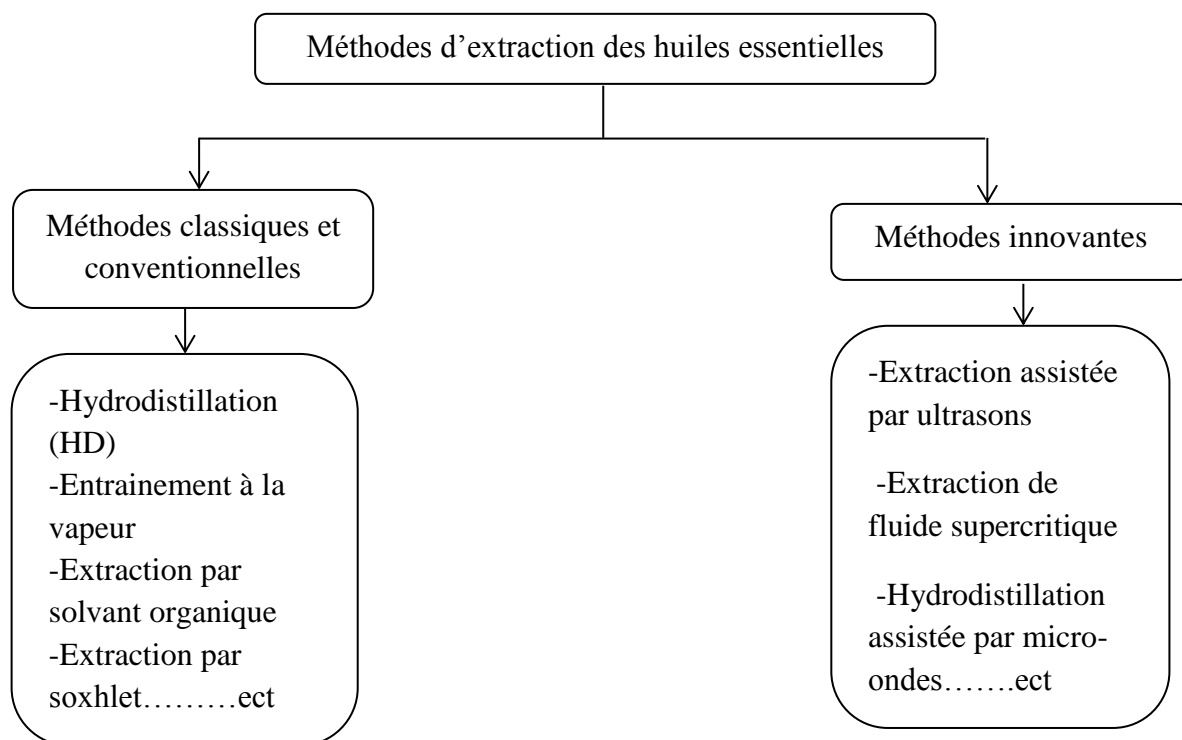
### 2.3.2. Les huiles essentielles:

Les huiles essentielles sont des composés volatils, naturels et complexes caractérisé par une forte odeur et sont formés par des plantes aromatiques en tant que métabolites secondaires. Ils sont généralement obtenus par vapeur ou hydrodistillation d'abord développé dans le Moyen Age par les Arabes. Connu pour son antiseptique, c'est-à-dire bactéricide, virucide et fongicide, et des propriétés médicinales et leur parfum, ils sont utilisés dans l'analgésique, sédatif, comme anti-inflammatoire, spasmolytique et anesthésique local remèdes. Dans la nature, les huiles essentielles jouent un rôle important dans la protection des plantes comme antibactériens, antiviraux, antifongiques, insecticides et aussi contre les

herbivores en réduisant leur appétit pour de telles plantes. Ils peuvent aussi attirer quelques insectes pour favoriser la dispersion des pollens et des graines, ou repousser les autres indésirables.

L'huile essentielle choisie pour cette étude est l'huile essentielle de *tetraclinis articulata* (*thuya de berberie*).

### 2.3.2.1. Les méthodes d'extraction des huiles essentielles:



La méthode choisie pour cette étude est l'extraction par hydrodistillation

#### 2.3.2.1.1. L'hydrodistillation (HD):

L'hydrodistillation est une méthode traditionnelle d'élimination des huiles essentielles de la plante aromatique et médicinale. Elle est l'une des méthodes les plus anciennes et les plus faciles<sup>78</sup>. Dans cette technique, un mélange d'eau ou d'un autre solvant et de matières végétales est mis sous l'ébullition, donc les huiles essentielles sont évaporées, suivi de la liquéfaction des vapeurs dans un condenseur. La configuration comprend également un condenseur et un décanteur pour recueillir le condensat et séparer les huiles essentielles de l'eau, respectivement (**Figure I.2.7**). Le principe de l'extraction est basé sur la distillation isotropique. C'est un processus multilatéral qui peut être utilisé pour les grandes ou petites industries. Le temps de distillation dépend du matériel végétal en cours de traitement. La distillation prolongée produit seulement une petite quantité d'huile essentielle, mais ajoute des composés non désirés à point d'ébullition élevé et des produits d'oxydation<sup>79</sup>.

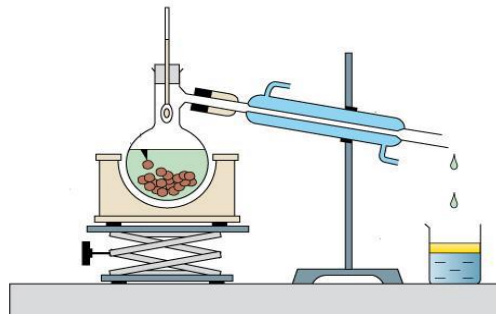


Figure I.2.7. Montage de l'hydrodistillation.

### 2.3.2.2. L'encapsulation des huiles essentielles:

Tableau I.2.3. Quelques exemples sur les méthodes d'encapsulation des HEs

| Méthodes d'encapsulation                             | L'huile essentielle  |
|--|--|
| La coacervation                                      | <i>Mentha piperita</i> <sup>80</sup>                           |
| L'atomisation  | <i>Schinus molle</i> Rev L <sup>81</sup> .                     |
| ERSS (Expansion rapide des solutions supercritiques) | <i>Atractylodes macrocephala</i><br><i>Koidz</i> <sup>82</sup> |
| Technologie de fluide supercritique                  | <i>Origanum vulgare</i> <sup>83</sup>                          |
| La gélation ionique                                  | <i>Satureja hortensis</i> <sup>84, 85</sup>                    |

### 2.3.2.3. L'huile essentielle de *Tetraclinis articulata* (Vahl):

L'huile essentielle choisie pour cette étude est l'huile essentielle de *tetraclinis articulata* (*thuya de berberie*(Vahl)). La *Tetraclinis Articulata* (Vahl) Masters<sup>87</sup> est un genre de conifère à feuilles persistantes également connu sous le nom commun "'' thuya ''" ou « Araar » en arabe. Cette plante appartient à la famille du *Cupressaceae*, elle est une plante indigène du sud-ouest de la Méditerranée, principalement en Afrique du Nord. C'est un élément important de la végétation maghrébine (Algérie, Maroc et Tunisie). En médecine traditionnelle, le thuya est utilisé pour le traitement des maux de tête, les maux d'estomac, le manque d'appétit, les problèmes biliaires, l'hypertension, les vertiges, le diabète, la fièvre et les rhumes<sup>86</sup>. Les feuilles seules sont souvent utilisées en compresses dans le traitement des fièvres infantiles, en boisson avec du petit lait contre les diarrhées aiguës<sup>87</sup> et appliquées en pansements sur les blessures comme cicatrisant. En homéopathie, on a recours à l'essence des jeunes ramules récoltés en début de floraison<sup>88</sup>. Les huiles essentielles des feuilles de *Tetraclinis Articulata*

sont riches en composés tels que l' $\alpha$ -pinène, le camphre, le bornéol et l'acétate de bornyle<sup>89</sup> utilisés dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique, la cosmétique et la parfumerie.



**Figure I.2.8.** *Arbre de Tetraclinis articulata (Vahl Master)*

## **CHAPITRE 3**

### **LIBERATION DES PRINCIPES ACTIFS**



### **3.1.Introduction :**

De toutes les voies d'administration des médicaments, la voie orale est la plus pratique pour l'administration et pour les ajustements de dosage. Elle est très populaire à cause de leur commodité d'application et la facilité de préparation sur une échelle industrielle<sup>90</sup>.

La libération immédiate et le dosage répété du médicament créé par le système traditionnel de délivrance des médicaments, peut entraîner un risque de fluctuation de dose, pour cette raison le besoin d'une formulation avec un contrôle de libération qui maintient le niveau sanguin presque constant ou uniforme est posé. Par conséquent, de nos jours, la plus part des scientifiques pharmaceutiques sont impliqués dans le développement d'un idéal système d'administration qui devrait avoir l'avantage d'une dose unique toute la durée du traitement, une livraison directe de médicament sur un site spécifique de manière contrôlée<sup>91,92</sup>.

### **3.2.La biodisponibilité:**

L'efficacité thérapeutique d'un médicament est défini par la vitesse et la quantité de médicament libérée par une forme posologique dans son site d'action pour déclencher la réponse pharmacologique souhaitée. Cet attribut de la forme posologique est appelé disponibilité physiologique, disponibilité biologique ou simplement biodisponibilité.

Pour la plupart des médicaments, la réponse pharmacologique peut être directement liée aux taux plasmatiques. Un médicament présente une mauvaise biodisponibilité lorsqu'il a une mauvaise solubilité aqueuse, une vitesse de dissolution lente dans les fluides biologiques, une mauvaise stabilité du médicament dissous au pH physiologique, une mauvaise perméabilité par la biomembrane et un métabolisme pré-systémique étendu<sup>93</sup>.

Lors de l'administration d'un médicament à partir de trois formes posologiques différentes, avec des doses identiques, les quantités de ce principe actif atteignant la circulation générale sont aussi identiques pour les trois formes mais avec des vitesses différentes (**Figure 1.3.1**).

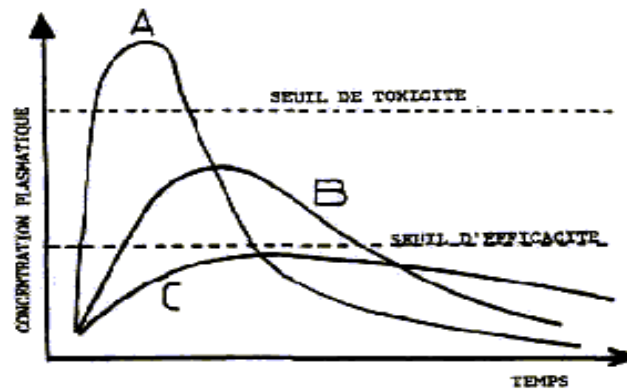


Figure I.3.1. variation de la concentration plasmatique après administration d'un médicament sous trois formes posologiques (A, B et C)

- ✚ **Forme A** : Un passage très rapide de principe actif dans la circulation générale, avec apparition de troubles liés au surdosage (zone de toxicité potentielle).
- ✚ **Forme B** : Elle présente une vitesse de mise à disposition correcte, la concentration plasmatique en principe actif restant située dans la zone thérapeutique.
- ✚ **Forme C** : Un passage très lent de PA dans le sang et les concentrations plasmatiques n'atteignant pas le seuil d'efficacité (zone non thérapeutique).

### 3.3. Les mécanismes de libération:

**3.3.1. La diffusion:** La diffusion se produit lorsque le médicament passe de la matrice polymère dans l'environnement externe. Les combinaisons de matrices polymères et d'agents bioactifs choisies doivent permettre au médicament de diffuser à travers les pores ou la structure macromoléculaire du polymère lors de l'introduction du système de délivrance dans l'environnement biologique.

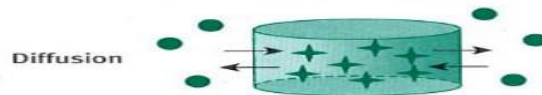


Figure I.3.2. Diffusion de PA à partir des microparticules.

**3.3.2. La dissolution:** La dissolution implique le transfert du médicament de sa phase solide au milieu environnant, qui peut être de l'eau, un polymère ou un tissu. La solubilité du

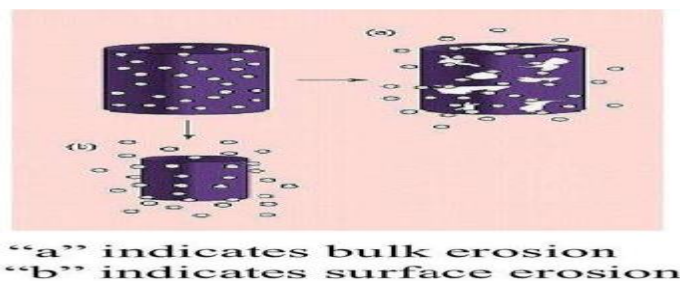
médicament dans un milieu est définie comme la concentration de médicament dans la saturation moyenne, c'est-à-dire en équilibre avec la forme solide



**Figure I.3.3.** *Dissolution de la matrice*

**3.3.3. L'osmose:** En permettant à l'eau d'entrer sous le droit circonstances, une pression osmotique peut être construite à l'intérieur de la particule. La matière active est forcée hors de la particule dans l'extérieur à travers l'enrobage<sup>94</sup>.

**3.3.4. L'érosion:** Certains enrobages peuvent être conçus pour s'éroder progressivement avec le temps, libérant ainsi la matière active contenu dans la particule<sup>95</sup>.



**Figure I.3.4.** *Erosion de la matrice*

### **3.4. Les formes de libération des médicaments:**

#### **3.4.1. Système conventionnel de distribution de médicaments:**

Les produits pharmaceutiques conçus pour l'administration par voie orale sont principalement des systèmes d'administration de médicaments conventionnels, qui sont créés pour une libération immédiate du médicament en vue d'une absorption rapide / immédiate.

La (Figure I.3.5) montre que l'administration de la forme posologique conventionnelle par voie extravasculaire ne maintient pas le taux de médicament dans le sang pendant une période prolongée de temps. La courte durée d'action est due à l'incapacité de la forme posologique conventionnelle à contrôler l'administration temporelle.

Les formes de dosage conventionnelles comme la solution, la suspension, la capsule, les comprimés et le suppositoire etc.....<sup>96</sup>.

#### **3.4.2. La libération modifiée:**

La libération du médicament ne se produit que quelque temps après l'administration, sur une période prolongée ou sur une cible spécifique du corps. Les systèmes à libération modifiée peuvent être divisés en:

**3.4.2.1. Les formes posologiques à libération prolongée:**

Une forme de dosage qui permet au moins une réduction de deux fois de la fréquence de dosage par rapport à ce médicament présenté comme une forme posologique à libération immédiate (conventionnelle).

**3.4.2.2. Les formes posologiques à libération retardée:**

La substance active libérée à partir de cette forme est retardée pendant une certaine période après l'administration de la dose. La libération subséquente est similaire à celle d'une forme posologique à libération immédiate. Exemples des systèmes à libération retardée comprennent les comprimés et les capsules à action répétée et les comprimés entérosolubles où la libération minutée est réalisée par un revêtement barrière<sup>97</sup>.

Les systèmes à libération retardée peuvent être utilisés pour protéger le médicament de la dégradation dans l'environnement à faible pH de l'estomac ou pour protéger l'estomac de l'irritation provoquée par le médicament. Dans ces cas, la libération du médicament doit être retardée jusqu'à ce que la forme posologique atteigne l'intestin grêle.

**3.4.2.3. Les formes posologiques à libération répétée:**

L'action répétée indique qu'une dose individuelle est libérée assez rapidement après l'administration, et les deuxième ou troisième doses sont ensuite libérées à intervalles intermittents<sup>98</sup>.

**3.4.2.4. Les formes posologiques à libération soutenue:**

La libération du médicament est retardée pendant une période et / ou prolongée (pour ralentir la libération du premier ordre) dans la circulation systémique. Le début de l'action et l'efficacité thérapeutique du médicament sont souvent maintenus soutenue dans de tels systèmes de livraison<sup>99</sup>.

**3.4.2.5. Les formes posologiques à libération contrôlée :**

Les systèmes à libération contrôlée offrent également un profil de libération prolongée mais, contrairement aux formes à libération prolongée, les systèmes à libération contrôlée sont engendrés pour conduire à des concentrations plasmatiques constantes et prévisibles, indépendamment de l'environnement biologique du site d'application. Ces systèmes sont utilisés dans diverses voies d'administration, y compris l'administration transdermique, orale et vaginale. La cinétique de libération est généralement d'ordre zéro. Contrairement aux systèmes à libération prolongée, la dose dans les systèmes thérapeutiques est moins importante que le taux de libération par le système thérapeutique. Idéalement, le débit de libération à partir de la forme posologique devrait être l'étape déterminante du taux

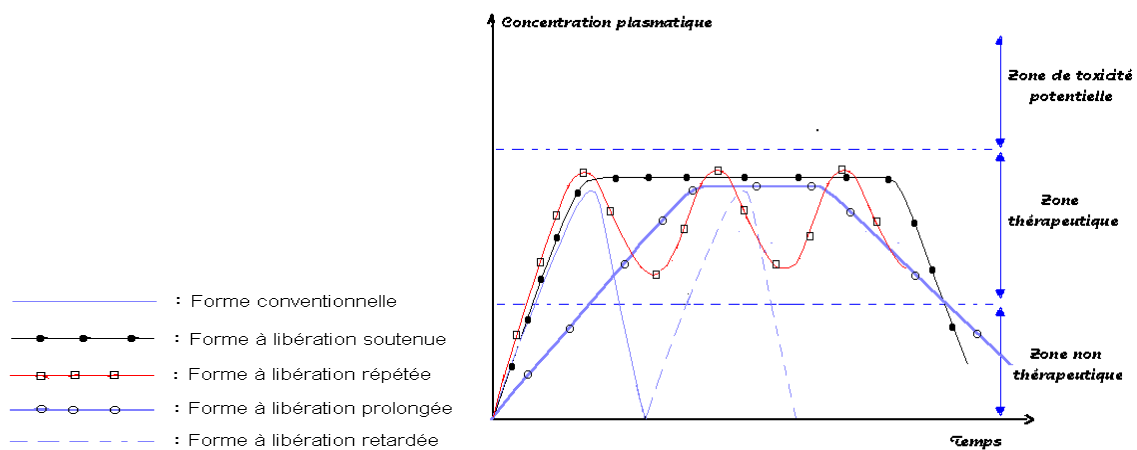
d'absorption du médicament et en fait de la concentration du médicament dans le plasma et le site cible.

**3.4.2.5.1. Les avantages potentiels de la pharmacothérapie contrôlée:**

- ❖ La réduction de la fréquence de conception.
- ❖ Minimiser ou éliminer les effets secondaires locaux et systémiques.
- ❖ Obtenir moins de protections ou de déductions dans les activités de médicaments à usage chronique.
- ❖ Minimiser l'accumulation de médicaments avec des doses chroniques.
- ❖ Améliore l'efficacité du traitement.
- ❖ Améliorer le contrôle de l'état, c'est-à-dire réduire la fluctuation du niveau de médicament.
- ❖ Améliorer la biodisponibilité des mêmes médicaments<sup>8</sup>.

**3.4.2.5.2. Les inconvénients de la pharmacothérapie contrôlée:**

- ❖ Ils sont coûteux.
- ❖ Mauvaise disponibilité systémique en général.
- ❖ La période de libération du médicament est influencée et limitée par le temps de résidence dans le tractus gastro-intestinal TGI<sup>96</sup>.



**Figure I.3.5. Les différentes formes de libération modifiée**

**3.5. Les facteurs influant la livraison des médicaments :**

Les paramètres influençant la libération des principes actifs sont :

- Les paramètres externes tels que la température<sup>100</sup>, le pH<sup>101, 102</sup>, la présence d'enzyme dans le milieu continu qui peuvent dégrader la particule, l'humidité,... Les paramètres

intrinsèques à la phase interne tels que la solubilité de l'espèce, sa température d'ébullition et de fusion,...

- Les paramètres intrinsèques à la matrice ou à la membrane tels que la taille de la particule<sup>103</sup>, l'épaisseur de la membrane, la structure chimique du polymère, sa masse moléculaire<sup>104</sup>, sa cristallinité et sa porosité<sup>105</sup>, la tortuosité des pores, le degré de gonflement.....
- La méthode de fabrication de la microsphère, la nature des excipients ajoutés à la formulation de microsphères (par exemple, pour stabiliser les agents thérapeutiques) influent sur la libération de PA<sup>106</sup>.

### ***3.5.1. La taille des particules :***

La taille des particules et leur distribution sont les plus importantes caractéristiques des systèmes des microparticules. La taille des particules influence la libération des médicaments. La grosse surface des petites particules implique que la plupart des médicaments sont à ou près de la surface de la particule, conduisant à la libération rapide de PA. En outre, la pénétration de l'eau à l'intérieur des particules plus petites peuvent être plus rapides en raison de la distance plus courte de la surface au centre de la particule. Contrairement aux grosses particules ayant de grands noyaux qui permettent d'encapsuler plus de médicament et ce dernier diffuse lentement<sup>106</sup>. Mais Les petites particules présentent le risque d'instabilité à cause de formation d'agrégation. La taille des microparticules influence aussi sur la dégradation des polymères, tel que le taux de dégradation du polymère a été trouvé augmenter avec l'augmentation de la taille des particules *in vitro*<sup>11</sup>.

### ***3.5.2. La matrice :***

Les polymères peuvent être classés en deux catégories selon le taux d'hydrolyse de leurs groupes fonctionnels: polymère à érosion de surface et polymère à érosion de masse<sup>107, 108, 109</sup>. Le taux de libération du médicament est influencé par le type et la manière de dégradation de polymère utilisé. Les polymères à érosion de masse, tels que le PLG (poly lactide gluconide), facilitent la pénétration de l'eau dans la matrice polymère et se dégradent dans toute la matrice de microsphère<sup>110</sup>. Les microsphères de polymère à érosion de masse se caractérisent souvent par éclatement de médicament (burst effect) comme jusqu'à 50% de la charge totale de médicament est libérée au cours des premières heures d'incubation<sup>111</sup>, suivie d'une libération lente, contrôlée par la diffusion et parfois d'une troisième phase rapide résulte de la dégradation grave de la matrice polymère.

Tandis que, les polymères à érosion de surface, comme les polyanhydrides, sont capables de résister la pénétration de l'eau dans la masse du polymère, car ils sont constitués de monomères relativement hydrophobes liés par des liaisons labiles. Donc, ils se dégradent rapidement en oligomères et monomères à l'interface polymère / eau par hydrolyse<sup>110</sup>.

Dans les microsphères composées de polymères érodant en surface, le médicament est libéré principalement à la surface quand le polymère se décompose autour de lui. L'érosion de tels polymères se produit généralement à une vitesse constante. Si le médicament est dispersé de manière homogène dans une microsphère, au début un taux de libération très important se produira. Au cours du temps, la surface de la sphère et la vitesse de libération diminuent de manière asymptotique<sup>112</sup>.

### ***3.5.3. Le poids moléculaire de polymère :***

La dégradation du polymère et les taux de libération du médicament ont une relation avec le poids moléculaire du polymère matrice. Donc, une augmentation du poids moléculaire diminue la diffusion et par conséquent le taux de libération<sup>113, 114, 115, 116, 117</sup>. La diffusion à travers des pores remplis d'eau est le mécanisme majeur pour la libération de nombreux médicaments, Ces pores sont formés par la dégradation du polymère génère les monomères et les oligomères qui peuvent se diffuser hors de la particule. Lorsqu'il y a un polymère de petit poids moléculaire, Ces petits produits se forment plus rapidement lors de la dégradation de polymères. La diminution des vitesses de libération lorsque le poids moléculaire du polymère augmente semblent être valables pour les petites molécules, peptides et protéines<sup>118, 26</sup> Cependant, le poids moléculaire présente généralement peu d'effet sur le taux de libération de microsphères de polyanhydride à surface érodée<sup>119, 120</sup>.

### ***3.6. Les modèles mathématiques caractéristiques de la libération des médicaments:***

Il y a plusieurs mécanismes de délivrance de médicaments, il est donc souhaitable de comprendre ces mécanismes lors de la conception et la fabrication des systèmes de libération. Ces mécanismes sont décrits par des modèles mathématiques qui sont de différentes fonctions mathématiques définissant le profil de la concentration. Parmi ces modèles il y a:

#### ***3.6.1. Le modèle de livraison de commande zéro<sup>121</sup>:***

Dans la cinétique de "l'ordre zéro" le niveau de principe actif est constant tout au long de la période de livraison : cas d'administration d'antibiotiques, maintenance de cœur et de la pression artérielle, contrôle de la douleur, donc elle reste la délivrance idéale de médicament. La cinétique d'ordre zéro (libération de taux constant de médicament) est souhaitable afin de

réduire la fluctuation dans la concentration de médicament dans le sang qui peut entraîner une sous-exposition ou une surexposition.

En forme simple, la libération d'ordre zéro est mathématiquement représenté comme,

$$Q = Q_0 + K_0 t \dots\dots\dots(1)$$

Où, Q = quantité de médicament libéré après la dissolution de médicament.

$Q_0$  = quantité initiale de médicament

$K_0$  = constante de libération d'ordre zéro.

**3.6.2. Le modèle de premier ordre:**

Dash et al en 2010 ont rapporté un modèle utilisé essentiellement pour définir l'adsorption et l'élimination des médicaments<sup>122</sup>. La cinétique de libération du médicament selon le premier ordre est exprimée par:

$$dC/dt = -K_1 C \dots\dots\dots(2)$$

K : constante de vitesse de premier ordre (temps<sup>-1</sup>)

C : concentration de médicament

Ce type de modèle est généralement utilisé avec les médicaments solubles dans l'eau où la matrice est poreuse<sup>121</sup>.

**3.6.3. Le modèle de Higuchi:**

Ce modèle est utilisé pour étudier la libération des principes actifs peu solubles à partir de matrices semi-solides ou solides<sup>123, 124</sup>. Une 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)<sup>125, 126</sup>

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 :

$$Mt / M_\infty = K_H t^{1/2} + a \dots\dots\dots(3)$$



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, 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.

**3.6.4. Le modèle de Korsmeyer-Peppas (la loi de puissance):**

Pour décrire la libération de médicament à partir du système polymère, Korsmeyer a développé une équation semi-empirique tel que:

$$M_t/M_\infty = K k t^n \dots\dots\dots (4)$$

Où k: une constante structurelle et géométrique caractéristique du système d'incorporation.  $M_t/M_\infty$ : la fraction de médicament libéré à l'instant t, et n est l'exposant de la libération, l'indicatif du mécanisme de libération de médicament.

La valeur de « n » ne peut être déterminée que sur les premiers 60% de la libération<sup>127</sup> Peppas a caractérisé les différents mécanismes de libération utilisant cette valeur n. L'équation ci-dessus peut être appliqué dans deux situations: [a] où n = 0,5 indiquant la libération contrôlée de médicament par diffusion [b] n = 1,0 indiquant la libération contrôlée de médicament par gonflement. De plus, les valeurs de n entre 0,5 et 1 peuvent être considérés comme un indicateur de la superposition des deux phénomènes [transport anormal]. Tandis que, lorsque n est inférieur à 0,5, le mécanisme est caractérisé comme quasi-Fickien.

L'exposant diffusionnel n dépend aussi de la géométrie des systèmes d'administration (**Tableau I.3.1**)<sup>128, 129, 130</sup>.

**Tableau I.3.1.** Les mécanismes de libération du médicament et l'exposant de diffusion pour des systèmes d'administration contrôlée de polymères de différentes géométries.

| <b>L'exposant de libération(n)</b> |                 |                 |                        |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|
| Couche mince                       | Cylindres       | Sphères         | Mécanisme de transport |
| 0.5                                | 0.44            | 0.42            | Diffusion fickienne    |
| 0.5 < n < 1.0                      | 0.44 < n < 0.89 | 0.42 < n < 0.85 | Transport anormale     |
| 1.0                                | 0.89            | 0.85            | Cas II de transport    |

**SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

**REFERENCES**

**Références:**

1. Alagusundaram M., Chetty M.S., Umashankari C. (2009). Microspheres as a novel drug delivery system: A Review. *Int J Chem. Tech.* 12, 526-534.
2. Allen L.V., Popovich N.G., Ansel HC. (2005). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Delhi, India: *BI Publication*.
3. Green BK., Schleicher L. (1957). Oil-containing Microscopic Capsules and Method of Making Them. *U.S Patent*. 11, 2800457.
4. Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology Downloaded from informahealthcare.com by *IBI Circulation - Ashley Publications Ltd* on 11/11/10 For personal use only.
5. Fávoro-Trindade C.S., et al. (2008). Microencapsulação de ingredientes alimentícios. *Brazilian Journal of Food Technology*. 11, 103-112.
6. Silva C., et al. (2003). Administração oral de peptídeos e proteínas II. aplicação de métodos de microencapsulação. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 39, 1-20.
7. Jain N.K. (2004). *Controlled and Novel drug delivery (04 Ed)*. New Delhi: *CBS Publishers and Distrit*. p.236-237.
8. Vyas S.P., Khar R.K. (2002). *Targeted and Controlled drug delivery (07 Ed)*. New Delhi: *CBS Publishers and Distributors*. p.417- 418.
9. Bansode S., Banarjee S.K., Gaikwad D.D., et al. (2010). Microencapsulation. A Review. *Int J Pharm Sc Rev Res*. 1, 38-43.
10. James S. (2006). *Encyclopedia of Pharmaceutical Techonology (3 Ed)*. 1325-1333.
11. Shivani H., Sujitha. (2015). Review article on microparticles. *Int J of Pharmacy and Analytical Research*. 4, 302-309.
12. Putney S.D., Burke P.A. (1998). Improving protein therapeutics with sustained release formulations. *Nature Biotechnology*. 16, 153-157.
13. Moore J. *The drug delivery outlook to 2005. Business insights*. Ltd 1999
14. Siepmann J. (2006). Microparticles used as drug delivery systems. *Progress in colloid and polymer science*. 15,133.

15. Leon L., Herbert A.L., Joseph L.K. (1990). The theory and practice of industrial pharmacy (3 Ed). *Varghese Publishing House*. p.412- 428.
16. Singh M.N., Hemant K.S.Y., RamM., Shivakumar H.G. (2010). School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences Microencapsulation: a Promising Technique for Controlled Drug Delivery. *Department of Pharmaceutics Research in Pharmaceutical Sciences*. 5, 65-77.
17. Gupta A.K., Dey B.K. (2012). Microencapsulation for controlled drug delivery: A comprehensive review. *Sunsari Technical College Journal*. 1, 48-54.
18. Bansode S.S., Banarjee S.K., Gaikwad D.D., Jadhav S.L., Thorat R.M. (2010). Microencapsulation: A Review. *International Journal of pharmaceutical Sciences reviews and Research* 1, 38-43.
19. Malleswari K., Desi Reddy R.B., Swathi M. (2016). Microencapsulation: A review. A novel approach in drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 3, 186-194.
20. Finch C.A., Bodmeier R. (2005). Microencapsulation, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGAA. Weinheim ,10.1002/14356007.a16-575.
21. Madene A. (2006). Etude des Transferts d'Arômes Encapsulés dans une Matrice Alimentaire type Génoise, Thèse de doctorat, Institut national polytechnique de Lorraine.
22. Jyothi Sri S., Seethadevi A., Suria Prabha K., Muthuprasanna P., Pavitra P. (2012). Microencapsulation: A review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 3, 509-531.
23. Satheesh Madhav N.V., Shivani K. (2011). Review on Microparticulate drug delivery system. *Int J pharm tech research*. 3, 1242-1254.
24. Thies C. (1987). Microencapsulation. In Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, [HF Mark, NM Bikales, CG Overberger, G Menges and JI Kroschwitz, editors]. NewYork: *John Wiley & Sons*. p 724-745
25. Ueda M., Nakamura Y., Makita H., Kawashimo Y. (1993). One continuous process of agglomeration and microencapsulation for enoxacin. Preparation method and mechanism of microencapsulation. *J. Microencap*. 10, 25-4.

26. Mehta R.C., Thanoo B.C., DeLuca P.P. (1996). Peptide containing microspheres from low molecular weight and hydrophilic poly (D, L-lactide-co-glycolide). *J Controlled Release*. 41, 249- 257.
27. Rafati H., Coombes A.G.A., Adler J., Holland J., Davis S.S. (1997). Protein-loaded PLGA microparticles for oral administration: formulation, structural and release characteristics. *J. Controlled Release*. 43, 89-102.
28. Bodmeier R., Mc.Ginity J.W. (1988). Solvent selection in the preparation of PLA microspheres prepared by the solvent evaporation method. *Int J Pharm*. 43, 179-186.
29. Dhakar RC., Maurya S.D., Aggarawal S., Kumar G., Tilak V.K. (2010). Design and evaluation of SRM microspheres of metformin hydrochloride. *Pharmacie Globale (IJCP)*. 1, 1-5.
30. Shashank T., Prerana V. (2011). Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables). *International journal of pharmacy & life sciences*. 2, 998-1005.
31. Cavalier M., Bandit J.P, this C. (1986). The formation and characterization of hydrocortisone-loaded poly ( $\pm$ )-lactide microspheres. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 38, 249-253.
32. Fu X., Ping Q., Gao Y. (2005). Effects of formulation factors on encapsulation efficiency and release behaviour in vitro of hyperzine A-PLGA microspheres. *Journal of microencapsulation*. 22, 705-714.
33. Yi- Yan Y., Hui - Hui C., Tai -Shung C. (2000). Effect of preparation temperature on the characteristics and release profiles of PLGA microspheres containing protein fabricated by double- emulsion solvent extraction/evaporation method. *Journal of controlled release*. 69, 81-96.
34. Parikh R.H., Parikh J.R., Dubey R.R., Soni H.N., Kapadia K.N. (2003). Poly (D,L - Lactide -Co-Glycolide) microspheres containing 5-fluorouracil : Optimization of process parametrs. *AAPS PharmSciTech*. 4, 14-21.
35. Mao S., Shi Y., Li L., Xu J., Schaper A., Kissel T. (2008). Effects of process and formulation parameters on characteristics and internal morphology of poly (D, L-lactide-co-

- glycolide) microspheres formed by the solvent evaporation method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 68, 214-223.
36. Yang Q., Owusu-Ababio G. (2000). Biodegradable progesterone microsphere delivery system for osteoporosis therapy. *Drug Dev Ind Pharm*. 26, 61-70.
37. Li W.I., Anderson K.W., Mehta R.C., Deluca P.P. (1995). Kinetic and thermodynamic modeling of the formation of polymeric microspheres using solvent extraction/evaporation method. *J Control*. 37, 187-198.
38. Boury F., Marchais H., Proust J.E., Benoit J.P. (1997). Bovine serum albumin release from poly (alpha-hydroxy acid) microspheres: effects of polymer molecular weight and surface properties. *J Controlled Release*. 45, 75-86.
39. Johansen P., Men Y., Audran R., Corradin G., Merkle HP., Gander B. (1998). Improving stability and release kinetics of microencapsulated tetanus toxoid by co-encapsulation of additives. *Pharm Res*. 15, 1103-1110.
40. Thakkar H., Sharma R.K., Mishra A.K., Chuttani K., Murthy R.R. (2005). Albumin Microspheres as Carriers for the Antiarthritic Drug Celecoxib. *AAPS Pharm Sci Tech*. 6, 65-73.
41. Oetjen G.W., Haseley P. (2004). Freeze-drying. Weinheim: Wiley- VCH.
42. Desai K. G. H., Park H. J. (2005). Recent developments in microencapsulation of food ingredients. *Drying Technology*. 23, 1361-1394.
43. Krasaekoopt W. (2013). Microencapsulation of probiotics in hydrocolloid gel matrices: A Review. *Agro FOOD Industry Hi Tech*. 24, 76-82.
44. Ghaste R.P., Chougule D.D., Shah R.R., Ghodake D.S. (2009). Solid Dispersions: An Overview. *Pharminfo.net* [Internet].7.
45. Jacquot M., Perneti M. (2003). Spray coating and drying processes. In: Cell Immobilization Biotechnology. *Kluwer Academic Publishers*. p. 343-356.
46. Mody V.V . (2010). Introduction to Polymeric Drug Delivery. *Internet Journal of Medical Update*. 5, 1-2.

47. Gandhi K.J., Deshmane S.V., Biyani K.R. (2012). Polymers in pharmaceutical drug delivery system: A Review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 14, 57-66.
48. Murtaza G., Ahmad M. (2009). Microencapsulation of tramadol hydrochloride and physicochemical evaluation of formulation. *Pak. J. Chem. Soc.* 31, 511-519.
49. Murtaza G. (2012). Ethylcellulose microparticles: A Review. *Acta Poloniae Pharmaceuticañ Drug Research.* 69, 11-22.
50. Azimi B., Nourpanah P., Rabiee M., Arbab S. (2014). Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) Fiber: An Overview. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics* . 9, 74-90
51. Merkli A., Tabatabay C., Gurny R., Heller J. (1998). Biodegradable polymers for the controlled release of ocular drugs. *Progress in Polymer Science.* 23, 563-580.
52. Sinha V. R., Bansal K., Kaushik R., Kumria R., Trehan A. (2004). Poly-epsilon-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *Int J Pharm.* 278, 1-23.
53. Uchegbu I.F., Schatzlein A.G. (2006). Polymers in drug delivery. New York: CRC.
54. Lin M., Wang H., Meng S., et al. (2007). Structure and release behavior of PMMA/silica composite drug delivery system. *J Pharm Sci.* 96, 1518-26.
55. Anguita-Alonso P., Giacometti A., Cirioni O., et al. (2007). RNA III inhibiting- peptide-loaded in vivo Polymethylmethacrylate prevents in vivo Staphylococcus aureus biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother.* 51, 2594-6.
56. Tao S.L., Lubeley M.W., Desai T.A. (2003). Bioadhesive poly(methyl methacrylate) microdevices for controlled drug delivery. *J Control Release.* 88, 215-28.
57. Merisko-Liversidge E., Liversidge G. G., Cooper E. R. (2003). Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds. *European journal of pharmaceutical sciences.* 18, 113-120.
58. Veiga F.J.B., Pecorelli C.C.M.F., Ribeiro L.S.S. (2006). As ciclodextrinasem tecnologia farmacêutica (1Ed). Coimbra: *Minerva Coimbra Editora.* p.228.
59. Valle E.M.M.D. (2004). Cyclodextrins and their uses: A Review. *Process Biochem.* 39, 1033-1046.

60. Jambhekar S.S., Breen P. (2016). Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discov.* 21, 356-362.
61. Connors K.A. (1997). The stability of cyclodextrin complexes in solution. *Chemical Reviews.* 97, 1325-1358.
62. Szejtli J. (1988). Cyclodextrin Technology. Dordrecht, the Netherlands: *Kluwer Academic Publishers.* p.450.
63. Szejtli J. (1998). Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chemical Reviews.* 98, 1743-1753.
64. Sahini F., Han X.Q. (1993). Encapsulation of food ingredients. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 33, 501-547.
65. Gharsallaoui A., Roudaut G., Chambin O., Voilley A., Saurel R. (2007). Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An Overview. *Food Res. Int.* 40, 1107-1121.
66. Ascheri D.P.R., Marquez M.O.M., Martucci E.T. (2003). Microencapsulação de óleo essencial de laranja: seleção de material parede. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* 23, 1-6.
67. Zappe D., Papst C.C. Ferbe P. R. (2009). study to compare valsartan ± HCTZ versus amlodipine ± HCTZ strategies to maximize blood pressure control. *Vas. Health Risk Manag.* 5, 883-892.
68. Ladak N., Thompson J. (2009). Drugs acting on the heart: Antihypertensive drugs. *Anaesth. Intensive Care Med.* 10, 392-395.
69. Jensen C.E., Santos R.A.S., Denadai A.M.L., Santos C.F.F., Braga A.N.G., Sinisterra D.S. (2010). Pharmaceutical composition of valsartan:β-cyclodextrin: Physico-chemical characterization and anti-hypertensive evaluation. *Molecules.* 15, 4067-4084.
70. Mahmud A., Feely J. (2007). Low-dose quadruple antihypertensive combination more efficacious than individual agents – a preliminary report. *Hypertension.* 49, 272-275.
71. Shah S., Ibrahim Khatri M.D., Edward M.D. D., Freis M.D. (1978). Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics. *American heart journal.* 95, 611-618.



72. Drug bank-Hydrochlorothiazide. Available online:  
<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00999> (accessed on 25 May 2016).
73. Deppeler H. P. (1983). Hydrochlorothiazide, in *Analytical Profiles Drug Substances*. New York: *Academic Press*.
74. Mollica J.A., Rohm C.R., Smith J.B., Govan H.R. (1971). Hydrolysis of benzothiadiazines. *J. Pharm. Sci.* 6, 1380-1384.
75. Drugs.com-Know More. Be Sure. Available online:  
<http://www.drugs.com/sfx/hydrochlorothiazide-sideeffects.html> (accessed on 21 May 2016).
76. Blatnik S.U., Dreu R.E., Srčić S. (2015). Influence of pH modifiers on the dissolution and stability of hydrochlorothiazide in the bi- and three-layer tablets. *Acta Pharm.* 65, 383-397.
77. Klaus Florey. *Analytical profiles of drug substances. Published by Elsevier.* 18, 33-35.
78. Meyer-Warnod B. (1984). Natural essential oils: extraction processes and application to some major oils. *Perfume. Flavorist.* 9, 93-104.
79. Hesham H.A.R., Abdurahman H.N., Rosli M.Y. (2016). techniques for extraction of essential oils from plants: A Review. *Australian journal of basic and applied sciences.* 10, 117-127.
80. Anchisi C., Meloni M. C., Maccioni A. M. (2006). Chitosan beads loaded with essential oils in cosmetic formulations. *Journal of Cosmetic Science.* 57, 205-214.
81. López A., Castro S., Andina M.J., Ures X., Munguía B., Llabot J.M., Elder H., Dellacassa E., Palma S., Domínguez L. (2014). Insecticidal activity of microencapsulated Schinus molle essential oil. *Ind. Crops Prod.* 53, 209-216.
82. Wen Z., Liu B., Zheng Z., You X., Pu Y., Li Q. (2010). Preparation of liposomes entrapping essential oil from *Atractylodes macrocephala* Koidz by modified RESS technique. *Chem. Eng. Res. Des.* 88, 1102-1107.
83. Almeida A.P., Rodríguez-Rojo S., Serra A.T., Vila-Real H., Simplicio A.L., Delgadillo I., Beirão da Costa S., Beirão da Costa L., Nogueira I.D., Duarte C.M.M. (2013). Microencapsulation of oregano essential oil in starch-based materials using

- supercritical fluid technology. *Innovative food science and emerging technologies*. 20, 140-145.
84. Hosseini S.F., Zandi M., Rezaei M., Farahmandghavi F. (2013). Two-step method for encapsulation of oregano essential oil in chitosan nanoparticles: preparation, characterization and in vitro release study. *Carbohydr. Polym.* 95, 50-56.
85. Hosseini S.M., Hosseini H., Mohammadifar M.A., Mortazavian A.M., Mohammadi A., Khosravi-Darani K., Shojaee-Aliabadi S., Dehghan S., Khaksar R. (2013). Incorporation of essential oil in alginate microparticles by multiple emulsion/ ionic gelation process. *Int. J. Biol. Macromol.* 62, 582-588.
86. Barrero A.F., Herrador M.M., Arteaga P., Quílez J., Akssira M., Mellouki F., Akkad S. (2005). Chemical Composition of the Essential Oils of Leaves and Wood of *Tetraclinis articulata* (Vahl) Masters. *J. Ess. Oil Res.* 17, 166-168.
87. Ait igri M., Holeman M., Ildrissi A., et al. (1990). Contribution à l'étude chimique des huiles essentielles des rameaux et du bois de *Tetraclinis articulata* (Vahl) Masters. *Plant Méd Phytother.* 24, 36-43.
88. Fournier P. (1968). Plantes médicinales et vénéneuses de France. Paris 2 : *Le chevalier* . p.235.
89. Bourkhiss M., Hnach M., Bourkhiss B., Ouhssine M., Chaouch A. (2007). Composition chimique et propriétés antimicrobiennes de l'huile essentielle extraite des feuilles de *Tetraclinis articulata* (Vahl) du Maroc. *Afrique Sci.* 3, 232-242.
90. John C., Morten C. (2002). The Science of Dosage Form Design Aulton: Modified release peroral dosage forms (2 Ed). *Churchill Livingstone*.
91. Chein YW. (2005). Novel Drug Delivery System. Revised and Expanded(2 Ed). New York: *Marcel Dekker*.
92. Vamsy KA., Srinath KR., Chowdary PC. (2011). Formulation development and evaluation of divalproex sodium extended release tablet. *Int J Res Pharm Biomed Sci.* 2, 809-832.
93. Bajaj H., Bisht S., Yadav M., Singh V.(2011). Bioavailability enhancement: A Review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* 2, 202-216.

94. Shaji J., Chadawar V., Talwalkar P. (2007). Multiparticulate Drug Delivery System. *The Indian Pharmacist*. 6, 21-28.
95. Dey N.S., Majumdar S., Rao M.E.B. (2008). Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*.7, 1067-1075.
96. Anka Rao A., Narasimha Rao A., Seetha Devi A., Anil K., Vasu Naik V., Rajesh A. (2015). Oral Controlled Release Drug Delivery System: An Overview. *International journal of pharma and chemical research* . 1, 6-15.
97. Rout S.K., KAR D.M . (2015). A Brief Review on Modified Release Solid Dosage Form with Special Reference to Design. *IJPPR- Human Journals*.2, 25-40.
- 98.Kakar S., Singh R., Semwal A. (2014). Drug release characteristics of dosage forms. *Journal of Coastal Life Medicine*. 2, 332-336.
99. The U.S. Pharmacopeial Convention. (2004). The United States pharmacopoeia Rockville: *United States Pharmacopoeial Convention*.
- 100.Gao H., Yang W., Min K., Zha L., Wang C., Fu S. (2005). Thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide) nanocapsules with controlled permeability. *Polymer*. 46, 1087-1093.
101. Lamprecht A., Yamamoto H., Takeuchi H., Kawashima Y. (2004). pH-sensitive microsphere delivery increases oral bioavailability of calcitonin. *J. Control. Release*. 98, 1-9.
- 102.Sauer M., Streich D., Meier W. (2001). pH-sensitive nanocontainers. *Adv. Mater*.13, 1649-1651.
- 103.Siepmann J., Faisant N., Akiki J., Richard J., Benoit J.P. (2004). Effect of the size of biodegradable microparticles on drug release : experiment and theory. *J. Control. Release*. 96, 123-134.
- 104.Capan Y., Woo B.H., Gebrekidan S., Ahmed S., DeLuca P.P. (1999). Influence of formulation parameters on the characteristics of poly(D,L-lactide-coglycolide) microspheres containing poly(L lysine) complexed plasmid DNA. *J. Control. Release*. 60, 279-286.
- 105.Klose D., Siepmann F., Elkharraz K., Krenzlin S., Siepmann J. (2006). How porosity and size affect the drug release. *Int J Pharm*. 314, 198-206.

106. Kyekyoon “Kevin” Kim and Daniel W. Pack. (2006). Microspheres for Drug Delivery. *Biological and Biomedical Nanotechnology*. 1, 19-50.
107. Burkersroda F.V., Schedl L., Gopferich A. (2002). Why Degradable Polymers Undergo Surface Erosion or Bulk Erosion. *Biomaterials* . 23, 4221-4231.
108. Kumar N.L., Robert S., Domb Abraham J. (2002). Polyamides: an overview. *Adv. Drug Delivery Rev.* 54, 889-910.
109. Tamada J.A., Langer R. (1993). Erosion kinetics of hydrolytically degradable polymers. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 552-556.
110. Saltzman W.M. (2001). Drug Delivery: Engineering Principles for Drug Therapy. New York, *Oxford University Press*.
111. O'Donnell P.B., McGinity J.W. (1997). Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. *Adv. Drug Del. Rev.* 28, 25-42.
112. Gopferich A., Langer R. (1993). Modeling of Polymer Erosion. *Macromolecules*. 26, 4105-4112.
113. Alonso M.J., Gupta R.K., Min C., Siber G.R., Langer R. (1994). Biodegradable microspheres as controlled release tetanus toxoid delivery systems. *Vaccine*.12, 299-306.
114. Le Corre P., Le Guevello P., Gajan V., Chevanne F., Le Verge R.(1994). Preparation and characterization of bupivacaine-loaded polylactide and poly(lactide-glycolide) microspheres. *Internat. J. Pharm.* 107, 41- 49.
115. Liggins R.T., Burt H.M. (2001). Paclitaxel loaded poly(L-lactic acid) microspheres: properties of microspheres made with low molecular weight polymers. *Internat. J. Pharm.* 222, 19-33.
116. Mabuchi K., Nakayama A., Iwamoto K. (1994). Preparation and in vitro evaluation of poly(lactic acid) microspheres containing carmofur. *Yakuzaigaku*. 54, 42-48.
117. Yamakawa I., Tsushima Y., Machida., Watanabe S.(1992). In vitro and in vivo release of poly(DL-lactic acid) microspheres containing neurotensin analogue prepared by novel oil-in-water solvent evaporation method. *J. Pharm. Sci.* 81, 808-811.

118. Blanco D., Alonso M.J. (1998). Protein encapsulation and release from poly(lactide-co-glycolide) microspheres. Effect of the protein and polymer properties and of the co-encapsulation of surfactants. *Euro. J. Pharm. Biopharm.* 45, 285-294.
119. Hanes J., Chiba M., Langer R. (1996). Synthesis and characterization of degradable anhydride-co-imide terpolymers containing trimellitylimido-L-tyrosine: novel polymers for drug delivery. *Macromolecules.* 29, 5279-5287.
120. Tabata Y., Langer R. (1993). Polyanhydride microspheres that display near-constant release of water-soluble model drug compounds. *Pharm. Res.* 10, 391-399.
121. Zeenat. (2016). A concise review on controlled drug release devices: models delivery devices. *The Pharmstudent.* 27, 79-91
122. Dash S., Murthy P.N., Nath L., Chowdhary O. (2010). Kinetic modelling of drug release from controlled drug delivery system. *Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug research.* 2, 217-223.
123. Higuchi T. (1961). Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci.* 50, 874-5.
124. 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.
125. Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P., Higuchi W.I. (1966). 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.
126. Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P., Higuchi W.I. (1966). 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.
127. Korsmeyer R.W., Peppas N.A. (1984). Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers III. Drug Release from Glassy P(HEMA-co-NVP) Copolymers. *J Control Rel.* 1, 89-98.
128. Ritger P.L., Peppas N.A. (1987). A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J Control Release.* 5, 23-36.

129. Ritger PL., Peppas N.A., (1987). A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J Control Release*. 5, 37-42.
130. Siepmann J., Peppas N.A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Reviews*. 48, 139-57.

**PARTIE II**

**MICROENCAPSULATION ET LIBERATION DE HCTZ**

Le présent travail s'intéresse au développement de nouvelles formulations à base de HCTZ avec différentes matrices afin d'améliorer la solubilité du médicament et de contrôler sa libération simultanément. Il y a beaucoup des articles publiés sur la formulation de HCTZ.

Beaucoup de travail s'attachent à l'élaboration des formulations à base de ce principe actif : Silva Pires et al<sup>1</sup>, Mendes et al<sup>2</sup>, Cirri et al<sup>3</sup>, Sachin Kumar et al<sup>4</sup>.....

Cette partie est organisée en trois chapitres,

**Chapitre 1 :** présente une description des produits utilisés et les protocoles opératoires de synthèse, de fractionnement et de caractérisation de poly méthacrylate de méthyle PMMA.

**Chapitre 2 :** donne une description des méthodes et des techniques d'analyse qualitative et quantitative utilisés pour la microencapsulation du HCTZ ainsi que de la libération du principe actif à partir des formulations obtenues.

**Chapitre 3 :** présente des résultats des suivis cinétiques de la libération de principe actif dans les milieux gastro-intestinaux (pH= 1,2 et pH = 7,4) à partir de ces différentes formulations et traite les modèles mathématiques empiriques choisis pour connaître le mécanisme de libération de HCTZ dans les milieux choisis.



## **CHAPITRE 1**

**DESCRIPTION DES PRODUITS UTILISES ET LES  
PROTOCOLES OPERATOIRES DE SYNTHESE, DE  
FRACTIONNEMENT ET DE CARACTERISATION DE POLY  
METHACRYLATE DE METHYLE PMMA**

**1.1 Produits et appareils :****1.1.1. Les produits utilisés:**

**1.1.1.1. Principe actif :** Hydrochlorothiazide (HCTZ) ( $M_w$ : 297,739  $\pm 0,02 \text{ g.mol}^{-1}$ ) obtenue de laboratoire de chimie thérapeutique, Faculté de médecine et pharmacie, Rabat, université de Mohamed V, Maroc.

| <b>Hydrochlorothiazide HCTZ</b> |   |
|---------------------------------|---|
| Nom IUPAC                       | 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1, 2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde   |
| Formule brute                   | $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$  |
| Masse molaire                   | 297,739 $\text{g.mol}^{-1}$   |
| Solubilité                      | Légèrement soluble dans l'eau, facilement soluble dans les solutions d'hydroxyde de sodium, la n-butylamine et le diméthylformamide |
| Température de fusion           | 274°C   |
| Aspect                          | Poudre cristalline blanche ou pratiquement blanche  |
| Classe thérapeutique            | Diurétiques thiazidique, antihypertenseurs  |
| Forme posologique               | Comprimés à 25, 50 mg   |
| Voie d'administration           | Orale   |

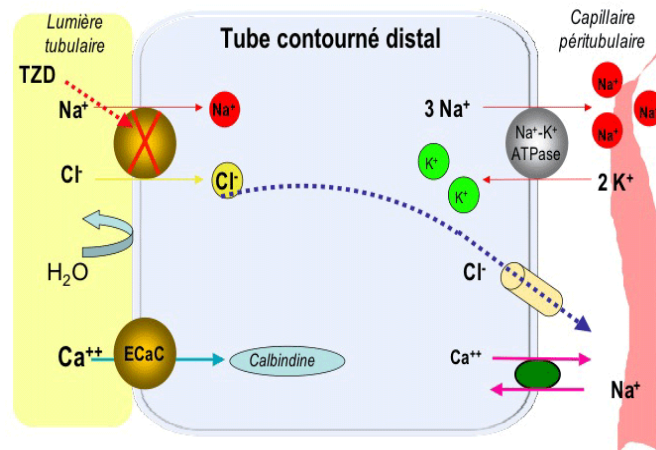
- **Propriétés pharmacocinétiques<sup>5</sup> :**

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé par le système digestif, mais pas totalement. Le pic plasmatique est obtenu en moyenne 4 heures après son administration par voie orale. Sa biodisponibilité varie selon les sujets de 65 à 70%.

Concernant sa distribution, sa liaison aux protéines plasmatiques est de 60%, et son volume de distribution de 0,8L/kg. Sa demi-vie est variable d'un sujet à un autre puisqu'elle se situe entre 5 et 15h. L'hydrochlorothiazide est majoritairement excrétée sous forme inchangée dans les urines. 95% d'une dose d'hydrochlorothiazide administrée par voie IV est retrouvée inchangée dans les urines contre 65% par voie orale. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel.

- **Mécanisme d'action<sup>5</sup>** :

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. En inhibant le co-transport  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  au niveau du tubule contourné distal, il permet de diminuer la réabsorption du sodium et de faciliter celle du calcium. Ainsi, il augmente l'excrétion urinaire du sodium, et accroît la diurèse.



**Figure II.1.1. Mécanisme d'action d HCTZ**

#### 1.1.1.2. Les matrices polymériques :

- **EC** : L'éthyle Cellulose de (SIGMA-ALDRICH), (viscosité: 22 mPas de 5% masse dans la solution (toluène/éthanol), extent of labeling: 48%) ;
- **$\beta$ -CD** :  $\beta$ -cyclodextrine de Sigma Aldrich(USA) ;
- **PCL**: poly- $\epsilon$ -caprolactone (SIGMA-ALDRICH),  $M_w = 70000\text{-}90000 \text{ g.mol}^{-1}$ ;
- **PMMA**: polyméthacrylate de méthyle, synthétisé par voie radicalaire et fractionné par la méthode de précipitation par addition de non-solvant.

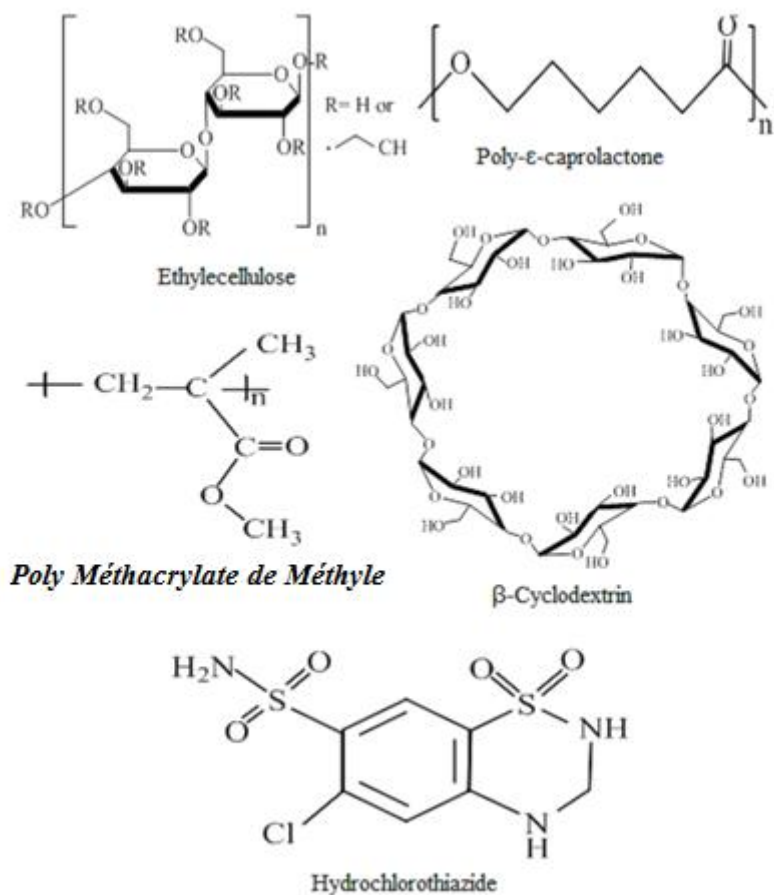
#### 1.1.1.3. Le tensioactif:

- **PVA** : polyvinylalcoolHydrolysé (SIGMA ALDRICH hydrolysé : 87-90%,  $M_w = 30000 - 70000 \text{ g.mol}^{-1}$ ).

#### 1.1.1.4. Les solvants :

- **DCM** : Le dichlorométhane (pureté >98 %) ;
- **Méthanolabsolu** (99 % pureté) de Riedel-de Hâen (USA) ;
- **MMA** : le Méthacrylate de méthyle de Sigma-Aldrich (USA) ;

- **THF**:Tétrahydrofuraneanhydre,  $\geq 99.9\%$ , de Sigma–Aldrich.



**Figure II.1.2.** Structure de l'hydrochlorothiazide et des matrices utilisées.

### 1.1.2.Appareillage:

- Les microsphères ont été synthétisé utilisant un agitateur mécanique de type STIRRER DLS ;

Pour réaliser les caractérisations des différentes matrices et microparticules, on a utilisé:

- Un spectrophotomètre IR de type ALPHA BRUKER IR, (Laboratoire CF, université d'Oran- 1) ;
- Un appareil RMN<sup>13</sup>C (BRUCKER à 300 MHz), (Laboratoire de chimie organique, université d'Oran- 1)

- Un diffractomètre RX (RIGAKU MINIFLEX 600 (logiciel acquisition mini flex) ( $\lambda=1,541\text{\AA}$ )  $2\theta$  dans la gamme (5 to  $70^\circ$ )), (Laboratoire de synthèse et catalyse, université Ibn Khaldoun-Tiaret) ;
- Un viscosimètre capillaire de type KPG Cannon-Fenske ;
- Un microscope optique (Optika 4083.B1) ;
- Un microscope électronique à balayage MEB (EDX Quanta 250 tungstène wirefrom the companyFEI) ont été utilisés, CRAPC-Tipaza ;
- Un appareil DSC de typeNETZSCH DSC 214 Polyma DSC 21400A-0514-L differential scanning calorimeter. (Laboratoire CHIALI TUBES) ;
- Un spectrophotomètre UV-Vis de type JENWAY 7305.

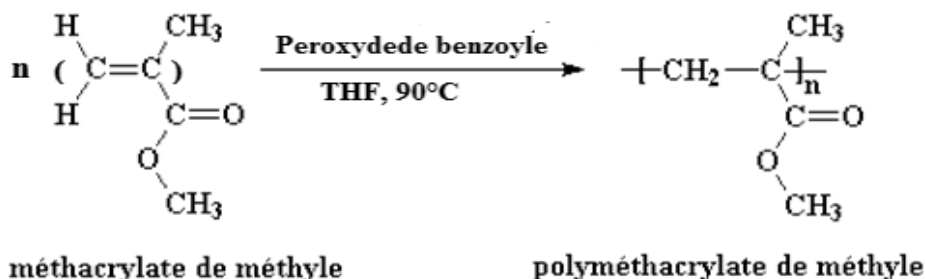
## 1.2.Synthèse et fractionnement de PMMA :

### 1.2.1. Synthèse de PMMA :

Le PMMA a été obtenu par polymérisation radicalaire du monomère Méthacrylate de méthyle (MMA) en solution utilisant le peroxyde de benzoyle comme amorceur selon le procédé suivant :

Dans un ballon bicols équipé d'un réfrigérant, on met 20g de MMA, 0,5% de peroxyde de benzoyle et 12 ml de THF. Après un dégazage de 15 minutes, le ballon est plongé dans un bain d'huile à température fixée ( $90^\circ\text{C}$ ). La réaction se déroule 4 heures à la température de  $90^\circ\text{C}$ .

### Schéma réactionnel :



### 1.2.2.Le fractionnement de PMMA synthétisé:

Les polymères sont généralement des mélanges d'homologues qui diffèrent par leurs poids moléculaires. Le fractionnement est un moyen utilisé pour séparer les

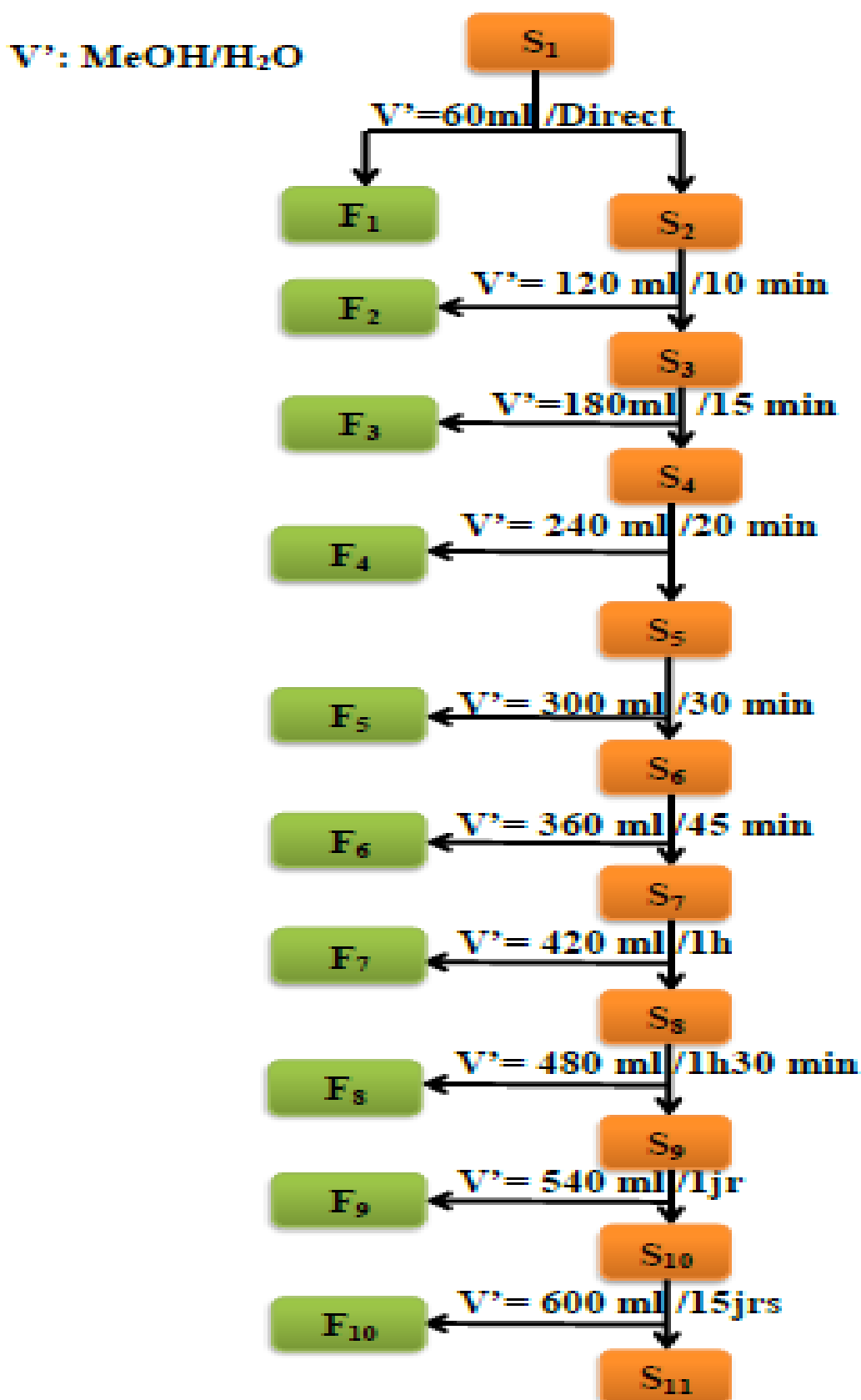
différents poids moléculaires du polymère. La méthode utilisée pour fractionner le PMMA est la précipitation par addition de non-solvant. Cette technique est basée sur l'addition d'une solution de polymère dans un non solvant (précipitant)<sup>6</sup>. Nous précipitons ainsi les longues chaînes qui sont séparées des plus courtes chaînes. Ces dernières restent en solution et ainsi de suite jusqu'à l'obtention des différentes fractions. Les différentes masses en **PMMA** classés par ordre décroissant en taille sont notés **F<sub>1</sub>** jusqu'à **F<sub>10</sub>**.

Dans notre cas, on a choisi le mélange (Méthanol/Eau) (1/1) comme un non solvant de PMMA, le procédé utilisé pour le fractionnement est le suivant :

La solution récupérée par l'acétone est traitée par une quantité 3 fois plus de non solvant ajoutée goutte à goutte à l'aide d'une burette sous agitation, la solution devient trouble, elle est laissée reposer quelques heures. Le trouble est ensuite dissout par variation de température. On laisse la solution au repos plusieurs heures. La phase concentrée est séparée par décantation; puis dissoute dans une petite quantité de solvant et enfin isolée en versant la solution dans un volume de non-solvant. Le solide obtenu (**F<sub>1</sub>**) après filtration sous vide est séché à **40° C** à l'étuve jusqu'à ce que le poids soit constant.

Le volume de surnageant (réduit par évaporation) est traité à nouveau par une quantité supplémentaire de précipitant d'une manière à obtenir une nouvelle fraction. Ce procédé est répété jusqu'à ce qu'une large quantité de précipitant soit sans effet. La solution est alors concentrée sous pression réduite, le précipitant est versé et la dernière fraction est isolée. Après séchage de toutes les fractions. On obtient un rendement de **72,4%**.

L'organigramme suivant (**Figure II.1.3**) schématise les différentes opérations de fractionnement avec les différentes fractions obtenues :



FigureII.1.3. Organigramme de fractionnement de PMMA.

**1.2.3. La caractérisation des fractions obtenues:**

Pour la caractérisation de ces fractions, la spectroscopie IR, la spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$ , la détermination des masses viscosimétriques ( $M_v$ ) et des points de fusion ont été choisis.

**1.2.3.1. Le rendement :**

**Tableau II.1.1.** Les valeurs de masses et de rendements obtenues pour les différentes fractions

| <i>Fractions</i> | <i>Masse(g)</i> | <i>Rendement(%)</i> |
|------------------|-----------------|---------------------|
| <i>F1</i>        | 4,05            | 20,25               |
| <i>F2</i>        | 2,72            | 13,6                |
| <i>F3</i>        | 2,68            | 13,4                |
| <i>F4</i>        | 2,25            | 11,25               |
| <i>F5</i>        | 0,96            | 4,8                 |
| <i>F6</i>        | 0,71            | 3,55                |
| <i>F7</i>        | 0,38            | 1,9                 |
| <i>F8</i>        | 0,3             | 1,5                 |
| <i>F9</i>        | 0,25            | 1,25                |
| <i>F10</i>       | 0,18            | 0,9                 |
| <i>Total</i>     | 14,48           | 72,4                |

La masse des résidus en PMMA est de 3 g, avec un rendement de 15%

**1.2.3.2. La spectroscopie IR:**

Le spectre IR obtenu indique la présence des pics suivants: Un pic à  $1721,5\text{ cm}^{-1}$  correspond à la liaison  $\text{C}=\text{O}$  de la fonction ester, un pic  $1141,72\text{ cm}^{-1}$  qui présente la liaison  $\text{C}-\text{O}$  d'ester, un autre pic situé à  $1434,43\text{ cm}^{-1}$  convient à la déformation de groupement méthyle ( $\text{CH}_3$ ). On remarque l'apparition des bandes de valences des  $\text{C}-\text{H}$  de la chaîne polymérique à  $2949,52\text{ cm}^{-1}$ .



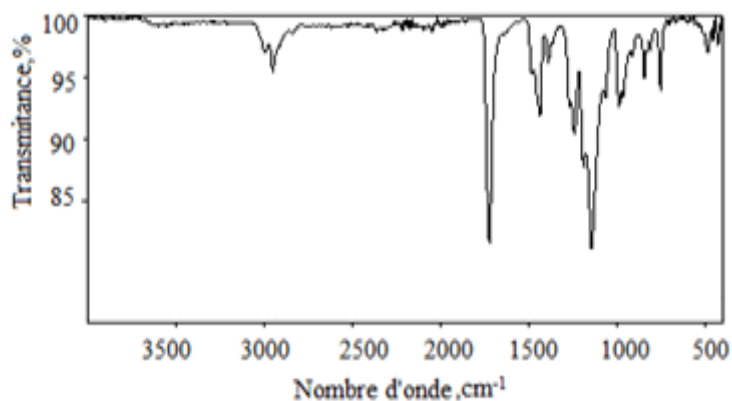


Figure II.1.4. Le spectre FTIR de MMA et de PMMA synthétisé

### 1.2.3.3. La spectroscopie RMN $^{13}\text{C}$ :

Le spectre RMN $^{13}\text{C}$  du PMMA ( $F_1$ ) est illustré dans la **Figure II.1.5**. On a constaté que tous les signaux des carbones ont été détectés à des déplacements chimiques :

$\delta$  (ppm): 178 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 52 ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ), 31 ( $-\text{CH}_2-$ ), 17 ( $\text{C}-\text{CH}_3$ ).

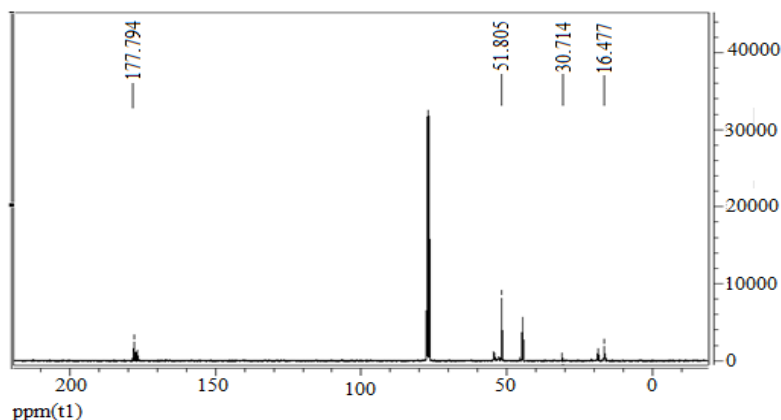


Figure II.1.5. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de PMMA synthétisé

### 1.2.3.4. La viscosité:

La détermination expérimentale de la viscosité est l'une des méthodes les plus répandues dans la chimie macromoléculaire pour caractériser les polymères en solution. La viscosité peut être définie comme l'ensemble des phénomènes de résistance à l'écoulement se produisant dans la masse d'une matière, pour un écoulement uniforme et sans turbulence.

- **Les expressions de la viscosité :**

La viscosité cinématique ( $\eta_{\text{ciné}}$ ) découle de la loi de Poiseuille. Elle est donnée par la formule suivante :

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

La viscosité d'un solvant augmente généralement par l'addition des molécules de polymère. Plusieurs relations exprimant la viscosité sont définies: viscosité relative ( $\eta_{\text{rel}}$ ), viscosité spécifique ( $\eta_{\text{sp}}$ ), viscosité réduite ( $\eta_{\text{red}}$ ), viscosité inhérente ( $\eta_{\text{inh}}$ ) et viscosité intrinsèque  $[\eta]$  :

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

**Viscosité spécifique :**  $\eta_{\text{sp}} = \eta_{\text{rel}} - 1$  sans unité.....(3)

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

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

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

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

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

$\eta_0$  : viscosité du solvant pur.

La viscosité intrinsèque d'un échantillon macromoléculaire est déterminée graphiquement à partir de la mesure directe de  $\eta_{\text{red}}$  à une température donnée pour des solutions de polymères neutres et en régime dilué découle de l'équation empirique de Huggins.

$$\eta_{\text{red}} = \frac{\eta_{\text{sp}}}{C} = [\eta] + K_h [\eta]^2 . C \dots\dots\dots (7)$$

$K_h$ : est la constante de Huggins qui est indépendante de la concentration, liée aux interactions hydrodynamiques intermoléculaires(interactions polymère/solvant).

❖ **La viscosité et la masse molaire :**

Staudinger proposait une relation empirique :

$$\eta_{\text{sp}} = \frac{(t - t_0)}{t_0} \dots\dots\dots (8)$$

$$[\eta] = C_{ste} \cdot M \dots\dots\dots (9)$$

Cette équation est valable pour les polymères non ramifiés de structures peu flexibles. Plusieurs chercheurs ont proposé d'autres équations empiriques pour les chaînes macromoléculaires douées d'une bonne flexibilité. Il convient surtout de retenir la relation publiée par Mark-Houwink et qui généralise la relation de Staudinger :

$$[\eta] = K \cdot \overline{M}_v^a \dots\dots\dots (10)$$

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

Où K et a : sont des constantes pour un système polymère-solvant à une température donnée.

❖ **La viscosité intrinsèque et le temps d'écoulement :**

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

$$\eta = \rho \cdot K \cdot t \dots\dots\dots (11)$$

Avec :

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

$\rho$ : la densité de la solution.

k : la constante de proportionnalité qui dépend des caractéristiques du capillaire.

t : le temps d'écoulement de la solution.

Donc :

$$\eta_{rel} = \frac{(\rho \cdot t)}{(\rho_0 \cdot t_0)} \dots\dots\dots (12)$$

$\rho_0$  : la densité de solvant pur.  $t_0$  : le temps d'écoulement de solvant pur. Pour une solution diluée, on peut supposer que  $\rho_0 = \rho$

Donc :

$$\eta_{sp} = \frac{(t - t_0)}{t_0} \dots\dots\dots (13)$$

L'étude viscosimétrique des différentes fractions de PMMA a été réalisée par l'acétone dans un bain thermostaté ( $20^{\circ}\text{C} \pm 0,1$ ) à l'aide d'un viscosimètre capillaire type KPG Cannon - Fenske.



*Figure II.1.6. Dispositif de détermination de la viscosimétrie*

Afin de déterminer les masses viscosimétriques de chaque fraction de PMMA, des solutions mères de ces fractions ont été préparées à une concentration massique bien définie dans l'acétone, puis des dilutions ont été faites à partir de ces solutions. Chaque solution a été introduite dans le viscosimètre pour mesurer son temps d'écoulement entre le point A et le point B indiqués sur le viscosimètre à l'aide de chronomètre. Mais il faut déterminer le temps d'écoulement de solvant choisi (Acétone) en premier temps (Le temps d'écoulement de l'acétone est 33,1s).



*Figure II.1.7. Viscosimètre capillaire utilisé type KPG Cannon - Fenske.*

Le tracé de la viscosité réduite ( $\eta_{red}$ ) en fonction de la concentration (C) est une droite dont l'extrapolation à C = 0 fournit la viscosité intrinsèque  $[\eta]$

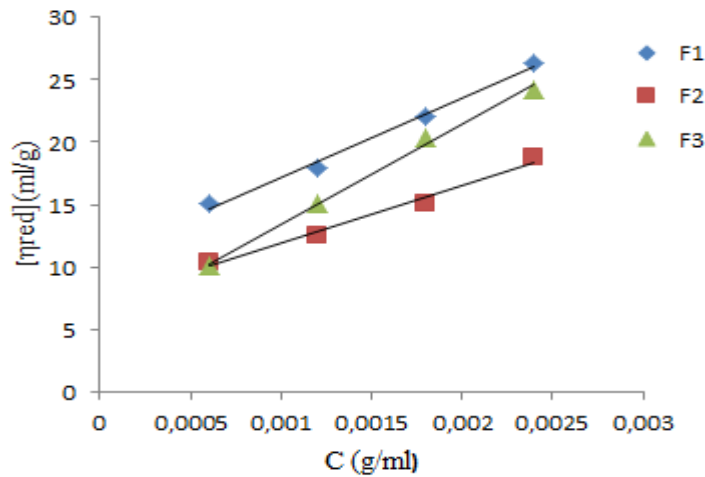


Figure II.1.8. La variation de la viscosité réduite en fonction de la concentration du PMMA des trois fractions.

Utilisant l'équation de Mark-Houwink :

$$[\eta] = K \cdot \overline{M}_v^a \dots\dots\dots(14)$$

D'où

$$M_v = \left[ \frac{[\eta]}{K} \right]^{1/a} \dots\dots\dots(15)$$

Avec les valeurs de :  $K=5,5 \cdot 10^{-3}$  et de :  $a= 0,73$  données dans le Handbook, les valeurs des masses viscosimétriques des trois premiers fractions sont présentées dans le **Tableau II.1.2**

Tableau II.1.2. Les valeurs des masses viscosimétriques des trois premières fractions

| Fractions | Solvant | Température | k                   | a    | $[\eta](ml/g)$ | $M_v (g/mol)$ |
|-----------|---------|-------------|---------------------|------|----------------|---------------|
| F1        | Acétone | 20 °C       | $5,5 \cdot 10^{-3}$ | 0,73 | 11,272         | 31903         |
| F2        |         |             |                     |      | 7,272          | 17576         |
| F3        |         |             |                     |      | 5,517          | 12075         |

***1.2.3.5. Les températures de fusion:***

Elles sont déterminées par un Bank koffler:

$T(F_1) = 152^\circ\text{C}$ ,  $T(F_2) = 144^\circ\text{C}$ ,  $T(F_3) = 138^\circ\text{C}$ . Les points de fusion trouvés pour les trois premières fractions confirment la décroissance des poids moléculaires.

## **CHAPITRE 2**

### **DESCRIPTION DES PROTOCOLES EXPERIMENTAUX DE LA MICROENCAPSULATION ET DE LA LIBERATION DE HCTZ**

## 2.1. L'encapsulation et libération de HCTZ à partir des microsphères :

### 2.1.1. Préparation et caractérisation des microsphères de HCTZ :

#### 2.1.1.1. Préparation des formulations :

L'encapsulation de HCTZ est effectuée par la technique d'émulsion/évaporation de solvant cette technique est très employée dans notre laboratoire : le piroxicam<sup>7</sup>, l'acide p-aminobenzoïque<sup>8</sup>, Antipyrine, Kétoprofène et benzocaïne<sup>9</sup>. Dans un réacteur cylindrique (bécher) 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 STIRRER DLS, muni d'un mobile d'agitation avec un pas à 6 pales. La **Figure II.2.1** schématise d'une façon simple le dispositif expérimental adopté.

Les microparticules chargées de HCTZ sont fabriquées selon le mode opératoire suivant :

En premier lieu, une quantité de 2,5 g de PVA sont dissous dans 250 g d'eau distillée (solution de 1%), sous forte agitation et chauffage. Cette solution aqueuse constitue la phase continue de l'émulsion. D'autre part la phase dispersée est une solution organique préparée par dissolution sous léger chauffage à reflux (30-35°C) et agitation d'un polymère ou mélange de polymères selon le cas dans le dichlorométhane (DCM) contenant le HCTZ comme principe actif à un rapport égal à 2:1 (Pol : p.a). Les deux solutions sont laissées refroidir à la température ambiante.

Ensuite, la solution organique est introduite dans le réacteur d'encapsulation contenant la solution aqueuse préalablement agitée mécaniquement et placée sous hotte aspirante. La vitesse d'agitation est réglée à 800 tr/min et l'agitation a duré 3 heures, temps nécessaire pour une évaporation complète du solvant organique.

Les microsphères sont alors récupérées par filtration sous vide à l'aide de la trompe à eau et séchées dans un dessiccateur sous vide statique et en présence de CaCl<sub>2</sub> comme desséchant, jusqu'à poids constant. Les microsphères sèches sont stockées dans des piluliers étiquetés et bien fermés

Le but souligné de l'ensemble des expériences d'encapsulation est d'évaluer l'effet de la nature de la matrice polymérique sur les caractéristiques des microparticules obtenues. Donc, pour chaque formulation, les paramètres tels que la concentration en polymère, la concentration en tensioactif, la concentration en principe actif et la vitesse d'agitation, le rapport massique du solvant organique sur la phase aqueuse sont gardés et le seul variable est la nature de la matrice (**Tableau II.2.1**)

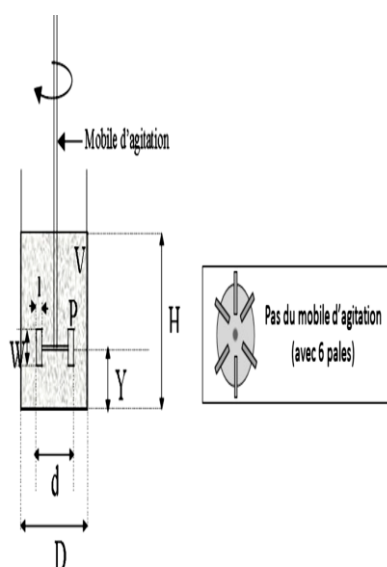
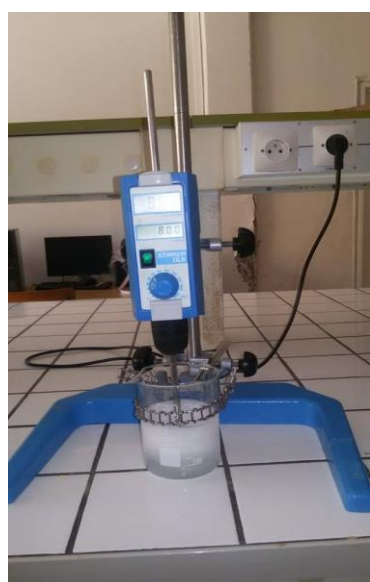


Tableau II.2.1. Les conditions de préparation des microsphères

| Lots | matrice                           | %HCTZ/Pol | %Pol/DCM | %PVA/eau | Durée d'agitation (h) |
|------|-----------------------------------|-----------|----------|----------|-----------------------|
| L1   | EC                                | 50        | 1,5      | 1        | 3 h                   |
| L2   | PCL                               | 50        | 1,5      | 1        | 3 h                   |
| L3   | EC/PCL<br>(50% / 50%)             | 50        | 1,5      | 1        | 3 h                   |
| L4   | EC/PCL/PMMA (F1)<br>(50%/25%/25%) | 50        | 1,5      | 1        | 3 h                   |
| L5   | EC/PCL/PMMA(F2)<br>(50%/25%/25%)  | 50        | 1,5      | 1        | 3 h                   |
| L6   | EC/PCL/PMMA(F3)<br>(50%/25%/25%)  | 50        | 1,5      | 1        | 3 h                   |
| L7   | EC/ $\beta$ -CD<br>(50% / 50%)    | 50        | 1,5      | 1        | 3 h                   |

**Remarque :** Les pourcentages sont donnés en masse. Pour toutes les manipulations, la masse de DCM est égale à 66,5 g.

%HCTZ/Pol = 50 % mass (m HCTZ= 0,5g/ m pol = 1 g), %Pol/DCM = 1,5 % mass,  
%PVA/eau = 1 %mass



V : Volume de liquide 250 mL

H : Hauteur de liquide 50 mm

D : Diamètre externe du réacteur 80 mm

d : Diamètre du mobile d'agitation 50 mm

W : Hauteur des pales d'agitation 10 mm

P : Pas du mobile (nombre de pales = 6)

Y : Hauteur du mobile/ fond 20 mm

l : Longueur des pales 14 mm

Figure II.2.1. Dispositif de préparation des microsphères.

### 2.1.1.2. Méthodes expérimentales d'analyse et de Caractérisation des microparticules préparées:

#### 2.1.1.2.1. Analyse des quantités transférées :

Le spectrophotomètre UV-Vis du type JENWAY 7305 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 la droite d'étalonnage dans le milieu considéré à la longueur d'onde du maximum d'absorption de l'agent actif.

$$D.O = \text{Log}\left(\frac{I_0}{I}\right) = \epsilon l c \dots\dots\dots (16)$$

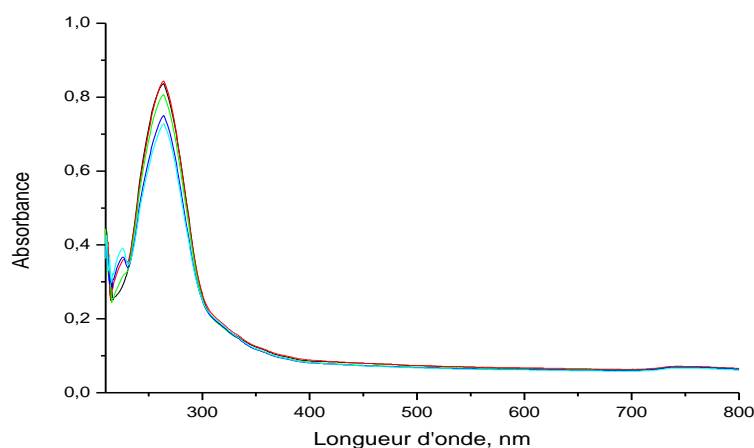
Où :  $I_0/I$  : La transmittance.

C : La concentration de la solution en Mol/L

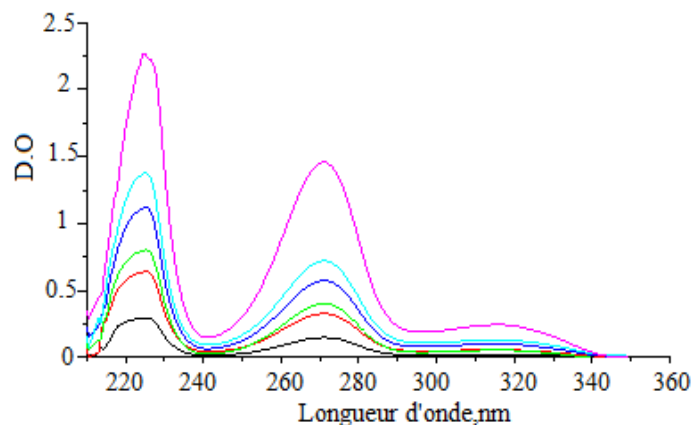
I : La longueur de la cuvette (l=1 cm).

Les valeurs des longueurs d'onde, présentant un maximum d'absorption dans le solvant choisi pour l'extraction ou dans les milieux physiologiques artificiellement reconstitués (pH =1,2 et 7,4) pour le principe actif sont déterminées en faisant les spectres UV de solutions à concentrations connues. Les valeurs de  $\lambda_{\text{max}}$  ainsi trouvées sont maintenues constantes pour toutes les mesures faites pour doser HCTZ après extraction ou sa dissolution dans les deux milieux.

Exemple des spectres d'absorption de HCTZ dans le milieu gastrique de pH =1.2 et intestinal de pH égal à 7,4 sont donnés sur les figures (**Figure II.2.2** et **II.2.3**).

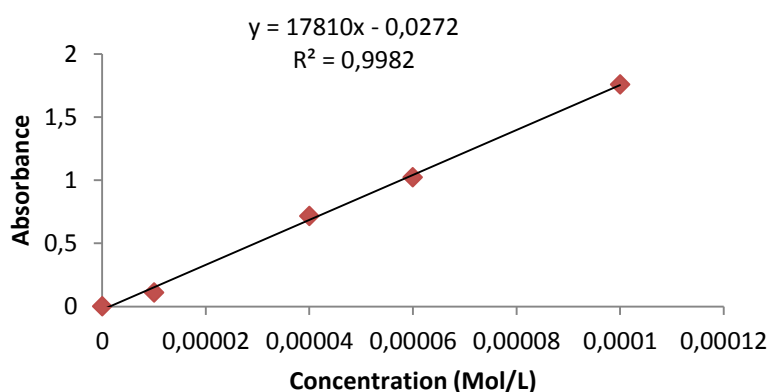


**Figure II.2.2 :** Spectres UV de HCTZ dans le pH =1,2 à différentes concentrations.

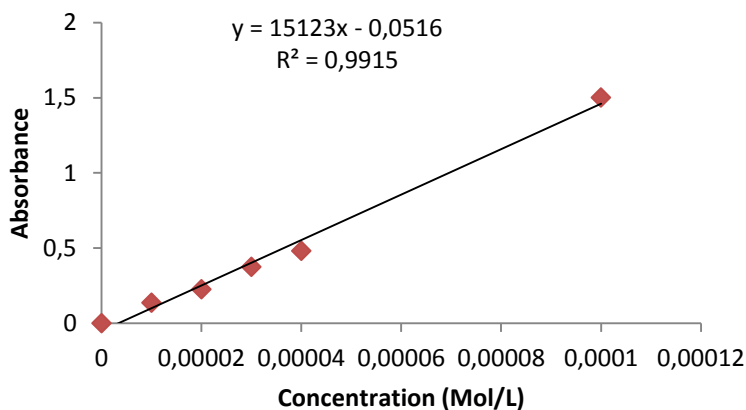


**II.2.3 :** Spectres UV de HCTZ dans le pH =7,4 à différentes concentrations.

Les droites d'étalonnage ont été établies à des longueurs d'onde de maximum d'absorption de HCTZ dans le milieu considéré. Les **Figures (II.2.4-II.2.5-II.2.6)** présentent les droites d'étalonnage de HCTZ dans le solvant choisi pour l'extraction et dans les deux pH ainsi que les longueurs d'onde  $\lambda_{\max}$  et les coefficients d'extinction molaires  $\epsilon_{\max}$  correspondants au principe actif étudié sont regroupés dans le **tableau II.2.3**.



**Figure II.2.4.** Droite d'étalonnage de HCTZ dans la solution (MeOH/H<sub>2</sub>O)



**Figure II.2.5.** La droite d'étalonnage de HCTZ dans le pH 1,2

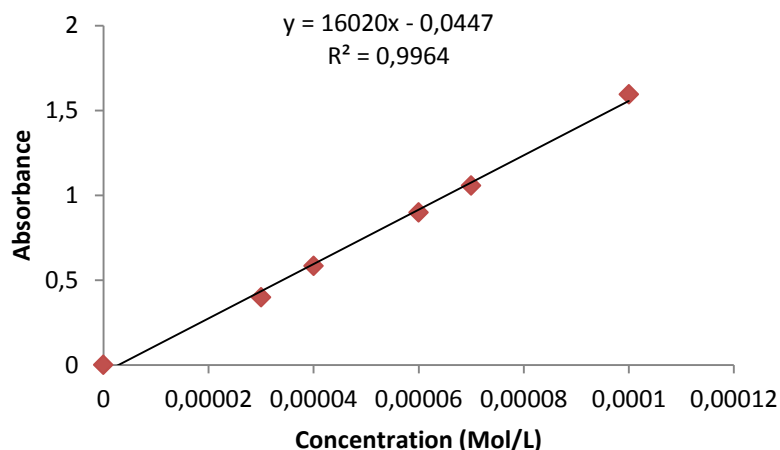


Figure II.2.6. La droite d'étalonnage de HCTZ dans le pH 7,4

Tableau II.2.3. Valeurs expérimentales des maximums d'absorption et des coefficients d'extinction molaire du HCTZ.

|             | <i>pH de milieu</i> | $\lambda_{max}$ (nm) | $\epsilon$ (l.mole <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> ) |
|-------------|---------------------|----------------------|--|
| <b>HCTZ</b> | Méthanol/eau        | 273                  | 17 810   |
|             | 1,2                 | 264                  | 15 123   |
|             | 7,4                 | 271                  | 16 020   |

#### 2.1.1.2.2. La teneur en PA et le rendement de l'encapsulation:

La quantité d'agent actif contenu dans les microsphères a été déterminée par la technique d'extraction dans un solvant. Une quantité de 10 mg de microsphères sont mis dans 20 ml de solvant (méthanol absolue/eau) : (1/1) sous agitation continue pendant 24 heures<sup>9</sup>. Après filtration, le filtrat est analysé par spectrophotométrie UV-Vis à  $\lambda = 273$  nm. La quantité du principe actif est déterminée par ce dosage représente alors la quantité réelle en principe actif encapsulé. Les extractions ont été faites au minimum 3 fois pour chaque lot de microsphères

La masse en p.a extrait à partir des solutions analysées par UV peut être calculée selon la relation suivante:

$$m_{p.a} = M_{HCTZ} \frac{DO \cdot V_d \cdot V_i}{\epsilon \cdot V_p \cdot 1000} \dots\dots\dots (17)$$

Tel que :  $V_d$  : Volume de dilution (10ml).

$V_i$  : Volume de fiole.

$V_p$  : Volume prélevé.

$m_{P.A}$  : Masse de P.A extraite.

$M_{HCTZ}$  : Masse molaire de HCTZ

**La teneur** en principe actif ou le taux d'encapsulation est donné par l'équation (18) :

$$\text{Teneur } \%_{P.A} = \frac{\text{masse P.A extraite}}{\text{masse } \mu\text{spheres}} \times 100 \dots\dots\dots (18)$$

**Le rendement** de formulation est calculé à partir de l'équation (19) :

$$Rdt\% = \frac{\text{masse des microparticules}}{\text{masse (polymere + P.A)}} \dots\dots\dots (19)$$

### 2.1.1.2.3. Détermination de la taille des microparticules par microscopie optique:

#### 2.1.1.2.3.1. Principe :

Les conditions opératoires de fabrication peuvent affecter les propriétés chimiques, physiques et mécaniques du système des particules, il est nécessaire de connaître la taille et la distribution en taille des microparticules pour décrire les systèmes d'émulsion, les aérosols, les suspensions et les poudres. La littérature fait apparaître plusieurs types de diamètres calculés de différentes manières par exemple les diamètres moyens : en nombre, en surface et en masse. Ces diamètres sont calculés comme suit :

Si:

- « i » est la classe des particules

- «  $n_i$  » nombre de particules de la classe i.

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

$$d_n = d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i} \dots\dots\dots (20)$$

-Le Diamètre moyen en surface ou « Diamètre de Sauter » est calculé à partir du dénombrement des particules de même surface ; mathématiquement il est défini par :

$$d_s = d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2} \dots\dots\dots (21)$$

- Le Diamètre moyen en poids (en masse) est calculé à partir du dénombrement des particules de même masse; mathématiquement il est défini par :

$$d_w = d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3} \dots\dots\dots (22)$$

-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 :

$$Dispersion = \frac{d_{43}}{d_{10}} \dots\dots\dots (23)$$

#### 2.1.1.2.3.2. 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 correspond au centre de la classe ; le domaine de la classe vari selon la taille des microparticules (de 2 jusqu'à 5 unités oculaires).

On dénombre alors l'effectif dans chaque classe puis on réalise le calcul statistique à l'aide d'un tableur Excel; on calcule les fréquences pour chaque classe ce qui nous permet de tirer les diamètres moyens : en nombre  $d_{10}$ , en surface  $d_{32}$  et en masse  $d_{43}$ , ainsi que de calculer la polydispersité du lot de microparticules exprimée par  $d_{43}/d_{10}$ .

#### 2.1.1.2.4. Spectroscopie infrarouge IR :

La spectroscopie infrarouge est une spectroscopie d'absorption liée à l'énergie de vibrations moléculaires.

L'absorption d'une radiation infrarouge a pour effet de faire vibrer les atomes en modifiant les distances interatomiques ou les angles normaux de liaisons. Ces vibrations créent un champ électromagnétique de même fréquence<sup>10</sup>. Entre deux atomes liés (liaison covalente), il existe une amplitude de vibration. Lors d'un rayonnement IR sur cette liaison, les photons absorbés ont une longueur d'onde caractéristique. C'est donc une analyse fonctionnelle qui a pour but de déterminer les groupements d'atomes d'une molécule<sup>11</sup>.

On observe principalement des bandes en rapport avec deux modes de vibrations :

- vibration d'élongation (onde valence) qui correspond à l'oscillation de deux atomes liés dans l'axe de leur liaison, produisant une variation périodique de leur distance.

-vibration de déformation qui correspond à l'oscillation de deux atomes liés à un troisième, produisant une variation périodique de l'angle de deux liaisons.

Un spectre IR se divise approximativement en deux parties :

-la région comprise entre 4000 et 1500  $\text{cm}^{-1}$  représente le domaine des vibrations de valence caractéristiques des fonctions principales.

-la région située entre 1500 et 600  $\text{cm}^{-1}$  appelée zone des empreintes digitales utilisées le plus souvent pour les comparaisons des spectres des produits avec des témoins. Cependant, cette région peut être utilisée avec profit dans certains composés comme par exemple les aromatiques, les éthers<sup>10</sup>.

#### **2.1.1.2.5. Diffraction des rayons X (DRX):**

La diffraction des rayons X est une technique d'analyse non destructive<sup>12</sup> pour l'identification des phases cristallines d'un solide. Elle permet de suivre l'évolution de la maille élémentaire, de la cristallinité et de la taille des cristallites en fonction des traitements subis par les solides.

La DRX consiste à appliquer un rayonnement de la longueur d'onde des rayons X ( $0.1 < \lambda < 10 \text{ nm}$ ) sur un échantillon argileux orienté ou non. Le rayonnement pénètre le cristal, il y a absorption d'une partie de l'énergie et excitation des atomes avec émissions de radiations dans toutes les directions. Les radiations émises par des plans atomiques qui sont en phase vont engendrer un faisceau cohérent qui pourra être détecté. La condition pour que les radiations soient en phase s'exprime par la loi de Bragg<sup>12</sup> :  $2 \cdot d_{hkl} \cdot \sin \theta = \lambda$ .

#### **2.1.1.2.6. Microscope électronique à balayage (MEB) :**

La microscopie électronique à balayage (MEB) est une technique microscopique basée sur le principe des interactions électrons-matière.

Le principe consiste à balayer point par point la surface de l'échantillon par un faisceau électronique. La source d'électrons la plus utilisée est obtenue en chauffant un filament de tungstène en forme de pointe, par effet thermoélectronique, le filament émet un faisceau électronique qui est focalisé localement. L'efficacité de la source est définie par sa brillance, c'est à- dire sa densité de mission électronique par unité d'angle. Les lentilles électrostatique et magnétiques affinent le faisceau, le corrigent et le focalisent sur la surface de l'échantillon par un balayage. Lors de l'interaction électrons primaire et matière des électrons rétrodiffusés et des électrons secondaires sont émis. Ces électrons sont recueillis

sélectivement par des détecteurs qui transmettent le signal à un écran cathodique dont le balayage est synchronisé avec celui du faisceau d'électrons<sup>13</sup>.

- Formation d'image :

Dans un microscope électronique à balayage, l'image est obtenue séquentiellement point par point en déplaçant le faisceau d'électrons primaires sur la surface de l'échantillon. L'image est alors reconstruite en utilisant le signal généré par les différents détecteurs. Le rapport entre le format de l'écran et celui de la zone balayée sur l'échantillon détermine l'agrandissement.

#### **2.1.1.2.7. L'Analyse calorimétrique différentielle DSC :**

C'est une technique dans laquelle le flux de chaleur (puissance thermique) de l'échantillon et la référence est mesuré en fonction du temps ou de la température lorsque la température de cet ensemble est programmée dans une atmosphère contrôlée. En pratique, on mesure la différence de flux de chaleur entre un creuset contenant l'échantillon et un creuset de référence<sup>14</sup>.

Elle mesure les températures et les flux thermiques associés aux transitions thermiques dans un matériau : les transitions vitreuses, la cristallisation « froide », les changements de phase, la fusion, la cristallisation (et le taux de cristallinité), la stabilité du produit, la polymérisation/ cinétique de polymérisation et la stabilité oxydative. Ces températures doivent être comprises entre -140°C et 200°C.

### **2.2. La cinétique de libération de HCTZ.**

#### **2.2.1. Facteurs influençant les transferts de matière :**

##### **➤ L'agitation magnétique**

L'agitation magnétique est l'un des paramètres importants dans le transfert de matières (principalement la vitesse de transfert et les tensions de cisaillement). Elle permet ainsi d'obtenir l'homogénéité de la température, de la composition du milieu environnant de la formulation à partir de laquelle l'agent actif diffusera et évite ainsi toute formation de gradient de concentration dans le milieu d'étude. Nous devons alors conserver une concentration uniforme en tout point de la solution et pendant toute la durée de la manipulation.

##### **➤ La température du milieu**

Elle intervient principalement dans la solubilité du principe actif, elle lui facilite la diffusion. Elle influe directement sur les transferts de matières : principe actif et liquide environnant.



➤ **La nature du milieu, son pH et son volume**

La nature du milieu, comme les autres paramètres sus - cités, à une influence très importante et directe sur la diffusion donc sur le transfert de matières, elle intervient sur la vitesse d'hydrolyse et sur la solubilité du principe actif.

L'existence de plusieurs pH le long du tractus digestif influe également sur la solubilité du principe actif et agit donc sur la masse à libérer aux temps infinis. Ces influences directes conduisent à envisager deux méthodes de travail :

- **Méthode « non sink »** : le volume utilisé est conservé tout au long de l'expérience : la concentration du principe actif croît au cours du temps.
- **Méthode « Sink »** : le volume est renouvelé par un liquide vierge à chaque prise étudiée, le volume environnant est donc plus important.

**NB : On a choisi la méthode «sink » pour nos expériences.**

**2.2.2. Les Conditions opératoires choisies**

Les conditions de mesures, dans lesquelles, ont été réalisées nos expériences sont essentielles et doivent être similaires et répétitives pour toutes les mesures afin d'assurer une meilleure reproductibilité des résultats et des phénomènes observés.

C'est pourquoi, on doit maintenir ces paramètres constants afin d'éviter toute influence sur les transferts de matières :

- ❖ **L'agitation** : Maintenu constante durant toutes les expériences et elle est fixée à 500 r.p.m à l'aide d'un agitateur magnétique.
- ❖ **La température** : Maintenu constante à 37°C à l'aide d'un bain thermostaté.
- ❖ **La composition du milieu d'étude** : La préparation du milieu environnant se fait par quantité de 5 litres afin d'assurer toutes les dilutions nécessaires avec la même solution.
- ❖ **La longueur d'onde maximale** : Les mesures sont effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre UV -Vis. à une longueur d'onde fixe, propre à chaque principe actif dans le milieu d'étude.

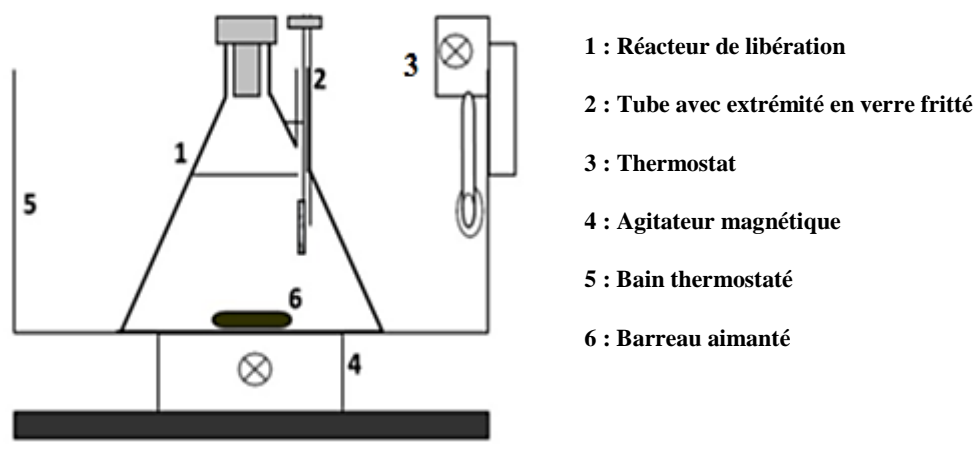
**2.2.3. Les essais de libération**

Les essais de libération de HCTZ dans le milieu gastrique (pH= 1,2) et le milieu intestinal (pH=7.4) ont été faits à l'aide d'un réacteur de cinétique en verre qui est plongé dans bain thermostaté à une température de 37°C à un volume de 900 ml de chaque milieu. Une masse appropriée de microsphères contenant **25 mg** de HCTZ a été met dans le réacteur sous agitation fixé à 500 tr/min.

Des prélèvements de 3ml ont été réalisés régulièrement et analysés en spectrophotomètre (UV-Vis JENWAY 7305).les prélèvements sont renouvelés (méthode de Sink)

**Tableau II.2.4.** La masse des microsphères prélevée de chaque lot équivalente à 25 mg de HCTZ

| <i>Lots</i>       | <i>L1</i> | <i>L2</i> | <i>L3</i> | <i>L4</i> | <i>L5</i> | <i>L6</i> | <i>L7</i> |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>Masse (mg)</i> | 136,3     | 75,36     | 76,38     | 83,47     | 107,9     | 108,9     | 64,03     |



**Figure II.2.7.** Dispositif expérimental de libération.

#### Composition des milieux d'étude :

- **Le milieu gastrique stomacal de pH=1,2 :** [60 ml d'acide chlorhydrique HCl 1N + 2 g de NaCl] l'eau distillée qsp1000 ml.
- **Le milieu intestinal de pH= 7,4 :** [50 ml de solution phosphate de potassium monobasique  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,2 M + 39,1 ml de solution d'Hydroxyde de Sodium(NaOH) 0,1M] l'eau distillée qsp1000 ml.

#### 2.2.4. Etude de l'espèce prédominante du principe actif :

En fonction du pH du milieu de libération et à partir de l'équation d'Henderson<sup>15</sup> :

On peut connaître l'espèce prédominante dans les deux milieux physiologiques reconstitués.

L'équation d'Enderson :  $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$        $\text{pKa} = 7,9$  .....(24)

- Dans le milieu gastrique (pH=1,2)

$$1,2 = 7,9 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \dots\dots\dots (25)$$

$$\Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{-6,7} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 2,10^{-7} \dots\dots\dots (26)$$

Dans ce milieu, la forme neutre [B] est négligeable devant la forme protonée [BH<sup>+</sup>].

- Dans le milieu intestinal (pH=7,4) :

$$7,4 = 7,9 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \dots\dots\dots (27)$$

$$\Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{-0,5} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 0,31 \dots\dots\dots (28)$$

Donc dans ce milieu, la forme protonée [BH<sup>+</sup>] est 3 fois plus grande que la forme libre [B].

### 2.2.5. Détermination de la masse transférée dans les milieux physiologiques :

La masse du principe actif libérée au cours du temps t est calculée de la manière suivante :

$$m_t = \frac{D.O.V_F.M_{p,a}}{\varepsilon.1000} \quad \text{Sans dilution} \dots\dots\dots (29)$$

$$m_t = \frac{D.O.V_d.V_F.M_{p,a}}{\varepsilon.V_p.1000} \quad \text{Avec dilution} \dots\dots\dots (30)$$

Avec :

DO : densité optique lue à chaque prise d'analyse

V<sub>d</sub> : Volume de dilution

M<sub>pa</sub> : Masse molaire de PA

V<sub>p</sub> : le volume prélevé (3ml).

m<sub>t</sub> : la masse du principe actif libérée à l'instant « t ».

$V_F$  : le volume du flacon (réacteur) (900ml).

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

$$\% p.a = (m_t / m_i) \times 100 \dots\dots\dots (31)$$

Avec  $m_i$  : Masse initiale de PA

**CHAPITRE 3**  
**RESULTATS ET DISCUSSION**

### 3.1. Caractérisation des microsphères:

#### 3.1.1. La teneur et la distribution de taille :

Les résultats des calculs de la teneur, le rendement et la distribution en taille des sept formulations sont regroupés dans le (**Tableau II.3.1**)

**Tableau II.3.1.** Résultats obtenus pour la teneur, le rendement, la distribution en taille des microsphères préparées

| Lots | matrice          | Teneur (%) | Rdt%  | $d_{10}(\mu\text{m})$ | $d_{32}(\mu\text{m})$ | $d_{43}(\mu\text{m})$ | Dispersion ( $\delta$ ) |
|------|------------------|------------|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| L1   | EC               | 18,35      | 94,00 | 38,31±0,37            | 40,36±0,65            | 42,07±0,30            | 1,09±0,01               |
| L2   | PCL              | 33,17      | 60,00 | 27,50±0,34            | 32,50±0,35            | 36,75±0,46            | 1,33±0,00               |
| L3   | EC/PCL           | 32,73      | 71,33 | 44,81±0,17            | 48,45±0,32            | 50,60±0,43            | 1,13±0,00               |
| L4   | EC/PCL/PMMA (F1) | 29,95      | 58,69 | 36,05±0,07            | 45,54±0,22            | 51,08±0,73            | 1,41±0,01               |
| L5   | EC/PCL/PMMA(F2)  | 23,15      | 60,50 | 22,00±0,29            | 26,45±0,16            | 29,66±0,49            | 1,34±0,03               |
| L6   | EC/PCL/PMMA(F3)  | 22,95      | 69,04 | 77,12±0,47            | 107,08±0,58           | 124,80±0,26           | 1,61±0,00               |
| L7   | EC/ $\beta$ -CD  | 39,04      | 46,58 | 51,80±0,62            | 68,47±1,04            | 76,14±1,41            | 1,46±0,01               |

D'après le (**Tableau II.3.1**), les résultats obtenus pour la teneur et le rendement indiquent bien l'effet des polymères matrices et ses caractéristiques. On observe que la teneur varie entre 18,35% et 39,04%. Tel que le lot 1 (L1) qui contient l'EC comme matrice a une teneur faible de 18,35%, cette valeur est expliquée par le fait que l'EC est hydrophile, elle facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur des microsphères et par conséquent favorise la solubilité de HCTZ et son transfert à travers la phase aqueuse.

Concernant les lots L2 (PCL) et L3 (EC/PCL) qui présentent des valeurs de teneur élevée due à la présence de PCL qui est un polymère hydrophobe avec une masse viscosimétrique élevée ( $M_w=70000-90000 \text{ g.mol}^{-1}$ ). Le PCL empêche la pénétration de l'eau à l'intérieur des microsphères.

Les valeurs de teneur enregistrées pour les lots L4 (EC/PCL/PMMA(F1)), L5 (EC/PCL/PMMA(F2)) et L6 (EC/PCL/PMMA(F3)) contenant le PMMA à différentes masses comme matrices sont 29,95, 23,15 et 22,95 % respectivement ses valeurs sont logiques et confirment l'effet de la masse viscosimétrique sur la teneur d'encapsulation. La fraction F1 de masse égale à ( $31903 \text{ g.mol}^{-1}$ ) contenant dans le lot L4 présente une teneur de 29,95%, cette valeur diminue dans les lots L5 et L6 où les masses viscosimétriques des fractions de PMMA F2 et F3 sont faibles par rapport à la fraction F1 ( $F_2= 17576 \text{ g.mol}^{-1}$  et  $F_3= 12075 \text{ g.mol}^{-1}$ ).

Concernant le lot 7, il donne une valeur de teneur très élevée parce que ce lot contient le mélange (EC:50% et  $\beta$ -CD: 50%),  $\beta$ -CD est un produit hydrosoluble; qui peut former des complexes soluble dans l'eau avec des invités lipophiles inclus dans la cavité des CDs<sup>16, 17</sup>. Donc, l'utilisation de  $\beta$ CD dans le mélange physique de L7 améliore la teneur.

Le rendement varie entre 94% et 46,58%, ce dernier est trouvé pour le Lot 7(L7) constitué de (EC /  $\beta$  -CD) est due à la solubilité de  $\beta$ -CD dans l'eau (1,85g/100 ml) et la possibilité de son transfert à la phase externe (phase aqueuse), contrairement pour L1 qui est à base de (EC), la valeur de rendement est très élevée parce que l'EC est insoluble dans l'eau.

L'analyse des différentes formulations par microscope optique montre l'effet de l'agitation sur la taille des microparticules, tel que une vitesse de 800tr/min conduit à des microparticules de petite taille :

- Le Diamètre moyen en nombre ( $d_{10}$ ) varié entre  $22,00 \pm 0,29 \mu\text{m}$  et  $77,12 \pm 0,47 \mu\text{m}$ .
- Le Diamètre moyen en surface ( $d_{32}$ ) compris entre  $26,45 \pm 0,16 \mu\text{m}$  et  $107,08 \pm 0,58 \mu\text{m}$ .
- Le Diamètre moyen en poids ( $d_{43}$ ) varié entre  $29,66 \pm 0,49 \mu\text{m}$  et  $124,80 \pm 0,26 \mu\text{m}$ .

Le lot L5 présente des petites microsphères ( $d_{32}=26,45 \pm 0,16 \mu\text{m}$ ) contrairement au lot 6 qui donne des grandes microsphères ( $d_{32}= 107,08 \pm 0,58 \mu\text{m}$ ).

Ce qui concerne la dispersion des différentes formulations. Lorsque  $\delta \approx 1$ , la formulation présente des populations presque uniforme (système homogène ou mono dispersé) cas de L1 et L3, contrairement, un échantillon avec une valeur de  $\delta \neq 1$ , les populations dans ce système ne sont pas uniforme ou elles présentent une agrégation (système hétérogène ou poly dispersé) cas de L2, L4, L5, L6 et L7.

#### Exemple de calcul :

TableauII.3.2. Résultats granulométrique de L1(EC)

| Classes  | Centre de classe $d_i$ | $N_i$ | $n_i * d_i$ | Fréquence en nombre % | $n_i * d_i^2$ | Fréquence en surface % | $n_i * d_i^3$ | Fréquence en masse % | $n_i * d_i^4$ |
|----------|------------------------|-------|-------------|-----------------------|---------------|------------------------|---------------|----------------------|---------------|
| 1(20-40) | 34,98898               | 290   | 10146,8     | 51,80354409           | 355026,3445   | 45,4075034             | 12422009,93   | 38,93942699          | 434633466     |
| 2(40-60) | 44,54126               | 207   | 9220,041    | 47,07204283           | 410672,2716   | 52,5245601             | 18291861,23   | 57,3397219           | 814742583     |
| 3(60-80) | 73,41325               | 3     | 220,2398    | 1,12441308            | 16168,51585   | 2,067936506            | 1186983,297   | 3,720851109          | 87140301,6    |
|          |                        | 500   | 19587,09    | 100                   | 781867,1319   | 100                    | 31900854,46   | 100                  | 1336516351    |

| $d_{10}$   | $d_{32}$   | $d_{43}$   | DISPERSION( $\delta$ ) |
|------------|------------|------------|------------------------|
| 38,6548164 | 40,9438053 | 42,2569676 | 1,09318764             |

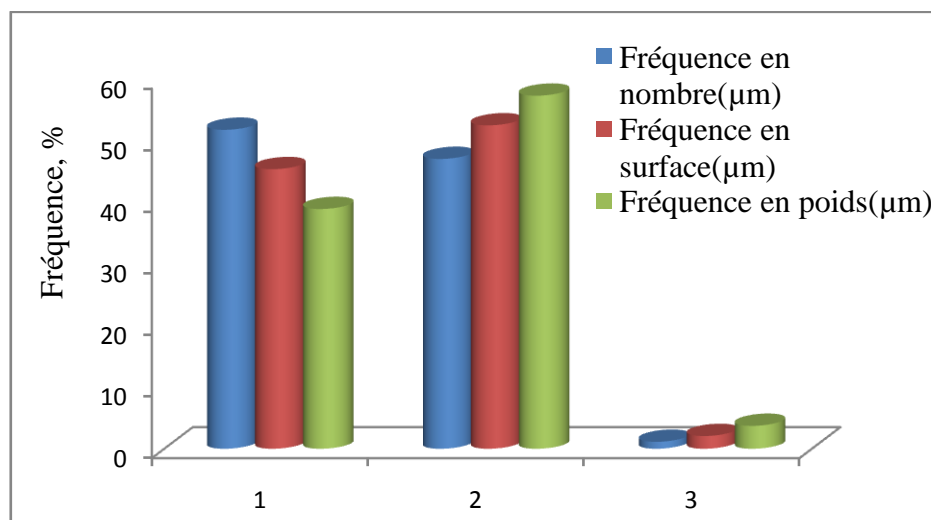


Figure III.3.1. Histogramme de la distribution en taille de L1(EC)

### 3.1.2. Microscope électronique à balayage :

Les sept lots ont été analysés avec un Microscope électronique à balayage. Les images obtenues sont présentés dans la *Figures(II.3.2-II.3.3)* .

- Les microsphères de l'EC (L1) sont sphériques et bien individualisées avec une surface très poreuse.
- L2 (PCL) présente des microsphères de forme sphérique mais avec une surface lisse sans pores.
- Les microsphères dans le lot (L3) qui sont à base de (EC/PCL) sont sphériques et poreux dans la surface.
- Les microsphères des lots (L4, L5 et L6) composées de (EC/PCL/PMMA à différentes fractions (F1, F2 et F3)) ont des formes irrégulières majoritairement sphériques et poreuses. Des formes lamellaires sont apparait qui peuvent être correspond au polymère non soluble. Ce résultat a été trouvé par G.Poovi et al<sup>7</sup>. Ces formes résultent de polymère non solubilisé à cause de l'évaporation rapide de DCM à travers la phase aqueuse contenant le PVA se qui conduit à la formation des microparticules instables avec des formes irrégulières, par conséquent les microparticules présentent une agrégation.
- L7 constitué de (EC/βCD) présente des microsphères avec des formes sphériques poreuses en surface.



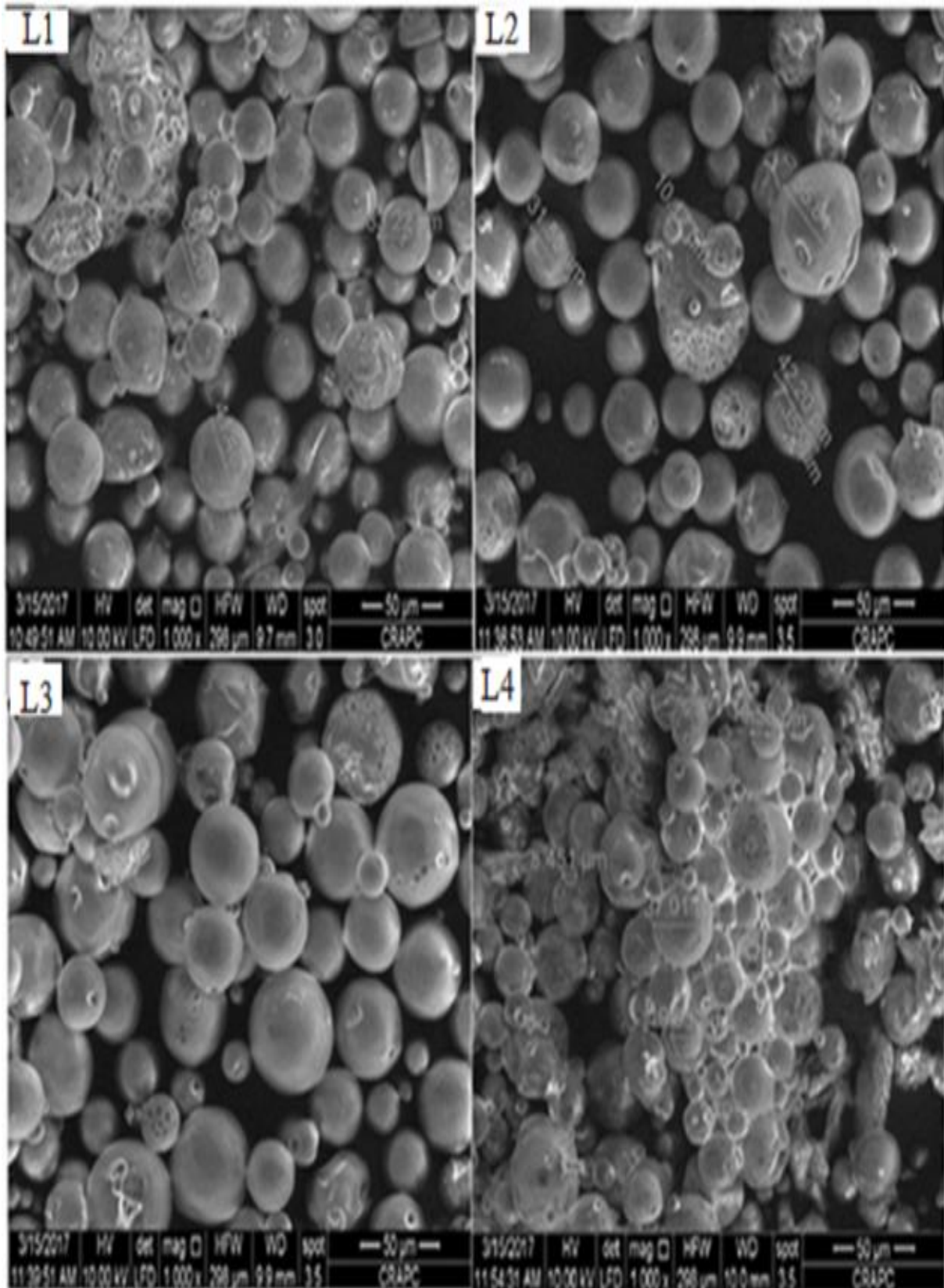


Figure II.3.2. Images MEB des microsphères des lots : L1, L2, L3 et L4

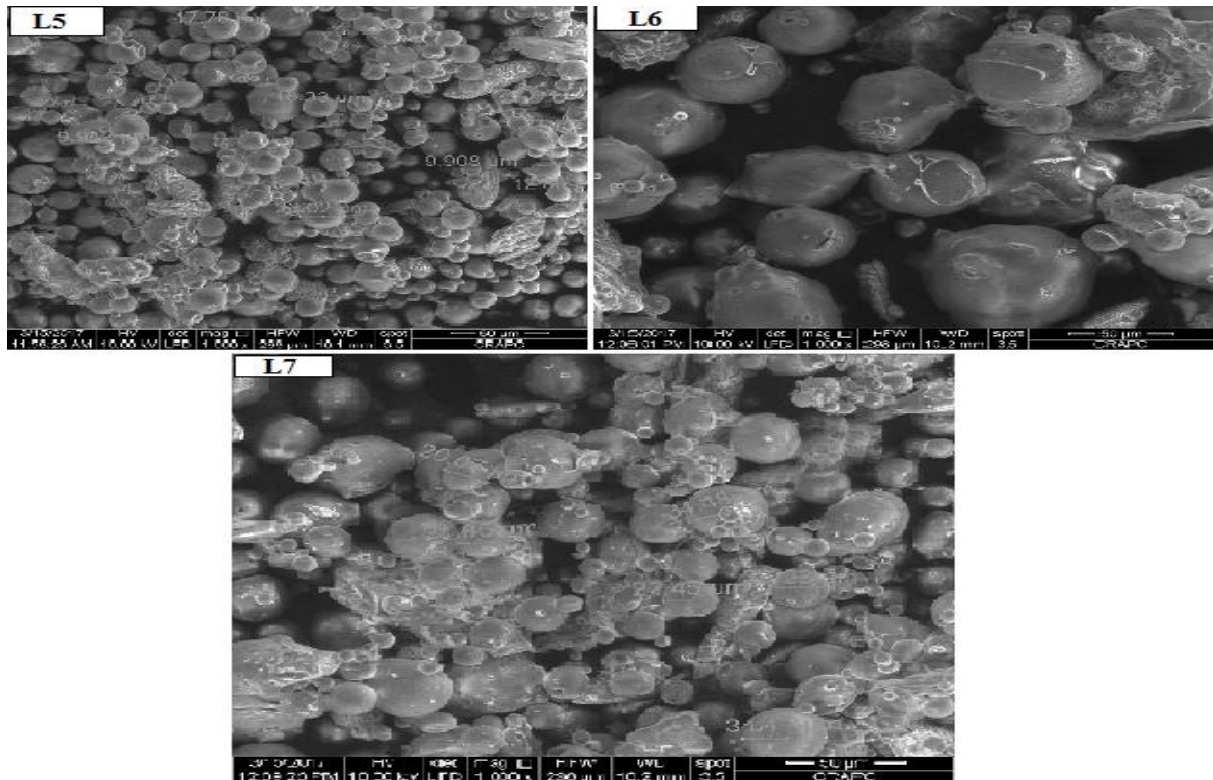


Figure II.3.3. Images MEB des microsphères des lots : L5, L6 et L7

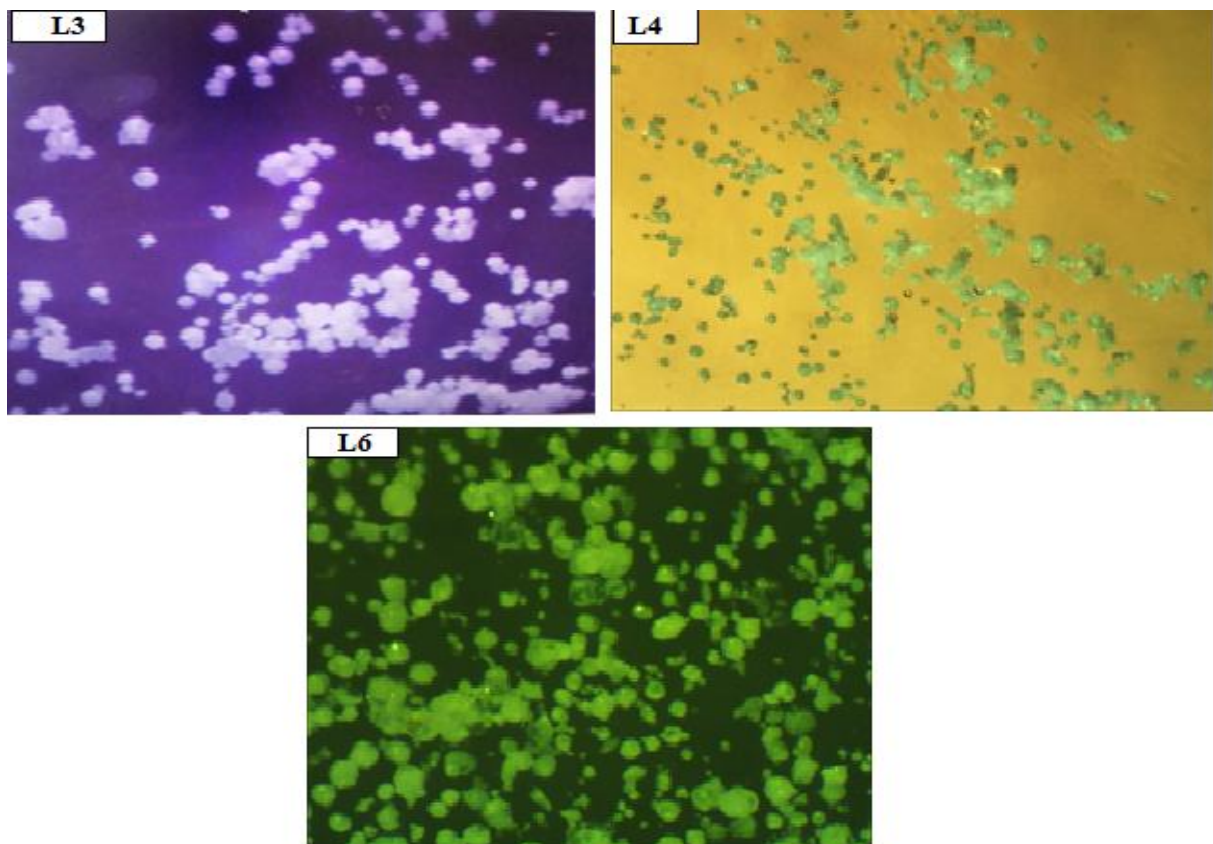


Figure II.3.4. Image obtenus par le microscope optique

### 3.1.3. La spectroscopie IR :

L'analyse spectroscopique IR des différentes formulations et de HCTZ pure, nous a permis de confirmer la présence de HCTZ dans les microsphères préparées.

Le spectre IR de HCTZ pure montre les bandes caractéristiques suivantes:

- $3357\text{ cm}^{-1}$  : Elongation de groupement amine primaire (N-H).
- $3262\text{ cm}^{-1}$ ,  $3163\text{ cm}^{-1}$  : Elongation de groupement amine secondaire (N-H).
- $1594\text{ cm}^{-1}$  : Elongation de C=C aromatique.
- $1272\text{ cm}^{-1}$  : Vibration d'élongation de groupement C-N.
- $1241\text{ cm}^{-1}$  : Elongation de groupement  $\text{SO}_2$

Les spectres IR des sept formulations montrent la présence des plupart des pics caractéristiques des matrices polymériques et de HCTZ. L'exemple donné dans la (**Figure II.3.5**) concernant les lots L3 et L5, le spectre de ce dernier apparaît comme étant la somme des spectres de HCTZ et des matrices polymériques composants ce lot.

L'analyse IR des différentes formulations montre la présence maximum des pics caractéristiques de HCTZ, ça signifié qu'il n'y a pas d'interaction chimique entre le PA et les matrices polymériques. La différence dans les valeurs de transmission est due à la différence de concentration du PA et des polymères utilisés.

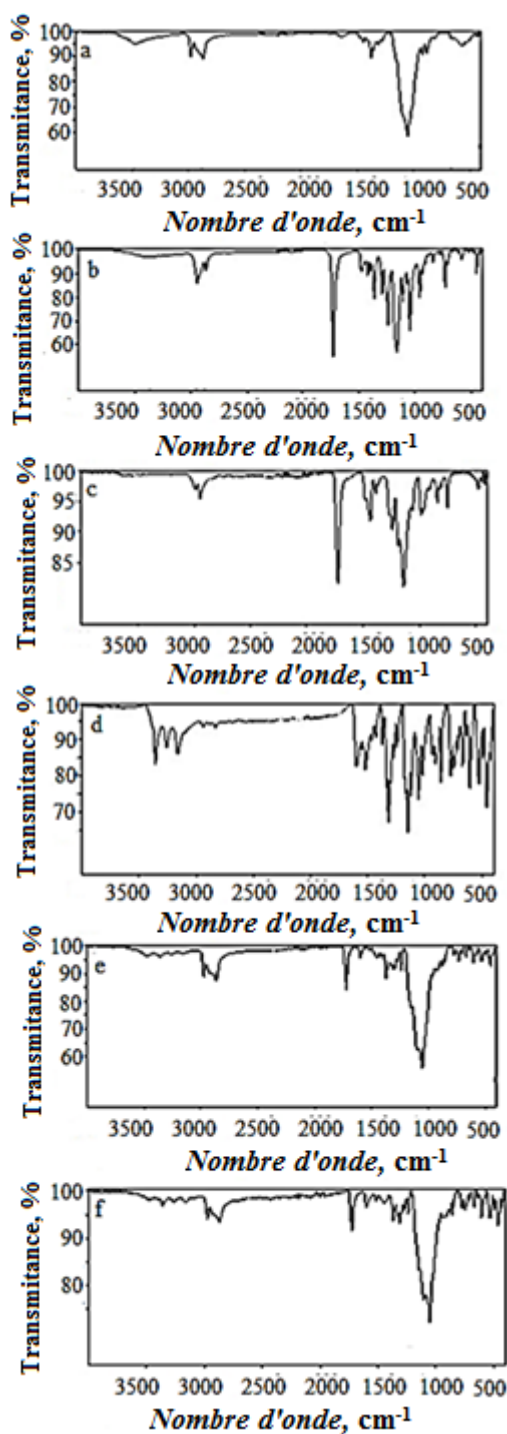


Figure II.3.5. Spectres FTIR : a)EC ; b)PCL ; c)PMMA ; d) pure HCTZ ; e)L3 ; f) L5

#### 3.1.4. L'analyse par diffraction des rayons X (DRX) :

Les diffractogrammes DRX des formulations préparées (Figure II.3.6) comparés avec ceux des matrices et du PA (HCTZ), analysés dans la gamme de 2θ° (5 à 60°), présentent les informations suivantes:

- La nature cristalline de HCTZ est très claire ; parce que son spectre présente des pics très nets (16,64° ; 19,17° ; 39,29°.....)
- La plupart des pics caractérisant le PA et les matrices utilisés sont apparait dans les spectres DRX des différentes formulations préparées. Le pic intense caractérisant le HCTZ apparait à  $2\theta$  égale à 19,17°, mais dans les formulations, ce pic présente un léger décalage et il nait à  $2\theta$  égale à 19,07°, donc on peut dire que le HCTZ garde son caractère cristallin.

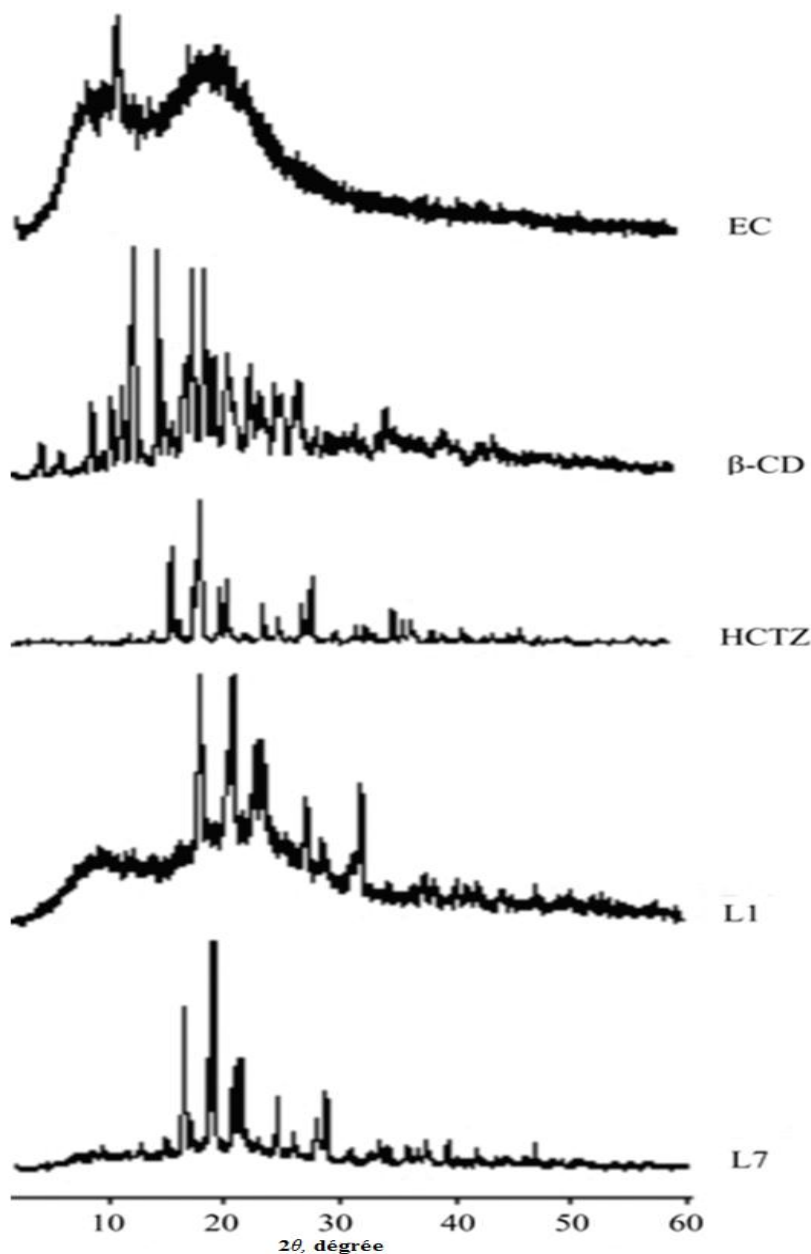


Figure II.3.6. Diffractogramme DRX de : a) EC, b)  $\beta$  CD, c) HCTZ, d) L1, e) L7.



## 3.1.5. L'analyse par DSC :

Pour confirmer les résultats de l'analyse DRX, une analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC) a été réalisée. Les thermogrammes DSC sont présentés dans la (Figure II.3.7). D'après ces thermogrammes le HCTZ montre une température de fusion de 273°C et un pic à 311°C qui présente sa décomposition thermique. Le point de fusion de HCTZ a subi une petite variation dans les formulations préparées (267°C et 269°C pour le L1 et L7 respectivement), ce changement est dû à la présence des matrices. Donc ces résultats sont en accord avec les résultats DRX et on peut conclure que le HCTZ garde son état cristallin après la préparation des formulations.

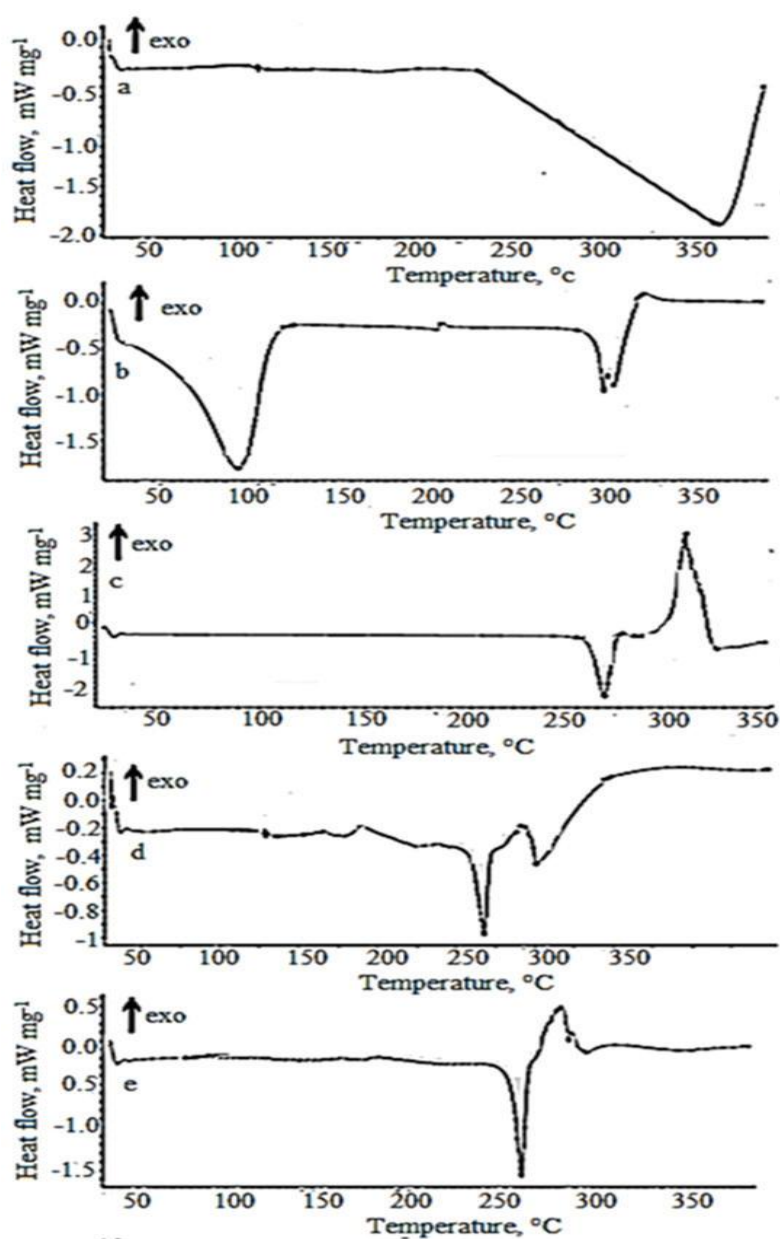


Figure II.3.7. Thermogramme DSC de : a) EC, b) β CD, c) HCTZ, d) L1, e) L7

### 3.2. Suivi de la libération de HCTZ à partir des microsphères dans les milieux gastro-intestinaux

L'étude *in vitro* de la libération de HCTZ a été réalisée dans deux milieux physiologiques gastrique (pH 1,2) et intestinal (pH 7,4). Cette étude de dissolution *in vitro* est réalisée à partir de différentes formulations de microsphères en utilisant les polymères EC, PCL, PMMA et  $\beta$ -CD comme matrices de formulations. Les profils de libération de médicament à partir des microsphères après 500 min dans le tractus gastro-intestinal sont illustrés aux **Figures(II.3.8 -II.3.12)**. L'allure des courbes du pourcentage relargué de HCTZ en fonction du temps semble correspondre à un phénomène contrôlé par la diffusion avec une tangente presque verticale au début du processus suivi d'un équilibre. Le taux de libération dépend en grande partie des caractéristiques des microparticules, à savoir la taille des particules et la nature de la matrice. Les résultats des études de dissolution *in vitro* des formulations L1-L7, présentés dans les **Tableaux (II.3.3-II.3.4)**, ont permis de constater que la technique de la micro encapsulation améliorerait la vitesse de la dissolution de l'HCTZ dans les milieux aqueux. Premièrement, la présence de supports polymères tels que EC et  $\beta$ -CD améliore la solubilité des microsphères, ce qui peut réduire la tension interfaciale entre un médicament faiblement soluble dans l'eau et le milieu de dissolution<sup>18, 19</sup>

Loyd et al<sup>20</sup> et Pokharkar et al<sup>21</sup> ont démontré que l'amélioration de la vitesse de dissolution du médicament pouvait être due à la réduction de la cristallinité de ce dernier. Pendant le processus de dissolution du médicament dans son état cristallin nécessite une certaine quantité d'énergie pour briser le réseau cristallin<sup>22</sup>.

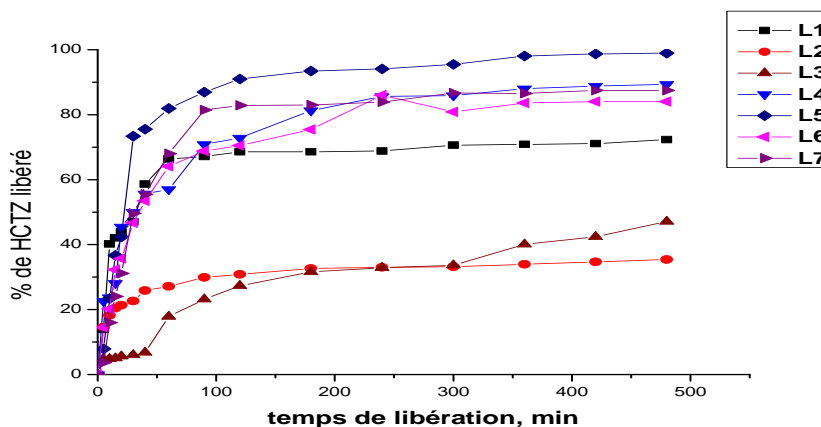
Cependant, les médicaments amorphes n'ont pas besoin d'une telle énergie<sup>23</sup> et cette amélioration peut également être attribuée à l'augmentation de la mouillabilité et par la suite de la solubilité du médicament<sup>24</sup>. Cette amélioration de la libération de médicament favorise la biodisponibilité du médicament, ce qui rend les dispersions solides plus idéales pour la délivrance de médicaments oraux hydrophobes<sup>25</sup>. Deuxièmement, le rapport médicament / polymère est un facteur important qui influe sur le taux de libération de médicaments à partir des matrices. Les résultats révèlent que la vitesse de libération diminue à mesure que la concentration de PCL à forte masse molaire ( $M_v = 70000-90000 \text{ g mol}^{-1}$ ) augmente dans les formulations (L2 et L3). Lorsque la teneur du polymère est plus élevée, la viscosité de la matrice est augmentée, ce qui entraîne une diminution du coefficient de diffusion du médicament<sup>18</sup>. Troisièmement, il est noté l'effet significatif du type de polymère sur la taille des microsphères et le taux de la libération de HCTZ à partir des microsphères obtenues<sup>26, 27</sup>.

Ainsi, les facteurs pouvant également contribué au profil de dissolution du médicament sont la porosité et la morphologie de surface des microsphères

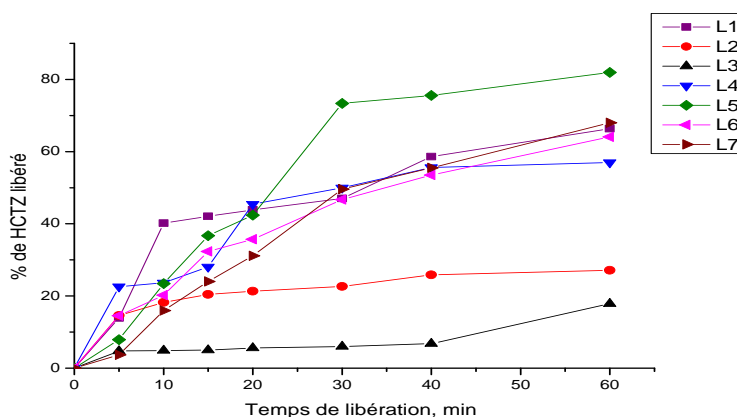
### 3.2.1. Libération *in vitro* de HCTZ dans le milieu gastrique (pH=1,2):

Dans la **Figure II.3.8**, on a tracé les profils de libération des formulations L1-L7. Pour mieux éclaircir le profil de libération, on a repris le tracer de HCTZ en fonction du temps on se limitant à 60 min de temps de cinétique (**FigureII.3.9**)

Nous présentons dans le **tableau II.3.3** suivant, les valeurs exactes du pourcentage de PA libéré à des temps différents. Les pourcentages du principe actif libéré après 60 min dans le milieu gastrique sont : 82%, 68%, 66%, 64%, 57%, 27% et 18% pour les lots : L5, L7, L1, L6, L4, L2 et L3 respectivement. En fait, après 2h (le temps correspondant à la rétention du médicament dans l'estomac humain), les pourcentages du médicament libéré par L1, L2, L3, L4, L5, L6 et L7 sont de 67%, 31%, 27%, 73%, 91%, 71% et 83% respectivement.



**Figure III.3.8.** % de HCTZ libéré en fonction du temps dans le pH=1,2



**Figure II.3.9.** % HCTZ = f(t (60mn))



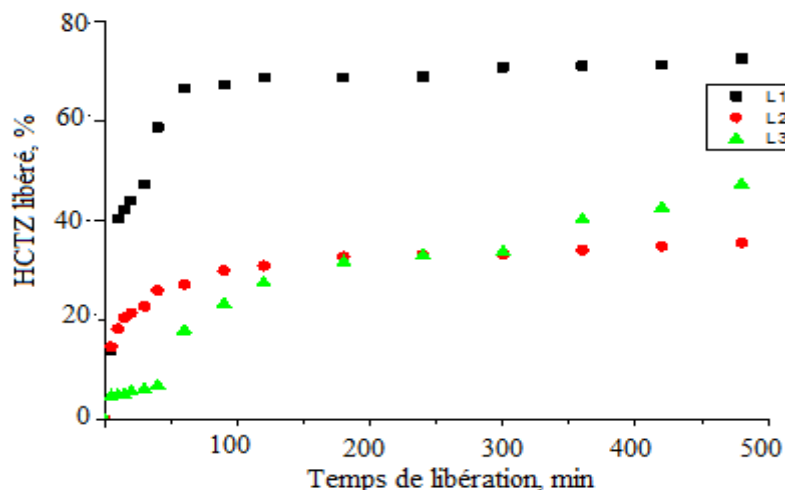
**Tableau II.3.3.** Le %de HCTZ libéré après 1h, 2h, 8h de cinétique dans le  
pH=1,2

| <i>Lots</i> | <i>HCTZ libéré / %</i> |                 |                 |
|-------------|------------------------|-----------------|-----------------|
|             | <i>1 heure</i>         | <i>2 heures</i> | <i>8 heures</i> |
| L1          | 66,33                  | 68,60           | 72,35           |
| L2          | 27,14                  | 30,82           | 35,43           |
| L3          | 17,85                  | 27,34           | 47,10           |
| L4          | 56,98                  | 72,85           | 89,37           |
| L5          | 81,95                  | 91,00           | 98,94           |
| L6          | 64,07                  | 70,52           | 84,05           |
| L7          | 67,97                  | 82,85           | 87,45           |

Premièrement, l'effet de la matrice et la taille des microsphères sont perceptibles. En comparant les trois formulations (L1, L2 et L3) (**FigureII.3.10**), les microsphères à base de l'EC (L1) présentent un bon pourcentage de libération par rapport aux lots L2(PCL) et L3 (EC/PCL). Ce taux de libération a diminué respectivement dans ces derniers. Ces résultats peuvent être expliqués par la compétition des effets de la nature et de la masse viscosimétrique du polymère d'une part et de la taille et la porosité des microparticules d'autre part sur la vitesse de dissolution de HCTZ.

Les microsphères du Lot (L1) montrent une surface poreuse ce qui conduit à une libération rapide, en plus, l'EC a un caractère hydrophile, favorise la pénétration du liquide gastrique à l'intérieur des microsphères à travers les pores et facilite par conséquent la solubilité de la matière active (HCTZ), puis sa diffusion. Par contre les microparticules de L2 contenant le PCL présentent une surface lisse et une libération lente à cause de la nature hydrophobe de PCL et aussi sa masse viscosimétrique élevée ( $M_v = 70\ 000-90\ 000\ \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) qui empêchent la pénétration du liquide gastrique à l'intérieur des microsphères et alors ralentissent la libération du PA.

De même, on remarque que la taille des microsphères influe sur la vitesse de la libération. Les microsphères de l'EC qui présentent un diamètre moyen en surface petit ( $d_{32}=40\pm 0,65\ \mu\text{m}$ ) par rapport aux microsphères de L3 (EC+PCL) ( $d_{32}=48\pm 0,32\ \mu\text{m}$ ). Les petites microparticules présentent une grande quantité des molécules de PA dans la surface, ce qui conduit à une libération rapide de PA<sup>26, 27</sup>.

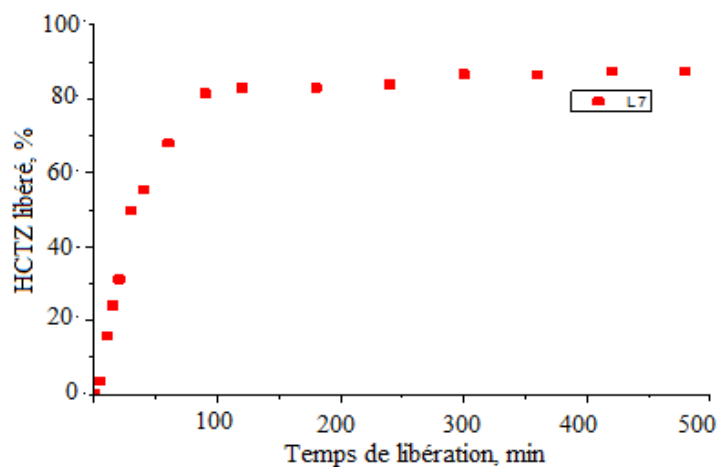


**Figure II.3.10.** % de HCTZ libéré en fonction du temps dans le pH=1,2 pour les lots: L1, L2 et L3

D'autre part, l'effet de la masse de PMMA n'est pas notable sur la libération du médicament ce qui peut être attribué aux faibles masses viscosimétriques de PMMA par rapport à EC et le PCL. L5 (EC/PCL/PMMA(F2)) a libéré 100% de HCTZ au bout de 8 heures avec une libération immédiate près de 74% de médicament libéré en une demi-heure ( $d_{32}=26\pm 0,16\mu\text{m}$ ).

Ainsi, la combinaison de l'EC avec la  $\beta$ -CD favorise la libération de HCTZ dès la première heure, environ 68% de HCTZ est libéré en une heure. Les CD sont des oligosaccharides cycliques hydrophiles avec une surface externe et une cavité centrale lipophile. Dans les solutions aqueuses, les CD sont capables de solubiliser les médicaments hydrophobes en absorbant la fraction lipophile de la molécule de médicament dans la cavité centrale, c'est-à-dire en formant des complexes d'inclusion hydrophiles<sup>28</sup>.

Ces propriétés ont été confirmées par nos propres résultats démontrés dans (**Figure II.3.11**) et (**Tableau II.3.3**). Ces résultats ont également prouvé l'amélioration de la solubilité de HCTZ et sa diffusion à partir de la matrice polymère.



**Figure II.3.11.** % de HCTZ libéré en fonction du temps dans le pH=1,2 pour le lot L7

### 3.2.2. Libération *in vitro* de HCTZ dans le liquide intestinal simulé (pH 7,4) :

L'effet de pH du milieu sur la libération est également étudié pour les microsphères préparées. La figure suivante (**Figure II.3.12**) illustre les profils de libération du HCTZ à partir des lots de microsphères au pH = 7,4, elles représentent les tracés du % de HCTZ libéré en fonction du temps. En réalité, le **Tableau II.3.4** donne le % de HCTZ libéré après 1heure, 2heure et 8 heures dans le milieu physiologique intestinal simulé de pH = 7,4. On remarque que la quantité de matière active relarguée dépend énormément de la matrice support.

L'hydrochlorothiazide est libéré rapidement à pH 7,4 tel que le taux de HCTZ libéré après 2 heures est : 100 ; 100 ; 98,09 ; 88,52 ; 87,35 ; 51,85 et 37,42% pour les lots : L7, L5, L1, L4, L6, L2 et L3 respectivement (**Figure II.3.13**) et atteint 100; 58 ; 77 ; 100 ; 100 ; 100 ; 100 % après 8 heures pour les lots L1 ; L2 ; L3 ; L4 ; L5 ; L6 et L7 respectivement. Le milieu alcalin favorise largement la solubilité de HCTZ et sa diffusion. Ces résultats peuvent être expliqués par la présence de cations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), dans le liquide intestinal simulé qui a modifié la solubilité de l'hydrochlorothiazide, ce qui a entraîné une libération accrue du médicament dans ce milieu.

Comparant les trois premiers lots, le lot L1 composé principalement de l'Ethylecellulose présente une vitesse de libération rapide avec un taux libéré très élevé, qui peut être interpréter par le caractère hydrophile de l'EC qui permettait la pénétration du liquide à l'intérieur des microsphères et solubilise le HCTZ, par contre les deux lots L2 et L3 qui contiennent le PCL de masse viscosimétrique élevée et de caractère hydrophobe

empêchant la passage de liquide à l'intérieur des microsphères et donc moins de quantité de HCTZ est solubilisé.

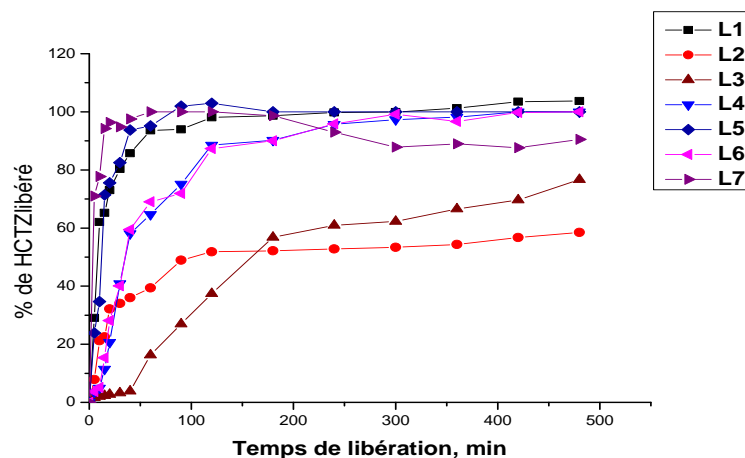


Figure II.3.12. % de HCTZ libéré en fonction de temps dans le pH=7,4.

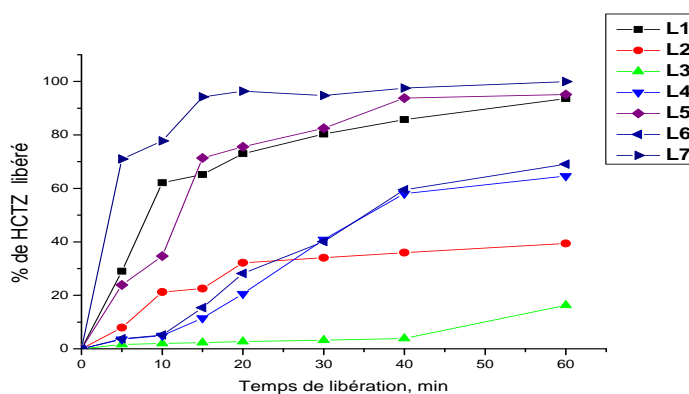


Figure II.3.13. % HCTZ = f(t (60mn))

Tableau II.3.4. Le % de HCTZ libéré après 1h, 2h, 8h de cinétique dans le pH=7,4

| Lots | HCTZ libéré / % |          |          |
|------|-----------------|----------|----------|
|      | 1 heure         | 2 heures | 8 heures |
| L1   | 94              | 98       | 100      |
| L2   | 39              | 52       | 58       |
| L3   | 16              | 37       | 77       |
| L4   | 65              | 89       | 100      |
| L5   | 95              | 100      | 100      |
| L6   | 69              | 87       | 100      |
| L7   | 100             | 100      | 100      |

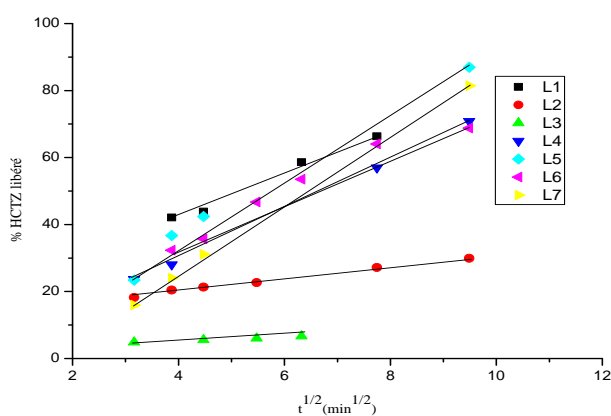
### 3.3. Modélisation de la libération de HCTZ dans les milieux gastro-intestinaux:

Dans la littérature, de nombreux modèles théoriques ou empiriques sont décrits pour expliquer ce processus de transfert de masse. Dans notre étude, quatre modèles mathématiques empiriques sont choisis pour décrire, identifier et interpréter le mécanisme de libération du HCTZ à partir des formulations réalisées. Pour tous les lots étudiés, on a testé la validité des modèles suivants : l'ordre zéro, le premier ordre, les modèles de Higuchi et de Korsmeyer<sup>29-32</sup>. Ainsi, le choix du meilleur modèle est basé sur la valeur de  $r^2$ , coefficient de régression obtenu après traçage des résultats expérimentaux selon les équations décrites dans le chapitre 3 (partie bibliographique):

Les résultats expérimentaux de la libération *in vitro* de HCTZ à partir de toutes les formulations sont également soumis à une analyse d'ajustement du modèle afin de connaître le mécanisme de libération du PA. Les valeurs des paramètres des équations modèles testées (constante de libération ou cinétique) et le coefficient de régression dans les deux milieux sont regroupées dans les **Tableaux II.3.3** et **II.3.4**.

#### 3.3.1. Modélisation de la libération de HCTZ dans le milieu gastrique pH=1,2:

Pour connaître le mécanisme de libération à partir des différentes formulations, les résultats de libération ont été analysés par les modèles mathématiques choisis, ensuite les data concernant ces modèles ont été traités. Les modèles sélectionnés ont été appliqués à chaque lot L1-L7. A titre d'exemple, la **Figure II.3.14** donne les tracés de libération relatifs au modèle d'Higuchi. Les autres figures correspondantes aux autres modèles appliqués aux différentes formulations sont données en annexe. Le **Tableau II.3.5** regroupe les coefficients de régression et les constantes de dissolution de HCTZ dans le milieu gastrique.



**Figure. II.3.14.** % de HCTZ libéré en fonction de la racine carrée du temps

**Tableau II.3.5.** Les coefficients de corrélation et les valeurs des constantes de dissolution de HCTZ dans le pH=1,2

| Lots | matrice          | Ordre Zéro |       | Premier ordre |       | Higuchi |       | Korsmeyer-Peppas |      |       |
|------|------------------|------------|-------|---------------|-------|---------|-------|------------------|------|-------|
|      |                  | $K_0$      | $r^2$ | $K_1$         | $r^2$ | $K_H$   | $r^2$ | $\ln K_K$        | $n$  | $r^2$ |
| L1   | EC               | 0,00010    | 0,980 | 0,0046        | 0,968 | 6,588   | 0,990 | -1,830           | 0,35 | 0,986 |
| L2   | PCL              | 0,00003    | 0,968 | 0,0025        | 0,941 | 1,795   | 0,994 | -2,205           | 0,22 | 0,993 |
| L3   | EC/PCL           | 0,00001    | 0,992 | 0,0044        | 0,986 | 0,544   | 0,991 | -3,522           | 0,22 | 0,984 |
| L4   | EC/PCL/PMMA (F1) | 0,00010    | 0,994 | 0,0060        | 0,970 | 7,480   | 0,999 | -2,614           | 0,50 | 0,999 |
| L5   | EC/PCL/PMMA(F2)  | 0,00020    | 0,965 | 0,0094        | 0,994 | 9,523   | 0,987 | -2,594           | 0,55 | 0,962 |
| L6   | EC/PCL/PMMA(F3)  | 0,00010    | 0,900 | 0,0047        | 0,947 | 6,878   | 0,956 | -2,158           | 0,45 | 0,973 |
| L7   | EC/ $\beta$ -CD  | 0,00020    | 0,953 | 0,0067        | 0,969 | 9,021   | 0,981 | -3,108           | 0,65 | 0,982 |

D'après le **Tableau II.3.5**, on peut conclure que la libération de HCTZ à partir des microparticules L1-L7 dans le pH=1,2 est représentée par le modèle de Higuchi, ce dernier montre des coefficients de régression supérieurs par rapport aux autres modèles ( $0,956 > r^2 > 0,999$ ). Donc on peut dire que la libération de HCTZ est gouvernée par un mécanisme diffusionnel.

Les constantes de dissolution extraites à partir des tracés des droites concernant les résultats de modèle de Higuchi sont: pour le pH =1,2:  $9,523 \text{ min}^{-1/2}$ ;  $9,021 \text{ min}^{-1/2}$ ;  $7,480 \text{ min}^{-1/2}$ ;  $6,878 \text{ min}^{-1/2}$ ;  $6,588 \text{ min}^{-1/2}$ ;  $1,795 \text{ min}^{-1/2}$ ;  $0,544 \text{ min}^{-1/2}$  pour les lots L5, L7, L4, L6, L1, L2 et L3 respectivement. Ces résultats sont en accord avec les résultats expérimentaux montrés dans la **Figure II.3.8**.

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 0,22 à 0,65 (**Tableau II.3.5**). Pour la plupart des lots, la diffusion de HCTZ se fait selon un mécanisme quasi-Fickien puisque la valeur de n est inférieure à 0,5; les lots (L1, L2, L3 et L6) sont concernés par ce mécanisme. Les lots 5 et 7 présentent des valeurs de n supérieurs à 0,5, la libération du HCTZ est régie par la diffusion, selon un mécanisme non-Fickien. Le lot 7 présente particulièrement une valeur de n très importante (0,65) et cela est certainement dû à la présence de la cyclodextrine. Par ailleurs, le lot L4 présente une valeur de  $n=0,5$  et qui peut être caractéristique d'une diffusion Fickienne.

### 3.3.2. Modélisation de la libération de HCTZ dans le milieu intestinal similaire pH=7,4:

Le **Tableau II.3.6** regroupe les coefficients de régression et les constantes de dissolution de HCTZ dans le milieu intestinal, d'après les résultats obtenus on peut confirmer que la libération de HCTZ à partir des microparticules se fait selon un mécanisme diffusionnel. La **Figure II.3.15** donne des tracés de pourcentages de p.a libéré en fonction de la racine carrée du temps (modèle de Higuchi).

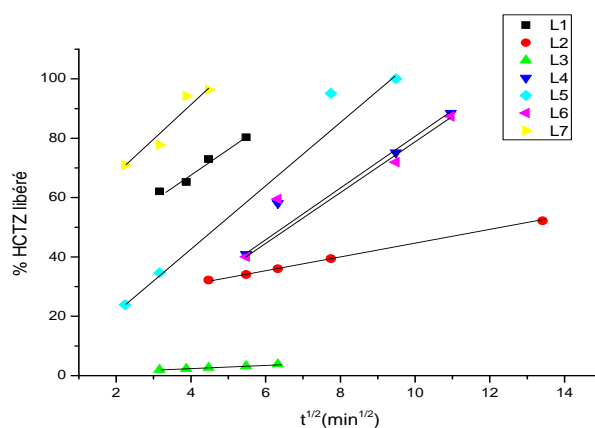
**Tableau II.3.6.** Les coefficients de corrélation et les valeurs des constantes de dissolution de HCTZ dans le pH=7,4

| Lots | matrice          | OrdreZéro |       | Premier Ordre |       | Higuchi |       | Korsmeyer-Peppas |      |       |
|------|------------------|-----------|-------|---------------|-------|---------|-------|------------------|------|-------|
|      |                  | $K_0$     | $r^2$ | $K_1$         | $r^2$ | $K_H$   | $r^2$ | $LnK_K$          | $n$  | $r^2$ |
| L1   | EC               | 0,00020   | 0,975 | 0,0148        | 0,982 | 8,232   | 0,974 | -1,056           | 0,24 | 0,962 |
| L2   | PCL              | 0,00003   | 0,987 | 0,0012        | 0,969 | 2,260   | 0,999 | -1,835           | 0,23 | 0,989 |
| L3   | EC/PCL           | 0,00002   | 0,997 | 0,0093        | 0,983 | 0,585   | 0,993 | -5,019           | 0,47 | 0,992 |
| L4   | EC/PCL/PMMA (F1) | 0,00010   | 0,938 | 0,0072        | 0,960 | 7,8049  | 0,953 | -2,493           | 0,49 | 0,932 |
| L5   | EC/PCL/PMMA(F2)  | 0,00020   | 0,933 | 0,0221        | 0,998 | 11,185  | 0,976 | -2,335           | 0,55 | 0,999 |
| L6   | EC/PCL/PMMA(F3)  | 0,00010   | 0,903 | 0,0065        | 0,926 | 7,3863  | 0,915 | -2,432           | 0,47 | 0,890 |
| L7   | EC/ $\beta$ -CD  | 0,00050   | 0,926 | 0,0100        | 0,927 | 12,445  | 0,931 | -0,744           | 0,24 | 0,924 |

D'après le **Tableau II.3.6**, on peut conclure que la libération de HCTZ à partir des microparticules L1-L7 dans le pH=7,4 est représentée par le modèle de Higuchi, ce dernier montre des coefficients de régression supérieurs par rapport aux autres modèles ( $0,915 > r^2 > 0,999$ ). En comparant les constantes de libération d'Higuchi, l'effet de la matrice sur la dissolution HCTZ est notable. En effet, les valeurs obtenues confirment nos précédentes discussions; on parle d'une large gamme de vitesse qui varie de 0,585 jusqu'à 12,445  $\text{min}^{-1/2}$ . Le lot L3 composé de l'éthylecellulose avec le PCL présentent une libération ralentie. Par ailleurs, le lot composé d'EC et le  $\beta$ -CD (lot L7) libèrent plus rapidement le principe actif. Ces résultats sont compatibles avec les résultats expérimentaux des profils de libération rapportés dans la (**Figure II.3.12**). Par conséquent, on peut conclure que la libération du principe actif *in vitro* à partir de microsphères est significativement influencée par la nature de la matrice.

D'autre part les valeurs de n obtenues par l'équation de Korsmeyer-Peppas sont très inférieures à 0,5 pour les lots L1, L2 et L7, et légèrement inférieures à 0,5 pour les lots L3, L4 et L6, on caractérise le mécanisme de diffusion par quasi-Fickien. Par ailleurs le lot L5

présente une valeur de  $n=0,55$ , la libération de HCTZ dans le lot L5 régit selon un mécanisme de diffusion non-Fickien. .



**Figure II.3.15.** % de HCTZ libéré en fonction de la racine carrée de temps

Comparant les deux milieux d'étude, les résultats de l'étude de la libération de HCTZ montrent que les constantes d'Higuchi sont en concordance avec les résultats expérimentaux des profils de libération, tel que la dissolution de HCTZ est élevée dans les milieux alcalins par rapport aux milieux acides. Cette solubilité est due à la présence des cations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) dans le milieu intestinal similaire.

### 3.4. Conclusion:

Dans ce chapitre, de nouvelles formulations à base de l'Hydrochlorothiazide (HCTZ) avec différentes matrices ont été préparées par la méthode de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant, afin d'améliorer la solubilité du médicament et de contrôler sa libération simultanément. Pour cela différentes matrices polymériques (EC, PCL, PMMA synthétisé à différentes masses moléculaires,  $\beta$  CD) sont utilisées, le but étant d'étudier l'influence de la nature de la matrice sur la vitesse de libération de HCTZ.

Les résultats de l'encapsulation de HCTZ par évaporation de solvant présentent des teneurs réelles variables en principe actif entre (18,35%-39,04%). L'analyse morphologique des microparticules préparées montre que ces dernières sont sphériques pour certaines formulations et sont de forme irrégulière pour d'autres, le diamètre moyen de Sauter variait de 26,45 à 107,08  $\mu\text{m}$ . En plus, l'analyse spectroscopique par FTIR confirme la présence de HCTZ dans les différentes formulations, ainsi la DRX et la DSC affirment que le HCTZ garde son état cristallin après sa formulation. La libération de cet agent actif à partir des microparticules obtenues dépend énormément de la matrice polymère et de sa masse molaire.



En effet, on a obtenu différents profils allant d'une libération lente avec une constante de libération d'Higuchi de  $0,544 \text{ min}^{-1/2}$  jusqu'à une libération rapide avec une constante  $K_H$  de  $9,523 \text{ min}^{-1/2}$  dans le pH gastrique et de  $0,585 \text{ min}^{-1/2}$  jusqu'à  $12,445 \text{ min}^{-1/2}$  dans le pH intestinal. La libération de HCTZ indique bien l'effet de la matrice, les caractéristiques des microparticules et le milieu de la libération. La libération est importante dans le milieu intestinal beaucoup plus dans le milieu gastrique. Les formulations préparées favorisent la solubilité de HCTZ. La formulation L5 montre un taux de libération très élevé atteignant le 100% dans le milieu intestinal. Le  $\beta$ -CD montre son pouvoir de solubiliser les PAs hydrophobiques. Enfin, des modèles mathématiques empiriques ont été utilisé pour connaitre le mécanisme de libération de HCTZ à partir des formulations préparées (ordre zéro, ordre un, modèle de Higuchi et le modèle de Korsmeyer-peppas), l'analyse des data expérimentaux avec ses modèles montre que la libération de HCTZ se fait selon un mécanisme diffusionnel et la vitesse de libération peut être contrôlée en ajustant les polymères sélectionnés et différents ratios de supports.

**MICROENCAPSULATION ET LIBERATION DE HCTZ**

**REFERENCES**

*Références :*

1. Silva Pires M.A., Souza dos Santos R.A., Dario Sinisterra R. (2011). Pharmaceutical Composition of Hydrochlorothiazide:  $\beta$ -Cyclodextrin: Preparation by Three Different Methods, Physico-Chemical Characterization and In Vivo Diuretic Activity Evaluation. *Molecules*. 16, 4482-4499
2. Mendes C., Buttchevitz A., Kruger J.H., Caon T., Benedet P.O., Teixeira Lemos-Senna E.M., et al. (2017). Chitosan microencapsulation of the dispersed phase of an O/W nanoemulsion to hydrochlorothiazide delivery. *Journal of Microencapsulation*. 34, 611-622.
3. Cirri M., Maestrelli F., Di Cesare M. (2018). Combined approach of cyclodextrin complexation and nanostructured lipids carriers for the development of pediatric liquid oral dosage form of hydrochlorothiazide. *Pharmaceutics*. 10, 287.
4. Kumar S., Kaur R., Rajput R., Singh M. (2018). Bio Pharmaceutics Classification System (BCS) Class IV Drug Nanoparticles: Quantum Leap to Improve Their Therapeutic Index. *Adv Pharm Bull*. 8, 617-625.
5. Hélène R. (2014). Mise en point d'une suspension buvable d'hydrochlorothiazide, Thèse de doctorat d'état, Université de Poitiers, faculté de médecine et de pharmacie.
6. Champetier G., Monnerie L. (1975). Introduction à la Chimie Macromoléculaire, Paris : *Hermann*.
7. Khoukhi O., El Bahri Z., Diaf K., Baitiche M. (2016). Piroxicam/ $\beta$ -cyclodextrin complex included in cellulose derivatives-based matrix microspheres as new solid dispersion-controlled release formulations. *Chemical Papers*. 1-12
8. Mouffok M., Mesli A., Abdelmalek I., Gontier E. (2016). Effect of the formulation parameters on the encapsulation efficiency and release behavior of p-aminobenzoic acid loaded ethylcellulose microspheres. *JSCS*. 81, 1183-1198.
9. Merine H. (2017). Libération contrôlée de l'antipyrine, du Kétoprofène et de la benzocaïne à partir de différentes formulations. Étude des interactions des mélanges, Thèse de Doctorat 3<sup>ème</sup> cycle, Université Djillali Liabes (Faculté des Sciences Exactes), Sidi Bel-Abbes.
10. Baghdouche K.A. (2011). Synthèse et étude électrochimiques de nouveaux polymères conducteurs dérivant de l'aniline, Thèse Magister, Université Mentouri, Constantine.
11. Mosbah S. (2007). Synthèse et étude électrochimiques des nouveaux polymères conducteurs, Thèse de Magister, Université Mentouri, Constantine.
12. Boubekka O. (2011). Synthèse et caractérisation de matériaux hybrides « Organique inorganique », Thèse de Doctorat, Université Mentouri, Constantine.

13. Bahloul A. (2011). Synthèse, caractérisation et utilisation de matériaux composites à base de POC-MnO<sub>2</sub> comme matériaux 'électrodes dans les piles Zn-MnO<sub>2</sub>, Thèse de Doctorat en sciences. Université Ferhat Abbas, Sétif.
14. Baziz M. (2010). Synthèse et caractérisation de nanocomposites Polyaniline-Sépiolite, Mémoire de Magister, Université Mohammed Boudiaf, Oran.
15. SANGSTER. (1994). [drugbank\_resource:c53815176f1861a600453af2dd8b58bc
16. Szejtli J. (1988). Cyclodextrin Technology. Dordrecht: *Kluwer Academic Publishers*.
17. Stella V. J., Venkatramana M. R., Zannou E. A., Zia V. (1999). Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes. *Adv Drug Deliv. Rev.* 36, 3-16.
18. Ganesan P., Soundararajan R., Shanmugam U., Ramu V. (2015). Development, characterization and solubility enhancement of comparative dissolution study of second generation of solid dispersions and microspheres for poorly water soluble drug. *Asian J. Pharm. Sci.* 10, 433-441.
19. Mura P., Faucci M. T., Parrini P. L. (2001). Effects of grinding with microcrystalline cellulose and cyclodextrins on the ketoprofen physicochemical properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27, 119-28.
20. Lloyd G. R., Craig D. Q., Smith A. (1999). A calorimetric investigation into the interaction between paracetamol and polyethylene glycol 4000 in physical mixes and solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 48, 59-65.
21. Pokharkar V. B., Mandpe L. P., Padamwar M. N., Ambike A. A., Mahadik K. R., Paradkar A. (2006). Development, characterization and stabilization of amorphous form of low Tg drug. *Powder Technol.* 167, 20-25.
22. Pathak D., Dahiya S., Pathak K. (2008). Solid dispersion of meloxicam: factorially designed dosage form for geriatric population. *Acta Pharm.* 58, 99-110.
23. Ghaste R.P., Chougule D.D., Shah R.R., Ghodake D.S. (2009). Solid Dispersions: An Overview. *Pharminfo.net* [Internet].7.
24. Prajapati S. T., Gohel M. C., Patel L. D. (2007). Studies to enhance dissolution properties of carbamazepine. *Ind. J. Pharm. Sci.* 69, 427-430.
25. Kim K. T., Lee J. Y., Lee M. Y., Song C. K., Choi J., Kim D. D. (2011). Solid Dispersions as a Drug Delivery System. *Journal of Pharmaceutical Investigation.* 41(3), 125-142.
26. Yunpeng C., Yinghui C., Xiaoyun H., Zhenguo L., Weien Y. (2013). Porous microsphere and its applications. *Int. J. Nanomed.* 8, 1111-1120.
27. Z. Zang, A. Sun, L. Long, *J. Med. Biol. Eng.* 3 (2013) 293

28. Del Valle M. (2004). Cyclodextrins and their Uses: A Review. *Process Biochem.* 39, 1033-1046.
29. Wagner JG. (1969). Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules. *J.pharm.Sci.* 58, 1253-1257.
30. Gibaldi M., Feldman S. (1967). Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations-theoretical considerations and application to non-disintegrating dosage forms. *J. Pharm. Sci.* 56, 1238-1242.
31. Higuchi T. (1963). Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal Pharmaceutical Sciences.* 52, 1145-9.
32. Korsmeyer RW., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas NA.(1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics.* 15, 25-35.

**PARTIE III**  
**MICROENCAPSULATION DE L'HUILE ESSENTIELLE DE**  
**THUYA DE BERBERIE**

### ***Partie III: Micro encapsulation et libération de l'huile essentielle de Thuya de Berberie***

---

Cette partie est consacrée pour l'étude de l'encapsulation de l'huile essentielle de *Tetraclinis Articulata* (Thuya de Berberie(Vahl)). Elle est regroupée en trois chapitres,

**Chapitre 1 :** donne une présentation générale sur les produits utilisés et les protocoles opératoires de l'extraction et la caractérisation de l'huile essentielle de thuya de berberie par la méthode d'hydrodistillation.

**Chapitre 2 :** donne une description des méthodes et des techniques d'analyse qualitative et quantitative utilisés pour la microencapsulation d'HE.

**Chapitre 3 :** présente les résultats de caractérisation des formulations préparées, tel que la teneur, l'efficacité d'encapsulation, la taille des microparticules, l'analyse FTIR et DRX.

## **CHAPITRE 1**

**DESCRIPTION DES PRODUITS UTILISES ET LES  
PROTOCOLES OPERATOIRES DE L'EXTRACTION ET DE  
CARACTERISATION DE L'HUILE ESSENTIELLE DE THUYA  
DE BERBERIE**



## 1.1. Produits et appareils :

### 1.1.1. Les produits utilisés:

**1.1.1.1. Principe actif :** L'huile essentielle de *tetraclinis articulata* (Vahl) est extraite à partir de feuilles de cet arbre, cette dernière est obtenue d'Ouled Mimoun (commune de la wilaya de Tlemcen). Les feuilles sont récoltées dans le mois de Mai, lavée et séchées à l'abri de la lumière.



Figure III.1.1. Arbre de thuya de Berberie (Araar)

### 1.1.1.2. Les matrices polymériques :

- $\beta$ -CD :  $\beta$ -cyclodextrine de Sigma Aldrich(USA) ;
- La gomme arabique de Biochem (Chempharma)

### 1.1.1.3. Les solvants :

- **DCM** : Le dichlorométhane (pureté >98 %) ;

## 1.1.2. Appareillage

L'extraction de l'huile essentielle :

- Montage de l'hydrodistillation
- Un Rotavapor de type (R-210)

Les microcapsules ont été préparées par :

- Un agitateur mécanique de type IKA T18 digital ULTRA TURRAX
- Un lyophilisateur de type CHRIST (Alpha 1-4 LD)

Pour réaliser la caractérisation de différentes formulations on a utilisé:

- Un microscope optique (Optika 4083.B1)
- Un Zétamètre MALVERN (Zetaseizer Nano Series)
- Un spectrophotomètre IR de type ALPHA BRUKER IR, (Laboratoire CF, université d'Oran- 1)
- Un diffractomètre RX (RIGAKU MINIFLEX 600 (logiciel acquisition mini flex) ( $\gamma=1.541\text{Å}$ )  $2\theta$  dans la gamme (5 to 70°)).
- Un spectrophotomètre UV-Vis de type 1650 PC Spectrophotometer UV-VIS Shimadzu a été employé afin de suivre les cinétiques de libération

### ***1.2. L'extraction et la caractérisation de l'huile essentielle de *Tetraclinis Articulata* :***

*Tetraclinis articulata* (Vahl) Masters est une essence endémique de la Méditerranée sud occidentale, en particulier les pays du Maghreb (d'où son appellation thuya du Maghreb ou thuya de Berbérie (Araar), où sa densité décroît d'ouest en est<sup>1,2</sup>.

L'espèce couvre en Algérie 161 000 hectares et occupe la troisième place après le pin d'Alep et le chêne vert<sup>3, 4</sup>. Plusieurs études ont été faites au Maroc et en Tunisie sur l'huile essentielle de Thuya de Berberie, et diverses compositions chimiques ont été fournies en fonction de l'origine écotypique et de la partie utilisée de la plante.

D'autre part dans le cadre d'une caractérisation du thuya de Berbérie originaire d'Algérie, à travers la composition chimique de l'huile essentielle qui en est extraite par la technique d'hydrodistillation, pour mettre en évidence un éventuel profil chimique au sein de cette espèce et préciser à quel(s) type(s) chimique(s) elle appartient. L'arbre de cette espèce choisi dans cette étude est de la région d'Ouled Mimoun –TLEMCCEN.

#### ***1.2.1. Le protocole de l'extraction de l'huile essentielle de *Tetraclinis Articulata* (Vahl):***

Comme il a décrit dans la partie bibliographique, il existe plusieurs techniques d'extraction des huiles essentielles. Pour notre travail, la technique d'hydrodistillation a été choisie.

Cette technique consiste à immerger une quantité de la matière végétale (100g) dans un bain d'eau contenant 1L d'eau ; l'ensemble est ensuite porté à ébullition, à pression atmosphérique pendant 3 h. Le distillat est ensuite laissé refroidir puis il est traité par un solvant organique volatil (le dichlorométhane DCM) dans une ampoule à décanté pour séparer l'huile de l'eau.

Le mélange huile essentielle/solvant organique contient des traces d'eau, ce qui exige l'emploi de sulfate de magnésium pour éliminer ces traces, ensuite le mélange est filtré, puis il est soumis à l'évaporation dans un Rotavapor pour éliminer le solvant organique et l'huile essentielle obtenue de couleur jaune claire est conservé à 4 °C jusqu'à l'utilisation.



**Figure III.1.2.** Les étapes d'extraction de l'huile essentielle : a) l'hydrodistillation  
b) Séparation de l'huile essentielle c) Evaporation de solvant et récupération d'HE

L'huile essentielle isolée des feuilles de *T. articulata* est de couleur jaune très clair et d'odeur balsamique très forte. Le rendement moyen est calculé par rapport à la matière sèche ; le rendement moyen en huile essentielle extraite est de 0.2%. Des résultats comparables décrivant la variabilité des rendements sont présents dans la littérature, en particulier au Maroc. Ainsi, Barrero et al ont-ils obtenu un rendement de 0,70% pour l'huile essentielle extraite de feuilles de la région de Tétouan (Maroc)<sup>5</sup>, Bourkhis et al ont cité un rendement de 0,22% pour la région de Khmisset (Maroc)<sup>6</sup>.

### ***1.2.2. Caractérisation de l'huile essentielle obtenue :***

#### ***1.2.2.1. Les méthodes d'identification des huiles essentielles :***

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) utilisée est de type GC HP de Perkin Elmer 8500 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme FID, d'un injecteur automatique Agilent 7683 B, d'une seule colonne apolaire HP DB-5 de 30 mm de longueur, 0,25 mm d'épaisseur et 0,25 mm de diamètre. La température de l'injecteur (split1/60) est de 240 °C, celle du détecteur est de 260 °C. Le gaz vecteur utilisé est l'azote avec un débit de 1 ml /min, le volume d'huile essentielle injectée est de 0,1 µl. La température de la colonne est programmée de 50 °C à 250 °C à raison de 4°/min, elle est ensuite maintenue à 250 °C pendant 20 min. La continuité de cette opération d'identification a été faite par le couplage de la chromatographie phase gazeuse, de marque HP 6890 série GC system, à un spectromètre de masse de type HP 5973 Mass sélective detector. La température de l'injecteur est fixée à 250 °C. Le mode d'injection est Split (1/60). Le gaz vecteur est l'hélium, son débit est fixé à 1 ml /min. Un impact électronique pour un champ de 70 eV est adopté pour la fragmentation.

La méthode d'identification est basée sur la comparaison du spectre de masse obtenu pour chaque composé de l'huile essentielle avec une banque de spectre de produits de référence. Le laboratoire de chimie fonctionnelle de Bab Zouar et le CRAPC possèdent pour cela des banques de spectres importantes intégrées à l'appareil.

#### ***1.2.2.2. Identification des composés :***

Les constituants de l'huile essentielle d'Ouled Mimoun a été identifiés par la référence de leurs indices de Kovats et la comparaison de leurs spectres à ceux des produits de référence grâce à un logiciel d'aide à l'identification. Les indices de Kovats sont calculés par rapport aux temps de rétention des différents constituants (repérés aisément sur les

chromatogrammes) et les temps de rétention d'une série d'alcane linéaire (C10-C11-C12-...-C28) sont calculés par la formule suivante :

$$KI = 100 \times z + 100(\text{trx} - \text{trz})/(\text{trz}+1-\text{trz})$$

KI : indice de Kovats, z : nombre de carbone d'alcane

trx : temps de rétention du composé x de l'huile essentielle,

trz : temps de rétention de l'alcane qui précède le trx, trz+1 : temps de rétention de l'alcane qui suit le trx.

### 1.2.2.3. Composition chimique des huiles essentielles étudiées :

Les principaux constituants de l'huile essentielle des feuilles de thuya de Berbérie provenant de la région d'Ouled Mimoun ont été identifiés par la GC/MS. Cette étude a été réalisée par Toumi et al<sup>7</sup>. Les résultats de cette analyse sont récapitulés dans le **Tableau III.1.1**. Cette analyse a permis d'identifier 36 composés dans l'huile essentielle de cette région.

**Tableau III.1.1** : Les principaux constituants de l'huile essentielle des feuilles de thuya de Berbérie

| Composés identifiés   | KI   | %     | Composés identifiés   | KI   | %     |
|---|------|-------|---|------|-------|
| $\alpha$ -pinène C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>              | 939  | 3,65  | Carvone C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O                                 | 1242 | 0,41  |
| Camphène C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>                      | 953  | 0,26  | Bornyle acétate C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>            | 1285 | 25,79 |
| $\beta$ -pinène C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>               | 980  | 0,11  | $\alpha$ -terpényl acétate C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> | 1350 | 0,86  |
| $\beta$ -myrcène C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>              | 991  | 0,35  | Trans-caryophyllène C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>                       | 1418 | 0,39  |
| Limonène C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>                      | 1031 | 2,67  | $\alpha$ -humulène C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>                        | 1454 | 0,16  |
| Linalool oxyde C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> | 1074 | 0,11  | Germacrène-D C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>                              | 1480 | 0,36  |
| Terpinolène C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>                   | 1088 | 0,19  | Ionole C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O                                  | 1512 | 0,58  |
| Thuyone C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O                     | 1102 | 0,02  | $\gamma$ -cadinène C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>                        | 1513 | 0,56  |
| Cis-pinène hydrate2 C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O         | 1121 | 0,12  | $\delta$ -cadinène C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>                        | 1524 | 0,23  |
| $\alpha$ -campholénal C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O       | 1125 | 0,32  | Caryophyllène oxyde C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O                     | 1581 | 1,90  |
| Trans-pinocarvéol C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O           | 1139 | 0,60  | Globulol C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O                                | 1583 | 0,07  |
| Camphre C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O                     | 1143 | 26,67 | Epi-cubénol (acedrène) C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O                  | 1627 | 0,88  |
| Camphène hydraté C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O            | 1148 | 2,88  | $\alpha$ -cadinol C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O                       | 1653 | 0,51  |
| Iso-bornéol C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O                 | 1156 | 0,18  | A-biétal C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O                                | 2302 | 1,09  |
| Pinocarvone C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O                 | 1162 | 0,17  | $\alpha$ -terpinol C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O                      | 1189 | 2,90  |
| Bornéol C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O                     | 1165 | 12,96 | Myrténol C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O                                | 1194 | 1,19  |

|   |      |      |   |      |      |
|---|------|------|---|------|------|
| Terpinéol-4 C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O   | 1177 | 2,68 | Verbénone C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O     | 1204 | 2,78 |
| p-cymène-8 ol C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O | 1183 | 0,32 | Trans-carvéol C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O | 1217 | 0,99 |

La composition chimique d'huile essentielle de cette région a permis de répartir les composés identifiés en terpènes hydrocarbures et en terpènes oxygénés (cétones, alcools, esters, aldéhydes et d'autres...

L'huile essentielle extraite contient treize hydrocarbures terpéniques avec un pourcentage de 11,30%. Par ailleurs, les cétones représentent le taux le plus élevé (30,05%), viennent ensuite les esters avec un pourcentage des esters (26,65%) et les alcools (21,93%).

Les composés majoritaires identifiés sont : le camphre (26,67%), l'acétate de Bornyle (25,79%), le bornéol (12,96%) forment ensemble 65,42% de la composition totale de l'huile essentielle de la région d'Ouled Mimoun.

**CHAPITRE 2**

**DESCRIPTION DES PROTOCOLES EXPERIMENTAUX DE LA**

**MICROENCAPSULATION DE L'HUILE ESSENTIELLE**

**DE THUYA DE BERBERIE**

## 2.1. Préparation et caractérisation des différentes formulations de l'huile essentielle:

### 2.1.1. Préparation des formulations:

Pour préparer les formulations de l'huile essentielle la méthode d'encapsulation par lyophilisation a été choisie. L'encapsulation par lyophilisation est obtenue lorsque les matériaux actifs s'homogénéisent dans des solutions matricielles puis se co-lyophilisent, ce qui donne généralement des microparticules avec des formes irrégulières.

#### 2.1.1.1. Préparation des émulsions:

Les matériaux d'encapsulation sont dissous à 60°C dans l'eau distillée pendant 45 min. Puis ils sont couverts et laissés pendant une nuit à température ambiante.

L'huile essentielle est mélangée avec les solutions déjà préparés dans un bécher 250 ml, d'un diamètre de 62 mm et d'une hauteur de 90 mm sans couvercle et ils sont émulsionnés à l'aide d'un agitateur mécanique de type IKA T18 digital ULTRA TURRAX à une vitesse de 13500 tr/min pendant 10 min. Les émulsions sont ensuite congelées à -20°C pendant plus de 20 heures.

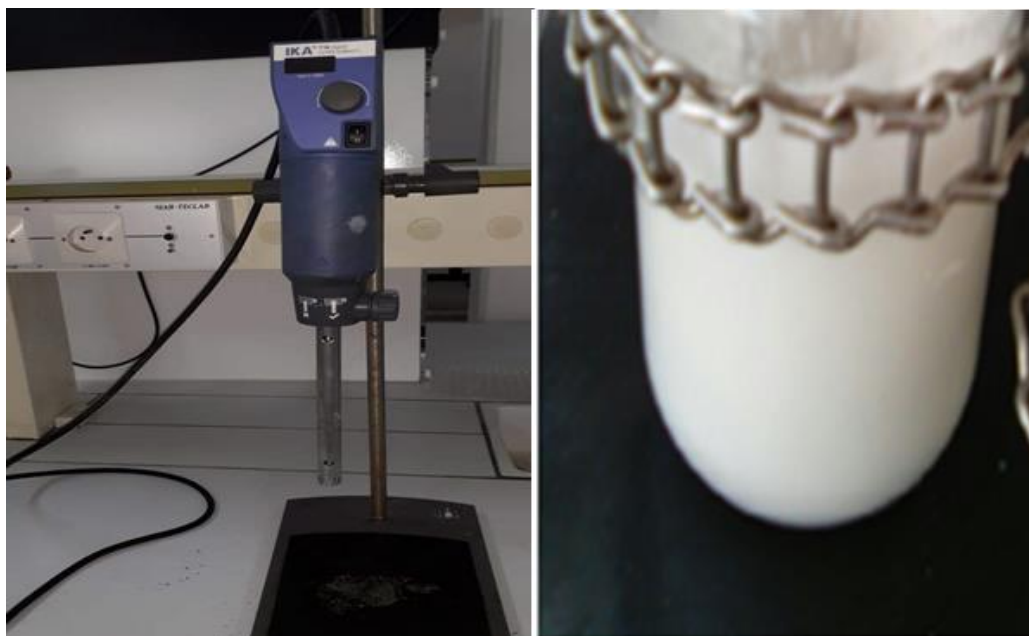


Figure III.2.1. Dispositif expérimental de préparation de l'émulsion



*2.1.1.2. La lyophilisation :*

Un lyophilisateur est une machine permettant de dérouler un processus de lyophilisation. Elle est composée au minimum d'une enceinte frigorifique pouvant être tirée au vide et d'une surface plus froide faisant office de piège frigorifique. Des lyophilisateurs minimalistes peuvent être utilisés pour des applications peu exigeantes techniquement (lyophilisation de plantes, de papiers humides, séchage de vestiges archéologiques...), mais les lyophilisateurs sont surtout utilisés pour la production pharmaceutique, où les contraintes de délais et de qualité ont conduit à compliquer fortement leur construction. Les produits les plus lyophilisés sont les aliments.

On distingue trois phases majeures dans un cycle de lyophilisation :

- La congélation, où les produits sont réfrigérés jusqu'à des températures de l'ordre de  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , l'eau se transforme alors en glace,
- La dessiccation primaire, sous vide, qui consiste à sublimer la glace libre (interstitielle), sans effet d'ébullition (pas d'eau en phase liquide)
- La dessiccation secondaire, qui permet d'extraire par désorption les molécules d'eau piégées à la surface des produits séchés, à des températures positives, toujours sous vide.

Les préparations congelées sont lyophilisés dans un lyophilisateur à une pression  $<0.1$  mbar, à  $-60^{\circ}\text{C}$  pendant 48 heures. Les produits obtenus sont des poudres fines.



*Figure III.2.2. Image d'un lyophilisateur*

Les ratios GA/ $\beta$ -CD utilisés sont décrits dans le **Tableau III.2.1**.

**Tableau III.2.1** Paramètres de préparation des formulations de l'huile essentielle.

| <i>Lots</i> | <i>GA (g)</i> | <i><math>\beta</math>-CD (g)</i> | <i>HE (g)</i> | <i>Eau distillé (ml)</i> |
|-------------|---------------|----------------------------------|---------------|--------------------------|
| A1          | 0             | 1                                | 0.5           | 50                       |
| A2          | 0.5           | 0.5                              | 0.5           | 50                       |

**Remarque:** Les pourcentages sont donnés en masse. Pour toutes les manipulations, la masse d'eau est égale à 50 g.

%HE /Pol = 50 % mass (m HE= 0,5g/ m pol = 1 g), %Pol/Eau = 2 % mass.



**Figure III.2.3.** Schéma de préparation des microcapsules chargées de l'HE de thuya de Berbérie

## 2.1.2. La caractérisation des microparticules contenant l'huile essentielle:

### 2.1.2.1. La teneur en PA, l'efficacité et le rendement de l'encapsulation :

La teneur est déterminée par utilisation des ondes Ultrason. Une quantité des microcapsules préparées (10 mg) est solubilisée dans un tube contenant 5 ml de DCM, puis elle est mise dans un appareil d'ultrason (SELECTA Ultrasons HD) pendant 1 min<sup>8</sup>. La teneur est calculée à partir de l'équation (1)

$$\text{Teneur \%}_{\text{P.A}} = \frac{\text{masse P.A extraite}}{\text{masse } \mu\text{capsles}} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

Masse du PA extraite = masse des microcapsules avant l'extraction-masse des microcapsules après l'extraction.

### L'efficacité d'encapsulation :

$$\text{Efficacité d'encapsulation\%} = \frac{\text{masse PA extraite}}{\text{masse PA initiale}} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

*Le rendement* est calculé selon l'équation (3)

$$Rdt\% = \frac{\text{masse des microparticules}}{\text{masse (polymere + P.A)}} \dots\dots\dots (3)$$

#### **2.1.2.2. Détermination de la taille par Zêta mètre:**

Le Zétamètre est un système de diffusion dynamique de la lumière de niveau recherche conçu pour mesurer la taille et la masse molaire de particules submicroniques, qui fait rimer performance et polyvalence avec simplicité. Le système peut être mis à niveau à tout moment pour ajouter la possibilité de mesurer le potentiel zêta.

Ce granulomètre permet de détecter des agrégats, de mesurer de petits échantillons ou des échantillons dilués ou fortement concentrés et possède un analyseur de masse molaire pour mesurer la taille et la masse molaire des particules.



*Figure III.2.4. Photo de Zétamètre employé*

D'autre part une analyse IR, DRX ont été aussi réalisé et leur descriptions ont été faites dans la première partie.

**CHAPITRE 3**  
**RESULTATS ET DISCUSSION**

### 3.1. Caractérisation des microsphères :

#### 3.1.1. La teneur, l'efficacité et le rendement :

Les résultats des calculs de la teneur, l'efficacité et le rendement des formulations sont regroupées dans le **Tableau III.3.1**.

**Tableau III.3.1.** Résultats obtenus pour la teneur, l'efficacité et le rendement des microcapsules préparées

| <b>Lots</b> | <b>Teneur %</b> | <b>EE%</b> | <b>Rdt %</b> |
|-------------|-----------------|------------|--------------|
| A1          | 30,25±1,06      | 90,75±3,18 | 48,00        |
| A2          | 31,00±1,41      | 93,00±4,24 | 73,28        |

Il s'est avéré que la conservation des arômes au cours de l'encapsulation est liée à la combinaison de plusieurs paramètres qui sont : poids moléculaire, point d'ébullition, hydrophobicité, solubilité, polarité et diffusion sélective des molécules volatiles à travers la capsule.

D'après le **Tableau III.3.1**, la teneur, l'efficacité d'encapsulation sont affectés par le procédé d'encapsulation et les matrices polymériques enrobant l'HE. La teneur des microcapsules en HE est de 30.25±1.06 et 31,00±1.41% pour le lot A1 et A2 respectivement.

La GA a une nature hygroscopique, en raison de ses fractions glucidiques élevées<sup>9, 10</sup>. Contrairement à la GA, la  $\beta$ -CD a une nature hygroscopique inférieure<sup>11</sup>. Dans une solution aqueuse, la cavité  $\beta$ -CD est légèrement polaire et occupée par des molécules d'eau. Elle peut donc être facilement remplacée par des molécules hôtes appropriées, moins polaires que l'eau<sup>12</sup>. Les composés d'essences d'huile essentielle de Thuya de Berberie peuvent jouer le rôle de molécules hôtes appropriées pour remplacer les molécules d'eau dans la cavité  $\beta$ -CD. Une combinaison de  $\beta$ -CD et de GA s'est avérée offrir plus de protection que la  $\beta$ -CD seule<sup>13</sup>. On peut en conclure que la bêta-CD a une plus grande capacité d'encapsulation d'HE, et qu'un mélange des deux augmente l'efficacité d'encapsulation. Par conséquent, la capacité d'inclusion de la  $\beta$ -CD et la capacité de formation de film de la GA constituent une combinaison extrêmement efficace pour encapsuler l'huile essentielle.

### 3.1.2. La distribution en taille :

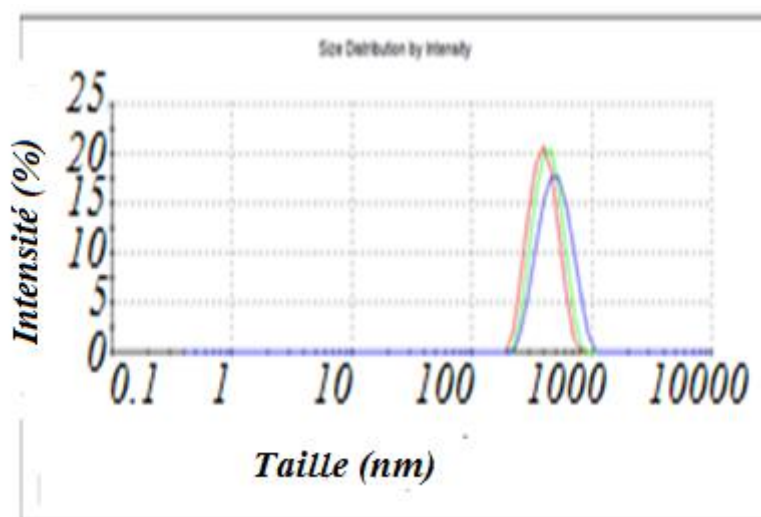
Pour le lot A1, la distribution en taille est déterminée par l'utilisation d'un appareil Zétamètre à une température de 25°C pendant 60 s, les résultats obtenus sont regroupés dans le *tableau III.3.2*

*Tableau III.3.2. Les résultats de distribution en taille d'A1*

| <i>Lot</i> | <i>Diamètre (nm)</i> | <i>PDI</i> |
|------------|----------------------|------------|
| A1         | 445,8                | 0,40       |

La dispersité est une mesure / degré de l'homogénéité / hétérogénéité des tailles de particules dans un mélange / système. L'indice de polydispersité (IPD) exprime l'uniformité des systèmes dispersés. Les faibles valeurs de IPD montrent une distribution de taille étroite et l'uniformité des échantillons contrairement à IPD=1, qui indique que les échantillons ayant une distribution de taille très large avec la possibilité de présence des grandes particules ou agrégats et ne conviennent pas pour les mesures<sup>14, 15</sup>.

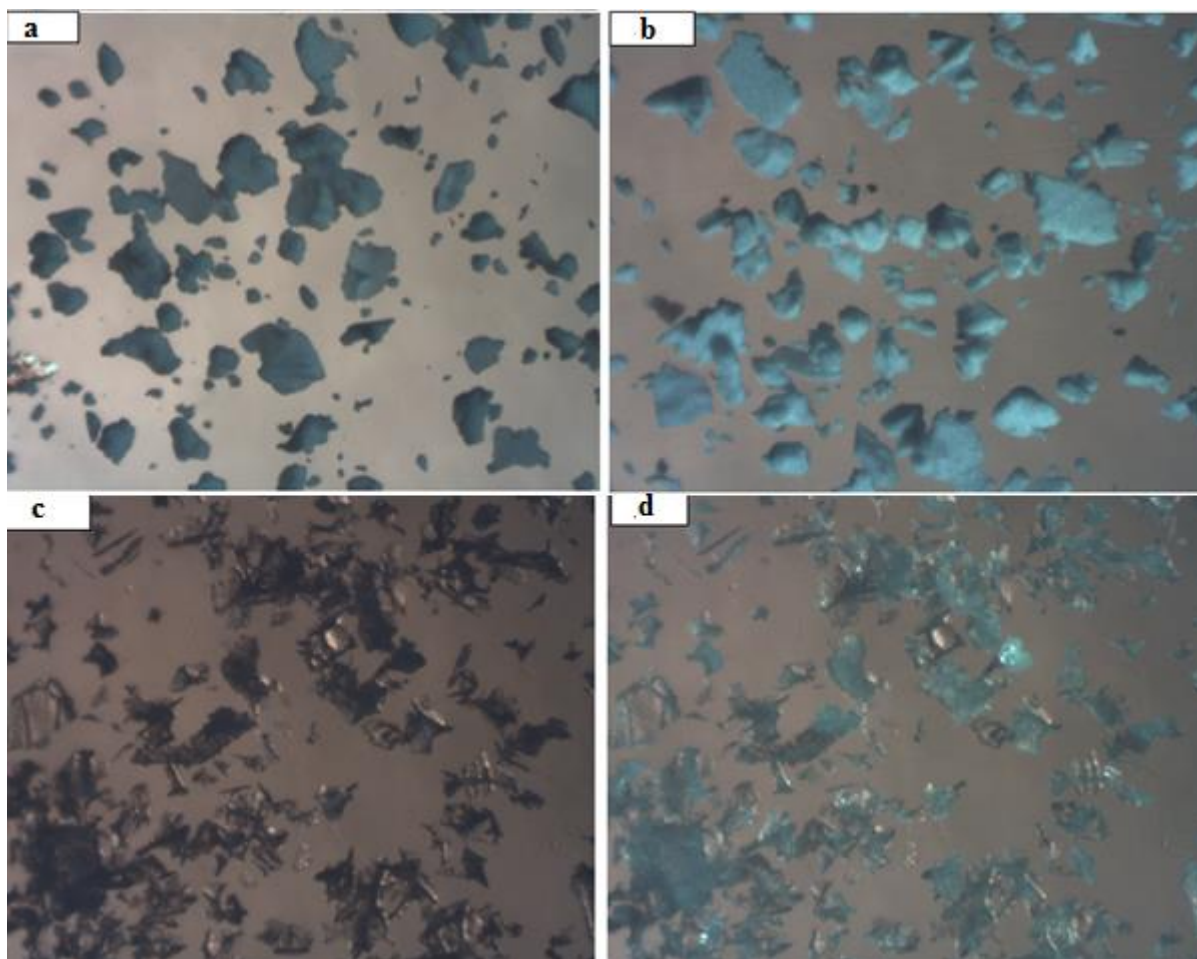
La valeur réduite de l'indice de polydispersité (0,4) a montré que la suspension nanocolloïdale est de nature stable et homogène. Les nanoformulations préparées ont été trouvées sous forme de poudres fines<sup>16</sup>.



*Figure III.3.1. La distribution en taille de Lot A1*

D'après la *Figure III.3.2*, Il est clair qu'il n'existe pas de différences de morphologie entre les capsules obtenues de deux formulations. Les particules de poudres lyophilisées sont

très irrégulières et fortement anguleuses. En effet, la lyophilisation favorise la production de particules extrêmement hétérogènes en taille et en forme. Ceci confirme les résultats obtenus sur la distribution granulométrique des particules. Nos résultats sont similaires avec ceux obtenus par Madene<sup>17</sup>



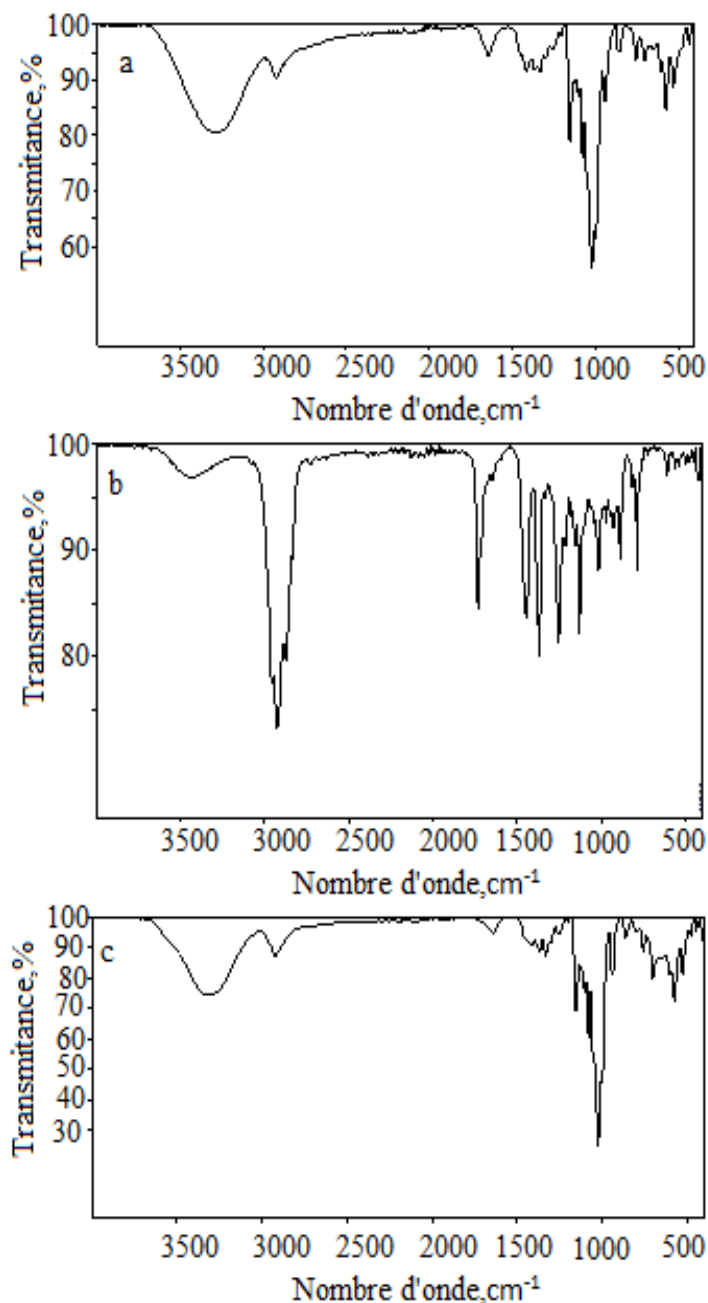
*Figure III.3.2. Image par le microscope optique : a, b) Lot A1 ; c, d) Lot A2*

### 3.1.3. La spectroscopie IR :

Analysant les spectres IR obtenus pour les matrices, l'HE et les formulations qui sont présentés dans la *Figure III.3.3* et *Figure III.3.4*

D'après l'analyse des spectres FTIR des matrices et le PA (HE), l'HE de Tetraclinis Articulata présente les pics suivants :  $3430,29\text{ cm}^{-1}$  correspond à l'élongation du groupement OH des alcools (% des alcools dans l'huile de thuya est de 21,93%);  $2923,81\text{ cm}^{-1}$  ;  $2870,31\text{ cm}^{-1}$  (l'élongation de groupement  $-\text{CH}_2$ ) ;  $1446,33\text{ cm}^{-1}$  (Vibrations de cisaillement C-H)  $1732,12\text{ cm}^{-1}$  (élongation de groupement C=O) ;  $1179\text{ cm}^{-1}$  (élongation de groupement C-O).

Par comparaison des spectres FTIR de l'HE et des matrices, on trouve que certains pics de l'HE sont décalés ou élargis. Dans le lot A1 (seulement le  $\beta$  CD), la bande à  $3430,29$  est décalée vers  $3320,32\text{cm}^{-1}$  et elle élargie, les autres bandes de l'HE sont complètement disparu ou elles sont couvertes par les bandes de  $\beta$  CD, ce qui indique que l'huile est encapsulé dans le  $\beta$  CD et qu'il y a une interaction entre les molécules invitées (l'huile essentielle) et les molécules hôtes.



**Figure III.3.3.** Spectre FTIR de : a)  $\beta$ CD, b) HE, c) A1



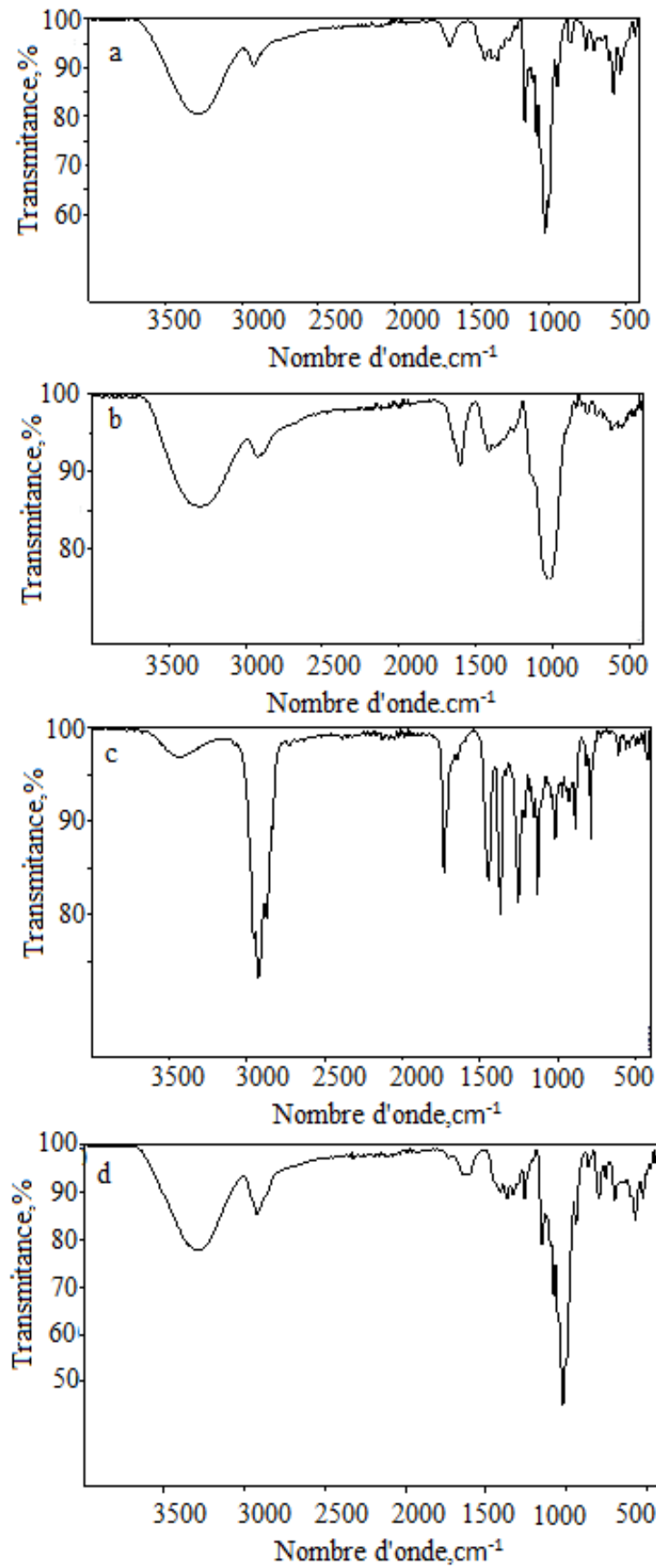
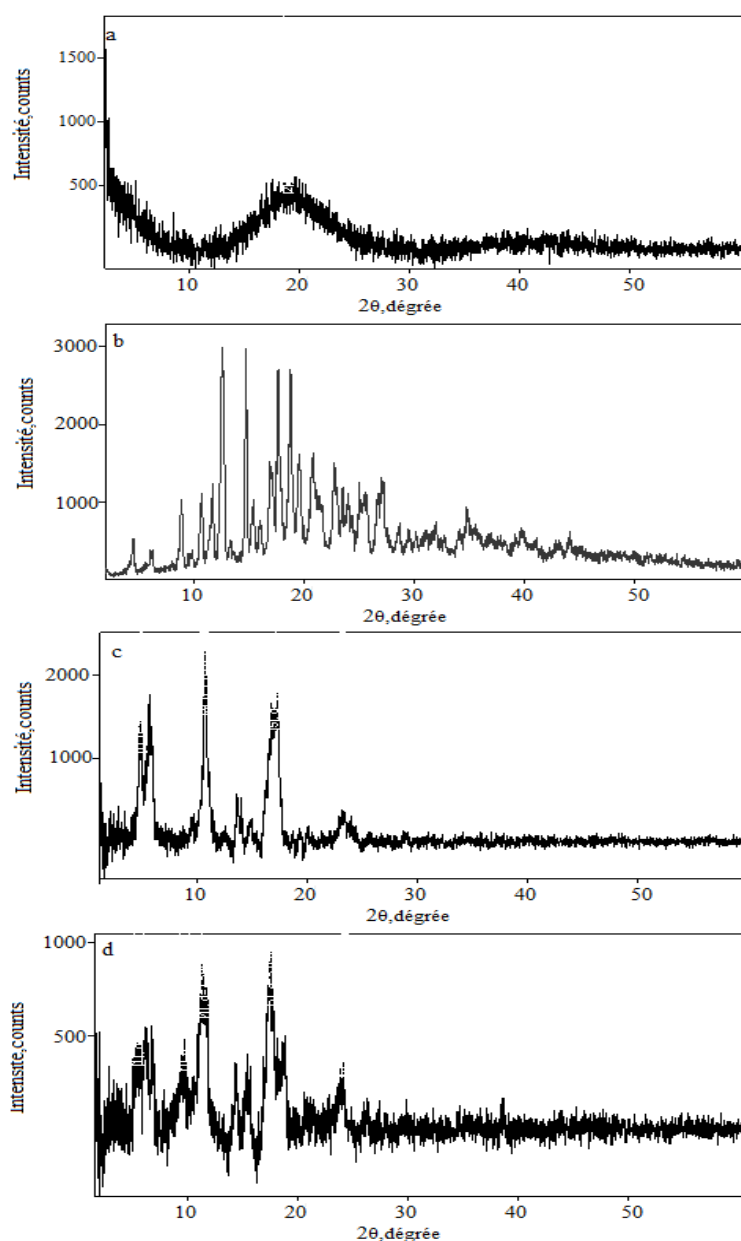


Figure III.3.4. Spectre FTIR de : a)  $\beta$ CD, b) GA, c) HE, d) A2

### 3.1.4. L'analyse DRX :

L'analyse DRX des matrices et des formulations préparées est montré dans la **Figure III.3.5**

Le  $\beta$  CD est de nature cristalline comme il est indiqué dans la Figure III.3.5(b), contrairement à la GA de caractère amorphe (Figure III.3.5(a)). Dans les diffractogrammes des formulations préparées, certains pics de  $\beta$ CD sont apparait avec une variation dans leurs intensité, d'autres sont décalées tandis qu'il y a des pics qui sont disparaît. Ce changement indique que la cristallinité de  $\beta$ CD est diminué d'une part et confirme d'autre part l'incorporation de l'huile essentielle de Tetraclinis Articulata dans les formulations.



**Figure III.3.5.** Diffractogrammes de a) GA, b)  $\beta$ CD, c) A1, d) A2

**3.2. Conclusion :**

Dans ce chapitre, de nouvelles formulations à base de l'huile essentielle de *Tetraclinis Articulata* (Araar) (HE) avec le  $\beta$  cyclo dextrine et la gomme arabique ont été préparées par la méthode de microencapsulation par lyophilisation, afin d'améliorer la durée de stockage de cette huile. Au premier temps l'huile essentielle a été extraite par la méthode d'hydrodistillation puis elle est encapsulée avec les matrices choisies.

Les résultats de l'encapsulation de l'huile essentielle montre des teneurs réelles variables en principe actif entre (30,25%-31,00%). L'analyse morphologique des microparticules préparées par le microscope optique montre que ces dernières sont des microparticules avec des formes irrégulières, l'analyse par zétamètre du lot constitué de  $\beta$  CD seul présente un diamètre de 445,8 nm. En plus, l'analyse par FTIR et par DRX confirme la présence de l'HE dans les différentes formulations.

**MICROENCAPSULATION DE L'HUILE ESSENTIELLE DE  
THUYA DE BERBERIE  
REFERENCES**

**Références :**

1. Benabid A. (1976). Étude écologique, phytoécologique et sylvopastorale de la tétraclinaie de l'Amsittène. *Ecol. Medit.* 3, 125-132.
2. Quézel P. (1981). Biogéographie et écologie des conifères sur le pourtour méditerranéen. *Actualités d'écologie forestière.* 20, 205-255.
3. Leutreuch-Belarouci N. (1982). Le reboisement en Algérie et ses perspectives d'avenir. Thèse de doctorat, Université de Gembloux.
4. Benabdeli K. (1996). Aspects physionomico-structuraux et dynamique des écosystèmes forestiers face à la pression anthropozoogène dans les monts de Tlemcen et les monts de Dhaya. Thèse de doctorat, Université de Sidi Bel Abbès.
5. Barrero A.F., Herrador M.M., Arteaga P., Quilez J., Akssira M., Mellouki F., Akkad S. (2005). Chemical composition of the essential oil of leaves and wood of *Tetraclinis articulata* Vahl. *J. Ess. Oil. Res.* 17, 166-168.
6. Bourkhis M., Hnach M., Bourkhis B., Ouhssine M., Chaouch A. (2007). Composition chimique et propriété antimicrobienne de l'huile essentielle extraite des feuilles de *Tetraclinis articulata* Vahl du Maroc. *Afrique Sci.* 3, 232-242.
7. Benali Toumi F., Benyahia M., Hamel L., Mohamedi H., Boudaghen L. (2011). Étude comparative de la composition chimique des huiles essentielles de *Tetraclinis articulata* (Vahl) Masters originaire d'Algérie. *Acta Bot. Gallica.* 158, 93-100.
8. Voncina B., Kreft O., Kokol V., Chen W.T. (2009). Encapsulation of Rosemary Oil in Ethylcellulose Microcapsules. *Textile and Polymer Journal.* 1, 13-19.
9. Fernandes R.VdB., Borges S.V., Botrel D.A. (2013). Influence of spray drying operating conditions on microencapsulated rosemary essential oil properties. *Food.Sci.Technol (Campinas).* 33, 171-178.
10. Qv X.Y., Zeng Z.P., Jiang J.G. (2011). Preparation of lutein microencapsulation by complex coacervation method and its physicochemical properties and stability. *Food. Hydrocolloids.* 25,1596-1603.

11. Szejtli J. (1981). Enhancement of drug bioavailability by cyclodextrins. *Starch-Stärke*. 33, 387-390.
12. Ponce Cevallos P.A., Buera M.P., Elizalde B.E. (2010). Encapsulation of cinnamon and thyme essential oils components (cinnamaldehyde and thymol) in  $\beta$ -cyclodextrin: Effect of interactions with water on complex stability. *J.Food.Engin.* 99, 70-75.
13. Shiga H., Yoshii H., Nishiyama T., Furuta T., Forssele P., Poutanen K., et al. (2001). Flavor encapsulation and release characteristics of spray-dried powder by the blended encapsulant of cyclodextrin and gum arabic. *Drying. Technol.* 19, 1385-1395.
14. Win K.Y., Feng S.S. (2005). Effects of particle size and surface coating on cellular uptake of polymeric nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. *Biomaterials*. 26, 2713-2722.
15. Malvern Instruments Ltd: Dynamic Light Scattering Common Terms Defined. Available online:[http://www.biophysics.bioc.cam.ac.uk/wp-content/uploads/2011/02/DLS\\_Terms\\_defined\\_Malvern.pdf](http://www.biophysics.bioc.cam.ac.uk/wp-content/uploads/2011/02/DLS_Terms_defined_Malvern.pdf) (accessed on 25 May 2016).
16. Kumar S., Sihag P., Trotta F., Rao R. (2018). Encapsulation of Babchi Oil in cyclodextrin-Based Nanosponges: Physicochemical Characterization, Photodegradation and In Vitro Cytotoxicity Studies. *Pharmaceutics*. 10, 169.
17. Madene A. (2006). Etude des Transferts d'Arômes Encapsulés dans une Matrice Alimentaire type Génoise, Thèse de doctorat, Institut national polytechnique de Lorraine.

## **CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES**

## *Conclusion Générale*

Le travail présenté s'inscrit dans un programme de recherche qui s'est fixé comme objectif d'élaborer des systèmes à libération contrôlée et/ou modifiée des principes actifs à partir des matrices polymériques biodégradables et /ou biocompatibles. Les principes actifs choisis pour cette étude sont le HCTZ et l'huile essentielle de *tetraclinis articulata* (Araar), et les polymères utilisés sont commerciaux tel que EC, PCL, le  $\beta$ -CD et la gomme arabique ou bien synthétique comme le PMMA.

Le PMMA est synthétisé par voie radicalaire puis fractionné par la méthode de fractionnement par précipitation, enfin les différentes fractions sont caractérisées par les méthodes spectroscopiques : IR, RMN<sup>13</sup>C, la DRX et les masses molaires sont déterminées par viscosimétrie.

Comme il est indiqué dans le manuscrit, deux types de formulations ont été élaborés:

- Des microsphères chargées de HCTZ formulées par la méthode d'émulsion/évaporation de solvant utilisant les polymères suivants (EC, PCL,  $\beta$ -CD et les trois premières fractions de PMMA).
- Des microcapsules de l'HE de thuya de berberie élaborées par la méthode de lyophilisation employant les polymères ( $\beta$ -CD et la gomme arabique).

Ces formulations ont été caractérisées par les analyses suivantes: spectroscopie IR, analyse thermique DSC et par la DRX. Ces méthodes ont permis de confirmer la présence des principes actifs dans les microparticules. La morphologie et la distribution en taille de ces microparticules ont été déterminées par le MEB, le microscope optique et le Zétamètre.

La microencapsulation de HCTZ dans les microsphères présente une teneur variée entre  $18 \pm 0.34$  et  $39 \pm 0.95\%$ . L'analyse morphologiques des microparticules préparées montre des formes sphériques pour certaines formulations et d'autre d'une forme irrégulière, le diamètre moyen de Sauter variait de 26,45 à 107,08 $\mu$ m. Concernant les cinétiques de libération de HCTZ à partir de ces microsphères dans le milieu gastrique et le milieu intestinal, il est notable que la nature des matrices employées et la distribution en taille de ces microsphères ont un grand effet sur le % de HCTZ libéré. Comparant les sept formulations, le lot 5(L5 : EC/PCL/PMMA (F2)/HCTZ (2:1:1:2) présente un meilleur taux de libération. Le  $\beta$ -CD montre son pouvoir de solubiliser les PAs hydrophobiques.



Les résultats expérimentales ont été traités par des modèles mathématiques tels que : l'ordre zéro, l'ordre un, le modèle de Krossmeyer-peppas et le modèle de Higuchi. En effet, on a trouvé des constantes de vitesses allant de 0.544 jusqu'à 9.523 min<sup>-1/2</sup> pour le pH gastrique (pH=1.2) et de 0.585 à 12.445 min<sup>-1/2</sup> dans le milieu intestinal (pH= 7.4). Ces constantes confirment les résultats expérimentaux obtenus. A partir de nos résultats expérimentaux de la libération de HCTZ à pH= 1.2, et pH=7.4, il s'avère que la cinétique dans le milieu intestinal est plus rapide que le milieu gastrique.

La deuxième partie de cette thèse a été consacrée à l'étude de nouvelles formulations à base de l'huile essentielle de *Tetraclinis Articulata* (Araar) avec le  $\beta$  cyclo dextrine et la gomme arabique. Ces microcapsules ont été préparées par la méthode de la microencapsulation par lyophilisation, afin d'améliorer la durée de stockage de cette huile. Au premier temps l'huile essentielle a été extraite par la méthode d'hydrodistillation puis elle est encapsulée avec les matrices choisies.

Les microcapsules contenant l'HE donnent des valeurs de teneurs comprises entre 30.25 et 31%. Ces formulations ont été caractérisées par différentes techniques comme la diffraction des rayons X, la spectroscopie Infrarouge. Ces méthodes confirment la présence de l'HE. L'analyse morphologique par microscope optique, des microparticules chargées de l'HE montre des formes irrégulières de ces dernières. Par suite l'analyse par Zétamètre du lot constitué de  $\beta$ -CD seul présente un diamètre de 445,8 nm. L'étude cinétique de la libération de l'Huile essentielle de *Tetraclinis Articulata* (Araar) s'est avérée impossible par la méthode UV Visible classique à cause de chevauchement des bandes d'absorption du principe actif et les matrices d'enrobage. UV Visible couplé à HPLC est la méthode fiable de suivre la libération de l'HE.

### **Perspectives**

En effet, les dispersions solides ont un potentiel énorme dans la zone de conception de forme posologique à libération contrôlée, telle que les microsphères, en raison de la grande disponibilité d'une variété de transporteurs et il continuerait à permettre de nouvelles applications dans la livraison de médicaments et résoudre les problèmes associés à la livraison des médicaments peu solubles. Les travaux entrepris dans cette thèse ont permis de concrétiser ce concept par l'éventuelle utilisation de polymères biodégradables et de synthèse dans la préparation de nouvelles formulations à base de l'hydrochlorothiazide, un

médicament diurétique fréquemment utilisé pour le traitement d'hypertension; Ces résultats satisfaisants et favorisant nous poussent à élargir notre étude par des tests de nos formulations *in vivo* et d'envisager d'autres techniques de formulation pour moduler la libération du principe actif. Cela fera l'objet de nos perspectives de recherche.

**ANNEXE**

1. La distribution en taille des microsphères :

1.1. Lot 2 (L2): PCL+HCTZ:

Tableau1. Résultats granulométrique de L2

| Classes  | Centre de classe $d_i$ | $n_i$ | $n_i*d_i$   | Fréquence en nombre % | $n_i*d_i^2$ | Fréquence en surface % | $n_i*d_i^3$ | Fréquence en masse% | $n_i*d_i^4$ |
|----------|------------------------|-------|-------------|-----------------------|-------------|------------------------|-------------|---------------------|-------------|
| 1(0-20)  | 17,99189149            | 138   | 2482,881025 | 18,2748404            | 44671,726   | 11,0148896             | 803728,847  | 6,01481774          | 14460602,2  |
| 2(20-40) | 27,06977259            | 294   | 7958,513141 | 58,5773366            | 215435,141  | 53,1207211             | 5831780,27  | 43,6429469          | 157864966   |
| 3(40-60) | 46,24912872            | 68    | 3144,940753 | 23,147823             | 145450,77   | 35,8643893             | 6726971,37  | 50,3422353          | 311116565   |
|          |                        | 500   | 13586,33492 | 100                   | 405557,637  | 100                    | 13362480,5  | 100                 | 483442133   |

| $d_{10}$ | $d_{32}$ | $d_{43}$ | DISPERSION( $\delta$ ) |
|----------|----------|----------|------------------------|
| 27.50    | 32.50    | 36.75    | 1.33                   |

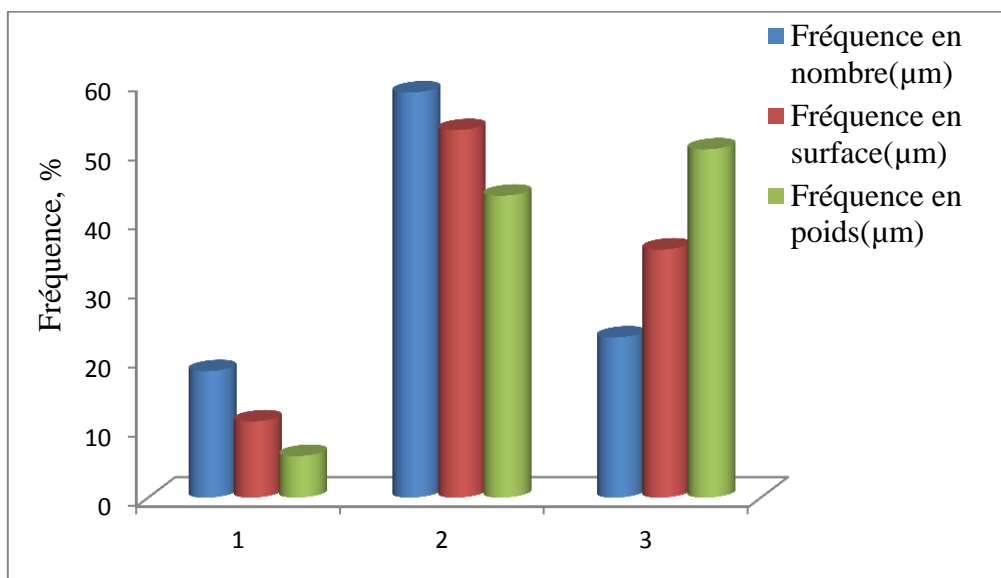


Figure 1. Histogramme de la distribution en taille de L2

1.2. Lot 3 (L3): EC/PCL (50/50) + HCTZ:

Tableau 2. Résultats granulométrique de L3

| Classes  | Centre de classe $d_i$ | $n_i$ | $n_i*d_i$  | Fréquence en nombre % | $n_i*d_i^2$ | Fréquence en surface % | $n_i*d_i^3$ | Fréquence en masse% | $n_i*d_i^4$ |
|----------|------------------------|-------|------------|-----------------------|-------------|------------------------|-------------|---------------------|-------------|
| 1(20-40) | 35,4124295             | 198   | 7011,66104 | 31,4889201            | 248299,952  | 24,0401253             | 8792904,56  | 17,5815306          | 311378113   |
| 2(40-60) | 47,5983209             | 255   | 12137,5718 | 54,5090568            | 577728,04   | 55,9349864             | 27498884,7  | 54,9843888          | 1308900737  |
| 3(60-80) | 66,3370381             | 47    | 3117,84079 | 14,0020231            | 206828,323  | 20,0248883             | 13720378,4  | 27,4340806          | 910169261   |
|          |                        | 500   | 22267,0737 | 100                   | 1032856,32  | 100                    | 50012167,6  | 100                 | 2530448112  |

| $d_{10}$ | $d_{32}$ | $d_{43}$ | DISPERSION( $\delta$ ) |
|----------|----------|----------|------------------------|
| 44.81    | 48.45    | 50.60    | 1.13                   |

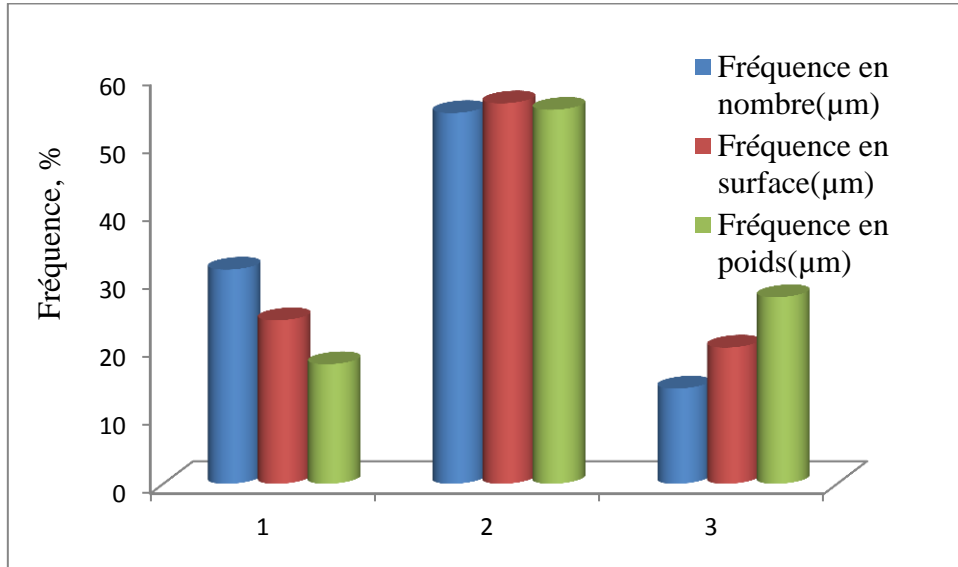


Figure 2. Histogramme de la distribution en taille de L3

1.3. Lot 5 (L5): EC/PCL/PMMA (F2) (50/25/25) + HCTZ:

Tableau 3. Résultats granulométrique de L5

| Classes  | Centre de classe $d_i$ | $n_i$ | $n_i \cdot d_i$ | Fréquence en nombre % | $n_i \cdot d_i^2$ | Fréquence en surface % | $n_i \cdot d_i^3$ | Fréquence en masse % | $n_i \cdot d_i^4$ |
|----------|------------------------|-------|-----------------|-----------------------|-------------------|------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 1(0-20)  | 17,004                 | 232   | 3944,891549     | 35,7779723            | 67078,3161        | 25,5899195             | 1140589,15        | 16,5896724           | 19394398,7        |
| 2(20-40) | 25,05                  | 252   | 6312,538919     | 57,25121711           | 158127,57         | 60,324588              | 3961057,3         | 57,6128949           | 99223525,2        |
| 3(40-60) | 48,038                 | 16    | 768,6039761     | 6,970810584           | 36922,0045        | 14,0854926             | 1773649,97        | 25,7974327           | 85202151          |
|          |                        | 500   | 11026,03444     | 100                   | 262127,89         | 100                    | 6875296,41        | 100                  | 203820075         |

| $d_{10}$ | $d_{32}$ | $d_{43}$ | DISPERSION( $\delta$ ) |
|----------|----------|----------|------------------------|
| 22.00    | 26.45    | 29.66    | 1.34                   |

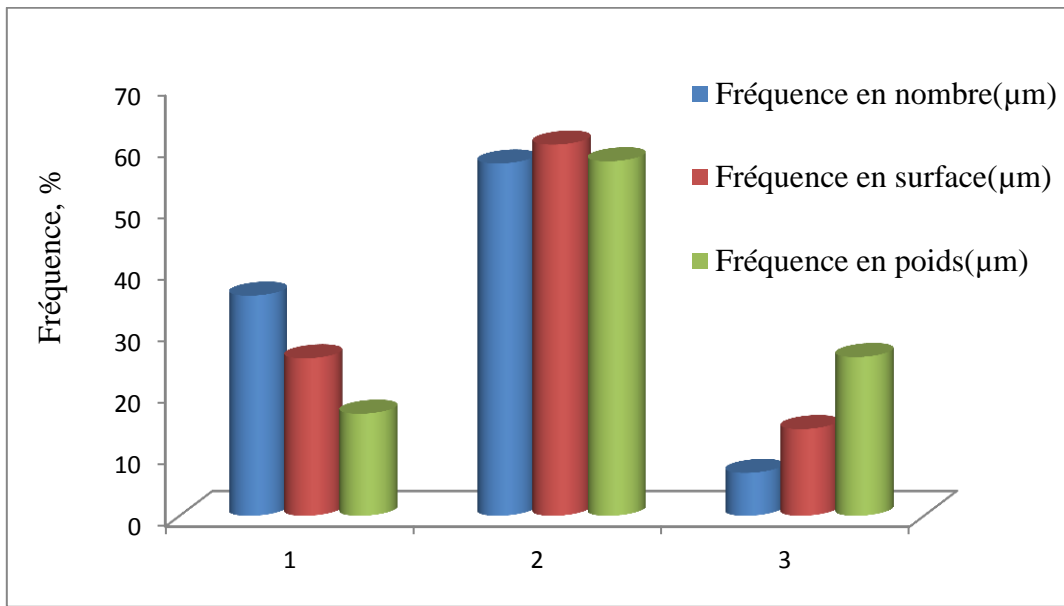


Figure 3. Histogramme de la distribution en taille de L5

## 2. La spectroscopie IR:

### 2.1. Lot 1: EC + HCTZ:

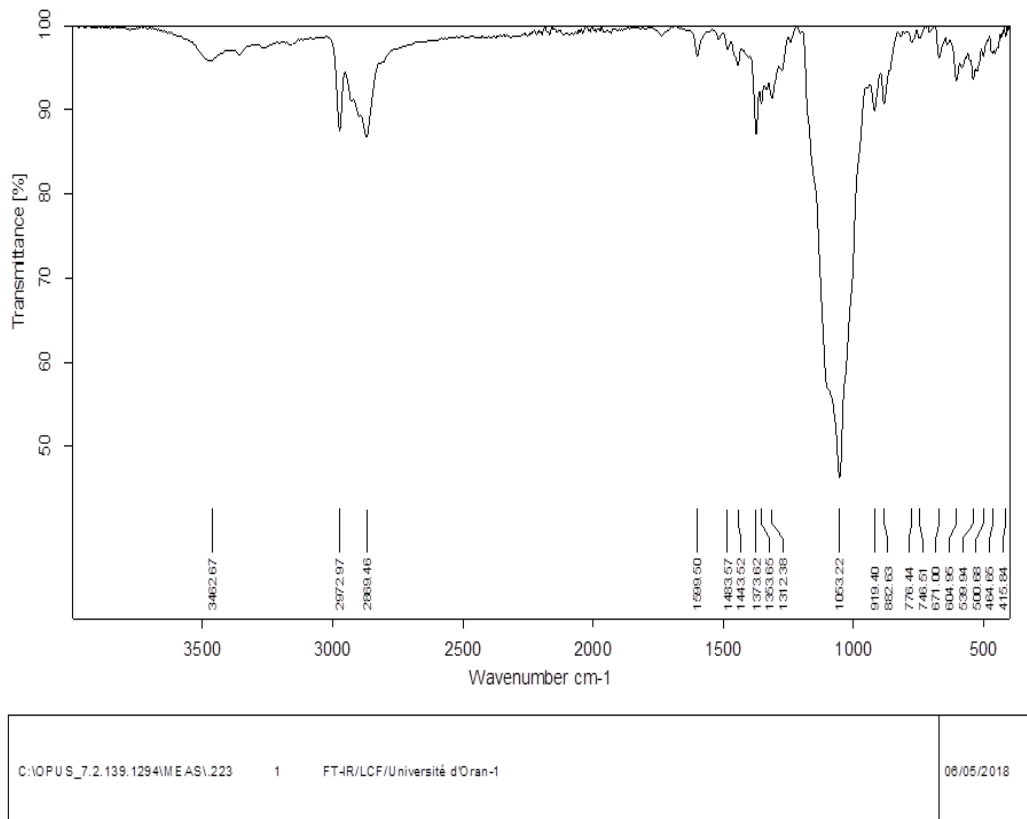
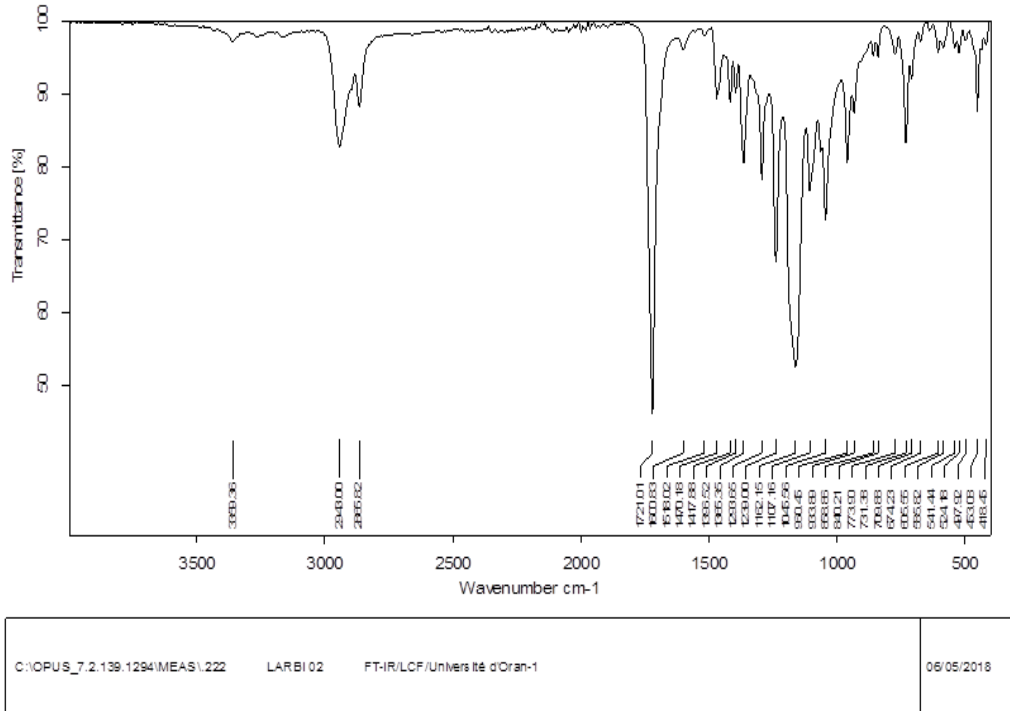


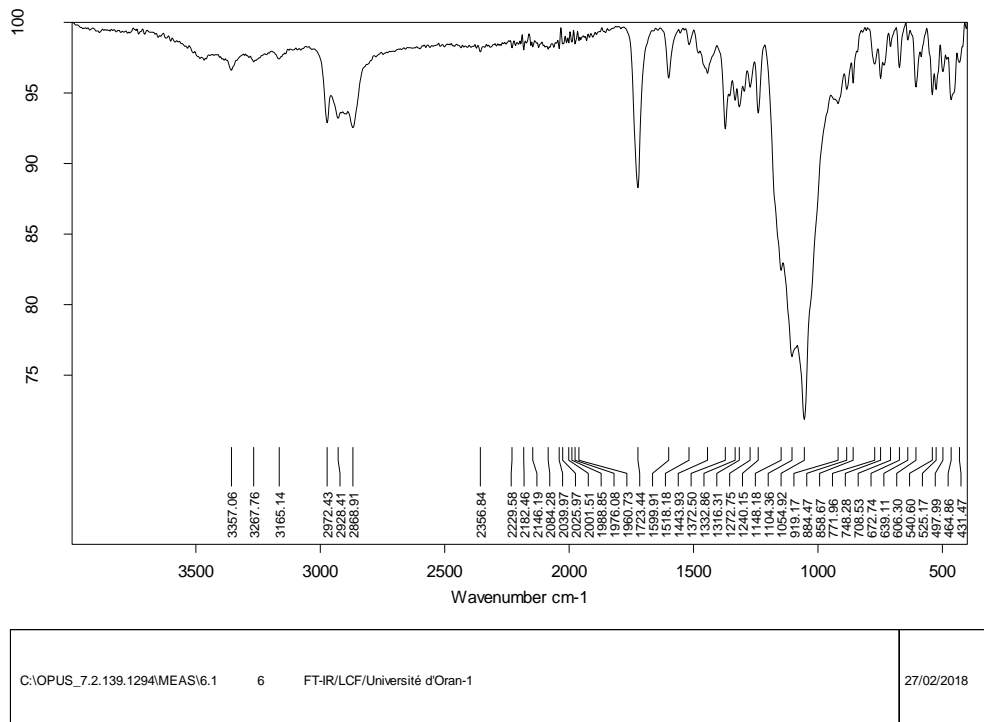
Figure 4. Spectre IR de L1

**2.2. Lot 2: PCL + HCTZ:**



**Figure 5. Spectre IR de L2**

**2.3. Lot 6: EC/ PCL/PMMA (F3) (50/25/25) + HCTZ:**



**Figure 6. Spectre IR de L6**

**2.4. Lot 7: EC/ $\beta$ CD (50/50) + HCTZ:**

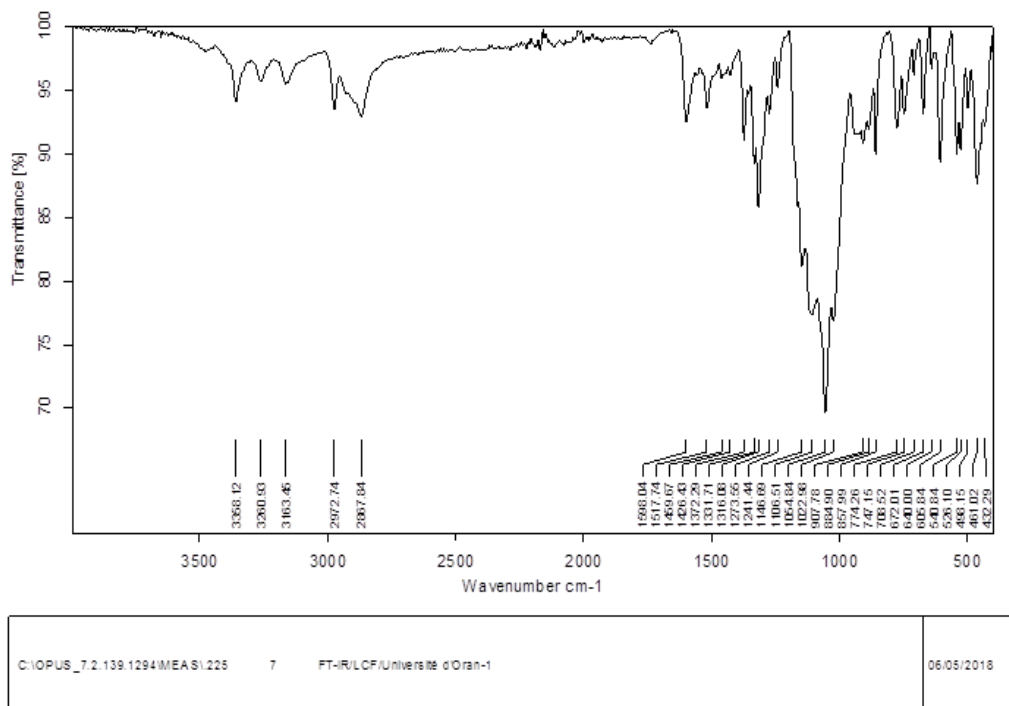


Figure 7. Spectre IR de L7

**3. La diffraction des rayons X (DRX) :**

**3.1. Poly méthacrylate de méthyle :**

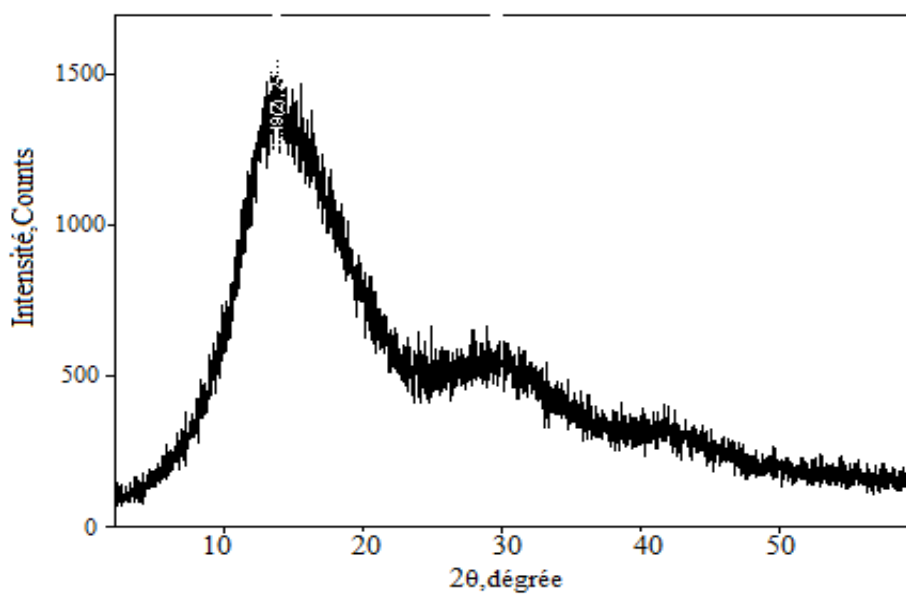


Figure 8. Le Diffractogramme des RX de PMMA synthétisé



3.2. Lot 2 : PCL + HCTZ :

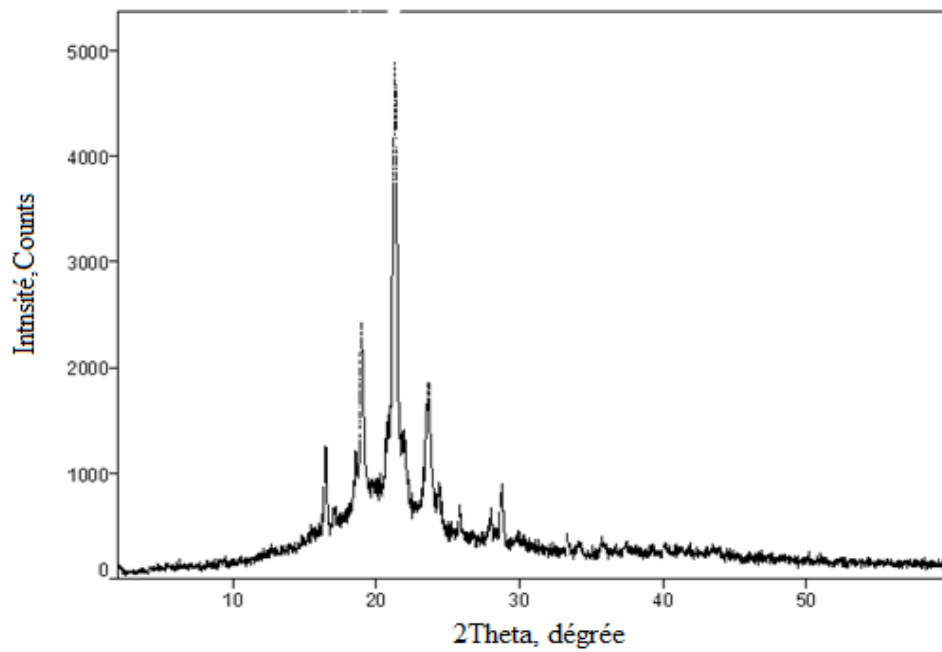


Figure 9. Diffractogramme des RX de L2

3.3. Lot 3: EC/ PCL (50/50) + HCTZ:

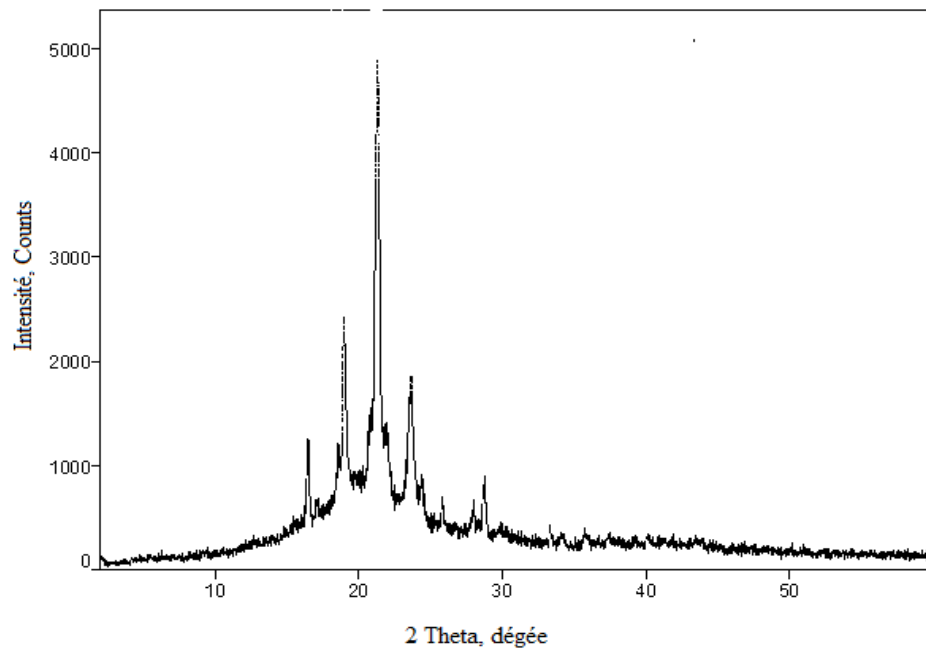


Figure 10. Diffractogramme des RX de L3

3.4. Lot 4: EC/PCL/PMMA (F1) + HCTZ:

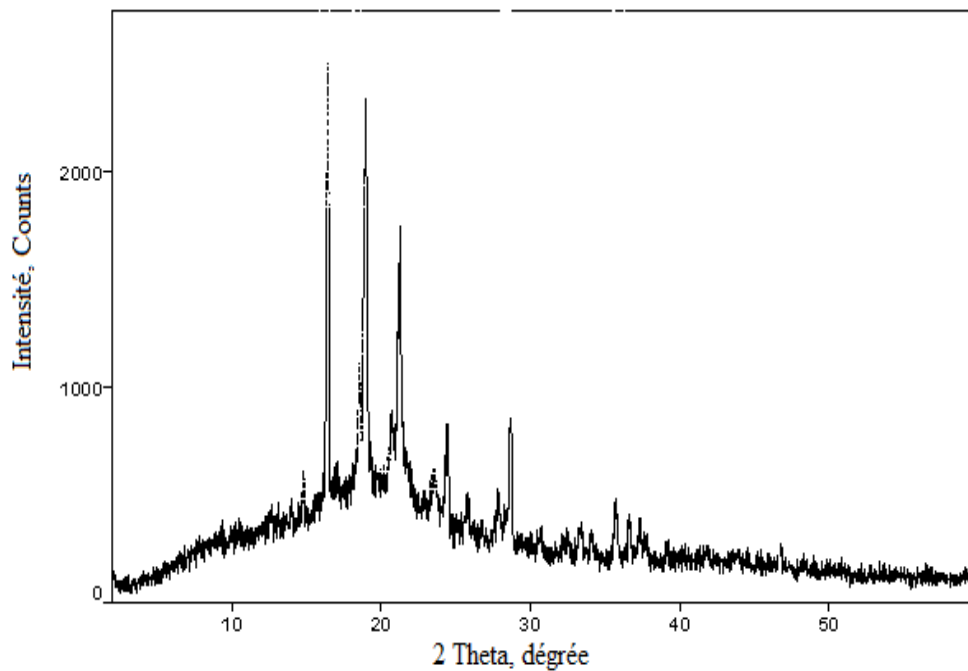


Figure 11. Diffractogramme des RX de L4

3.5. Lot 5: EC/PCL/PMMA (F2) + HCTZ:

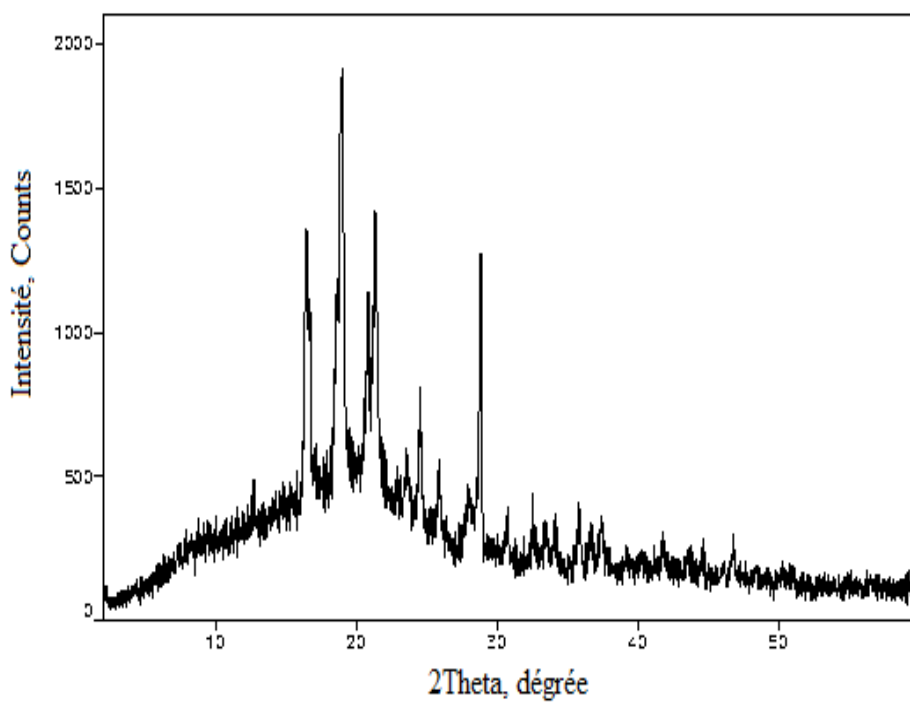


Figure 12. Diffractogramme des RX de L5

3.6. Lot 6: EC/PCL/PMMA (F2) + HCTZ:

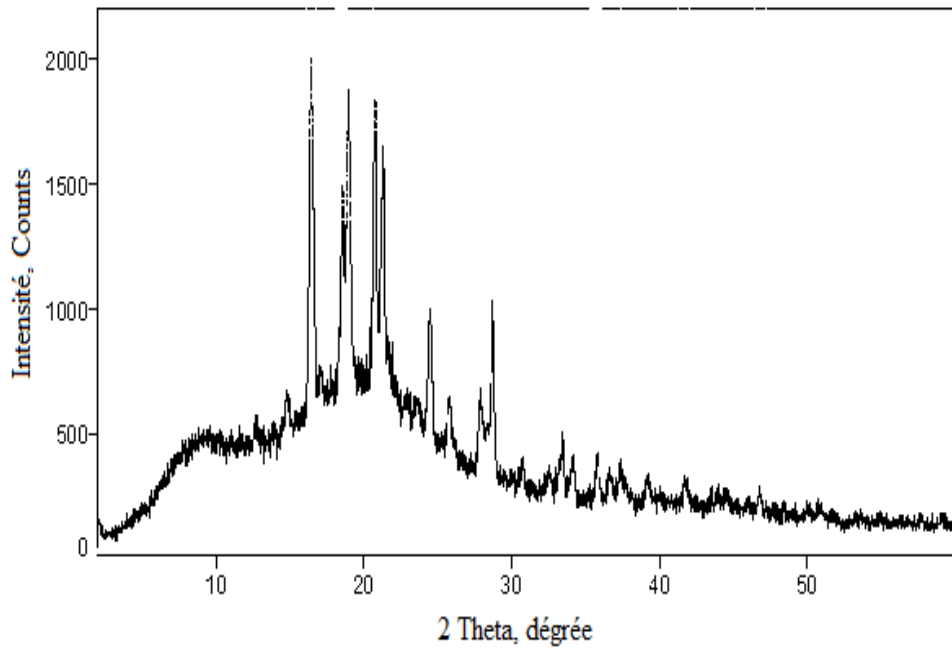


Figure 13. Diffractogramme des RX de L6

4. Modélisation de libération de H TZ à partir des microsphères :

4.1. Dans le milieu gastrique pH=1,2 :

4.1.1. Ordre Zéro :

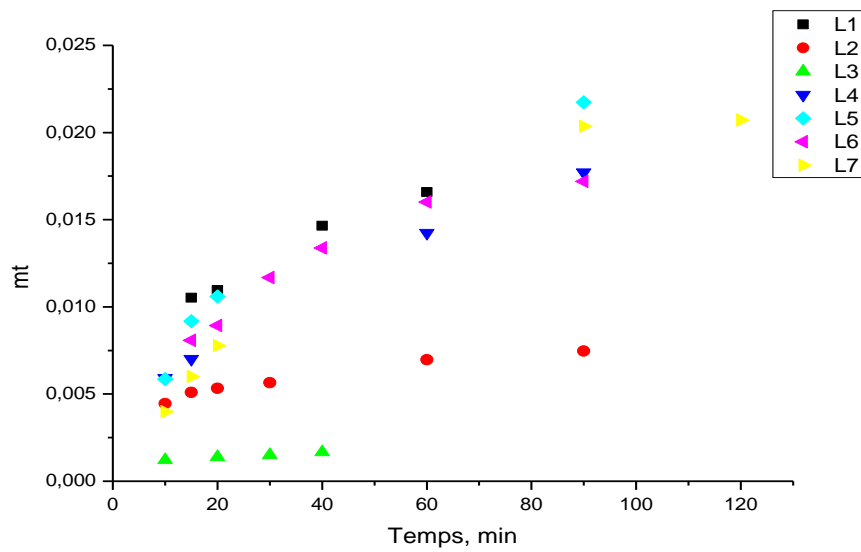


Figure 14. mt (HCTZ) en fonction de temps

4.1.2. Ordre un :

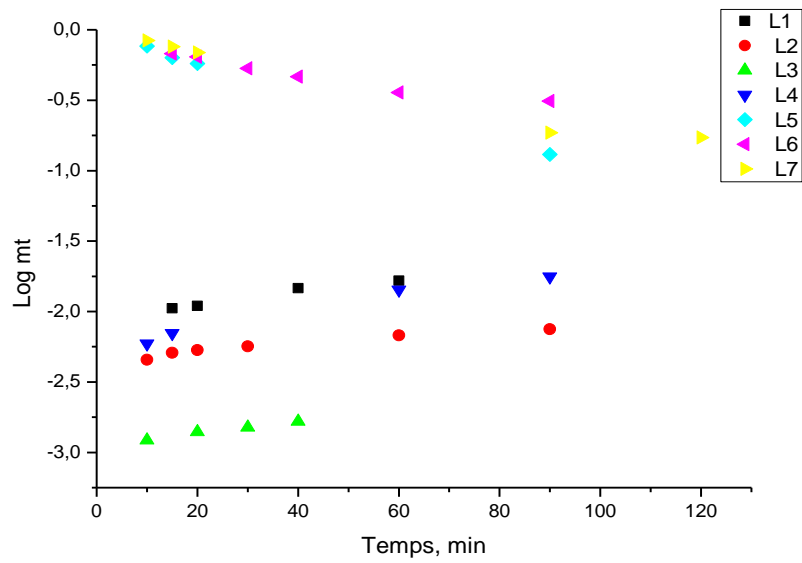


Figure 15.  $\text{Log } mt$  en fonction de temps

4.1.3. Korsemeyer – Peppas :

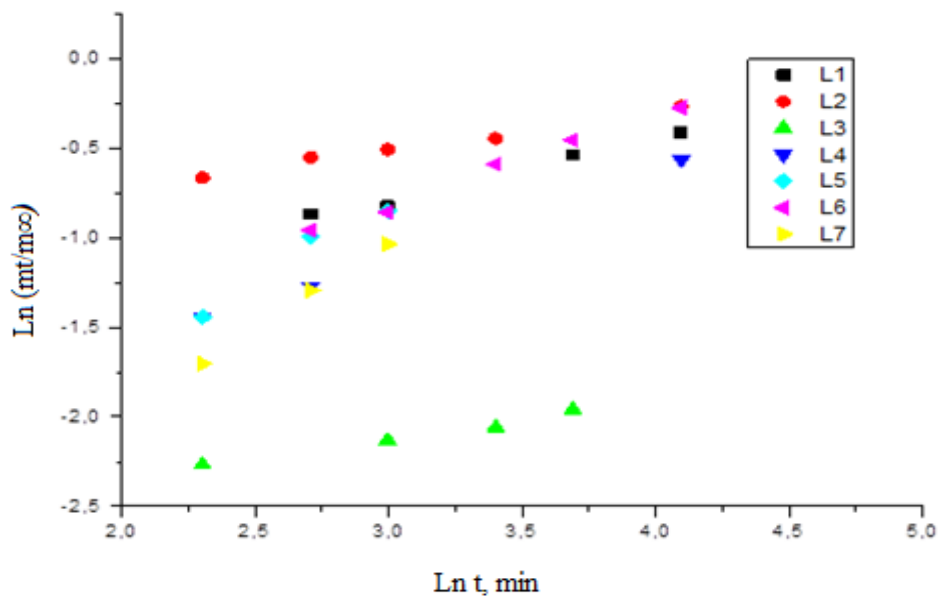


Figure 16.  $\text{Ln } (mt/m_\infty)$  en fonction de  $\text{Ln } t$

4.2. Dans le milieu gastrique pH=7,4:

4.2.1. Ordre zéro :

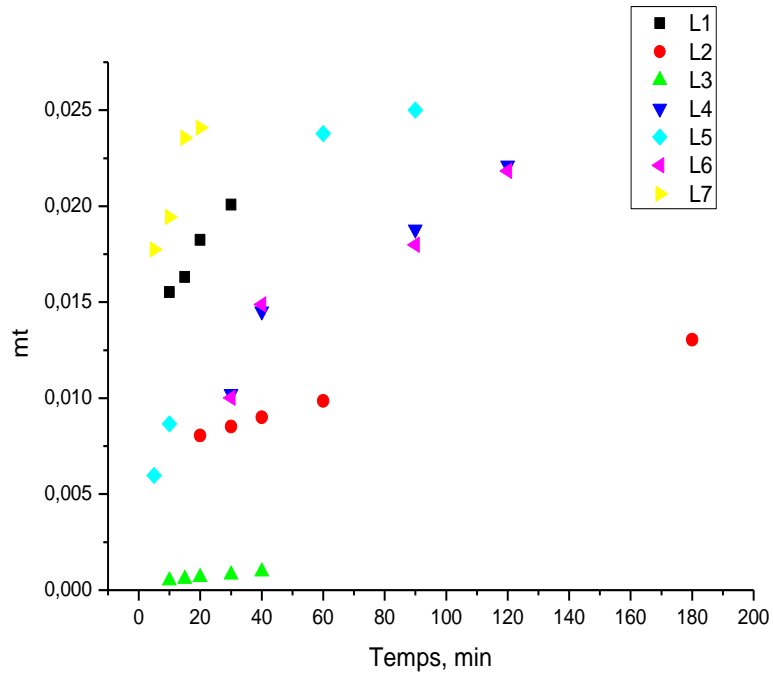


Figure 17. mt en fonction de temps

4.2.2. Ordre un :

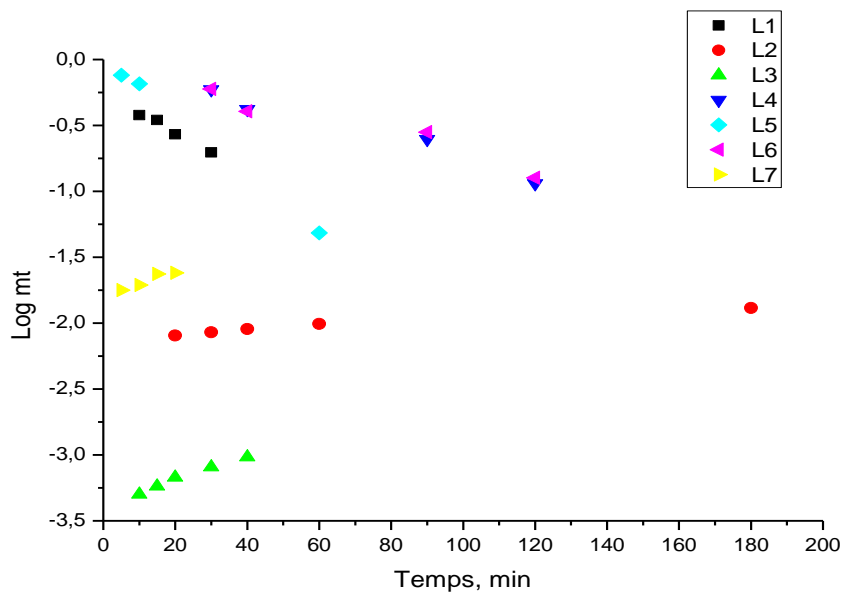


Figure 18. Log mt en fonction de temps

4.2.3. Korsemeyer- Peppas :

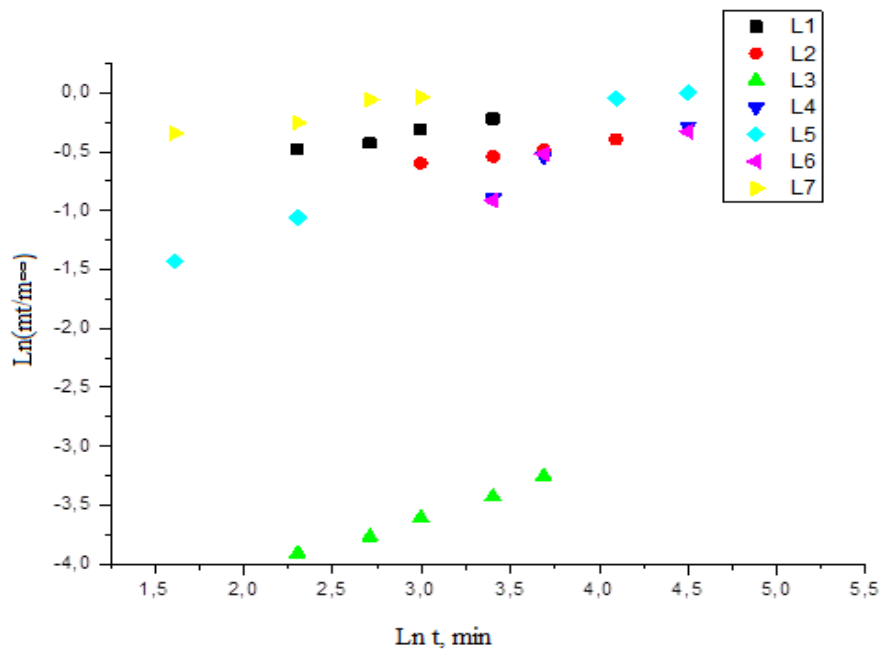


Figure 19.  $\ln (mt/m^\infty)$  en fonction de  $\ln t$

**Résumé : Microencapsulation et libération des principes actifs : l'huile essentielle de *Tetraclinis Articulata* (VAHL) (*Thuya de Berberie*) et l'Hydrochlorothiazide à partir des polymères biodégradables et biocompatibles**

Le travail réalisé dans cette étude est dirigé vers la recherche pharmaceutique, afin d'étudier la microencapsulation des deux principes actifs ; l'un est synthétique (l'hydrochlorothiazide (HCTZ)) et l'autre naturel (l'huile essentielle de *Tetraclinis Articulata*) ; à partir des matrices polymériques. Notre travail est basé sur la formulation de deux types de forme galéniques ; des microsphères contenant le HCTZ qui sont synthétisées par la méthode d'évaporation de solvant et des microcapsules de l'HE qui sont réalisées utilisant la méthode de lyophilisation. Ces formulations ont été caractérisés par la microscopie électronique à balayage MEB et microscope optique, la spectroscopie IR, DSC et DRX. Des essais de libération *in vitro* de HCTZ ont été réalisés dans deux milieux physiologiques pH=1,2 et pH= 7,4 dans le but d'étudier l'effet de la nature des matrices polymériques sur la vitesse et le taux de libération de microparticules, cette étude est enrichie par une évaluation mathématique du mécanisme de libération basant sur des modèles empiriques.

**Mots clés:** HCTZ, l'huile essentielle de *Tetraclinis Articulata*, microencapsulation, matrices polymériques, diffusion, effet retard.

**Summary: Microencapsulation and release of active ingredients: *Tetraclinis Articulata* (VAHL) essential oil (*Thuya de Berberie*) and Hydrochlorothiazide from biodegradable and biocompatible polymers**

The work done in this study is directed towards pharmaceutical research, in order to study the microencapsulation of the two active ingredients; one is synthetic (hydrochlorothiazide (HCTZ)) and the other natural (the essential oil of *Tetraclinis Articulata*); from the polymeric matrices. Our work is based on the formulation of two types of galenic forms; microspheres containing HCTZ which are synthesized by the solvent evaporation method and microcapsules of the HE which are made using the lyophilization method. These formulations were characterized by scanning electron microscopy SEM and optical microscope, IR spectroscopy, DSC and XRD. In vitro release assays of HCTZ were performed in two physiological media pH = 1,2 and pH = 7,4 in order to study the effect of the nature of the polymer matrices on the rate and rate of release of microparticles, this study is enriched by a mathematical evaluation of the releasing mechanism based on empirical models.

**Key words:** HCTZ, *Tetraclinis Articulata* essential oil, microencapsulation, polymeric matrices, diffusion, delayed effect.

**ملخص: كبسولة و تحرير مركبين حيويين: الزيت الاساسي للعرعر (*Tetraclinis Articulata*) و هيدروكلورثيازيد انطلاقا من بوليمرات قابلة للتحلل الحيوي ومتوافقة حيويًا**

يتم توجيه العمل المنجز في هذه الدراسة نحو البحوث الصيدلانية ، من أجل دراسة الكبسولة الدقيقة للمكونين النشطين ؛ واحد مصنع (هيدروكلورثيازيد (HCTZ)) والآخر طبيعي (الزيت الاساسي للعرعر (*Tetraclinis Articulata*) ؛ انطلاقا من مصفوفات بوليمرية. يعتمد عملنا على صياغة نوعين من الأشكال الصيدلانية المجهرية؛ الميكروسفير التي تحتوي على HCTZ والتي يتم تصنيعها بواسطة طريقة تبخير المذيبات و الميكروكابسيل المتضمنة للزيت الاساسي التي تم تصنيعها باستخدام طريقة التجفيف بالتجميد. تم تمييز خصائص هذه التركيبات عن طريق المسح الإلكتروني المجهر MEB والمجهر الضوئي ، التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء IR ، DSC و DRX. اجريت اختبارات تحرير HCTZ في اثنين من الوسائط الفسيولوجية pH = 1,2 و pH = 7,4 من أجل دراسة تأثير طبيعة مصفوفات البوليمر على معدل ومعدل إطلاق الجسيمات المجهرية الدقيقة ، هذه الدراسة يتم إثرائها من خلال تقييم رياضي لآلية الإطلاق على أساس النماذج التجريبية.

**الكلمات الرئيسية:** HCTZ ، الزيت الاساسي للعرعر ، الكبسولة الدقيقة ، المصفوفات البوليمرية ، الانتشار ، تأثير التأخير